М. І. Пилипенко

РАДІАЦІЙНА ОНКОЛОГІЯ

ХНМУ
2018

УДК 616-006-085.849.1(075).8
П32

Рецензенти:

В.С. Іванкова – д-р мед. наук, проф. (Національний інститут раку МОЗ України).

Д.С. Мечев – д-р мед. наук, проф. (Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика).

Затверджено вченою радою ХНМУ.
Протокол № 2 від 22 лютого 2018 р.

Пилипенко М.І.

П32 Радіаційна онкологія: навч. посібник для студентів-медиків, лікарів-інтернів, лікарів-онкологів усіх профілів. – Харків : ХНМУ, 2018. – 538 с.

У навчальному посібнику вміщені в стислій формі всі аспекти індивідуалізованого лікування онкологічних захворювань в повному їх розмаїтті з використанням сучасної радіаційної терапії, можливості якої в останні півтора десятиллітя вражають. Застосування радіаціонної терапії надається в контексті із застосуванням інших модальностей лікування злоякісних хвороб, а саме хірургії і хемотерапії.

Підкреслюється обов'язковість мультидисциплінарного розгляду хворого для прийнять відповідального рішення щодо вибору тактики його лікування. Найдетальніше розглядаються параметри радіаційного лікування.

Призначається не тільки студентам, а і лікарям – радіаційним онкологам, а також хірургам-онкологам, дитячим окологам, медичним онкологам (хемотерапевтам), клінічним ординаторам зі спеціальності «Радіологія» та курсантам зі спеціальності «Радіаційна онкологія (променева терапія)».

УДК 616-006-085.849.1(075).8

© Харківський національний медичний університет, 2018
© Пилипенко М. І., 2018

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА 5
Розділ 1. ІСТОРІЯ, СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЄ РАДІОТЕРАПІЇ 9
Розділ 2. ФІЗИЧНІ ОСНОВИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ 28
Розділ 3. РАДІОБІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ 56
Розділ 4. МЕТОДИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ 83
Розділ 5. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ 107
Розділ 6. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ НЕЗЛОЯКІСНИХ ХВОРОБ 141
Розділ 7. ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ДОРОСЛИХ 158
Підрозділ 7.1. Рак шкіри і меланома 160
Підрозділ 7.2. Рак голови та шиї 172
Підрозділ 7.3. Пухлини центральної нервової системи 200
Підрозділ 7.4. Рак груді 207
Підрозділ 7.5. Рак легені, мезотеліома і тимома 227
Підрозділ 7.6. М'якотканинні саркоми 247
Підрозділ 7.7. Рак дигестивного тракту 254
Підрозділ 7.8. Генітоуринарні пухлини 286
Підрозділ 7.9. Гінекологічні злоякісні пухлини 310
Підрозділ 7.10. Злоякісні пухлини кісток 326
Підрозділ 7.11. Хвороба Годжкіна 334
Розділ 8. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ 347
Розділ 9. НЕВІДКЛАДНА І ПАЛІАТИВНА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ 375
Розділ 10. ДОГЛЯД ХВОРОГО ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ І В ПОДАЛЬШОМУ 391
Скорочення 447
Предметний покажчик 448
Джерела 452

ПЕРЕДМОВА

Онкологічні захворювання – друга за частістю причина смерті у світі, а в деяких країнах – перша, і, незважаючи на всі заходи профілактики, кількість нових онкологічних пацієнтів щороку збільшується. У 2005 р. у світі налічувалося понад 7,6 млн випадків смерті від раку, а до 2020 р. прогнозується 10 млн випадків.

Це дуже складна проблема – рак багатогранний за проявами і велика розмаїтість його типів. Онкологія не є медичною спеціальністю, а лише концепція – жодна людина не здатна осягти весь обшир експертних знань, стосовних проблеми онкологічних захворювань. Фахівець лише може бути стурбованим певним аспектом проблеми, як, наприклад, епідеміолог, хірург, патоморфолог.

«**Радіаційна онкологія** – медична клінічна дисципліна, що використовує іонізивні випромінення (ІВ) або окремо, або в поєднанні з іншими засобами лікування хворих із злоякісними чи іншими хворобами. Вона може практикуватися як незалежна онкологічна спеціальність або бути інтегрована в більш широку медичну практику із застосуванням хемотерапевтичних засобів і цільової терапії для підсилення дії радіації в комплексному підході до забезпечення всеохопного лікування раку. Радіаційна онкологія передбачає відповідальність за діагностику, лікування, наступне ведення та підтримку онкологічного хворого» (Perez C.A., et al. Principles and Practice of Radiation Oncology, 2th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1992).

Радіаційна онкологія торкається базових принципів біології раку, біологічної дії радіації на пухлинну і нормальну тканини, а також фізичних основ лікувальної дії радіації.

Радіаційний онколог – лікар, що повинний мати знання з макро- і мікроскопічної патології та діагностичних методів визначення раку всіх локалізацій, розуміння фізики радіології, методів лікування ікс-промінням та радіоактивними ізотопами. Крім того, йому необхідно знати особливості психологічного стану пацієнта зі злоякісним захворюванням і вміти цим станом керувати. До цих вимог треба додати всебічне знання паліатив-

них заходів у безнадійних хворих. Радіаційний онколог охоплює більший обсяг онкологічної концепції, ніж будь-який інший лікар-клініцист. Отже, можна резюмувати, що радіаційний онколог працює повністю як **клінічний онколог**.

Протягом останнього десятиліття багато технологічних досягнень у царині електроніки, передових комп'ютерних технологій та програмного забезпечення радіологічної візуалізації вийшли на поле радіаційної онкології. Піонерські роботи Рентгена, Кюрі, Беккереля та інших дали дорогу методам лікування, які колись були неймовірними. Хоча основні принципи, що лежать в основі радіаційного лікування і радіобіології, не змінилися за останні 100 років, головні зусилля подальшого удосконалення застосування ІВ розвивалися таким чином, щоб максимально поліпшити загальні результати променевої терапії (ПТ) і звести до мінімуму шкідливі ефекти. Нині понад дві третини всіх онкологічних хворих отримують променеве лікування їх хвороби.

Методи і засоби радіаційного лікування, що пройшли випробування часом, включають: прискорене фракціонування і гіперфракціонування; інтерстиційну брахітерапію; внутріпросвіткову брахітерапію; нові джерела для брахітерапії, такі як іридій-192, йод-125 і паладій-103; стереотаксичну ПТ; радіохірургію; комбіноване лікування пухлин і використання ПТ як засобу органозбереження. Деякі методи радіаційного лікування, такі як інтраопераційна ПТ, брахітерапія високої потужності дози, нове покоління засобів і методів сенсибілізації клітин, радіоімунотерапевтичні сполуки і модифікатори біологічної відповіді продовжують випробуватися.

Серед основних досягнень, які відбулися за останню чверть століття, був прогрес у розробці методів лікування зі збереженням органів. Багато пацієнтів з саркомами м'яких тканин кінцівок лікували за допомогою ампутації, бо саркоми вважалися радіорезистентними пухлинами, виліковними тільки за допомогою агресивної хірургії. В даний час більшість таких пацієнтів лікують з більш обмеженим хірургічним втручаннями з подальшою ад'ювантною ПТ.

Більшість хворих на рак груді ранніх стадій лікували за допомогою радикальної мастектомії з або без ад'ювантної ПТ. Сьогодні великий відсо-

ток цих пацієнток лікується зі збереженням органа завдяки неоад'ювантній ПТ. Більшість пацієнтів з пізніми стадіями раку гортані лікували тотальною ларингектомією з або без післяопераційної ПТ. В даний час багато з цих пацієнтів можуть мати гортані збереженими завдяки локальній ПТ, а ларингектомія стала процедурою порятунку.

Інші приклади включають збереження ока в пацієнтів з очними меланомами або ретинобластомами, збереження прямої кишки і ануса у хворих з аденокарциномою прямої кишки або плоскоклітинними карциномами заднього проходу, збереження потенції після лікування раку передміхурової залози і збереження сечового міхура за допомогою комбінованої радіотерапії з хемотерапією. Одночасно приділяється велика увага питанню якості життя з великим акцентом на зведенні до мінімуму впливу лікування на нормальні тканини. Слід зауважити, що деякі з найбільш важливих поліпшень якості лікування раку прийшли не обов'язково від кращих технологій, але через кращу освіту і більшу спільність зусиль між спеціалістами.

Отже, радіаційна онкологія є динамічною спеціальністю, що базується на передових досягненнях у доставці випромінення і передових технологіях візуалізації. Радіаційні онкологи, щоб включити ці досягнення в дизайн лікування своїх пацієнтів, використовують безшовну інтеграцію потоку зображень у планування лікування. Зображення та дозиметричні дані збираються для підтвердження, запису та перевірки точності доставки, а також можливості при необхідності внести зміни.

«Це захоплюючий час в радіаційній терапії. Кожний новий пацієнт є для команди радіаційної онкології новим завданням оптимізації лікування, тобто доставки високої і ефективної дози до мішені й одночасно мінімізації небажаних сторонніх ефектів» (D. I. Thwaites, D. Verellen, 2010).

Але ПТ – це метод лікування не тільки онкологічних захворювань. На жаль, наразі в клінічній практиці ПТ стала невиправдано рідко використовуватися для лікування таких захворювань, як хірургічна інфекція (паранихії, гідраденіти, фурункули, карбункули, абсцеси, інфільтрати, флегмони, флебіти, панкреатити), післяопераційні ускладнення (післяопераційний паротит, гнійні ранові процеси, анастомозити), низка неврологічних захворювань (неврити лицевого, трійчастого, під'язичного, сідничного та інших

нервів, радикуліти, фантомні болі, невралгії), артрити і бурсити будь-якої локалізації, особливо в ділянці п'яткової шпори та інші. Таке ігнорування ефективного і абсолютно безпечного способу лікування названих неонкологічних захворювань можливо пов'язане з боязню радіації. Свого часу негативну роль в цьому відіграла ейфорія від успіхів антибіотикотерапії і гормонотерапії, яка, природно, в подальшому повною мірою не виправдалася, оскільки всі проблеми ці засоби терапії не вирішили. Не можна також зняти провину з радіологів за пасивність у пропагуванні способу лікування, який дає дивовижний медичний і економічний ефект, здатного в короткий термін без ускладнень позбавити хворого від тяжких страждань.

Розраховано, що для забезпечення радіаційним лікуванням онкологічних хворих, які його потребують, у системі онкологічної допомоги має бути щонайменше 1 апарат для дистанційної радіотерапії на 200 000 населення. Бюджет не кожного суспільства в змозі фінансувати придбання такої кількості радіотерапевтичних установок, надто сучасних. Але є дефіцит не тільки лише апаратів – кожний з них потребує кваліфікованих спеціалістів (радіаційних онкологів, медичних фізиків, технологів-радіотерапевтів, медсестер радіаційної онкології та інженерів з обслуговування). На жаль, приплив у радіаційну онкологію молодих лікарів недостатній.

Винагорода радіаційного онколога полягає в тому, що він бачить пацієнта, якого вилікував і який повернувся до нормального життя, працює і бере активну участь у житті суспільства.

Розділ 1. ІСТОРІЯ, СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЄ РАДІОТЕРАПІЇ

Історію променевої терапії можна простежувати від листопада 1895 р., коли Вільгельм Конрад Рентген описав новий вид променів. До того часу основи для відкриття ікс-променів були закладені вченими кінця XIX ст., які вже мали знання відносно електричного струму, магнетизму і електричних ефектів у газах при низькому тиску. Вони експериментували в цих напрямках протягом кількох років і цілком можливо, що ікс-промені були відкриті ними, але без розуміння цього факту.

Описані В. Рентгеном ікс-промені та відкриття в 1896 подружжям Кюрі радію, який виявився джерелом проміння, подібного до ікс-променів, каталізували революцію нової лікувальної технології в медицині. Майже відразу ж були визнані біологічні ефекти ікс-проміння, і в січні 1896, як стверджує E.H. Grubbe (1), перший пацієнт лікувався ікс-променями від поширеної карциноми грудної залози з результатом об'єктивного зменшення розміру пухлини і суб'єктивного зменшення болю і дискомфорту. У1899 р. був вилікуваний ікс-променями хворий на рак шкіри. Після цього клінічна променева терапія до початку 1920-х проходила період росту, протягом якого було зроблено досить багато істотних досягнень, але методи і результати були непослідовні і часто невідтворювані. Технологічні досягнення накопичувалися швидше, ніж отримувалися базові знання біологічної дії ікс-променів. Ікс-променева трубка з піковою енергією 140 кеВ була створена Куліджем у1913 р., а в 1922 р. стали доступними ікс-промені з енергією 250 кеВ для «глибокої променевої терапії».

Визнання цінності променевої терапії в лікуванні злоякісних захворювань і початок клінічної радіаційної онкології сталися на Міжнародному конгресі онкології в Парижі 1922 р., коли H. Coutard і співавт. надали докази, що поширений рак гортані може бути вилікуваним без катастрофічних наслідків лікування. У 1934 р. H. Coutard розробив схему фракціонування опромінювання, яка залишається основою променевої терапії і донині.

Радій у трубочках з 1910 р. дав початок брахітерапії в лікуванні злоякісних пухлин різних анатомічних ділянок.

З часом радіаційна терапія стає більш точною і відтворюваною, поліпшуються планування лікування і системи доставки. На початку 1932 р. було зроблено перший важливий крок у розширенні технологічних можливостей радіаційної терапії глибоких пухлин зі зменшенням тяжких ускладнень лікування – в медичне застосування були впроваджені ікс-променеві генератори на 800 кеВ. У 1951 р. у клініці Саскачевана (Канада) був введений в клінічну практику перший телегамматерапевтичний апарат з Co-60 (1,25 МеВ), виготовлений фірмою Atomic Energy of Canada Limited (AECL). Розвиток телегамматерапії швидко пішов далі. У 1954 р. в Мічиганському університеті стає в експлуатацію перша установка телегамматерапії з обертовою головкою. Того ж часу до радію-226 брахітерапію доповнили радіонукліди кобальт-60, цезій-137, іридій-192 і йод-125. Продовжувалось зростання знань фізики променевої терапії, радіаційної біології і клінічного планування лікування.

Під час Другої світової війни два генератори Ван де Граафа на 2 МеВ були побудовані для контролю сталевих листів суден у військово-морському флоті. Після війни генератори були передані один у Військово-морський госпіталь США в Батезді, а інший в онкологічну лікарню Філадельфії. За допомогою цих машин були отримані знання і досвід щодо дозиметрії і планування лікування на лінійних прискорювачах.

Таким чином закладався фундамент ери технології променевої терапії високих енергій. У 1957 р. Фонд Доннера (США) передав 10 генераторів Ван де Граафа на 2 МеВ різним установам США, щоб оцінити їх значення в лікуванні раку. Ставився акцент на високі енергії в галузі радіаційної онкології. Отриманий досвід був ретельно оцінений фізиками і реалізований в основах біологічних принципів лікування раку, що стали основою для сучасної радіаційної онкології.

У 1960-х роках був розроблений терапевтичний циклотрон для прискорення протонів і альфа-частинок, але його використання не дало економічної ефективності. Виникли також непевності щодо точної доставки піка Брегга в центр мішені вздовж струменя протонів.

У 1949 р. L. Leksell, шведський нейрохірург, розробив концепцію радіохірургії на основі своїх знань і досвіду в стереотаксичній нейрохірургії.

Він припустив, що для ексцизій уражень головного мозку і лікування інших неврологічних розладів замість механічних зондів можуть бути використані вузькі струмені іонізивного випромінення. Після експериментів з різними рамами та джерелами випромінення, Leksell і його колега Larsson почали використовувати як джерела кобальт-60. Перший Гамма-ніж, встановлений 1968 р. у лікарні Стокгольма (Швеція), містив 179 джерел. 1987 р. в університеті Піттсбурга (США) Гамма-ніж третього покоління мав 201 джерело. Джерела спрямовувались через коліматор у вигляді шолома. Це були перші променеві апарати для стереотаксичної радіохірургії (СТРХ).

Перші модифіковані під СТРХ лінійні прискорювачі (ЛП) були застосовані для клінічного використання протягом 1970-х років і на початку 1980-х. Модифіковані ЛП використовували високі дози вузьким струменем фотонів, колімованих багатостулковою діафрагмою, змонтованою як пристрій на ЛП. ЛП дешевші, ніж циклотрони і Гамма-ніж, тому вони стали всесвітньо популярною альтернативою в лікуванні артеріовенозних мальформацій і пухлин головного мозку.

Самою сучасною віхою в історії СТРХ стала розробка в 1987 р. системи КіберНіж. Перше лікування КіберНожем відбулося 1994 р. в Медичному центрі Стенфордського університету (Stanford, CA). Ідеологом створення КіберНожа був нейрохірург і радіаційний онколог R. Adler, який з командою інженерів, нейрохірургів та інших фахівців спроектував закріплений на руці робота ЛП, здатний доставляти високу дозу перехресними струменями фотонів через кілька змінного розміру коліматорів. Навігаційне прицілювання струменями здійснювалося комп'ютерною системою, що працює під контролем зображень мішені в реальному часі безпосередньо при проведенні сеансу опромінювання. Пацієнтам для краніальних лікувань КіберНожем для іммобілізації необхідна тільки маска Aquaplast або форма Vac-Lock у випадках екстракраніальних локалізацій пухлин. Система КіберНіж знаменувала нову епоху стереотаксичної ПТ, яка уможливила ескалацію фракційної дози в мішені, що скорочувало термін лікування і підвищувало ефективність курсу ПТ з одночасним зменшенням ризику тяжких ускладнень. Крім того, це був крок технологічного об'єднання ПТ з радіологічними зображеннями мішені в одному процесі під управлінням обчислювальної техніки.

Радіаційні онкологи, щоб підвищити прецизійність доставки опромінювання, використовують безшовну інтеграцію потоку зображень у процес планування ПТ. Зображення та дозиметричні дані збираються для підтвердження, запису та перевірки точності доставки, а також дозволяють слідкувати за положенням мішені в реальному часі й при необхідності вносити корегувальні зміни.

Методи ПТ, які пройшли випробування часом, включають прискорене фракціонування і гіперфракціонування, афтелодинг-брахітерапію, нові джерела для брахітерапії, такі як іридій-192 і йод-125, стереотаксичну ПТ і радіохірургію, комбіноване лікування пухлин різних локалізацій і використання ПТ як засобу органозбереження. Серед новітніх методів ПТ можна назвати модульовану за інтенсивністю ПТ (МІПТ), об'ємномодульовану ПТ (ОМПТ), стереотаксичну радіохірургію (СТПТ), стереотаксичну ПТ тіла (СТПТТ) і томотерапію (ТПТ). Променева терапія під контролем зображень (ПТКЗ) забезпечує точний моніторинг мішені в режимі реального часу, що дозволяє використовувати автоматичну корекцію підведення струменя при рухах хворого. На основі інформаційної підтримки зображеннями створена стратегія корекції рішень щодо геометричних непевностей. Чотиривимірні методи лежать в основі стратегії боротьби з рухом органів. Створені поєднані методи дозиметрії in vivo і на фантомі для перевірки забезпечення гарантії комплексного лікування. Паралельно розвиваються методи доставки опромінення під супроводом зображення і для конкретних програм брахітерапії. ІТ-системи для променевої терапії, зокрема онкологічні інформаційні системи (ОІС) і системи планування лікування (СПЛ), продовжують розширюватися і ускладнюватися, щоб впоратися з досить значними обсягами інформації, необхідними для створення кращих моделей оптимізації лікування і переходу до більшої інтеграції всіх необхідних функцій процесу та забезпечення більшої ефективності роботи.

У 1950–60-і роки були розпочаті дослідження комбінованого способу лікування раку з використанням хемотерапевтичних засобів як ад'ювантів радіотерапії. Уже перші результати таких досліджень показали, що подальші зусилля в цьому напрямку виправдані.

Останні два десятиліття відмічені значними успіхами в променевому лікуванні раку з реалістичним терапевтичним завданням радикального лікування більшості пацієнтів. Багато поширених форм онкологічних захворювань можуть бути ефективно полегшені з продовженням комфортного життя зі значним рівнем якості. Саме ПТ з використанням усіх її технологічних досягнень істотно збільшила виліковність багатьох форм онкозахворювань. Більш широке використання ПТ при деяких ракових захворюваннях є результатом двох факторів: (а) розробка нових показань до ПТ і (б) освіта лікарів щодо корисності ПТ.

У США в останні 50 років було досягнуте істотне збільшення загальної п'ятитирічної виліковності раку з 20% до майже 60%. Рівень п'ятитирічної виліковності при окремих видах пухлин у 1950 р. і 2000 р. становив відповідно: грудей – 50 і 80%, ободової і прямої кишки – 40 і 85%, легені – 5% і 15–20%, простати – 40 і 80%, хвороби Годжкіна – 50% і більше 90%, шийки матки – 40 і 80%, матки (ендометрій) – 80% і більше 90%, сечового міхура – 30 і 50%, голови і шиї – 30 і 60% і стравоходу – 2 і 15%. Багато що з цього було пов'язано як із розширенням кола методів у самій променевій терапії, так і новим акцентом на її інтеграції з хемотерапією і хірургією. Але, мабуть, щонайістотніший внесок в піднесення ролі саме променевої терапії у виліковності злоякісних пухлин зроблено новими способами радіологічної візуалізації (КТ, МРТ, ПЕТ), які надають інформацію високого просторового і тканинного розрізнення щодо перфузії, біохімічних і енергетичних процесів у тканинах. Похідними цих досягнень стали рання діагностика пухлин, точне їх стадіювання, точне визначення меж опромінюваної мішені, кращий захист нормальних тканин, кращий вибір методу лікування і точніша оцінка досягнутого результату лікування.

В цілому історія фізики в променевій терапії – це історія удосконалення локалізації дози у просторі й часі. Прогрес, досягнутий у цій царині, дійсно видатний. Мантра медичної фізики про концентрацію дози в об'ємі пухлини і якомога більше щадіння здорових тканин оточення стала успішною і спричинилась до відмінностей у тому, як ми наразі плануємо, оптимізуємо і спрямовуємо опромінення. Зараз стало можливим спрямування дози високої концентрації з просторовою точністю в межах 1–2 мм і точністю за вели-

чиною дози в межах 2%. Дози опромінення здорових тканин істотно зменшені завдяки поліпшенню їх геометричного формування. Поєднуючи ці досягнення з радіобіологічними відмінностями відновлення нормальних і пухлинних клітин, нині ми здатні надати променеву терапію, що клінічно контролює пухлину з одночасним запобіганням ураженню нормальних тканин.

Удосконалення в радіотерапії витікають із кількох основних напрямків:

1. Поліпшення інструментів діагностики та скринінгу для раннього виявлення пухлини та підвищення обізнаності щодо неї, що яскраво демонструється успіхами в ранній діагностиці раку груді на ґрунті технологій скринінгу, використанні простатспецифічного антигену для діагностики раку передміхурової залози та появі нових пухлинних маркерів.

2. Міждисциплінарний зв'язок між хірургами, радіаційними онкологами, терапевтичними онкологами, гінекологічними онкологами, дитячими онкологами, радіологами-діагностами та патологоанатомами, що забезпечує інтегрований мультимодальний підхід до лікуванні раку; це чітко показано на прикладі комбінації передопераційної променевої терапії з безперервною інфузійною хемотерапією, з подальшим більш консервативним хірургічним методом резекції карциноми прямої кишки.

3. Більш тісна взаємодія між лікарями і науковцями в галузі фундаментальних наук, яка прискорила передачу клінічно корисних біомедичних відкриттів до ліжка хворого.

4. Поява нових ефективних засобів хемотерапії раку і акцент терапевтичної онкології на комбіноване лікування.

Стан надання медичної допомоги онкологічним хворим, особливо в галузі радіаційної онкології, залежить від фінансових міркувань. Проте висока якість досліджень фундаментальних і клінічних наук і розвиток нових технологій, спрямованих на поліпшення місцевого контролю пухлин і зниження ускладнень, служать меті розширення доступу радіаційної онкології для всіх пацієнтів і до вищої якості медичної допомоги.

Радіаційна онкологія стоїть на порозі неймовірних перспектив, надій і здійснень. Це уможливлюється лідерством та мудрістю самовідданих клініцистів у галузі радіаційної онкології, талановитістю і ретельністю біологічних дослідників та основних вкладників – фізиків променевої терапії.

ВЧЕНІ, НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ ДОРОБКИ ЯКИХ СТАЛИ НАРІЖНИМИ ДЛЯ СУЧАСНОЇ РАДІОТЕРАПІЇ

Вільгельм Конрад Рентген

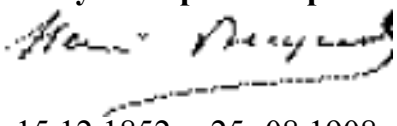
27. 03.1845 – 10.02.1923
Німецький фізик. У1895 р. відкрив нове випромінення – **ікс-промені**.
За це відкриття **був нагороджений першою Нобелівською премією**

Народився 27 березня 1845 у місті Ленепе (Німеччина). Вільям був єдиною дитиною в родині. Навчався в політехнічному інституті в Цюріху, а потім був професором фізики в університетах Страсбурга (1876–1879), Гессена (1879–1888), Вюрцбурга (1888–1900) і Мюнхена (1900–1920). У 1900 очолив кафедру фізики університету Мюнхена – останнього місця його роботи. В сферу його наукових інтересів входили дослідження еластичності і питомої теплоємності речовин, теплопровідності кристалів, поглинання тепла газами і п'єзоелектрики. У 1895 експериментував з електричним струмом у частково вакуумованій скляній трубці англійського фізика Крукса. Одного разу ввечорі він помітив, що коли трубка вмикалася, шматок ціаноплатинового барію, який лежав поряд, починав світитися. Він припустив, що катодні промені в трубці при ударі в скло її стінки генерують невідоме, проникне через скло проміння, яке викликає флуоресценцію хімічної речовини. В подальших дослідженнях він зміг досконально вивчити властивості виявленого ним таємничого проміння, результати досліджень описати і розіслати всім визначним фізикам того часу. Це випромінення, зважаючи

на його нез'ясовану природу, він назвав ікс-променями. В довершення Рентген зробив перші анатомічні знімки руки його дружини, чим започаткував новий метод діагностики в медицині.

Нобелівська премія
1903 р.

Антуан Анрі Беккерель



15.12.1852 – 25. 08.1908

Французький фізик. У 1903 разом з П'єром Кюрі і Марією Склодовською-Кюрі нагороджений Нобелівською премією за відкриття природного явища, яке отримало назву **радіоактивність**

Беккерель народився в Парижі в сім'ї вчених. Здобув наукову освіту в Політехнічній школі й інженерну освіту в Національній школі мостів і шляхів. У1889 став членом Французької академії наук.

У 1896 р. Беккерель під час робіт з дослідження фосфоресценції солей урану загорнув флюоресцентний матеріал – уранілсульфат калію в непрозорий матеріал разом з фотопластинками з тим, щоб приготуватися до експерименту, що вимагав яскравого сонячного світла. Проте до здійснення експерименту Беккерель виявив, що фотопластинки повністю засвічені. Ця обставина спонукала його детально дослідити природу чинника, який «засвітив» фотопластинки, загорнуті в непроникний для світла матеріал. Дослідження були виконані разом з П'єром Кюрі і Марією Склодовською-Кюрі. Результатом стало відкриття випромінювання солями урану випромінення, за властивостями подібного до ікс-променів, щойно відкритих Вільгельмом Рентгеном. За пропозиції Марії Кюрі явище спонтанного випромінювання речовиною проникного проміння дослідники назвали **радіоактивність**, за відкриття якого Анрі Беккерель разом з П'єром і Марією Кюрі були відзначені 1903 р. Нобелівською премією з фізики.

На честь Анрі Беккереля одиниця кількості радіоактивної речовини названа *беккерель* (Бк). Також його ім'ям названі кратер на Місяці, кратер на Марсі і один астероїд.

Марія Склодовська-Кюрі

07. 11.1867 – 04.07.1934
французький фізик, хімік, педагог,
громадська діячка

Марія виховувалася в сім'ї, де наукова робота була в пошані. Її батько викладав фізику в гімназії, а мати, поки не захворіла на туберкульоз, була директором гімназії. Мати Марії померла, коли дівчинці було одинадцять років. Блискуче вчилася і в початковій, і в середній школі. Російський хімік Дмитро Менделєєв був другом її батька. Через бідність сім'ї і заборону на вступ жінок до Варшавського університету Марія не могла отримати освіту в Польщі. Зі своєю сестрою Бронею вони вирішили, що Марія протягом п'яти років працюватиме гувернанткою, щоб дати можливість сестрі закінчити медичний інститут, після чого Броня візьме на себе витрати на вищу освіту сестри. Броня здобула медичну освіту в Парижі і, ставши лікарем, запросила сестру до себе. У віці 24 років, залишивши Польщу (1891), Марія Склодовська вступила до факультету природничих наук Паризького університету (Сорбонни). У 1893, закінчивши курс першою, Марія отримала ступінь ліценціата з фізики Сорбонни. Через рік вона стала ліценціатом з математики, закінчивши рік другою.

У 1894 Марія Склодовська зустріла П'єра Кюрі. П'єр був керівником лабораторії в Муніципальній школі промислової фізики і хімії. Марія і П'єр через рік одружилися. Це відбулося незабаром після того, як П'єр захистив докторську дисертацію. Перша їхня донька Ірен народилася в 1897 р.

У 1896 Анрі Беккерель виявив, що уранові сполуки випромінюють проникне випромінення. Зачарована загадковим явищем, Марія вирішила разом з П'єром Кюрі приєднатися до Беккереля для вивчення цього випромінення. За відкриття явища випромінювання речовиною невидимого проміння і вивчення його властивостей, які виявилися аналогічними тим, які мали ікс-промені Рентгена, Марію разом з Беккерелем і П'єром Кюрі було відзначено Нобелівською премією з фізики.

Незабаром Марія зробила набагато важливіше відкриття: уранова руда, відома під назвою уранової смоляної обманки, випускає сильніше випромінення, ніж сполуки урану і торію. Вона висловила припущення, що в урановій смоляній обманці міститься ще не відкритий і сильно радіоактивний елемент. Навесні 1898 вона повідомила про свою гіпотезу і про результати експериментів Французькій академії наук. У липні і грудні 1898 Марія і П'єр Кюрі оголосили про опосередковане відкриття двох нових елементів, які були названі ними полонієм (на честь Польщі – батьківщини Марії) і радієм. Для підтвердження свого відкриття вони вирішили екстрагувати елементи з уранової смоляної обманки. Протягом чотирьох років Кюрі працювали в примітивних і шкідливих для здоров'я умовах.

У вересні 1902 Кюрі оголосили про те, що їм вдалося виділити одну десяту грама хлориду радію з кількох тонн уранової смоляної обманки. Ця фантастична речовина привернула увагу всього світу. Визнання і нагороди за його відкриття прийшли до подружжя Кюрі майже одразу. Але тільки 1911 р. Нобелівський комітет прийняв рішення відзначити Марію Нобелівською премією з хімії за відкриття і виділення радію.

Завершивши дослідження, Марія Кюрі написала докторську дисертацію. Робота називалася «Дослідження радіоактивних речовин» і була представлена в Сорбонні в червні 1903 р. На думку комітету, що присудив Кюрі науковий ступінь, її робота була найбільшим внеском у науку, будь-коли зробленим докторською дисертацією. Робота з радіоактивними речовинами відчутно

позначилася на здоров'ї Марії Кюрі. У період з 1923 по 1930 Марії було зроблено чотири операції на очах, які в підсумку відновили їй зір. Померла Марія Склодовська-Кюрі 4 липня 1934 р. від гострої злоякісної апластичної анемії, яку спричинило переродження кісткового мозку внаслідок хронічної променевої хвороби. У медичному висновку професор Рего написав: *«Мадам Кюрі може вважатися однією з жертв тривалого поводження з радіоактивними речовинами, які відкрили її чоловік і вона сама».*

Ховали Марію Кюрі з особливою обережністю. Дерев'яну труну помістили у свинцеву, а ту в ще одну дерев'яну. Коли в 1995 р. останки видатного науковця переносили в Пантеон, заміри рівня радіації внутрішньої труни показали, що він у 30 разів перевищує фонові показники.

Марії Склодовській-Кюрі було присуджено 10 наукових премій та 16 медалей. Вона була почесним членом 106 академій, наукових установ і товариств, стала першою жінкою, що здобула Нобелівську премію, і першим двічі лауреатом цієї нагороди.

Мадам Кюрі була нагороджена французьким орденом Почесного легіону. Її старша донька, Ірен Жоліо-Кюрі, отримала Нобелівську премію з хімії 1935 р. Молодша донька, Єва Кюрі, пізніше написала біографію своєї матері. У 1967 р. у Варшаві було створено музей Марії Склодовської-Кюрі.

П'єр Кюрі народився в Парижі. Він був молодшим з двох синів лікаря Ежена Кюрі і Софі-Клер Кюрі. Батько вирішив дати своєму незалежному і самозаглибленому синові домашню освіту. Хлопчик виявився таким старанним учнем, що в 1876 р., шістнадцяти років від народження, отримав вчений ступінь бакалавра Паризького університету (Сорбонни). Два роки по тому він отримав ступінь ліценціата (еквівалентну ступеню магістра) фізичних наук. У 1878 р. Кюрі почав працювати у фізичній лабораторії Сорбонни, де зайнявся дослідженням природи кристалів. Разом зі своїм старшим братом Жаком, що працював в мінералогічній лабораторії університету, П'єр протягом чотирьох років проводив інтенсивні експериментальні роботи в цій галузі. Брати Кюрі відкрили п'єзоелектрику – появу під дією прикладеної ззовні сили на поверхні деяких кристалів електричних зарядів. З 1883 по 1895 р. Кюрі виконав велику серію робіт з фізики кристалів. Його статті з геометричної симетрії кристалів і досі не втратили свого значення для

П’єр Кюрі

15.05.1859 – 19. 04.1906

П’єр Кюрі – французький вчений-фізик, лауреат Нобелівської премії з фізики 1903 р. (спільно з Анрі Беккерелем і Марією Склодовською-Кюрі)

кристалографів. Паралельньо П’єр Кюрі займався вивченням магнітних властивостей речовин за різних температур. На підставі великої кількості експериментальних даних в його докторській дисертації була встановлена залежність між температурою і намагніченістю, що згодом отримала назву «закону Кюрі».

Ірен Жоліо-Кюрі
12. 09. 1897 – 17. 03. 1956

Ірен Жоліо-Кюрі – французька вчена, лауреат Нобелівської премії з хімії 1935 р. (спільно з Фредеріком Жоліо), дружина Фредеріка Жоліо-Кюрі

У 1894 р. П'єр зустрівся з Марією Склодовською. Вони одружилися в липні 1895 р., за кілька місяців після захисту П'єром докторської дисертації. У 1897 р., незабаром після народження першої дитини, П'єр Кюрі разом з Марією Кюрі розпочав дослідження радіоактивності в Беккереля, за які разом з Беккерелем П'єра і Марію Кюрі 1903 р. було нагорожено Нобелівською премією. Явищем радіоактивності П'єр продовжував займатися разом з дружиною до його трагічної загибелі 1906 р.

Ірен Жоліо-Кюрі народилася в Парижі. Старша з двох дочок П'єра Кюрі і Марії Склодовської-Кюрі.

Марія Кюрі вперше отримала радій, коли Ірен було всього рік. У віці 10 років, за рік до смерті батька, Ірен Кюрі почала навчатися в кооперативній школі, організованій матір'ю та кількома її колегами, зокрема фізиками Полем Ланжевеном і Жаном Перреном, які також викладали в цій школі. Два роки по тому вона вступила до Коледжу Севіньє, закінчивши його напередодні першої світової війни. Ірен продовжила свою освіту в Паризькому університеті (Сорбонні). На кілька місяців переривала своє навчання, оскільки працювала медичною сестрою у військовому госпіталі, допомагаючи матері робити рентгенограми пораненим.

Після закінчення війни Ірен Кюрі стала працювати асистентом-дослідником в Інституті радію, який очолювала її мати, а з 1921 р. почала здійснювати самостійні дослідження. Її перші досліди були пов'язані з вивченням радіоактивного полонію – елементу, відкритого її батьками понад 20 років тому. Ірен Кюрі вивчала флуктуації, що спостерігалися у потоках альфа-частинок, які викидалися під час розпаду атомів полонію. На альфа-частинки, як на матеріал для вивчення атомної структури, вперше вказав англійський фізик Ернест Резерфорд. У 1925 р. за дослідження цих частинок Ірен Кюрі здобула докторський ступінь.

Продовжуючи дослідження, вони вивчали вихід позитронів з алюмінію та бору під дією альфа-частинок. Жоліо-Кюрі дійшли висновку, що частина атомів алюмінію та бору перетворювалася на нові хімічні елементи. Більш того, ці нові елементи були радіоактивними: поглинаючи 2 протони та 2 нейтрони альфа-частинок, алюміній перетворювався на радіоактивний фосфор, а бор – на радіоактивний ізотоп азоту. Протягом короткого часу Жоліо-Кюрі отримали багато нових радіоактивних елементів.

У 1935 р. Ірен Жоліо-Кюрі та Фредерік Жоліо були нагороджені Нобелівською премією з хімії «за виконаний синтез нових радіоактивних елементів». У вступній промові від імені Шведської королівської академії наук К.В. Пальмаєр нагадав про те, як 24 роки тому вона була присутня на подібній церемонії, коли Нобелівську премію з хімії отримувала її мати. «У співпраці з вашим чоловіком, – сказав Пальмаєр, – вигідно продовжуєте цю блискучу традицію».

Ірен Жоліо-Кюрі стала наймолодшим лауреатом Нобелівської премії з хімії.

Нобелівська премія
1935 р.

Фредерік Жоліо-Кюрі
19. 03.1900 – 14.08.1958
Фредерік Жоліо-Кюрі – французький фізик і громадський діяч, один із засновників і лідерів всесвітнього Руху прихильників миру та Пагуошського руху вчених. Лауреат Нобелівської премії з хімії (спільно з Ірен Жоліо-Кюрі, 1935). Чоловік Ірен Жоліо-Кюрі.

Фредерік Жоліо-Кюрі народився в Парижі. Він був молодшим з шести дітей у родині процвітаючого комерсанта Анрі Жоліо і Емілії Жоліо, яка походила із заможної протестантської родини з Ельзасу. В 1910 р. хлопчика віддали вчитися до провінційного ліцею Лаканаль. Через сім років після смерті батька повернувся до Парижа і став студентом Школи імені Лавуазьє. В 1920 р. поступив у Вищу школу фізики та прикладної хімії в Парижі й через три роки закінчив її краще за всіх у групі.

З дипломом інженера Жоліо міг займатися практичним застосуванням хімії і фізики. Проте інтереси Жоліо були скоріше в галузі фундаментальних наукових досліджень, що значною мірою пояснювалося впливом одного з

його вчителів у Вищій школі фізики та прикладної хімії – французького фізика Поля Ланжевена. Після проходження обов'язкової військової служби Жоліо, обговоривши з Ланжевеном свої плани на майбутнє, отримав пораду спробувати зайняти посаду асистента в Марії Кюрі в Інституті радію Паризького університету.

Жоліо так і зробив, і на початку 1925 р. приступив до своїх нових обов'язків у цьому інституті, де працював і продовжував вивчати хімію й фізику. У наступному році (1926) він одружився з Ірен Кюрі, яка теж працювала в цьому інституті. В 1935 р. Фредеріку та Ірен Жоліо-Кюрі спільно була присуджена Нобелівська премія з хімії «за виконаний синтез нових радіоактивних елементів».

Нобелівська премія
1943 р.

Дьйордь де Хевеші
01.08.1885 – 05.07.1966

Угорський хімік, почесний академік Угорської Академії наук, член-кореспондент Лондонського Королівського Товариства (1939), лауреат Нобелівської премії з хімії (1943).

У 1908 закінчив Будапештський університет. Працював професором у Будапештському (1918), Копенгагенському (1920–1926), (1934–1943), Фрайбургському (1926–1934) і Стокгольмському (1943) університетах.

1911 р. молодий студент Хевеші працював у Манчестері з радіоактивними матеріалами, а з причини бідності мешкав у гуртожитку. З часом він запідозрив, що в їдальні гуртожитку для приготування страв використовують недоїдки, за смаком навіть надто старі. Для перевірки цієї гіпотези в своє недоїдене блюдо він додав радіоактивну речовину і через кілька днів у

зразку подібного блюда знайшов радіактивність, чим підтвердив свої підозри. Ця цікава історії часто згадується як приклад натури вченого-дослідника.

Визнання заслуг:

– Нобелівська премія (1943) «За роботи з використання ізотопів як мічених атомів при вивчені хімічних процесів»;

– Медаль Коллі (1949);

– Фарадеївська лекція (1950);

– Медаль Котеніуса (1959);

– Міжнародна премія «Атом для миру» (1959).

У 2009 р. Міжнародний астрономічний союз ім'ям Хевеші назвав кратер на Місяці.

Аллан Маклеод Кормак
23.02.1924 – 07.05.1998

Годфрі Ньюболд Гаунсфілд
28.08.1919 – 12.08.2004

Аллан Кормак – південноафриканський американський фізик, лауреатНобелівської премії з фізіології та медицини 1979 р. «за розробку комп'ютерної томографії», яку він отримав з Годфрі Гаунсфілдом.

Батьки Аллана Кормака переїхали до Південної Африки перед Першою світовою війною з північної Шотландії. Аллан був молодшим із трьох дітей.

У 1936 родина влаштувалася в Кейптауні, де Аллан закінчив Кейптаунський університет в 1945 р. Після закінчення університету він поїхав як студент-дослідник у коледж Сент-Джона в Кембриджі і працював у Кавендішській лабораторії в Отто Фріша. У 1950 р. повернувся до Кейптауна, де в основному займався ядерною фізикою, але в 1956 році зацікавився проблемою рентгенівської технології. Під час наукового відрядження в Гарвардський університет у 1956–1957 рр., де Кормак працював на циклотроні, він отримав пропозицію працювати в Тафтському університеті. Там Кормак і пропрацював все життя. У 1968–1976 рр. був завідувачем відділу фізики університету. У 1963–1964 рр. опублікував кілька робіт з теорії комп'ютерної томографії, що спочатку не зацікавили наукове співтовариство, і він повернувся до цієї проблеми знову лише на початку 1970-х, коли з'явилися нові розробки в цій галузі.

Годфрі Ньюболд Гаунсфілд – англійський вчений-фізик, лауреат Нобелівської премії з фізіології та медицини 1979 р. «за розробку комп'ютерної томографії», яку він отримав з Алланом Кормаком. Його іменем названа шкала вимірювання густини середовища для ікс-променів — шкала одиниць Гаунсфілда.

Народився в Ньюарку (Велика Британія). Молодший із пятьох дітей. В граматичній школі Ньюарка цікавився в основному фізикою і математикою. У 1939 пройшов курс навчання в Сіті-Гілд-коледжі в Лондоні, а на початку Другої світової війни був призваний в Королівські повітряні сили і служив інструктором з радарної техніки в Королівському коледжі в Південному Кенсингтоні. Одночасно читав лекції у військово-повітряній радіолокаційній школі Кренвелла, де сконструював широкоекранний осцилограф та інші технічні засоби навчання. В 1945 його відзначили спеціальною премією за заслуги під час війни, а наступного року він демобілізувався.

У 1947 йому була надана субсидія, яка дала можливість вступити в інженерний коледж Фарадея в Лондоні. По закінченні коледжа в 1951 р. почав працювати в компанії EMI, яка проводила дослідження в царині електроніки. Зацікавився електронно-обчислювальною технікою. В 1958–1959 група спеціалістів, в яку він входив, сконструювала першу в Англії транзисторну ЕОМ. Гаунсфілду вдалося збільшити швидкість і потужність ЕОМ за раху-

нок створеної ним системи. ЕОМ стала спроможною виконувати обсяг обчислень, необхідних для відтворення розподілу щільностей тканин в поперечному зрізі тіла людини у вигляді зображення. Наступним кроком Гаунсфілда було створення пристрою, який сканував ікс-променями зріз тіла. Це фактично був перший комп'ютерний томограф.

Отже, знаходячись за тисячі міль один від одного і навіть не будучи знайомими, Гаунсфілд і Кормак зробили кожний свій внесок у створення видатного методу діагностики захворювань людини – комп'ютерної томографії. Майже одночасно Кормак створив алгоритм розрахунків, а Гаунсфілд сконструював томограф. Познайомилися вчені лише в Стокгольмі під час нагородження Нобелівською премією.

Пітер Менсфілд
09.10.1933 – 09.02.2017

Пол Крістіан Лотербур
06.05.1929 – 27.03.2007

Сер **Пітер Менсфілд** – британський фізик, 2003 р. нагороджений Нобелівською премією з медицини «За винахід методу магнітнорезонансної томографії» разом з Лотербуром, професор Ноттінгемського університету.

Пітер Менсфілд народився в Лондоні. У 15 років пішов зі школи і працював у друкарні, а в 18 років пішов служити в армію, де він зацікавився ракетобудуванням і, склавши необхідні іспити, вступив до Коледжу королеви Мері в Лондоні. В 1959 закінчив коледж, а 1962 виконав дисертацію з

розробки ЯМР-спектрометра і отримав ступінь доктора філософії. Після захисту дисертації два роки працював в Університеті Іллінойсу в Урбана-Шампейн. Після стажування в США у 1964 Менсфілд прийняв пропозицію від Ноттінгемського університету, де продовжив працювати в галузі ЯМР-спектрометрії. Почесний професор Ноттінгемського університету (1994).

Пол Крістіан Лотербур – американський хімік, 2003 р. нагороджений Нобелівською премією з медицини «За винахід методу магнітнорезонансної томографії» разом з Пітером Менсфілдом.

Пол Лотербур народився в невеликому містечку Сідней в Огайо (США), закінчив Пітсбурзький університет 1962 р. Початкова ідея, що врешті-решт привела до створення магнітнорезонансної томографії, народилася під час бурхливої дискусії на вечері у передмісті Піттсбургу. Наступні роботи зі створення методу Лотербур проводив у Нью-Йоркському університеті в Стоун-Бруці в 1970-х. Після цього Лотербур все життя працював в Іллінойському університеті в Урбана-Шампейн.

Лотербур винайшов, як використовувати градієнт магнітного поля, щоб визначати походження радіохвиль, які випромінюються ядрами атомів об'єкта, що досліджується. Перший магнітнорезонансний томограф, створений Лотербуром, зберігається в Нью-Йоркському університеті в Стоун-Бруці.

Розділ 2. ФІЗИЧНІ ОСНОВИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

2.1. Види і властивості іонізивних випромінень (ІВ)

Іонізивні випромінення (ІВ) – це випромінення, взаємодія яких із середовищем спричиняє іонізацію і збудження його атомів. До ІВ належать фотони високої енергії та елементарні частинки (альфа- і бета-частинки, електрони, позитрони, протони, нейтрони та ін.).

Енергія ІВ вимірюється в ***електрон-вольтах*** (еВ, eV).

Фотони – дискретні порції (кванти) електромагнітної енергії, які можуть поводитися як хвилі чи частинки та не мають маси покою і електричного заряду. Якщо енергія фотонів становить щонайменше 8 МеВ, їх взаємодія з ядром атома може спричинити його руйнацію з викидом фрагмента ядра: нейтрона, протона чи альфа-частинки. Цей процес носить назву ***фотодезінтеграція ядра*** (рис. 2.1).

Струмені фотонів залежно від походження називаються ***ікс-промені*** (ікс-випромінення, рентгенівське проміння) чи ***гамма-промені*** (гамма-випромінення).

Ікс-промені виникають при взаємодії струменя електронів з атомами речовини. Якщо в полі атома електрони гальмуються, їх енергія випромінюється у вигляді квантів, що в таких випадках носять назву ***гальмівні ікс-промені***. Енергія квантів такого випромінення становить континуум значень у діапазоні від мінімальної до максимальної, відповідної повній кінетичній енергії електронів, що гальмуються. Отже, гальмівне ікс-випромінення має ***неперервний енергетичний спектр***. Крім того, частина фотонів первинного струменя видаляє орбітальні електрони за межі атомів. На звільнене місце переходять електрони з більш віддале-

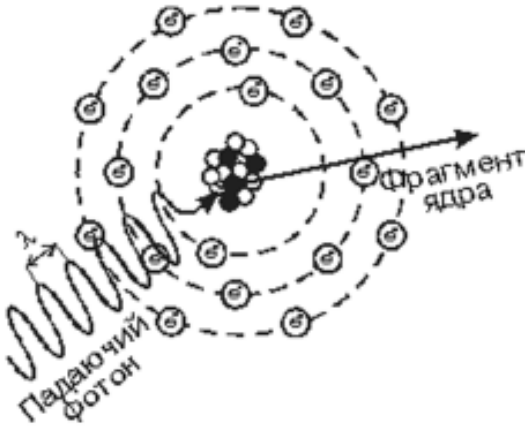


Рис. 2.1. Схема процесу взаємодії фотона надвисокої енергії з ядром атома з фотодезінтеграцією останнього

них від ядра оболонок, випромінюючи частину своєї енергії теж у вигляді фотонів ікс-випромінення. Для кожного елемента такі фотони мають свою характерну величину енергії, тому спектр їх енергії ***лінійчастий,*** і вони називаються ***характеристичним ікс-промінням***.

Гамма-промені – фотони ядерного походження, які випромінює ядро радіонукліда при розпаді. Фотони гамма-випромінення мають енергію від десятків кеВ і вище.

Електрон (e–) – елементарна частинка оболонок атома із зарядом –1 і масою покою 511 кеВ (маса покою частинок має енергетичний еквівалент і тому може визначатися в одиницях енергії). Електрони бувають також ядерного походження. Такі народжуються при розпаді ядер радіонуклідів у процесі розпаду одного з нейтронів ядра на протон і електрон. Електрони такого походження називаються ***бета-частинками*** (b–). Їх кінетична енергія має характерне для даного нукліда значення.

Позитрон (e+) – елементарна античастинка із зарядом +1 і масою покою 511 кеВ. Фактично це дзеркальна до електрона частинка, що виникає в парі з електроном при гальмуванні фотона з енергією і1,022 МеВ (маса покою кожної з цих частинок становить 511 кеВ). Крім того, позитрони можуть бути ядерного походження. Ядра деяких радіонуклідів розпадаються з викидом позитрона, який виникає в ядрі в результаті розпаду протона на нейтрон і позитрон. В такому випадку нейтрон залишається в ядрі, а позитрон випромінюється за його межі.

Позитрони, будучи частинками антиматерії, в оточенні матерії існують тільки рухаючись. Коли їх кінетична енергія вичерпається в полях атомів, вони зливаються з найближчим електроном, породжуючи два фотони з енергією 511 кеВ кожний. Цей процес носить назву ***анігіляція***. Анігіляційні фотони розлітаються в протилежні боки під кутом 180° (рис. 2.2).

Протон (p) – ядерна частинка із зарядом +1 і масою 938 МеВ.

Нейтрон (n) – ядерна частинка з нульовим зарядом і масою 940 МеВ.

Альфа-частинка (a) – складається з 2 нейтронів і 2 протонів, тобто еквівалентна ядру гелію, має заряд +2 і масу 3,8 ГеВ (4 атомні одиниці маси).

Проходячи через середовище, ІВ ***збуджують*** (викликають перехід електронів з внутрішніх орбіт на зовнішні) або ***іонізують*** (вибивають за межі

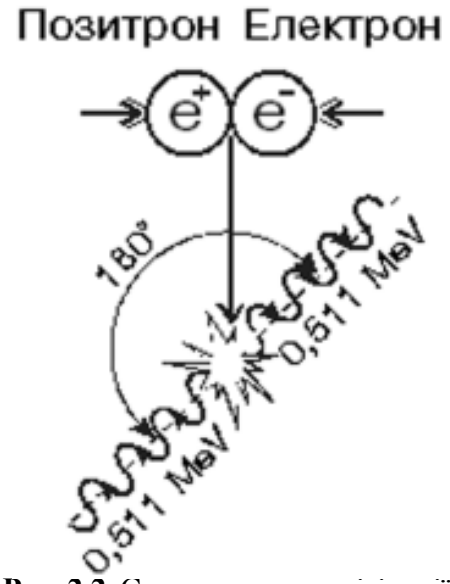


Рис. 2.2. Схема процесу анігіляції пари електрон–позитрон

атома орбітальні електрони) атоми. Збудження чи іонізація атома робить його хімічно активним.

Здатність ІВ викликати іонізацію атомів середовища зумовлює їх похідні властивості:

- здатність викликати люмінесценцію певних матеріалів;
- чинити фотохімічну дію («засвічувати» фотоплівку);
- ініціювати хімічні реакції;
- чинити біологічну дію.

2.2. Ослаблення струменя ІВ. Типи взаємодії ІВ з матерією

Інтенсивність струменя ІВ, який виходить із джерела обмеженого розміру, падає пропорційно квадрату збільшення відстані від його джерела (закон обернених квадратів). Наприклад, на відстані від джерела удвічі більшій інтенсивність струменя ІВ менша в чотири рази (рис. 2.3).

Ця закономірність виражається рівнянням:

$$D2 = D1г\, l12 / l22, \qquad (2.1)$$

де D1 – інтенсивність струменя випромінення на відстані від джерела $l1$;

D2 – інтенсивність струменя випромінення на відстані від джерела $l2$.

Закономірність зміни інтенсивності струменя зі збільшенням відстані використовується зазвичай як один із важливих факторів радіологічного захисту. Крім того, збільшення відстані джерело–шкіра при дистанційній

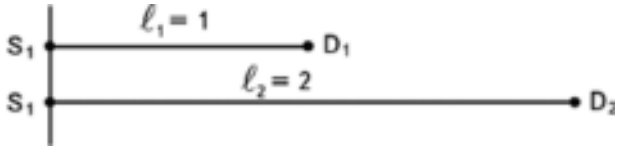


Рис. 2.3. Інтенсивність струменя випромінення обернено пропорційна квадрату відстані від його джерела: $D_2 = 1/4D_1$ – інтенсивності струменя на відстані l_1=1 і l_2=2 від джерела, відповідно

променевій терапії забезпечує збільшення відносних глибинних доз, що важливо при опромінюванні глибинних пухлин.

На своєму шляху в речовині ІВ поступово втрачають енергію, передаючи її атомам у процесі іонізації і збудження. Зіткнення фотонів чи частинок з атомами носить ймовірнісний характер, тому інтенсивність струменя в однорідній речовині згасає за ***експоненційним законом***: на кожній одиниці товщини однорідної речовини (поглинача) втрачається одна і та ж частка струменя випромінення. Якщо в першій одиниці товщини шару речовини поглинеться 1% із 100 одиниць інтенсивності випромінення, то на наступний шар залишається 99 одиниць, із яких, в свою чергу, 1% поглинеться в цьому шарі. Продовження такого розрахунку покаже, що після проходження струменя крізь 10 одиниць товщини речовини залишиться 90,45 одиниць його інтенсивності (рис. 2.4).

Цілком зрозуміло, що зі збільшенням питомої маси речовини ймовірність зіткнень випромінення з атомами зростає, тобто здатність речовини ослаблювати струмінь випромінення залежить від її питомої маси (питомої щільності). Отже, тканини тіла людини по-різному поглинають енергію випромінення в залежності від їх щільності Для кількісної характеристики здатності речовини ослаблювати струмінь випромінення використовують два показники: ***лінійний коефіцієнт ослаблення*** (ЛКО) і ***шар напівослаблення*** (ШНО).

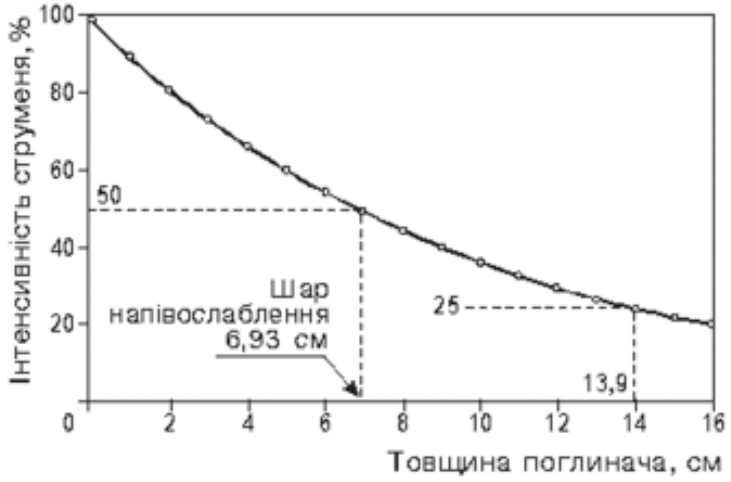


Рис. 2.4. Закономірність падіння інтенсивності струменя випромінення в однорідному середовищі

Лінійний коефіцієнт ослаблення – показник ступеня відносного ослаблення струменя випромінення шаром даної речовини завтовшки 1 см.

Шар напівослаблення – абсолютне значення товщини шару речовини, яка забезпечує ослаблення струменя вдвічі.

Але значення цих показників буде різним не тільки для різних матеріалів, але і для того ж самого матеріалу залежно від типу і енергії випромінення: заряджені частинки поглинаються більш інтенсивно, ніж фотони, поглинання ж фотонів зменшується при збільшенні їх енергії.

Довжина пробігу ІВ у середовищі – це середній загальний шлях, який може пройти елементарна частинка чи фотон залежно від маси, заряду, енергії ІВ та щільності середовища. Цілком зрозуміло, що високій масі і заряду ІВ відповідатиме коротка довжина їх шляху. Також зрозуміло, що в середовищах високої питомої щільності довжина пробігу ІВ скорочується.

Заряджені частинки іонізують атоми речовини переважно безпосередньо при зіткненні з ними. Такий механізм іонізації носить назву ***пряма іонізація***. При проходженні крізь середовище частинок без заряду (нейтронів) або фотонів іонізація атомів відбувається переважно під дією вторинних частинок, що вибиваються з атома при першій взаємодії незаряджених ІВ, і тому такий тип іонізації називають ***непрямою іонізацією***.

Для фотонів існує 5 типів взаємодії з атомами речовини:

– когерентне (томпсонівське, класичне) розсіювання;
– комптонівське розсіювання (комптон-ефект);
– фотоелектричний ефект;
– утворення пари;
– фотодезінтеграція.

Когерентне розсіювання полягає в тому, що в полі атома падаючий фотон змінює напрям руху (розсіюється), не втрачаючи кінетичної енергії (рис. 2.5).

Зміна траєкторії руху фотона може відбутися під будь-яким кутом, аж до зворотного напрямку (***зворотне розсіювання***). Останнє більш характерне для фотонів з відносно невисокою енергією. Вторинне ІВ, що виникає при опромінюванні фотонами високої, а особливо надвисокої енергії, певною мірою продовжує напрямок первинного струменя, що збільшує

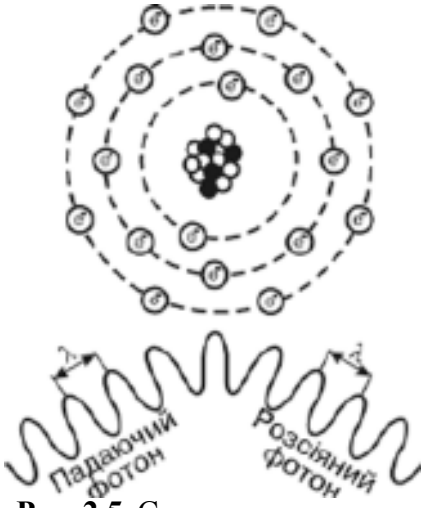


Рис. 2.5. Схема когерентного (томпсонівського) розсіювання фотонів ікс-променів на атомі речовини

загальну щільність струменя в глибині матеріалу, і відповідно збільшуючи передану енергію матерії на глибині, що корисно при ПТ глибоких пухлин.

Комптонівське розсіювання – зміна напрямку руху фотона з одночасною втратою частини його енергії в результаті прямого стикання з електроном атома (рис. 2.6). Унаслідок такої події електрон набуває прискорення і покидає атом, стаючи «снарядом» вторинної (непрямої) іонізації довколишніх атомів. Кут відскоку електрона до напрямку руху фотона при невеликих енергіях останнього варіює в досить широких межах (широке розсіювання), зменшуючись при збільшенні енергії падаючого фотона. При енергіях фотона понад 1 МеВ вторинні електрони практично всі рухаються вздовж траєкторії струменя фотонів, тим збільшуючи інтенсивність тепер уже комбінованого струменя (фотони і електрони) і передану енергію речовині. У результаті поглинута енергія в поверхневих шарах речовини може бути меншою, ніж на деякій глибині, залежній від початкової енергії фотонів. Місце найбільшої поглинутої в речовині енергії за такої ситуації носить назву ***пік дози***.

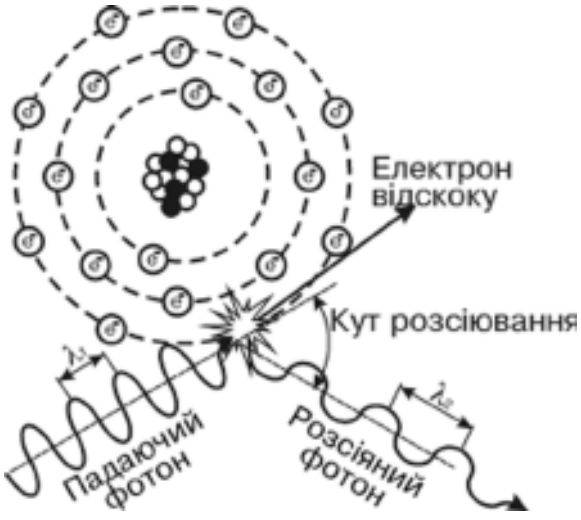


Рис. 2.6. Схема комптонівського розсіювання фотонів в речовині

Фотоелектричний ефект – процес, за якого фотон при стиканні з електроном атома передає йому всю свою енергію, внаслідок чого фотон зникає, а електрон залишає атом. Такий електрон носить назву ***фотоелектрон*** (рис. 2.7). Його вакантне місце займає інший електрон з віддаленої електронної оболонки, випромінюючи при цьому квант характеристичного ікс-випромінення.

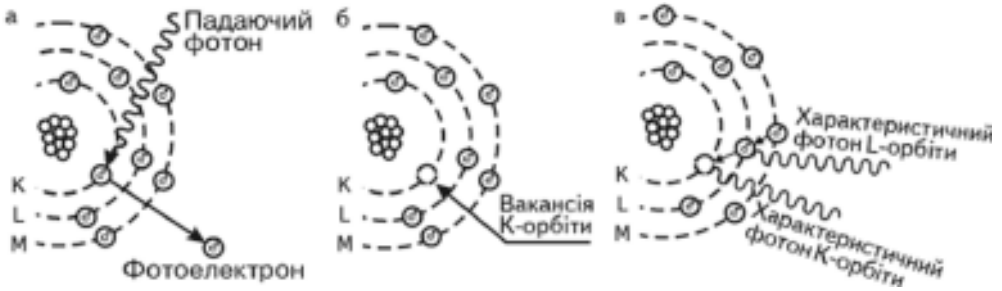


Рис. 2.7. Схема послідовних етапів фотоелектричного ефекту:
а – зіткнення падаючого фотона з електроном К-оболонки і викид останнього за межі атома; **б** – вакансія на К-оболонці; **в** – заповнення вакансії К-оболонки електроном з L-оболонки і випромінення ним фотона характеристичного ікс-випромінення К-оболонки, і далі заповнення утвореної вакансії L-оболонки електроном з М-оболонки з випроміненням фотона характеристичного ікс-випромінення L-оболонки

Утворення пари – процес, за якого фотон з енергією 1,022 МеВ і більше при гальмуванні трансформується в пару частинок – електрон і позитрон, тобто відбувається перетворення енергії в матерію (рис. 2.8). Така подія відбувається тільки в полі атома, який відіграє в цьому роль «каталізатора».

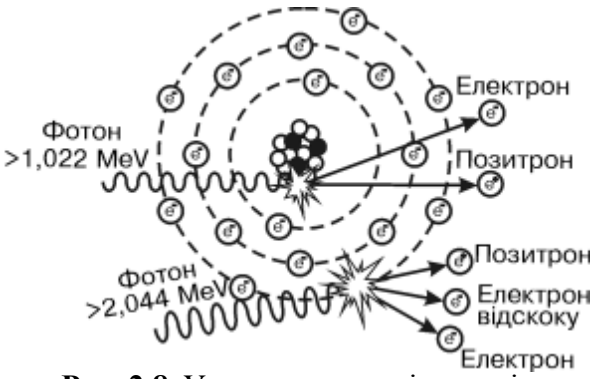


Рис. 2.8. Утворення в полі атома із високоенергетичного фотона пари частинок – електрона і позитрона. Якщо така подія відбувається на зовнішній орбіті, утворюється триплет, оскільки до народженої пари частинок приєднується вибитий з орбіти електрон

Про ***фотодезінтеграцію*** ядра атома надвисокоенергетичним фотоном уже згадано вище. До того треба додати, що внаслідок фотодезінтеграції виникає нестабільний і, зазвичай, надкоротковічний радіонуклід. При лікуванні онкологічних хворих мегавольтним випромінюванням лінійного прискорювача (енергія >10 МеВ) в їх опромінюваних тканинах утворюється дещиця саме таких надкоротковічних радіонуклідів, які майже повністю встигають розпастися протягом десятка хвилин по завершенні опромінювання.

Частість зіткнень струменя фотонів чи частинок з атомами середовища залежить від їхніх маси, заряду та енергії. Вочевидь, частинки більшої маси із електричним зарядом мають шанси частіше взаємодіяти з атомами, і тому на їхній траєкторії залишиться багато іонізованих атомів на ***одиницю довжини пробігу*** в середовищі (рис. 2.9). У таких випадках кажуть про *високу* ***густину іонізації***, а випромінення називають ***густоіонізувальним***. До таких випромінень належать протони, нейтрони і альфа-частинки. На противагу їм, випромінення з малою масою (електрони, позитрони) і особливо без заряду (кванти гамма- та ікс-променів) спричиняють іонізацію середовища ***низької густини*** і тому мають назву ***слабкоіонізувальні***. Показником густини іонізації випроміненням атомів є величина ***лінійної передачі енергії*** *(ЛПЕ)*, яка визначається як середня енергія, втрачена частинкою чи фотоном у воді на шляху в 1 мкм. Одиницею міри цього показника є 1 кеВ/мкм.

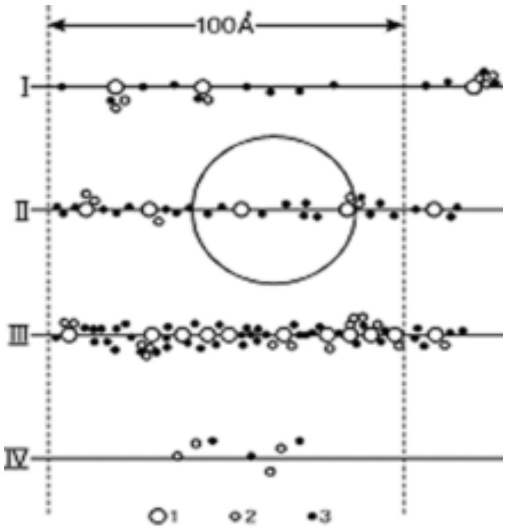


Рис. 2.9. Лінійне передавання енергії (ЛПЕ). Схема відтинків траєкторії різних типів ІВ з розподілом на них актів взаємодії із атомами середовища:

1 – первинна іонізація;
2 – вторинна іонізація;
3 – збудження;
I – фотон з енергією 40 кеВ;
II – бета-частинка з енергією 90 кеВ;
III – альфа-частинка з енергією 4 МеВ;
IV – гамма-квант з енергією 1,25 МеВ

З енергією ІВ густина іонізації середовища має зворотний зв'язок: із зростанням енергії іонізувальна здатність ІВ слабшає, позаяк ймовірність зіткнення з атомами високоенергетичного випромінення зменшена.

Важливо зауважити, що з густиною іонізації прямо пов'язані фізичні, хімічні та біологічні наслідки взаємодії ІВ з опромінюваним середовищем – чим вище ЛПЕ, тим значніші наслідки, що означає – густоіонізувальні ІВ мають більшу ***відносну біологічну ефективність*** *(ВБЕ)*.

2.3. Радіоактивність

Як відомо, ядро атома складається з елементарних частинок із загальною назвою ***нуклони*** (рис. 2.10). До них відносять позитивно заряджені ***протони*** (атомна маса 1, заряд +1) і ***нейтрони*** (атомна маса 1, заряд 0).

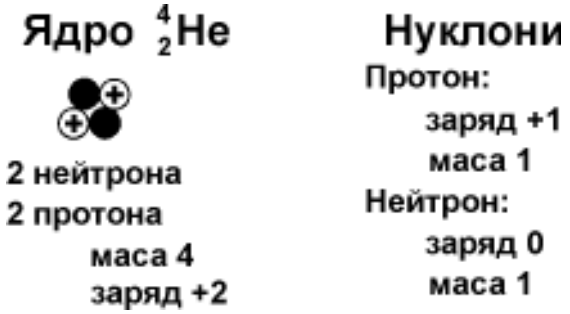


Рис. 2.10. Фізичні характеристики нуклонів – протонів і нейтронів

Сума протонів і нейтронів у ядрі становить його масу. Загальна кількість протонів визначає сумарний електричний заряд ядра і зумовлює фізико-хімічні особливості елемента. Для кожного елемента характерна тільки певна кількість протонів в ядрах його атомів. Зміна їх кількості в ядрі означає, що воно стало ядром атома іншого елемента. Зміна ж кількості нейтронів у ядрі змінює лише його масу, не спричиняючи зміни його належності даному елементу. Варіанти атома хімічного елемента з різною кількістю нейтронів у ядрі мають назву ***ізотопи***, оскільки вони є одним і тим же елементом і тому розташовані в періодичній таблиці хімічних елементів в одній позиції. Окремий ізотоп елемента називається ***нуклід,*** але ці два терміни зазвичай вживають як синоніми.

Як приклад у табл. 2.1 наведені ізотопи водню (H) з масами ядра 1, 2 і 3 одиниці. Перший ізотоп має назву ***протій*** (protium – ***простий*** (лат.)). Це найпоширеніший у природі (й у Всесвіті) ізотоп водню, ядро якого становить лише 1 протон (нейтрони відсутні), тому його маса становить 1 і заряд +1. Другий ізотоп – ***дейтерій*** (deuterium – ***другий***) з атомною масою 2. У цього ізотопу ядро складається з 1 протона і 1 нейтрона. Таке ядро енерге-

Таблиця 2.1. Ізотопи водню

Ñèìâîë	Ïðîòîíè Z	Íåéòðîíè N	Àòîìíà ìàñà À	²ì'ÿ
^{1}H	1	0	1	Protium
^{2}H	1	1	2	Deuterium
^{3}H	1	2	3	Tritium

тично стабільне, як і у протію, тому ці два ізотопи називаються ***стабільними***. Дейтерій входить замість протію до складу молекули ***важкої води***. Останній – третій ізотоп ***трітій*** (tritium – ***третій***) має атомну масу 3 (в ядрі 1 протон і 2 нейтрона). Ядро з двома нейтронами і одним протоном енергетично ***нестабільне***, з часом воно розпадається з випромінюванням бета-частинки. Такі нукліди називають ***радіоактивними***. Усі три ізотопи водню мають природне походження.

На відміну від водню, більшість елементів мають лише один природний ізотоп, як, наприклад, фосфор (^{31}P). Усі інші його ізотопи (рис. 2.11), зокрема з масою ядра 30 (^{30}P) і 32 (^{32}P) – штучного походження.

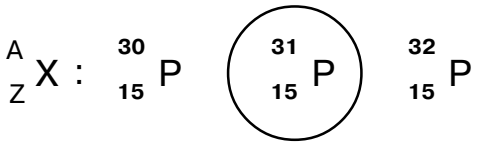


Рис. 2.11. Ізотопи фосфору: ізотоп з атомною масою 31 (^{31}P) – природний, два інших ^{30}P і ^{32}P – штучні. Форма запису ізотопів: X – символ елемента, A – атомна маса, Z – заряд ядра (номер елемента в періодичній таблиці елементів)

Найбільш поширеними природними радіонуклідами, внесок яких у природне опромінення людей найбільший, є вуглець-14, калій-40, радон-222, радій-226, уран-235, уран-238 і торій-232.

Ядра атомів радіоактивних ізотопів енергетично нестабільні, тобто розпадаються з випромінюванням енергії у вигляді гамма-квантів та/або викидом альфа- чи бета-частинок. Кожному радіоізотопу властивий певний тип розпаду, що відбувається за характерною схемою.

Альфа-розпад. Ядро випромінює альфа-частинку, перетворюючись на ядро іншого елемента (***дочірнього***), розташованого в періодичній таблиці елементів на дві позиції лівіше («зсув уліво»), оскільки його заряд нижчий на 2 одиниці, ніж у ***материнського*** ядра. Крім частинки при цьому додатково може випромінюватися і гамма-квант. Класичним прикладом такого типу радіоактивного розпаду може бути розпад радіонукліда радію-226 (рис. 2.12).

Бета-розпад. Існує два варіанти бета-розпаду – ***електронний*** і ***позитронний***. У першому варіанті ядро випромінює тільки електрон або до-

$$^{226}_{88}\mathrm{Ra} \rightarrow {}^{222}_{86}\mathrm{Ra} + {}^{4}_{2}\alpha$$

Рис. 2.12. Схема альфа-розпаду ^{226}Ra. Ядро цього радіонукліда при розпаді випромінює альфа-частинку (маса 4 і заряд +2), в результаті чого утворюється ядро іншого елемента – радону (^{222}Rn)

датково і гамма-квант. Електрон в ядрі виникає в результаті розпаду одного з нейтронів на протон, який залишається в ядрі, і випромінюваний електрон (***електронний бета-розпад***), в результаті чого утворюється дочірній елемент із зарядом ядра на одиницю більшим, тому він стоїть у періодичній таблиці елементів на 1 клітину правіше («зсув управо») (рис. 2.13).

$$^{32}_{15}\mathrm{P} \rightarrow {}^{32}_{16}\mathrm{S} + \beta^{-}$$
$$^{1}_{0}\mathrm{n} \rightarrow {}^{1}_{1}\mathrm{p} + {}^{0}_{-1}\beta^{-}$$

Рис. 2.13. Принципова схема електронного бета-розпаду. Ядро радіонукліда фосфору-32 випромінює бета-частинку із зарядом –1 (електрон), який утворюється в результаті розпаду одного з нейтронів на дві заряджені частинки – протон, який залишається в ядрі, і випромінюваний електрон. Як результат, заряд ядра збільшується на одиницю, і фосфор перетворюється на сірку

В іншому варіанті бета-розпаду (***позитронний бета-розпад***) в ядрі один з протонів розпадається на випромінюваний позитрон і нейтрон, що залишається в ядрі. Ядро втрачає одиницю заряду, і тому дочірній елемент має позицію на одну клітину лівіше (рис. 2.14).

$$^{30}_{15}\mathrm{P} \rightarrow {}^{30}_{14}\mathrm{Si} + \beta^{+}$$
$$^{1}_{1}\mathrm{p} \rightarrow {}^{1}_{0}\mathrm{n} + {}^{0}_{1}\beta^{+}$$

Рис. 2.14. Схема позитронного варіанту бета-розпаду. Ядро радіонукліда фосфору-30 випромінює бета-частинку із зарядом +1 (позитрон), який утворюється в результаті перетворення одного з протонів у дві частинки – нейтрон, який залишається в ядрі, і випромінюваний позитрон. Як результат заряд ядра зменшується на одиницю, і фосфор перетворюється на кремній

У деяких випадках бета-розпаду після випромінення електрона чи позитрона ядро дочірнього радіонукліда залишається в енергетично збудженому (***метастабільному)*** стані і лише через деякий час (іноді досить значний) переходить у стабільний, випромінивши надлишок енергії у вигляді гамма-кванта. Радіонукліди, ядра яких після випромінення бета-частинки деякий час продовжують перебувати в збудженому стані, називаються ***метастабільними*** (рис. 2.15).

$$^{99}_{42}\mathrm{Mo} \rightarrow {}^{99m}_{43}\mathrm{Tc} + \beta^-$$

$$^{99m}_{43}\mathrm{Tc} \rightarrow {}^{99}_{43}\mathrm{Tc} + \gamma$$

Рис. 2.15. Схема бета-розпаду з утворенням проміжного радіонукліда в метастабільному стані. Ядро радіонукліда молібдену-99 випромінює бета-частинку із зарядом –1 (електрон), перетворюючись на нуклід технецію-99m, ядро якого залишається значний час у збудженому (з надлишком енергії) стані. Такий стан ядра носить назву ***метастабільного***. В подальшому залишок енергії ядра випромінюється у вигляді тільки гамма-кванта, і метастабільний радіонуклід технецію перетворюється на стабільний нуклід (^{99}Tc)

На рис. 2.16 наведено схеми фізичних процесів у ядрах при різних типах бета-розпаду.

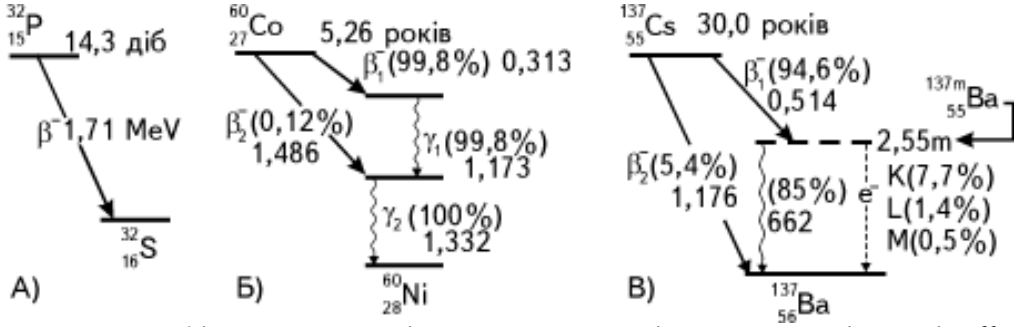


Рис. 2.16. Схеми фізичних процесів при бета-розпаді: А – ядро радіонукліда ^{32}P при розпаді випромінює тільки електрон з енергією 1,71 МеВ, відразу перетворюючись на стабільний нуклід сірки; Б – 0,12% ядер радіонукліда ^{60}Co при розпаді випромінюють електрон з енергією 1,47 МеВ і гамма-квант з енергією 1,332 МеВ, перетворюючись на стабільний нуклід нікелю. Інші 99,8% ядер випромінюють електрон з енергією лише 0,31 МеВ і послідовно 2 гамма-кванти з енергією 1,17 МеВ і 1,33 МеВ; В – 5,4% ядер радіонукліда ^{137}Cs випромінюють електрон з енергією 1,18 МеВ, перетворюючись відразу на стабільний нуклід барію. Інші 94,6% ядер випромінюють послідовно електрон з енергією 0,514 МеВ і гамма-квант з енергією 0,662 МеВ

К-захват. При цьому типі розпаду ядро набуває стабільності в результаті поглинання ним електрона з К-оболонки (найближчої до ядра). Захоплений ядром електрон з'єднується з протоном, утворюючи нейтрон. Як результат заряд ядра зменшується на одиницю, і материнський радіонуклід перетворюється на новий зі зміщенням у таблиці елементів уліво. При такому варіанті ядро не випромінює енергії. Місце захопленого з К-оболонки електрона займає інший із зовнішньої орбіти, що супроводжується випромінюванням фотона ***характеристичного ікс-проміння*** (рис. 2.17).

$$^{197}_{80}\mathrm{Hg} + \bar{e} \rightarrow {}^{197}_{79}\mathrm{Au} + h\nu$$

Рис. 2.17. Схема радіоактивного розпаду ядра за типом К-захоплення. Ядро радіонукліда ртуті-197 захоплює електрон з К-орбіти (найближчої до ядра). Захоплений ядром електрон з'єднується з протоном, утворюючи нейтрон. Як результат заряд ядра зменшується на одиницю, і ртуть перетворюється на золото

За швидкістю розпаду радіоізотопи класифікують на ***надкороткові***, ***короткові*** і ***довгові***. Для гамма-радіотерапії, зазвичай, застосовують гамма-випромінювальні радіонукліди ^{60}Co, ^{125}I, ^{131}I, ^{137}Cs, ^{192}Ir.

Акт розпаду ядра радіоізотопа є ймовірнісним явищем, тому кількість радіоізотопу з часом зменшується за ***експоненціальним законом***: за рівні інтервали часу розпадаються ***рівні частини*** абсолютної кількості ядер, що була на початку такого інтервалу. Інакше кажучи, відносна кількість розпадів ядер радіонукліда за одиницю часу залишається постійною, незважаючи на зменшення кількості ядер у результаті їх розпаду. Ця закономірність носить назву ***закон радіоактивного розпаду*** (рис. 2.18).

Кожний радіонуклід має свою характерну швидкість розпаду ядер, мірами якої є ***час напіврозпаду*** ($T_{1/2}$) і ***стала розпаду*** (λ).

Час напіврозпаду ($T_{1/2}$) – це час розпаду половини початкової кількості ядер. ***Стала розпаду*** (λ) – відносна частина ядер радіонукліда, яка розпадається за кожну одиницю часу. Співвідношення цих критеріїв виражається такими рівняннями:

$$T_{1/2} = 0{,}693/\lambda, \qquad \lambda = 0{,}693/T_{1/2}. \tag{2.2}$$

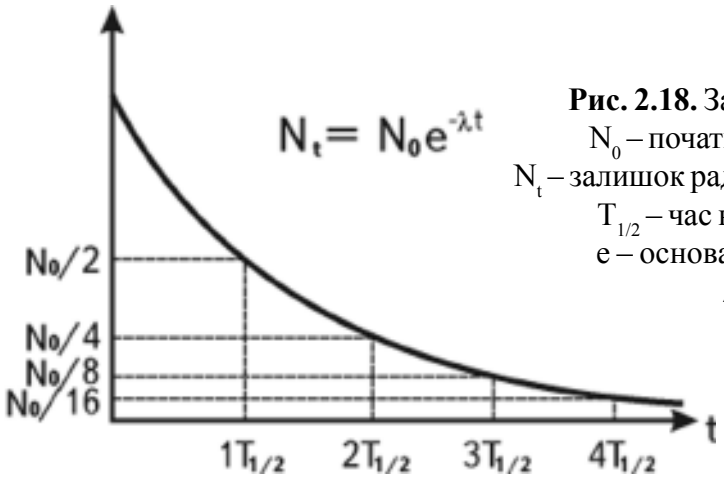


Рис. 2.18. Закон радіоактивного розпаду.
N_0 – початкова кількість радіонукліда;
N_t – залишок радіонукліда через проміжок часу t;
$T_{1/2}$ – час напіврозпаду радіонукліда,
e – основа натурального логарифма;
λ – стала розпаду

Інколи вживається такий критерій, як ***середній час життя ядер радіонукліда*** (Q), який визначають за таким рівнянням:

$$Q = 1{,}44 \times T_{1/2}. \qquad (2.3)$$

2.4. Радіаційні вимірювання

Ефективне і водночас безпечне використання ІВ, зокрема в медицині, пов'язане з радіаційними вимірюваннями.

До задач радіаційних вимірювань входять:

• індикація іонізувальних випромінень;

• ідентифікація типу випромінення і визначення його енергії;

• вимірювання кількості, інтенсивності та розподілу енергії, переданої іонізувальним випроміненням речовині;

• вимірювання кількості радіонукліда та його розподілу у просторі та (або) часі.

Технічно простою, але надто важливою для безпечного використання випромінень, є задача індикації наявності чи відсутності радіаційного поля з бажано одночасною оцінкою його інтенсивності хоча б на якісному рівні.

Ідентифікація випромінень належить до характерних задач ядерної фізики та атомної енергетики. У медицині вона стосується радіаційно-гігієнічних проблем, коли буває необхідно визначити склад радіонуклідних забруднювачів довкілля, питної води та харчових продуктів.

Проблеми, які належать до третього класу задач радіаційних вимірювань, розглядаються в розділі фізики, який має назву ***дозиметрія***.

Дозиметрія – це галузь фізики з проблем визначення кількості, інтенсивності та розподілу переданої енергії іонізувальною радіацією речовині.

Наріжним у дозиметрії є поняття ***дози***. Збігло чимало часу з моменту відкриття ікс-променів до формулювання поняття дози в тому вигляді, який прийнято нині. Поняття ***доза*** визначається так:

доза – це кількість енергії, яка передається одиниці маси речовини струменем випромінення.

Слід звернути увагу на те, що доза не є кількісною характеристикою безпосередньо потоку випромінення. Вона визначає фактор, який спричиняє певні ефекти в опромінюваному середовищі й рівень цих ефектів. Таким фактором є ***енергія***, ***яка поглинається середовищем із струменя випромінення***.

Іншим важливим аспектом прийнятого визначення поняття дози є те, що за неї приймається енергія, поглинута не всім опромінюваним обсягом середовища, а одиницею його маси.

Здавалося б, що в медицині мав би сенс враховувати загальну кількість енергії, поглинутої живою тканиною, оскільки апріорно зрозуміло, що опромінення більшого обсягу тканин буде мати більші клінічні наслідки порівняно з опроміненням в тій же дозі тканин меншого обсягу (тобто в умовах поглинання в обох випадках однакової енергії в одиниці об'єму). Проте проблемою є та обставина, що безпосередньо в живій тканині вимірювання поглинутої енергії взагалі є ***принципово нерозв'язною задачею***.

По-перше, життя – це динамічний і безперервний обмін енергії як із зовнішнім середовищем, так і між структурними елементами організму всіх рівнів — від молекул до органів. Загальний бюджет цього потоку енергії на десятки порядків перевищує ту енергію, що поглинається живими тканинами людини при навіть летальному опроміненні, рівень якої еквівалентний тепловій енергії, що підвищила б температуру тіла постраждалого на 0,001°С.

По-друге, неможливо створити будь-який пристрій, що міг би in vivo ідентифікувати енергію, передану живим тканинам саме випроміненням.

По-третє, розподіл поглинуваної енергії в тканинах нерівномірний, що додатково унеможливлює безпосереднє визначення сумарної поглинутої енергії тканинами.

З огляду на все це пряме вимірювання дози здійснюється ***в стандартних умовах*** в середовищах, які називають ***дозиметричними модельними середовищами***. Як такі використовують переважно ***повітря*** і ***люмінесцентні речовини***.

Певний час точилася дискусія відносно вживання терміна *«доза»* з додатком *радіації* чи *опромінення*. Коректним є термін ***«доза опромінення»***. Термін «доза опромінення» може викликати деякий спротив сприйняттю, оскільки слово «доза» традиційно сприймається як певна кількість будь-якої речовини, а «***опромінення***» – це завершена дія. Проте беззастережно коректним є термін ***«доза опромінення»***, зважаючи на те, що цей термін визначається як ***міра рівня дії радіації***. До того ж це знімає ряд логічних недоречностей. Наприклад, як логічні сприймаються словосполучення ***«доза внутрішнього опромінення»***, або ***«доза опромінення від інкорпорованих радіонуклідів»***, тоді як «доза внутрішнього випромінення» позбавлене сенсу.

Для вимірювання доз використовують радіаційні дозиметри, принципова схема будови яких наведена на рис. 2.19.

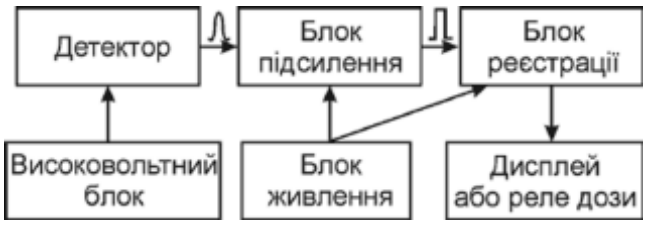


Рис. 2.19. Принципова схема будови радіаційного дозиметра

Головним елементом дозиметра є ***детектор***, в якому формується сигнал, пропорційний поглинутій енергії в одиниці маси модельного середовища, тобто радіаційній дозі.

Іонізаційні дозиметри. Детектором в дозиметрах цього типу слугує ***іонізаційна камера*** (рис. 2.20), заповнена ***повітрям як модельним середовищем***. Розміри камери, тобто об'єм повітря в ній, варіюють від долей 1 $см^3$ до 1000 $см^3$, що визначається або необхідною чутливістю дозиметра (більший об'єм – більша чутливість), або просторовою точністю вимірювань (малий об'єм – просторова точність). Струмінь ІВ іонізує атоми повітря в камері, і вільні іони, рухаючись до електродів камери, замикають зовнішнє електричне коло, сила струму в якому калібрується в одиницях дози ***в повітрі***.

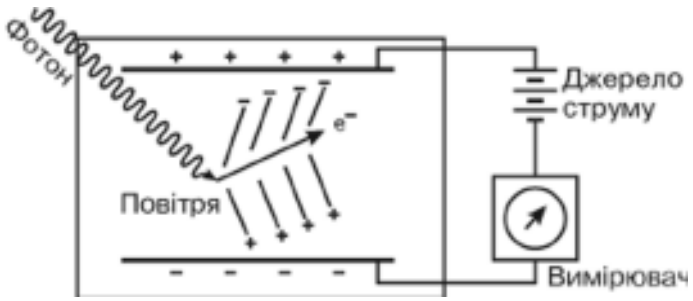


Рис. 2.20. Принципова схема дії радіаційного дозиметра з іонізаційною камерою

Іонізаційні дозиметри є найбільш вживаними в дозиметрії, яка обслуговує потреби медичної практики.

Люмінесцентний дозиметр за модельне середовище має речовину, яка під дією ІВ світиться з яскравістю, пропорційною поглинуваній енергії ІВ (монокристал NaI, спеціальні пластмаси або сцинтиляційна рідина). Світіння модельної речовини трансформується фотоелектронним помножувачем (ФЕП) в електричний струм, за силою пропорційний яскравості світіння, тобто поглинутій дозі.

Близькою за принципом до люмінесцентної дозиметрії є ***термолюмінесцентна дозиметрія*** (ТЛД), відкрита і розроблена протягом 70-х років минулого сторіччя. Метод нині широко застосовують для оцінки рівня опромінення персоналу, калібрування радіаційного виходу джерел ІВ медичного призначення, вимірювання опромінення тіла пацієнта при рентгенодіагностиці тощо. Детектором для таких дозиметрів слугує маленька таблетка чи стовпчик (діаметром 3–10 мм) з LiF або інших спеціальних матеріалів (наприклад, AlO_2, CaF_2), атоми яких здатні накопичувати поглинуту енергію в електронних оболонках на тривалий час і потім віддавати її у вигляді світлового спалаху при нагріванні. Такі дозиметри дозволяють вимірювати дозу у великому діапазоні її значень, що дорівнює 8 порядкам.

Радіаційна доза від ***фотонного випромінення, виміряна в повітрі іонізаційної камери***, називається ***експозиційною дозою*** (від англ. ***exposure*** – ***опромінення***). Одиницями експозиційної дози є ***рентген*** (Р) – несистемна одиниця та ***кулон на кілограм*** (К/кг) – системна одиниця (SI).

Експозиційна доза, отримана за одиницю часу, носить назву ***потужність експозиційної дози*** (ПЕД) і вимірюється в ***рентгенах на секунду*** (Р/с), ***рентгенах на хвилину*** (Р/хв) або ***рентгенах на годину*** (Р/год).

Для визначення поглинутої енергії зі струменя будь-яким іншим ніж повітря середовищем, зокрема тканинами організму, вживається поняття ***поглинута доза***.

Поглинута (абсорбована) доза – це кількість енергії випромінення, поглинутої в одиниці маси будь-якої речовини. Поглинуту дозу в даній речовині розраховують за формулою:

$$D = X \times f, \quad (2.4)$$

де f – Ф-фактор; X – експозиційна доза.

Ф-фактор – це коефіцієнт відношення абсорбованої і експозиційної доз, залежний від енергії випромінення та густини опромінюваного середовища. Із одного й того ж самого струменя випромінення середовище з більшою густиною поглинає енергію більшу, ніж середовище меншої густини. Так, кістки поглинуть дозу більшу, ніж м'язи, а останні – ніж жирова (табл. 2.2).

Таблиця 2.2. Значення Ф-фактора для фотонів різних енергій і різних тканин

Енергія фотонів (KeV)	Жир	М'язи	Кістка
30	0,53	0,92	4,40
50	0,66	0,94	3,60
100	0,91	0,96	1,50
150	0,96	0,96	1,10

Але величина абсорбованої дози не завжди може бути мірою очікуваного біологічного ефекту. Справа в тому, що різні типи випромінень, як уже зазначалося, мають неоднаковий характер розподілу актів іонізації атомів в об'ємі тканини, тобто різну ЛПЕ. З метою урахування цього феномена введено поняття ***еквівалентна доза*** (H):

$$H = D \times QF, \quad (2.5)$$

де D – поглинута доза, QF – фактор якості проміння.

Фактор якості проміння QF є коефіцієнтом залежності біологічних ефектів проміння від його ЛПЕ.

Еквівалентна доза вже не є реальною фізичною величиною, а певною мірою умовним показником (коефіцієнтом), призначеним кількісно оцінити ***можливі біологічні ризики*** дії різних типів випромінення при однакових поглинутих дозах.

Однак і введення поняття еквівалентної дози не розв'язало всі проблеми, пов'язані з необхідністю мати універсальну кількісну міру ризиків оп-

ромінення людини ***за різних умов***. Цей виклик практики радіаційного захисту людини був розв'язаний уведенням поняття ***ефективна доза***.

Ефективна доза – це сума добутків еквівалентних доз (H_T) в окремих органах і тканинах на ***тканинні зважувальні фактори*** (W_T):

$$E = S\,(H_T \times W_T). \qquad (2.6)$$

Органний чи ***тканинний зважувальний фактор*** (W_T) встановлює внесок ризику певного ефекту від опромінення даного органа чи тканини до загального ризику при нерівномірному опроміненні тіла. Значення W_T для тканин і органів визначено з експериментів та з теоретичних міркувань.

Ефективна доза – це абстракція, але її практична привабливість полягає в можливості визначити ймовірний сумарний ризик від опромінення різних ділянок тіла за різних поглинутих доз у періоди часу, навіть значно віддалені один від одного. Значення ефективних доз підсумовуються для однієї людини протягом усього життя і ця сумарна величина приймається за показник ***накопичуваного ризику*** опромінення.

Для оцінки негативної значимості дозового навантаження на всю популяцію людей введено поняття ***колективна ефективна доза*** (E_p), яку визначають як суму всіх ефективних доз, отриманих опроміненими особами в популяції:

$$E_p = \Sigma\, E. \qquad (2.7)$$

Таким чином, нині маємо у вжитку *такі міри* радіаційного опромінення:

- експозиційна доза (exposure);
- поглинута (абсорбована) доза (absorbed dose);
- еквівалентна доза (dose equivalent);
- ефективна доза (effective dose);
- колективна ефективна доза (collective effective dose).

Для визначення величини цих доз вживають одиниці:

- для експозиційної дози – ***кулон на кілограм*** (К/кг) (coulomb per kilogram (C/rg)) і ***рентген*** (Р) (roentgen (R));
- для поглинутої дози – ***рад*** (rad) і ***грей*** (Гр) (gray (Gy));
- для еквівалентної дози – ***бер*** (***rem***) і ***зіверт*** (Зв) (sievert (Sv));
- для ефективної дози – ***зіверт*** (Зв) (sievert (Sv));
- для колективної дози – ***людино-зіверт*** (люд-Зв).

Назва одиниці «рад» є акронімом від «***р***адіаційна ***а***бсорбована ***д***оза». Її величина дорівнює 100 ергам енергії, поглинутої в 1 г речовини. Аналогічне походження назви одиниці «бер» – «***б***іологічний ***е***квівалент ***р***ентгена».

Співвідношення значень одиниць дози таке:

1 Гр = 100 рад і 1 рад = 10 мГр = 1 сГр.

Для фотонного високої енергії випромінення для практичних потреб можна приймати співвідношення: 1 Р ~ 1 бер ~ 1 рад ~ 1 сГр.

Прогрес останніх двох десятиліть в царині радіологічних зображань уможливив отримувати не тільки тривимірні зображення тканин і органів, а й визначати їх реальні об'єми, відносну щільність і розподіл в них доз терапевтичного опромінення. На базі цих технологічних досягнень наразі ризики ушкоження нормальних тканин і навколишніх до опромінюваної пухлини органів прогнозуються за параметром «доза–об'єм» з імовірністю, залежною від клінічних і анатомічних обставин лікування злоякісної пухлини. Ці зображальні технології істотно збільшили можливість ескалації дози опромінення пухлини («мішені») з можливістю зниження дози і/або об'єму опромінення органів оточення з метою збереження їх функції на достатньому рівні.

При вимірюванні дози для моделювання умов взаємодії проміння із середовищем (розсіювання, поглинання) використовують ***дозиметричні фантоми***. Їх матеріал має поглинати і розсіювати проміння подібно тканинам тіла людини. Такі матеріали носять назву ***«тканинноеквівалентні»***. До них належать спеціальні пластмаси, які імітують щільність кісток, м'язів, паренхімних органів, жиру. Виготовлені з таких пластмас фантоми називають ***гетерогенними антропоморфними фантомами***. Однак найбільш широко в медичній практиці використовують ***водні фантоми*** (рис. 2.21), які дозволяють в автоматичному режимі вимірювати розподіл доз у тривимірному просторі.

Рис. 2.21. Дозиметричний комплекс з водним фантомом

Картина розподілу доз представляється у вигляді ***ізодозних кривих***, або ***ізодоз*** – ліній, що з'єднують точки однакових експозиційних доз (рис. 2.22).

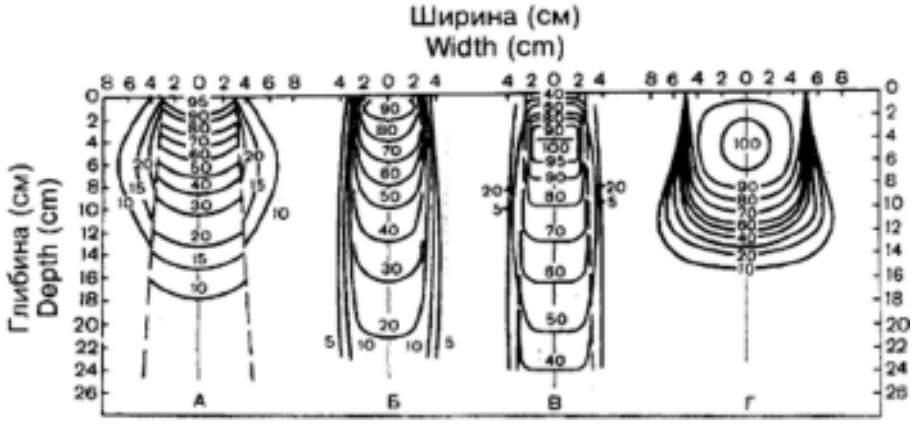


Рис. 2.22. Ізодози струменів різних іонізувальних випромінень:
А – ікс-промені з енергією 200 кеВ, Б – гамма-випромінення ^{60}Co,
В – струмінь фотонів з енергією в 25 МеВ,
Г – струмінь електронів з енергією в 15 МеВ

Як видно з представлених ізодозних кривих, ікс-проміння, що генерується при анодній напрузі 200 кВ, дає максимальну експозиційну дозу на поверхні (А). З глибиною доза від такого проміння швидко спадає і на глибині 10 см становить лише 30% від максимальної. Більш проникне гамма-проміння ^{60}Co (Б) на тій же глибині 10 см дає експозиційну дозу в 50% максимальної, яка в цих умовах зміщена на глибину близько 0,8 см. Для гальмівного проміння з енергією в 25 МеВ характерне зміщення максимальної дози на глибину до 5 см (В) і дуже повільне зниження на більшій глибині. Своєрідно розподіляються дози від електронів з енергією 15 МеВ: максимум припадає на глибину 3–7 см, а далі доза круто спадає.

Парадоксальне збільшення дози від високоенергетичного проміння у глибині матеріалу пов'язане з явищем, котре має назву «***набуття радіації***» (***radiation build-up***) і суть якого полягає в появі вторинного фотонного проміння і комптонівських електронів, які рухаються переважно вздовж напрямку первинного струменя. В результаті виникає сумація струменів радіації.

У практиці радіотерапії для оцінки умов опромінювання використовується безрозмірна величина — ***відносна глибинна доза*** ($D_{\%}$) (рис. 2.23):

$$D_{\%} = (D_d / D_m) \times 100\%, \quad (2.8)$$

де D_d — експозиційна доза на глибині d;

D_m – доза у точці максимуму за даних умов опромінювання.

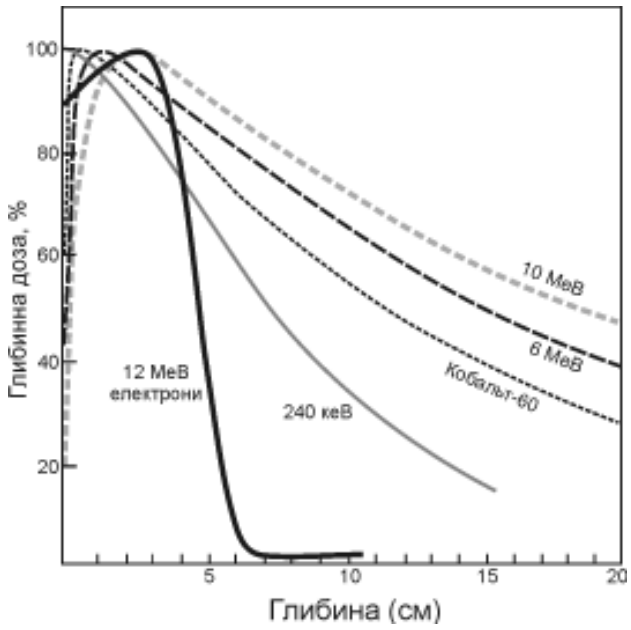


Рис. 2.23. Відносні глибинні дози фотонних випромінень різної енергії і електронів

Надзвичайно своєрідною взаємодією з речовиною характеризуються протони. На початку руху в тканині вони несуть високу енергію, скупо розтрачуючи її на іонізацію. У міру втрати ними енергії ймовірність їх взаємодії з атомами зростає, і в певний момент їхня залишкова енергія досягає значення, при якому передача енергії атомам стає «вибухоподібною» (рис. 2.24). Цей момент носить назву ***пік Брегга***, який можна локалізувати наданням первинної енергії протонам таким чином, щоб пік Брегга припадав на об'єм пухлини. Проте регулювання положення піка Брегга в глибині тканин – задача не з легких, оскільки тканини на шляху протонів до пухлини зазвичай мають різну щільність, що створює непевність у визначенні ступеня втрати протонами енергії на цьому шляху, в результаті пік Брегга может припасти на тканини, що розташовані перед пухлиною чи поза нею.

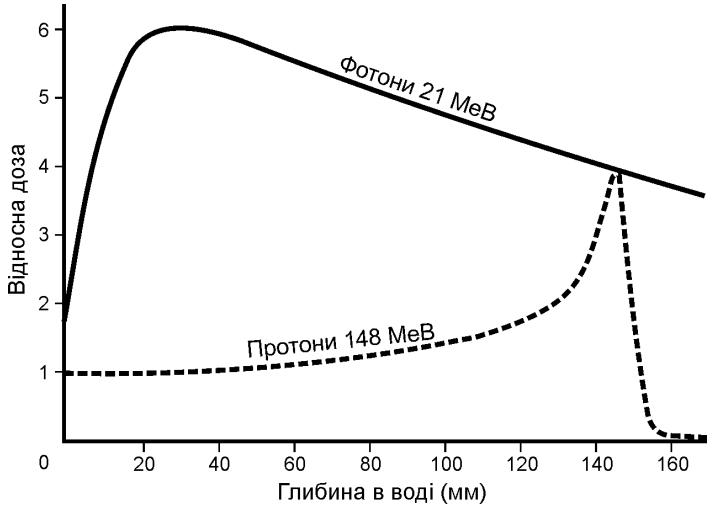


Рис. 2.24. Порівняння відносних глибинних доз у воді від фотонів з енергією 21 МеВ і протонів з енергією 148 МеВ. Максимальна відносна доза від протонів (пік Брегга) знаходиться на глибині 145 мм

Четвертим класом задач радіаційних вимірювань, як було зазначено вище, є вимірювання кількості радіонукліда та його розподілу в просторі та/або часі.

Оскільки абсолютна кількість розпадів ядер за одиницю часу строго пропорційна наявній у даний момент кількості, за ***міру кількості радіонукліда*** прийнята величина, яка називається ***«активність»*** і становить *абсолютну кількість розпадів ядер у даному зразку за одиницю часу.*

Одиницями активності є ***беккерель*** – Бк (Bq) та ***кюрі*** – Кі (Ci).

1 ***беккерель*** – кількість радіонукліда, в якій розпадається 1 ядро за секунду (1 розп/с).

1 ***кюрі*** – кількість радіонукліда, в якій розпадається $3{,}7\times10^{10}$ ядер за секунду ($3{,}7\times10^{10}$ розп/с).

У медичній практиці користуються похідними одиницями:

кБк = 10^3 Бк; *МБк* = 10^6 Бк; *мКі* = 10^{-3} Кі; *мкКі* = 10^{-6} Кі.

Для вимірювання кількості радіонукліда застосовують прилади, які мають загальну назву – ***радіометр***.

У клінічній практиці для визначення кількості радіонуклідів з діагностичною метою використовують клінічні радіометри таких типів: *радіометри біологічних проб, радіометри органів і тканин, сканери і гамма-камери різних типів.*

2.5. Джерела ІВ для променевої терапії

Головним чинником успіху застосування ІВ для лікування онкологічних захворювань став феномен різної чутливості до їхньої уражаючої дії клітин злоякісної пухлини і оточуючих її нормальних тканин. Однак ефективне використання цього феномена в радіотерапії пов'язане з проблемою необхідності підведення до пухлини струменя випромінення таким чином, щоб поглинута доза в нормальних тканинах щонайменше не перевищувала летальну дозу для клітин пухлини, а в ідеальному варіанті опромінення нормальних тканини має бути в дозах, які не перевищують толерантних рівнів нормальних анатомічних структур.

Ці компроміси вирішуються вибором відповідних до клінічної ситуації фізичних характеристик лікувального струменя радіації. Наразі променева терапія забезпечена значним розмаїттям типів джерел ІВ з різними енергетичними і технологічними характеристиками. На рис. 2.25 наведена класифікація джерел ІВ для дистанційного опромінювання пухлини.

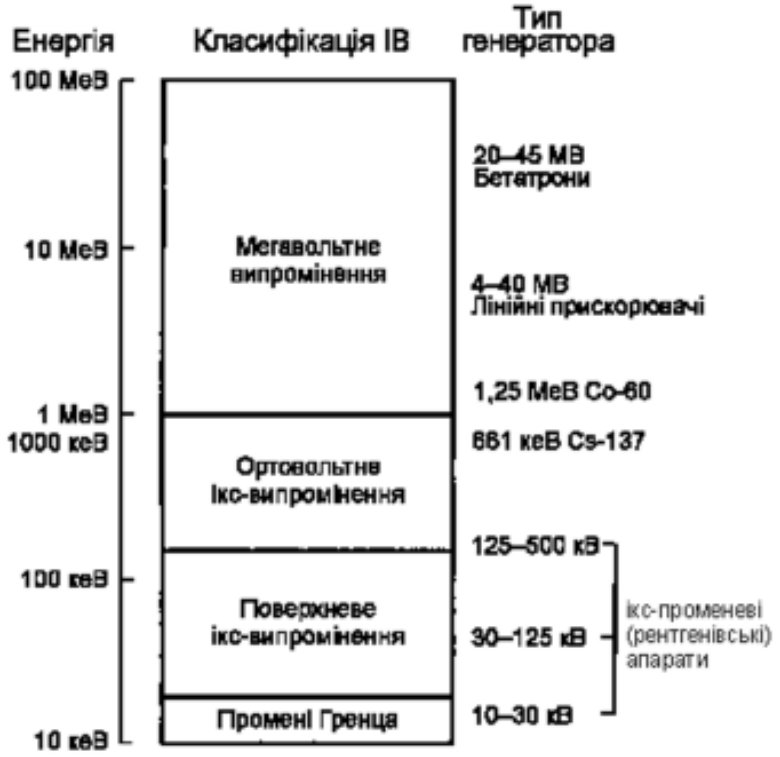


Рис. 2.25. Класифікація джерел ІВ для дистанційного (зовнішнього) підведення терапевтичного струменя до пухлини («мішені»)

ІВ класифікують на ***мегавольтне*** (1–100 МеВ), ***ортовольтне*** (125 кеВ –1 МеВ), ***поверхневе*** (30–125 кеВ) і ***промені Гренца*** (10–30 кеВ).

Мегавольтне ІВ призначається для лікування глибоко розташованих пухлин, оскільки надвисока енергія забезпечує високу проникну здатність і високі рівні відносних глибинних доз. І навпаки, поверхневе ІВ використовується у випадках хвороб шкіри або пухлин з неглибокою локалізацією, що підкреслюється і в назві. Щодо променів Гренца, то це досить «екзотичне» ІВ призначається виключно для лікування шкірних хвороб.

Джерелами мегавольтних ІВ є лінійні прискорювачі і рідше бетатрони. ***Лінійний прискорювач*** (лінак) електромагнітною хвилею прискорює до надвисокої енергії електрони вздовж прямого хвилеводу. Ці електрони можуть бути вилучені для безпосереднього лікування електронами (субопераційна радіотерапія) або вони спрямовуються на вольфрамову мішень, на якій гальмуються, випромінюючи свою енергію у вигляді фотонів.

У ***бетатроні*** відбуваються аналогічні процеси, але на відміну від лінака електрони прискорюються змінним магнітним полем у круговій орбіті. Спектр енергії фотонів цих апаратів монохроматичний з максимальною енергією, обмеженою прискорювальним потенціалом. Таке випромінення передає максимум енергії тканинам не на поверхні, а на деякій глибині, що забезпечує щадність шкірі і певного шару підлеглих тканин. Крім того, передавання енергії мегавольтним випроміненням не залежить від щільності тканин, і, отже, цим створюються умови щадності кісток і більш рівномірного розподілу дози. Ці факти в поєднанні з більшим ступенем проникнення в глибину роблять мегавольтне опромінення надто важливим інструментом для онкологів.

Джерелами ортовольтного і поверхневого ІВ є ***ікс-променеві апарати*** терапевтичного призначення, в яких генераторами фотонного ікс-проміння є променева трубка Куліджа (рис. 2.26). У скляний вакуумний балон вмонтовані два електроди – анод і катод. Катод має вигляд спіралі із вольфраму, від кінців якої із балона назовні виведені дроти. Анод має вигляд масивного мідного стержня, у внутрішній торець якого вмонтована пластина із вольфраму – анодне дзеркало. До кінців спіралі катода подається невисока напруга, яка створює струм розжарювання катода, в результаті чого катод емітує електрони. Висока напруга між анодом і катодом прискорює еміто-

вані катодом електрони, придбана енергія яких при гальмуванні в дзеркалі аноду випромінюється у вигляді фотонів різної енергії. Максимальна енергія спектра фотонів дорівнює максимальній енергії прискорених електронів, а середня – приблизно одній її третині. Фотони з енергією від 30 до 125 кеВ називають ***поверхневими***, а з енергією між 125 і 500 кеВ – ***ортовольтними***.

Ортовольтні і поверхневі ікс-променеві апарати називаються також ***короткофокусними*** та ***довгофокусними,*** відповідно (рис. 2.27).

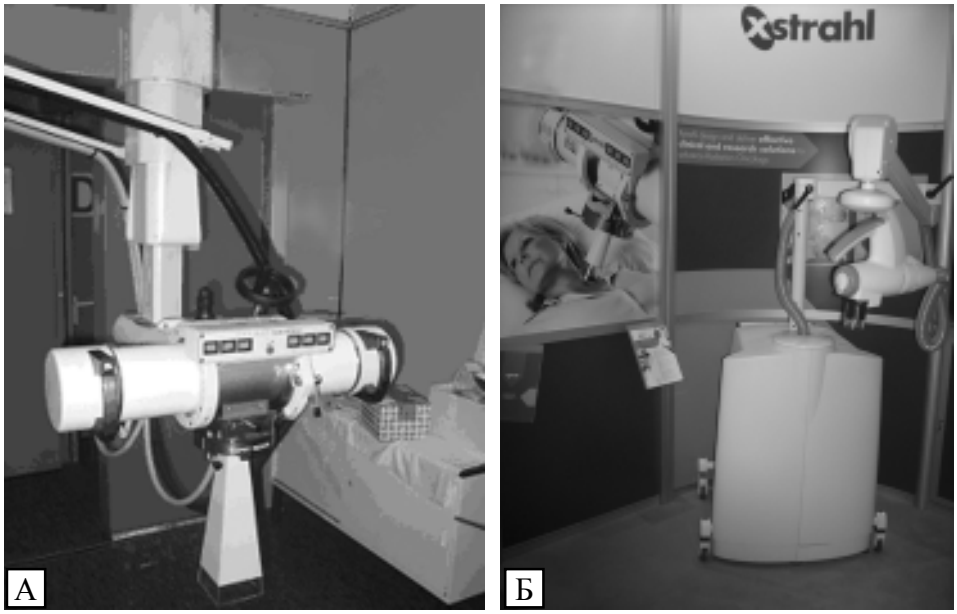


Рис.2.27. Сучасні ікс-променеві терапевтичні апарати:
А – довгофокусний; Б – короткофокусний

У променевій терапії застосовуються штучні радіонукліди P-32, Co-60, I-125, I-131, Cs-137, Ir-192 і Au-198, головні фізичні характеристики яких наведені в табл. 2.3.

Радіонуклід Co-60 має широке застосування в ПТ. При розпаді він випромінює гамма-кванти з енергією 1,17 і 1,33 МеВ (у середньому 1,25 МеВ). Така енергія дає переваги перед ортовольтним випроміненням, зокрема забезпечує більшу щадність шкіри і кращу проникну здатність.

Першою телегаммaтерапевтичною установкою був «Тератронікс», сконструйований в Канаді на початку 50-х років минулого сторіччя з джерелом кобальту-60 (рис. 2.28).

Таблиця 2.3. Характеристики найпоширеніших в ПТ радіонуклідів

Радіонукліди	Час напіврозпаду	Енергія ІВ (МеВ)
Фосфор-32	14,5 дня	1,700(β)
Кобальт-60	5,26 років	1,250(γ)
Паладій-103	17 днів	0,021(γ)
Йод-125	60 днів	0,280(γ)
Йод-131	8,02 дня	0,365(γ) 0,807(β)
Цезій-137	30 років	0,661(γ)
Іридій-192	74 дні	0,350(γ)
Золото-198	2.7 дня	0,412(γ) 0.960(β)

Кобальтові телегамматерапевтичні апарати менш складні ніж бетатрони та прискорювачі, тому простіші в обслуговуванні. Але період напіврозпаду радіонукліда Со-60 становить близько 5,26 року і, таким чином, джерела повинні замінюватися кожні кілька років, щоб уникнути довгого часу сеансу опромінювання. Недоліком радіонукліда Со-60 є й те, що джерело має діаметр у кілька сантиметрів, і тому створює край поля опромінення зі значною півтінню.

Рис. 2.28. Телегамматерапевтичний апарат «Тератронікс» фірми Nordian (Канада) із джерелом випромінення кобальтом-60 активністю 16000 Кі

Для брахітерапії використовуються як джерела ІВ інкапсульовані радіонукліди, які розміщують всередині або поблизу пухлини в порожнині тіла. Важливі характеристики радіонуклідів, що використовуються в брахітерапії, включають їх час напіврозпаду і енергію випромінення.

Для лікування поліцитемії застосовують Р-32, а для лікування тиротоксикозу і раку щитоподібної залози – І-131, які вводять парентерально. Радіонуклід фосфору-32 використовують також і як джерело бета-випромінення для аплікаційної бетатерапії виразкових запалень рогівки ока з високою ефективністю і без ускладнень.

Розділ 3. РАДІОБІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

3.1. Вступ

Реакція пухлин і нормальних тканин на дію ІВ визначається безліччю факторів. Початковою подією є суто фізичний процес передавання енергії радіації живим тканинам шляхом іонізації їх атомів, в результаті чого ініціюється ланцюг хімічних реакцій, які призводять до ушкодження функціональних і структурних молекул клітин і врешті-решт спостережуваного клінічного ефекту. Розуміння механізмів, які можуть підсилити радіаційне ураження клітин, і, навпаки, засобів, за допомогою яких клітини можуть уникати або, принаймні, послаблювати радіаційне ушкодження, отримується, головним чином, із досліджень клітинної клоногенності і виживання їх після опромінення. Методи клітинної та молекулярної біології забезпечують розуміння радіаційної загибелі клітин та інших радіаційних ефектів, зокрема таких, як канцерогенез. Нові варіанти клінічного фракціонування променевої терапії отримуються як емпірично, так і з наріжних радіобіологічних концепцій.

Розвиток методів культивування клітин викликав великий прогрес у вивченні ефектів радіації на клітини і тканини. Стало можливим брати злоякісні клітини з пухлини, вирощувати їх у живильному середовищі і проводити експерименти з вивчення змін швидкості росту клітин після зміни дози опромінення та інших умов.

3.2. Субклітинні події

Основні специфічні риси біологічних ефектів ІВ пов’язані з особливостями цього фізичного фактора:

– його певною мірою «всепроникністю»;

– зазвичай одночасною дією на всі тканинні структури в осередку опромінення;

– специфікою механізмів розвитку ефектів в організмі за принципом ланцюгової розгалуженої реакції з поступовим зростанням ступеня змін;

– здатністю локальних енергетичних порушень у біологічно значущих макромолекулах мігрувати за межі місця їх первинного виникнення.

Фізичні фактори. ІВ, електромагнітне чи корпускулярне, передає енергію структурам клітини, долаючи будь-який внутріклітинний бар'єр. Сумарна передана тканині енергія парадоксально мала порівняно з біологічними наслідками цього фізичного процесу. Наприклад, доза 1 Гр відповідає поглинутій енергії <0,001 Дж/г тканини. При цьому іонізується тільки одна з 12 500 000 молекул.

Більшість актів іонізації є вторинними, що відбуваються вздовж шляхів електронів з високою енергією, отриманою ними від фотона чи частинки із первинного струменя випромінення. Першим важливим фактором, що визначає ступінь радіаційних біологічних наслідків дії різних типів іонізувальної радіації, є густина іонізації уздовж траєкторії частинки. Цей фізичний параметр носить назву ***«лінійна передача енергії»*** (***ЛПЕ***) і являє собою величину внесеної енергії елементом випромінення в тканину на одиницю довжини його доріжки (кеВ/мкм). Знання ЛПЕ не надто важливе в практиці звичайної ПТ, оскільки для більшості випромінень, використовуваних в ній (ортовольтне і мегавольтне ікс-випромінення), ЛПЕ є низькою. Проте для протонів і нейтронів характерна висока ЛПЕ (щільно іонізувальні випромінення), отже, вони є більш ефективними в ПТ.

Показником рангу ефективності даного випромінення здійснювати певні біологічні ефекти є коефіцієнт ***відносної біологічної ефективності*** (ВБЕ), який для конкретного випромінення визначається як відношення дози стандартного випромінення D(STD), що викликає певний ефект, до дози Dr, що продукує аналогічний біологічний ефект, оцінюваного випромінення:

$$ВБЕ = D(STD)/Dr. \quad (3.1)$$

За стандартне приймається ортовольтне ікс-випромінення, генероване при анодній напрузі 250 kVp.

Значення коефіцієнта ВБЕ пов'язане із величиною ЛПЕ (табл. 3.1). Для більшості гамма- та ікс-променів ВБЕ, зазвичай, має значення від 0,8 до 1,0. Мегавольтні струмені мають ВБЕ на 10–20% менше, ніж стандартні ікс-промені. І, навпаки, нейтрони, протони і важкі частинки (наприклад, альфа-частинки) мають високу ВБЕ.

Хімічні фактори. Радіаційне ушкодження критичних молекул може призвести до істотних змін біології клітини. Найбільш важливою критич-

Таблиця 3.1. Приблизні значення ЛПЕ і ВБЕ деяких ІВ

Тип ІВ	ЛПЕ (keV/μm)	ВБЕ
Прискорювач (6–15 MeV)	0,3	~ 0,8
β-частинки	0,3	0,9
Кобальт-60	0,3	0,8–0,9
Ікс-промені 250 kVp	2	1,0
Протони	> 100	~ 1,0
Ядра гелію	> 200	~ 1,0
Нейтрони (19 MeV)	0,5–15	1–2
α-частинки	30–100	5–10

ною молекулою-мішенню є, вочевидь, ДНК. Ушкодження молекули-мішені може відбуватися шляхом її прямої іонізації або опосередкованого ефекту, при якому початкова іонізація відбувається в іншій молекулі, а потім енергія передається на молекулу-мішень. Перший варіант ефекту радіації носить назву ***пряма біологічна дія***, а другий – ***непряма біологічна дія*** (рис. 3.1).

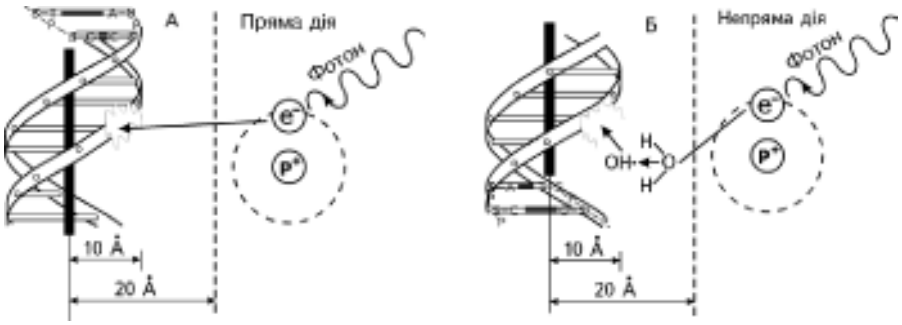


Рис. 3.1. Пряма і непряма (опосередкована) біологічна дія ІВ

Як відомо, від 70 до 90% маси тканин організму становить вода, тому переважна частина поглинутої енергії ІВ зазвичай припадає саме на цю фазу його внутрішнього середовища. Радіаційне перетворення води має назву ***«радіоліз»***. Процес радіолізу води відбувається в кілька етапів:

– спочатку молекула іонізується зарядженою частинкою чи фотоном:

$$H_2O \longrightarrow H_2O^+ + e^-;$$

– іонізована молекула розкладається на радикал $OH^{\bullet}$, який має високу реакційну здатність, та протон:

$$H_2O^+ \longrightarrow H^+ + OH^{\bullet};$$

– «вирваний» електрон взаємодіє з однією з навколишніх молекул води з виникненням збудженої молекули H_2O^-, яка в свою чергу дисоціює на два радикали $H^{\bullet}$ і OH^-:

$$H_2O + e^- \longrightarrow H_2O^- \longrightarrow H^{\bullet} + OH^-$$

– із двох радикалів OH^- утворюється перекис водню:

$$OH^- + OH^- \longrightarrow H_2O_2;$$

– а *за наявності кисню* відбувається реакція:

$$2H^{\bullet} + O_2 \longrightarrow 2HO^{\bullet}.$$

Перекис водню H_2O_2 та радикали $HO^{\bullet}$ дифундують у середовищі, окиснюючи і тим руйнуючи структурні молекули – ДНК, білки, піримідинові і пуринові основи.

Окисненню піддаються також ненасичені жирні кислоти й феноли, в результаті чого утворюються ***ліпідні*** та ***хінонові радіотоксини***. Останні пригнічують синтез нуклеїнових кислот, діють на молекулу ДНК як хімічні мутагени, змінюють активність ферментів, реагують з ліпідно-білковими внутріклітинними мембранами. Пуринові і піримідинові основи зазнають дезамінування, окиснення кілець та розкриття гетероциклу, тобто значних деструкцій молекул, вуглеводи – окиснювального розпаду з утворенням уронових кислот і відщепленням від молекул альдегідів.

Під впливом радіації молекули простих білків зазнають таких змін (рис. 3.2):

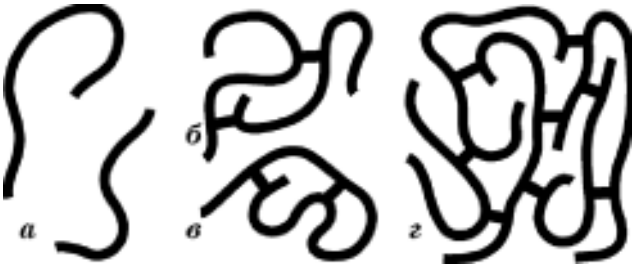


Рис. 3.2. Ілюстрація морфологічних ушкоджень білків: *а* – нативні молекули білків; *б* – міжмолекулярні містки, що з'єднують хімічним зв'язком дві молекули; *в* – внутрімолекулярні містки; *г* – утворення сітки з кількох молекул

– конфігураційних, без зміни молекулярної маси, але з послабленням чи втратою фізико-хімічних та біологічних властивостей;

– утворення «зшивок» всередині молекули і між молекулами з їх агрегацією та збільшенням молекулярної маси;

– деструкції молекул з розпадом на фрагменти з малою молекулярною масою;

– хімічних перетворень функціональних центрів молекул білка з втратою ними специфічних властивостей – інактивація білка, зокрема ензимів.

Отже, первинні радіохімічні реакції чинять пряме і опосередковане (через продукти радіолізу води і радіотоксини) ушкодження біохімічних компонентів клітини, зокрема нуклеїнових кислот, білків, ферментів. У подальшому бурхливо змінюються ферментні реакції: підсилюється ферментативний розпад білків і нуклеїнових кислот, знижується синтез ДНК, порушується біосинтез білків і ферментів.

У нуклеїнових кислот ІВ може викликати розриви однієї чи (рідше) двох ниток спіралі (рис. 3.3). Цілком зрозуміло, що структурні порушення будуть супроводжуватися функціональною неспроможністю молекул.

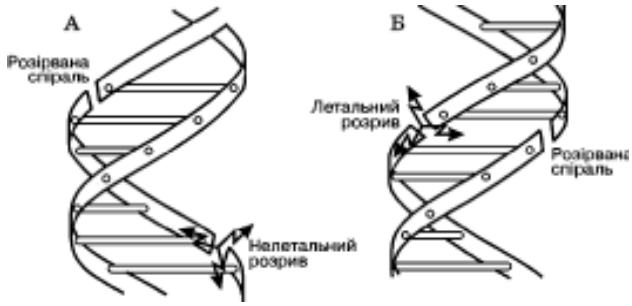


Рис. 3.3. Радіаційні розриви спіралі ДНК:
А – одинарні (нелетальні); Б – подвійні (летальні)

Непрямий ефект відповідає за більшу частину ушкоджень молекул ДНК у порівнянні з прямою дією. Хімічне ушкодження ДНК може приймати різні форми, такі як зміна або втрата основи, розрив водневих зв'язків між нитками, димеризації і утворення зшивок. Ці хімічні зміни призводять до зміни молекулярної структури і функції.

Хромосомні аномалії після променевого лікування зустрічаються часто і вважаються головним фактором радіаційної загибелі клітин. Вони, як правило, відбуваються через розриви хромосом і подальше формування дицентриків і кілець. Такі аномалії вимагають двох окремих ушкоджень і, отже, залежать від рівня дози. Неправильний розподіл ДНК при мітозі клітини, яка має таке хромосомне пошкодження, є ймовірною причиною радіаційно-індукованої митотичної загибелі клітин.

Отже, будь-яка з молекул, що входять до складу структурних чи функціональних елементів клітини, при дії радіації може зазнавати прямого чи опосередкованого ушкодження із втратою функції або утворенням хімічно активних радикалів.

Депонована в клітині енергія при разовій дозі 2 Гр не надто шкодить через надмірність більшості молекул у клітині і здатність клітин до репарації ушкоджень специфічних молекул. Індуковані радіацією пошкодження молекул можуть бути підсилені чи послаблені за допомогою низки факторів, зокрема температури, pH, концентрації кисню, рівня внутріклітинних тіолів тощо. Кисень – особливо важливий чинник модифікації радіаційних ушкоджень, оскільки впливає на рівень та тип утворюваних вільних радикалів. Внутріклітинні тіоли, такі як глутатіон, навпаки, можуть послабити радіаційні ушкодження шляхом хімічного зменшення кількості вільних радикалів.

Ще на початку 50-х років 20-го століття з'явилися перші повідомлення щодо можливості реального ослаблення ефекту ІВ, навіть летального, шляхом попереднього введення в організм деяких хімічних сполук, які отримали назву ***«радіопротекторів»*** (від лат. protector – захисник, покровитель). Сам процес ослаблення радіаційного ураження був названий *хімічним захистом*.

До найбільш ефективних протекторів належать речовини, до складу яких входить SH-група (цистамін, глютатіон та ін.), активні відновлювачі, диметилсульфоксид, інактиватори кисню.

Одночасно розробляється і зворотна проблема — підсилення дії ІВ. Це важливо для радіаційної онкології, позаяк радіорезистентність багатьох пухлин перешкоджає ефективному використанню променевої терапії в та-

ких випадках, а штучне підвищення їх чутливості до дії ІВ може бути шляхом до поліпшення результату променевого лікування. Хімічні сполуки, здатні модифікувати радіочутливість, отримали назву ***радіосенсибілізатори***.

Для оцінки ступеня модифікації радіочутливості використовують три критерії:

– абсолютну величину різниці між значеннями показників дослідження радіочутливості в досліді (експеримент з модифікатором) і контролі (експеримент без модифікатора);

– ***індекс ефекту*** – відношення значень показників у досліді і контролі;

– ***фактор зміни дози*** (***ФЗД***) – відношення величин рівноефективних доз у досліді і контролі.

3.3. Клітинні ефекти радіації. Закон Бергоньє–Трибондо

Латентний період. Розвиток проявів гострого радіаційного ураження організму починається після періоду уявного благополуччя. Цей період між опроміненням і появою ознак ураження називається ***латентним,*** під час якого відбувається зростання кількості структурно-функціональних порушень у вигляді ланцюгової реакції.

Тривалість латентного періоду залежить від численних чинників біологічної природи, проте головним чином пов'язана з величиною поглинутої дози: що вона більша, тим коротший латентний період, аж до майже негайного прояву дії опромінення. Однак після опромінення в найбільш звичайних поглинутих дозах між 1 і 10 Гр латентний період становить кілька годин чи навіть днів. Для деяких ефектів опромінення такий період може бути надто довгим (навіть десятиліття) і тому важко говорити про те, чи буває повне відновлення клітин і тканин після опромінення.

Патоморфологічно клітини, які зазнали радіаційно-індуковану смерть, набряклі, мають вакуолізовану протоплазму з втратою здатності до забарвлення, а також пікноз ядра і каріоліз. Можуть зустрітися гігантські клітини у 25–200 разів більше нормального розміру. Зазвичай настає дегенерація і фагоцитоз таких пошкоджених клітин.

Існують два основних клінічно значущих клітинних ефекти, які спостерігаються після опромінення: а) ***втрата функції*** і б) ***втрата репродуктивної здатності***.

Втрата функції. Опромінення може призвести до втрати клітиною своїх специфічних функцій. При низьких дозах опромінення втрата клітинної функції малоймовірна. При високих дозах, однак, радіаційна втрата специфічних функцій зростання чи захисту реальна і може навіть призвести до клінічно значущої хворобливості. Специфічні підкласи втрати клітинної функції: а) ***радіаційний мутагенез і канцерогенез*** та б) ***інтерфазна клітинна загибель***.

Радіаційний мутагенез і канцерогенез. Через вплив на структуру ДНК радіація збільшує ризик генетичних мутацій. Доза радіації, яка подвоює частоту спонтанних мутацій, оцінюється в 1 Гр. Радіація також є канцерогеном, тобто здатна змінити функцію зростання клітини в такій мірі, що вона стає злоякісною. Канцерогенність радіації в дослідженнях у пробірці швидко зростає зі збільшенням дози приблизно до 1–3 Гр, потім зменшується при більш високих дозах.

Інтерфазна загибель клітин. Після опромінення деякі клітини, що отримали серйозну втрату функції відновлення, стають нездатними або обмежено здатними до поділу з наступною ***інтерфазною смертю***, або ***апоптозом***. Майже у всіх неподільних клітин, таких, як зрілі нервові і м'язові клітини, втрата функції й інтерфазна смерть відбуваються тільки після впливу великих доз радіації (зазвичай більше 10 Гр). Лімфоцит же може пройти таку смерть після набагато меншої дози опромінення (менше 1 Гр). Критичними мішенями в клітинах, що піддаються інтерфазній смерті, стають клітинні структури, такі, як плазматичні мембрани, а не ДНК. Останні дослідження показують, що інтерфазна смерть може відбуватися частіше і на проміжних рівнях доз і бути значною мірою відповідальною за втрату функції.

Втрата репродуктивної здатності. Радіація впливає насамперед на здатність клітини ділитися, викликаючи «***репродуктивну смерть***». Це означає втрату здатності клітин давати життєздатне потомство, тобто здатності стійкого відтворення популяції. ***Криві залежності виживаності клітин від дози*** показують здатність клітин протистояти репродуктивній смерті. Такі криві виживання мають загальну форму, характерну для більшості клітин ссавців, незалежно це клітини пухлинні чи нормальних тканин (рис. 3.4).

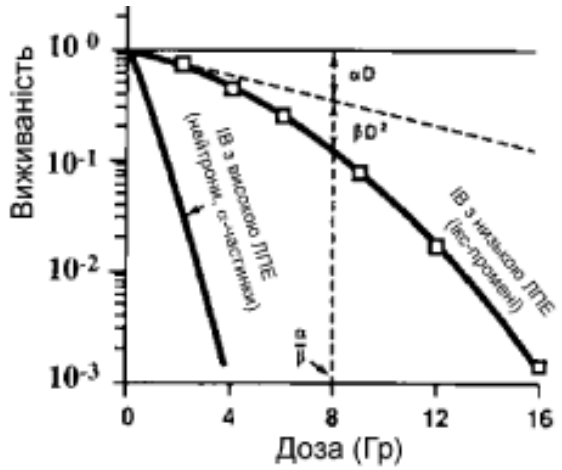


Рис. 3.4. Ідеалізована крива радіаційної виживаності. Криві залежності виживаності клітин від дози опромінення показують здатність клітин протистояти репродуктивній смерті (L.R. Coia, 1994)

Початкова частина або «плече» кривої відображає суму збитків клітини, яка повинна акумулюватися до виникнення летального пошкодження. Ширина плеча сильно варіює і залежить від досліджуваної клітинної лінії. Клітини з чудовою здатністю акумулювати або ремонтувати радіаційні ушкодження мають криву виживання з великим плечем. У міру збільшення дози крива випрямляється до лінії кута постійного нахилу, що відображає пряму логарифмічну залежність доза–реакція. Це співвідношення означає, що дане збільшення дози завжди призводить до однієї і тієї ж фракційної загибелі клітин. Чим більш радіочутливі клітини, тим більш крутий ухил кривої і мале плече, в той час як радіорезистентні клітини мають менший ухил і велике плече. Збережена частина клітин є однією з характеристик клітинної відповіді на опромінення, що може мати особливе клінічне значення.

Кілька важливих клітинних факторів, які можуть змінити криву виживання–доза для даної клітинної лінії:

1. ***Природна радіочутливість***. Різницю в сім разів чутливості до радіації різних ліній пухлинних клітин людини презентує широкий діапазон різниці в ширині плеча і нахилі кривих виживання (рис. 3.5). Ще більші відмінності в радіочутливості можна очікувати від паренхімальних клітин нормальних тканин. Ці відмінності існують, незважаючи на аналогічну кількість радіаційних мішеней (ДНК) в кожній клітині. Експресія онкогенів і її модуляція може відігравати важливу роль у питомій радіочутливості.

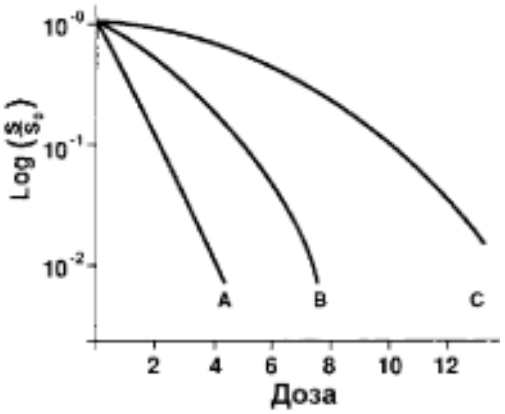


Рис. 3.5. Теоретичні криві виживання – доза трьох ліній клітин різної радіочутливості:
A – нейробластома; B – рак ободової кишки;
C – меланома (L.R. Coia, 1994)

2. ***Кисень***. Кисень допомагає у продукуванні ушкодження клітин радіаційно індукованими вільними радикалами. Отже, гіпоксичні і аноксичні клітини відносно резистентні до традиційної ПТ (низька ЛПЕ). Відношення доз, необхідних для отримання загибелі гіпоксичних і аерованих клітин, носить назву ***коефіцієнта кисневого підсилення*** (ККП) і приблизно дорівнює трьом для випромінення з низькою ЛПЕ. Радіація з високою ЛПЕ більш ефективна в продукуванні клітинних ушкоджень і в цьому менше залежить від рівня кисню в тканині. В масивних пухлинах кровоток (перфузія) знижена в силу спотвореності ангіогенезу і відставання росту нових судин від росту пухлинних клітин, у результаті чого виникає гіпоксія пухлинних клітин, особливо в центрі пухлини. Спроби зменшити радіорезистентність гіпоксичних пухлинних клітин включають використання «сенсибілізаторів», які імітують дію кисню при ПТ. Разом з тим під час курсу ПТ пухлини можуть реоксигенуватися по мірі радіаційної загибелі клітин, в результаті чого навантаження пухлинних клітин на судини зменшується і кисень стає більш доступним для решти життєздатних клітин.

3. ***Процеси клітинної репарації***. Усунення ***сублетального радіаційного ушкодження***. Ушкодження, які можуть бути ліквідовані клітиною, відомі як ***сублетальні***. Більшість сублетальних ушкоджень усуваються протягом 6 год після опромінення. Сублетальне ушкодження, за визначенням, не смертельне, але воно збільшує чутливість клітини до наступного опромінення. Якщо

наступне опромінення слідує за попереднім протягом часу, недостатнього для адекватної репарації ушкодження, друге опромінення може стати летальним. Відмінність в можливостях репарації сублетального ушкодження клітинами нормальної тканини і пухлини використовується в розробці більш ефективних схем фракціонування.

4. ***Репарація потенційно летального радіаційного пошкодження***. Деякі смертельні пошкодження клітини в умовах швидкої проліферації можуть бути усунені при неоптимальних або «збурених» умовах зростання. Таке пошкодження відмічається як ***потенційно летальне***. Можливість усунення таких ушкоджень, ймовірно, важлива для нормальних тканин.

5. ***Залежність від фази клітинного циклу***. *Життєвий цикл клітини* (*клітинний цикл*) складається з послідовних стадій (рис. 3.6):

• *мітозу* (М) – процесу поділу клітини та

• *інтерфази*, яка поділяється на послідовні періоди:

– *досинтетичний* (G1);

– *синтетичний* (S);

– *післясинтетичний* (G2).

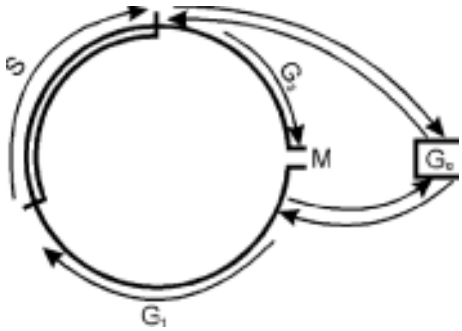


Рис. 3.6. Мітотичний цикл клітини. М – мітоз, G_1 – досинтетичний період, S – період синтезу ДНК, G_2 – післясинтетичний період, G_0 – фаза спокою (клітина переходить в неї після завершення синтезу ДНК або по закінченні мітозу; у фазі спокою клітина перебуває допоки певний стимул не підштовхне її знову вступити в G_2 чи G_1 період)

У синтетичний період відбувається процес синтезу ДНК.

Відносні часові терміни кожного періоду клітинного циклу варіюють відносно один одного і за цим показником розташовуються, зазвичай, у такій послідовності: M < G2 < S < G1.

У тканинах з активним оновленням (наприклад, епітелій ворсинок кишечнику, кістковий мозок, шкіра), а також у злоякісних пухлинах, клітини яких характеризуються високою проліферативною здатністю, термін клітинного циклу становить 10–48 год: з них найкоротша – стадія М з тривалістю 30–60 хв, а найтриваліші – S і G1.

У малооновлюваних тканинах більшість клітин перебуває в G1-періоді, термін якого може сягати тижнів, місяців чи навіть років, як, наприклад, у ЦНС. Те ж саме спостерігається в окультних злоякісних пухлинах і латентних метастазах, які можуть клінічно проявитися через багато років після начебто вилікуваної пухлини. Зважаючи на цю обставину виділено додатковий період клітинного циклу – G_0. Якщо клітина перебуває в такому стані, її прийнято вважати поза межами циклу, або у ***фазі спокою***. Такі клітини є резервом репопуляції тканини на випадок загибелі з різних причин частини пулу клітин, наприклад, відновлення росту пухлини після лікування.

Відповідь клітини на опромінення залежить від фази клітинного циклу, в якому вона опромінюється. Клітини в мітозі (М) найбільш чутливі; клітини в кінці синтезу нуклеїнових кислот (S) найменш чутливі. Відношення радіочутливостей клітини у фазах М і S може бути 2,5 разу або більше. ***Рекомбінація*** (або ***перерозподіл***) клітин зі збільшенням їх кількості у чутливих фазах призводить до збільшення кількості загиблих клітин від даної дози опромінення. На жаль, залежність радіочутливості клітин від фази циклу важко використовувати в клінічній ПТ, оскільки і пухлинні клітини, і клітини нормальних тканин важко синхронізувати в фазах їх циклів.

6. ***Стан клітинної проліферації***. Ще 1906 р. Бергоньє і Трибондо (Bergonie, Tribondeau) сформулювали закон, що став класичним:

«Ікс-промені діють на клітину з тим більшою інтенсивністю:

· чим більша її репродуктивна активність;

· чим більше вона буде поділятися протягом свого життя;

· чим менш певна їх морфологія і функція».

Фактично в цих положеннях в інтегрованій формі сформульовані найважливіші закономірності біологічної дії ІВ на клітинному рівні.

Клітини, як відомо, найбільш радіочутливі в стані активної проліферації і недиференційованості. Незважаючи на залежні від клітинного циклу

відмінності в радіочутливості, зазначені вище, проліферуючі клітини чи остаточно диференційовані клітини все ж більш чутливі, ніж клітини в G_0 фазі. Швидко проліферуючі пухлини не можуть добре реагувати на звичайні графіки опромінювання – одна фракція в день, п'ять фракцій на тиждень, оскільки репопуляція обганяє загибель клітин. Потенційний час поділу (Tpot) злоякісної пухлини може бути прогностичним показником, тому що пухлини з коротким Tpot (наприклад < 4 днів) в цілому реагують слабкіше на традиційну ПТ, ніж пухлини з довгим Tpot (наприклад > 4 днів).

На основі розглянутих субклітинних (хімічних) і клітинних факторів, які модифікують післярадіаційне виживання, можна краще зрозуміти важливість потужності дози опромінювання в ефективності ПТ. У загальному випадку, коли зменшується потужність дози (наприклад, від 1 Гр/хв до 0,5 сГр/хв), істотно більше клітин виживає при опроміненні в однаковій дозі. Потужність дози важлива, оскільки сублетальні ушкодження усуваються під час опромінювання при дуже низьких потужностях дози і відновлені клітини продовжують проліферацію.

Теоретично можна було б бажати проводити опромінення пухлини з високою потужністю дози, а нормальних тканин – з низькою. Цей ефект частково здійснюється в інтерстиціальній і внутріпорожнинній брахітерапії, при яких потужність дози в пухлині значно вища, ніж в нормальній тканині. Проте потужність дози і в пухлині при звичайній брахітерапії теж досить низька (0,5 сГр/хв). Та все ж інтерстиціальна брахітерапія з постійними імплантами, ймовірно, може переважати дистанційну радіотерапію за ефективністю за рахунок неперервності опромінення протягом довгого часу, чим вочевидь забезпечує вірогідність опромінення всіх пухлинних клітин в найбільш чутливі фази клітинного циклу і перетворення сублетальних ушкоджень клітин в летальні. Щонайменше ці два фактори можуть нівелювати ефект швидкої проліферації клітин пухлини.

Брахітерапія з високою потужністю дози забезпечує опромінення пухлини з інтенсивністю на рівні 1 Гр/хв і цим може бути ефективнішою в лікуванні онкологічних захворювань (з одночасною щадністю нормальних тканин).

Багато з променевих реакцій клітини завершуються відновленням, оскільки вони є наслідком ураження структур, втрата яких або швидко репарується, або залишається непоміченою. Такі минущі клітинні реакції називаються ***фізіологічними,*** або ***кумулятивними ефектами опромінення***. Зазвичай, подібні реакції проявляються в найближчий час по опроміненні й згодом зникають. Найбільш універсальна з них – ***затримка (пригнічення) клітинного поділу***, або ***радіаційне блокування мітозів***. Тривалість затримки поділу залежить від дози опромінення і проявляється в усіх без винятку опромінених клітинах популяції, незалежно від подальшої долі кожної з них – виживе вона чи загине.

На схемі (рис. 3.7) представлено хронологічну послідовність фізико-хімічних явищ в опромінених тканинах. На першому етапі (протягом перших 10^{-18}–10^{-12} с) відбуваються суто фізичні процеси поглинання енергії випромінення шляхом іонізації і збудження атомів молекул середовища.

Рис. 3.7. Хронологічна послідовність фізико-хімічних і біологічних явищ в опромінених клітинах і тканинах

Потім через мілісекундний проміжок починаються радіохімічні реакції з утворенням вільних радикалів. Саме на цьому етапі починає діяти хімічний захист, з одного боку, і ефект кисневого підсилення майбутнього радіаційного ураження, з іншого. Наступний етап – початок ушкодження макромолекул, ензимні реакції і процеси репарації ушкоджень. Тривалість цього

етапу (якщо опромінювання закінчилося) – секунди чи десятки хвилин: саме стільки часу необхідно, щоб усі утворені радикали прореагували з макромолекулами з розвитком відповідних наслідків для останніх (ушкодження генетичного матеріалу клітини, біохімічні ураження, можливі ранні фізіологічні ефекти). На цьому фактично закінчується ініціальний період фізико-хімічних змін в атомах і молекулах, і починають розвиватися суто патофізіологічні і патоморфологічні зміни:

– затримка поділу клітин;

– порушення обміну речовин;

– морфологічні ушкодження.

3.4. Реакції на опромінення тканин і органів

Якщо перейти від розгляду радіаційних подій в ізольованій клітині до рівня тканин чи організму, то виявиться, що всі явища істотно ускладнюються, що зумовлюється такими чинниками:

– не всі клітини уражаються рівною мірою;

– тканинний ефект не є сумою клітинних ефектів;

– з реакції сукупності тканин і організму в цілому важко, якщо взагалі можливо, виокремити різноманітні локальні ефекти і різновиди загальних реакцій.

Клітини тканин значною мірою залежні одна від одної й середовища. Фізіологічний і функціональний стан будь-якої клітини небайдужий не тільки для «сусідок», але й для всієї їх популяції у тканині. Добре відомо, наприклад, що загоювання рани забезпечується прискореним розмноженням залишкових клітин для заміщення втраченої частини, після чого темп клітинного поділу нормалізується. У механізмі таких стимулювальних і пригнічувальних впливів, яких зазнають клітини, беруть участь не тільки локальні фактори, але й системи загальної підтримки гомеостазу організму. Немає сумніву щодо участі тих же універсальних механізмів реалізації тканинних і системних реакцій на опромінення. Крім того, на тканинну радіочутливість великий вплив справляють й інші фактори, як-то ступінь кровозабезпечення, розмір опромінюваного об’єму тощо. Отже, радіочутливість тканини не слід розглядати тільки з позиції радіочутливості складових клітин, не беручи до уваги загальні морфофізіологічні фактори. Все це, безумовно,

ускладнює оцінку радіочутливості тканини, але не відкидає все ж провідної ролі цитокінетики, яка визначає тип і ступінь променевих реакцій на всіх рівнях біологічної організації.

У тканинах із статичною популяцією паренхімальних клітин (так звана ***неоновлювана система*,** наприклад, нейронів центральної нервової системи і клітин поперечно-смугастих м'язів) критичне ушкодження традиційно фракціонованим опроміненням, ймовірно, відбувається в судинній частині, тоді як паренхіматозні клітини таких тканин відносно радіорезистентні. Збільшення проникності капілярів можна знайти вже при дозах, менших 100 сГр. Патоморфологічно гостре ураження в таких тканинах характеризується судинною дилатацією, локалізованим набряком і запаленням. Хронічне ушкодження виглядає як звуження або оклюзія дрібних судин з фіброзом і часто зі зменшенням кількості паренхімальних клітин.

Тканини, паренхімальні клітини яких здатні до поділу під контролем гомеостазу (так звана ***оновлювана система***), значних радіаційних ушкоджень часто зазнають як в популяції клітин паренхіми, так і в судинах. В оновлюваних системах зазвичай присутня клітинна рівновага, тобто продукування нових клітин врівноважує загибель чи міграцію зрілих клітин. Доза опромінення, яка викликає загибель більшості стовбурових клітин паренхіми, призводить до виснаження популяції функціонально зрілих клітин. Системи клітин з найкоротшим терміном оновлення (максимальна швидкість проліферації) страждають в найкоротший термін. ***Репопуляція*** стовбурових і зрілих клітин за допомогою залишка стовбурових клітин відіграє важливу роль у відновленні функції тканини після ПТ. В таб. 3.2 наведено приблизний час оновлення популяції паренхімних клітин в деяких оновлюваних системах.

Порівняння радіочутливості окремих тканин необхідно робити тільки на підставі адекватних критеріїв. Наприклад, кістковий мозок і печінка дуже різні за радіочутливістю, разом з тим можна бачити в їх клітинах майже однакову кількість хромосомних аберацій за еквівалентних доз опромінення. Проте при порівнянні віддалених наслідків променевої дії на ці органи бачимо разючі відмінності. Отже, поняття радіочутливості тканин чи органів вельми відносне. Загальну ж радіочутливість організму необхідно прирівняти

Таблиця 3.2. Приблизний час оновлення

Система	Час оновлення
Кров	
еритроцити	120 днів
гранулоцити	10 годин
лімфоцити	Від днів до років
ШКТ (епітелій)	
порожнина рота	5 днів
шлунок	3–9 днів
тонка кишка	1,5 дні
ободова кишка	10 днів
Шкіра	20 днів
Дихальна система	
епітелій трахеї	50 днів
клітини альвеол	10–30 днів
Сечовий міхур	50 днів
Яєчка	20 днів
Око: рогівка	7 днів

до радіочутливості кісткового мозку, бо для загибелі організму достатньо радіаційної анаплазії останнього.

Кривими виживаність–доза можна користуватися для порівняння радіочутливості тканин цілісного організму (наприклад, людини), проводячи дослідження на культурах ізольованих клітин, взятих із різних типів тканин. Саме в таких експериментах було створено для організму людини практично важливий ряд із тканин та органів у порядку зменшення їх радіочутливості: 1) *зародок*; 2) *плід*; 3) *лімфоїдні клітини*; 4) *кістковий мозок*; 5) *епітелій травного тракту*; 6) *яєчники*; 7) *яєчка*; 8) *ендотелій капілярів*; 9) *епітелій слинних залоз*; 10) *епітелій волосяних фолікулів*; 11) *зони росту кісток*; 12) *грудні залози*; 13) *кришталики*; 14) *потові і сальні залози*; 15) *епідерміс*; 16) *печінка, нирки*; 17) *кістки дорослих*; 18) *хрящ*; 19) *епітелій легеневих альвеол*; 20) *ЦНС*, 21) *м'язи*.

Але існує також ранжування радіочутливості тканин за іншими критеріями, а саме за функціонально-морфологічними їх відгуками на опромінення в цілісному організмі. Відмінність ряду радіочутливості тканин за таким критерієм від уже наведеного полягає в тому, що *ЦНС*, *надниркові* та *щитоподібна залози* і *вегетативна нервова система* стоять зразу ж після *зародка* і *плоду*.

Кістковий мозок має вельми високу радіочутливість. Ураження системи кровотворення того чи іншого ступеня як типове явище спостерігається завжди після загального опромінення і навіть локального, зокрема, при

променевій терапії онкологічних захворювань. Як відомо, головне призначення кісткового мозку – продукування зрілих високодиференційованих клітин крові. У нормі вибування кожної клітини периферичної крові чи в іншому осередку організму компенсується утворенням в середньому однієї аналогічної клітини в кістковому мозку. Пройшовши один чи кілька поділів, клітина поступово диференціюється, втрачає здатність до подальшого поділу і входить у ***непроліферуючий пул***, де остаточно дозріває і стає функціонально повноцінною, в стані максимальної підготовленості до заміщення тієї клітини крові, що вибула із функціонування за будь-яких обставин. Таким шляхом функціонуюча система самопідтримується, постійно заміщуючи втрати, які стають своєрідним стимулом активації всіх попередніх стадій розвитку спеціалізованих клітин, внаслідок чого здійснюється ***перманентне клітинне оновлення організму***.

Під впливом опромінення в будь-якій клітинній системі оновлення виникають порушення динамічної рівноваги між окремими пулами клітин, спричиняючи функціональні розлади в самій системі й, вочевидь, відповідні наслідки для організму. Якісне уявлення про механізми таких порушень можна отримати з аналізу реакцій опромінених ізольованих клітин, закономірності яких зберігаються і для тканинних систем цілісного організму. Це базові радіобіологічні реакції клітин, що визначають типові порушення кожної системи оновлення:

– тимчасове призупинення поділу всіх клітин, незалежно від наступної долі кожної з них – виживе вона чи ні;

– загибель малодиференційованих клітин і тих, що перебувають у стадії поділу;

– мінімальні зміни тривалості процесу клітинного дозрівання, а також часу життя більшості зрілих клітин і швидкості притоку їх у функціональний пул.

У результаті три пули клітин: стовбурових, клітин у поділі і дозріваючих – спустошуються зразу і швидко (найближчі дні після опромінення), а пул зрілих функціонуючих спустошується поступово, пізніше, коли їх природні втрати перестають компенсуватися зі спустошених попередніх пулів. Саме з цієї причини при опроміненні у дозах до 10 Гр в організмі розвивається типовий ***кістковомозковий синдром***.

Розглянуті механізми радіаційних уражень системи кровотворення типові для всіх систем клітинного оновлення, зокрема клітин травної системи, в якій за аналогічним сценарієм розвивається ***кишковий синдром*** радіаційного ураження.

Загальні радіаційні реакції ссавців як функція дози і часу визначаються чотирма кардинальними параметрами клітинних популяцій:

– розміром пулу стовбурових клітин;

– радіочутливістю і здатністю клітин до наступного відновлення;

– клітинною проліферацією;

– терміном функціонування зрілих елементів.

Врахування цих чинників дає можливість досить надійно прогнозувати розвиток подій після опромінення окремих ділянок тіла, якщо визначено параметри опромінених тканин.

Реакції тканини класифікуються на ***ранні*** (***гострі)***, тобто такі, що відбуваються під час або невдовзі після курсу опромінення (протягом не більше трьох місяців), і ***пізні***, що, зазвичай, відбуваються через три і більше місяців (іноді через роки) після завершення опромінення. Існує різниця між ранніми і пізніми реакціями: а) не всі ранні реакції переходять в пізні, і не всім пізнім реакціям передує рання; б) тяжкість пізніх реакцій більшою мірою залежить від фракційної дози, ніж тяжкість гострих.

Коли загальний час лікування дуже короткий (неповна репарація) або занадто довгий (дозволяє проліферацію або повільне відновлення), то час стає важливим фактором. Робляться спроби використання в ПТ залежності від часу цих відносин. Для пізніх реакцій тканин виявляється мала часова залежність. На відміну від цього загальний час лікування має важливе значення у виникненні ранніх реакцій тканин (і деяких пухлин). Крім того, серед тих клітин, що вижили, опромінення може викликати скорочення часу клітинного циклу. Це прискорення репопуляції спостерігається при ПТ плоскоклітинного раку голови та шиї, де клоногенна репопуляція прискорюється приблизно через 28 днів після початку опромінювання. Можна оцінити, що потрібні додаткові 0,6 Гр на день для компенсації прискорення репопуляції. Отже, лікування повинно бути завершено в найкоротші терміни і без перерв.

При тотальному опроміненні багатоклітинного організму в багатьох тканинах можна виявити не загибель клітин, а зміни їх функцій, появу в тканині кількісних і якісних зрушень у складі метаболітів. Останні, діючи на нервові рецептори і розповсюджуючись гуморальним шляхом, викликають глибокі зміни в нейрогуморальній регуляції обміну речовин і, як результат, ***генералізацію патофізіологічних порушень*** (так звана «***дія на відстані***»). Зміна обміну речовин у залозах внутрішньої секреції спричиняє викид у кровотік неадекватної кількості гормонів, що викликає порушення білкового, вуглеводного і ліпідного обмінів. Одну з універсальних і специфічних рис радіаційного ураження цілісного організму становить ***генералізоване підвищення проникності гісто-гематичних бар'єрів*** у всіх без винятку тканинах і органах, зокрема ***гемато-енцефалічного***, наслідком чого стає дезорганізація регуляції обміну речовин між клітинами і позаклітинним середовищем, зміна лужно-кислотної і електролітної рівноваги у тканинах і крові.

Залози внутрішньої секреції радіорезистентні, хоча при загальному опроміненні їх реакції загальновідомі, але важко встановити, чи є ці реакції результатом ураження безпосередньо клітин залози, чи відображенням реакції ендокринних залоз на дію радіації на інші системи і весь організм. Можна припускати, що порушення балансу гормонів, особливо щитоподібної залози, після загального опромінення можуть бути наслідком відомої реакції гіпоталамо-гіпофізарної системи, зважаючи на тісний зв'язок між тиро-, адрено- і гонадотропними гормонами гіпофіза.

3.5. Пострадіаційне відновлення тканин

Радіаційні ушкодження частково, залежно від дози опромінення, репарюються. Така спроможність тканин, органів чи організму пов'язана зі здатністю клітин до усунення ушкоджень, спричинених опроміненням. Феномен пострадіаційного відновлення зумовлений тим, що за певних умов летальні ушкодження клітини можуть бути ліквідовані системами репарації. Наприклад, доза опромінення ікс-променями в 0,7 Гр викликає певного ступеня еритему шкіри. Щоб викликати таку ж еритему двома опроміненнями з інтервалом між ними в 24 год, кожна доза з цих двох опромінень має бути 0,535 Гр,

тобто в сумі становити 1,07 Гр. Отже, вочевидь за 24 год між опромінюваннями відбувається часткове відновлення після дії першої дози. Позаяк друге опромінення в 0,535 Гр викликає еритему такого ж ступеня, як і доза одноразового опромінення в 0,7 Гр, то це означає, що від першого з двох опромінень через 24-годинний інтервал «залишилося» тільки 0,165 Гр, і, таким чином, шкіра відновилася від дії 0,37 Гр першого з двох опромінень.

Проте, якщо клітини загинули, ушкодження може бути усуненим тільки шляхом заміни їх новими. Одним із факторів виживання організму після опромінення у високій дозі стає наявність залишку життєздатних стовбурових клітин критичних систем – кровотворної, травної, імунної. Зокрема, лікувальний ефект трансплантації кісткового мозку визначається виключно наявністю в ньому стовбурових клітин.

Стан сталої динамічної рівноваги будь-якої клітинної популяції в живому організмі, необхідної для нормальної життєдіяльності, підтримується системами оновлення клітин. Втрата частини клітин у системі з будь-якої причини, зокрема внаслідок опромінення, відновлюється виникненням відповідної кількості нових. Клітини кожного типу мають свою характерну середню тривалість життєвого циклу і відповідно різняться темпом оновлення. Отже, дорослий організм постійно перебуває в стані строго збалансованого клітинного самооновлення, яке відбувається неперервно в низці його життєво важливих систем. Щохвилинно в кожній з них відмирають десятки і сотні тисяч «віджилих» клітин, які замінюються новими, готовими через точно визначений термін «пожертвувати» собою, і так до кінця життя організму. Ця стійка рівновага системи клітинного самооновлення, надто важлива для надійної підтримки життєздатності організму за будь-яких обставин, називається *«клітинним гомеостазом»*. *Фаза відновлення* після опромінення забезпечується невеликим залишком життєздатних стовбурових клітин, які після спустошення можуть проявляти здатність до необмеженого розмноження. При цьому вони продукують не тільки собі подібні клітини для поповнення власного пулу, але й клітинні елементи, необхідні для репопуляції диференційованих клітин. Через те, що на ці процеси потрібен час, відновлення клітинного складу тканини затримується, і перший етап початку відновлення відбувається повільно.

Якщо дозу опромінення розділити на кілька фракцій, її біологічна ефективність зменшується. Це зумовлюється двома головними чинниками: а) репарацією сублетальних ушкоджень у проміжок часу між фракціями; б) заміною летально ушкоджених клітин репопуляцією збережених.

Заміна клітин може здійснюватися також міграцією здорових клітин із неопромінених ділянок.

3.6. Реакція пухлини на опромінення

Вище були розлянуті фактори виживання клітин і тканин після опромінення. Оскільки ПТ значною мірою призначається для лікування злоякісних пухлин, слід окремо розглянути, як ці фактори співвідносяться з задачами радіаційної онкології щодо контролю пухлини.

Можливість знищення пухлини залежить від її об'єму і радіочутливості. ***Репарація***, ***репопуляція***, ***реоксигенація*** і ***рекомбінація*** (відомі як чотири «Р» радіобіології) відіграють різні ролі в реакції пухлини на опромінення. Багато й інших чинників, зокрема фракція росту пухлини і фактор втрати клітин, також відіграють в цьому важливу роль.

Розмір пухлини вочевидь має істотне значення для визначення виліковності пухлини променевою терапією. Оскільки радіаційна загибель клітин зазвичай є експоненціальною функцією дози, для викорінення мікроскопічної пухлини ($<10^6$ клітин) необхідні менша кількість фракцій і більш низька сумарна доза, ніж для пухлини в 1 кг (10^{12} клітин). Залежність між дозою опромінення та ймовірністю контролю пухлини являє собою S-подібну криву. Вплив розміру пухлини на ймовірність контролю пухлини ілюструється кривою на рис. 3.8.

Як добре відомо, існує широкий діапазон радіочутливості пухлин. Найбільш чутливі до опромінення лейкози, лімфоми, семіноми і дисгермініоми, а найменш чутливими є меланоми і гліоми. Треба звернути увагу, що радіочутливість і радіорезистентність поняття відносні і що можна убити радіацією велику кількість навіть «радіорезистентних» клітин, даючи достатньо високу дозу опромінення.

Імовірність контролю пухлини. За визначенням, пухлина контролюється, якщо виживають неклоногенні клітини; пухлина не контролюєть-

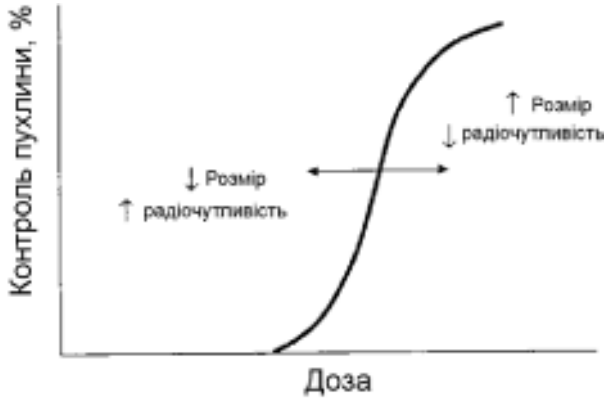


Рис. 3.8. S-подібна крива контролю пухлини як функція дози (Відмінності в розмірі чи радіочутливості пухлини можуть зрушувати криву ліворуч чи правруч (L.R. Coia, 1994))

ся, якщо виживає хоча б одна клоногенна клітина. Використання спрощеної моделі для передбачення ймовірності контролю пухлини після заданої дози опромінення передбачає знання двох параметрів: а) фракція виживання клітин пухлини (SF) і б) вихідна кількість клітин у пухлині (N). Імовірність нульової виживаності клітин (вірогідність вилікування пухлини) для конкретної пухлини визначається статистикою Пуассона.

Реоксигенація лише одна з 4 «Р», яка відбувається в пухлинах, але не в нормальних тканинах. Нормальні тканини не містять або містять надто мало гіпоксичних клітин, тоді як пухлини можуть містити їх від 5 до 20% або і більше через обмежену довжину дифузії кисню (близько 180 нм) і неадекватність кровопостачання. Ступінь реоксигенації клітин пухлини під час курсу опромінювання визначає можливість їх знищення радіацією.

Радіочутливість пухлини. Радіокурабельність пухлини залежить не тільки від її радіочутливості, а й від толерантності нормальної тканини. Терапевтичне відношення (ТВ) є мірою радіокурабельності пухлини і описується наступним співвідношенням:

$$ТВ = (ТДТ) / (ЛДП) , \qquad (3.2)$$

де ТДТ – толерантна доза тканини;

ЛДП – летальна доза пухлини.

Концепція ***терапевтичного відношення*** є надто важливою в клінічній променевій терапії, але, на жаль, рідко точно відоме певне числове значен-

ня ТВ для пари дана пухлина і дана нормальна тканина. Метою ***лікувальної*** (радикальної) ПТ є отримання повної ліквідації місцевої пухлини без неприйнятних ускладнень. Радіаційний онколог намагається емпірично використовувати таку дозу радіації, яка буде, на його думку, максимізувати контроль пухлини і мінімізувати (або тримати в прийнятних межах) ризик істотних ускладнень, як це показано на рис.3.9.

Рис. 3.9. S-подібна крива контролю пухлини і ускладнень.
А – доза контролю пухлини з мінімальною ймовірністю ускладнень.
Б – доза максимального контролю пухлини з істотними ускладненнями
(L.R. Coia, 1994)

Фракціонування час–доза. Високу дозу не можна давати в нормальні тканини за невелику кількість фракцій протягом короткого часу із-за сильної гострої реакції, яку викличе такий графік опромінювання. Тому опромінювання проводиться з більшою кількістю фракцій протягом більш тривалого часу загального курсу лікування. На додаток до зниження гострих ефектів такий розклад лікування призводить до зниження і пізніх реакцій.

Як зазначалося вище, ефекти лікування на тканини є відносно незалежними від загального часу курсу, але істотно залежать від розміру фракції, так що більша кількість фракцій дає ще більший ефект зниження пізніх реакцій тканин. Щадність нормальних тканин, пов’язана з фракціонуванням, зумовлена, головним чином, репарацією сублетальних ушкоджень між фракціями і репопуляцією. Що ж до пухлини, то вона також може репаруватися і проліферувати під час фракціонування. Однак, на відміну від більшості нормальних тканин, реоксигенація між фракціями підвищує чутливість пух-

лини до радіації. Всі режими фракціонування дози повинні враховувати як ранні і пізні реакції нормальних тканин, так і реакції пухлини.

Традиційне (звичайне) фракціонування використовує одне опромінення (одну фракцію) на день, зазвичай, при розмірі дози 1,8–2,5 Гр п'ять разів на тиждень з понеділка по п'ятницю.

Гіперфракціонування в усіх варіантах прагне знизити пізні реакції і збільшити відповідь пухлини, даючи кілька фракцій на день (зазвичай, дві або три фракції, розділені, щонайменше, шістьма годинами). Якщо загальна доза обмежує пізню толерантність тканини, тоді вона може бути збільшена при гіперфракціонуванні, тим самим збільшуючи ймовірність контролю пухлини.

Прискорені режими фракціонування скорочують загальний час лікування. Це збільшує гострі ефекти опромінення, але також збільшує загибель клітин пухлини шляхом запобігання проліферації клітин, яка може виникнути під час тривалого часу лікування. Для того, щоб мати збільшення загибелі пухлинних клітин зі зменшенням пізніх ефектів використовується прискорене ***гіперфракціювання*** (тобто багаторазові щоденні процедури протягом коротшого загального часу). Потенційною пасткою прискореного фракціонування є вірогідність виникнення необхідності робити перерву в лікуванні, щоб лікувати гострі реакції тканин, і, таким чином, також потенційно дозволити пухлині проліферацію, що нівелює більшу частину очікуваної вигоди. Оптимізувати таке фракціонування можна, оцінивши час подвоєння пухлинних клітин. Якщо час подвоєння коротший, ніж п'ять днів (як у лімфоми Беркітта), короткий загальний час з прискореним режимом фракціонування буде більш ймовірно забезпечувати контроль пухлини порівнянно зі звичайним або чисто гіперфракціонованим режимами. З іншого боку, прискорене гіперфракціонування не дає ніяких переваг при лікуванні пухлин з тривалим часом подвоєння.

3.7. Біологічні основи ПТ непухлинних захворювань

В основі лікувальної ефективності ПТ при непухлинних захворюваннях лежать п'ять властивостей радіації:

– знеболювальна;

– протизапальна;
– протиалергічна (десенсибілізація);
– підвищення проникності судин;
– абляція.

Перші чотири властивості проявляються вже при дозах локального сумарного опромінення в 1–5 Гр, абляція ж функції клітин виявляється при дозах, які сягають мінімальних значень, застосовуваних при лікуванні злоякісних пухлин. Отже, при таких рівнях опромінювання загибель клітин, що є основною метою ПТ в онкологічній практиці, якщо і відбувається, то скоріше як виключення.

3.8. Стохастичні ефекти радіації

Стохастичні ефекти ІВ – це генні мутації, поява яких у *статевих клітинах* (яйцеклітинах чи сперматозоїдах) викликає *уроджені вади* розвитку (тератогенний ефект) від необтяжливого дальтонізму до таких тяжких станів, як синдром Дауна, хорея Гентінгтона тощо. Уроджені вади можуть бути пов'язані також з опроміненням in utero зародка. Крім уроджених соматичних вад після опромінення ембріона може спостерігатися затримка розумового розвитку.

Інша форма стохастичних ефектів спостерігається після опромінення *соматичних клітин.* В них ІВ викликають *бластотрансформацію*, тобто переродження диференційованих клітин на недиференційовані з втратою контролю розмноження, що проявляється у вигляді злоякісних пухлин. Цей стохастичний ефект має назву *канцерогенного ефекту радіації.*

Морфологічний тип таких *радіоіндукованих пухлин* залежить від морфологічного типу «материнської», тобто вихідної клітини, яка зазнала мутації і, як наслідок, дала початок злоякісному росту. Із клітин епітеліального походження розвиваються карциноми різних морфологічних варіантів, мезенхімальні ж клітини дають початок саркомам. Лейкози, похідні клітин кровотворних тканин, найбільш часті серед усіх радіоіндукованих пухлин.

Розвиток радіоіндукованих пухлин після терапевтичного опромінення, на жаль, не рідка подія, яка відноситься до класу пізніх ускладнень ПТ. Оскільки у вилікованих онкологічних хворих може бути генетична схильність

до виникнення нових (других первинних) злоякісних пухлин, визначити, чи це друга первинна пухлина чи радіоіндукована, інколи буває задачею нерозв'язною. Однак можна стверджувати, що поява пухлини в тканинах опромінюваної ділянки може з високою мірою вірогідності свідчити про її радіоіндукованість. Крім того, друга первинна пухлина буває зовсім іншого гістологічного складу ніж перша. Тільки пізні віддалені метастази лікованої пухлини мають гістопатологічні риси першої пухлини.

Розділ 4. МЕТОДИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

4.1. Загальні дані щодо розмаїття методів ПТ

Протягом першого десятиліття 21-го сторіччя в царину радіаційної онкології було впроваджено багато технологічних досягнень з електроніки, передової комп'ютерної технології та програмного забезпечення візуалізації. Хоча основні принципи, що лежать в основі радіобіології ПТ і не змінилися за 100 років, головні зусилля удосконалення лікувального застосування випромінення розвивалися таким чином, щоб поліпшити загальні результати ПТ і звести до мінімуму шкідливі ефекти. Променевою терапією лікується невеликий відсоток доброякісних захворювань, проте її головною метою залишається знищення злоякісних клітин в об'ємі пухлини з мінімізацією пошкодження здорових тканин. Понад двох третин усіх хворих на рак отримують ПТ на якомусь етапі лікування їх хвороби, тому важливо, щоб подальше поліпшення терапевтичної допомоги цим хворим через технологічні досягнення і нові знання продовжували реалізуватися.

Як було показано в попередньому розділі, терапевтичний ефект променевого лікування онкологічних захворювань в першу чергу базується на відмінностях радіочутливості здорових тканин і клітин злоякісних пухлин. Здорові тканини більш толерантні до опромінення, оскільки мають здатність значною мірою відновлюватися після опромінення. Проте ігнорувати можливе радіаційне ушкодження нормальних тканин під час ПТ, особливо найбільш життєво важливих органів, неприпустимо, оскільки ускладнення променевої терапії можуть бути настільки клінічно значимі, що стають чинником або нестерпного зниження якості життя, або смерті пацієнта.

З іншого боку, для отримання гарантовано повного знищення злоякісних клітин пухлини необхідно до неї підвести достатню терапевтичну дозу. Головним завданням для радіаційного онколога при плануванні лікування конкретного хворого є забезпечення підведення до пухлини максимально можливої дози, що перевищує її радіорезистентність, і одночасне зниження допорогових значень дози в здорових тканинах. Злоякісні пухлини над-

то багатоликі за радіочутливістю і розміром, а розмаїття їх можливих локалізацій охоплює без виключення всі анатомічні ділянки тіла. Тому в практиці радіаційної онкології надто часто виникає конфлікт між вказаними двома задачами. Цей серйозний виклик практики променевої терапії став стимулом для медичних фізиків разом з радіаційними онкологами пошуку шляхів розв'язання конфлікту за межами радіобіології в середовищі фізичних законів і технологічних досягнень. Як результат з плином часу радіаційна онкологія поступово збагачувалася новими все більш витонченими і довершеними способами і методиками променевої терапії, щоб ліквідувати існуючі прогалини в можливості радіаційного лікування злоякісних захворювань в усьому їх розмаїтті. ІТ-системи для променевої терапії, зокрема онкологічні інформаційні системи (ОІС) і системи планування лікування (СПЛ), продовжують розширюватися і розвиватися, щоб впоратися з досить значними обсягами інформації, необхідними для створення кращих моделей оптимізації лікування і переходу до більшої інтеграції всіх функцій процесу та забезпечення більш ефективної роботи.

Розвиток кожної з цих окремих ділянок є частиною загальної еволюції розуміння, технології і техніки радіаційного лікування. Тим не менш, синергічна експлуатація множини досягнень у радіобіології, зображаннях, визначення мішені, формуванні дози і контролю опромінювання зображеннями забезпечує неперервний рух революції в клінічних стратегіях радіаційної онкології. Це вже дало позитивні клінічні результати в плані зниження токсичності променевої терапії та підвищення якості життя хворих, тоді як все більша кількість клінічних випробувань ведеться для оцінки впливу на загальний результат нових комбінованих підходів до процесу лікування. Ці події разом реально роблять індивідуалізоване лікування залежно від типу захворювання більш досяжним в контексті його більш складних і комплексних методів. Але триваюча швидка еволюція технологій призводить не тільки до континууму нових розробок, але й нових проблем. Системи стають все більш автоматизованими, складнішими і критично залежними від програмного забезпечення. Їхні потенційні точки відмови або обмеження звичайних діапазонів клінічних експлуатаційних параметрів стають менш інтуїтивно зрозумілими. Таким чином, кожне з цих досягнень вводить свій влас-

ний потенціал проблем. Отже, щоб гарантувати безпеку і високу якість лікування, кожен член лікувальної команди несе відповідальність за ретельне систематичне прийняття, оцінку, клінічну реалізацію та комплексний контроль якості (КЯ) лікування. Відповідний ресурс персоналу і подальше навчання критично необхідні для розвитку і безпечного впровадження будь-якої нової технології як пріоритетні завдання.

4.2. Технологічні варіанти методів променевої терапії

Все розмаїття створених і наразі використовуваних методів і технологій променевої терапії можна класифікувати на три технологічні варіанти:

- ***дистанційна*,** або ***зовнішня радіотерапія*,**
- ***брахітерапія*** і
- ***ядерно-медична***, або ***радіоізотопна терапія (РІТ)***.

4.2.1. Дистанційна ПТ (ДПТ), або зовнішня радіотерапія (ЗРТ)

Дистанційна ПТ здійснюється зовнішніми по відношенню до пацієнта джерелами ІВ, такими як ікс-променеві апарати, телегамматерапевтичні установки, лінійні прискорювачі, бетатрони і прискорювачі важких частинок.

За технологічними ознаками дистанційна радіотерапія поділяється на такі методи:

– ***поверхнева (близькофокусна) ікс-терапія***;
– ***ортовольтна (дліннофокусна) ікс-терапія***;
– ***телегамматерапія (дистанційна гамма-терапія)***;
– ***інтраопераційна радіотерапія (ІОПТ);***
– ***дистанційна мегавольтна ікс-терапія.***

В свою чергу, дистанційна мегавольтна ікс-терапія наразі розгалужилася на кілька технологічних варіантів:

– ***традиційна дистанційна мегавольтна ікс-терапія;***
– ***об'ємно модульована променева терапія (ОМПТ);***
– ***модульована за інтенсивністю променева терапія (МІПТ);***
– ***променева терапія під контролем зображень (ПТКЗ);***
– ***стереотаксична радіохірургія (СТРХ, КіберНіж)*;**
– ***стереотаксична променева терапія тіла (СТПТТ*);**
– ***томотерапія (ТТ).***

Близькофокусна (поверхнева) ікс-терапія

Для близькофокусної ікс-терапії зазвичай використовують фотонне випромінення з енергією 70–100 кеВ, яке найліпше застосовувати для опромінення пухлин та різноманітних непухлинних уражень шкіри і слизових оболонок порожнин рота, піхви, шийки матки. При цьому можна отримати потрібну терапевтичну дозу опромінення в уражених тканинах з одночасним мінімальним опроміненням тканин, розташованих поза патологічним процесом. Саме тому такий режим опромінювання має також назву ***поверхнева ікс-терапія***. Крім того, опромінення проводиться при відстані між фокусом променевої трубки і шкірою чи слизовою оболонкою (відстань фокус–поверхня, ВФП) величиною 5–7 см, що додатково забезпечує швидкий спад дози з глибиною в тканині. Ця друга обставина фізико-технічної характеристики такого режиму опромінювання дала йому назву ***близькофокусна ікс-терапія***. Джерелами випромінення для цього методу ПТ є ікс-терапевтичні апарати, конструктивна особливість яких дає можливість проведення опромінення з короткої відстані.

Ортовольтна (дліннофокусна) ікс-терапія

Цей режим опромінювання з використанням анодної напруги на аноді трубки від 120 до 250 кВ зазвичай називають ***ортовольтна ікс-терапія***. Застосовується вона за умови залягання патологічно змінених тканин (чи пухлини) на глибині до 40 мм. При такому режимі одночасно збільшують і ВФП до 30–50 см (іноді більше), тому існує й інша назва цьому варіанту ікс-терапії – ***дліннофокусна ікс-терапія***. Застаріла назва – «глибока ікс-терапія» не повинна вживатися наразі, оскільки вона виникла за часів, коли інших видів дистанційної радіотерапії (телегамматерапії, терапії фотонами мегавольтної енергії лінійних прискорювачів) не існувало, і радіологи змушені були застосовувати ікс-терапію для лікування пухлин дійсно глибокої локалізації – 15–20 см чи більше. Протягом багатьох років у відділеннях променевої терапії вони були найпотужнішими. Сьогодні ці апарати застосовують переважно для лікування широкого спектра незлоякісних захворювань: гнійних хірургічних гострих і хронічних процесів (флегмон, абсцесів, карбункулів, фурункулів), запальних захворювань кісток і суглобів,

флебітів, панаріцііів, гідраденітів. Здійснюють також профілактичне опромінення після дисекції келоїда чи саркоми м'яких підшкірних тканин для запобігання рецидиву та іншого.

Телегаммaтерапія (дистанційна гамма-терапія)

Дистанційна гамма-терапія проводиться на кобальтовому апараті (телегаммaтерапевтичний апарат), в якому як джерело випромінення використовують Со-60. Джерело встановлене в сталевій головці з внутрішнім захистом свинцем або ураном. Щоб доставити дозу пацієнту струмінь випромінення від джерела проходить через діафрагму, виготовлену із рухомих пакетів вольфрамових пластин, які забезпечують можливість формувати струмінь відповідно до форми і розміру опромінюваної мішені. Також можуть бути додатково використані формувальні свинцеві блоки. По суті такий апарат є великим захисним блоком з отвором з одного боку.

Активність джерел кобальту-60 в таких апаратах становить кілька тисяч кюрі. Постійний розпад радіонукліда в апараті зменшує його активність приблизно на 10% на рік. Отже потрібно кожні 4–5 років замінювати джерело. Перевага цього типу апаратів полягає у відсутності складної електроніки та те, що фактично єдиним необхідним обслуговуванням їх є періодична заміна джерела. Таким чином, цей тип апаратів якнайкраще підходить для відділень з обмеженими ресурсами.

Оскільки енергія випромінення Со-60 відносно невисока (1,25 МеВ), кобальтові апарати зазвичай використовують наразі для лікування відносно неглибоких пухлин, наприклад, голови та шиї й інших пухлин, і як ад'ювантну променеву терапію після видалення м'якотканинних пухлин підшкірної клітковини на тулубі з метою профілактики рецидиву.

Варіанти мегавольтної дистанційної ікс-терапії

1. Традиційна дистанційна мегавольтна ікс-терапія

У1953 році було введено в практику променевої терапії перший лінійний прискорювач (ЛП) з мегавольтним ікс-випроміненням в діапазоні 6–20 МеВ. ЛП міг використовуватися і як джерело електронів високої енергії. Переваги ЛП перед традиційною на той час телегаммaтерапією і тим більш «глибокою ікс-терапією» дуже швидко були визнані в практиці радіаційної он-

кології. Як результат, вже в 1970-х роках МАГАТЕ в одному із своїх документів, стосовних заходів щодо оптимізації ПТ, рекомендувала провідним онкологічним установам замінювати телегамматерапевтичні апарати на лінійні прискорювачі, а демонтовані апарати для телегамматерапії передавати лікувальним закладам з обмеженими ресурсами. Лінійний прискорювач став універсальним апаратом для променевої терапії онкологічних захворювань майже усіх типів і локалізацій.

2. Дистанційна радіотерапія електронами високої енергії

Більш «привабливим» методом радіотерапії поверхневих пухлин та інших процесів перед іншими методами дистанційної ікс-терапії є опромінювання їх електронами високих енергій (6–20 МеВ), які генеруються лінійними прискорювачами. Зрозуміло, що такий вид радіотерапії технічно складніший від ікс-терапії і значно дорожчий, і відтак – менш доступний. Зважити необхідно й більші витрати часу для проведення опромінювання електронами. Тому його використовують виключно для лікування пухлин з поверхневою чи неглибокою локалізацією, розташованих над радіочутливими анатомічними структурами (зокрема, поверхня грудної клітки після мастектомії з приводу раку груді) або кістками. Характерний крутий спад дози від електронів у глибині тканин забезпечує захист підлеглих тканин до опромінюваного об'єму за рахунок чисто фізичного ефекту.

3. Інтраопераційна променева терапія (ІОПТ)

Інтраопераційна променева терапія (ІОПТ) є опроміненням під час операції. Ця технологія променевої терапії використовує одну велику фракцію безпосереднього опромінення відкритої пухлини або ложа пухлини відразу по її видаленню. Здійснюється за допомогою різних методів, зокрема струменем електронів високої енергії зі спеціального змонтованого в операційній портативного мініприскорювача або брахітерапії високої потужності дози. ІОПТ забезпечує інтенсивне лікування з метою повного гарантованого знищення пухлинних клітин. ІОПТ частково або повністю виключає опромінення чутливих структур, тим самим збільшуючи ефективну дозу на ложе пухлини без значного збільшення ураження нормальних тканин. Додавання ІОПТ до традиційних методів лікування покращує місцевий контроль, а також вилі-

ковність при багатьох типах первинних і рецидивних пухлин. За останні три десятиліття було досягнуто значного прогресу в технології клінічного застосування інтраопераційної променевої терапії як методу лікування пухлин черевної порожнини, малого тазу, голови і шиї та грудної клітки і грудей.

4. Модульована за інтенсивністю променева терапія (МІПТ)

Ця технологія підведення опромінення до мішені була розроблена і впроваджена 1994 р. Вона базується на керованій зміні інтенсивності струменя радіації під час опромінювання так, щоб кожна ділянка поля могла мати опромінення високого або низького рівня. МІПТ забезпечується використанням багатостулкового коліматора (БСК) та програмного забезпечення управління ним під час опромінювання.

Планування лікування здійснюється таким чином, щоб визначити оптимальний розподіл інтенсивності струменя для кожної зони опромінення. Програмне забезпечення та комп'ютерна томографія використовуються в процесі планування лікування для відтворення тривимірного зображення анатомії пацієнта, пухлини чи пухлинного ложа, щоб високоточно направити конформні струмені радіації. Форма струменя також може бути налаштована за допомогою кількох спеціальних коліматорів. МІПТ призначається для лікування злоякісних пухлин простати, голови і шиї, мезотеліом, педіатричних, груді, легенів, параспінальних та гінекологічних, підшлункової залози, мозку, кісток, сарком м'яких тканин і метастатичних рецидивів. МІПТ може дати кращі результати, ніж традиційна ПТ і прості методи конформної ПТ завдяки значному зниженню дози опромінення органів ризику з відповідним зниженням ризику виникнення в них ускладнень.

МІПТ є не додатковою технологією ПТ, а являє собою нову парадигму, яка вимагає комплексного знання медичної радіологічної візуалізації (КТ, МРТ, ПЕТ), принципів контролю невизначеності положення анатомічних структур і мішені та руху внутрішніх органів (дихання, травлення), тривимірних розрахунків дози, комп'ютерної оптимізації планування лікування. Критичним компонентом планування МІПТ є забезпечення надійної відтворюваної іммобілізації пацієнта за допомогою індивідуальних пристроїв (пластикові виливки, утримувачі голови, ректальні балони тощо), щоб забезпе-

чити щоденну точність позиціювання та зменшення зовнішніх рухів під час лікування. Пацієнт одягається в легку мантію, щоб можна було відкрити тільки зону опромінення, і лежить на жорсткому столі в іммобілізаційному пристрої під час планування (моделювання). Позиціювання на столі може бути на спині або долілиць, залежно від площі опромінення. Пацієнта татуюють невеликими позначками, які будуть використані лазерами в процедурній, щоб забезпечити щоденну точність процедури. Інші процедури можуть включати внутрівенні вливання, розміщення сечових катетерів або імплантованих координатних міток (наприклад, золотих зерен) у тканини-мішені під час цього процесу. Залежно від складності плану лікування, моделювання може тривати від 30 хв до 2 год.

5. Об'ємно модульована променева терапія (ОМПТ)

ОМПТ була введена в 2007 році як новий метод ПТ, що дозволяє синхронну зміну трьох параметрів під час опромінювання: швидкості обертання гентрі, формування струменя багатостулковою діафрагмою і потужності дози. Пізніше метод ОМПТ був удосконалений з метою можливості опромінення мішені за один або два оберти, щоб скоротити час сеансу опромінювання.

Ще одну перевагу ОМПТ становить можливість доставляти лікування на звичайних лінійних прискорювачах, які налаштовані на цю можливість. В даний час існує кілька систем ОМПТ під різними назвами (Швидка дуга, Varian; смарт-дуга, Phillips; Elekta VMAT, Elekta).

6. Променева терапія під контролем зображень (ПТКЗ)

Хоча МІПТ є потужним інструментом для лікування раку, його загальна ефективність може бути обмежена рухом органів або помилок у позиціюванні пацієнта. Наведення променевої терапії зображеннями є технологічним досягненням останніх років, яке дозволило включити четвертий вимір у планування лікування пацієнта – руховий.

Променева терапія під контролем зображень забезпечує точний моніторинг мішені в режимі реального часу, що дозволяє автоматично корегувати підведення струменя. На основі інформаційної підтримки зображеннями створена стратегія корекції рішень щодо геометричних непевностей.

7. Стереотаксична радіохірургія (СТРХ, КіберНіж)

У 1987 р. компанія «Аккюрей» (США) розробила першу роботизовану стереотаксичну радіохірургічну систему КіберНіж, призначену для знищення пухлин у будь-якій частині тіла як альтернативу традиційній хірургії. Система КіберНіж є новим поколінням систем для радіохірургії і поєднує компактний ЛП, здатний необмежено (за шістьма ступенями свободи) рухатися у просторі відповідно до плану лікування із моніторингом зображеннями положення пухлини в реальному часі . Система моніторингу забезпечує постійне виконання рентгенівських зображень для визначення положення пухлини та корекції позиції робота перед кожним виходом струменя. Така комбінація інтелектуальних технологій та роботехніки забезпечує високу клінічну точність проведення радіохірургії для знищення пухлин у будь-якій частині тіла. В цій технології використано кілька променевих трубок з програмованою візуалізацією. Система автономно детектує рухи пацієнта і пухлини й корегує опромінення протягом сеансу лікування, що дозволяє підвести дозу до мішені з високою міліметровою точністю. Ураження тулуба в межах або поблизу легенів, які рухаються з диханням, опромінюють з використанням пристрою Synchrony (Accuray), який дозволяє КіберНожу відстежувати дихальні рухи через складну систему, що моделює дихальні патерни пацієнта. Це удосконалення замінило інші методи відстежування дихання. Реперні рентгеноконтрастні маркери розміщують до лікування і Synchrony виявляє ці маркери.

ЛП системи КіберНіж, не маючи обмежень рухів, дає необмежені можливості підводити опромінення до пухлини в будь-якій анатомічній ділянці тіла пацієнта під 1200 різними кутами, які найбільш підходять для максимального забезпечення щадності здорових тканин на шляху струменя променів і уникати опромінення тканин особливо радіочутливих життєво важливих органів.

Ще однією важливою особливістю системи КіберНіж є проведення опромінення неізоцентрично, що забезпечує можливість отримання максимально гомогенного розподілу дози в усьому об’ємі пухлини і запобігання напівтіней в її окрайках, гарантуючи знищення в них пухлинних клітин й істотно знижуючи ризик рецидиву злоякісного росту. Процедури на систе-

Рис. 4.1. Роботизована стереотаксична радіохірургічна система КіберНіж.

мі КіберНіж проводяться в амбулаторних умовах. Вона дає можливість лікувати пацієнтів, яких складно чи неможливо лікувати традиційними методами дистанційної ПТ, а також тих, яким за будь-яких протипоказань не може бути проведене хірургічне втручання чи хемотерапевтичне лікування. Тривалість лікування, зазичай, від 1 до 5 днів з можливістю невідкладного повернення до повсякденної активності.

Технічні характеристики систем радіохірургії дозволяють ширше використовувати гіпофракціонування курсу променевої терапії, що особливо важливо в лікуванні пухлин з високою проліферативною активністю. Онкологічні установи по всьому світу доповнюють або замінюють кобальтові машини роботизованими лінійними прискорювачами, що мають радіохірургічні можливості для всього тіла. КіберНіж розширив курс радіаційної онкології в курабельну методику лікування зі значними можливостями.

Для доброякісних уражень, зокрема малих і середніх за розміром неврином слухового нерва опромінення як за одну фракцію, так і фракціоноване стали переважнішими перед хірургічною резекцією. Роль СТРХ як стандарта медичної допомоги в лікуванні пацієнтів з артеріо-венозними мальформаціями і первинними пухлинами головного мозку добре доведена. При метастазах в головний мозок СТРХ комбінується з опроміненням всього мозку. Найпоширенішими зонами застосування системи є опромі-

нення пухлин головного та спинного мозку, легенів, підшлункової залози, печінки та передміхурової залози.

Відбір пацієнтів здійснюється вкладом усіх фахівців-консультантів. Метою лікування можуть бути первинна радикальна терапія, ад'ювантне чи паліативне опромінення, а доза визначається розміром та гістологією ураження і прийнятим рішенням щодо мети лікування. Стандартний розмір призначених для лікування уражень ≤ 4 см. Однак і більші осередки опромінюються, і рішення розглядати показання для таких випадків є клінічною справою. Кандидатами, зазвичай, є пацієнти, які обирають цей варіант лікування, або ті, що не мають хірургічних або хемотерапевтичних варіантів, і ті, що раніше опромінювалися. Деякі черепно-мозкові ураження, які можна лікувати КіберНожем: слухові невриноми, менінгіоми, аденоми гіпофіза і первинні та метастатичні злоякісні ураження. Піддаються лікуванню також черепні судинні мальформації і невралгія трійчастого нерва.

8. Томотерапія (ТТ)

Томотерапія (ТТ) є нещодавно розробленою технологією ПТ, що характеризується розподілами доз вищої конформності, ніж в інших методів МІПТ. Система становить собою лінійний прискорювач (ЛП) на енергію фотонів 6 MeV, встановлений на порталі спіральної КТ-системи (рис. 4.2). Колімацію струменя здійснює пневматичний багатостулковий коліматор (БСК), в якому кожна стулка має ширину 6,25 мм, і всі разом формують три обраної ширини струменя. У технології ТТ доза опромінення доставляється по спіралі за 51 імпульс на кожний оберт. Завдяки безперервному обертанню випромінювача і швидкій модуляції струменя протягом всієї його повної дугової подорожі система ТТ дає більшу гнучкість, ніж звичайний ЛП з системою МІПТ. Розробка томотерапії реалізувала передові методики МІПТ у поєднанні їх з інтегрованими можливостями опромінювання під наведенням зображеннями.

9. Дистанційна терапія важкими частинками

У 1960-х роках був розроблений терапевтичний циклотрон для прискорення протонів і альфа-частинок, на який покладалися радіаційними онко-

логами великі надії, пов'язані з надзвичайно привабливою з точки зору радіаційного лікування можливістю підведення великої дози в чітко обмеженому локальному об'ємі тканини без напівтіней навколо. Це так званий пік Брегга – осередок, в якому протони, частково втративши енергію на шляху до нього, швидко гальмуються, віддаючи максимальну енергію середовищу. Ентузіазм радіаційних онкологів і медичних фізиків був настільки значний, що прогнозувалося до 2000 року відкриття у світі понад 200 центрів протонної терапії. Однак при подальшому дослідженні з'ясувалося, що точно локалізувати пік Брегга саме в пухлині – проблема надто складна через неоднорідність і непевність щільності тканин на шляху струменя протонів до пухлини. Ця обставина спричиняла локалізацію піка дози до пухлини або поза нею. Пропонувалося для розв'язання негадано виниклої проблеми розробити метод дозиметрії *in vivo*, що допоки не здійснено. Крім того, використання цього такого привабливого методу радіотерапії в уже відкритих центрах не довело його економічну ефективність.

4.2.2. Брахітерапія

Брахітерапія (БТ) здійснюється радіонуклідними джерелами в оболонці, які розміщують всередині пухлини (***інтерстиціальна брахітерапія***), поблизу пухлини в просвітках органів (***внутріпорожнинна брахітерапія***) або на поверхні шкіри чи слизової оболонки (***аплікаційна брахітерапія***).

Цей спосіб променевої терапії отримав широке визнання і застосування, що пов'язане з успіхом радіаційних технологій (нові радіонукліди з необхідними фізичними властивостями, легкість їх одержання в потрібних кількостях), автоматизацією проведення процедури в поєднанні з новими прийомами обліку розподілу дози в тканинах пацієнта.

В світі дві провідні фірми «ГаммаМед» та «Нуклетрон» випускають сучасні апарати для брахітерапії зі спеціальними планувальними системами до них.

Акцент на імплантації для лікування радіоактивних зерен при різних локалізаціях пухлин дає можливість більш вибірково використовувати програми щадного лікування зі скороченням кількості ускладнень. Виникли

Рис. 4.2. Апарат для спіральної томотерапії.

також можливості акцентування на збільшенні дози на мішень для поліпшення місцевого контролю пухлини з одночасним зменшенням опромінення органів оточення завдяки більш точному розподілу доз опромінення.

Брахітерапія забезпечує приписані дози для лікування повного обсягу пухлини із швидким спадом дози опромінення в сусідніх нормальних тканинах. Брахітерапія високої або низької потужності дози може бути використана для лікування низки злоякісних пухлин, зокрема гінекологічних, грудної залози, легені, стравоходу, голови і шиї, головного мозку, простати, хоріоїдальної меланоми.

Метод може бути використаним як самостійне лікування або в поєднанні з дистанційною ПТ. При опроміненні пухлини невеликого об'єму ускладнення зводяться до мінімуму, а функції органа зберігаються.

Брахітерапія найчастіше виконується з використанням таких радіонуклідів, як стронцій-90, цезій-137, іридій-192, йод-125 і золото-198. Останні досягнення в галузі ультразвукової візуалізації вдосконалили методи брахітерапії, дозволяючи цьому методу лікування бути максимально безпечним і високоефективним.

Інтерстиціальна брахітерапія здійснюється імплантацією радіоактивних джерел в об'єм пухлини. Це забезпечує високу інтенсивність випромінення в об'ємі мішені. Інтерстиціальні імпланти можуть бути постійними або тимчасовими. Радіонукліди, використовувані в постійних імплантах, зазвичай мають відносно короткий період напіврозпаду (дні) і низьку енергію випромінення і, отже, постачають значну дозу протягом короткого терміну в обмеженому об'ємі тканини. Радіонукліди, використовувані в тимчасових імплантах, мають довгий період напіврозпаду (місяці, роки) і високу енергію випромінення (>100 кеВ). Видаляються через кілька днів. Форма джерел, використовуваних для імплантів, має вигляд насіння, голки, дроту чи стрічки. Імпланти у вигляді насінин індивідуально імплантують за допомогою спеціальних ін'єкційних «пістолетів».

Інтерстиційні імпланти можуть бути розміщені шляхом безпосередньої імплантації радіоактивних джерел («передзавантаження» = **preloading**) або з використанням методу «післязавантаження» (**afterloading**).

Метод післязавантаження здійснюється в два етапи. Спочатку в пухлину вставляють порожнисті сталеві голки. Наступним етапом в середину голок розміщують кінці пластикових трубочок, після чого голки видаляють, залишаючи пластикові трубочки в пухлині. Після перевірки задовільності встановлення кінців трубочок спеціальною стрічкою радіоактивні джерела вздовж просвітку пластмасових трубочок подаються до їх кінців і закріплюються там спеціальними металевими скріпками. Цим методом оберігається персонал від опромінення.

Внутріпорожнинна брахітерапія найчастіше використовується в гінекологічній онкології для лікування злоякісних пухлин тіла і шийки матки та піхви. Спеціальні порожнисті аплікатори (***кольпостати***) вводяться в канал матки чи вагінальні склепіння. Після рентгенологічного контролю правильності розміщення кольпостатів вводяться афтелодингові аплікатори з радіоактивним джерелом. Сеанс опромінювання, зазвичай, недовгий.

Аплікаційна брахітерапія. Поверхневі аплікатори можуть бути використані для ефективного лікування запальних захворювань очей і хвороб шкіри.

Для лікування шкірних хвороб використовують зазвичай радіонуклід стронцій-90 в спеціальних герметичних гнучких пласткових аплікаторах, які щільно фіксують на проблемній ділянці шкіри. Приписана доза опромінення обчислюється розрахунковим способом за спеціальними формулами.

Особливо дієвою є аплікаційна бета-терапія радіонуклідом фосфору-32 вірусних виразкових запалень рогівки ока і кон'юктивітів. Аплікатори для бета-терапії ока виготовляються з металу напівсферичної форми, на внутрішню поверхню яких наноситься тонкий шар радіонукліда і герметично запаковується. Після знеболення рогівки стерильний аплікатор притуляється до поверхні рогівки і утримується розрахований час. Сеанс триває зазвичай кілька хвилин.

Брахітерапія високої потужності дози (БТ ВПД). Методи брахітерапії, описані вище, забезпечують потужність підведення дози в об'єм пухлини на рівні 0,35–0,8 Гр/год, або близько 8,4–19,2 Гр/доб. Брахітерапія з таким темпом опромінювання визначається як звичайна брахітерапія, або ***брахітерапія низької потужності дози.*** Використання для брахітерапії джерел високої активності, які дають потужність дози в мішені 1 Гр/хв відома як ***брахітерапія високої потужності дози (рис. 4.3)***. Оскільки такий рівень потужності дози майже на 2 порядки вище, ніж звичайної брахітерапії, очевидною перевагою брахітерапії високої потужності дози є скорочення часу як сеансу, так і повного курсу лікування. Час сеансу скорочується до хвилин замість годин. Крім того, ще однією істотною перевагою становиться забезпечення більшої біологічної ефективності опромінення пухлини, і отже підвищення виліковності пацієнта.

4.2.3. Радіоізотопна терапія (РІТ)

Радіоізотопна терапія є системною радіотерапією, яку здійснюють введенням радіонуклідів в організм перорально, внутрівенно чи прямою ін'єкцією в порожнини чи органи пацієнта.

Системна терапія радіоактивними ізотопами є формою цілеспрямованої терапії. Спрямування може бути через хімічні властивості ізотопу, наприклад, радіоактивний йод-131 специфічно накопичується щитоподібною залозою краще, ніж іншими органами тіла, що використовується для лікуван-

Рис. 4.3. Універсальний апарат для брахітерапії високої потужності дози «ГаммаМед».

ня раку щитоподібної залози і тиротоксикозу. Спрямувати радіоізотоп в тканину-мішень також можна шляхом приєднання його до іншої молекули або антитіла, тропних до мішень. Прикладами є йод-131-метайодбензилгуанідин (МІБГ) для лікування нейробластоми, гормональний лютецій-177 та ітрій-90 для лікування нейроендокринних пухлин (пептидрецепторна радіонуклідна терапія). Іншим прикладом може бути введення радіоактивних полімерних мікросфер в печінкову артерію з метою радіоемболізації пухлини або метастаза в печінці.

Основним використанням системної радіоізотопної терапії є лікування кісткових метастазів раку. Ізотопи, які зазвичай використовуються в лікуванні кісткових метастазів є стронцій-89 і самарій-153. Для лікування справжньої поліцитемії застосовують внутрівенне введення розчину хімічної сполуки фосфору-32 – ортофосфату натрію.

Лімфоми хемочутливі і радіочутливі. Пацієнтів з фолікулярними лімфомами, які звертаються в ранніх стадіях захворювання, можна вилікувати дистанційною ПТ. Однак, тільки невелика кількість пацієнтів діагностується, коли дистанційна ПТ дає куративний ефект. Системне введення специфічних антитіл, які несуть радіонуклід з курабельною активністю є варіантом для пацієнтів з лімфомами в поширеній стадії.

Успішне застосування радіоімунотерапії при гематологічних захворюваннях привело до розвитку використання радіоактивно мічених продуктів для лікування радіочутливих солідних пухлинах. Використання мічених моноклональних антитіл може бути клінічно успішним в лікуванні низки солідних пухлин, зокрема метастатичного раку товстої кишки, раку яєчників, злоякісних гліом, раку простати, гепатоцелюлярної карциноми, поширеного недрібноклітинного раку легені, злоякісних новоутворів травного тракту, підшлункової та грудної залоз.

4.3. Клінічні варіанти променевої терапії

Радикальна (лікувальна) променева терапія

Радикальна променева терапія призначається як основний метод лікування з або без хемотерапії для лікування раку з метою вилікування. За даними літератури радикальна ПТ наразі надається у переважній більшості випадків онкологічних захворювань (понад 50%). Можливість провести радикальне променеве лікування в першу чергу залежить від стадії захворювання на час діагностики. Іншим істотно обмежувальним чинником може стати відсутність відповідних технологічних ресурсів променевої терапії. Такі ситуації вимагають пошуку серед альтернативних способів лікування найбільш пріоритетного для конкретного клінічного випадку або скерування пацієнта до компетентного закладу.

Рішення щодо призначення радикальної ПТ онкологічного захворювання приймається мультидисциплінарним консиліумом лікарів після всебічного обстеження хворого, гістологічного підтвердження діагнозу, впевненості у відсутності віддалених метастазів і встановлення стадії захворювання. Крім того, визначається також найбільш курабельний метод променевої терапії індивідуально для кожного пацієнта.

Паліативна променева терапія

Цей варіант надання медичної допомоги використовують для знеболення чи зменшення страждання онкологічного хворого, коли виліковність хвороби більше не є можливою. Залежно від анатомічної локалізації неконтрольоване зростання первинної чи метастатичної пухлини може спричиняти численні тяжкі наслідки, такі як крововиливи, кістковий чи вісцеральний біль, паралічі, асфіксія тощо. Роль радіотерапії в полегшенні таких станів досить добре визнана.

Профілактична променева терапія

Застосовується для опромінення регіону високого ризику наявності безсимптомних метастазів із діагностованої пухлини з характерним метастазуванням в певний орган. Класичним прикладом обгрунтованого профілактичного застосування променевої терапії є опромінення головного мозку (ОГМ) у хворих з поширеним дрібноклітинним раком легені (ПДКРЛ), яке призводить до значного зменшення метастазів мозку і подовження життя. До негативних наслідків такого опромінення відноситься втома і втрата волосся. Вплив на глобальний стан здоров'я, а також на когнітивні функції більш обмежений.

Концепція профілактичного опромінення голови хворим на дрібноклітинний рак легені має свої витоки із порівняння поведінки цієї хвороби з педіатричною лейкемією, хворобою, яка по суті має системний характер, широко поширеною зокрема і в головний мозок на момент постановки діагнозу і радіочутливість з високою частотою повної відповіді.

Наявність метастазів раку грудної залози у головний мозок дає поганий прогноз виживання з гіршою якістю життя. Профілактичне застосування ОГМ в таких випадках пропонується як засіб усунення субклінічних уражень ЦНС, запобігання внутрічерепним рецидивам і збільшення загальної виживаності.

Ад'ювантна променева терапія

Призначають після головного курсу лікування (операції або хемотерапії), щоб поліпшити місцевий контроль. Необхідність обов'язкового призначення післяопераційного опромінення ділянки видаленої пухлини в

першу чергу виникає, коли патоморфологічне дослідження виявляє позитивні, тобто такі, що вміщують пухлинні клітини, краї хірургічно видалених тканин. Крім того, в післяопераційному періоді призначається опромінення регіонарних лімфовузлів у разі виявлення в них метастазів.

Неоад'ювантна променева терапія

Призначають перед стандартним лікуванням, зазвичай, операцією у пацієнтів з місцевою хворобою для поліпшення шансу на успішність резекції. Доопераційне опромінювання здатне поширені неоперабельні пухлини зробити операбельними. В інших випадках воно істотно зменшує ризик місцевих рецидивів пухлини, а також дозволяє проводити органозберігальне хірургічне лікування. Його ефективність пов'язана зі знищенням у першу чергу добре аерованих клітин окрайок пухлини і тих, що почали перинервальну і лімфатичну інвазію в тканини оточення, тобто знищення локальних мікрометастазів. Зазвичай, курс передопераційної ПТ короткий, наприклад, 5 фракцій по 5 Гр.

Одночасна хемопроменева терапія (ОХПТ)

Одночасна хемопроменева терапія (ОХПТ) визначається як одномодальний, тобто окремішний самостійний метод лікування певних онкологічних захворювань у випадках, коли клінічні й економічні результати такого лікування перевершують результати однієї ПТ чи послідовних ПТ і ХТ незалежно від їх послідовності. Радіобіологічною основою такого методу є сенсибілізація клітин пухлини до радіації менш токсичними дозами цитотоксичного хемотерапевтичного засобу. Тому цей метод лікування називається також ***індукційна хемопроменева терапія***. Для радикального лікування місцевопоширеного неметастатичного плоскоклітинного раку голови і шиї ОХПТ є стандартом.

Передопераційна ОХПТ значно покращує результат лікування хворих на поширений неоперабельний рак стравоходу, і тому ця стратегія стала опцією стандартного лікування. Об'єктом для істотного поліпшення результатів лікування за допомогою ОХПТ є нерезектабельний місцевопоширений недрібноклітинний рак легені. І нещодавно опубліковане повідомлення, що ОХПТ стала стандартом лікування стійких до ПТ і ХТ нововиявлених гліобластом.

Проблемами для подальшого розширення застосування в радіаційній онкології ОХПТ є необхідність пошуку найкращих графіків проведення ХТ і ПТ та вибір хемотерапевтичних засобів, що давали б найвищий синергічний ефект.

Сальваж-радіотерапія (*рятівна променева терапія*)

Хворі із солітарними метастазами в деяких випадках можуть жити роками, а видалення метастазу дає потенційну вигоду. Так, пацієнти з метастатичним раком простати чи грудної залози можуть пережити більший ніж п'ятирічний термін, а зменшення маси пухлини теоретично може значно покращити прогноз. ПТ, спрямована на солітарний пухлинний вузол, не тільки видаляє інвазивні пухлинні клони, а в ряді випадків відстроковує токсичну хемотерапію чи гормонотерапію.

Напівтотальне і *тотальне опромінення (НТО, ТО)*

Пацієнти з метастазами в кількох ділянках кісткової системи, серед яких найбільш болісними є метастази в ребра, плечовий пояс, шийно-грудний відділ хребта та череп, можуть піддаватись терапії великими переднім та заднім полями. За наявності кісткових поширених метастазів з больовим синдромом у поперековий відділ хребта, таз та нижні кінцівки може бути використано опромінювання нижньої половини тіла. Премедикацію зазвичай не проводять.

Тотальне опромінення є також етапом підготовки хворих до трансплантації кісткового мозку.

Як напівтотальне, так і тотальне опромінювання здійснюються виключно на лінійних прискорювачах.

4.4. Фракціонування променевої терапії

Фракціонування давно підтримується як провідне радіобіологічне правило лікування злоякісних пухлин традиційною ПТ. Перевагами фракціонування курсу терапії є:

– декомпресія стиснутих пухлиною кровоносних судин у міру зменшення її об'єму в процесі опромінювання, що покращує оксигенацію клітин пухлини при незмінності вмісту кисню в нормальних тканинах;

– зменшення з кожною фракцією відстаней для дифузії кисню в пухлині;

– скорочення абсолютної кількості клітин пухлини, що досягається першими фракціями внаслідок загибелі насамперед краще оксигенованих клітин;

– зростання кількості кисню на клітину, оскільки кількість наявного кисню залишається постійною, а чисельність клітин пухлини зменшується;

– використання різниці у здатності до відновлення клітин пухлини та нормальної тканини, тобто збільшення терапевтичного відношення;

– радіаційно-індукований перерозподіл клітин у межах клітинного циклу, що підвищує загальну радіочутливість швидко проліферуючих пухлин;

– можливість зниження гострих ефектів разового опромінення;

– послаблення симптомів загальної радіаційної реакції пацієнта.

Фракціонування опромінення запобігає гострим реакціям завдяки компенсаторній проліферації епітелію шкіри чи слизової, яка прискорюється впродовж 2 або 3 тижнів після початку лікування. З іншого боку, розтягування курсу терапії дрібними щоденними фракціями, знижуючи ранні гострі реакції, не захищає від пізніх уражень нормальних тканин і дає можливість зростати швидко проліферуючим пухлинам.

Отже, вибір оптимальної схеми фракціонування для різних пухлин бажано робити індивідуалізованим відповідно до клітинної кінетики та клінічних даних. Оптимальна загальна тривалість курсу терапії має обиратися з урахуванням часу подвоєння пулу клітин пухлини та властивої їм радіочутливості. Короткий загальний час потрібний для пухлин зі швидкою проліферацією. При середній потенційній проліферації (період подвоєння близько 5 днів) та середній радіочутливості пухлини оптимальна тривалість курсу може становити від 2,5 до 4 тижнів. Пухлини з повільною проліферацією можуть опромінюватись протягом тривалішого загального часу.

«Стандартне фракціонування» радіотерапії, за яке прийнято 5 фракцій на тиждень, не має солідної біологічної бази і засноване на емпіризмі та зручності.

Пропонувалися інші схеми фракціонування. Різні пропоновані схеми фракціонування представлені в таб. 4.1. Радіобіологічні принципи, які необхідно брати до уваги при виборі схеми фракціонування лікування з метою максималізації його радикальності при одночасному урахуванні толерантності нормальних клітин:

Таблиця 4.1. Схеми фракціонування

Фракціонування	**План**
Фракціонування (традиційне)	1 2 3 4 5 6 7 ● ● ● ● ● ○ ○ (2 Гр/день) × 5 дн.
Гіперфракціонування	1 2 3 4 5 6 7 ●● ●● ●● ●● ●● ○○ ○○ (1,15 Гр/день × 2/день) × 5 дн.
Гіпофракціонування	1 2 3 4 5 6 7 ● ○ ○ ● ○ ○ ○ (5 Гр/день) × 2 дн.
Прискорене багаторазове денне	1 2 3 4 5 6 7 ●● ●● ●● ●● ●● ○○ ○○ (2 Гр × 2/день) × 5 дн.
Модифіковане прискорене	1 2 3 4 5 6 7 ● ● ● ● ● ○ ○ ((2 Гр/день) × 5 дн.) 3–4 тижні 1 2 3 4 5 6 7 ●● ●● ●● ●● ●● ○○ ○○ ((2 Гр × 2/день) × 5/дн.) 2 тижні
Розщеплений курс	1 2 3 4 5 6 7 ● ● ● ● ● ○ ○ ((>2,5 Гр/день) × 5 дн.) × 5/дн.) 2 тижні Перерва 2–3 тижні 1 2 3 4 5 6 7 ● ● ● ● ● ○ ○ ((>2,5 Гр/день) × 5 дн.) 2 тижні

– подовжений час лікування сприяє швидко проліферуючим клітинам;

– коротший проміжок між опромінюваннями може бути помітно сприятливішим для лікування пухлин, оскільки запобігає відновленню їх сублетальних ушкоджень.

Таким чином, теоретично **багаторазове денне фракціонування** може бути ефективнішим у випадках швидко зростаючих пухлин, тоді як фракціонування рідше, ніж щодня (1, 2 чи 3 фракції на тиждень) зі збільшенням сумарної дози, здатне давати кращий ефект при повільно зростаючих пухлинах.

Нормальні тканини у відношенні **ранніх реакцій** поводяться як активно проліферуючі клітини, а у відношенні **пізніх ушкоджень** – як повільно проліферуючі.

Деякі теорії припускають, що для максимального відновлення клітин нормальних тканин інтервал між фракціями має становити мінімум 4, а краще 6 чи навіть 8 годин.

При **прискореному фракціонуванні** кілька фракцій дають щоденно, що скорочує загальний час променевої терапії. При цьому має бути зменшено загальну дозу. Це особливо важливо за умов застосування модифікаторів відповіді гіпоксичних клітин.

При **гіперфракціонуванні** щодня використовують кілька фракцій, зменшених порівняно із застосовуваними при традиційному фракціонуванні, але загальна щоденна доза на 10–15% більша, ніж при стандартній схемі. Метою такого режиму розподілу курсової дози є зниження частості пізніх променевих ушкоджень при одночасному можливому підвищенні контролю пухлини. Радіобіологічною основою режиму гіперфракціонування є 2 феномени, які становлять підґрунтя його дієвості:

– більша асинхронність клітинного поділу в пухлині, ніж у популяції відносно повільно проліферуючих нормальних клітин, виснаження яких призводить до пізніх радіаційних ушкоджень. Кожна фракція частково синхронізує поділ клітин пухлини, оскільки гинуть ті з них, які були опромінені в чутливі фазі циклу, а клоногенними стають клітини, що підпали під дію радіації в резистентні фази. До моменту дії наступної фракції радіації асинхронність поділу клітин відновлюється і, таким чином, знову частина клітинної популяції пухлини зазнає опромінювання у фази підвищеної чутливості;

– природна різниця в радіочутливості активно проліферуючих клітин (присутніх у більшості пухлин і деяких нормальних тканинах) і повільно проліферуючих (які складають тканини, схильні до пізніх уражень). Повільно проліферуючі клітини резистентні до дії фракційних доз. З кожною фракцією відносна кількість резистентних клітин збільшується і ризик пізніх ускладнень зменшується.

Ефективність фракціонованого курсу терапії частково залежить від загибелі клітин від окремих фракцій, а також від швидкості відновлення між фракціями тих клітин, які залишались живими. Щоб досягти 50% контролю пухлини, загальна доза радіації має бути збільшена, якщо фракціонування продовжується за межі 4 тижнів, бо відновлення клітин, котрі вижили, відбувається на фоні покращення їх живлення вже після перших фракцій опромінювання. Розраховано, що загальна доза опромінення повина бути збільшена на 0,60 Гр для кожного дня перерви опромінювання.

Гіпофракціоноване опромінення, як доведено, має значні переваги в клінічному і економічному відношеннях, але стримується через виникнення гострих сторонніх ефектів з боку нормальних тканин, що оточують пухлину. Гіпофракціоноване опромінення (17 Гр за дві фракції) може застосовуватися як паліативне лікування для полегшення симптомів і збільшення виживаності, зокрема при поширеній формі недрібноклітинного раку легені.

Надію на більш широке використання гіпофракціонування надають новітні технології опромінювання, зокрема стереотаксична терапія. З'явилися повідомлення про вражаючі результати при радикальному опроміненні в три і навіть одну фракцію. Більш того, доведено, що результати однофракційного стереотаксичного опромінення можуть переважати результати опромінення з традиційним фракціонуванням.

Розділ 5. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

5.1. Управління якістю променевої терапії

Результати застосування променевої терапії (ПТ) за останні роки істотно поліпшились, проте залишається фактом смерть третини ракових хворих від місцевих рецидивів. Показано, що неуспіх контролю місцевого захворювання за допомогою опромінення призводить до зниження виживаності і трикратного збільшення вартості лікування. Отже, фундаментальною вимогою в лікуванні раку є забезпечення локального контролю пухлини, засобом якого є лише прецизійна ПТ.

Останні досягнення в технології ПТ дали блискучі можливості лікування, але жодні можливості новітнього обладнання і розвинутих технологій ПТ не можуть бути реалізовані повною мірою, якщо не досягнута високого ступеня точність підведення дози, що можна забезпечити виключно через впровадження програм забезпечення якості.

Програма забезпечення якості (ПЗЯ) в радіаційній онкології повинна моніторити і оцінювати всі без виключення процеси, що впливають на результат лікування пацієнта. Кінцева мета програми полягає в максимізації користі для здоров'я пацієнта без збільшення ризику. Основою програми повинне бути кредо: «щонайменше – не заподіяти шкоди пацієнту, зазвичай, – чинити покращення стану і, в ідеалі, – доставити найвищу користь». Отже, комплексна програма забезпечення якості ПТ, яка включає в себе як клінічні, так і фізико-технологічні компоненти, обґрунтовано необхідна.

На додаток до моніторингу якості процесу ПТ не тільки доречним, але й обов'язковим, є догляд пацієнтів, який має відстежуватися і поліпшуватися при виявленні проблем у наданні медичної допомоги.

Пацієнта під час лікування необхідно обстежувати принаймні раз на тиждень для оцінки змін в клінічному стані, відповіді пухлини на лікування і оцінки ускладнень .

Ці оцінки мають включати таке:

а) з'ясування скарг і симптомів пацієнта, фізикальне обстеження;

б) контроль ваги і стану харчування;

в) контроль результатів лабораторних досліджень;

г) виконання поточних радіологічних досліджень;

д) за необхідності призначення лікування ускладнень;

е) за необхідності прийняття змін в плані лікування (фракційної дози, загальної дози, методики, можливої необхідності перерви лікування тощо);

є) консультації щодо медичних або хірургічних проблем.

По завершенні лікування складається резюме, в якому підбиваються підсумки курсу лікування для лікарняних медичних записів. Резюме повинно включати інформацію щодо доз лікування відповідно до рекомендацій МКРО, термін лікування, толерантність пацієнта, пухлинну відповідь на лікування і план подальшого догляду пацієнта.

План подальшого догляду. Частота моніторингу стану пацієнта по завершенні лікування індивідуально залежить від первинної стадії пухлини, мети проведеного лікування, поточного клінічного стану пацієнта, а також рекомендації щодо інших додаткових методів лікування. Оцінка відповіді пухлини і оцінка лікування ускладнень повинні бути зроблені відповідно до директивних положень Належної клінічної практики.

Променева терапія має довгу історію забезпечення якості (ЗЯ), яка завершилась на початку 1990-х прийняттям всебічних систем управління якістю променевого лікування (СУЯ ПТ). Традиційний підхід до технології ЗЯ променевої терапії директивний: кожний з багатьох пристроїв, кроків і параметрів процесу лікування повинні мати докладні протоколи методів перевірок і їхньої частоти, передбачені консенсусом експертних груп, національних професійних організацій та міжнародних органів. Вони, як правило, зосереджені на найскладніших аспектах процесу, а не на вирішуваннях проблем. Цей підхід залишається в силі донині для технологічного обладнання і використовуваного програмного забезпечення, і за допомогою СУЯ та комплексного аудиту процесу ПТ має розширяти застосування.

Променева терапія – мультидисциплінарний спосіб лікування, що використовує складне обладнання. Це означає, що мають значення як чинни-

ки стосовні пацієнта (діагностика, рішення, показання для опромінювання, подальший догляд), так і ті, що належать до технічних аспектів проведення ПТ. І всі вони мають бути об'єктами для контролю якості (КЯ). Доки не буде усвідомлено, що забезпечення якості в ПТ чи не найважливіше для досягнення безпеки і ефективності лікування, не з'явиться розуміння необхідності системного підходу до ЗЯ. Це потребує впровадження в кожному центрі всеохопних програм ЗЯ, що враховують всі аспекти процесу ПТ і подальшого нагляду хворого.

Забезпечення якості

Забезпечення якості визначається як все те, що необхідно планувати і систематично виконувати для забезпечення відповідної вимогам упевненості в тому, що продукт чи послуга задовольнятимуть вимоги щодо якості. Це пов'язується з упевненістю, що поточні результати відповідають встановленій меті, і що прийняті стандарти забезпечуються повною мірою. Отже необхідно, щоб мета була чітко визначеною і кінцеві суттєвості були вимірюваними відповідно до стандартів.

Хоч ефективність ЗЯ не може бути точно виражена кількісно, було неразово продемонстровано, що акуратно виконувані процедури КЯ виявляють систематичні і випадкові помилки, які залишились би непоміченими.

Основи рекомендацій щодо ЗЯ

Основою положень рекомендацій щодо ЗЯ в радіотерапії є їх узгодження з двома існуючими загальними джерелами:

а) документом ВООЗ «Забезпечення якості в радіотерапії», котрий базується на узагальненні досвіду багатьох країн, та

б) ISO 9001-стандартами, які використовуються у промисловості.

Головні положення названих документів:

1. У ПТ – мультидисциплінарній і кооперативній терапевтичній модальності – вимоги і рекомендації щодо ЗЯ обов'язково мають ґрунтуватися на всіх складових: медичних, фізичних і технічних, оскільки ці аспекти ПТ тісно взаємопов'язані.

2. Добрих результатів у роботі відділення ПТ можна досягти тільки за умови, що воно має високопрофесійний медичний і немедичний персонал

з добрими вишколом і організацією. Головна філософія системи якості полягає у тому, щоб указати, ***що необхідно регулювати, а не як це робити.***

3. Необхідна чітка визначеність і документованість:

– джерел забезпечення засобами і матеріалами відділення;

– процесу контролю всіх розділів діяльності;

– освіти і тренінгу персоналу (знання та уміння),

– засобів самоконтролю системи.

Застосування рекомендацій

Конкретні центри радіаційної онкології можуть застосовувати дуже різні рівні ЗЯ в залежності від можливостей і ресурсів.

Мета закладу. Головною метою радіотерапевтичного відділу є лікування онкологічних хворих (і меншою мірою — з незлоякісними захворюваннями), на основі наявних ресурсів, кадрового потенціалу і компетентності на місцевому, регіональному і національному рівнях.

Відповідно до цієї мети необхідно ***чітко визначити стандарт медичного обслуговування***, за яким буде проводитися аудит практичної діяльності відділу.

Кожний радіотерапевтичний відділ повинний ясно позначити межі своєї власної компетентності. Наприклад, особливі пухлини або деякі клінічні ситуації можуть бути надто рідкісними чи потребувати специфічних умінь або обладнання, відсутніх у даному закладі. Або особлива регіональна епідеміологічна ситуація може вимагати, щоб якийсь лікувальний заклад спеціалізувався в царині конкретної патології. Тільки певні типи онкологічних захворювань, кількість яких достатньо велика для забезпечення повного функціонування обладнання і використання умінь персоналу, мають братися до уваги, коли визначаються завдання даного відділу. Чинником щодо спеціалізації центру може бути більша економічна ефективність і корисність для пацієнтів з менш поширеними пухлинами (ретинобластома, загальне опромінювання тіла тощо). Взагалі це означає, що відділ радіаційної онкології зобов'язаний формувати свої загальні завдання в межах регіональної і/чи національної мережі профільних закладів, щоб найкраще сприяти оптимальному медичному обслуговуванню і лікуванню всіх пацієнтів без винятку.

Структура установи

Відповідальність за якість. Керівник відповідає за загальну політику відділу (установи) стосовно якості матеріального забезпечення і за здійснення і підтримку системи якості документування. Політика якості має враховувати як мінімум національні і місцеві вимоги щодо ЗЯ. Повсякденне стеження за системою якості може бути делеговане одному з працівників відділу, який має бути ідентифікованим як особа, на яку покладені задачі координації функціонування системи ЗЯ в усьому відділі. Можна створити комісію із ЗЯ, до якої мають входити представники різних груп персоналу. В обох варіантах особа чи комісія повинні доповідати безпосередньо керівникові відділу про всі проблеми якості, і має існувати чітке усвідомлення, що діють вони (особа чи комісія) тільки на підставі відповідних рішень керівника.

Взаємовідносини в установі. Структура відділу чітко визначається так, щоб кожний працівник розумів своє власне місце у структурі, як й інших. Крім того, мають бути зрозумілими зв'язки як між окремими працівниками, так і групами персоналу. Ці стосунки можуть бути: а) ієрархічними – вздовж прямих вертикалей управління; б) функціональними – при консультативних контактах; в) операційними – між членами команди, яка виконує окремий проект. Роль і відповідальність кожної особи мають бути визначені з особливою увагою щодо суміжних чи загальних питань та мультидисциплінарної кооперації, щоб запобігти неправильному розумінню особистих завдань для кожного виконавця.

Спілкування між різними особами і групами має бути чітко структурованим, із записом нарад і рішень. Добре визначається також форма спілкування. Як приклад, особа, що репрезентує групу, повинна зібрати думки і узагальнити їх у доповіді. І важливо, щоб необхідна інформація передавалась однаково і швидко по всьому відділу і щоб їй на зміну поверталась недвозначна зворотна інформація.

Інфраструктура установи. Персонал і ресурси відділу мають відповідати його завданням і вимогам щодо якості. Це означає, що, по-перше, необхідно зробити оцінку потреб і включити їх до управлінських задач і, по-друге, що кожний окремий член персоналу мусить мати професійну кваліфікацію, відповідну його обов'язкам.

Кваліфікація персоналу. Вимоги до рівня кваліфікації різних груп персоналу вже існують на національному рівні. Абсолютною вимогою повинна бути акредитація будь-яких членів персоналу, в якому б вигляді й на якому б рівні така акредитація не існувала:

а) ***радіаційні онкологи*** є лікарями, які мають спеціальну підготовку з теорії і практики радіотерапії і онкології після їх первинної медичної освіти і відповідним чином мають бути акредитовані авторитетним державним органом;

б) у деяких країнах медична фізика також ідентифікується як окрема спеціальність. ***Медичні фізики*** мають спеціальну підготовку з теорії і практики радіаційної фізики та її медичних застосувань, зазвичай після загальної освіти в галузі фізики. У країнах, де така спеціальність офіційно не зареєстрована, відповідний повний курс навчання має бути введеним і досяжним для всіх, хто практикує як медичний фізик, щоб дозволити їм практикувати відповідно до прийнятного рівня безпеки і якості;

в) ***радіаційні технологи*** складають незалежну професійну групу, окрему від загального допоміжного персоналу. В країнах, де така спеціальність не існує, має бути введено головний курс навчання для їх підготовки і зроблено доступним для всіх, хто працює як радіаційний технолог, щоб дозволити їм практикувати відповідно до прийнятного рівня безпеки і якості;

г) ***дозиметристи*** є радіаційними технологами або медичними техніками, компетентними в основах дозиметричних процедур (калібрування струменя, планування опромінювання). Вони не складають виокремлену професійну організацію, але отримують специфічну підготовку і спеціальний вишкіл у вказаних вище галузях. Дозиметристи або інші особи, що виконують їх роль, повинні отримати відповідну теоретичну і практичну підготовку, яка дозволяє їм працювати відповідно до прийнятних рівнів безпеки і якості;

д) ***медичні інженери*** в деяких країнах складають окрему професійну групу зі спеціальною компетенцією в галузі підтримки і технічного обслуговування медичного обладнання.

Обладнання. Рекомендації щодо потрібної інфраструктури в деяких країнах уже існують. У випадках, коли чітких директив щодо цього немає,

високий пріоритет слід віддати формулюванню необхідного мінімального рівня персоналу і ресурсів. Подібні рекомендації мають переглядатися регулярно і оновлюватися, зважаючи на розвиток рівня обслуговування.

Центри з обмеженими інфраструктурою і ресурсами для оптимізації ролі радіотерапії можуть досягти більшого ступеня спроможності з наступним комплектом можливостей і обладнання:

– звичайне моделювання променевої терапії простими ізоцентричними методами;

– базисні методи комп'ютерного планування лікування;

– прості і практичні засоби іммобілізації і аксесуари;

– кобальтова телегаммаустановка або лінійний прискорювач;

– комп'ютеризована мережева система бази даних пацієнтів з можливістю верифікації даних;

– брахітерапевтична допомога.

Придбання і підтримка засобів і матеріалів променевої терапії

Загальні положення. У цьому контексті загальний термін «засоби» стосується тих компонентів та інфраструктури відділу, що належать до обладнання та апаратури, а загальний термін «матеріали» – до витратних речей. Дехто обмежується рекомендаціями щодо ЗЯ аспектами засобів і матеріалів, що стосуються, головним чином, процесу лікування і відповідного обладнання.

Метою програми ЗЯ для будь-яких табелів медичного обладнання є впевненість, що прийняті стандарти безпеки – для пацієнтів, персоналу і загальної публіки – забезпечуються протягом усього часу експлуатації обладнання.

Програми забезпечення якості для апаратів мають включати низку загальних розділів:

1. Специфікація обладнання з його робочими характеристиками і надійністю.

2. Перелік необхідного обладнання для тестування, яке гарантує відповідність специфікації характеристик апаратів.

3. Вимоги щодо повірки обладнання перед його прийманням до клінічної експлуатації.

4. Програма поточного КЯ, в якій методи КЯ і отримувані результати відповідають закладеним у базу даних при тестуванні під час прийомки обладнання в експлуатацію. Програми тестування повинні містити вказівки щодо частоти перевірок відповідно до різних рівнів складності їх проведення. Методи тестування мають супроводжуватися точними інструкціями. Рівні надійності обладнання і допустимі рівні відхилення параметрів при роботі визначаються і записуються при перевірках.

5. Програма профілактичного обслуговування. Умови експлуатації постійно реєструються в журналі з детальним описом відхилень, ремонтів тощо.

6. Система тестів обладнання після виконаного ремонту.

7. Система документування всієї інформації стосовно обладнання протягом усього часу його експлуатації.

8. Підтвердження, що увесь персонал проходить підготовку, відповідну до використання саме наявного обладнання.

9. Процедури внутрішнього і зовнішнього аудиту обладнання.

10. Підтвердження наявності всього, що необхідно для забезпечення якості обладнання – пристрої, аксесуари, системи тощо.

11. Підтвердження збереження небезпечних матеріалів у відповідних для безпеки місцях (радіоактивність тощо).

Національні і міжнародні рекомендації

При створенні програми ЗЯ треба мати на увазі, що існують національні і міжнародні рекомендації стандартів безпеки щодо вимірювань, методів їх здійснення і забезпечення точності. Параметри обладнання мають визначатися недвозначно чітко з включенням умов практичної реалізації цих визначень (наприклад, півтінь, симетрія радіаційного струменя, площина тощо) і у відповідності до прийнятої міжнародної практики (IEC, CENELFC). З міжнародними рекомендаціями мають узгоджуватися також рівні надійності і функціонування. Ці рекомендації треба послідовно використовувати у специфікаціях, повноваженнях і КЯ. Стандарти якості мусять узгоджуватися як з національним законодавством, так і міжнародними рекомендаціями (МАГАТЕ, Євроатом, МКРЗ, МКРО та ін.).

Безпечність і придатність до клінічного застосування

Для обладнання необхідно встановити чіткі ланцюги відповідальностей і зв'язків і виключити двозначність відносно його безпечності і придатності до клінічного використання. Наприклад, у випадку несправності обладнання або підозри на відхилення робочих параметрів послідовність дій персоналу повинна включати: повідомлення про несправність; підтвердження і документацію проблеми; діагностику; ремонт, якщо необхідно; перевірку функціонування і справності; завершальну передачу до клінічного використання. Всі кроки від повідомлення про аварію до кінцевої передачі до подальшого клінічного використання виконуються персоналом з відповідною кваліфікацією. Всі процедури з усунення наслідків події мають бути розподілені між різними групами персоналу, а також деякими інженерними службами поза центром, щоб обладнання могло бути використаним в клініці в подальшому з впевненістю, що воно придатне для клінічного використання і надалі.

Назагал, рекомендується включати плани ліквідації аварійних ситуацій у внутрішні розпорядки і процедури.

Документування і записи

Необхідно вести акуратне документування всіх стадій експлуатації апаратури протягом усього терміну її експлуатації. Записи характеристик обладнання і всіх тестових вимірювань мають зберігатися. Випадки поломок акуратно документують. Документування і записи всіх фізичних і технічних аспектів обладнання повинні бути достатньо детальними, щоб можна було в майбутньому, якщо знадобиться, відтворити подію.

Заміна обладнання

Повинні бути розроблені та включені до рекомендацій програми ЗЯ заміни обладнання у межах місцевих і національних ресурсів.

Аудит якості

Дозиметрична повірка, або ширше – зовнішній дозиметричний аудит устаткування, необхідна, щоб висвітлити проблеми впровадження КЯ. Кож-

ний центр зобов'язаний брати участь у таких процедурах. Запровадження зовнішнього аудиту якості устаткування і дозиметрії необхідно підтримувати і координувати на міжнародному і національному рівнях.

Контроль якості дистанційних терапевтичних установок

Як мінімум, програми КЯ для терапевтичних установок повинні включати відповідні початкові і поточні тести: механічних/геометричних параметрів, дозиметричних характеристик і систем безпеки. Тестові методи, частість і надійність тестів обов'язково визначаються в будь-яких національних вимогах і рекомендаціях. Для різних типів устаткування необхідні модифіковані програми, зважаючи на різні характеристики апаратів і їх різне клінічне застосування.

Виконання національного законодавства і міжнародних рекомендацій щодо радіаційного захисту пацієнтів, персоналу і населення має бути мінімальною вимогою в гарантії радіаційної безпеки при інсталяції та експлуатації лікувальних апаратів.

Контроль якості симуляторів та інших пристроїв і систем для топометрії

Для симуляторів програми якості мають передбачати, як мінімум, перевірку механічних/геометричних параметрів із вказівкою частоти тестування, необхідної для збереження надійності роботи апарата. Необхідно також контролювати якість зв'язків між частинами технологічного ланцюга, що забезпечує весь лікувальний процес. В ідеалі столи і шкали на симуляторах мають бути такими ж, як на лікувальних апаратах. Симулятори необхідно також перевіряти з точки зору якості створюваних зображень і радіаційних параметрів, подібно до тестування рентгенодіагностичних установок. Аналогічним шляхом перевіряються плівки і процесорні системи.

До програм моніторування якості необхідно включати всі інші зображальні установки, як то комп'ютерні і магнітнорезонансні томографи, ультразвукові апарати, томографічні приставки до симуляторів тощо за такими властивостями: геометрична коректність зображальної системи, столів і лазерів; відображення перенесення даних; акуратність і стабільність входів до планувальних систем.

До програм КЯ мають бути внесені перевірки також будь-яких інших пристроїв, що використовуються в топометричному процесі, як то механічні і оптичні пристрої, блокувальні обмежувачі тощо.

Контроль якості систем планування лікування

Для систем планування рекомендації щодо програм КЯ і відповідні стандарти створюють у міру розвитку лікувальних апаратів і симуляторів.

Обов'язковою є повноцінна документація, яка вичерпно описує операції системи і її алгоритми, щоб дозволити користувачеві детально оцінити моделі струменя і практичні ситуації, в яких вони можуть бути використані.

Програми КЯ мають включати вхідні і періодичні тести для: апаратних частин системи; пристроїв зв'язку; стабільності струменя; алгоритмів модифікації струменя при використані клинів, блоків, нестандартних відстаней, алгоритмів підсумкування. Робота системи планування може бути протестована шляхом відтворення дозних розподілів, які були використані як вхідні дані, і наступним порівняльним визначенням дозних розподілів для інших ситуацій.

Необхідно мати набір «типових пацієнтів» для різних клінічних ситуацій. Порівняння результатів планування для таких «пацієнтів» з поточними ситуаціями дає змогу ідентифікувати будь-які можливі відхилення в роботі системи. Такі перевірки необхідно проводити після кожної модифікації обладнання і застосуванні нових комп'ютерних програм.

Верифікацію обчислень здійснюють порівнянням їх результатів з ручними обчисленнями.

Комп'ютерні системи

Комп'ютерні системи використовують безроздільно в усьому радіотерапевтичному процесі: планувальних системах; засобах контролю і зв'язку лікувальних апаратів; симуляторах та інших установках топометрії; інформаційних системах; системах перевірки; системах пересилки зображень тощо. Безпечність комп'ютерних програм і проведення їх випробовувань є актуальною проблемою, яка широко вивчається, але ще небагато існує рекомендацій щодо специфіки гарантії якості і КЯ в царині застосування ком-

п'ютерної техніки в радіаційній онкології. Щонайменше, мають проводитися тестування у системах важливого документування і функціонування комп'ютерних програм і обладнання, аналогічно тому, як це робиться у планувальних системах.

Брахітерапія

Брахітерапія являє собою окрему проблему. Програми ЗЯ для неї мають стосуватися: сертифікації, ідентифікації та калібрування джерел, включно принципів і процедур, одиниць і кількостіь, часового режиму і частоти рекалібрування; характеристик розпаду, що використовують у калібрувальних даних; загальної активності й розподілу активності між окремими джерелами; вибору і підготовки джерел для коректної геометрії; реконструкції розміщення джерел у пацієнті; безпечності видалення джерел з пацієнта. Програми КЯ для дистанційних афтелодингових систем мають також включати: точність і відтворюваність позиціювання джерел в аплікаторі; безпечність роботи установки; точність і надійність таймера.

Процес контролю

Загальні положення. Як базовий принцип прийнято Рекомендацію Євроатома 84/466, яка проголошує:

1) жоден пацієнт не може бути підданим діагностичному чи терапевтичному опромінюванню, якщо таке опромінювання не призначене радіаційним онкологом;

2) радіаційним онкологам встановлено головну задачу і відповідальність гарантування загального захисту і безпеки пацієнта при призначенні і проведенні медичного опромінювання;

3) для терапевтичного застосування радіації калібрування, дозиметрія і вимоги стандартів ЗЯ є провідними у визначенні кваліфікації з радіаційної фізики.

Всі процедури від моменту приходу пацієнта у відділ до моменту, коли він його покине, мають бути чітко зазначені, описані і записані. Мусять бути зроблені протоколи і документи лікувальної політики, щоб гарантувати кожному пацієнту лікування відповідно до стандартів якості.

Усі процедури перед клінічним застосуванням мають бути протестовані. Системи забезпечення якості повинні включати методи перевірки всього, що можливо.

Дані пацієнта. Пацієнтів і записи про них необхідно ідентифікувати так, щоб вони не могли бути переплутані ні під час лікування, ні в наступний час подальшого догляду. Дані постійного догляду, незалежно від важливості, мають залишатися доступними навіть після закінчення лікування:

1) історія хвороби пацієнта, ідентифікація факторів ризику, фізикальні дослідження;

2) опис методик та безпосередніх результатів і ускладнень будь-якого попереднього лікування, якщо воно проводилося (лейкопенія, паралічі, слабкість тощо);

3) діагностичні дослідження для встановлення місцевого поширення хвороби і віддалених відсівів;

4) патоморфологічний діагноз;

5) стадія хвороби у класифікації ВООЗ;

6) об'єми мішеней (відповідно до МКРО 50);

7) наміри лікування: радикальна, ад'ювантна чи симптоматична паліативна терапія;

8) інформація, яку надано пацієнту відповідно до місцевих традицій стосовно його хвороби, її стадії, прогнозу та ранніх і пізніх ускладнень лікування. Запис про таку інформацію (інформація для пацієнта, інформація для сім'ї) має зберігатися в медичному файлі;

9) всі деталі стосовно вимірювань, обчислень і лікування пацієнта.

Протоколи лікування. Стратегія лікування має випливати із загальних положень, які базуються в конкретному випадку на результатах клінічних, радіобіологічних і фізикальних досліджень. Загальним правилом є зниження опромінення нормальних тканин до розумно досяжного рівня.

1. У кожному радіотерапевтичному відділі необхідно запровадити протоколи лікування.

2. Відділ радіотерапії зобов'язаний брати активну участь у міжвідділкових конференціях, на яких узгоджуються протоколи лікування на загально госпітальному рівні. Досить часто і регулярно повинні проводитися міждис-

циплінарні консиліуми, на яких мають обговорюватися нові протоколи лікування, окремі складні випадки тощо.

3. Протоколи не створюються, щоб їх виконували сліпо. Але будь-які відхилення від протоколів лікування необхідно документувати, а підстави для відхилення детально записувати.

4. В ідеалі протоколи для лікування мають обговорюватися на регіональному, національному і міжнародному рівнях. На національному рівні необхідно проводити узгоджувальні конференції.

Припис і планування лікування. Необхідно, щоб усі приписи лікування були записані, підписані і датовані радіаційним онкологом, який бере на себе відповідальність вести хворого, незалежно від способу лікування. Припис обов'язково включає інформацію стосовно ідентифікації об'ємів мішені і органів чи тканин ризику згідно з принципами МКРО. Повинні бути вказані також загальна доза, схема фракціонування, загальний час опромінювання, плановані перерви, повний опис методики лікування.

Передача інформації до фізиків, дозиметристів і радіаційних технологів для обчислень і планування має бути організована в систематизованому вигляді, щоб обмежити можливість помилок або перекручень. Рекомендується послідовно користуватися термінологією, запозиченою з відповідних визначень міжнародних організацій, таких як МКРО, ВООЗ та інших. Важливо мати єдину чітку мову для спілкування між професійними групами як у центрі, так і для зв'язку між центрами щодо лікувальних методик і результатів лікування.

Програми гарантії якості і КЯ на процедури планування лікування конкретного пацієнта мають бути пристосовані до методів, що використовують у даному центрі. Вони повинні включати як мінімум оцінку: відтворюваності позиціювання пацієнта; будь-яких обов'язкових іммобілізацій для досягнення відтворюваності позиції з перевіркою механічної і функціональної стабільності усіх пристроїв для топометрії й результатів їхньої роботи.

Прийнятий план лікування повідомляється пацієнтові, а всі параметри плану верифікуються при першому ж встановленні, щоб будь-які відхилення могли бути відкореговані негайно.

Підведення лікування

Програми ЗЯ для опромінювання повинні включати виготовлення друкованих протоколів з описом застосованих методик і процедур. Додатково повинні бути протоколи з описом чинників, за яких починається лікування. Це може включати, наприклад, серію планових перевірок і вимоги до підписів, які підтверджують стадію захворювання і наявність клінічних показань.

Програми ЗЯ і КЯ процесу опромінювання повинні включати як мінімум:

1) перевірку відповідності, локалізації, позиції і іммобілізації пацієнта;

2) перевірку струменя для певності, що всі параметри опромінювання відповідають припису, а будь-які зміни струменя, призначені даному пацієнту, коректно виконані;

3) перевірки у процесі опромінювання для певності, що параметри опромінювання коректні і апарат функціонує правильно.

Верифікація лікування

Незалежні системи верифікації лікування є найголовнішими засобами досягнення якості лікування, яке проводиться хворому. Обов'язкове використання окремо або разом трьох взаємододаткових систем:

– комп'ютеризованої системи запису і верифікації;

– системи портального зображання;

– ін-віво дозиметрії.

Їх використання як засобу забезпечення якості є бездоганним.

Системи запису і верифікації можуть верифікувати вибір параметрів лікування. Вони задовольняють усім аспектам незалежного контролю установки параметрів лікування.

Пристрій портального зображання може використовуватися для підтвердження правильності позиціювання пацієнта, струменя і модифікаторів струменя, наприклад, блоків і екранів. Такі пристрої, плівкові чи електронні, мають бути використаними перед початком сеансу опромінювання, щоб впевнитися в коректному розміщенні мішені в полі і відсутності в ньому органів ризику.

Ін-віво дозиметрія єдино коректно верифікує загальну дозу опромінення, визначену розрахунково. Вхідні дози дають інформацію протягом опромінювання про позицію пацієнта, деякі параметри опромінювання, зміни струменя і роботу випромінювача. В комбінації з вихідними дозами вони забезпечують перевірену інформацію щодо виконання процедур планування лікування.

Підсумки лікування і супровід

Звіт про лікування має відповідати положенням Документа 50 МКРО.

Стосовно розподілу поглинутих доз необхідно нагадати, що радіобіологія розглядає і вірогідність досягнення контролю пухлини (вилікування), і ризик розвитку індукованого захворювання. Найважливіші параметри, які зумовлюють те й те:

1) ***пухлина***: загальна доза, доза за фракцією, потужність дози, загальний час опромінювання, однорідність дози, об'єм пухлини, її локалізація і гістологічне походження;

2) ***нормальні тканини***: загальна доза, фракційна доза, потужність дози, загальний час опромінювання, розмір поля і об'єм опромінювання, кількість полів, їх розташування, ступінь поширення поля на орган, неоднорідність дози, вік пацієнта, індивідуальні (генетичні) особливості.

Необхідно відзначити, що чутливість нормальної тканини залишається дуже непевним параметром.

Оскільки толерантність нормальної тканини є лімітуючим фактором у більшості радіотерапевтичних ситуацій, обов'язком радіаційного онколога є оцінити і записати гострі і пізні ускладнення лікування. Оскільки ускладнення можуть спостерігатися в будь-який період життя хворого, всі пацієнти, які піддавалися ПТ з метою вилікування, мають регулярно обстежуватися радіаційним онкологом чи іншим кваліфікованим клініцистом, якому передається ця задача. Він повинний знати картину і симптоми потенційних сторонніх ефектів. Інформація збирається для наступного використання радіаційними онкологами з метою оцінки ефекту ПТ або її модифікації, якщо необхідно. Обов'язок кожного відділу – збирати необхідну інформацію про ефективність ПТ і забезпечити це на регулярній основі, тобто організувати власний внутрішній клінічний аудит.

Інформаційний потік у процесі променевої терапії

Належний інформаційний потік (дані, зображення, розпорядження, інструкції) у відділі радіаційної онкології є критичним для якості радіотерапевтичного лікування і сутністю систематичного ЗЯ і суворого КЯ. Інформаційний потік є фундаментально важливим фактором у будь-якому лікуванні і будь-яких процедурах, тому визнається гідним особливої перевірки і, по можливості, незалежної. Це є обов'язковим для всіх пунктів, де інформація передається від одного етапу процесу до наступного, від однієї особи до іншої, від одного інформаційного засобу (папір, комп'ютерний екран, зчитувач) до іншого.

Аудит якості

При будь-якій нагоді необхідно приділяти увагу застосуванню аудиту якості процесу. Внутрішній аудит здійснюється власними можливостями відділу, але зовнішній аудит може бути дієвішим за умови проведення широких міжзакладових програм.

Знання і уміння

Відділ у цілому і його управління зокрема повинні усвідомлювати відповідальність щодо забезпечення постійної підтримки знань і умінь різних груп персоналу планово. Необхідна постійно здійснювана політика неперервної освіти та обов'язково — наукова бібліотека, в якій є наукові журнали, підручники, реферати конференцій тощо. Радіаційним онкологам необхідно брати участь у наукових конференціях на різних рівнях – лікарняних, регіональних і національних, які мають відповідати міжнародному рівню. Всі співпрацівники повинні мати рівні можливості брати участь у таких конференціях.

Контроль системи якості

Необхідно запровадити процедури, якими система якості має себе контролювати.

Процедури включають:

1) визначення відповідальностей за якість;

2) документування всіх компонентів системи і контроль документації;

3) визначення процедур, які гарантують, що вимоги системи якості виконуються;

4) забезпечення чіткості всіх підрозділів системи обслуговування;

5) забезпечення відповідної корекції у випадках неналежного обслуговування;

6) регулярні огляди і аудит роботи та ефективності системи якості, зокрема регулярний перегляд стандартів якості.

Метою процедури аудиту якості має бути ідентифікація відхилень якості діяльності від планової та ініціація корегуючих дій, якщо виявляються відхилення. Усі процедури аудиту належить документувати, а їх результати доводити до відома персоналу. У процедурах необхідно приділити увагу ситуаціям, які потенційно можуть спричинитися до порушення безпеки лікування хворого. Така інформація береться або із попередніх випадків у центрі, або із повідомлень інших центрів. Система якості мусить бути адаптованою і відкритою до змін відповідно до інформації, яка надходить з різних джерел. Документація робиться так, щоб до неї можна було вносити контрольовані зміни. Абсолютна документація не використовується.

5.2. Які окрайки і як мають бути додані до об'єму клінічної мішені при визначенні об'єму планованої мішені

При проведенні променевої терапії повинні бути визначені об'єми і дози ***опромінюваних тканин*** для припису, реєстрації та звітності. За припис лікування несе відповідальність радіаційний онколог. А для звітності важливо, щоб ясно і чітко були визначені і позначені об'єми і дози на базі загальновизнаних концепцій та термінології, що використовується для забезпечення спільної мови. Тільки за цих умов можливий плідний обмін інформацією між різними центрами.

За допомогою доступних новітніх методів обчислення наразі можна отримати повний розподіл доз не тільки в обраній площині, а також і для об'ємів. З цих розподілів доз можна одержати інші величини, такі, як середні значення дози, а також значення величини **«*об'єм–доза*»,** клінічна значущість якої в променевій терапії наразі все більше зростає як предиктора ефективності курсу променевої терапії і ризику променевих усклад-

нень у кожного конкретного пацієнта. В деяких нормальних тканинах отримувані дози можуть бути надто високими, часто на рівні приписаних для мішені і близькі до меж толерантності тканин, а то й перевищувати їх**,** чому радіаційний онколог має запобігати.

Отже, опис терапевтичного опромінення належним чином є складною проблемою, що Міжнародна комісія з радіаційних одиниць та вимірювань (МКРО) визнала багато років тому. У 1978 р. МКРО опублікувала першу доповідь з цього питання: «Специфікації доз для опису зовнішньої променевої терапії фотонами і електронами» (Доповідь 29 МКРО). Відтоді стало ясно, що необхідне подальше удосконалення концепцій, і, більш того, нові правила, здатні запропонувати більш широку прийнятність їх у рутинній практиці, зважаючи на те, що швидко зростаюче використання комп'ютерів в променевій терапії змінює клінічну практику, дозволяючи краще відображати 3-вимірні розподіли доз.

Розвиток конформної терапії та бажання збільшити терапевтичну ефективність, а також підвищений ризик пропустити частину ракових клітин, вимагають більш точного визначення окрайок навколо об'ємів мішені. Поняття ***об'єм великої пухлини*** (ОВП) та ***об'єм клінічної мішені*** (ОКМ) є чисто онкологічними, не залежними від будь-яких технічних удосконалень.

У 1993 р. МКРО опублікувала доповідь 50 «Припис, запис та звітність фотонної променевої терапії». У цій доповіді вперше розвивається поняття ***об'єм планованої мішені*** (ОПМ).

Для переходу від ***об'єму клінічної мішені*** до ОПМ повинні бути додані до ОКМ ***безпечні окрайки*** з урахуванням різних неточностей: рухів ОКМ (наприклад, при диханні), змін форми і розмірів органів (наприклад, шлунка, прямої кишки, сечового міхура), неточностей в позиціюванні пацієнта, його рухів тощо.

Обмежовування (виокремлення межею, обконтурювання) ОПМ завжди є компромісом, тому що просте лінійне додавання безпечних окрайок за всіх різних непевностей призвело б до дуже великих розмірів ОПМ, і толерантність нормальних тканин пацієнта тим була б перевищена. Отже, обмежовування ОПМ вимагає авторитетного рішення та досвіду радіаційного онколога і передбачає його відповідальність.

Концепція ОПМ і різних типів окрайок розглянута детально в доповіді 62 МКРО (1999).

В цій царині для сприяння науковому обміну існує явна необхідність у загальній термінології та в міркуваннях щодо визначень, які були запропоновані раніше.

Терміни та поняття щодо різних об'ємів і окрайок

Визначення різних об'ємів і окрайок були наведені в доповіді 50 (1993), що схематично ілюструється на рис. 5.1. Детальніша інформація представлена на рис. 5.2.

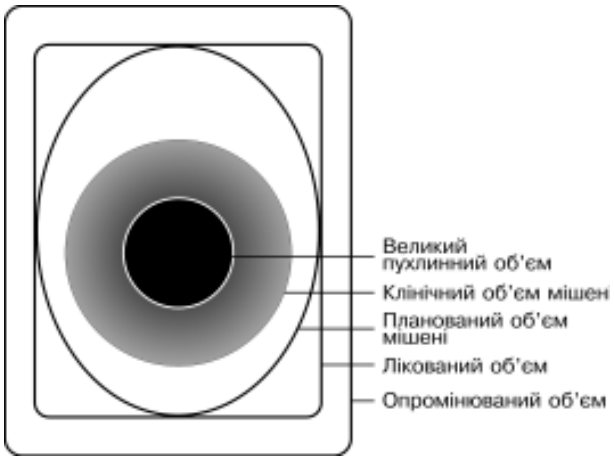


Рис. 5.1. Схематична ілюстрація взаємовідносин між різними об'ємами (МКРО 62, 1999)

Об'єм великої пухлини (ОВП) відображує видиму пухлину. ***Об'єм клінічної мішені*** (ОКМ) відображає ОВП (за наявності) і додатково тканини з підозрюваною пухлинною інфільтрацією (субклінічна пухлина) та метастази або безпосередньо навколо ОВП, або регіональні, зокрема в лімфатичних вузлах. Ситуація при визначенні ОВП і ОКМ для конкретного випадку ілюстрована на рис. 5.3.

У центрі ОВП щільність пухлинних клітин зазвичай висока, але до периферії поступово знижується. Вочевидь, необхідно взяти до уваги прилеглі до ОВП зони тканин, де можуть бути ракові клітини, які, однак, не можна візуалізувати. Аналогічна ситуація з регіонарними лімфовузлами і навіть лімфатичними судинами – з тих же міркувань вони теж мають бути враховані в приписі для лікування.

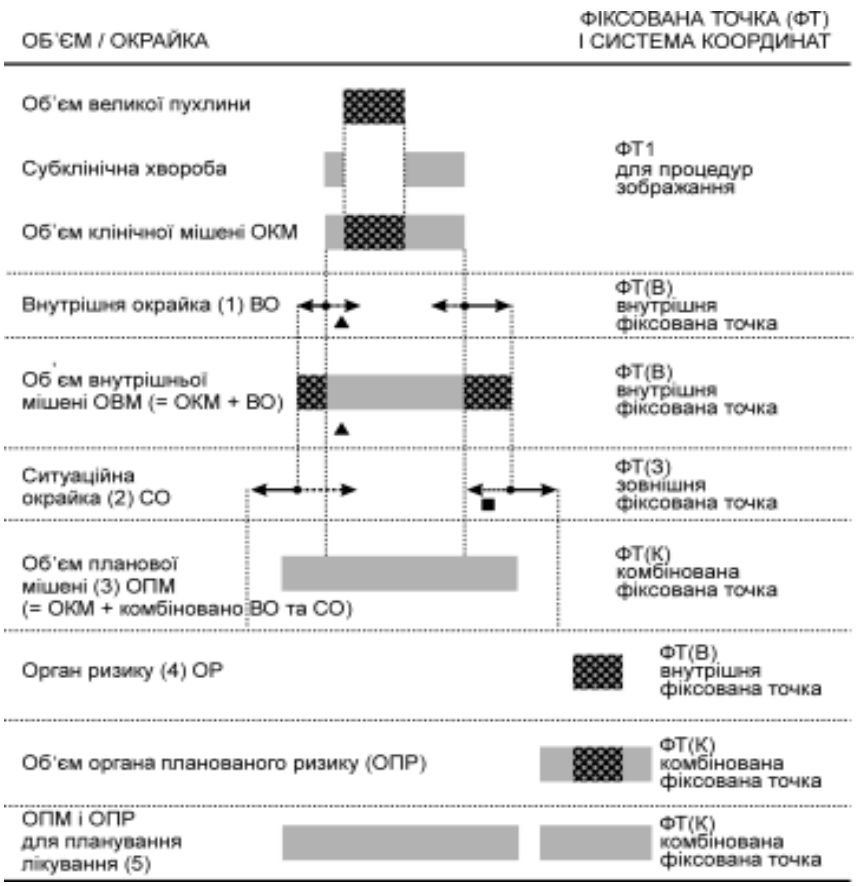


Рис. 5.2. Схематичне зображення різних об'ємів і окрайок (МКРО 62, 1999)

Примітки: (1) внутрішня окрайка може бути асиметричною; (2) ситуаційна окрайка, як і внутрішня, теж може бути асиметричною; (3) для обмежування ОПМ ВО і СО не додаються лінійно, але комбінуються, ОПМ є меншим, ніж якщо було б лінійно додано ВО і СО; (4) для органів ризику (ОР) окрайки додаються так само, як для ОПМ; (5) ОПМ і ОПР можуть перекриватися чи ні.

Визначення ОВП (за наявності) і ОКМ є частиною процедури припису і не має зв'язку безпосередньо з методом лікування. Вочевидь, ця частина процедури пов'язана зі значними непевностями. Припис має бути поданим в чисто анатомічних термінах, але для планування лікування він також повинний бути описаний в системі координат з відповідною фіксованою точкою (фікс-точка) (ФТ1, рис. 5.2).

Після завершення припису (ОВП і/чи ОКМ) обирається підхожий метод лікування. Це вносить необхідність розглянути різні типи змін, непевностей і навіть помилок, пов'язаних з геометричними факторами. Зміни та

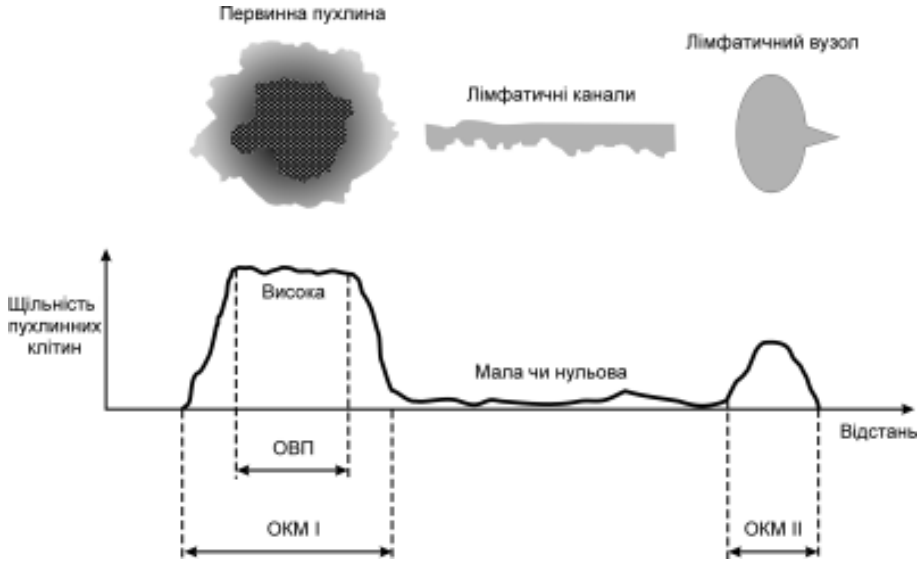


Рис. 5.3. Схематичне зображення ОВП (очевидна пухлина = темна ділянка), ОКМ – для забезпечення лікування підозрюваних субклінічних поширень в прилеглих до ОВП тканинах (= ОКМ 1) та в регіональних лімфатичних судинах і лімфатичних вузлах (= ОКМ II). Щільність пухлинних клітин має найвищий рівень в ОВП, але можуть бути неоднорідності (за рахунок, наприклад, некрозу). Близько до ОВП (припускається, що природні анатомічні межі, такі як парієтальна плевра при медіастинальній лімфомі, відсутні) слід очікувати зони із субклінічними поширеннями, ймовірно, із загальним зниженням щільності пухлинних клітин центропетально. Для регіональних лімфатичних судин і лімфатичних вузлів, показаних на рисунку, ОВП не визначається, але на основі клінічного досвіду передбачається, що існують субклінічні поширення принаймні в лімфатичний вузол (але сумнівно, щоб у з'єднувальні лімфатичні судини), які потребують лікування (МКРО 62, 1999)

непевності можуть бути структуровані в основному за двома рубриками, а саме:

• фізіологічні (і, отже, не легко кореговані) зміни форми, розміру і положення ОВП і/або ОКМ, пов'язані з внутрішньою фікс-точкою (ФТВ) і її відповідною системою координат (рис. 5.2);

• зумовлені розміщенням тіла пацієнта і струменем(ями), пов'язані з зовнішньою фікс-точкою (ФТЗ) (рис. 5.2).

Отже, варіації ОВП і ОКМ по відношенню до внутрішньої фікс-точки (ФТВ) можуть бути проаналізовані окремо: вони не залежать від геометрії струменя, але можуть залежати від положення пацієнта. Зміни форми, розміру і положення ОВП і ОКМ можуть бути описані для уміщення в геомет-

ричній конфігурації – ***об'ємі внутрішньої мішені*** (ОВМ), який визначається ***внутрішньою окрайкою*** (ВО). Для особливих ситуацій можна вважати оптимальним робити певні обмеження при визначенні ОВМ.

Варіації і непевності в положенні (укладці) пацієнта і відповідні варіації геометрії струменя (краї і розміри, напрямки і позиціювання) приводять до необхідності визначення ***ситуаційної окрайки*** (СО).

Внутрішня окрайка (ВО) визначається таким чином, щоб врахувати зміни в розмірі, формі і розташуванні ОКМ у зв'язку зі змінами анатомічних орієнтирів (наприклад, заповнення шлунка або сечового міхура, рухи у зв'язку з диханням тощо). Ситуаційна окрайка (СО) додається для врахування всіх факторів непевності позиціонування пацієнта відносно радіаційного струменя.

Аргументами за визначення цих двох типів окрайок є те, що вони компенсують різні типи непевностей. Першого типу непевності (ВО) зумовлені головним чином фізіологічними змінами, які важко або неможливо контролювати. На відміну від цього, ситуаційна окрайка (СО) додається через непевності, пов'язані, головним чином, з технічними факторами, які можуть бути вирішені більш точною укладкою та іммобілізацією пацієнта, механічною стабільністю апарата тощо.

Прості лінійні додавання окрайок для всіх типів непевностей, як правило, приводять до надмірно великого ОПМ, що може перевищити толерантність тканин пацієнта.

Ризик пропустити частину популяції ракових клітин повинний бути збалансованим зі зниженням ризику серйозних ускладнень з боку нормальних тканин. Баланс між контролем захворювання і ризиком ускладнень часто диктує прийняття зниження ймовірності вилікування заради уникнення серйозних, пов'язаних з лікуванням ускладнень.

Вибір загальної окрайки та делімітація межі ОПМ є компромісом, що вимагає досвіду і зваженого рішення радіаційного онколога і, врешті-решт, його відповідальності.

Зауважте, що різні варіації можуть виникати на етапі створення зображення, між зображенням і початком лікування і протягом курсу лікування як внутріфракційно, так і між фракціями.

Варіації можуть бути ***випадковими*** або ***систематичними***. Вони можуть мати ***нормальний розподіл*** або бути ***анізотропними.*** По відношенню один до одного вони можуть бути ***незалежними*** чи ***залежними***, і крім того – ***коваріантними*** або ***контраваріантними.***

У своїй суті внутрішні і ситуаційні окрайки різні за їх генезом. Для їх визначення використовують також різні методики (флюороскопія чи швидка КТ, симуляторні знімки, контрольні знімки і он-лайн портальні електронні зображання). Ситуаційна окрайка в ідеалі повинна бути визначена багаторазово протягом процедури планування лікування, коли перевіряються різні розміри та напрямки струменя або, в ідеалі, з використанням дійсно тривимірного комп'ютерного планування лікування. У деяких ситуаціях при плануванні процедури може бути необхідним повторно визначити не тільки ОКМ, але і ОВМ.

Різні варіації повинні бути підсумовані або в повному обсязі при описі ОПМ, або в кроці процедури планування, якщо ОВМ уже описаний до ОПМ. У будь-якому разі, зазвичай буде необхідно зробити певні припущення, як різні варіації поводяться, і як вони пов'язані один з одним. Як правило, нереально скласти всі варіанти і непевності лінійно, тому що це призведе, у багатьох випадках, до неприйнятної токсичності.

Мають бути розглянуті усі типи варіацій і невизначеностей для кожного конкретного пацієнта та відповідні до технічних та закладових особливостей, зокрема такі, як фіксація пацієнта, спосіб отримання основних анатомічних даних, точність процедури планування лікування, тип оформлення струменя, механічна стабільність обладнання, використання заходів забезпечення якості, і останнє, але не найменше за значенням, людський фактор.

Кожний відділ має оцінити ці фактори для власної повсякденності.

Поєднання внутрішньої та ситуаційної окрайок приводить до визначення ***об'єму планованої мішені*** (ОПМ) (= «***Об'єм мішені***»). Він являє собою статичну геометричну конфігурацію, яка використовується для планування лікування та базового звіту щодо доз(и). ОПМ не може, зазвичай, описуватися в чисто анатомо-топографічних термінах. Відповідний підхід повинний бути використовуваним для ***органу(ів) ризику*** (ОР) (рис. 5.2), що приводить до концепції ***об'єму планованого ризику*** (ОПР).

Розмір поля опромінювання залежить і від типу пухлини. Так, при роговіючих раках шкіри поля опромінювання вибирають на відстані 1 см від краю новоутвору. Таким чином, пухлину діаметром 2,0 см потрібно опромінювати полем діаметром 4,0 см. При пухлинах легень, коли пухлинна тканина легко може проростати у навколишні здорові тканини, межі поля опромінення вибирають на відстані щонайменше 2,0 см від краю пухлини.

Деякі новоутвори настільки резистентні, що радіотерапевтичний інтервал неможливо покращити. У таких випадках радикальна променева терапія нездійсненна і не є методом вибору. Необхідно розрізняти поняття радіочутливість і радіокурабельність: пухлина сама по собі може бути радіочутливою, але вийшла далеко за межі свого об'єму (метастазування).

Традиційна дистанційна променева терапія користується поняттям ***поле опромінення.*** Поле опромінення – це ділянка поверхні тіла (шкіри), через яку буде подаватися струмінь радіації до визначеної мішені.

Поле опромінювання має бути розташоване так, щоб уникнути опромінювання особливо радіочутливих нормальних тканин. Так, при лікуванні раку легень прагнуть уникнути опромінювання спинного мозку і серця та великих судин.

Існують два підходи щодо вибору поля опромінювання:

1) використання, по можливості, мінімальної кількості полів, розташованих так, щоб висока доза припадала в межі відносно стійких ділянок, де розташовані структури, що зазвичай не зазнають вираженого фіброзу;

2) застосування багатьох полів так, щоб опромінювання було розподілено у відносно великому об'ємі здорових тканин.

Однопільне опромінювання. Проблема однопільного опромінювання полягає в тому, що існує градієнт дози за глибиною. Таке опромінювання припустиме тільки для відносно малих пухлин, коли нерівномірність її опромінення не перевищує 7%.

Багатопільне опромінення дозволяє одержувати рівномірний розподіл доз у пухлинах різних розмірів та знижувати при цьому шкірні дози.

Існує чимало підходів до променевої терапії пухлин різних локалізацій. Вибір техніки залежить від конкретного радіаційного онколога і наявного технічного устаткування. Однак, у даний час розроблено стандартні мето-

ди променевої терапії, якими враховуються оптимальні дози, забезпечується краще фракціонування і таке інше.

Органи ризику

Компроміс, щоб міг бути прийнятним, при обмежуванні ОПМ повинний враховувати наявність органів ризику. ***Органи ризику*** – це нормальні тканини, радіочутливість і розташування яких в безпосередній близькості до ОПМ можуть істотно впливати на планування лікування і/або рівні доз.

Об'єм планованого ризику (ОПР)

Для органів ризику, як і для ОКМ, повинні бути прийняті до уваги рухи та зміни форми та/або розміру, а також непевності укладки (ситуаційні окрайки). Для компенсації цих змін і непевностей повинні бути додані певних розмірів окрайки, що приводить до концепції ***об'єму планованого ризику*** (ОПР). Отже, для органів ризику ОПР аналогічно ОПМ для ОКМ.

Для звітування опис ОПР (як і ОПМ) повинний включати розмір окрайок (або поєднаних окрайок) в усіх напрямках.

ОПМ і ОПР можуть перекривати один одного, і це часто робиться як компроміс.

Індекс відповідності

Індекс відповідності – це частка ОПМ в опромінюваному об'ємі, призначена вказувати, що опромінюваний об'єм повністю охоплює ОПМ. ***Опромінюваний об'єм*** – об'єм тканини, який отримує приписану радіаційним онкологом дозу, як необхідну для досягнення мети лікування – ліквідації пухлини чи забезпечення паліативного ефекту.

Індекс відповідності може бути використаний як частина процедури оптимізації. Але слід визнати, що при оптимізації за допомогою індексу відповідності (як можна ближче до одиниці) інші параметри оптимізації можуть стати гіршими, наприклад, однорідність дози в ОПМ.

Специфікація доз у звітності

По-перше, слід представити дозу в ***реперному пункті*** (в центрі або поблизу центру ОВП).

Далі слід вказати оцінки максимальної і мінімальної дози в ОПМ і в органах ризику (ОПР). Повинна бути надана також будь-яка додаткова інформація, якщо така є, наприклад, гістограми доза–об'єм.

5.3. Планування променевої терапії

Радіаційний онколог повинний вибрати метод для лікування конкретної пухлини конкретної локалізації конкретного пацієнта. При оцінці загальної можливості застосування пацієнту променевої терапії береться до уваги радіочутливість пухлини і структур, які будуть опромінені. Зрозуміло, що імперативним і непереборним чинником у виборі методу променевої терапії є межа, яку встановлюють технічні можливості відділу радіаційної онкології. Радіаційний онколог повинний зважити цю обставину при оцінці особливостей захворювання пацієнта з точки зору вибору для його радіаційного лікування оптимального методу. В деяких випадках може виникнути необхідність направити пацієнта до іншого закладу, в якому він зможе отримати необхідний варіант променевої терапії

Рекомендації щодо можливості використання променевої терапії при деяких злоякісних пухлинах. Зрозуміло, що у кожному конкретному випадку може бути альтернативний радіотерапії метод лікування, якому, можливо, слід віддати перевагу.

1. Пухлини, при яких променева терапія є методом вибору: радіочутливі новоутворення ембріонального походження, більшість ретикулярних пухлин, нейробластоми, медулобластоми; помірно радіочутливі пухлини епітеліального походження, новоутворення ротової порожнини і глотки, гортані, рак шийки матки, прямої кишки, шкіри, деякі пухлини сечового міхура, анапластичні і дрібноклітинні пухлини легень.

2. Пухлини, при яких як хірургія, так і променева терапія можуть давати задовільні результати: рак тіла матки, передміхурової залози, деякі новоутвори кісток і шкіри, рак грудної залози.

3. Пухлини, при яких променева терапія може використовуватися з метою затримання пухлинного росту (променева терапія локального контролю): рак стравоходу, легень, яєчників, нирок, сечового міхура, мозку, грудної залози.

4. Поширені пухлини, при яких променева терапія використовується з паліативною метою: метастази в кістки, вкритий виразками рак, новоутвори грудної залози, кровоточиві пухлини, метастази в лімфатичні вузли, стиснення стравоходу.

5. Пухлини, при яких традиційна променева терапія зазвичай не показана через відносну радіорезистентність: остеогенна саркома і саркоми м'яких тканин, меланоми, аденокарциноми шлунка і кишечника.

Радіаційні онкологи прагнуть максимізувати поглинену дозу в пухлині і мінімізувати дозу, доставлену до нормальної тканини. Оскільки пухлини часто глибоко вкорінені в нормальні тканини оточення, в радіаційній онкології повинні бути розроблені фізичні основи плану спеціалізованого лікування. Щоб досягти цього, до проведення фактичного лікування здійснюються моделювання лікування та планування курсу.

Планування радіотерапії – це завжди відповідальний процес, який здійснюється обов'язково колегіально радіаційним онкологом, радіологом-діагностом і медичним фізиком. Як інструменти для планування використовують оглядові рентгенівські знімки чи КТ- або МРТ-скани, а також планувальні комп'ютерні системи. Результатом планування радіотерапії є числові значення поглинутих доз у визначених об'ємах та органах ризику за оптимально обраних параметрів опромінювання.

Проблеми, пов'язані з плануванням традиційної дистанційної променевої терапії при будь-якій локалізації новоутворень, можна звести до необхідності:

1) визначення анатомічних розмірів пухлини;

2) забезпечення опромінювання цього об'єму настільки рівномірно, наскільки дозволяє техніка опромінювання, і уникаючи при цьому невиправданої радіаційної дії на нормальні, а надто на найбільш радіочутливі тканини.

Об'єм пухлини можна визначити в такі способи:

а) простим клінічним дослідженням, наприклад, ракову виразку шкіри звичайно добре видно оком і відступивши на 0,5 см від її краю, одержимо поле опромінювання. Об'єм пухлинного ураження язика можна встановити пальпацією, протяжність пухлини шийки матки – вагінальним дослідженням тощо;

б) діагностичним рентгенологічним дослідженням. Найпростіший приклад – визначення протяжності ураження кістки. За допомогою контрастних рентгенологічних досліджень можна виявити звуження пухлиною стравоходу або кишки; визначити новоутвір як дефект накопичення в органі (шлунок, сечовий міхур);

в) ультразвуковим дослідженням.

Контур тіла на рівні пухлини. При плануванні необхідно визначити точний контур тіла пацієнта на рівні пухлини, що можна зробити за допомогою прямого вимірювання або простих пристроїв. В середині цього контуру позначається розташування пухлини і навколишніх органів.

Розташування полів опромінювання. Отримавши контур і з'ясувавши локалізацію пухлини, можна визначити поля опромінювання. Їх вибирають так, щоб зменшити опромінювання нормальних тканин і найрадіочутливіших органів, наприклад, спинного мозку. Фізик розташовує криві ізодоз всередині контуру, що при багатопільному опромінюванні дозволяє точно розрахувати поглинуту дозу. Якщо розподіл не задовільняє лікаря, положення полів змінюють. Цей процес значно прискорюється за допомогою комп'ютера, коли вибір оптимальних полів опромінювання займає кілька хвилин.

Тривимірні спеціальні системи планування променевого лікування наразі доступні у великих центрах радіаційної онкології. В цих системах використовуються вельми складні комп'ютерні технології у визначенні розподілу дози у трьох вимірах. Ці програми можуть враховувати розподіли доз за межами площини центральної осі і генерувати точні розподіли в декількох площинах. Деякі дозволяють організувати опромінення некомпланарними струменями, тобто струменями, центральні осі яких не перебувають в одній площині. Також можуть бути отримані диференційовані і кумулятивні ***гістограми доза–об'єм***, які забезпечують потенційно корисною інформацією, такою як об'єм мішені або нормальної тканини, яка отримує певний рівень опромінення.

З інформації, отриманої з КТ- або МРТ-сканів, можна відтворити точну локалізацію, форму та об'єм мішені, що має головне значення для моделювання курсу ПТ. Після того як ці параметри визначені, формуються радіа-

ційні поля. Оптимізація формування струменя і полів опромінення, відповідних формі пухлини, носить назву ***конформного лікування***, при якому можливі більш високі дози в обсязі мішені та/або більш низькі дози в нормальній тканині, що поліпшує терапевтичне відношення. Розроблені спеціальні колімаційні багатостулкові діафрагми для формування струменя, які управляються комп'ютером під час лікування. Це дозволяє багатовимірне динамічне формування струменя таким чином, щоб навіть при опромінюванні з обертанням осі струменя форма мішені весь час точно покривалася струменем, і одночасно захищався максимальний обсяг нормальних тканин.

Під час планування технологи і дозиметристи допомагають радіаційному онкологу в розробці плану лікування. Повинно бути розглянуто багато перемінних, зокрема, розмір поля, кількість струменів, напрями струменів, використання формувачів струменів. Комп'ютерні розподіли дози можуть бути отримані так, щоб онколог зміг вибрати оптимальний план лікування. Можуть бути замовлені блоки зі спеціального сплаву, для екранування від опромінення ділянки нормальної тканини. Іноді використовують клиноподібні фільтри і тканинні компенсатори для зміни струменя випромінення таким чином, щоб можна було отримати більш рівномірний розподіл дози в пухлині.

Перенесення результатів планування на пацієнта (топометрія) для їх відтворення у процесі опромінювання належить до наступного кроку в радіотерапії. Це завдання здійснює радіаційний технолог (радіотерапевт). Оскільки у вітчизняній практиці радіаційної онкології не існує таких спеціалістів, таке завдання має реалізувати онкологічний радіолог-діагност.

Топометрична підготовка хворого до радіотерапії – це нанесення на поверхню тіла пацієнта маркерів, які мають слугувати за орієнтири для спрямування струменя випромінення. Сучасні рентгенівські установки спеціальної конструкції – симулятори – значно полегшують цю задачу, але все ж не гарантують повного збігу напрямку осі реального струменя з розрахованим під час планування.

Симулятор – це апарат, який відтворює (моделює) фізіологічні і мимовільні рухи пацієнта і величину полів опромінювання терапевтичного апарата, але оснащений замість терапевтичного джерела лінійного прискорювача діагностичною ікс-променевою трубкою і пристроєм для реєст-

рації (касета з плівкою чи підсилювач рентгенівського зображення). Лікар-радіолог отримує можливість бачити, чи достатнє використовуване поле опромінення, щоб охопити пухлину, чи можливо уникнути опромінювання радіочутливих органів і таке інше. Симулятор дозволяє зменшити розмір полів опромінювання у процесі лікування.

Найсучасніші лінійні прискорювачі терапевтичного призначення безпосередньо мають рентгенодіагностичну систему, яка імітує струмінь терапевтичного випромінення, чим гарантується повне відтворення результатів розрахункових розподілів доз у тканинах пацієнта (рис.5.4).

Рис. 5.4. Система наведення терапевтичного струменя за допомогою рентгенодіагностичного апарата, змонтованого безпосередньо на процедурному столі лінійного прискорювача

Використання зображень стало центральним в практиці радіаційної онкології, а досягнення в галузі радіаційної онкології відбуваються паралельно з досягненнями у візуалізації. Мішені, що мають бути опромінені, і нормальні тканини, що мають бути захищені, окреслюються на КТ-сканах у процесі планування ПТ. Комп'ютерний дизайн розподілу дози опромінення гарантує, що досягається охоплення опромінюванням мішені і уникнення опромінювання здорових тканин. Апарати ПТ у даний час визна-

ються витворами мистецтва робототехніки, здатними забезпечувати тривимірне зображання м'яких тканин безпосередньо перед, під час та після опромінювання, гарантуючи, що ПТ здійснюється як заплановано.

Підготовка хворого до променевої терапії

Украй важливо до початку лікування покращити стан пацієнта в такій мірі, наскільки це можливо. Будь-яка анемія повинна бути виправлена щонайменше на 80% норми. Це не завжди неохідно при великих пухлинах, що кровоточать. Можливо, що доведеться призначити гемостатичні засоби, щоб зупинити подальшу кровотечу. Схудлим дегідратованим пацієнтам слід призначити внутрівенні вливання рідини. Повинна бути належним чином розглянута будь-яка інфекція, і призначено введення відповідного антибіотика.

Підготовка пацієнта також вимагає уваги до його психологічних проблем; будь-які побоювання повинні бути розвіяні, питання, з якими звертається хворий, повинні мати повні і правдиві відповіді, процедури ретельно роз'яснені, і надія на лікування посилена. Багато пацієнтів пов'язують злоякісне захворювання з безнадійним прогнозом. Іноді більше ніж смерті вони бояться можливості страждання або ймовірності того, що вони будуть жити, тільки щоб страждати і бути тягарем. Доброзичливість на даному етапі є важливою частиною медичного і сестринського догляду. Там, де є хороша надія на лікування, це повинно бути підкреслено, і пацієнта слід підтримувати навіть тоді, коли він думає, що немає жодної надії.

Іммобілізація хворого

Правильна іммобілізація не тільки необхідна, але й обов'язкова як для забезпечення повної нерухомості пацієнта протягом сеансу опромінення, так і точної відтворюваності його положення в кожному послідовному сеансі лікування. Іммобілізація, крім того, необхідна і як засіб створення комфорту пацієнту при опромінюванні, особливо коли його стан слабкий, чи при інших хворобливих проявах, наприклад, при неможливості втримання кашлю. Отже, ігнорування цієї вимоги неприпустиме, оскільки мимовільні рухи хворого будуть невідворотні, і це збільшує ризики ускладнень і зменшує ймовірність вилікування хворого.

При відсутності в радіотерапевтичному відділі муляжної майстерні, де зазвичай готують індивідуальні пристрої для забезпечення нерухомості хворого на процедурному столі опромінювача, використовуються готові аксесуари іммобілізації для будь-якої анатомічної ділянки тіла і навіть для іммобілізації всього хворого. На рис. 5.5 наведені приклади деяких таких стандартних радіотерапевтичних іммобілізаційних аксесуарів.

Рис. 5.5. Стандартні аксесуари радіотерапевтичної іммобілізації

Необхідно, щоб поле опромінення можна було правильно відтворювати щодня. Це робиться за допомогою малого татуювання на шкірі міток поля опромінення, а лазери використовуються для щоденної перевірки укладки хворого і правильного наведення струменя променів.

Процедурні карти пацієнтів

Важливо, щоб усі деталі лікування були ретельно зареєстровані. Необхідно вказувати: анатомічне положення пухлини, величину поля опромінювання, вид використаного іонізувального випромінення, дані про дози, кількість полів опромінення, загальну тривалість лікування тощо. Важливо,

щоб ці деталі враховувались, коли пацієнт переходить до іншого відділення променевої терапії, або піддається повторному курсу лікування. Висвітлення тільки однієї поглинутої дози неприпустиме, бо, наприклад, при лікуванні раку шкіри порівняні біологічні ефекти можуть бути отримані при 50 Гр за 10 сеансів або 18 Гр за 1 сеанс.

Розділ 6. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ НЕЗЛОЯКІСНИХ ХВОРОБ

Радіаційну онкологію C. A. Perez визначає як клінічну та наукову спеціальність, стосовну всіх питань використання радіації для лікування онкологічних та деяких неонкологічних захворювань.

Основною турботою онколога є лікування хворих із злоякісними пухлинами. Визнаючи ризик можливого пізнього ушкодження шкіри і канцерогенезу променеву терапію продовжують використовувати для лікування тих незлоякісних захворювань, які не відповідають на інші методи терапії або при яких радіаційне лікування дає істотно кращі медико-соціальні результати. Велика роль променевої терапії в запобіганні рецидивів після хірургічного лікування низки доброякісних пухлин і пухлиноподібних захворювань.

У 1999 р. у Брюсселі (Бельгія) під егідою Європейського Товариства терапевтичної радіології і онкології (ESTRO) і Європейської Організації досліджень і лікування раку (EORTC) відбулася Конференція «Радіотерапія доброякісних захворювань: сучасний стан і можливі перспективи». На Конференції розглядалися такі питання:

– радіаційний канцерогенез;
– радіобіологія і методологія радіотерапії доброякісних хвороб;
– соціоекономічні та правові проблеми;
– хвороба Гревса;
– птеригій і сіалорея;
– макулярна дегенерація;
– хвороби шкіри і її структур;
– келоїди, контрактура Дюпюїтрена;
– хвороба Пейроні;
– гетеротопні кісткові утвори;
– болісні артрити і артрози;
– хвороби судин.

Конференції передувала велика організаційна робота. ESTRO в липні 1996 р. у 1348 радіологічних і онкологічних закладів світу, які значились у списку цієї організації в 1995 р., було розіслано питальник щодо використання в їхньому закладі радіотерапії для лікування незлоякісних хвороб**.** У першому турі були отримані дані з 314 закладів, результати яких розглядалися на щорічній конференції ESTRO того ж року. У грудні 1996 р. вдруге були розіслані питальники до закладів, з яких не надійшли відповіді після першого туру. Загалом було одержано 508 (37,7%) відповідей за два тури.

Із Західної Європи надійшло 120 відповідей (21%). Найвідповідальнішою виявилась Північна Ірландія – 100%; далі йшли: Нідерланди – 59%, Бельгія – 42%, Франція – 29%, Велика Британія – 21%.

З Центральної Європи одержано такі дані: Швейцарія – 100%, Австрія – 59%, Німеччина – 45%. Загальна кількість відповідей – 52%.

Східну Європу (всього 12 країн) представили: Естонія – 50% (1 відповідь із 2), Словакія – 50% (5 із 10); Чехія – 47% (14 із 30), Угорщина – 46%, Україна – 14% (1 із 7, Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва), Федеративна Росія – 15% (2 з 13). Привертає увагу велика кількість центрів у Чехії – 30.

Південну Європу представили 7 країн: Мальта – 100% (1 з 1), Монако — 100% (1 із 1), Турція – 53% (8 із 15), Італія – 28% (31 із 110 центрів), Португалія – 22% (2 з 9 центрів).

Північну Європу і Північну Америку представили: Норвегія – 100%, Швеція – 75%, Фінляндія – 69%, Данія – 45%, Канада – 77% і США – 25%.

Східний світ (опитано 10 країн): Австралія – 50%, Гонконг – 57% , Індія – 53%, Японія – 33%, Нова Зеландія – 43%; Шрі-Ланка та Індонезія мають по 1 опитаному центру, які надали відповіді. В Африці, на Середньому Сході, у Центральній і Південній Америці опитані заклади 9 країн із середньою кількістю відповідей 57%.

Наступним кроком був розгляд частоти використання ПТ у центрах радіотерапії (ЦРТ) різних регіонів світу.

У Західній Європі ПТ найчастіше використовують для лікування гетеротопних кісткових утворів, офтальмопатії Гревса та келоїдів.

У Центральній Європі Центри радіотерапії (ЦРТ) застосовують ПТ при (у порядку зниження частості): офтальмопатії Гревса, келоїдах, артрозах, гетеротопних кісткових утворах, тендовагінітах тощо.

У Східній Європі ПТ використовують переважно при артрозах, артритах, тендовагінітах, бурситах, келоїдах.

Найчастішими показаннями до ПТ у Південній Європі є: офтальмопатія Гревса, келоїди, десмоїдний агресивний фіброматоз, птеригій, ангіоми, а у Північній Європі – келоїди, офтальмопатія Гревса, гістіоцитоз, артеріовенозні вади та десмоїдний агресивний фіброматоз.

У Північній Америці – Канаді і США разом – ПТ застосовують переважно при офтальмопатії Гревса, гетеротопних скостеніннях та келоїдах, а окремо у США – дещо інший розподіл показань: бурсити, десмоїдний агресивний фіброматоз, гетеротопні скостеніння, гнійні гранульоми, адамантиноми.

Майже однаковий характер розподілу частості ПТ при незлоякісних процесах – на Сході, в Африці та Південній Америці: келоїди, десмоїдний фіброматоз, офтальмопатія Гревса, ангіофіброми носоглотки, гістіоцитоз, гемангіоми, артеріовенозні вади.

Дані показують також, що існують дуже великі відмінності в думках серед терапевтів світу з приводу оптимальної дози і фракціонування для лікування більшості хвороб. Крім того, відмічається, що користь від опромінення може значно переважувати ризики, які часто мінімальні.

Якими чинниками обґрунтовується доцільність чи навіть необхідність використання ПТ непухлинних захворювань?

По-перше, прямим показанням для ПТ є передракові стани ділянок шкіри чи слизових: *стареча акантома*, *шкірний ріг*, *кератоакантома*, *хвороба Боена*, *лейкоплакія*. Доведена радикальна ефективність ПТ за цих станів без рецидивів і ускладнень.

По-друге, наявність захворювань, для яких досі не знайдено альтернативних методів лікування. До таких захворювань віднесені деякі пухлиноподібні процеси доброякісного характеру, але які після хірургічного лікування (у випадках, коли воно технічно можливе) невідворотно рецидивують з подальшим прогресуванням й інвалідизацією або значним зниженням якості життя хворого (наприклад, такі захворювання як *келоїд*, *ге-*

теротопні кісткові утвори, *ангіофіброматоз*, *гістіоцитози*, *анкілозивні спондиліти*, *птеригіум*, *контрактура Дюпюїтрена*, *хвороба Пейроні*, *саркоїдоз*, *бородавки*, *гемангіоми*, *лімфангіоми*, *сирингомієлія*).

По-третє, є група захворювань, які характеризуються больовим синдромом, інколи нестерпним, який втамувати або неможливо, або ж для цього необхідна така кількість знеболювальних засобів, що вони становлять загрозу тяжких ускладнень лікування. До таких патологічних процесів відносять *невралгії*, *радикуліти*, *артрози*, *артрити*, *бурсити*, *синовіїти*, *тендовагініти*, *фантомний біль*. Для знеболювального ефекту опромінення за таких ситуацій достатні досить низькі дози опромінення, ступінь ризику стохастичних ефектів від яких мізерний.

По-четверте, коли в середині минулого століття в широку медичну практику ввійшли антибіотики і кортикостероїди, складалося враження, що проблеми лікування гнійної інфекції (*фурункули*, *карбункули*, *абсцеси*, *флегмони*, *обмежені піодермії, рецидивні дерматомікози, панариції, гідраденіти, парапроктити, остеомієліти, флебіти, інфіковані рани* тощо) повністю і назавжди подолано. Проте вже невдовзі з'ясувалося, що нові лікарські засоби повністю не розв'язали проблеми хірургічної інфекції, але самі створили нові проблеми у вигляді досить численних ускладнень аж до летальних випадків. Проведені порівняння ефективності лікування гнійної інфекції за допомогою ПТ виявили економічні, соціальні і медичні його переваги перед антибіотикотерапією з хірургічним утручанням.

По-п'яте, ПТ є ефективним способом лікування деяких післяопераційних ускладнень, таких як *паротити, нориці, анастомозити* та *інфільтрати*.

Отже, з огляду на викладене, здається невмотивованим факт різкого зменшення в Україні використання ПТ у випадках, коли вона має або безальтернативність, або ж значні переваги з точки зору безсумнівної користі для хворого.

В основі терапевтичної ефективності ПТ при неонкологічних хворобах лежать п'ять властивостей радіації:

– знеболювальна;
– протизапальна;
– протиалергічна (десенсибілізація);

– підвищення проникності судин;

– абляція.

Перші чотири властивості проявляються вже при дозах локального сумарного опромінення в 1–5 Гр, абляція ж функції органа виявляється при дозах, які можуть бути на порядок більшої величини.

Загальні положення щодо променевої терапії неонкологічних хвороб

Як і при всякій променевій терапії вибір енергії струменя залежить від глибини розташування мішені, і вживаються всі можливі заходи для щадіння нормальних тканин, що лежать глибше поверхневих уражень.

У багатьох закладах медичні лінійні прискорювачі з енергією від 6 до 20 МеВ електронів частіше доступні, ніж низькоенергетичне ікс-променеве обладнання. Такі електрони зазвичай використовують для лікування поверхневих уражень. Оскільки доза для шкіри від електронів з енергією до 9 МеВ може бути менше, ніж 90% від максимальної дози, використовують або шар вологої марлі (1,0–1,5 см), або водної щільності нашкірний болюс, щоб підняти 100% дозу на шкіру.

При відсутності лінійного прискорювача з можливістю використання електронів для лікування застосовуються сучасні ікс-променеві апарати поверхневої чи ортовольтної радіотерапії, залежно від ступеня поширення ураження вглиб. Ефективна і нескладна технологічно також аплікаційна бета-терапія радіонуклідом стронцію-90.

Обов’язковим є екранування нормальних структур за межами ураження, яке найкраще здійснювати відповідними екранами із просвинцьованої гуми зі свинцевим еквівалентом у 2–3 мм.

Режими фракціонування названих сумарних доз у різних центрах значно варіюють при одних і тих же захворюваннях: від 1–2 фракцій (з перервою між фракціями при двофракційному курсі 3–4 доби) до 15–25 щоденних класичних фракцій (5 фракцій на тиждень), тобто величини фракційних доз становлять 0,5–1,0 Гр.

При лікуванні запальних процесів загальним принципом є: чим гостріше протікає запалення, тим менші мають бути сумарні і фракційні дози, а перерви між сеансами довші.

Бюро радіологічного здоров'я США в «Настанові щодо радіаційного лікування незлоякісних захворювань» рекомендує наступне:

1) до початку терапії слід розглянути якість випромінення, загальну дозу, загальний час, органи ризику, а також фактори захисту;

2) немовлят і дітей належить лікувати іонізивним випроміненням тільки у виняткових випадках і після ретельної оцінки потенційного ризику в порівнянні з очікуваною користю;

3) слід уникати прямого опромінення ділянок шкіри над органами, які особливо схильні до пізніх ефектів (наприклад, щитовидна залоза, статеві залози, кістковий мозок, груди);

4) в усіх випадках повинні бути використані прецизійні методи радіаційного захисту, зокрема свинцеві екрани;

5) глибина проникнення струменя ікс-променів повинна бути обрана відповідно до глибини патологічного процесу.

Треба також ретельно враховувати вимоги НРБУ-97 щодо радіаційного захисту пацієнта при медичному опромінюванні, які базуються на трьох принципах:

– обґрунтованість;

– оптимізація;

– неперевищення.

Перший принцип (***обґрунтованість***) реалізується вдумливим зважуванням ступеня користі для хворого від ПТ при конкретному захворюванні і її переваг перед альтернативними методами, якщо вони існують. До останніх належать менший ризик тяжких ускладнень лікування (порівняно з хірургією та антибіотиками), коротший період перебігу захворювання, кращий косметичний ефект (особливо при гнійних процесах), зменшення ризику ускладнень від основного захворювання (наприклад, сепсису, абсцесів мозку при фурункулах на голові і шиї), зменшення фінансових витрат і періоду втрати працездатності, запобігання рецидивів захворювання. Принцип обґрунтованості вимагає також, щоб ПТ призначалась виключно лікарем або лікарським консиліумом.

Принципи ***оптимізації*** та ***неперевищення*** стосуються процедури визначення оптимальної сумарної дози в ділянці патологічного ураження при

одночасному захисті ділянок здорових тканин, особливо у випадках їх підвищеної радіочутливості. Сюди відносять також заборону використання ПТ при непухлинних захворюваннях у дітей і вагітних. Але в деяких випадках можливі обґрунтовані винятки: тяжкий біль, прогресування гнійного запалення, карбункул обличчя, панариций, флегмона кінцівки тощо.

Оптимальна доза радіаційного лікування неонкологічного процесу встановлюється для кожного хворого індивідуально на основі власного досвіду лікаря, рекомендацій інших центрів зі значним досвідом такого лікування, аналізу клінічного перебігу захворювання, оцінки активності запального процесу, попередніх лікувальних заходів тощо. Але лікувальна доза опромінення не повинна бути обмежена настільки, що може не дати планованого лікувального ефекту.

Опромінювання має бути обов'язково безпосередньо патологічного осередку. Інші будь-які варіанти опромінення не припустимі. Обов'язковим також є екранування тіла пацієнта поза зоною опромінення зазвичай за допомогою просвинцьованої гуми або захисних свинцевих ширм спеціальної конструкції.

З огляду на оптимізацію ПТ непухлинного захворювання в певних випадках рекомендується як бажане комбінування ПТ зі застосуванням лікарських засобів: антибіотиків, вітамінів тощо. Неприпустиме поєднання ПТ з використанням на опромінюваний осередок шкіри аплікацій мазей із важкими металами, змазувань настойкою йоду, фізіотерапією, вологими компресами.

Птеригій

Птеригій – це крилоподібний плівковий наріст на кон'юнктиві ока, причина виникнення якого невідома. Хірургічне видалення залишається основою лікування симптоматичних і косметично неприйнятних уражень. Післяопераційна частота рецидивів без подальшого опромінення становить від 20 до 30%. Однофракційна бета-терапія стронцієм-90 в дозі 30 Гр може значно знизити витрати пацієнта і незручності, підтримати безпеку і ефективність. Показано, що разова доза опромінення після хірургічного видалення є настільки ж ефективною, як і будь-який фракціонований режим.

Але не було рецидивів і у пацієнтів, які отримували опромінення в загальних дозах 30–50 Гр, що доставлялися протягом трьох чи п'яти тижнів по 5 щотижневих фракцій у 2 Гр. У жодного з пацієнтів не розвинулися катаракта або серйозні ускладнення.

Екзофтальм

Екзофтальм у пацієнтів із хворобою Гревса виникає від запальної реакції в періорбітальних тканинах, особливо в м'язах очного яблука, з лімфоцитарною інфільтрацією і набряком, можливо, спричиненою алергією. Оскільки лімфоцити є особливо радіочутливими, місцева ПТ являє собою логічний метод лікування. Можна використовувати системні кортикостероїди, але вони повинні надаватися протягом тривалого періоду, що створює ризик загальних побічних ефектів від них, і крім того вони не завжди ефективні. Іноді виконується хірургічна декомпресія орбіти, але з частими післяопераційними ускладненнями.

Рекомендується мегавольтна дистанційна терапія за умови прецизійного планування опромінення з використанням КТ високої роздільної здатності і повної іммобілізації пацієнта. Всі ці фактори дозволяють оптимізувати розподіл дози і уникнути небажаного опромінювання чутливих структур, таких як кришталик, гіпофіз, зоровий нерв та інші чутливі структури. Крім того, фотони з енергією 4–6 МеВ з бічних полів можуть внести значну дозу на контралатеральне око, і це також треба брати до уваги при розрахунку загальної дози.

Використовуються невеликі двобічні орбітальні поля. Для захисту кришталика потрібні свинцеві екрани. Також може бути використаний 5-градусний задній нахил променю. Загальна доза становить 20 Гр до серединної площини орбіти за десять фракцій протягом 2-х тижнів.

Келоїди

Келоїди – це проліферативні шкірні нарости, які розвиваються після пошкоджень шкіри, таких як хірургія, опік, пірсинг тощо. Вони складаються з надлишкового накопичення дезорганізованого огрубілого гіалінізованого колагену. Клінічно келоїди мають вигляд червонуватої пухлини. Характерно, що рубцева тканина виходить за межі первинної рани. На дода-

ток до естетичного каліцтва, келоїдні рубці можуть викликати свербіж і ускладнюватися вторинними інфекціями. Вони переважно у віці від 10 до 30 років, а також частіше у темношкірих, ніж у людей зі світлою шкірою. Генетичний компонент також, схоже, присутній. Контроль келоїдних рубців завжди був важким завданням, тому що вони тривкі до багатьох методів традиційного лікування і мають тенденцію до рецидивів. Одне лише хірургічне лікування завершується рецидивом у 80% випадків, тому воно не рекомендується.

Значимими прогностичними факторами є розмір більш ніж 2 см і післяопікові ураження у чоловіків.

Переважним є лікування висіченням келоїду з подальшою процедурою запобігання проліферації фібробластів. Отже післяопераційна ПТ є обґрунтованим, ефективним і більш зручним для пацієнтів завершенням лікування. ПТ є методом лікування, який забезпечує відмінний результат, добре переноситься з мінімальною в кінці токсичністю і високим рівнем задоволеності результатом. ПТ проводиться поверхневим ікс-промінням (від 100 до 140 кВ) зазвичай протягом перших 24-х годин після видалення маси. Поле опромінювання обмежовується свинцем з відступом на 0,5 см від окрайок пухлини. Вушні мочки при опромінюванні відводяться стрічкою від обличчя, і використовується пряме переднє чи заднє поле з невеликим конусом. Якщо мочка більша 1 см в товщину, і пухлина охоплює її, необхідна більш висока енергія струменя. Сумарна доза становить від 10 до 15 Гр за дві чи три фракції протягом 2 тижнів. Частота рецидивів після локального опромінення в дозі 12 Гр в чотири фракції по 3 Гр з тижневими інтервалами становить 2,4%. Усі пацієнти мають відмінні естетичні результати. Рекомендуються також дози 12 Гр поверхневої ікс-променевої терапії за три фракції протягом 3-х днів. Лікування келоїдних рубців лише опроміненням не настільки успішне, але воно може бути застосоване, якщо операція не показана (наприклад, у літніх пацієнтів з великими симптоматичними келоїдами в ділянці груднини чи плеча, що зазвичай рецидивують навіть після комбінованого лікування). В таких випадках рекомендують опромінення поверхневими ікс-променями в дозі 15 Гр за три сеанси. Таке лікування дає місцевий контроль без реексцизії в 90% випадків.

Показана ефективність і значущість келоїдектомії з наступною брахітерапією стронцієм-90. Фракціонована аплікаційна бета-терапія в дозі 20 Гр за 10 фракцій досягає локального контролю, аналогічного тому, що при більш високих дозах в інших серіях. Метод дає також хороший косметичний результат.

Отже, ПТ залишається хорошим варіантом запобігання рецидиву келоїду після первинної хірургічної резекції.

Бурсит і тендовагініт

Бурсит і тендовагініт найчастіше виникають у плечовому суглобі. Розлади викликаються дегенеративними і запальними змінами в сухожилках суглоба із вторинним звапненням. Звапнення може бути безсимптомним або ж викликати біль і обмеження руху в гострих, підгострих або хронічних формах. Типові симптоми можуть також виникати без рентгенологічно помітних звапнень.

Променева терапія у хворих на гострі захворювання є звичайним явищем. Обмежені поля охоплюють тільки суглоб, використовуючи або два протилежні, або одне переднє поле. Щоденна доза 1,0 – 1,5 Гр дається послідовно 3–5 днів у цілому до 6–10 Гр. Один або два додаткових сеанси можуть бути додані через 2 тижні в хронічних випадках при менш задовільному результаті. Використовується ортовольтна ікс-терапія (250 кВ) або телегамматерапія (кобальт-60).

Десмоїд і фіброматоз

Десмоїди – це локально інвазивні пухлини сполучнотканинного походження, але без віддаленого метастазування, можливо, пов’язані з іншими формами фіброматозу, такими як келоїди, хвороба Пейроні, підошовний і долонний фіброматоз, фіброматоз Коллі і прогресувальний фіброзивний міозит. Зростають ці пухлини повільно, і біль є пізнім симптомом. Шия і плечовий пояс є частими ділянками локалізації ураження. Ці пухлини глибоко інфільтрують тканини оточення, не інкапсульовані і пов’язані з високою частотою (70%) місцевого дискомфорту.

Широке хірургічне видалення є методом вибору, але якщо ураження велике і неоперабельне через розташування або широку інфільтрацію, радіа-

ційна терапія забезпечує кращі результати після часткового видалення. Рекомендовані дози становлять 50–68 Гр протягом 6–7 тижнів по 2 Гр за фракцію. Опромінення слід проводити широким полем, щоб охопити всю апоневротичну ділянку або оперативне поле.

Хвороба Пейроні

Болісна ангуляція еректованого статевого члена була описана Peyronie у 1743 р. Вона спричиняється запальним ураженням кавернозних тіл, що призводить до утворення жорстких фіброзних бляшок, вузлів або перетяжок, які можуть бути локальними або поширеними. Причина достеменно невідома. Ймовірно, що це розлад сполучної тканини, на зразок контрактури Дюпюїтрена долоні. Хвороба має тенденцію до самостійного розрішення протягом кількох місяців чи років, тому деякі автори ставлять під сумнів цінність променевої терапії. Інші вважають, що лікування є досить ефективним і прискорює регресію з більш раннім угамуванням симптомів. У деяких пацієнтів також ефективне місцеве і системне застосування кортикостероїдів.

При проведенні променевої терапії необхідно забезпечити ретельний захист гонад, лобкового волосся і головки статевого члена (якщо не уражений) свинцевими екранами. Пеніс можна провести через отвір в аркуші свинцю і використати одне тангенційне поле. Рекомендуються такі ефективні дози: 5 Гр в одній фракції, яка може бути повторена протягом 1 міс, або 3 Гр щодня протягом шести або семи фракцій. Використовуються ікс-промені 100 кеВ.

Адамантинома

Це одонтогенна епітеліальна пухлина, що локалізується переважно в нижній щелепі (приблизно 90%), частіше в ділянці кута. У літературі зустрічаються й інші її назви – адамантинова пухлина, амелобластома. Адамантинома має будову, схожу з тканиною, з якої розвивається емаль зачатка зуба. Зустрічається зрідка з однаковою частотою у чоловіків і жінок у віці 20–40 років. Як спосіб лікування використовується часто кюретаж, але зазвичай рецидивує, тому адекватна первинна резекція буде переважною. У багатьох пацієнтів, однак, бувають пухлини, які не можуть бути повністю вирізані (зокрема в верхньощелепній кістці) або можуть бути недоступні й

з інших причин. Ці пухлини добре реагують на опромінення. Сумарні дози порядку 50–60 Гр за 5–6 тижнів викликають повну регресію навіть великих пухлин.

Гемангіома хребця

Гемангіоми хребця не є рідкістю. Вони, як правило, діагностуються за допомогою звичайної рентгенографії як розрідження кісткової структури тіла хребця з вертикальними згрубілими трабекулами і пористим рисунком, що часто переходить у відростки. Більшість з них безсимптомні і не вимагають ні хірургічного, ні променевого лікування, і тільки в деяких випадках можуть викликати локальний біль і чутливість. Можливі ускладнення гемангіом при розширенні тіла хребця, розширенні пухлини в екстрадуральний простір або рідкісних компресійних переломах з компресією спинного мозку. Зазвичай рекомендується тільки обмежене видалення пухлини і післяопераційна променева терапія. Хороші результати можна отримати від променевої терапії без хірургічної декомпресії. Доза опромінення пухлини у 20–30 Гр протягом 2 або 3 тижнів цілком достатня.

Гетеротопні окостеніння

Гетеротопні кісткові утвори виникають у 30% пацієнтів з артропластикою кульшового суглоба. У пацієнтів розвивається окостеніння в м'яких тканинах після операції, обмежуючи рух. З'являється від 3 до 6 тижнів по операції і завершується, хоча і не повністю, через 8 тижнів. Виникають також у пацієнтів з остеоартритом, анкілозивним спондилітом або міозитом. Лікування хірургічне, а запобігти рецидивам допоможе раннє післяопераційне опромінення. Зазвичай дається доза 20 Гр протягом двох тижнів з переднього і заднього полів.

Лікування передракових станів

Сумарна доза у межах опромінюваного об'єму ділянки ураження при ***старечій акантомі, шкірному рогові, кератоакантомі і лейкоплакії*** становить 40 Гр у режимі класичного фракціонування: 2 Гр/фракція, 5 сеансів/тиждень. Використовують поверхневу ікс-терапію (до 120 кеВ). Опромінюють виключно ділянку ураження.

Лікування гнійної інфекції

Не викликає сумніву вражаючий ефект ПТ при гнійних процесах стафілококової етіології: ***фурункулах, карбункулах, гідраденітах, абсцесах і флегмонах підшкірної клітковини, панарицiях***.

Використовується ікс-терапія за такими фізико-технічними параметрами: напруга – 120–140 кВ, фільтр 3–4 мм Al чи 0,3–0,5 Cu, відстань анод–шкіра 30–40 см. Якщо запальний процес сягає глибини 3–5 см, напруга збільшується до 180–230 кВ. Поле опромінювання ширше на 0,5–1,0 см за площу інфільтрації. Перше опромінення в дозі 0,15–0,20 Гр. Через 2–3 доби при відсутності загострення проводиться другий сеанс у такій же дозі, а в подальшому – через 1 добу або й щоденно до сумарної дози 0,8–1,0 Гр. Загострення після першого сеансу не становить протипоказання до продовження лікування. В такому випадку другий сеанс призначається на 4–5-ту добу, а в подальшому проміжки скорочуються до видужання.

Опромінювану ділянку шкіри закривають сухими пов'язками або з індиферентними жировими мазями, або з антибіотиками в порошках.

Якщо фурункул локалізується на обличчі, разова доза знижується до 0,15 Гр, а сумарна – до 0,45–0,60 Гр з інтервалами 2–3 доби.

Головний принцип забезпечення найвищої якості лікування – *чим раніше, тим краще*. У стадії інфільтрації вже після першого чи другого сеансу біль втамовується, знижується температура тіла, інфільтрат розсмоктується без нагноєння. Початок променевого лікування у стадії розм'якшення інфільтрату призводить до швидкої демаркації зони запалення, прискорення процесу «дозрівання» абсцесу і його прориву зовні. Але якщо прорив гнійного вмісту затримується, необхідний хірургічний розтин його і продовження променевого лікування, яке забезпечує швидке очищення порожнини абсцесу, заповнення її живими грануляціями з наступним утворенням ніжного, еластичного, малопомітного рубця.

Незаперечно ефективною ПТ буде й за умов, коли хворий прийшов до лікаря зі сформованим абсцесом. Якщо абсцес самостійно не прорвав, це робиться хірургічно і далі проводиться опромінення за тих самих фізико-технічних параметрів.

Аналогічно проводиться ПТ ***карбункулів***, але анодна напруга вибирається в діапазоні 150–230 кВ (фільтр 0,5–2,0 мм Cu) в залежності від глибини інфільтрації підшкірної клітковини. Дози і ритм опромінювання ті ж самі.

У випадках тяжкого стану хворого рекомендується його госпіталізація до хірургічного відділення. Це обов'язково необхідно робити у випадку ускладнення карбункула флегмоною. Умови опромінювання при флегмоні: напруга 200–230 кВ, фільтр 1,5–2,0 мм Cu, відстань анод–шкіра 40–50 см, разова доза 0,15–0,20 Гр, сеанси через 1–2 доби, сумарна доза до 1 Гр.

Особливо рекомендується ПТ при ***гідраденітах*** усіх форм. Протипоказань немає. При ***гострих*** та ***підгострих*** формах анодна напруга 140–150 кВ, фільтр 0,3–0,5 мм Cu, відстань шкіра–анод 30–40 см. Разова доза – 0,2–0,3 Гр, сумарна – 2,0 Гр, інтервали між сеансами – 1–2 доби.

При хронічному рецидивному перебігу захворювання сумарна доза збільшується до 4,0 Гр за тих самих фізико-технічних параметрів.

Променева терапія є методом вибору при ***бешисі***. В таких випадках застосовують поверхневу ікс-терапію (80–120 кВ, фільтр 2,0–3,0 мм Al, відстань шкіра–анод 20–30 см). Опромінювана ділянка шкіри має бути постійно прикрита асептичною сухою пов'язкою.

За звичайного хірургічного лікування ***панариція*** хворий тривалий час непрацездатний (до 70 діб), і нерідко (до 20%) закінчується ампутацією фаланги чи всього пальця. ПТ одна, а краще в комбінації з хірургічним та антибактеріальним лікуванням скорочує непрацездатність удвічі і дає кращий косметичний і функціональний ефект. Якщо гнійний процес охопив і кістку чи суглоб, перед радіаційною терапією обов'язкове розсічення запалених тканин з метою прискорення очищення рани від некротизованих тканин. Анодна напруга 200–230 кВ, фільтр 1,5–2,0 мм Cu, відстань шкіра–анод 40–50 см. Разова доза – 0,2–0,3 Гр, сумарна – 2,0–2,5 Гр.

Ефективна ПТ і при ***хронічних формах остеомієліту*** (гематогенного, вогнепального, контактного). Фізико-технічні умови опромінювання аналогічні тим, що використовуються при панариції. Сумарна доза до 3,0 Гр (до досягнення терапевтичного ефекту) при фракційній дозі 0,3–0,4 Гр (інтервали – 1–2 доби).

Слід пам'ятати про ефективність ПТ для лікування гострого та хронічного ***парапроктиту***. Починати ПТ можна в будь-якій фазі запального процесу, але при формуванні осумкованого абсцесу обов'язковим є його хірургічний розтин до початку опромінювання. Розмір поля опромінювання 6×8 або 8×0 см у положенні хворого на колінах і ліктях. Центральний промінь спрямовується на центр інфільтрату. Частини тіла поза тубусом апарата обов'язково закриваються захисною ширмою або просвинцьованою гумою. Анодна напруга 200–300 кВ, фільтр 1,5–2,0 мм Cu, відстань шкіра–анод 40–50 см. Разова доза – 0,25–0,3 Гр, до сумарної дози 1,0 Гр за гострого перебігу процесу, а при хронічному – 0,4–0,5 Гр до сумарної дози 3 Гр з інтервалами 3 дні.

Променева терапія – метод вибору при ***тромбофлебітах***. Опромінення проводять з 2–4 полів залежно від протяжності ураженої ділянки судин. Анодна напруга – 230 кВ, фільтр 2,0 мм Cu. При гострих формах разова доза 0,15–0,30 Гр до сумарної – 1,5 Гр (2 сеанси на тиждень). При хронічних формах разова доза збільшується до 0,3–0,4 Гр, сумарна – до 2,5 Гр (3 рази на тиждень).

Лікування післяопераційних ускладнень

Післяопераційні інфільтрати деколи можуть розвинутися після операцій з видалення пухлин та інших, наприклад, після апендектомії. Такі операції в багатьох випадках викликають проблеми при лікуванні традиційними засобами – антибіотиками та фізіопроцедурами.

Показання: інфільтрати черевної стінки, м'яких тканин шиї, пахвової зони, сідниці тощо.

Протипоказання: лігатурні інфільтрати, інфільтрати при сторонніх тілах. У таких випадках гнійник треба дренувати і видалити предмет, що зумовив інфільтрат. Якщо глибина інфільтрату не перевищує 3 см, використовують ікс-терапію при анодній напрузі 150 кВ, фільтр 0,3–0,5 мм Cu і відстань шкіра–анод 30–40 см. При більшій глибині напруга збільшується до 220–230 кВ, фільтр 1,5–2,0 мм Cu, відстань шкіра–анод 40–50 см. Розмір поля відповідає розміру інфільтрату (до 10–15 см). Разова доза 0,15–0,30 Гр, до сумарної – 1,0–1,5 Гр (3–5 фракцій з інтервалами в одну добу).

Запальний набряк слизової оболонки ділянки анастомозу – ***анастомозит*** – доволі часте і небезпечне за наслідками ускладнення гастректомії та резекції шлунка. Щоб запобігти релапаротомії рекомендується використовувати ПТ при анодній напрузі 200–230 кВ, фільтр 1,5–2,0 мм Cu, відстань шкіра–анод 40–50 см, поле опромінення 6–8 см. Поле опромінення визначають за допомогою флюороскопії із застосуванням водорозчинних контрастних засобів (2–3 чайні ложки кардіотрасту, уротрасту тощо). Не вживати завись сульфату барію (!). Разова доза 0,2 Гр, сумарна 0,6–1,0 Гр щоденно. Вже після першого сеансу втамовуються блювання і біль, починається відходження газів і налагоджується самостійний стул. Ефект ікс-терапії пов'язаний зі зменшенням набряку слизової та зняттям спазму м'язової оболонки в ділянці анастомозу.

Післяопераційні нориці – нерідкі ускладнення післяопераційного періоду становлять значну проблему в їх лікуванні. До того ж часто рецидивують. ПТ може застосовуватися для профілактики розвитку нориці при наявності інфільтрату, як викладено вище. При наявності сформованої нориці умови опромінення обирають в залежності від глибини норицевого ходу: якщо це не більше 3 см – анодна напруга 140–150 кВ (фільтр 0,3–0,5 мм Cu), а при глибині 3–5 см – 200–230 кВ (фільтр 1,5–2,0 мм Cu). Разові дози 0,4–0,5 Гр, 1 раз в 2–3 дні до сумарної дози 3,0–4,0 Гр . Треба пам'ятати, що ефект ПТ при норицях може проявитися тільки через 4–5 тижнів.

Гострий післяопераційний паротит наразі є рідкісним завдяки кращому догляду за пацієнтами, зокрема, гідратацію, антибіотики і увагу до гігієни порожнини рота. Зазвичай, виникає на 4–6-й день після операції у ослаблених, істотно зневоднених пацієнтів зі зниженою секрецією слини і сухістю в роті. Лікування включає в себе корекцію зневоднення, догляд за порожниною рота і антибактеріальну терапію. Стимуляція слиновиділення лимонним або апельсиновим соком і жувальною гумкою та зондування слинної протоки не потрібні.

Променева терапія в поєднанні із заходами догляду хворого є ефективною і дозволяє уникнути необхідності розрізу і дренажу. Реакція на опромінення швидка з помітним поліпшенням загального стану пацієнта протягом 12–14 год. Зменшуються біль, затвердіння, набряк і всі інші прояви

хвороби протягом 3–6 днів. Загальна доза від 7,5 до 10 Гр дається трьома-п'ятю фракціями ортовольтних ікс-променів, телегамматерапії Co-60 або електронів з енергією 9–12 МеВ через бічне поле з охопленням привушної залози з краями у 2 см.

Особливу проблему для лікування становлять ***фантомні болі, каузалгії*** та ***післятравматичні неврити***. Консервативне лікування мало- або неефективне. Терапевтичний ефект опромінення пов'язаний з ліквідацією подразнення кінцевих нервів і симпатичних вузлів, а також протизапальною дією на супутній неврит. При таких станах застосовується опромінення не місць проекції болю, а провідників і нервових сплетінь: при каузалгії верхніх кінцівок – шийне сплетіння, передній сегмент пахви чи ділянка ліктьового згину; при каузалгії нижніх кінцівок – місце виходу сідничного нерва (сіднична складка), ділянка скарповського трикутника і підколінна ямка. Застосовується ортовольтна ікс-терапія: 200–230 кВ, фільтр 1,5–2,0 мм Cu, відстань 40–50 см; разові дози 0,2–0,3 Гр, з інтервалом 1–2 доби до сумарної дози (на глибині 2–4 см) 1,0 Гр в кожній опромінюваній ділянці.

Розділ 7. ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ДОРОСЛИХ

ВСТУП

Лікування злоякісних новоутворів може бути хірургічним, променевим, хемотерапевтичним або комбінованим у вигляді поєднання двох чи трьох методів у різній послідовності. Можливо, що інші методи, наприклад імунотерапія, яка робить великі успіхи, у близькому майбутньому дозволять досягти значніших успіхів у лікуванні раку. Приймати рішення про тактику лікування необхідно після повного визначення діагнозу.

Найважливіші істини щодо лікування злоякісних захворювань:

1. Кращий шанс вилікувати рак належить першій спробі лікування.

2. Ефективність методу лікування раку частіше пов'язана з біологією онкологічного захворювання, ніж із технологією лікування.

3. Променева терапія, як локальна форма лікування, вимагає в кожному випадку чіткого знання поширеності раку, щоб уся пухлина стала осередком лікування.

4. Хоча важливою метою курсу ПТ є місцевий контроль захворювання, все ж є й інші важливі чинники – ускладнення лікування і значення місцевого контролю для виживання пацієнта.

5. Немає сумнівів, що місцевий контроль пухлини зі зниженою частотою ускладнень призводить до значного підвищення виживаності.

6. Існує зв'язок між дозою опромінення пухлини і повнотою її реакції на опромінення. Збільшення дози статистично значимо поліпшує локальний контроль пухлини і, відповідно, також поліпшує виживання завдяки зменшенню ймовірності пізніх віддалених метастазів.

7. Деякі з найбільш важливих поліпшень якості лікування раку приходять не обов'язково від результатів досліджень, а через кращу освіту медичного персоналу і більшу спільність зусиль спеціалістів різних фахів онкологічної команди.

Радикальне лікування

Радикальне лікування передбачає, що терапія буде проводитися з метою вилікування пацієнта. Оскільки рак – серйозне захворювання, яке за відсутності лікування вбиває, то припустимий ризик отримання деяких ускладнень останнього необхідно звести до мінімуму. Результати лікування зазвичай оцінюються за показником п'ятирічної виживаності або за чисельністю пацієнтів, які досягли нормальної тривалості життя (тобто тривалості їх життя після лікування, еквівалентної тривалості життя членів популяції, котрі не хворіли на рак).

Паліативне лікування

У тих випадках, коли виліковність неможлива через поширеність процесу, лікування проводять з метою полегшення хворобливих проявів онкологічного процесу (біль, маточна кровотеча, гематурія, виразка пухлинної маси, тиск на сусідні структури, блокада фізіологічних каналів тощо). Мета полягає в тому, щоб поліпшити як тривалість, так і якість життя пацієнта, навіть якщо йому залишилися тільки лічені тижні. Хірургічне паліативне лікування може включати такі процедури, як колостомія, гастростомія, трахеотомія, цистостомія, хірургічний сальваж занедбаних пухлин грудної залози і таке ін. Променеву терапію можна проводити для зменшення болю в кістках при їх метастатичному ураженні, ексудації у плевральній порожнині. Таке лікування триває до досягнення ефекту. Хемотерапевтичні засоби з такою метою можна призначати при пухлинах грудної залози та раку ендометрія у сполученні з гормонами. Паліативне лікування охоплює загальний нагляд і медичне обслуговування, призначення аналгетиків, транквілізаторів та в разі необхідності седативних засобів.

Відсутність лікування

Якщо вилікування пухлинного процесу неможливе, а контроль пухлини не ефективний, і немає проявів захворювання, які потребують пом'якшення, активне лікування не проводиться. Це відповідальне медичне рішення. Пацієнт все ще потребує симптоматичного лікування: аналгетиків, транквілізаторів, адекватного харчування, переливання крові (якщо необхідно), перев'язок та психологічної підтримки.

Підрозділ 7.1. РАК ШКІРИ І МЕЛАНОМА

Немеланомні раки шкіри

Немеланомні раки шкіри (НМРШ) – це в основному базальноклітинна карцинома (БКК) і плоскоклітинний рак (ПКР), що становлять велику проблему для здоров'я. Захворюваність на НМРШ стрімко зростає і стає поширеним типом раку в багатьох популяціях по всьому світу. Підраховано, що в США щороку діагностується близько 1 млн випадків НМРШ. За оцінками, 95% з цих пацієнтів виживають 5 років чи довше. Переважна більшість немілкоклітинних раків шкіри виникає на відкритих ділянках шкіри обличчя, голови та шиї. Пік захворюваності припадає приблизно на 60-річний вік. Незважаючи на низьку смертність, пов'язану з такими пухлинами, ураження часто локально агресивні, викликають косметичні спотворення і значні фінансові витрати на лікування.

Патоморфологічні та клінічні характеристики

Базальноклітинний рак

Базальноклітинний рак (базаліома) виникає із поліпотентних базальних клітин епідермісу в будь-якій ділянці шкіри. Частота базаліоми становить 65–80% усіх випадків немеланомних пухлин шкіри. Хворі на базаліому шкіри обличчя і волосистої частини голови майже всі жіночої статі, що, ймовірно, пов'язане з дією косметичних засобів.

Пухлина зазвичай поширюється шляхом прямої інфільтрації шкіри, руйнуючи її, хоча в рідкісних випадках може спостерігатися лімфатичне поширення. Росте тонким шаром в межах шкіри із мікроскопічними шнурами, що вторгаються вглиб уздовж нервів, фасцій і кровоносних судин. На поверхні пухлини утворюються виразки, кірочки і телеангіектазії. Клінічно пухлини варіюють за розміром від міліметрів до сантиметрів, зазвичай маючи валикоподібний окрайок. Якщо пухлину задавнити, вона може вирости до великих розмірів зі знищенням усієї ураженої площі шкіри. Вочевидь, що лікування в такому випадку стане вельми складною проблемою.

Етіологічними чинниками виникнення базаліоми можуть бути ультрафіолетове світло і хімічні речовини, зокрема косметичні засоби.

Плоскоклітинний рак

Плоскоклітинний рак шкіри дещо більш агресивний, ніж базаліома. Його частота становить 10–20% усіх випадків немеланомних пухлин шкіри. До передпухлинних станів, з яких виникає такий тип раку, належать старечий кератоз, лейкоплакія, миш'яковий кератоз, опіковий рубець, актинічний кератоз і променевий дерматит. Мікроскопічно варіанти ПКР різняться за диференційованістю від низького ступеня з формуванням кератинових «перлин» до уражень високого рівня анаплазії.

Плоскоклітинний рак може формуватися внутрідермально. При такій локалізації новоутвору базальний шар епідермісу залишається неушкодженим. Називається такий тип ПКР хворобою Боуена, яку часто приймають за екзему. У 25% хворих вона може бути пов'язана із внутрішніми неоплазмами. Еритроплазія Квейрата є терміном для означення внутрішкірного ПКР з ураженням голівки статевого члена чи вульви.

Плоскоклітинний рак шкіри значною мірою є парадоксом для онколога. Це одна з поширених злоякісних пухлин, але терапевтичні онкологи (хемотерапевти) здебільшого не беруть участі в лікуванні ПКР шкіри. У більшості випадків пацієнти з цим захворюванням звертаються до дерматологів і лікуються хірургами. Історично склалось так, що роль радіаційного онколога була зведена головним чином до надання паліативного лікування симптомів у пацієнтів з локорегіонарними рецидивами або віддаленими метастазами пухлини.

Інші злоякісні утвори шкіри

До рідкісних типів немеланомних злоякісних утворів шкіри відносяться рак потових залоз, аденокарциноми сальних залоз, нейроендокринний рак шкіри, дерматофібросаркома, ангіосаркома, лейоміосаркома, злоякісна фіброзивна гістіоцитома і грибоподібний мікоз.

Останній тип пухлини є Т-клітинною лімфомою мультицентричного походження з первинним ураженням шкіри. У випадках із циркуляцією злоякісних клітин у крові використовується термін синдром Сезарі. Мікроскопічно він характеризується шкірними інфільтратами з атипових гістіоцитів – «мікроабсцесами Потрієе». Така лімфома, на відміну від інших негоджкінських лімфом, уражує переважно шкіру і лімфовузли та вторинно внутрішні органи. Виділяють три класичні шкірні стадії пухлини: а) премікотична, або екзематозна; б) інфільтративна; в) пухлинний етап.

Нейроендокринний рак шкіри (трабекулярна карцинома)

Клітини Меркеля нейроендокринного походження функціонують в епідермісі як тактильні рецептори шкіри. Карцинома із клітин Меркеля (ККМ) є рідкісною агресивною неоплазмою шкіри. За свої патоморфологічні особливості пухлина носить назву *трабекулярна карцинома*. Вона має високу схильність до місцевого рецидиву, а також до метастазування в регіонарні та віддалені лімфовузли. Більшість онкологів згідні, що хірургічне видалення первинної пухлини з великим запасом (1–3 см) є основою лікування. Використання ад'ювантної променевої терапії (50–55 Гр) істотно поліпшує місцевий контроль пухлини і певною мірою також загальну виживаність пацієнтів.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Carcinoma in situ
T1 Пухлина не більше 2 см у найбільшому вимірі
T2 Пухлина більше 2 см, але не більше 5 см у найбільшому вимірі
T3 Пухлина понад 5 см у найбільшому вимірі
T4 Пухлина проростає в суміжні структури: хрящ, м'яз, кістка

Примітка. У випадку множинних синхронних пухлин указується пухлина з вищою категорією T, а кількість окремих пухлин позначається в дужках, наприклад, T3 (5).

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли, до яких припливає лімфа певної ділянки тіла.Тому для кожної локалізації пухлини є відповідні регіонарні лімфовузли: ***голова та шия*** – гомолатеральні привушні, підщелепні, шийні та надключичні; ***грудна клітка*** – гомолатеральні пахвові; ***верхня кінцівка*** – гомолатеральні ліктьової ямки та пахвові; ***черевна стінка, поперек і сідниця*** – гомолатеральні пахвинні; ***нижня кінцівка*** – гомолатеральні колінної ямки і пахвинні; ***анальне кільце і шкіра навколо відхідника*** – гомолатеральні пахвинні.

NX Недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (М)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Виявляються віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія I:	T1	N0	M0
Стадія II:	T2, T3	N0	M0
Стадія III:	T4	N0	M0
	будь-яке T	N1	M0
Стадія IV:	будь-яке T	будь-яке N	Ml

Лікування і результати

Декілька факторів, які мають враховуватися при плануванні лікування будь-якого раку шкіри:

1) розмір пухлини;
2) розташування;
3) косметичний результат;
4) вік пацієнта;
5) зручність для пацієнта.

Після біопсії локальне висічення або електрокоагуляція часто є вилiковними при базальноклітинних і плоскоклітинних карциномах. Ці втручання мають перевагу в забезпеченні швидкого загоювання без будь-яких віддалених наслідків для навколишніх нормальних тканин. Проте променева терапія дає більш високий відсоток вилікування і кращий косметичний результат. При ураженні шкіри обличчя, особливо кінчика або крила носа, вушної раковини, повіки або куточків очей, хірургічне втручання може дати неприпустимі косметичні результати. В таких ситуаціях променева терапія відіграє особливу роль і застосовується як єдиний метод лікування з відмінними косметичними і клінічними результатами без рецидивів.

Доза опромінення, необхідна для контролю карциноми шкіри, призводить до помірного вологого десквамативного дерматиту. Про це пацієнт повинний узнати ще до початку лікування, хоча пік реакції часто відбувається через кілька днів по завершенні терапії. Взагалі, більш фракціонований курс променевої терапії дає кращий косметичний результат.

Проте, це повинно бути збалансовано з доцільністю. Крім цього, впливає на вибір фракційної дози обсяг тканини, що підлягає опроміненню. Великі ділянки шкіри дають більш важкі реакції при обранні більш високої фракційної дози.

Типові схеми лікування можуть варіювати від сумарної дози 50 Гр за 10 рівних фракцій протягом двох тижнів до 48 Гр за 16 фракцій протягом трьох з половиною тижнів і до 70 Гр протягом восьми тижнів. Вибір залежить від розташування пухлини, її розміру, попереднього лікування та бажаного косметичного результату. Наприклад, фракціоноване опромінення в сумарній дозі 48 Гр за 16 фракцій прийнятне при невеликих (<3 см) ураженнях, а більш тривалий варіант опромінення в дозі 60 Гр за 30 фракцій рекомендується для більших (>5 см) уражень при тій самій локалізації.

Глибина, на яку ураження необхідно опромінювати, впливає на вибір якості випромінення. Адекватним є поверхневе, або ортовольтне обладнання, яке генерує фотони (ікс-промені) з енергіями від 90 до 250 кеВ. Для регулювання відносних глибинних доз використовують алюмінієві або мідні фільтри відповідної товщини. Лінійні прискорювачі або бетатрони, здатні генерувати струмені електронів з енергією від 2 до 22 МеВ, якщо доступні, можуть бути використані для опромінення раку шкіри. При використанні електронів слід пам'ятати про потенційну необхідність вибирати більш широкі поля, використовувати болюсний матеріал і брати до уваги, що електрони мають дещо більшу ЛПЕ, ніж ортовольтні ікс-промені.

Іншим варіантом лікування є аплікаційна брахітерапія з використанням поверхневих аплікаторів із зернами іридію-192, розміщених за чітко визначеною схемою розподілу.

Незалежно від того, який метод застосовується при лікуванні базальноклітинної карциноми, рівень виліковності становить 90–97%. Проте така успішність лікування стосується тільки відносно невеликих пухлин. При розмірі базальноклітинної карциноми понад 5 см в діаметрі виліковність знижується до 87%.

Виліковність плоскоклітинного раку становить 91% при розмірі пухлини менше ніж 1 см в діаметрі й 76% – при пухлинах від 1 до 5 см в діаметрі. Якщо ж ураження має розмір більший ніж 5 см, виліковність не перевищує 56%.

Грибоподібний мікоз

Раніше терапія мікозів шкіри була суто паліативною, і на ранніх стадіях агресивні заходи вважалися невиправданими. Досвід роботи 30 медичних центрів на території Сполучених Штатів і Канади продемонстрував корисність повного опромінення шкіри електронами. Використовувалися спеціально модифіковані лінійні прискорювачі з енергією електронних струменів від 2,5 до 4,0 МеВ. Опромінювалась вся площа поверхні тіла в дозах від 24 до 36 Гр протягом 3–9 тижнів. Доза за фракцію 2 Гр давалася з використанням шести окремих полів для повного опромінення шкіри. Така терапія викликала повну ремісію в 70–85% хворих з ранніми стадіями захворювання. Переважна більшість пацієнтів мала тривале виживання без ознак захворювання. Рецидив після тотального опромінення шкіри електронами може бути пов'язаним з ділянками шкіри і підшкірної клітковини у складках, а також повторного обсіменіння шкіри циркулюючими пухлинними Т-клітинами. Сторонні ефекти від такої терапії включали тимчасове випадіння волосся, оніхолізис, еритему шкіри, гіперпігментацію і пізню атрофію шкіри. Оскільки енергія електронів низька, гематологічна токсичність не спостерігалася.

У пацієнтів з проявами вісцерального ураження використовується системна хемотерапія.

Саркома Капоші

Саркома Капоші є злоякісним новоутвором, що формується проліферованими ендотеліальними клітинами, еластично-фіброзною тканиною та тонкостінними кровоносними судинами. Часто виникають крововиливи і запальна реакція. Пухлина має вигляд множинних від синьо-червоного до бурого кольору вузлів і бляшок. Цей злоякісний утвір зазвичай зустрічається в літніх чоловіків середзем'я. З 1981 р. саркома Капоші визнана пухлиною чоловіків, які страждають на синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

Саркома Капоші вельми радіочутлива, тому локалізовану пухлину можна контролювати відносно низькими дозами опромінення. Рекомендуються опромінення в разовій дозі 8–10 Гр або сумарній дозі 25–30 Гр протягом двох з половиною тижнів. Використовують кобальтову телегамматерапію або мегавольтну фотонну терапію, оскільки можуть бути залучені підшкірні тканини. При рецидивах саркоми Капоші застосовується хемотерапія. Також ефективні противірусні засоби та імуномодулятори (наприклад, інтерферон).

Меланома

Патоморфологічні та клінічні характеристики

Меланоми є злоякісними пухлинами ектодермального походження, що виникають із меланоцитів. Ембріонально ці клітини походять із клітин нервового гребінця і можуть бути знайдені у шкірі, очах (хороїдальна оболонка і циліарне тіло) та інших осередках, зокрема верхніх дихальних шляхах, шлунково-кишковому тракті, сечовому міхурі і репродуктивній системі.

Меланома є однією з найменш поширених форм раку шкіри, але це також і найнебезпечніша з усіх видів пухлин, оскільки вона швидко поширюється на інші частини тіла із тієї ділянки, де з'явилася вперше. Захворюваність на меланому швидко зростає серед дітей. Виживання зменшується для дітей і підлітків з несприятливими прогностичними факторами (чоловіча стать, несприятлива локалізація і регіонарні або віддалені метастази). Для цих груп пацієнтів необхідна більш ефективна терапевтична стратегія.

До факторів підвищеного ризику виникнення меланоми належать: ніжна шкіра, біла раса, світле або руде волосся, блакитний колір очей, збільшена кількість доброякісних невусів, диспластичні невуси, сімейна історія меланоми, пігментна ксеродерма, набута або вроджена імуносупресія і попередня історія злоякісностей.

У даний час вважається, що більшість меланом виникає de novo, проте до 30% виникають із невусів. Патоморфологічно диференціальна діагностика включає активний перехідний невус, ювенільну меланому і пігментований базальноклітинний рак.

Основні типи меланом:

1. ***Поверхнева меланома***. Становить близько 70% усіх типів меланом. Найбільш поширені ділянки тіла для її появи: руки, ноги, спина. Уражає як жінок, так і чоловіків однаковою мірою у віці від 30 до 50 років.

2. ***Вузлова меланома***. Становить близько 20% меланом. Має глибокий синьо-чорний або пурпурний відтінок. Місце виникнення: грудна клітка, ноги, спина, шия.

3. ***Лентиго злоякісне***. Місце виникнення: обличчя, шия, вуха, шкіра під волоссям на голові. Виглядають як великі, неправильної форми веснянки, що повільно розширюються. Виникають у літніх людей з медіаною віку 70 років. Може пройти багато років, перш ніж лентиго перетвориться

на ракову пухлину. На них припадає 10% меланом. Мають тенденцію зростати по горизонталі у вигляді бляшки.

Більш рідкісні і вельми нечисленні форми меланоми можуть утворитися під нігтями, на долонях, в очах, а іноді й усередині тіла.

Поверхня меланоми відносно однорідна, колір може бути брунатним або чорним, на пізніх стадіях при появі виразок змінює забарвлення до бордового чи багряного з чорними вкрапленнями. На початкових стадіях виглядає як об'ємна родимка брунатного кольору.

Західними дерматологами встановлено для меланом «правило ABCDE», яке передбачає характеристику меланом за рядом ознак: **A**симетрія, окрайки (**B**orders), колір (**C**olor), діаметр (**D**iameter) і розвиток (**E**volution). Поверхневі меланоми розвиваються горизонтально з помітно піднятим окрайком. Вузлові меланоми зазвичай мають вертикальне зростання.

У 1965 р. Кларк описав п'ять рівнів інвазії, які корелюють зі схильністю до метастазів у лімфатичні вузли і терміном подальшого виживання (табл. 7.1.1).

Аналогічно, Бреслоу запропонував вимірювати товщину пухлини як прогностичний фактор. У табл. 7.1.2 наведене інтегроване стадіювання злоякісності меланоми за Кларком і за Бреслоу для визначення вірогідності ураження регіонарних лімфовузлів.

Таблиця 7.1.1. **Гістологічні стадії за Кларком**

Стадія	Ступінь інвазії
I	In situ, обмежується епідермісом
II	Інвазія папілярної зони дерми, можливо, кілька клітин до сітчастого шару дерми
III	Клітини акумульовані уздовж кордону між сосочковим і сітчастим шаром без вторгнення в сітчастий
IV	Інвазія сітчастого шару дерми
V	Інвазія підшкірної клітковини

Як і для немеланомного раку, вплив сонця і кельтське походження, ймовірно, пов'язані з епідеміологією цього захворювання. Іншими чинниками є вік пацієнта і стать.

Таблиця 7.1.2. **Вірогідність метастазів у регіонарні лімфовузли**

Стадія за Кларком	% уражених вузлів	Інвазія за Бреслоу (мм)
I–II	0–5%	<0,76
III	15%	0,76–1,5
IV	35%	1,5–4,0
V	50%	> 4,0

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

T класифікація	**Товщина**	**Виразкування**
T1	≤1,0 мм	*a: без виразкування і рівень II/III* *b: з виразкуванням або рівень IV/V*
T2	1,01–2,0 мм	*a: без виразкування* *b: з виразкуванням*
T3	2,01–4,0 мм	*a: без виразкування* *b: з виразкуванням*
T4	>4,0 мм	*a: без виразкування* *b: з виразкуванням*

Регіонарні лімфовузли (N)

N класифікація	**Кількість позитивних вузлів**	**Метастатична маса**
N1	1 вузол	*a: мікрометастаз* *b: макрометастаз*
N2	2–3 вузли	*a: мікрометастаз* *b: макрометастаз* *c:транзитний метастаз (и)/сателіт без позитивних вузлів*
N3	4 або більше позитивних вузлів або транзитний метастаз/сателіт з позитивним вузлом (вузлами)	

Примітка. ***Сателіти*** – пухлинні гнізда або вузли, розташовані ближче ніж 2 см від первинної пухлини. ***Транзитні метастази*** залучають шкіру або підшкірну клітковину на відстані більше 2 см від краю пухлини.

Віддалені метастази (M)

M1a	Метастази у шкірі або підшкірній клітковині, або в лімфовузлах
M1b	Метастази в легенях
M1c	Інші локалізації: в будь-якому органі з підвищенням рівня лактатдегідрогенази сироватки (ЛДГ)

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0;
Стадія IA:	T1a	N0	M0;
Стадія IB:	T1b, T2a	N0	M0;
Стадія IIA:	T2b, T3a,	N0	M0;
Стадія IIB:	T3b, T4a	N0	M0;
Стадія IIC:	T4b	N0	M0;
Стадія III:	будь-яке T	N1, N2, N3	M0;

Ведення хворих

При огляді підозрілої родимки необхідно звернути увагу на історію зміни розміру, товщини або кольору ураження шкіри. Меланоми часто пухкі, сверблять і легко кровоточать. Виразки на шкірній меланомі є несприятливою знахідкою. Слід шукати дані будь-яких попередніх хірургічних процедур, проводилися чи ні гістологічні дослідження. Повинні реєструватися фізикальні характеристики утворів шкіри, такі як колір, розмір і наявність супутникових відсівів. Обов'язкова оцінка регіонарних лімфовузлів. Оскільки віддалені метастази є звичайним явищем, слід обстежити печінку, легені та ЦНС. Як і у випадках раку шкіри, має важливе значення біопсія підозрілих пігментних уражень. Невеликі утвори можуть бути видалені за допомогою ексцизійної біопсії. При великих пухлинах виконується трепанбіопсія. Електронна мікроскопія може бути виконана з метою пошуку гранул у безпігментних утворах. Всі пацієнти повинні пройти рентгенографію органів грудної клітки та біохімічний аналіз крові. КТ черевної порожнини і головного мозку, радіонуклідне сканування кісток можуть бути зарезервовані для пацієнтів з високою ймовірністю поширення.

Лікування

Традиційно первинна пухлина видаляється за допомогою широкого місцевого хірургічного висічення із шкірною пластикою. Частота локальних рецидивів при консервативному висіченні становить менше 2%. Після хірургічного видалення пухлини обов'язково додається ад'ювантна променева терапія.

Променева терапія. Променева терапія використовується як визнаний спосіб лікування первинних шкірних меланом, хоча ці пухлини вважаються радіорезистентними. Таке твердження ставиться під сумнів деякими дослідниками. Існують свідчення, що у пробірці лінії клітин меланоми демонструють велике плече на кривій доза–відповідь. Хоча це заперечується деякими дослідниками, радіобіологічні дослідження є логічним обґрунтуванням використання великофракційної променевої терапії при лікуванні меланоми з розмірами фракцій від 4 до 8 Гр. На основі ретроспективних досліджень повідомляється про значні місцеві рівні контролю меланоми з використанням звичайних фракцій від 2 до 3 Гр при загальній дозі вищій ніж 40 Гр.

При лікуванні меланоми лентиго застосовується з достатнім успіхом променева терапія як альтернатива хірургічному видаленню.

Регіонарні лімфовузли. Частота метастазів у лімфовузлах різко зростає зі збільшенням товщини первинного осередку і збільшенням ступеня злоякісності за Кларком. Роль профілактичної лімфодисекції для меланом клінічної стадії I залишається дискусійною. Коли регіонарні вузли клінічно залучені, показана лімфаденектомія. Променева терапія не має беззаперечного значення у видаленні метастазів у регіонарних лімфовузлах. Профілактика віддалених метастазів у пацієнтів з високим ризиком і товстими або локально інвазивними первинними ураженнями або з ураженням регіонарних лімфовузлів не має обґрунтування для комбінування операції з ад'ювантною хемотерапією або імунотерапією.

Результати

Прогноз меланоми залежить від рівня інвазії і товщини первинного ураження. П'ятирічне виживання для пацієнтів з меланомою ступеня II за Кларком становить близько 85%, для III ступеня – 68%, для IV ступеня – 50%, а для ступеня V – 21%. Метастази в регіонарних лімфовузлах означа-

ють невтішний прогноз. Загальне виживання для пацієнтів з негативними вузлами становить приблизно 72% зі зниженням до 29% при позитивних вузлах. Для пацієнтів з віддаленими метастазами злоякісної меланоми медіана виживаності становить близько 5 місяців.

Нешкірна меланома

Через рідкісність нешкірної меланоми оптимальне її лікування певно не визначене. У літературі наведені повідомлення щодо результатів променевої терапії меланом слизових у ділянці голови та шиї. Повний локальний контроль при розмірі фракції 4 Гр або більше не перевищує 40%. Прогноз для всіх меланом в аноректальній ділянці, крім найтонших, досить невтішний з виживанням 12%.

Підрозділ 7.2. РАК ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Хворі на рак голови та шиї потребують міждисциплінарного підходу до їх лікування, тому рішення стосовно максимізації лікування, відновлення функцій, зведення до мінімуму ускладнень і запобігання рецидивам приймаються з самого початку мультидисциплінарним консіліумом. Такі пацієнти становлять важкі проблеми для лікуваня, оскільки зазвичай їх загальний стан і живлення часто надто незадовільні і важко корегуються під час лікування, особливо через значні гострі ускладнення.

Патоморфологія

Більшість злоякісних утворів, що виникають зі слизової оболонки верхнього аеродигестивного тракту, це ***плоскоклітинна карцинома*** або її варіанти, зокрема лімфоепітеліома, веретеноклітинний і бородавчастий рак.

Аденокарцинома, ***мукоепідермоїдний рак*** і ***аденоїдокістозний рак*** зустрічаються у великих слинних залозах (привушних, підщелепних, під'язикових), а також малих слинних залозах, які розміщені повсюдно по всій слизовій оболонці. Меркелькліτинні пухлини та шкірні нейроендокринні новоутвори найчастіше виникають на шкірі голови та шиї. Ці пухлини характеризуються, як відомо, блискавичними не тільки регіонарними, але й віддаленими ураженнями.

Зрідка зустрічаються ***лімфоми***, ***солітарні плазмоцитоми***, ***саркома Капоші***, ***м'якотканинні саркоми*** і ***меланоми***.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Ротова порожнина, губи

Первинна пухлина (T)

- **TX** Не досить даних для оцінки первинної пухлини
- **T0** Первинна пухлина не визначається
- **Tis** Carcinoma in situ
- **T1** Пухлина 2 см або менша в найбільшому вимірі
- **T2** Пухлина понад 2 см, але не більша 4 см у найбільшому вимірі
- **T3** Пухлина понад 4 см у найбільшому вимірі
- **T4** Губа: Пухлина поширюється на сусідні структури, наприклад, кортикальний шар кістки, нижній альвеолярний нерв, дно ротової порожнини, шкіру лиця

T4a Ротова порожнина (резектабельні): Пухлина поширюється на сусідні структури (наприклад, кортикальний шар кістки, глибокі м'язи язика, верхньощелепний синус, шкіру лиця)

T4b *Ротова порожнина (нерезектабельні): Пухлина поширюється на жувальні м'язи, крилоподібну пластинку або основу черепа і/або охоплює внутрішню сонну артерію*

Регіонарні лімфатичні вузли (N)

Регіонарними вважаються лімфовузли шиї.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів

N1 Метастаз в одному гомолатеральному лімфовузлі, 3 см або менше в найбільшому вимірі

N2 Метастази в одному гомолатеральному лімфовузлі понад 3 см, але не більше 6 см у найбільшому вимірі, або численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах, жоден з яких не перевищує 6 см у найбільшому вимірі, або білатеральні, або контралатеральні метастатичні лімфовузли, жоден з яких не більше 6 см у найбільшому вимірі

N2a Метастаз у гомолатеральному лімфовузлі понад 3 см, але не більше 6 см у найбільшому вимірі

N2b Численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах, жоден з яких не перевищує 6 см у найбільшому вимірі

N2c Білатеральні або контралатеральні метастатичні лімфовузли, жоден з яких не більше 6 см у найбільшому вимірі

N3 Метастази в лімфовузлах розміром понад 6 см

Примітка. Лімфовузли по середній лінії тіла вважаються гомолатеральними.

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів

M0 Немає ознак віддалених метастазів

M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Стадія IVa	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Стадія IVb	T4b	будь-яке N	M0
	будь-яке T	N3	M0
	будь-яке T	будь-яке N	M1

Глотка

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Carcinoma in situ

Ротоглотка

T1 Пухлина 2 см або менше в найбільшому вимірі
T2 Пухлина понад 2 см, але не більше 4 см у найбільшому вимірі
T3 Пухлина понад 4 см у найбільшому вимірі
T4a Пухлина поширюється на гортань, глибокі м'язи язика, медіальну частину твердого піднебіння або нижню щелепу
T4b Пухлина поширюється на латеральну частину крилоподібного м'яза, крилоподібну пластину, латеральну частину носоглотки або основу черепа чи охоплює сонну артерію

Носоглотка

T1 Пухлина обмежена носоглоткою
T2 Пухлина поширюється на м'які тканини ротоглотки і/або порожнину носа
T2a без поширення на кологлоткову ділянку*
T2b з поширенням на кологлоткову ділянку*

T3 Пухлина проростає у кісткові структури і/або параназальні синуси

T4 Пухлина з інтракраніальним поширенням і/або ураженням черепно-мозкових нервів, підскроневої ямки, гіпофаринкса або орбіти

*Поширення на кологлоткову ділянку означає задньо-бічну інфільтрацію пухлиною поза межі фаринго-базилярної фасції.

Гортаноглотка

T1 Пухлина обмежена одним анатомічним підрозділом гортаноглотки* і має 2 см або менше в найбільшому вимірі

T2 Пухлина поширюється більше, ніж на один анатомічний підрозділ гортаноглотки або сусідні структури, або має понад 2 см, але до 4 см, без фіксації половини гортані

T3 Пухлина розміром понад 4 см з фіксацією половини гортані

T4a *Пухлина поширюється на щитовидний/персневидний хрящ, під'язичну кістку, щитовидну залозу, стравохід або центральну частину м'яких тканин (яка включає передгортанний шар м'язів або підшкірний жир)*

T4b Пухлина поширюється на превертебральну фасцію, охоплює сонну артерію або захоплює структури середостіння

**Анатомічні підрозділи гортаноглотки*

1. Глотково-стравохідне з'єднання (заперсневиднохрящова ділянка): займає простір від рівня черпакуватого хряща і складок до нижньої границі персневидного хряща, формуючи передню стінку гортаноглотки.

2. Грушовидний синус: займає простір від гортанно-надгортанної складки до верхнього краю стравоходу, латерально обмежений щитовидним хрящем, медіально – поверхнею черпакувато-надгортанної складки і черпакуватим та персневидним хрящами.

3. Задня стінка гортаноглотки: займає простір від рівня валекул до рівня нижнього краю персневидного хряща і від верхівки одного грушовидного синуса до іншого.

Регіонарні лімфатичні вузли (N)

Регіонарними вважаються лімфатичні вузли шиї.

Рото- та гортаноглотка

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Метастаз в одному гомолатеральному лімфовузлі, 3 см або менше
N2 Метастази в одному гомолатеральному лімфовузлі понад 3 см, але не більше 6 см, або численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах, жоден з яких не перевищує 6 см, або білатеральні чи контралатеральні метастатичні лімфовузли, жоден з яких не більше 6 см
N2a Метастаз у гомолатеральному лімфатичному вузлі понад 3 см, але не більше 6 см
N2b Численні метастази в гомолатеральних лімфатичних вузлах, жоден з яких не перевищує 6 см
N2c Білатеральні або контралатеральні метастатичні лімфатичні вузли, жоден з яких не більше 6 см
N3 Метастази в лімфатичних вузлах розміром понад 6 см

Примітка. Лімфовузли по середній лінії тіла вважаються гомолатеральними.

Носоглотка

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Однобічні метастази в лімфовузлі(ах) не більше 6 см вище надключичної ямки
N2 Двобічні метастази в лімфовузлі(ах) не більше 6 см вище надключичної ямки
N3 Метастази в лімфвузлі(ах)
N3a понад 6 см
N3b у надключичній ямці

Примітка. Лімфатичні вузли по середній лінії тіла вважаються гомолатеральними

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Немає ознак віддалених метастазів
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями (рото- та гортаноглотка)

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Стадія IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Стадія IVB	T4b	будь-яке N	M0
	будь-яке T	N3	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

Групування за стадіями (носоглотка)

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IIA	T2a	N0	M0
Стадія IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
Стадія III	T1	N2	M0
	T2a,T2b	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
Стадія IVA	T4	N0,N1,N2	M0
Стадія IVB	будь-яке T	N3	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

Гортань

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Carcinoma in situ

Надголосникова ділянка

T1 Пухлина обмежена одним анатомічним підрозділом* надголосникової ділянки зі збереженням рухливості голосових зв'язок

T2 Пухлина уражує слизовий шар більше, ніж одного з сусідніх анатомічних підрозділів* надголосникової частини, або голосника, або ділянок поза надголосниковою частиною (наприклад, слизовий шар кореня язика, валекули, медіальної стінки грушовидного синуса) без фіксації гортані

T3 Пухлина обмежена гортанню з фіксацією голосових зв'язок і/або поширенням на будь-яку з таких структур: заперсневидно-хрящову ділянку, переднадголосникові тканини, глибокі шари кореня язика

T4a Пухлина поширюється на щитовидний хрящ і/або проникає вглиб тканин шиї поза гортанню (наприклад, трахею, м'які тканини шиї, включно глибокі м'язи язика, щитовидну залозу або стравохід)

T4b Пухлина поширюється на превертебральний простір, охоплює сонну артерію або поширюється на структури середостіння

*Анатомічні підрозділи надголосникової ділянки:

– надгортанник (виключаючи передню гортанну поверхню);

– черпакувато-підгортанна складка, гортанна частина;

– черпакуватий хрящ;

– несправжні зв'язки.

Голосник

T1 Пухлина обмежена голосовою зв'язкою (зв'язками) (може захоплювати передню або задню комісуру) зі збереженням рухливості голосових зв'язок

T1a Пухлина обмежена однією голосовою зв'язкою

T1b Пухлина поширюється на обидві голосові зв'язки

T2 Пухлина поширюється на надголосникову і/або підголосникову частини, і/або порушує рухливість голосових зв'язок

T3 Пухлина обмежена гортанню з фіксацією голосових зв'язок

T4a Пухлина поширюється на щитовидний хрящ і/або проникає вглиб тканин шиї поза гортанню (наприклад, на трахею, м'які тканини шиї, включаючи глибокі м'язи язика, щитовидну залозу або стравохід)

T4b Пухлина поширюється на превертебральний простір, охоплює сонну артерію або поширюється на структури середостіння

Підголосникова ділянка

T1 Пухлина обмежена підголосниковою ділянкою

T2 Пухлина поширюється на голосову зв'язку (зв'язки) з нормальною або порушеною рухливістю

T3 Пухлина обмежена гортанню з фіксацією голосових зв'язок

T4a Пухлина поширюється на персневидний або щитовидний хрящ і/або проникає в інші тканини за межами гортані (наприклад, на трахею, м'які тканини шиї, включаючи глибокі м'язи язика, щитовидну залозу або стравохід)

T4b Пухлина поширюється на превертебральний простір, охоплює сонну артерію або поширюється на структури середостіння

Регіонарні лімфатичні вузли (N)

Регіонарними є шийні лімфовузли.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів

N1 Метастаз в одному гомолатеральному лімфовузлі <=3 см

N2 Метастази в одному гомолатеральному лімфовузлі >3 см, але <6 см, або численні метастази в гомолатеральних лімфаовузлах <6 см, або білатеральні, або контралатеральні метастатичні лімфовузли <6 см

N2a Метастаз у гомолатеральному лімфовузлі понад 3 см, але < 6 см

N2b Численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах < 6 см

N2c Білатеральні або контралатеральні метастатичні лімфовузли < 6 см

N3 Метастази в лімфовузлах розміром понад 6 см

Примітка. Лімфовузли по середній лінії тіла вважаються гомолатеральними.

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів

M0 Немає ознак віддалених метастазів

M1 Наявні віддалені метастази

>

Групування за стадіями (носоглотка)

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадія IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Стадія IVB	T4b	будь-яке N	M0
	будь-яке T	N3	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

Носова порожнина і параназальні синуси

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини

T0 Первинна пухлина не визначається

Tis Carcinoma in situ

Верхньощелепний синус

T1 Пухлина обмежена слизовим шаром верхньощелепного синуса без ерозії або деструкції кістки

T2 Пухлина спричинює ерозію або деструкцію кістки, включаючи поширення на тверде піднебіння і/або середній носовий хід, але не на задню стінку верхньощелепного синуса і крилоподібну пластину

T3 Пухлина поширюється на будь-яку з таких структур: кістку задньої стінки порожнини верхньощелепного синуса, підшкірні тканини, шкіру щоки, нижню або медіальну стінку орбіти, підскроневу ямку, криловидну частину, решітчастий синус

T4a Пухлина поширюється на будь-яку з таких структур: вміст передньої частини орбіти, шкіру носа або щоки, мінімальне поширення на передню черепну ямку, крилоподібну пластину, основний або фронтальний синус

T4b Пухлина поширюється на будь-яку з таких структур: верхівку орбіти, тверду оболонку, мозок, середню черепну ямку,

черепномозкові нерви, інші ніж нерви другої пари (V2), носогорло або схил (clivus)

Носова порожнина і решітчастий синус

T1 Пухлина обмежена будь-яким одним підрозділом* з деструкцією кістки або без неї

T2 Пухлина захоплює два підрозділи в одному регіоні або поширюється на прилеглий регіон в носорешітчастому комплексі з деструкцією кістки або без неї

T3 Пухлина поширюється на медіальну стінку або основу орбіти, верхньощелепний синус, піднебіння або решітчасту пластину

T4a Пухлина поширюється на будь-що з таких структур: вміст передньої частини орбіти, шкіру носа або щоки, мінімальне поширення на передню черепну ямку, крилоподібну пластину, основний або фронтальний синус

T4b Пухлина поширюється на будь-яку з таких структур: верхівку орбіти, тверду оболонку, мозок, середню черепну ямку, черепномозкові нерви інші, ніж нерви другої пари (V2), носогорло або схил (clivus)

*У носовій порожнині виділяють 4 анатомічних підрозділи: ***перегородку***, ***дно***, ***латеральну стінку***, ***передсінок***.

Регіонарні лімфатичні вузли (N)

Регіонарними є шийні лімфатичні вузли.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів

N1 Метастаз в одному гомолатеральному лімфовузлі <=3 см

N2 Метастази в одному гомолатеральному лімфавузлі >3 см, але <= 6 см , або численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах <= 6 см, або білатеральні, або контралатеральні метастатичні лімфовузли <= 6 см

N2a Метастаз у гомолатеральному лімфатичному вузлі >3 см, але <= 6 см

N2b Численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах <= 6 см

N2c Білатеральні або контралатеральні метастатичні лімфовузли <= 6 см

N3 Метастази в лімфатичних вузлах розміром понад 6 см

Примітка: Лімфовузли по середній лінії тіла вважаються гомолатеральними.

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Немає ознак віддалених метастазів
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями (носоглотка)

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Стадія IVA	T4a	N0,N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Стадія IVB	T4b	будь-яке N	M0
	будь-яке T	N3	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

Слинні залози

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
T1 Пухлина <=2 см без екстрапаренхімального поширення*
T2 Пухлина >2 см, але <=4 см без екстрапаренхімального поширення*
T3 Пухлина >4 см і/або з екстрапаренхімальним ширенням*
T4a Пухлина поширюється на шкіру, нижню щелепу, слуховий канал і/або лицевий нерв
T4b Пухлина поширюється на основу черепа і/або крилоподібну пластину і/або охоплює сонну артерію

*Екстрапаренхімальним поширенням є клінічні чи макроскопічні дані інвазії шкіри, м'яких тканин, шкіри або нерва. Лише мікроскопічні дані не вважаються екстрапаренхімальним поширенням у цій класифікації.

Регіонарні лімфатичні вузли (N)

Регіонарними є шийні лімфовузли.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Метастаз в одному гомолатеральному лімфовузлі <=3 см
N2 Метастази в одному гомолатеральному лімфовузлі >3 см, але <=6 см і/або численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах <=6 см, або білатеральні або контралатеральні метастатичні лімфовузли <=6 см
N2a Метастаз у гомолатеральному лімфовузлі >3 см, але <=6 см
N2b Численні метастази в гомолатеральних лімфовузлах <=6 см
N2c Білатеральні або контралатеральні лімфовузли <=6 см
N3 Метастази в лімфовузлах розміром >6 см

Примітка. Лімфовузли по середній лінії тіла вважаються гомолатеральними.

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Немає ознак віддалених метастазів
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями (носоглотка)

Стадія I	T1,T2	N0	M0
Стадія II	T3	N0	M0
Стадія III	T1,T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Стадія IVA	T4a	N0,N1	M0
	T1, T2, T3,T4a	N2	M0
Стадія IVB	T4b	будь-яке N	M0
	будь-яке T	N3	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

Клінічні характеристики

Плоскоклітинні раки, що виникають в різних ділянках аеродигестивного тракту, істотно вирізняються з точки зору появи, поширення, варіантів лікування і прогнозу. Такі види раку виникають переважно в чоловіків і найчастіше у віковій групі 50–60 років. Існує тісний зв'язок із палінням сигарет і/або надмірним вживанням алкоголю, і тому по деякому часі після першої пухлини в 15–20% пацієнтів можуть виникати другі первинні злоякісні новоутвори.

Симптоми можуть бути специфічними для ділянки первинного захворювання або бути відсутніми, і захворювання виявляється тільки завдяки збільшенню шийних лімфатичних вузлів.

Характерні симптоми включають:

– *порожнина рота*: біль, набряк, виразка, тризм;

– *ротоглотка*: дисфагія, локальний біль або оталгія;

– *гортаноглотка*: дисфагія, сиплість, втрата ваги;

– *гортань*: сиплість, біль, дисфагія, задишка;

– *ніс/навколоносові пазухи*: місцевий біль, кровотеча, втрата зубів верхньої щелепи, парестезії обличчя;

– *носоглотка*: закладеність носа, носова кровотеча, середній отит, паралічі черепних нервів, головний біль.

Утвір може мати вигляд екзофітної маси або інвазивної ендофітної виразки чи бородавчастого розростання.

Ведення хворих

Ретельний медичний огляд має першочергове значення на самому початку обсеження і повинний включати пальпацію всіх вузлових місць шиї, огляд всіх анатомічних підрозділів з прямою чи непрямою візуалізацією (дзеркальне або фіброскопічне обстеження) і пальпацію дна рота, кореня язика і ясенних жолобів. Радіологічні дослідження повинні включати КТ або МРТ голови і шиї, рентгенграфію грудної клітки і, можливо, пантомограму щелеп. Зрідка може бути підвищеним вірусний титр (вірус Епштейн-Барра може бути пов'язаний з деякими лімфоепітеліомами носоглотки). Рекомендується застосування панендоскопії (ларингоскопія, бронхоскопія і езофагоскопія), якщо існує будь-яка симптоматика, що викликає підозру первинного синхронного ураження аеродигестивних структур.

Передлікувальна підготовка. Коли пухлини голови та шиї опромінюють у високих дозах, можуть виникати тяжкі функціональні порушення, тимчасові або хронічні. Багатьом з найбільш тяжких ускладнень можна запобігти або значно їх послабити при належній попередній профілактичній підготовці хворого.

Стоматологічна профілактика. Така профілактика необхідна пацієнтам, які отримають значне опромінення слинних залоз або нижньої щелепи. Заходи повинні включати:

1) огляд стоматологом, що знається на неоплазіях голови та шиї і знайомий з ефектами опромінення ротової порожнини;

2) стоматолог або щелепно-лицьовий хірург повинний відновити карієзні і порушені зуби. Екстракція невідновних зубів повинна бути виконана з антибіотиками (наприклад, пеніцилін). На загоєння має бути відведено до початку опромінення щонайменше 10 днів. Повна екстракція відновлюваних зубів шкідлива і цього слід уникати, оскільки це збільшує ротові травми, затримує початок опромінення і збільшує ризик остеонекрозу;

3) слід підкреслити пацієнту правила гігієни порожнини рота для того, щоб заздалегідь підтримувати зуби у кращому стані під час і після лікування (режим гігієни ротової порожними детально викладено в Розділі 10);

4) після кожного чищення зуби слід полоскати розчином флюориду для зміцнення їх поверхні (5 $см^3$ 3% розчину флюориду натрію протягом 5 хв).

Харчова підтримка. Харчова підтримка дуже важлива для всіх пацієнтів, хворих на рак голови та шиї.

Керівні принципи:

1) уникати вживання алкоголю і паління сигарет;

2) вживати калорійні добавки і рідинні дієти для підтримки адекватного харчування;

3) під час опромінювання уникати гарячих і кислих рідин.

Детальні рекомендації щодо варіантів і правил підтримки хворого, зокрема харчуванням, під час лікування і в подальшому викладені в Розділі 10.

Лікування

Ранні ураження (T1, T2). Для лікування злоякісної пухлини голови та шиї використовують хірургічне її видалення, променеву терапію і хемотерапію. Часто при поширеному захворюванні мультимодальне лікування надає найбільші шанси на одужання. Вибір лікування залежить від багатьох чинників, зокрема локалізації і стадії захворювання, типу клітин і ступеня їх диференційованості, стану ураження лімфовузлів, наявності або відсутності ураження кісток і м'язів, ймовірності збереження мови або функції ковтання, можливості лікування тільки в один спосіб, стану працездатності пацієнта і, нарешті, побажання пацієнта.

1. Функціональні і косметичні результати забезпечує краще променева терапія, ніж хірургія. Це може мати вирішальне значення для тих, кому голос є засобом до існування.

2. Загальний стан здоров'я. Чи може пацієнт пройти хірургічну резекцію? Чи може пацієнт відновитися після тривалого курсу опромінювання? Оцінка ризиків обох способів повинна бути ретельно зважена, оскільки ризики відносяться до кожного з них.

3. Локалізація пухлини. Пухлина може бути відносно недоступною (носоглотка) або доступною (язик) для хірургії.

4. Інші міркування. Хірургічне лікування зазвичай може бути завершеним менше ніж за два тижні з перебуванням у стаціонарі, але опромінювання, хоча і вимагає 6–8 тижнів, може бути проведене амбулаторно.

Поширені пухлини (**Т3, Т4**). Підходи до лікування пізніх стадій захворювання різняться. Зазвичай для збільшення ймовірності вилікування або поліпшення контролю задавненої пухлини застосовують комбіновані схеми опромінення і хірургії з або без хемотерапії. Вказується, що ці модальності взаємно доповнюють одна одну: хірургічне лікування адекватне для видалення грубої маси, але не може вилучати мікроскопічні поширення, тоді як опромінення спроможне викорінити мікроскопічну інфільтрацію, але може зазнати невдачу при значному обсязі пухлини.

Інтенсивнісно модульована променева терапія (ІМПТ) все частіше використовується для лікування раку голови та шиї. Її переваги в лікуванні злоякісних пухлин цієї анатомічної локалізації з точки зору конформного опромінення пухлини, щадності органів ризику і пов'язаними з цим поліпшення якості життя і потенціалу екскалації дози в мішені добре доведені. Розробка стереотаксичної радіохірургії (КіберНіж) і системи томотерапії (ТТ) реалізувала передові методики променевої терапії, поєднанні з інтегрованими можливостями опромінюванням під контролем наведення струменя зображеннями в реальному часі.

Передопераційне опромінення рекомендується, якщо хірургічне видалення неможливе на початковому етапі. Перевагами такого підходу є:

1) можливість неоперабельну пухлину перетворити на резектабельну;

2) можливість зменшити обсяг резекції нормальної тканини;

3) можливість зменшення ризику віддаленого метастазування під час операції, оскільки більшість клоногенних клітин пухлини буде вбита;

4) кровопостачання пухлини до операції краще, ніж післяопераційне, що покращує постачання кисню під час опромінювання, і отже, збільшує радіочутливість пухлинних клітин**.**

Післяопераційне опромінювання призначається, коли ураження резектабельне, але ймовірність мікроскопічних залишків пухлини значна. Все операційне поле може бути ризиком рецидиву через можливість хірургічної імплантації і локального вторгнення в сусідні структури чи навіть лімфовузли шиї.

Перевагами післяопераційного опромінення є:

1) можливість опромінення в більш високій дозі;

2) полегшення хірургічної резекції і заживання рани в неопромінених тканинах;

3) доступність додаткової патоморфологічної інформації для більш точного визначення ступеня пухлини;

4) зменшення розміру пухлини.

Показання до післяопераційного опромінення:

1) позитивні окрайки хірургічної рани;

2) інвазія пухлини в хрящ або кістки;

3) поширення пухлини в м'які тканини шиї або шкіру;

4) інвазія периневральна і/або через навколосудинний простір;

5) шийні вузли >3 см або уражені на кількох рівнях шиї.

Мінімальна доза 57,6 Гр має бути доставлена на все операційне ложе і додатково дається підсилення до 63 Гр на місця підвищеного ризику, зокрема ділянки екстракапсулярного ураження вузлів шиї. Менші дози пов'язані з підвищенням рівня місцевих рецидивів.

Підвищити функціональний результат лікування в пацієнтів з пізніми стадіями раку голови і шиї може неоад'ювантна хемотерапія з подальшою операцією і/або опроміненням.

Індукційна хемотерапія з подальшим остаточним опроміненням первинної пухлини в дозі 66–76 Гр дає збереження гортані майже у двох третин пацієнтів, забезпечуючи аналогічні показники виживаності як і стандартна терапія, що складається із тотальної ларингектомії й післяопераційного опромінення.

Неоад'ювантна моно- чи поліхемотерапія з подальшою операцією і/або променевою терапією, використовувана з метою зменшити обсяг пухлини перед остаточною терапією і контролювати окультні віддалені метастази, теж дає чудовий функціональний результат у пацієнтів із задавненими стадіями раку.

Лікування поширення пухлин в шию

Багате постачання лімфи в регіон голови і шиї спричиняє часте поширення первинної злоякісної пухлини в ділянку шиї. Ризик ураження лімфовузлів залежить від місця розташування, поширеності і ступеня диференційованості первинної пухлини. Метастатичне ураження шиї прямо корелює з наявністю віддалених метастазів, що знижує виживаність (віддалені метастази розвиваються менш ніж у 10% пацієнтів з N0, але майже у 40% вони розвиваються в пацієнтів з N3). Крім того, пацієнти з ураженими вузлами нижче вирізки щитовидної залози мають більш високу частоту віддалених метастазів, ніж ті, у кого вузли обмежені верхньою частиною шиї. Смерть через нездатність контролювати ураження в шиї без супутньої катастрофи в первинному осередку трапляється рідко, але може статися. Нездатність контролювати хворобу в первинному осередку чи в шиї пов'язана з більш високою частотою віддалених метастазів із усіх локалізацій плоскоклітинного раку голови крім гортаноглотки і носоглотки.

Шия з N0

Ризик наявності метастазів у вузлах шиї при початковій оцінці N0 може бути 30% або більше. Опромінення клінічно негативної шиї в дозі 45–50 Гр запобігає подальшому розвитку метастазів у вузлах більш ніж у 90% пацієнтів. Уся шия перебуває в небезпеці наявності субклінічного ураження вузлів при первинній пухлині в носоглотці, ротоглотці або гортаноглотці. Профілактичне опромінення шиї з N0 надає контроль, який дорівнює радикальній дисекції шиї, при тому без істотної шкоди. В разі первинної локалізації малих пухлин в порожнині рота або мигдаликовій ямці променева терапія може охоплювати тільки невеликі обсяги шиї, які включають ділянки іпсилатеральних вузлів першого ешелону. Коли пухлина локалізується біля голосової щілини або верхньощелепної пазухи, регіонарні лімфовузли не можна розглядати як частину мішені для опромінення .

Шия із клінічними проявами ураження

Одна лише радіотерапія може контролювати більше 90% вузлів шиї розміром до 2 см при опроміненні в дозі до 60 Гр. При збільшенні пухлинного об'єму необхідна для контролю доза збільшується, а сам контроль у цілому зменшується. Опромінення приблизно в дозі 70 Гр контролює близько 80% вузлів розміром >3 см. Рідко вузли в 3–4 см будуть зникати протягом опромінення, однак, з первинними пухлинами носоглотки і мигдаликової

ямки повна відповідь на опромінення часто відбувається навіть з поширеним ураженням вузлів.

Загалом, великі вузли (>3 см) слід лікувати комбінованим з хірургією опроміненням, якщо підозрюється ураження більш ніж 50% вузлів.

Радикальна чи функціональна дисекція вузлів шиї може бути виконана і як початкове лікування клінічно позитивної шиї. Радикальна дисекція шиї є великим хірургічним утручанням, яке приносить у жертву кивальні м'язи, під'язикові м'язи, одинадцятий черепний нерв, внутрішні й зовнішні яремні вени, підщелепні залози і вузли шиї. Функціональна дисекція шиї залишає кивальні і двочеревний м'язи, одинадцятий нерв і внутрішню яремну вену. Якщо кілька вузлів мають мікроскопічні ураження або якщо пухлина поширюється через вузол, то післяопераційне опромінення може значно знизити частоту місцевих рецидивів (з більш ніж 50% до 10%).

Метастази в шийні вузли з невідомої первинної пухлини

Метастази в лімфатичні вузли шиї не рідкість у клінічній практиці. Понад 70% пацієнтів з метастазами раку в регіон шиї мають первинну пухлину в якомусь осередку голови чи шиї. Найбільш частими окультними ділянками первинної пухлини є носоглотка, мигдалики, корінь язика і гіпофаринкс. Пошук первинного осередка має включати загальний фізикальний огляд з ретельним обстеженням голови і шиї кількома лікарями, рентгенографію грудної клітки та інші приналежні радіологічні дослідження. Якщо первинне обстеження не визначило місце первинного ураження, пацієнт повинний пройти прямий огляд голови і шиї під наркозом з біопсією будь-яких аномальних ділянок слизових поверхонь. Виявити окультний осередок може випадкова біопсія носоглотки, кореня язика, мигдалика або грушоподібної пазухи. В тім таке діагностичне обстеження пов'язане з низькою результативністю і великими витратами. Замість усього цього інцизійна, ексцизійна або пункційна біопсія вузла шиї залежно від розміру, місця розташування і уподобання хірурга може надати діагноз.

Лікування шийних метастазів з невідомого первинного осередку є полемічним. Знання закономірностей дренажу лімфатичних вузлів з ділянок голови та шиї в цьому може надати значну користь.

Кілька керівних принципів лікування:

1. Опромінення ділянок слизової оболонки, зокрема носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки і шиї, має потенціал ліквідації окультної первин-

ної пухлини. У пацієнтів, що піддаються радикальній дисекції шиї, в 20% випадків потім виявляється первинне захворювання в одному з цих осередків у порівнянні з менш ніж 10% після повного опромінення.

2. Променева терапія знижує ризик метастазів у контралатеральний бік шиї з 17% до майже нуля.

3. Надключичні метастази, зокрема, аденокарциноми, зазвичай, виникають з осередків нижче ключиці і пов'язані з негативним прогнозом (п'ятирічна виживаність становить 0–20%). Щоб запобігти вторгнення метастазів, може бути проведено локальне опромінення.

4. Пацієнти з вузлами в задньому шийному трикутнику або з позитивним титром вірусу Епштейна-Барра мають високу ймовірність окультної первинної пухлини носоглотки. Їх найкраще піддавати променевій терапії.

5. Пацієнти із солітарним підщелепним або підборідковим вузлом, ймовірно, мають первинну пухлину в ротовій порожнині. В такому випадку хірургічне втручання з рятувальним опроміненням може бути розумною альтернативою початковому великому опроміненню.

6. З огляду на досвід Клініки Мейо підмножина пацієнтів із стадією захворювання шиї N1 без екстракапсулярного поширення може лікуватися лише іпсилатеральною дисекцією шиї.

Взагалі, променева терапія окремо (для невеликих вузлів) або в поєднанні з хірургічним втручанням (для великих вузлів) має потенційні лікувальні переваги перед тільки хірургією в лікуванні позитивних шийних вузлів з окультною первинною пухлиною. Місцевий контроль може бути 90%.

Головним недоліком великого опромінювання потенційних первинних осередків та шиї є значна сухість у роті після лікування.

Конкретні осередки: лікування і результати

Ротова порожнина (*губи, передні дві третини язика, дно порожнини рота, слизова оболонка порожнини рота, ясна, ретромолярний простір і трикутник твердого піднебіння*).

1. ***Губа***. Карциноми губи зазвичай виникають зі слизової оболонки або червоної окрайки нижньої губи. Можуть бути вилікувані радикально хірургічним утручанням або променевою терапією в більш ніж у 90% пацієнтів. Для невеликих уражень (<1,5 см) хірургічне видалення може бути кращим, тому що воно з точки зору лікувальної та косметичної ефективності забезпечує такі ж результати, як і опромінення, не вимагаючи тривалого часу.

Для помірно поширених уражень або уражень, поширених на комісури, опромінення дає кращі косметичні та функціональні результати. Метастази в лімфовузи, що присутні в 10% пацієнтів, локалізуються в підборідковій і підщелепній ділянках. Ризик метастазів у лімфатичні вузли зростає у разі великого ураження, низькодиференційованої чи рецидивної пухлини. Проте деякі з них можуть бути обрані для променевого лікування, оскільки невдачі досить легко можуть бути виправлені.

2. ***Передні дві третини язика, дно рота***. Ранні ураження (<1 см) часто можна з успіхом лікувати або хірургічно, або інтерстиціальними радіаційними імплантами без опромінення шиї. Інші ураження T1 і T2 можна піддавати комбінованому опроміненню зовнішнім струменем з підсиленням інтерстиціальним імплантом або інтраоральним конусом (ІОК). Брахітерапія, ймовірно, є найкращим методом лікування уражень передніх двох третин язика, коли рухливість його ставить під загрозу можливість використати ІОК. З іншого боку, ІОК може бути бажаним для пухлин дна рота, де інтерстиціальні імплантати будуть підвищувати ризик розвитку остеорадіонекрозу без поліпшення локального контролю в порівнянні з ІОК. Місцеве лікування опроміненням забезпечує виліковність у більш ніж 75% випадків для T1 і T2 уражень, а більшість невдач можна врятувати хірургічним шляхом. Первинна хірургія успішна, як і опромінення, але функціональні й косметичні результати, як правило, гірші, і невдачі менш імовірно можна буде врятувати опроміненням. Операція показана в разі наявності нижньощелепної фіксації або рецидиву після променевої терапії. Метастази в лімфовузли нерідко зустрічаються в підщелепних і верхніх та середніх шийних вузлах і повинні бути включені в план лікування. Планове комбіноване лікування є кращим для більшості поширених (T3 та T4) пухлин, хоча T3 ураження язика можуть бути з успіхом вилікувані лише радіотерапією.

Рак язика – захворювання переважно літніх людей, які часто мають фізичні та/або психологічні обтяження. Через такий супутній стан більшість літніх пацієнтів не можна вважати кандидатами на хірургічне лікування. Променева терапія є одним з найбільш потужних методів для лікування цього раку. Оскільки використання традиційного зовнішнього опромінювання з приводу раку голови чи шиї, як повідомляється, викликає серйозні наслідки, кілька спеціальних методів мають особливе значення для лікування раку голови і шиї в літніх людей. Брахітерапія є однією з модальностей, яка може мати приналежність до лікування літніх пацієнтів, хворих на рак язика.

3. ***Слизова оболонка порожнини рота***. Для лікування більшості ранніх уражень слизової оболонки порожнини рота застосовується хірургія або променева терапія. Остання визнана кращим методом, коли є поширення на комісуру або якщо може знадобитися великий шкірний трансплантат. Операція має переваги, коли виявлено поширення на кістки. Метастази в підщелепних лімфовузлах зустрічаються приблизно у 25% хворих (в залежності від розміру первинного ураження).

Ротоглотка (*корінь язика, осередок мигдаликів і м'яке піднебіння*).

1. ***Корінь язика***. Місцевий контроль при променевій терапії пухлин від Tl до T3 становить 60–90%. У разі пухлин T3 використовують також високодозне опромінювання в режимі гіперфракціонування або поєднання зовнішнього опромінення (50 Гр) з інтерстиціальним імплантом (20–30 Гр). Має велике значення опромінювання лімфовузлів, оскільки навіть невелика локальна пухлина часто метастазує в іпсилатеральні і навіть контралатеральні лімфовузли.

2. ***Мигдалики***. Променева терапія є основою лікування злоякісних уражень осередків мигдаликів у будь-яких стадіях. Місцевий контроль при ураженнях Tl і T2 становить 70–90%, а рятувальні операції бувають успішними у близько двох третин пацієнтів, тому остаточний локальний контроль становить 90–96%. Великі T3 і T4 ураження контролюють у 25–70% опромінюванням з гіперфракціонуванням, що збільшує позитивний результат. Деякі установи застосовують комбіновані модальності для всіх уражень ротоглотки, хоча переваги для поліпшення місцевого контролю в порівнянні з лише одним опроміненням не встановлено. Ускладненням є переважно ксеростомія, навіть при ранніх ураженнях (Tl). Щоб позбавити контралатеральні слинні залози опромінювання, застосовується опромінення зі змішаною технікою струменя.

3. ***М'яке піднебіння***. Мультифокальна природа пухлин на цьому осередку, а також значне поширення еритроплазії і раків in situ зазвичай виключає хірургічне втручання. Позитивні краї резекції зустрічаються часто, і рецидиви після тільки операції досягають 40–50%. Променева терапія успішна в лікуванні більшості пухлин T1 і T2 стадій із рівнем контролю 80–90%. Поширені ураження контролювати важче.

Гіпофаринкс (*грушоподібний синус, стінки глотки, ділянка поза перстнеподібним хрящем*)

Пухлини грушоподібного синуса становлять переважну більшість гіпофарингеальних уражень. Більшість гіпофарингеальних раків задавнені під час діагностики. Ураження апекса чи позахрящевої ділянки часто бувають вторинні, зокрема загальний набряк. Якщо використовуються операція та опромінення, ураження ділянки синуса більш контрольовані, ніж апекальні. Опромінення або часткова ларингофарингектомія здатні забезпечити контроль у 85–90% випадків уражень Т1. Т2 і Т3 ураження часто лікуються опромінюванням, оскільки операційна летальність наближається до 15% при тотальній ларингофарингектомії. Локальний контроль задавнених уражень (Т3 і Т4), лікованих хірургічно з післяопераційною променевою терапією, становить близько 40%, а п'ятирічна виживаність – лише близько 15% через смерть від віддалених метастазів, інтеркурентних захворювань, других первинних пухлин і ускладнень лікування.

Назофаринкс. Раки носоглотки часто не діагностуються до виникнення відносного поширення. Це пов'язано, зокрема, з труднощами обстеження осередку. При діагностиці, як правило, зустрічається велике локальне поширення в основу черепа, клиноподібний синус, заглотковий простір, євстахієву трубу, носові й навколоносові пазухи або ротоглотку. Ці ділянки повинні бути оцінені за допомогою КТ або МРТ, щоб визначити межі поширення пухлинного процесу. Ураження лімфовузлів шиї під час діагностики виявляються у 80–90% хворих з 50% двосторонніх уражень. Ризик поширення на шию є істотним, незалежно від Т-стадії. Отже, завжди необхідно опромінювати двосторонні ділянки шиї.

Загальна виживаність у випадку плоскоклітинного раку, лікованого опромінюванням, становить 60%. Ранні пухлини без лімфаденопатії можуть бути вилікуваними у 80% випадків. Підсилення зовнішнього опромінення внутріпорожнинною брахітерапією забезпечує відмінний місцевий контроль і зниження щкідливих ефектів у нижній щелепі, скронево-щелепному суглобі, скроневій частці головного мозку і зорових нервах, які можуть підпадати під зовнішнє опромінення.

Поширені (Т4) ураження з інвазією в основу черепа лише в менш ніж 25% випадків дають виживаність у п'ять років. Місцевий контроль досягається в половини пацієнтів.

Лімфоепітеліоми становлять 10% носоглоткових раків. При цих пухлинах безрецидивна п'ятирічна виживаність хворих досягає 65%, а у випадку

плоскоклітинного раку – 42%. Смерть за плоскоклітинного раку, як правило, настає від локально-регіонарних рецидивів, тоді як при лімфоепітеліомах вона пов'язана з віддаленими метастазами.

Рецидив карциноми носоглотки може статися при поширеній первинній пухлині, недостатній дозі опромінення пухлини чи її краю або розвитку другого первинного раку. Лікування рецидиву є важкою проблемою, оскільки часто високі дози опромінення вже доставлені, і навіть сальваж хірургія рідко може знищити рецидив.

Гортаноглотка

1. ***Надгортанник.*** Ранні ураження (Tl, T2 і T3 на початку) можуть бути ліковані або опромінюванням, або надгортанною ларингектомією зі збереженням голосу в 80% пацієнтів. Поширені ураження (T3 і T4) вимагають хірургічного втручання з ад'ювантною променевою терапією. Використання первинної хемотерапії і опромінення як методу лікування надгортанних і щілинних пухлин III і IV стадій дають можливість збереження голосу в більшості випадків.

2. ***Голосові зв'язки***. Tl і T2 ураження справжніх зв'язок найкраще лікувати з допомогою променевої терапії, яка дає відмінні результати – у 80–90% пацієнтів збереження якості мови краще, ніж після геміларингектомії або часткової ларингектомії. Пацієнти з T3 і відібраними T4 ураженнями можуть бути ліковані спочатку променевою терапією в дозі 40–50 Гр. Якщо пухлина дала мінімальний відгук, опромінювання припиняється і виконується операція. Якщо ж пухлина регресує, лікування продовжують до повної дози 68–70 Гр. Пацієнт уважно доглядається і, якщо необхідно, виконується рятівна операція. При використанні такого підходу близько 50% пацієнтів з T3 і T4 ураженнями можуть бути вилікувані тільки одним опромінюванням. Пацієнти, яким опромінювання не дало результату, майже в 50% будуть врятовані ларингектомією.

Носова порожнина, навколоносові пазухи.

Ураження цих ділянок, зазвичай, поширені, часто із залученням кісток, тому в таких випадках необхідне комбіноване лікування — хірургія і опромінення. Однак ранні й помірно поширені ураження (T1, T2, деякі T3) носової порожнини можна успішно лікувати зовнішнім опроміненням плюс інтерстиціальний імплант, а ранні раки щелепних структур з успіхом виліковуються одним тільки зовнішнім опроміненням.

Слинні залози

Хірургія використовується при лікуванні більшості великих злоякісних пухлин слинних залоз. Післяопераційне опромінення необхідне при високодиференційованих пухлинах, позитивному хірургічному краї і рецидивах пухлини. Виліковність залежить від гістології.

Вухо

Раки вуха можна розділити на три категорії в залежності від анатомічного розташування і реакції на опромінювання.

1. ***Вушна раковина***. Фракціоноване ортовольтне опромінення забезпечує чудовий контроль і косметичний ефект, навіть при інвазії в хрящ.

2. ***Зовнішні дві третини слухового каналу***. Пухлини цієї ділянки дуже рідкісні. Це, як правило, плоскоклітинні карциноми. Променева терапія може контролювати ранні пухлини з хорошим косметичним результатом і незначними небажаними ефектами.

3. ***Внутрішня третина слухового каналу, середнє вухо, повітряні комірки соскоподібного відростка***. Як правило, під час діагностики це поширені плоскоклітинні раки. Операції з післяопераційним опроміненням дають п'ятирічну виживаність 33–45% пацієнтів. Якщо є поширення за межі скроневої кістки, немає практично жодних шансів контролю пухлини через локальну прогресію в ЦНС і смерть.

Ускладнення

Реакція на опромінення може статися під час або після завершення лікування.

Гострі реакції

1. ***Мукозит***. Радіоепітеліїт з'являється приблизно через 12–17 днів після початку опромінювання. Ця ексудативна реакція може прогресувати з плямистого до зливного мукозиту. (Цікаво, що осередок пухлини іноді проходить ранній «туморит», або псевдоексудативну реакцію, через кілька днів після початку опромінювання, таким чином сприяючи ідентифікації пухлини серед нормальної слизової оболонки.) Якщо мукозит плямистий, його можна втамувати промиванням фізіологічним розчином з бікарбонатом і анальгетиками, наприклад ксилокаїном, щоб полегшити ротовий дискомфорт. Перерва в лікуванні може бути шкідливою для успіху лікування при швидкопроліферуючій пухлині, тому їй треба запобігати. Погіршити муко-

зит може розвиток кандидомікозу, який колонізує пошкоджену слизову оболонку. Зазвичай його можна ефективно лікувати актуальними протигрибковими засобами. Загоєння слизових відбувається швидко після припинення опромінення, а повне загоєння завершується по 2–3 тижнях після повного курсу терапії.

2. ***Паротит***. Іноді пацієнти скаржаться на болісність і припухлість привушної залози з або без підвищення температури, що відбуваються приблизно через 8–12 год після першого сеансу променевої терапії. Це пов'язано з радіаційно-індукованим запальним процесом в залозі і зазвичай розрішується довільно протягом кількох годин. При стійких симптомах може бути використаний аспірин.

Гострі і хронічні реакції

1. ***Ксеростомія***. Коли більшість слинних залоз, особливо привушних, опромінюються, слина густішає і кількість її зменшується. Такі зміни можна спостерігати протягом першого тижня лікування. Доза у 20 Гр може призвести до клінічно помітного погіршення, а доза понад 40 Гр, ймовірно, призведе до стійкого зменшення слиновиділення. Гліцерид, столова сода і газовані напої спрможні поліпшити гострі проблеми з густою і липкою слиною. Сурогати слини корисні при хронічній ксеростомії. Втрата адекватної кількості слини для змащення їжі, зниження кислотності і очистки порожнини рота може призвести до кількох проблем, зокрема зубного карієсу. Пілокарпін спроможний зменшити сухість у роті у значної частини пацієнтів, тому варто його призначати, якщо ксеростомія зберігається від 3 до 4 місяців після лікування.

2. ***Втрата відчуття смаку***. Під час гострої реакції слизової оболонки деякі пацієнти скаржаться, що продукти втратили свій аромат. Почасти це пов'язано з ксеростомією і мукозитом і врешті-решт відновиться. Проте опромінюванням можуть бути пошкоджені смакові рецептори. Відчуття кислого і гіркого смаку пригнічується більшою мірою ніж солодкого і солоного.

3. ***Зовнішній і середній отити***. Запальні зміни в зовнішньому каналі вуха і середньому вусі зазвичай виникають при дозах понад 40 Гр. Вони з'являються під час лікування або незабаром після нього і проявляються болем, інфекцією і зниженням слуху. При зовнішньому отиті може бути корисним костиспорин. Для лікування середнього вуха можуть стати дуже

корисними протизастійні засоби, але іноді щоб зменшити дискомфорт, буде необхідною міринготомія.

4. ***Дисфагія.*** Приблизно через 2–3 тижні після початку променевої терапії пацієнти починають скаржитися на біль у горлі, що робить ковтання болючим і обтяжливим. Пацієнтам слід рекомендувати заздалегіть до лікування назогастральний зонд або гастростомію, щоб забезпечити адекватну живильну підтримку. Дисфагія зазвичай починає розрішуватися через 2–3 тижні по завершенні променевої терапії. Іноді стан пацієнта вимагає постійної гастростоми.

Радіотерапія є основним методом лікування пухлин верхнього аеродигестивного тракту, що дозволяє зберегти гортань. Радіоіндукований набряк гортані є частим і очікуваним шкідливим ефектом. Гортано-глоткові розлади, що призводять до пізньої дисфагії і аспірації, не є специфічними і можуть спричинятися набряком і/або фіброзом різних структур. Прогресивний набряк і пов'язаний з ним фіброз здатні призвести до довгострокових проблем з фонацією і ковтанням. Оскільки головною метою збереження гортані є збереження мовлення і ковтання, ПТ-індуковані дисфункції гортані здатні підірвати цей терапевтичний підхід. У багатьох випадках гортань і глотка є цільовими структурами і цілеспрямовано отримують високі дози опромінення.

Дисфагія є звичайною після хеморадіотерапії (ХРТ) раку голови чи шиї. Комбіноване лікування надає підвищений контроль пухлини. Але по 1 року після лікування 23% пацієнтів, що отримували ХРТ, були не в змозі вживати тверду їжу в порівнянні з 9%, які перенесли лише променеву терапію. Після інтенсивної ХРТ може розвинутися також аспіраційна пневмонія, пов'язана з дисфагією.

Хронічні реакції

1. ***Остеонекроз нижньої щелепи***. Радіація ушкоджує дрібні судини в гаверсових каналах кістки і окістя, а також править пряме ураження остеоцитів. Це зменшує здатність кістки витримувати травми і протистояти інфекції. Загальна частота радіаційного остеонекрозу становить менше 2%, але в залежності від рівня дози підвищується до майже 10% при дозах понад 70 Гр. Важливі фактори ризику включають недостатнє харчування, погану гігієну порожнини рота, травми, продовження паління сигарет і вживання алкоголю. Крім того, за великого розміру первинної пухлини або

коли вона знаходиться в кістці чи близько до неї, наприклад, як пухлини дна порожнини рота, частота остеонекрозу зростає майже до 25%.

Якщо після опромінення зберегти зуби не вдається, вони мають бути видалені. Проте, оскільки видалення зубів може ініціювати остеонекроз, цю операцію слід виконувати зважено, відбираючи пацієнтів без факторів ризику. Необхідний консервативний підхід копіткої гігієни, щоб уникнути інфекції, яка може розширяти зону некрозу і спричиняти біль. Вільні кісткові уламки м'яко видаляються. За наявності інфікування застосовують системні антибіотики. При відсутності покращання від консервативного лікування протягом розумного терміну або при посиленні болю, застосовується гіпербарична киснева терапія, яка може полегшити біль і поліпшити стан. При недоступності гіпербаричної кисневої терапії показана хірургічна резекція ділянки нижньої щелепи з остеонекрозом.

2. ***Некроз м'яких тканин***. Це рідкісне ускладнення зустрічається найчастіше як вторинне по відношенню до невдалого протеза або дуже високої локальної дози опромінення. Оскільки слизова оболонка і ясна продовжують змінюватися кілька місяців по опроміненні, краще уникати нового зубного протеза протягом принаймні 3 місяців після завершення опромінювання. Погано підігнаний протез буде джерелом подразнення. Консервативне лікування, зокрема гігієна порожнини рота, антибіотики та гіпербаричний кисень, як правило, достатні для лікування, якщо некроз виник не через рецидив пухлини.

3. ***Радіаційний карієс***. Заздалегідь розпочаті стоматологічна підготовка і профілактика поряд з використанням фториду зводять до мінімуму цю проблему. Зрілий зуб радіорезистентний, хоча перидентальна мембрана і судини пульпи можуть бути ушкоджені, що призведе до втрати зуба.

4. ***Тризм.*** Фіброз навколо жувальних м'язів і темпоромандибулярного суглоба можу призвести до тризму. Таке може викликати тільки опромінення, і частіше спостерігається після ад'ювантної променевої терапії. Вправи на розтяжку один із ефективних засобів поліпшення цієї проблеми.

5. ***Фіброз***. Підшкірний фіброз виникає в будь-якому осередку, але, як правило, найбільш серйозним буває в опроміненій ділянці шиї, що додатково піддавалась дисекції. Також може виникнути набряк підборідка, який зазвичай стихає через кілька місяців.

6. ***Набряк гортані***. Набряк гортані оцінюється за допомогою фіброларингоскопії. Ступінь набряку визначається за шкалою RTOG наступним чином: 0 – набряку немає; 1 – невеликий набряк; 2 – помірний набряк; 3 – важкий набряк; 4 – некроз. Ступінь 1 набряку відповідає «мінімальному» потовщенню надгортанника, черпакувато-підгортанного згину і несправжніх зв'язок. Ступінь 2 є більш дифузним і очевидним набряком, хоча без істотної чи симптоматичної обструкції дихальних шляхів.

Набряк може статися в процесі чи після курсу променевої терапії гортані. Лікується консервативно голосовим відпочинком, антибіотиками при виразках і, можливо, стероїдами. Якщо набряк зберігається понад 3 місяці по закінченні опромінення, тоді в більшості цих хворих будуть виявлені рецидивні пухлини. Оскільки пухлина зазвичай рецидивує під слизовою оболонкою, біопсія, навіть глибока, може бути негативною і тільки погіршить набряк та збільшить ризик некрозу. Зазвичай буде необхідна ларингектомія.

Хемодектоми

Каротидне тіло, гломус. Це повільнозростаючі пухлини парагангліїв відносно доброякісного характеру. Хемодектоми рідко метастазують, однак можуть викликати локальні симптоми, характерні для осередку розташування та локальної інвазії.

1. ***Хемодектома каротидного тіла***. Ця пухлина виглядає як пульсуюча, повільно зростаюча, безболісна маса на шиї. Лікування хірургічне з частотою рецидивів після повного видалення менш ніж 10%. Опромінювання може бути використано при неоперабельних або рецидивних ураженнях.

2. ***Хемодектома яремного гломуса***. Гломусні пухлини часто виявляють агресивну локальну поведінку і зазвичай рецидивують після хірургічного втручання. Симптоми місцевого прогресування й інвазії: шум у вухах, кровотеча і зниження слуху. Відносно низькі дози опромінення (45 Гр) можуть стати стабілізувальними.

Підрозділ 7.3. ПУХЛИНИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Первинні пухлини центральної нервової системи (ЦНС) є особливо складною проблемою для лікарів-онкологів. Ці пухлини рідко метастазують за межі ЦНС, але навіть гістологічно доброякісні з них можуть бути небезпечними для життя через місцеву інвазію і стратегічне розташування. Навкопухлинна нормальна тканина ЦНС не має можливості повного функціонального відновлення, і ця обставина виключає спроби агресивної радикальної хірургічної резекції або високодозного опромінення. Незважаючи на таке обмеження, останнього часу досягнуті помітні успіхи в лікуванні пухлин ЦНС.

Патоморфологія пухлин ЦНС

Астроцитоми становлять понад 60% усіх первинних пухлин ЦНС дорослих і майже 50% педіатричних. Пухлини класифікуються за трирівневою гістопатологічною системою, а саме: **чиста астроцитома, астроцитома з атиповими або анапластичними осередками** (ААО) та **мультиформна гліобластома** (МГБ). Встановлено, що медіана часу виживання для пацієнтів з **мультиформною гліобластомою** (МГБ) становить 8 місяців, а для пацієнтів зі злоякісними гліомами без некрозу (ААО) 28 місяців. Зазначено, що хворі на пухлину мозку з історією судомної активності, особливо тривалого часу, мають кращі показники виживаності, ніж без історії судом.

Іншими пухлинами ЦНС дорослих є лімфома, олігодендрогліома, менінгіома і аденома гіпофіза.

TNM-класифікація

Хоча для багатьох злоякісних пухлин ЦНС дорослих, зокрема злоякісної гліоми, запропоновановані системи TNM-класифікації, в порядку рутинного використання вони не вживаються.

Клінічні особливості

Симптоми внутрічерепних утворів визначаються місцем їх розташування, швидкістю зростання, віком та базовим неврологічним станом хворого. Найбільш частим початковим симптомом є головний біль, зокрема пов’язаний з атиповим напруженням м’язів шиї, та мігренні болі. При об-

стеженні пацієнтів з нападами головного болю у третини з них виявляються внутрічерепні новоутвори. Підвищення внутрічерепного тиску (ВЧТ), спричинене ефектом маси пухлини, навколишнім з пухлиною набряком мозку чи перешкодою циркуляції спинномозкової рідини через систему шлуночків, викликає головний біль, нудоту, блювання і зміни психічного стану. У чверті пацієнтів із підвищеним ВЧТ присутній набряк диска зорового нерва. Одностороння глухота є характерним симптомом невриноми слухового нерва. Симптомом гормонально активних пухлин гіпофіза зазвичай є ендокринні дисфункції. Такі пухлини можуть призвести до імпотенції, галактореї, аменореї, синдрому Іценка-Кушинга, гігантизму, акромегалії або пангіпопітуїтаризму.

Гормонально неактивні параселярні пухлини часто проявляються дефіцитом зорового поля, а інфратенкторіальні – ознаками і симптомами обструктивної гідроцефалії, мозочкової дисфункції і залученням черепних нервів.

Діагностика

При підозрі на внутрічерепний новоутвір необхідно ретельно зібрати анамнез, провести неврологічне і загальне фізикальне обстеження з метою визначення локалізації осередка ураження і встановлення можливих системних проявів вторинності злоякісного ураження мозку.

Додаткове діагностичне тестування повинно включати:

– нейрорадіологічні дослідження: стандартом дослідження головного мозку є МРТ з або без підсилення гадолінієм;

– оскільки більшість стереотаксичних біопсій, радіохірургія і системи планування ПТ засновані на КТ, вона продовжує відігравати важливу роль в нейрорадіології;

– у разі пухлин головного мозку з відомою схильністю до субарахноїдального поширення необхідна візуалізація спинного мозку за допомогою мієлографії або гадолінійпідсиленої МРТ.

Додаткова діагностика. Інші дослідження, такі як рентгенографія грудної клітки, візуалізація черева і лабораторні дослідження, повинні бути проведені за підозри, що існує екстра-ЦНС злоякісний утвір. При деяких типах злоякісної гістопатології пухлини головного мозку, наприклад, ембріонально-клітинній пухлині, додатково показане визначення рівня альфа-фетопротеїну, а при пухлинах гіпофіза необхідна повна оцінка ендокринного статусу хворого.

Перед хірургічним, променевим або хемотерапевтичним лікуванням проводиться повне медичне обстеження.

Гістологічне підтвердження діагнозу. Встановлення гістопатологічного діагнозу пухлини може бути компонентом як первинного обстеження пацієнта, так і його лікування. У разі ювенільної астроцитоми мозочка тканинне підтвердження зазвичай отримують під час повної хірургічної екстирпації. При глибоких, хірургічно недоступних ураженнях стереотаксична біопсія з КТ-наведенням проводиться до початку остаточного опромінювання чи хемотерапії. Розвиток стереотаксичної радіохірургії, періопераційного кірковосенсорного і моторного картування і лазерної резекції під супроводом КТ дозволило при багатьох внутрічерепних пухлинах проводити більш успішне радикальне втручання, ніж біопсія чи резекція.

Лікування і результати

Злоякісні гліоми

Хірургія. Після радіологічного підтвердження підозрілого внутрічерепного пухлинного ураження хірургічне втручання планується з урахуванням розміру і локалізації пухлини, стану здоров'я пацієнта, а також необхідності декомпресії за допомогою стереотаксичної біопсії, часткової резекції з декомпресією чи повної хірургічної резекції. Лише одна радикальна резекція не є повним лікуванням злоякісної гліоми через труднощі досягнення повного видалення такої інфільтративної пухлини. Існує доказ, що агресивна циторедуктивна хірургія може подовжити життя та покращити його якість за подальшої адекватної променевої терапії та хемотерапії.

Променева терапія. Доведена висока виживаність пацієнтів із злоякісною гліомою, які отримали ПТ на весь мозок у дозі до 60 Гр щоденними фракціями. З появою вдосконалених радіологічних технологій, особливо КТ та МРТ, опромінення всього мозку замінено опроміненням великого осередка мозку, що охоплює первинну пухлину і навколишній набряк. Наразі стандарт радіотерапевтичного лікування злоякісних гліом включає опромінння в сумарній дозі 60 Гр при щоденних фракціях від 1,8 до 2,0 Гр з використанням методу скорочених полів.

Променева терапія зміненим фракціонуванням. Отримані свідчення, що променеве лікування злоякісної гліоми зі зміненою схемою фракціонування підходить у таких випадках: 1. передбачуваний високий ступінь нерезектабельності; 2. передбачувана погана ефективність стандартного ліку-

вання пухлини, 3. передбачуваний незначний локальний контроль за допомогою традиційно фракціонованої ПТ. Схема зміни фракціонування має бути обрана таким чином, щоб терапевтичне відношення пухлина/нормальна тканина було поліпшене.

Брахітерапія. Розроблено метод брахітерапії неоперабельних і рецидивних злоякісних гліом головного мозку шляхом імплантації високої активності зерен йоду-125. Метод продемонстрував високу швидкість відгуку пухлини, поліпшену тривалість і якість життя порівняно з іншими підходами сальваж лікування. Пропонується також комбінований метод імплантації зерен йоду-125 (50 Гр) в поєднанні із зовнішньою ПТ (до 60 Гр).

Прогностичні фактори. Сприятливими факторами виживаності пацієнтів зі злоякісними гліомами є молодий вік, гістологія ААО проти МГБ і амбулаторний неврологічний стан. Іншими сприятливими провісниками є менший розмір пухлини, розташування пухлини у фронтальній долі та позитивна історія судом.

Малозлоякісні гліоми

Частота малозлоякісних гліом дорослих становить приблизно10% первинних пухлин головного мозку. Ці пухлини охоплють гетерогенну групу нейроектодермальних пухлин, що виникають з астроцитів ЦНС. До цієї категорії відносяться чисті астроцитоми, диференційовані олігодендрогліоми, ювенільні волосовидні астроцитоми та гемістоцитні астроцитоми.

Хоча пухлини останньої групи часто мають доброякісну гістологічну структуру, їхні клінічні прояви можуть бути досить агресивними. У той час як повна тотальна резекція злоякісної гліоми можлива в більшості випадків, у багатьох дорослих пацієнтів гліоми низького ступеня злоякісності вдається видалити тільки частково. Певно доведено, що післяопераційна ПТ в діапазоні від 45 до 54 Гр збільшує тривалість життя пацієнтів з неповністю резектованим ураженням. Медіана виживаності пацієнтів з гліомами низького ступеня злоякісності лежить у діапазоні від 4 до 7 років.

Олігодендрогліома

Олігодендрогліоми є гліальними пухлинами, які виникають з олігодендроцитів – клітин, що мієлінізують нейрони. Медіана виживаності при таких пухлинах лежить у межах від 2 до 5 років. Показана післяопераційна ПТ за схемою, як і для злоякісних гліом. Існують докази також хемочутливості агресивних олігодендрогліом.

Лімфома ЦНС

Первинна лімфома ЦНС (ПЛЦНС), що раніше визначалась як ретикулоклітинна саркома, або мікрогліома, є клінічною сутністю, що частіше характеризується радіологічним патерном, відмінним від інших первинних пухлин ЦНС. Такі ураження, зазвичай, мають дифузний патерн підсилення контрастуванням, різноманітні за зовнішнім виглядом і уражають глибокі структури, такі як базальні ганглії. Хірургія має значення тільки в установленні діагнозу і зі стандартом проведення після неї мозкової ПТ в сумарних дозах від 50 до 60 Гр. Медіана виживаності знаходиться в діапазоні від 12 до 18 місяців.

У той час як збільшується кількість випадків ПЛЦНС у пацієнтів з ослабленим імунітетом, зокрема хворих на СНІД, збільшується частота ПЛЦНС також і серед імунокомпетентних пацієнтів.

Менінгіома

Менінгіоми є найбільш поширеними переважно доброякісними пухлинами головного мозку, становлячи близько 15% усіх пухлин головного мозку дорослих. Лише 10% цих пухлин є злоякісними зі швидким рецидивом після локального видалення. Походять із павутинного шару оболонок мозку.

Діагноз менінгіоми часто легко визначається за характерними радіологічними патернами. Менингіоми зазвичай виглядають як чітко обмежені, однорідні, позааксіальні масивні ураження з широкою дуральною основою. Після внутрівенного контрастування ураження однорідно підсилюється. Зміна архітектури склепіння черепа, зокрема наявність гіперостозу та осередків остеолізу, наявні в 20% випадків. Ці добре описані патерни позбавляють від потреби біопсії. Значна частина клінічних проявів таких пухлин зумовлена стисненням сусідніх критичних структур, що і призводить до появи симптоматики. Специфіка симптомів пов’язана з розташуванням пухлини. Основну мету терапії становить полегшення симптомів та запобігання росту пухлини.

Повна резекція можлива при локалізації пухлин у ділянках клиноподібного крила і задньої черепної ямки, фронтальному і конвексному осередках, та більш важка в ділянках мосто-мозочкового кута, схилу та оболонок зорового нерва. Частота рецидивів залежить від гістопатології та повноти резекції.

Лише одна ПТ становить привабливу альтернативу хірургії для візуально визначених менінгіом без істотного мас-ефекту. В таких випадках ПТ забезпечує місцевий контроль, порівнянний з хірургічною резекцією, з мінімальними проявами морбідності опромінення. ПТ слід розглядати як життєздатну альтернативу хірургії в різних місцях, а особливо в тяжкодоступних для хірургії. Сумарні дози ПТ від 50 до 60 Гр з охопленням пухлинного ложа окрайкою у 2 см. За можливості збільшення ширини окрайки можна істотно знизити частоту рецидивів.

Аденома гіпофіза

Аденоми гіпофіза можуть бути розподілені на пролактиноми (найбільш часті), секретуючі гормон росту, секретуючі кортикотофін і ендокринно-неактивні. Початковим методом лікування для більшості пацієнтів є клиноподібна резекція. Проте, все більшу кількість пацієнтів з пролактиномами лікують спочатку агоністом допаміну бромокриптином. Після неповної резекції будь-якої аденоми гіпофіза для зниження ризику рецидиву проводиться малими полями ПТ в сумарній осередковій дозі від 45 до 50 Гр.

Хоча ПТ без хірургічного втручання часто може теж забезпечити контроль цих пухлин, без операції вона не рекомендується при наявності швидкого зростання втрати гостроти зору або істотного медичного ускладнення від гіперсекреції пухлини. Зниження рівня гормонів після ПТ може відбуватися протягом кількох місяців чи кількох років. ПТ також показана пацієнтам з рецидивними ураженнями або підвищеним рівнем гормонів після операції. Опромінення, зазвичай, проводиться через три поля (верхнє і два бічних) або за допомогою метода модульованої за інтенсивністю ПТ.

Стереотаксична радіохірургія (СТРХ)

Стереотаксична радіохірургія (СТРХ) стає все більш доступним методом підведення високої дози опромінення єдиною фракцією в невелике, добре визначене внутрічерепне ураження <4,0 см в діаметрі. СТРХ використовується при доброякісних ураженнях, таких як неоперабельні артеріо-венозні мальформації, поодинокі метастази в головний мозок, невриноми слухового нерва або невеликі гліоми. Величина одиночної фракції ПТ коливалася від 10 до 40 Гр відповідно до лікувальної передісторії ПТ, типу ураження, а також використовуваної методики. Початкові дослідження СТРХ для лікування пухлин ЦНС були спрямовані на випадки з ранішим опромінюванням пухлини та її рецидивом. Нині цей метод ПТ включається в протоколи стандартного первинного лікування відібраних пацієнтів.

Наразі проводяться дослідження використання для лікування агресивних злоякісних гліом мозку новітньої технології – стереотаксичної синхротронної ПТ (ССПТ). Попередні результати клінічних випробувань цієї технології дали підстави покладати надії на можливість за її допомогою лікувати раніше безнадійних хворих.

Ускладнення

Гострі та «ранні сповільнені» реакції

Терапевтична краніальна ПТ в цілому добре переноситься, лише іноді трапляються головний біль, нудота і сонливість. Ці симптоми пов'язані з набряком мозку та зміною судинної проникності, і можуть бути угамовані кортикостероїдами. Алопеція може бути постійною в пацієнтів, які отримують опромінення понад 50 Гр, особливо в тих ділянках, які опромінюються тангенціально. «Ранні сповільнені» симптоми сонливість і втома спостерігаються по 1–4 місяцях після мозкової ПТ і, ймовірно, пов'язані з транзиторною демієлінізацією.

Пізні реакції

Осередки некрозу головного мозку, пов'язані з опроміненням, можуть статися по кількох місяцях або роках після лікування. Етіологічним фактором цього шкідливого ефекту є радіаційне ураження судин, хоча попередня операція, рецидив пухлини, а також хемотерапія можуть внести свій вклад в його розвиток. Зареєстровані випадки мозкового некрозу становили <1% при дозі 52 Гр зі стандартним фракціонуванням. Важку проблему становить відрізнення традиційними радіологічними методами радіаційної травми мозку від рецидиву пухлини. Щоб запобігти помилки рекомендувалася повторна операція. Але за останні два десятиліття доведено, що ця проблема успішно вирішується за допомогою МРТ з контрастуванням.

Підрозділ 7.4. РАК ГРУДІ

Рак груді є найпоширенішим злоякісним захворюванням жінок у більшості країн світу. За даними Американського ракового товариства у США на рак грудної залози (РГЗ) захворює приблизно одна з дев'яти жінок протягом життя. Отже, це захворювання є найсерьознішою проблемою сучасної онкологічної практики й будь-якого суспільства в цілому.

Цей виклик послідовно блискуче вирішується спеціалістами в царині сучасної онкології – радіаційними онкологами, клінічними радіологами (радіологами-діагностами), хірургами, терапевтичними онкологами (хемотерапевтами), медико-біологічними дослідниками, медичними фізиками і спеціалістами в галузі інформаційних технологій. Впровадження мамографічного скринінгу раку груді, доповнюваного стереотаксичною біопсією за діагностично непевних випадків, органозбережного комплексного лікування пухлин на ранніх стадіях, нових технологій променевої терапії, зокрема стереотаксичного планування і стереотаксичного опромінювання під контролем радіологічних зображень, успіхи в розумінні генетики розвитку злоякісних пухлин груді забезпечили лікування пацієнток з можливістю вибору доказових індивідуальних протоколів. Усі ці новітні технології діагностики і лікування РГЗ зумовили в США виживання протягом 45 років приблизно 90% захворівших жінок.

Ключем до успіху будь-якого варіанта лікування є просвіта пацієнта, яка включає покрокове пояснення процесів планування та лікування. Комплексна оцінка фізичного, розумового і соціального стану хворої завершується протягом першої консультації, на якій визначається чинники, за якими планувати лікування, що найкраще підходить хворій. Це зменшує ризик незадовільної підготовки пацієнтки до процесу лікування. Наприклад, деякі з процедур брахітерапії вимагають спеціальних пов'язок і догляду за раною. Пацієнткам, у яких немає умов забезпечити таку турботу або які не мають достатньої підтримки сім'ї, такий варіант променевої терапії не призначається.

Оскільки чимале значення в забезпеченні виліковності хворих жінок на рак груді має своєчасна безпомилкова діагностика, у радіологічному

відділенні необхідно мати базу радіологічних (особливо мамографічних) патернів відомих захворювань груді, щоб серед них знайти подібний до патерна ще не визначеного захворювання. Це покращує продуктивність роботи радіологів у розрізненні доброякісних захворювань та злоякісних пухлин на радіологічних зображеннях.

Патоморфологія

Ракові пухлини груді поділяються на неінвазивні та інвазивні. Неінвазивні пухлини рідко метастазують у регіонарні лімфатичні вузли і мають доброякісний прогноз. Неінвазивний рак груді традиційно підрозділяють на ***внутріпротокову карциному*** (або ***протокову карциному in situ*** (DCis)) і ***часточковий рак in situ*** (LCis).

Внутріпротоковий рак може являти собою ранню неінвазивну стадію інвазивного протокового раку і мати добрий прогноз за своєчасної відповідної терапії. Більшість з таких уражень не пальпабельні і виявляються за допомогою рутинної мамографії. Мамографічним патерном ураження є кластер мікрокальцинатів (з або без видимої пухлини). Гістологічно пухлина обмежена просвітками проток. Описано кілька гістологічних підтипів (мікрососочковий, ґратчастий, комедон). Точиться дискусія, чи є LCis неінвазивним новоутвором, чи це маркер у пацієнтів з високим ризиком розвитку інвазивного РГЗ. LCis не утворює масу і рідко викликає кальциноз. Тому LCis є випадковою гістологічною знахідкою під час біопсії з іншої причини.

Протоковий неосередковий рак є найбільш поширеною інвазивною пухлиною, яка розвивається у жінок із LCis. Ризик розвитку інвазивного РГЗ у пацієнтки з LCis становить близько 20–25% протягом її життя, а вірогідність ураження тієї чи іншої груді однакова.

Хвороба Педжета це вид раку, який формується із соска чи ареоли грудної залози. Пухлина зазвичай пухкої консистенції, проявляється почервонінням соска, кірками, виділеннями із соска і екзематизацією зі свербежем та болісністю. Асоціюється в 50–60% випадків з неінвазивним чи інвазивним РГЗ, який пальпується. Інвазивний РГЗ часто виявляється як підозріла мамографічна знахідка. При поширенні ураження можуть виникати виразки, втягування шкіри або соска чи фіксація шкіри до м’язів або грудної стінки.

Інвазивна протокова карцинома становить 70–80% карцином грудної залози. Інвазивні карциноми можуть бути медулярної, часточкової, колоїдної чи трубчастої структури. Медулярні та трубчасті карциноми мають кращий прогноз, ніж інші інвазивні РГЗ, оскільки в них низька схильність до метастазування в лімфатичні вузли.

Існують патоморфологічні ознаки, які можуть стати прогностичними. Це гістопатологічна структура клітин, лімфатична та судинна інвазія. Сильним прогностичним показником, який допомогає визначити необхідність і тип ад'ювантної терапії, є стан естрогенних та прогестеронних рецепторів. Дані потокового цитометричного аналізу, експресія онкогену та наявність катепсину D теж є факторами прогнозу. Проте найважливіший фактор визначення прогнозу – це стан регіонарних лімфовузлів. Пацієнти з негативними вузлами мають виживаність 10 років у 70–80% випадків після лише радикальної мастектомії або лікувальної променевої терапії. Серед жінок з позитивними пахвовими вузлами виживаність знижується до 25–50%. Найгірший прогноз у хворих з 4 і більше позитивними лімфовузлами.

Запальний рак груді (ЗРГ) – це рідкісна форма раку, яка становить 2–5% випадків раку залози, з високою агресивністю перебігу та низьким рівнем п'ятирічної виживаності (25–50%). Ця форма внаслідок своєї рідкісності, вивчена менше за інші. Основну особливість ЗРГ відображає назва хвороби – її клінічні прояви схожі з гострим запаленням груді (гострим маститом). Ознаки маститу: набряк залози, інтенсивний біль у залозі, почервонін-ня (або всієї залози, або її ділянки у вигляді плями), підвищення температури як почервонілої частини залози, так і загальної тіла до фебрильних значень (38°С і вище), різке погіршення загального самопочуття. На відміну від інших форм раку грудей, запальний рак, як і мастит, має раптовий початок і гострий перебіг. Це часто вводить в оману лікарів, які, зважаючи на яскраво виражені ознаки маститу, приступають до лікування як саме до цього захворювання залози. Правильна діагностика і правильне стадіювання ЗРГ є критично важливими для планування лікування, тому вони потребують мультидисциплінарного підходу. Для підтвердження діагнозу ЗРГ потрібні клінічна картина, радіологічна діагностика і патоморфологія.

Тримодальне лікування, що включає передопераційну хемотерапію, мастектомію та променеву терапію, є основою шляху до поліпшення прогнозу.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX	Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0	Первинна пухлина не визначається
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Carcinoma in situ в протоках
Tis (LCIS)	Carcinoma a in situ в часточках
Tis (Педжета)	Хвороба Педжета соска без ознак пухлини

Примітка. Якщо при хворобі Педжета визначається пухлина, то вона класифікується згідно з її розмірами

T1	Пухлина не більше 2 см
T1mic	Мікроінвазія не більше 0,1 см
T1a	Пухлина понад 0,1 см, але не більше 0,5 см
T1b	Пухлина понад 0,5 см, але не більше 1 см
T1c	Пухлина понад 1 см, але не більше 2 см
T2	Пухлина більше 2 см, але не більше 5 см
T3	Пухлина понад 5 см
T4	Пухлина будь-яких розмірів з прямим поширенням на грудну стінку* або шкіру**
T4a	Пухлина з поширенням на грудну стінку
T4b	Пухлина з набряком (зокрема симптом «лимонної шкірки»), або виразкуванням шкіри грудної залози, або сателітними вузлами в шкірі тієї ж залози
T4c	Критерії 4a та 4b разом
T4d	Запальна форма раку

*Грудна стінка – це ребра, міжреберні м’язи, передній зубчастий м’яз, за винятком грудних м’язів.

**Втягнення шкіри, ретракція соска та інші шкірні симптоми, крім тих, що стосуються T4, можуть спостерігатися при TI, T2, T3, не впливаючи на класифікацію.

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфатичними вузлами є:

1. Пахвові (гомолатеральні): міжпекторальні лімфовузли (Роттера) і лімфовузли, розташовані вздовж пахвової вени та її гілок. Вони поділяються на три рівні:

Рівень I – лімфовузли, розташовані латерально від зовнішнього краю малого грудного м'яза;

Рівень II – лімфовузли між зовнішнім і внутрішнім краями малого грудного м'яза, а також міжпекторальні лімфатичні вузли (Роттера);

Рівень III – лімфовузли, розташовані медіально від внутрішнього краю малого грудного м'яза, включно з підключичними і верхівковими (апікальними) лімфатичними вузлами.

2. Внутрішні грудні (гомолатеральні): лімфовузли, розташовані в міжреберних проміжках уздовж краю грудини у внутрігрудній фасції.

3. Надключичні: лімфовузли в надключичній ямці, яка є трикутником між лопатково-під'язиковим м'язом і сухожиллям (латеральна і верхня межа), внутрішньою яремною веною (медіальна межа) і ключицею з підключичною веною (нижня межа). Лімфовузли поза цим трикутником вважаються нижніми шийними вузлами (MI).

NX Недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів (наприклад, вони попередньо вже видалені)

N0 Немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів

N1 Метастаз(и) в рухомих пахвових лімфовузлах на стороні ураження

N2 Метастази в пахвових лімфовузлах з боку ураження, фіксовані поміжсобою чи з навколишніми структурами, або в клінічно видимих* гомолатеральних внутрігрудних вузлах при відсутності клінічно доведених метастазів у пахвових лімфовузлах

N2a Метастази в пахвових лімфовузлах з боку ураження, фіксовані поміж собою або з навколишніми структурами

N2b Метастази в клінічно видимі* гомолатеральні внутрігрудні вузли при відсутності клінічно доведених метастазів у пахвових лімфовузлах

N3 Метастаз(и) в підключичний гомолатеральний лімфовузол (вузли) із ураженням пахвових лімфовузлів або без нього, чи клінічно видимі* гомолатеральні внутрішні грудні вузли при клінічно доведених метастазах у пахвових лімфовузлах; або метастаз(и) в гомолатеральний надключичний лімфовузол (вузли) із ураженням пахвових лімфовузлів або без цього

N3a Метастаз(и) в підключичний гомолатеральний лімфовузол (вузли)

*Клінічна видимість має на увазі визначені вузли за допомогою методів візуалізації (за винятком лімфосцинтиграфії) або при клінічному огляді чи гістологічному дослідженні.

N3b Метастаз(и) в гомолатеральний внутрішній грудний вузол
N3c Метастаз(и) в гомолатеральний надключичний вузол (вузли)

Віддалені метастази (M)

MX Недостатньо даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Виявляються віддалені метастази

pTNM (патоморфологічна класифікація)

Первинна пухлина (pT)

Патоморфологічна класифікація вимагає дослідження первинної пухлини. По межі проведеної резекції не повинно бути залишків пухлини. Якщо по межі виявляється лише мікроскопічне поширення пухлинної тканини, то випадок може класифікуватися як pT.

Категорії pT відповідають категоріям T.

Примітка. При класифікації pT розмір пухлини оцінюється за інвазивним компонентом. Якщо є великий компонент in situ (наприклад, 4 см) і малий інвазивний компонент (наприклад, 0,5 см), то пухлина кодується як pT1a.

Регіонарні лімфовузли (pN)

Патоморфологічна класифікація вимагає резекції та дослідження принаймні нижніх аксилярних лімфатичних вузлів (рівень I). У такому випадку резекційний матеріал включає звичайно не менше 6 лімфатичних вузлів. *Класифікація ґрунтується на видаленні пахвових лімфатичних вузлів з висіченням сторожового вузла або без нього. Класифікація, яка ґрунтується лише на висіченні сторожового вузла без подальшого видалення пахвових лімфатичних вузлів, позначається терміном (sn) для «сторожового вузла» (наприклад, pN0(i+)(sn)).*

pNX Не досить даних для оцінки стану регіонарних *лімфовузлів (не видалені для дослідження або видалені раніше)*

pN0 *Відсутні метастази в регіонарних лімфовузлах, додаткові обстеження на наявність окремих клітин пухлини* не проводилися*

Примітка. *Окремі клітини пухлини – це і поодинокі пухлинні клітини, і малі пухлинні групи розміром не більше 0,2 мм, які звичайно виявляються лише імуногістохімічними або молекулярними методами, хоча можуть виявлятися і при звичайному забарвленні. Окремі пухлинні клітини зазвичай не характеризуються злоякісною активністю (наприклад, проліферативною чи стромальною реакцією).

pN0(i–) Відсутні метастази в регіонарних лімфовузлах при звичайному гістологічному дослідженні, негативні дані імуногістохімії

pN0(i+) Відсутні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах при звичайному гістологічному дослідженні, позитивні дані імуногістохімії, при імуногістохімії нема груп розміром понад 0,2 мм

pN0(mol–) Відсутні метастази в регіонарних лімфовузлах при звичайному гістологічному дослідженні, негативні результати молекулярних досліджень (*RT-PCR*)*

pN0(mol+) Відсутні метастази в регіонарних лімфо вузлах при звичайному гістологічному дослідженні, позитивні результати молекулярних досліджень (*RT-PCR*)*

Примітка. **RT-PCR*: ланцюгова реакція зворотної транскриптази/полімерази

pN1 Метастази в 1–3 пахвових лімфовузлах і/або інтраторакальних лімфовузлах з мікроскопічними проявами хвороби у висіченому сторожовому вузлі, але останні клінічно невидимі

pN1mi Мікрометастази (понад 0,2 мм, жоден не більший, ніж 2 мм)

pN1a Метастази в 1–3 пахвових лімфовузлах

pN1b Метастази у інтраторакальних лімфовузлах з мікроскопічними проявами хвороби у висіченому сторожовому вузлі, але останні клінічно невидимі

pN1c Метастази в 1–3 пахвових лімфовузлах та інтраторакальних вузлах з мікроскопічними проявами хвороби у висіченому сторожовому вузлі, але останні клінічно невидимі. (Якщо поєднується з ураженням понад 3 пахвових лімфовузлів, то інтраторакальні вузли класифікуються як pN3b для відображення гіршого пухлинного ураження.)

pN2 Метастази в 4–9 пахвових лімфовузлах або клінічно видимі** інтраторакальні лімфовузли при відсутності метастазів у пахвових лімфовузлах

pN2a Метастази в 4–9 пахвових лімфовузлах (принаймні один пухлинний утвір розміром понад 2,0 мм)

pN2b Метастази в клінічно видимих** інтраторакальних лімфовузлах при відсутності метастазів у пахвових лімфовузлах

pN3 Метастази в 10 або більше пахвових лімфовузлах, або в підключичних лімфовузлах, або в клінічно видимих** гомолатераль з

1 або більше пахвових вузлів; або метастази в більше, ніж 3 пахвових вузлах з клінічно невидимими мікроскопічними метастазами у інтраторакальних вузлах; або метастази в гомолатеральні надключичні вузли

pN3a Метастази в 10 або більше пахвових вузлах (принаймні один пухлинний утвір розміром понад 2,0 мм) або метастази в підключичних вузлах

pN3b Метастази в клінічно видимих** гомолатеральних інтраторакальних лімфовузлах у поєднанні з 1 або більше пахвових вузлів; або метастази в більше, ніж 3 пахвових вуз лах і у внутрішніх грудних вузлах з мікроскопічними проява ми хвороби у видаленому сторожовому вузлі, але останні клінічно невидимі*

pN3c Метастази в гомолатеральні надключичні лімфовузли

*Клінічна невидимість має на увазі неможливість визначення за допомогою методів візуалізації (за винятком лімфосцинтиграфії) або при клінічному огляді.

**Клінічна видимість має на увазі визначення з методами візуалізації (за винятком лімфосцинтиграфії) або при клінічному огляді.

Категорії pM відповідають категоріям M

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія I:	T1	N0	M0
Стадія IIA:	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадія IIB:	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадія IIIA:	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Стадія IIIB:	T4	будь-яка N	M0
	будь-яка T	N3	M0
Стадія IV:	будь-яка T	будь-яка N	Ml

Клінічні особливості

Факторами підвищеного ризиком розвитку РГЗ є гормональні чинники (нуліпарітність, пізній вік при народженні першої дитини, раннє менархе, пізня менопауза), ожиріння, дієта з високим вмістом жирів, радіаційне опромінення груді і сімейна історія РГЗ, особливо серед родичів першого ступеня. Для жінок із попереднім РГЗ ризик розвитку раку контралатеральної груді оцінюється в 1–2% на рік. Поточні рекомендації для безсимптомних жінок включають щомісячне самостійне обстеження грудей, щорічний лікарський огляд після 40 років, базову мамографію у віці 35–40 років, щорічну або раз на два роки мамо-графію у віці 40–49 років і щорічну мамографію після 50 років. Жінкам групи високого ризику, особливо жінкам з особистою чи сімейною історією РГЗ, обстеження повинні починатися в більш ранньому віці, ніж рекомендовано вище.

Ведення хворого

Візуалізація використовується для визначення ділянки біопсії, спрямування біопсії, стадіювання захворювання, диференціювання виліковних стадій хвороби від невиліковної стадії IV, планування хемотерапії, хірургічного втручання та променевої терапії. Порівняння висхідних зображень та зображень після терапії допомагає підтвердити та дати кількісну оцінку відповіді хвороби на лікування. Зображення життєво важливі для діагностики та планування лікування пацієнтів, тому обов'язковими учасниками мультифахової онкологічної команди допомоги пацієнтам мають бути радіологи-діагности.

Мамографія має бути обов'язково двосторонньою, щоб можна було порівнянням визначити повну картину ураження груді з підзрілою знахідкою, а також виключити контралатеральне ураження. Щільний утвір повинний бути ретельно оцінений навіть при відсутності підозрілих на злоякісність мамографічних ознак. Доскіпливим опитуванням має бути зібрана детальна історія і стиль життя. Також повинно бути проведене фізикальне обстеження. Підозріла знахідка на мамограмі повинна бути оцінена для визначення її доброякісної чи злоякісної природи.

Крім того, на основі мамографії виконується стереотаксична автоматизована черезшкірна біопсія утворів груді керновою голкою, виявленних на мамограмах. За висновками значної кількості досліджень підвищена мамографічна щільність грудей є незалежним фактором ризику раку груді.

Цей ризик вищий від чотирьох до шести разів, ніж для жінок з менш щільною тканиною груді, і перевищує ризик для більшості традиційних факторів ризику, таких як нуліпарітність та раннє менархе. Мамографічна щільність грудної залози відображає вплив гормонів та факторів росту, які стимулюють поділ клітин її строми та епітелію, а також вплив кофакторів, зокрема вживання алкоголю, дієти і стилю життя.

Тонкоголкова аспіраційна біопсія пальпаторно невизначимих уражень грудної залози має обмежену користь з огляду на високу частоту хибнонегативних результатів та більшу точність інших методів діагностики, зокрема біопсії голкою з дренажем та відкритої хірургічної біопсії з локалізаційною голкою.

Коли при ***автоматизованій стереотаксичній черезшкірній біопсії*** з використанням 14-го калібру дренажної голки із непальпабельного ураження грудної залози в пацієнтки в положенні долілиць діагностована протокова карциноми in situ (DCis) без асоційованої інвазивної карциноми, подальша хірургія може виявити інвазивну карциному на тому ж місці в 15–36% випадків. Оскільки при DCis висічення пахвового вузла зазвичай не виконується, тоді неточна оцінка DCis, зроблена на основі черезшкірної біопсії, може призвести до необхідності висічення пахвових вузлів пізніше і, отже, до подвоєння хірургічної процедури. Нова методика черезшкірної біопсії – ***вакуумна біопсія*** – дозволяє екстрагувати більше тканини, ніж біопсія з дренажною голкою. Вакуумний пристрій може використовуватися з будь-якими зондами 11-го чи 14-го калібру.

Ультразвукова діагностика (УЗД) корисна як неінвазивний спосіб первинного обстеження проблемної грудної залози. УЗД узмозі ідентифікувати ділянку біопсії та скерувати черезшкірну біопсію. Сучасні методи візуалізації за допомогою ультразвуку надають можливість оцінити перфузію тканин і встановити її порушення. Крім того, новітня технологія УЗД здатна кількісно оцінити еластичність ураження і за цим показником диференціювати його доброякісність чи злоякісність.

Лімфосцинтиграфія груді все частіше виконується перед операцією, щоб виокремити дренаж до сторожового вузла (СВ) пахви. На підставі гістологічного статусу СВ можна прогнозувати стан ураження всієї пахви, проводити більш обмежену дисекцію і одночасно підтримати точність стадіювання захворювання та, серед інших переваг, надати хірургам широкий діа-

пазон зору. Лімфосцинтиграфія може бути проведена в другій половині дня перед операцією наступного ранку, тим самим звести до мінімуму перебої з обмеженими операційними розкладами. Кінцевою метою лімфосцинтиграфії є виявлення справжнього СВ та надання додаткової інформації хірургу, не затримуючи хірургічний графік.

Хоча ***радіонуклідна сцинтиграфія кісток*** рідко позитивна в момент первинної постановки діагнозу раку груді ранньої стадії, сканування кісток дієво служить як подальший тест на можливі метастази РГЗ у кістки.

Магнітнорезонансні зображення (МРЗ) можуть документувати ступінь ураження груді та виявити приховані ураження контралатеральної груді. МРЗ також забезпечують базу для порівняння з подальшими зображеннями щодо реакції на лікування.

Ексцизійна біопсія повинна бути виконана з видаленням всього обсягу пухлинного ураження з адекватним хірургічним краєм. Висічену тканину піддають не тільки гістопатологічному дослідженню, але й обов'язково аналізу на гормональні рецептори та онкомаркери.

Результати комплексу досліджень використовують як інформацію для побудови плану індивідуального системного лікування.

Лікування і результати

Неінвазивна карцинома

Стадія 0

Тотальна мастектомія була стандартом медичної допомоги у випадках неінвазивної внутріпротокової карциноми грудної залози з виживаністю приблизно в 98–100% випадків. Проте, оскільки було доведено, що при органозбережному лікуванні (ОЗЛ) інвазивного РГЗ результати виживаності пацієнток еквівалентні таким, як при мастектомії, консервативне лікування стало альтернативою для неінвазивних уражень.

Органозбережне лікування раку груді є стандартом протягом більше 25 років. Повне опромінення груді є невід'ємною частиною ОЗЛ раку після органозбережної хірургії. Променева терапія введена при розробці ОЗЛ з метою запобігання розвитку рецидиву із мікроскопічних залишків пухлини. Дослідження мастектомії показали, що мікроскопічні поширення пухлини в груді можуть сягати 2–4 см поза межі великої пухлини. Хірургія грудей із збереженням органа та наступним опроміненням перетворилася

на кращий стандарт медичної допомоги для більшості жінок зі стадією раку від 0 до II. Кумулятивний ризик місцевого рецидиву становить 1–1,5% на рік. Без післяопераційної ПТ частота місцевих рецидивів істотно зростає.

У 1991 р. Національний Інститут Здоров'я США рекомендував як консенсусне рішення наступні кроки лікування РГЗ зі збереженням органа: 1) місцеве висічення первинної пухлини з чистими краями; 2) висічення пахвових вузлів I–II рівня; 3) післяопераційна ПТ від 45 до 50 Гр.

Незважаючи на те, що майже в 75% нових діагностованих випадків раку груді може бути запропонованим ОЗЛ як альтернатива мастектомії, ця методика використовується недостатньо.

Тотальне опромінення груді при традиційній ПТ доставляється з двох протилежних тангенціальних полів, охоплює всю грудну залозу і може включати підлеглу частину стінки грудної клітки та нижню ділянку пахви. Для забезпечення однорідності дози у грудній залозі застосовують клиновидні блоки. Сумарна осередкова доза становить 45–50 Гр протягом 5 тижнів за 25 фракцій (або добових доз) при 1,8–2 Гр у кожній. Додаткове підсилювальне опромінення, обмежене місцем первинної пухлини, може бути надано в різних варіантах у межах 10–16 Гр за п'ять-вісім фракцій. Для планування ПТ використовується КТ, яка дозволяє чітко визначити межі легені та серця і уникнути опромінення цих критичних органів.

Запропоновано прискорене часткове опромінення грудей (ПЧОГ) – техніка, яка дозволяє опромінювати тільки ту частину груді, яка має найбільший ризик рецидиву раку, уникаючи зайвого опромінення нормальних частин паренхіми груді та регіонарних життєво важливих органів. Для здійснення ПЧОГ доступні кілька способів, кожен з яких використовується протягом певного часу після лампектомії. ПЧОГ скорочує традиційну шеститижневу ПТ до 5 днів при фракціонуванні двічі на день. Це особливо важливо для пацієнтів з обмеженим доступом до транспорту або тим, хто проживає в районах, де доступ до медичної допомоги обмежений.

Кандидатами для органозбережного лікування раку груді в першу чергу є жінки з однією невеликою пухлиною або з осередком мікрокальцифікатів обмеженої площі.

Застосування неоад'ювантної хемотерапії до ПТ стає рутинною практикою в лікуванні жінок, хворих на рак грудної залози ранньої стадії, яким

виконана органозбережна операція. Затримка ПТ на 12 тижнів для проведення хемотерапії не призводить до погіршення результату.

Протипоказаннями до ОЗЛ раку груді є розмір пухлини >4–5 см та багатоцентрове ураження. Відносним протипоказанням може стати очікуваний незадовільний косметичний результат (наприклад, пацієнтки з малими грудями і відносно великими пухлинами та пацієнтки з колагеновими судинними захворюваннями, такими як склеродермія або вовчак). Позитивний одинокий пахвовий лімфовузол не виключає можливості ОЗЛ (за винятком клінічного захворювання стадії N2).

Часточковий локальний рак (LCis) рекомендується обстежувати з увагою до обох грудей, оскільки ризик розвитку інвазивного раку однаковий для обох грудей. Біопсія контралатеральної залози не дає корисної інформації для визначення терапії. Тому лікувальні рекомендації передбачають ретельне обстеження обох грудей як альтернативу білатеральній мастектомії. Ретельне обстеження є варіантом, оскільки в переважної більшості пацієнток не буде знайдено інвазивного раку. Якщо ж інвазивний рак все ж буде виявлений, то це станеться на ранній стадії, до того ж за допомогою лише ретельного обстеження. Та все ж радикальне лікування з двосторонньою мастектомією в таких випадках дійсно надає кращий шанс запобігання розвитку інвазивного раку з тяжкими наслідками.

Лише обмежені дані є щодо органозбережного лікування ***хвороби Педжета***, тому мастектомія залишається стандартом для лікування цього ураження.

Ранні стадії раку грудної залози – Стадії I і II

Належним місцевим лікуванням раку грудної залози цих стадій є модифікована радикальна мастектомія і, для більшості пацієнтів, ОЗЛ із лампектомією, аксилярною дисекцією і радикальною ПТ. Синхронні або метахронні двосторонні карциноми груді так само з успіхом піддаються ОЗЛ. Повідомляється про користь ад'ювантної хемотерапії для пацієнтів з великими пухлинами.

Лампектомія – це видалення пухлини грудної залози і частково нормальних тканин, які її оточують. Якщо висхідна лампектомія виявляє мікроскопічні позитивні краї або якщо мамографія після біопсії демонструє залишкові мікрокальцинати, неодхідно виконати повторне висічення. Локальні позитивні мікроскопічні краї не впливають істотно на локальне управління,

але все ж у таких випадках більшість радіаційних онкологів використовує дещо вищу сумарну дозу опромінення (наприклад, 64–66 Гр проти 60 Гр).

Пахвова дисекція має як терапевтичне, так і прогностичне значення. Пахвовий рецидив рідко виникає у висіченій пахвовій западині. Пахвові висічення повинні включати рівні I і II (до медіального краю малого грудного м'яза). Включення у висічення рівня III значно збільшує ризик післяопераційного набряку плеча при тому, що за відсутності позитивних лімфовузлів на рівнях I або II мало шансів знайти їх на рівні III (<1%). Щонайменше 6, а переважно 10 або більше лімфатичних вузлів треба знайти, щоб оцінити стан вузлів.

Належне лікування за допомогою опромінювання вимагає адекватних полів опромінення з охопленням зони ризику й одночасною щадністю сусідніх нормальних тканин. Променева терапія зазвичай починається приблизно через 2–3 тижні після ексцизійної біопсії і пахвової дисекції, щоб забезпечити адекватне заживлення операційних ран і відновлення рухливості руки. Сумарна доза, зазвичай, становить 45–50 Гр при класичному фракціонуванні (1,8–2,0 Гр за фракцію, 5 фракцій на тиждень) через протилежні дотичні поля з використанням мегавольтного обладнання.

Ризик пізніх радіогенних ускладнень, таких як фіброз легені, серцево-судинні захворювання або вторинні ракові утвори зростає зі збільшенням дози опромінення органів ризику (ОР), і тому є обов'язковим селективне опромінення пухлини. Найпростішим способом захистити ОР під час ПТ раку груді є індивідуальне позиціонування пацієнта з належною іммобілізацією. Відмічено, що положення долілиць створює менші дози до ОР, таких як іпсилатеральна легеня і серце, з додатковою перевагою в поліпшенні однорідності дози. Цей спосіб позиціонування, як доведено, можливий навіть у пацієнтів з ожирінням і забезпечує аналогічні довгострокові результати лікування, як і зі стандартним положенням на спині.

Конформна ПТ раку груді здійснюється теж в положенні лежачи обличчям долі, щоб зменшити дозу опромінення іпсилатеральної легені. Проте може виникати занепокоєння, пов'язане з вищою неоднорідністю дози в мішені і збільшенням шкірної токсичності. Такі прблеми вирішуються застосуванням свинцевих клиноподібних блоків при традиційному опромінюванні або віртуальних їх аналогів при використанні новітніх методів планування і проведення опромінення.

Тривимірна конформна радіотерапія здійснюється фокусуванням струменя лінійного прискорювача на порожнині після лампектомії з окрайками шириною 1,0–1,5 см. Тривимірна конформна радіотерапія має значні переваги порівняно з традиційною променевою терапією.

Косметичний результат лікування залежить як від хірургічної техніки, так і техніки променевої терапії. Зазвичай косметичні результати вважаються прийнятними чи відмінними в 85–90% випадків. Пацієнти з ОЗЛ, до протоколу якого внесена системна одночасна до променевої терапії хемотерапія метотрексатом або адріаміцином, мають підвищений ризик розвитку пневмоніту і біднішого косметичного результату. З цієї причини в більшості установ хемотерапію проводять послідовно з іншими лікувальними модальностями, наприклад, хемотерапією, зразу по завершенні променевої терапії.

Ад'ювантна системна терапія (хемотерапія або гормональна терапія) рекомендується жінкам з позитивними лімфовузлами. Доведено, що вона надає поліпшення виживаності без ознак рецидиву. Комбінована хемотерапія ефективніша, ніж монотерапія. Тривале введення цитотоксичних засобів (8–24 міс) не дає переваги порівняно з більш коротким курсом.

В останні роки приділяється велика увага ролі ад'ювантної хемотерапії в жінок з негативними вузлами. Великі багатоцентрові дослідження засвідчили, що хемотерапія забезпечує поліпшення безрецидивного виживання або зниження частоти рецидивів у хворих з негативними естроген-рецепторними пухлинами. Проте багато з цих пацієнтів були б вилікувані за допомогою лише місцевого лікуванням без системної терапії. Отже, пацієнтів з високим ризиком, яким може принести користь ад'ювантна терапія, необхідно прискіпливо відбирати, щоб позбавити пацієнтів низького зиску від такого лікування. Встановлено кілька факторів для визначення таких пацієнток. Серед таких факторів: ДНК-плодія, відсоток клітин у S-фазі, вимірювання HER-2 онкогену і катепсину D (естроген-індукованої лізосомальної протеази). Ці фактори включені в сучасні протоколи лікування.

З іншого боку, до жінок з негативними вузлами групи «мінімальний чи низький ризик», яким немає необхідності в ад'ювантній терапії, віднесені пацієнтки з неінвазивним захворюванням, інвазивним раком 1 см у діаметрі або менше та пухлинами сприятливих гістологічних підтипів – трубчасті, колоїдні та папілярні.

Постмастектомічна променева терапія (ПМПТ) істотно знижує ризик локорегіонарного рецидиву та поліпшує хворобоспецифічну виживаність жінок високого ризику, хворих на рак груді ранньої стадії. Підтверджена також її важливість у підтримці оптимального локорегіонарного контролю у пацієнтів з локально поширеним захворюванням. Значення постмастектомічної ПТ у поєднанні з ад'ювантною хемотерапією було встановлене за допомогою трьох рандомізованих досліджень та двох мета-аналізів. Ці дані показали, що для правильно відібраних пацієнтів ПТ може покращити рівень місцевого та регіонарного контролю приблизно на 20%, а рівень виживання – на 10%. Загалом, відбір пацієнтів для постмастектомічної ПТ проводиться на підставі патанатомічної інформації про злоякісність хвороби. Для хворих, які отримали хірургічне втручання перед хемотерапією, постмастектомічне опромінення призначається тим, у кого є чотири або більше позитивних пахвових вузла або хто має клінічну стадію III чи пухлину T3.

Найвищий ризик локорегіонарного рецидиву мають пацієнти з пухлинами в діаметрі >5 см або з 4 чи більше позитивними лімфовузлами. Саме цій групі пацієнтів високого ризику обов'язково необхідна після мастектомії променева терапія.

Місцевопоширений рак грудної залози. Стадія III

Місцевопоширений рак грудної залози може бути розподілений на підгрупи: **операбельний** (T3), **неоперабельний** (T4, нерухомі вузли, надключичні вузли) і **запальний** (T4d). Мастектомія є стандартною початковою терапією в операбельних випадках. Післяопераційна ПТ обов'язкова для поліпшення місцевого і регіонарного управління. Системна хемотерапія нерідко є частиною лікування для T3 уражень через їх високий рівень ураження пахвових лімфовузлів.

Неоперабельний місцевопоширений рак лікується із застосуванням тільки променевої терапії, або передопераційної променевої терапії з наступною мастектомією, або комбінованої хемопроменевої терапії з подальшою мастектомією.

При використанні лише однієї променевої терапії сумарна доза має перевищувати 60 Гр, щоб досягти локального контролю.

Передопераційна ПТ надається в дозі 50 Гр протягом 5–6 тижнів. Низькі дози потенційно зменшують ускладнення. Додавання мастектомії покращує місцевий контроль приблизно до 85%, хоча п'ятирічна виживаність

залишається невтішною (приблизно 10–40%). Оскільки віддалені метастази є частими (70–80%), хемотерапія визнана істотною частиною терапії. Можливе використання передопераційної хемопроменевої терапії або тільки хемотерапії з метою досягнення резектабельності первинної пухлини.

Запальний рак грудної залози

Запальний рак грудної залози найтяжче піддається лікуванню. Застосування тільки променевої терапії або мастектомії дає низьке виживання на рівні <10–15% з високою швидкістю віддаленого метастазування (80%). З урахуванням високої швидкості появи віддалених метастазів наразі стандартом лікування є **індукційна хемотерапія**. Вона надає у 80–90% випадків швидкий відгук. Поєднання мастектомії і променевої терапії оптимізує місцевий контроль. Використання комбінованої терапії з індукційною хемотерапією, передопераційною ПТ, мастектомією і подальшою підтримувальною хемотерапією дає обнадійливіші результати з актуарною виживаністю 5 років у 59% пацієнтів і в 47% п'ятирічну безрецидивну виживаність.

Локорегіонарні рецидиви після мастектомії.

Ризик локорегіонарного рецидиву після мастектомії пов'язаний з початковим розміром пухлини, її злоякісністю, кількістю позитивних пахвових лімфатичних вузлів, віком хворої, типом проведеної хірургічної процедури, статусом гормональних рецепторів та застосуванням ад'ювантної гормональної терапії. Найчастішими місцями локорегіонарного рецидиву визнані стінка грудної клітки і надключичні лімфовузли. Рецидив зазвичай відбувається в межах 2 років після операції.

Стандартом лікування ізольованих локорегіонарних рецидивів є променева терапія. Оптимально пухлина повинна бути повністю видалена з допомогою **ексцизійної біопсії**. Вибіркове опромінення надключичного осередку або стінки грудної клітки зменшує подальші рецидиви в опромінених місцях. Пахву не слід розглядати як осередок подальшого рецидиву, і тому її не потрібно опромінювати. Крім того, опромінення пахви пов'язано з ризиком тяжкого ускладнення у вигляді набряку руки. Аналогічно, інтраторакальні лімфовузли є рідкісними ділянками метастазування і подальшого рецидиву і тому теж не потребують локального опромінення. Доза опромінення залежить від того, чи лікування проводиться як профілактичне (45–50 Гр протягом 5 тижнів) чи для лікування рецидиву. Мала маса пухлини

(<3 см) контролюється за опромінення в дозі 60–65 Гр, тоді як більші пухлини залишаються без відповіді при дозах вище 70 Гр.

Місцевий контроль після променевої терапії становить 40–60%, а з безрецидивним виживанням тільки в 20–25% випадків через розвиток віддалених метастазів. З цієї причини часто використовується на додаток до променевої терапії хемотерапія. Хемотерапія одна не є адекватним лікуванням локорегіонарного рецидиву. Існує дійсно сприятлива підгрупа пацієнтів із тривалим виживанням без ознак захворювання (>2 років) і невеликою масою ураження, яке повністю видаляється хірургічно, і цим, як вважається, забезпечується виживання без ознак захворювання. Оскільки місцеві рецидиви можуть викликати значні локальні проблеми із-за інфекції і кровотеч, тому променеву терапію слід розглядати для пацієнтів з розумно очікуваною виживаністю, навіть якщо присутнє метастатичне ураження.

Існують докази, що, в той час як лише одна ХТ не забезпечує адекватного місцевого контролю, поєднання ХТ і ПТ пов'язане з кращими показниками. Концепція ПТ: затримка її повинна бути коротою настільки, наскільки це розумно досяжно. Хоча ХТ може пригнічувати ріст місцевого субклінічного захворювання, не існує жодного способу дізнатися в конкретної хворої чи її пухлинні клітини реагують на ХТ-агент, який використовується.

Ускладнення

Органозбережне лікування. Гострі та хронічні ускладнення радикальної променевої терапії при органозбережному лікуванні грудей мінімальні та добре переносяться, коли використовуються коректні хірургічні та радіотерапевтичні методики. Одночасна хемотерапія (зокрема, адріаміцином або метотрексатом) пов'язана з погіршенням косметичного результату та підвищенням ризику пневмоніту.

Проте, численні дослідження щодо оцінки ролі ПТ при лікуванні раку груді показали, що пацієнтки, які отримують традиційну ПТ, мають вищу смертність від неспецифічних для раку судинних і кардіальних ускладнень, ніж пацієнтки, які не отримують ПТ. Встановлено збільшення частоти інсульту в пацієнток із раком груді порівнянно із загальним населенням. Проксимальна сонна артерія в надключичній ямці часто включається в зону опромінення у хворих на рак груді з позитивними вузлами.

Отже, дослідження показують, що пацієнтки з РГЗ ранніх стадій, які отримували сучасні методи органозбережної хірургії та ПТ, можуть мати підвищений ризик розвитку інсульту, але це підвищення ризику обнадійливо мале порівняно з ризиком рецидиву раку за відсутності ад'ювантного лікування.

Лікування сучасними променевими методами істотно зменшую ризик радіаційної судинної та серцевої травми.

Лімфедема

Два чинники, що впливають на ризик лімфедеми, – це обсяг пахвової хірургії та пахвової ПТ (доказовий рівень V). Хоча кожен з цих факторів окремо може створити ризик менш ніж у 10%, додатковий ризик може досягти 40% при повній пахвовій дисекції (I–III рівні лімфовузлів) та повному опроміненні пахви. Обмеження опромінення регіонарних полів лише надключичною ділянкою та вершиною пахви зменшує ризик (доказовий рівень V). Зменшує ризик також планування ПТ за даними КТ, яка дозволяє ідентифікувати ділянки позитивних вузлів та створювати конформні поля, що додатково знижує ризики ускладнень для плечей і надпліччя.

Пневмоніт і легеневий фіброз

Радіаційний пневмоніт (РП) пов'язаний з об'ємом опромінення легенів і хемотерапією. При опроміненні тільки дотичних полів частота РП не перевищує 0,2%, у порівнянні з 1,4% жінок, які отримують ПТ внутрігрудних вузлів. Застосування хемотерапії збільшує частоту РП до 3,3%, а при одночасній хемотерапії та ПТ частість ускладнення зростає до 8,8% (доказовий рівень V). Симптоми пневмоніту (кашель, незначна лихоманка, утруднене дихання) зустрічаються в 1% пацієнтів (зазвичай, через 2–6 місяців після завершення ПТ) і частішають при опроміненні надключичних і пахвових вузлів, особливо з одночасною хемотерапією.

Серцева токсичність

Радіаційно-асоційовані захворювання серця включають спектр клінічних діагнозів, зокрема перикардит, панкардит, кардіоміопатію та хворобу коронарних судин з ішемічною хворобою серця (ІХС), що має найбільше клінічне значення.

Післяопераційні ускладнення – гематоми, сероми чи інфекції можуть виникати після лампектомії груді або пахвової дисекції. У ході променевої

терапії тимчасові шкірні реакції є загальними і можуть варіювати від легкої еритеми до вологого дерматиту. Ці реакції ліквідуються місцевими заходами (наприклад, застосування крему для вологого дерматиту) і рідко змушують переривати опромінення. Після кількох тижнів лікування іноді спостерігається відчуття незначної втоми. Більшість пацієнтів у змозі підтримувати нормальний спосіб життя протягом усього курсу лікування.

Пізні реакції, вторинні по відношенню до променевої терапії, рідкість. Переломи ребер виникають приблизно в 1% випадків, і пацієнтки повинні бути попереджені, що перелом ребра не обов'язково є кістковим метастазом. Симптоми пневмоніту (кашель, незначна лихоманка, утруднене дихання) зустрічаються в 1% пацієнтів (зазвичай, через 2–6 міс після завершення ПТ) і частішають при опроміненні надключичних і пахвових вузлів, особливо з одночасною хемотерапією.

Післямастектомічна променева терапія. Ускладнення післяопераційної ПТ аналогічні таким, що виникають після радикального опромінення: можливий розвиток пневмоніту, переломів ребер і набряку руки.

Ризик другої злоякісної пухлини. При розгляді досліджень серед довгостроково живих пацієнток після застосування ПТ раку груді не знайдено переконливих доказів щодо збільшення ризику розвитку пухлини в контралатеральній залозі. Інші другі злоякісні пухлини рідкісні.

Підрозділ 7.5. РАК ЛЕГЕНІ, МЕЗОТЕЛІОМА І ТИМОМА

РАК ЛЕГЕНІ

Рак легені (РЛ) є однією з провідних причин смерті від раку як чоловіків, так і жінок у більшості країн світу, і тому він становить глобальний виклик охороні громадського здоров'я. За оцінками в усьому світі 2000 р. від РЛ померло 1,3 млн людей. Кількість випадків раку легені продовжує зростати, особливо серед жінок. У 2005 р. ймовірність розвитку раку легені становила один випадок серед 13 чоловіків і один серед 18 жінок. Ця частота включає в себе всіх людей, незалежно палили вони чи ні. РЛ був колись набагато більш поширений серед чоловіків, ніж жінок, але з 1970-х років захворюваність на рак легені серед жінок стала збільшуватись.

Рак легені виникає з бластотрансформованих епітеліальних клітин дихальних шляхів. Всесвітня організація охорони здоров'я поділяє рак легені на два основні класи, засновані на біології, терапії та прогнозі: ***недрібноклітинний рак легені*** (НДКРЛ) та ***дрібноклітинний рак легені*** (ДКРЛ). Профілактика експресії генів за допомогою мікрографів ДНК виявила ще три підтипи аденокарциноми легень: ***бронхіоїди***, ***сквамоїди*** та ***магноїди***. Ці підтипи корелюють із виживаністю та метастастазуванням. Пухлини бронхіоїдної підгрупи пов'язані зі збільшеною виживаністю при діагностиці на ранніх стадіях, тоді як сквамоїдні пухлини пов'язані зі збільшеною виживаністю при поширеному захворюванні. Приблизно 80% випадків раку легені є НДКРЛ, причому аденокарцинома є домінантним гістопатологічним підтипом. Гістопатологія та клінічна стадія визначають підходи до лікування. Приблизно лише 20% виявляється на ранніх стадіях НДКРЛ, а переважна більшість – на більш пізніх стадіях, що створює значні труднощі в лікуванні цього захворювання.

Виникнення раку легені у віці до 40 років рідкісне. Його частота збільшується поступово від 40 до 80 років. Однак пацієнти з вірусом імунодефіциту мають підвищений ризик розвитку раку легені, і у них рак може розвинутися в більш молодому віці. Крім імунодефіциту, внутрішніми факторами ризику виникнення РЛ є порушення ендокринної діяльності й

обміну речовин та генетична схильність й інволютивні процеси. Оскільки легені є органом дихання, вочевидь, що з повітрям в них надходять всілякі його забруднювачі, серед яких можуть бути різноманітні канцерогени різної «сили». Найбільший ризик індукції РЛ становлять такі забруднювачі як азбест, асфальтний пил, радон та інші радіонукліди, тютюновий дим (особливо при «пасивному палінні»), канцерогенні вуглеводні, нікель, хром тощо.

Незважаючи на успіхи в діагностиці та терапії п'ятирічна виживаність пацієнтів з НДКРЛ у Сполучених Штатах за останні 20 років зросла з 14,5% лише до 16,3%. У момент постановки діагнозу НДКРЛ наразі приблизно в 52% пацієнтів наявні метастази, регіонарне поширення яких констатується приблизно в 39%, а локальні діагностуються тільки в 13% пацієнтів.

Загальна п'ятирічна виживаність для всіх випадків раку легенів надто низька і становить менше 5%. Більшість локалізованих пухлин не викликає жодних симптомів, тому захворювання, зазвичай, діагностується на пізніх стадіях, коли прогноз поганий. На відміну від цього, рівень п'ятирічної виживаності у пацієнтів з НДКРЛ ІА, який був патоморфологічно підтверджений і хірургічно видалений, може перевищувати 83%.

Оскільки в усіх пацієнтів, за винятком з ранніми стадіями резектабельних уражень, прогноз поганий, бронхогенна карцинома наразі є слушним предметом інтенсивних клінічних досліджень по всьому світу. Найбільше досліджень присячено пошуку найкращих варіантів ефективного скринінгу раку легенів. Хоча рентгенографія на сьогоднішній день є найбільш поширеною технікою діагностики захворювань, зокрема і легень, чітко доведена низька чутливість та специфічність рентгенографії грудної клітки у виявлені раку легені на ранній виліковній стадії, що призодить до надто високої частоти хибнонегативних діагнозів із втратою часу для ефективного лікування. В цілому в радіологічній практиці бронхогенні карциноми пропускаються на рентгенограмах грудної клітки (тобто непомічене ураження бачать заднім числом) в 19% випадків. Цей показник варіює від 12% до 90% залежно від дизайну радіологічного дослідження. Високий відсоток ракових пухлин (54–90%) середнього і великого розміру (13–16 мм) пропускається в основному із-за суперпозиції нормальних структур, таких як кістки, великі судини воріт і серце. Пропущений при рентгенографії грудної клітки НДКРЛ прогресує, особливо якщо між обстеженнями проходить кілька років.

Патоморфологія

У 20% хворих на РЛ пухлина має дрібноклітинну гістопатологію, а решта 80% становить недрібноклітинний рак з гістологічним поділом на ***плоскоклітинний***, ***великоклітинний***, ***аденокарциному*** і ***невизначений***. Біологія ДКРЛ і, відповідно, клінічний підхід до його лікування істотно відрізняються від НДКРЛ. І патологоанатоми, і клініцисти мають серйозну задачу чітко розпізнавати морфологічний дрібноклітинний варіант раку легенів, оскільки він пов'язаний з поганим прогнозом.

Виявлено вищу частоту аденокарцином і меншу плоскоклітинного раку як серед операбельних, так і неоперабельних хворих. ***Бронхоальвеолярний рак*** є відносно рідкісним і класифікується як різновид аденокарциноми.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини або існування пухлини підтверджене лише наявністю злоякісних клітин у мокротинні або змивах з бронхів, але не візуалізується радіологічними методами чи при бронхоскопії

T0 Первинна пухлина не визначається

Tis Carcinoma in situ

T1 Пухлина 3 см, оточена легеневою тканиною або вісцеральною плеврою, без ендоскопічних даних, що вказують на інфільтрацію головного бронха

T2 Пухлина має будь-яку з таких характеристик розмірів чи поширення:

- розмір понад 3 см
- пухлина переходить на головний бронх дистальніше від біфуркаційного кіля головних бронхів на відстані 2 см і більше
- пухлина інфільтрує вісцеральну плевру
- супутній ателектаз або обструктивна пневмонія, що поширюється на корінь, але не захоплює всю легеню

T3 Пухлина будь-якого розміру з прямою інфільтрацією однієї з таких анатомічних структур: грудної стінки (включно з пухлинами верхньої борозни), діафрагми, медіастинальної плеври, парієтального перикарда або пухлина переходить

на головний бронх на відстані менше 2 см до кіля біфуркації трахеї* (але кіль не уражено), або тотальний ателектаз чи обструктивна пневмонія всієї легені

T4 Пухлина будь-якого розміру з інфільтрацією однієї з таких анатомічних структур: середостіння, серця, великих магістральних судин, трахеї, стравоходу, тіла хребців, біфуркаційного кіля або окремий вузол(и) пухлини в тій самій частці, або плевральний ексудат із наявністю ракових клітин в ньому**

*Нетипове поверхневе поширення пухлини будь-якого розміру з інвазивним компонентом, обмеженим стінкою бронха, яке може переходити проксимально на головний бронх, також класифікується як T1.

** Більшість випадків плеврального випоту при раку легенів спричинено пухлиною. У частини пацієнтів, однак, численні цитологічні дослідження плевральної рідини негативні, а випіт не є геморагічним і не має характер ексудату. Якщо ці ознаки і клінічні дані заперечують зв'язок випоту і пухлини, то випіт не повинний враховуватися як фактор стадіювання і пухлина класифікується як T1, T2 чи T3.

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є інтраторакальні, прескаленні та надключичні.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів

N1 Ураження перибронхіальних і/або лімфовузлів кореня легені і внутрілегеневих на боці ураження, зокрема з безпосереднім поширенням пухлини на лімфовузли

N2 Ураження одного або кількох лімфовузлів середостіння на боці ураження і/або біфуркаційних

N3 Ураження одного або кількох контралатеральних вузлів середостіння, контралатеральних вузлів кореня або прескаленних чи надключичних на боці ураження або протилежних

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів

M0 Віддалені метастази не визначаються

M1 Наявні віддалені метастази, зокрема окремий вузол чи вузли в іншій частці легені (на боці ураження чи протилежному).

Групування за стадіями			
Occult carcinoma	TX	N0	M0
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія IA	T1	N0	M0
Стадія IB	T2	N0	M0
Стадія IIA	T1	N1	M0
Стадія IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадія IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Стадія IIIB	будь-яке T	N3	M0
	T4	будь-яке N	M0
Стадія IV	будь-яке T	будь-яке N	M1

Клінічні особливості

Інтраторакальні маси можуть досягати великих розмірів до появи симптомів. Зростання інтраторакальної пухлини може проявлятися симптомами кашлю, кровохаркання, стридора, задишки, болю у грудях чи хрипоти. Синдром верхньої порожнистої вени виявляється в поєднанні із залученням верхного середостіння, а синдром Пенкоста при розповсюдженні пухлини через верхню борозну в плечове сплетіння або/та ланцюг симпатичної нервової системи. Метастатичне ураження скелетної або нервової системи також може викликати симптоми. Спостерігаються паранеопластичні синдроми, особливо при дрібноклітинному раку, зокрема мозочкова дегенерація, дерматоміозит, синдром Кушинга і карциноїдний синдром.

За клінічними ознаками виділяють ***периферичний РЛ***. Це рак, який виникає з дрібних бронхів і бронхіол. Розрізняють три його форми: ***вузловий рак, рак верхівки легені (рак Пенкоста) і пневмонієподібний рак***.

У цілому периферичний РЛ клінічно проявляє себе також пізно – тільки після проростання у великі бронхи, плевру та інші структури. Його перші симптоми – задишка і біль у грудній клітці. Тяжкість задишки прямо пропорційна обсягу ураженої легеневої тканини і наявності здавлення пухлиною судин середостіння. Задишку діагностують у половини онкохворих, у 10% з них – це ранній симптом. Болі зустічаються в 30–50% хворих. Вони постійні або нападоподібні, не пов’язані з диханням. Зазвичай біль турбує

на стороні пухлини. Проростання новоутвором великого бронха супроводжується кровохарканням, але воно, як і синдром загальної інтоксикації, розвивається пізніше.

Рак Пенкоста (Pancoast, 1875–1939, американський рентгенолог) уражає верхівку легені, на пізніх стадіях залучаючи до процесу плечове і шийне нервові сплетіння, а іноді – ребра і хребет, що проявляється тріадою:

• деструкція верхівки легені;

• синдром Бернара–Горнера (птоз, міоз, енофтальм і порушення потовиділення половини тіла на стороні ураження);

• надключичний біль на стороні ураження (спочатку нападоподібний, потім постійний та інтенсивний); іррадіює вздовж нервів руки, супроводжуючись онімінням пальців і їх парезом; при натисканні біль посилюється.

Рентгенологічно виявляють деструкцію 1–3-го ребер і поперечних відростків IV–VII шийних і I–III грудних хребців, деформацію грудної клітки. Тріада Пенкоста неспецифічна. Вона зустрічається і при ехінококовій кісті в легені, пухлинах середостіння, плеври, лімфогранулематозі, туберкульозі.

Пневмонієподібний рак легені розвивається як результат обсіменіння злоякісними клітинами частки легені або при одночасному виникненні безлічі пухлинних осередків і їх подальше злиття в єдиний інфільтрат. Гістологічно це завжди аденокарцинома. Спочатку виникає сухий кашель, який з часом переходить у вологий з рясним відділенням пінистого мокротиння. Після приєднання інфекції виникає типова рецидивна пневмонія з синдромом інтоксикації.

Вузловий рак виходить із термінального бронха. Клінічно проявляється при проростанні тканин оточення болями, задишкою, кашлем, кровохарканням, ціанозом, недостатністю правого серця. Можливе проростання пухлиною легеневих судин.

Ведення хворого

При підозрі (за скаргами, симптомами чи результатами радіологічних обстежень пацієнта) діагнозу бронхогенної карциноми необхідно отримати гістопатологічне підтвердження злоякісної пухлини. Лікування ДКРЛ будь-якої стадії істотно відрізняється від лікування НДКРЛ, тому гістологічне диференціювання повинно бути проведено бездоганно. Гістологічний матеріал для аналізу може бути отриманий шляхом послідовного збору мокротиння (для цитологічного дослідження), фібробронхоскопічної біопсії або

цитологічного зіскоблювання ендобронхіальної пухлини, трансторакальної аспіраційної біопсії периферичних уражень легені, медіастинотомії (процедура Чемберлена), медіастиноскопії чи біопсії скалених вузлів. Інша частина оцінки стану кожного пацієнта робиться відповідно до типу пухлинних клітин, результатів фізикального і неврологічного обстеження, клінічних ознак, потенційної операбельності і біохімічного профілю сироватки крові.

Рентгенографія грудної клітки. Результати досліджень показали, що на видимість ураження на звичайних рентгенограмах грудної клітки впливає розмір пухлини та характеристики її меж. Пухлини з погано видимими межами виявити важче, ніж ті, що мають різко визначені межі.

КТ грудної клітки та верхньої частини черева наразі вважається стандартом радіологічної оцінки цих регіонів до прийняття будь-яких терапевтичних рішень. Часто необхідно проводити процедуру хірургічного втручання в середостінні, такого як медіастиноскопія чи медіастинотомія, коли лікувальне рішення базується на точному знанні стану вузлів. КТ сканування середостіння також може забезпечити радіаційного онколога цінною інформацією щодо просторового взаємозв'язку пухлини і лімфатичних вузлів середостіння та радіочутливих нормальних структур, таких як спинний мозок або серце.

Повідомляється про переваги тонкозрізової КТ у виявленні дрібних периферичних раків легені, зокрема локалізованої бронхіолоальвеолярної карциноми (БАК), яка має гарний прогноз після лікування.

Радіонуклідне сканування кісток і КТ або МРТ головного мозку вважаються стандартом в оцінці будь-якого пацієнта з ДКРЛ. У таких пацієнтів зазвичай виконується аспіраційна бі опсія кісткового мозку, яка дає позитивний результат в 15–20% випадків.

Лікування і результати

Наразі не існує певно обґрунтованих протоколів лікування РЛ, які можна було б вважати стандартом.

Недрібноклітинний рак легенів

Стадія I. Лікуванням вибору при клінічній стадії I НДКРЛ є повна хірургічна резекція пухлини з екстенсивним відбором зразків лімфовузлів або дисекція лімфовузлів для стадіювання. При такій резекції повинна видалятися мінімальна кількість нормальної функціональної тканини легені, що тільки забезпечувало б адекватні хірургічні окрайки. Звичайні процеду-

ри при операбельному раку легені включають бічний торакотомічний підхід до лобектомії, білобектомії або пневмонектомії.

У пацієнтів з легеневою функцією в межах норми та чітко локалізованим периферичним ураженням можуть бути цілющими клиноподібна резекція або часткова лобектомія. У пацієнтів з резектованим НДКРЛ патанатомічної стадії I шанс безрецидивної п'ятирічної виживаності становить від 50 до 80%.

На підставі п'ятирічних термінів подальшого спостереження в останніх дослідженнях ад'ювантна хемотерапія на основі цисплатину в даний час рекомендується після повної хірургічної резекції пацієнтам з НДКРЛ.

Стадія II. Як і у випадках стадії I, оптимальне лікування починається з хірургічного стадіювання і резекції пухлинної маси. Стандартне післяопераційне лікування складається з опромінення середостіння і воріт легені в дозах 50–55 Гр. Результати лікування для клінічної стадії II з гіпефракціонованою ПТ обмежені. Середній час виживаності (СЧВ) пацієнтів з цією стадією становить 19 міс.

Стадія III. Променева терапія. СЧВ та дворічна виживаність невідібраних пацієнтів з клінічною стадією III НДКРЛ становить від 9 до 13 місяців та 10–20%, відповідно. Коли відбираються пацієнти тільки амбулаторні та з мінімальною пов'язаною з хворобою втратою ваги, СЧВ становить 12–16 міс, а дворічна виживаність – 20–30%.

Стадія III. Хемотерапія та радіаційна терапія. У ряді досліджень встановлено, що додавання цисплатинової хемотерапії до торакальної ПТ надає переваги у виживанні. Поліпшення показників виживання при одночасному застосуванні індукційної хемотерапії зумовлюється зменшенням виявлених віддалених метастазів, тоді як перевага виживання, що спостерігається при щоденній низькій дозі цисплатину одночасно з торакальною ПТ, пов'язана з поліпшенням локорегіонарного контролю пухлини. Можливо, що одночасне введення цисплатину з ПТ посилює реакцію пухлини на лікування, стримуючи прогресування мікрометастазів.

Передопераційна хемотерапія та радіаційна терапія. Показано, що відібрані пацієнти з клінічною стадією III НДКРЛ мають як анатомічну, так і прогностичну характеристику бути «біологічно операбельними». Цей термін означає, що повне радикальне хірургічне висічення пухлинної маси не обов'язково завершиться раннім розвитком метастазів. Така філософія

призвела до прийняття більш агресивних хірургічних підходів, зокрема, резекції стінки грудної клітки, трахеальної манжетної пульмонектомії та інших бронхопластичних процедур. Оскільки частота можливості резекції відібраних пацієнтів з видимою медіастинальною аденопатією на рентгенограмах грудної клітки становить лише 10–15%, зусилля з поліпшення операбельності включають передопераційну хемотерапію та/або ПТ. Повідомляється про підвищення резектабельності до 50–70% з покращанням показників довготривалого виживання.

Післяопераційна радіаційна терапія. Для пацієнтів з повною резекцією пухлини патанатомічної стадії IIIA в стандартне лікування включають післяопераційну ПТ. У хворих на плоскоклітинну карциному стадії IIIA локальний контроль та безрецидивне виживання становлять 33%, що свідчить на користь післяопераційної ПТ.

Дрібноклітинний рак легенів

Обмежена стадія ДКРЛ. Стандартною терапією обмеженої стадії ДКРЛ визнана одночасна поліхемотерапія цисплатином і грудним опроміненням. Довено підвищення виживаності при застосуванні грудної ПТ з одночасною хемотерапією порівняно з лише хемотерапією чи при затримці ПТ. За такою схемою СЧВ збільшується з 12–14 до 24 міс. При традиційній ПТ доставляється сумарна доза від 45 до 55 Гр фракціями 1,8–2,0 Гр. При застосуванні прискореного гіперфракціонування з хемотерапією цисплатином та етопозидом трирічна виживаність без рецидиву становить 48%.

Поширена стадія ДКРЛ. Застосування ПТ при поширеній стадії ДКРЛ зазвичай обмежується паліативним опроміненням, оскільки переважна ділянка ураження є інтраторакальною.

Профілактичне черепне опромінення. Головний мозок і його оболонки вважаються потенційною «схованкою» від хемотерапії окультного ДКРЛ. Внутрічерепні рецидиви виникають у 20–30% пацієнтів, які не отримали профілактичну терапію. Тому пацієнтам як з обмеженим, так і поширеним ДКРЛ проводять профілактичне черепне опромінення після прояву повної відповіді первинного осередка хвороби на індукційну терапію. Рекомендована сумарна доза становить 25 Гр при 2,5 Гр за фракцію, доставлених на весь мозок. Хоча виникають помірні нейропсихологічні наслідки такої терапії, потенційна користь запобігання рецидиву захворювання в мозку, ймовірно, перевершує будь-яку потенційну нейротоксичність.

Периферичний рак легені

Основним методом лікування периферичного раку легені залишається хірургічний. Практично оперують не більше 20% хворих через такі протипоказання:

- занедбаність процесу (до 40%);
- низькі резерви організму (виснаженість, супутні хвороби тощо) і/або похилий вік;
- відмова пацієнта (до 40%).

За показаннями застосовують:

- пневмонектомію (периферичний рак зі значним ураженням другої частки);
- резекцію частини легені (периферичний рак частки з можливими одиничними метастазами в бронхопульмональні лімфовузли).

Резекцію трахеї з великими бронхами і ендоскопічні операції при периферичному раку легень практично не застосовують.

Променеву терапію проводять у комплексі комбінованого радикального лікування і, як самостійний метод, паліативного. При периферичному раку, коли значна частина пухлинного вузла віддалена від кореня легені, опромінюють двома обсягами (на первинний осередок і на ділянку регіонарного метастазування).

Хемотерапію, як компонент комбінованого лікування, призначають до і після операції, з метою зменшити пухлину і уникнути обсіменіння. Застосовують: циклофосфан, метотрексат, вінкристин, фосфамід та ін.

Після радикальних операцій і ад'ювантної комбінованої терапії більше 5 років живуть: при I стадії – 61,4%, II – 43,5%, III – 19,6% пацієнтів.

Полегшення симптомів променевою терапією

Здатність ПТ зменшувати або усувати тривожні чи небезпечні для життя симптоми інтраторакальної пухлини добре відома. Кровохаркання, болі у грудній клітці, синдром верхньої порожнистої вени, обструкція дихальних шляхів та задишка в понад 80% пацієнтів утамовуються променевою терапією з різними схемами фракціонування. Обструктивний ателектаз поліпшується у 25% хворих за допомогою зовнішнього опромінення, а більше покращання може надати ендобронхіальна брахітерапія.

Сиплість голосу через параліч голосових складок, спричиненого ураженням зворотного ларингеального нерва, полегшується тільки в поодиноких випадках.

Ускладнення лікування

Гострі реакції

1. ***Езофагіт***. Стравохід становить структуру, ймовірно, найбільш схильну до виникнення гострої реакції на торакальну ПТ. Дисфагія зазвичай починається на третій тиждень лікування і полегшується в'язким лідокаїном, суспензією карафату та системними знеболювальними препаратами. Іноді дисфагія посилюється розвитком моніліозної інфекції в стравоході, що вимагає лікування антигрибковими засобами. Езофагіт зазвичай більш серйозний, якщо хворий отримує одночасно хемотерапію, особливо 5-фторурацилом.

2. Застосування для лікування місцевопоширеного НДКРЛ хемотерапії з бевацизумабом може призвести до виникнення ***трахео-езофагеальної нориці*** та пов'язаних з нею захворюваності і смерті.

3. ***Дерматит***. Іноді спостерігаються свербляча еритема та суха чи волога десквамація. У таких випадках буває достатньо застосувати догляд за шкірою звичайними засобами. Більш важкою реакція може бути при одночасній хемотерапії, особливо адріаміцином.

Підгострі та хронічні реакції

1. ***Радіаційний пневмоніт.*** Клінічно значущий радіаційний пневмоніт (РП) зустрічається приблизно у 5–50% і 5–10% пацієнтів, опромінених при раку легені і медіастинальних лімфовузлах, відповідно, і є одним із найбільш поширених клінічних ускладнень у цих пацієнтів. Ризик РП обмежує дозу в деяких випадках і може, таким чином, ускладнити контроль пухлини. Велика частина пацієнтів відчувають субклінічні ПТ-індуковані ушкодження (наприклад, скорочення тестів функції легенів і/або радіологічні зміни), які можуть стати хронічними.

Клінічний синдром РП складається з кашлю, субфебрильної температури, задишки, тахіпное та вздуття грудної клітки. Діагноз РП має бути виключеним, якщо встановлюється інфекційна або злоякісна етіологія запалення легені. Рентгенологічна картина радіаційного пневмоніту має вигляд інфільтрату з нечіткими краями саме в осередку поля ПТ. Часовий інтервал між завершенням ПТ і розвитком радіаційного пневмоніту залежить від опроміненого об'єму легені, величини фракційної та загальної дози опромінення і використання певних хемотерапевтичних засобів та кортикостероїдів.

Лікування синдрому складається з необхідного додаткового кисню, повільного скорочення дози стероїдів та застосування відповідних антибіотиків.

2. ***Радіаційний фіброз***. Це радіологічна знахідка, яка розвивається протягом року по закінченні ПТ, може бути без асоційованих симптомів. Дві головні ознаки – ретракція залученої частки легені і підйом відповідного купола діафрагми.

3. ***Стриктура стравоходу***. Може виникнути як затримане ускладнення високої дози медіастинальної ПТ. Необхідно виключити рецидив пухлини шляхом ендоскопії.

4. ***Перикардит***. Констриктивний перикардит може статися через місяці і навіть роки після опромінення великого об'єму серця. Якщо є значна гемодинамічна проблема, може знадобитися хірургічне лікування.

5. ***Поперечний мієліт спинного мозку***. Це ускладнення буває рідкісним, якщо доза ПТ на спинний мозок обмежена 40 Гр або менше зі стандартним фракціонуванням.

МЕЗОТЕЛІОМА

Мезотеліома може виникати з плеври, очеревини, перикарда або оболонки яєчка. Плевральні мезотеліоми становлять близько 70% таких пухлин. Частота пухлини в загальній популяції становить 0,01%, збільшуючись до 3% при експозиції азбесту.

Патоморфологія та клінічні особливості

Мезотеліома, що зустрічається в локалізованій солітарній формі у 25% випадків, гістологічно доброякісна. Решту випадків становить дифузний злоякісний тип. Поділяється на три гістологічні підтипи: епітеліальний, фіброзний і змішаний. Клінічними ознаками злоякісної мезотеліоми є рецидивний плевральний випіт, задишка та біль у грудній клітці.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини

T0 Первинна пухлина не визначається

T1 Пухлина поширюється на парієтальну плевру з боку ураження з осередковим ураженням вісцеральної плеври або без нього

T1a Пухлина поширюється на парієтальну (медіастинальну, діафрагмальну) плевру з боку ураження без осередкового ураження вісцеральної плеври

T1b Пухлина поширюється на парієтальну (медіастинальну, діафрагмальну) плевру з боку ураження з осередковим ураженням вісцеральної плеври

T2 Пухлина поширюється на будь-яку парієтальну плевру з боку ураження і є принаймні одна з таких ознак:
- зливна пухлина вісцеральної плеври (включаючи борозну)
- проростання в діафрагмальний м'яз
- проростання в паренхіму легені

T3 Пухлина поширюється на будь-яку парієтальну плевру з боку ураження і є принаймні одна з таких ознак:
- проростання в ендоторакальну фасцію
- проростання в жирову тканину середостіння
- окремий осередок пухлини, який поширюється на м'які тканини грудної клітки
- нетрансмуральне ураження перикарда

T4 Пухлина поширюється на будь-яку парієтальну плевру з боку ураження і є принаймні одна з таких ознак:
- дифузне або багатоосередкове ураження пухлиною, яке поширюється на м'які тканини грудної клітки і будь-яке ребро
- поширення через діафраму на перитонеум
- ураження будь-якого органа (органів) середостіння
- безпосереднє поширення на контралатеральну плевру
- проростання в хребець
- поширення на внутрішню поверхню перикарда
- перикардіальний випіт з позитивною цитологією
- інвазія в міокард
- поширення на брахіальне сплетіння

Регіонарні лімфатичні вузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є інтраторакальні, скаленні та надключичні.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів

N1 Метастази в лімфовузол(вузли) з боку ураження: бронхопульмональні і/або кореня легені

N2 Метастази в лімфовузол(вузли): під кілем трахеї і/або внутрігрудні чи медіастинальні з боку ураження

N3 Метастази в контралатеральні лімфовузли середостіння, внутрігрудні, кореня легені і/або скаленні чи надключичні (з боку ураження або контралатеральні) лімфовузли

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів

M0 Віддалені метастази не визначаються

M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1,T2	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
Стадія IV	будь-яке T	N3	M0
	T4	будь-яке N	M0
	будь-яке T	будь-яке N	M1

Ведення хворого

Радіологічні зображення відіграють істотну роль в оцінці злоякісної мезотеліоми плеври (ЗМП). Комп'ютерна томографія – це основна візуалізаційна модальність, яка використовується для первинного виявлення та ідентифікації ЗМП. КТ-сканування допомагає визначити плевральну масу та кальцифіковані плевральні бляшки.

МР-зображання і позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) – модальності, які можуть забезпечити додаткову важливу діагностичну та прогностичну інформацію, що необхідна для окреслення ступеня тяжкості захворювання і можливості хірургічного лікування. Використання МР-зображень, що виконуються з різними імпульсними послідовностями та контрастним матеріалом на основі гадолінію, може покращити виявлення поширення пухлини,

особливо до судин та діафрагми. ПЕТ забезпечує як анатомічну, так і метаболічну інформацію, особливо у випадках екстраторакального та медіастинального метастатичного поширення. Кожна модальність зображання має свої переваги та обмеження, але їх комбіноване використання має вирішальне значення для визначення найбільш доцільних варіантів лікування для пацієнтів з ЗМП.

Гістологічний діагноз потребує відкритої біопсії, тому що діагноз за цитологією плевральної рідини або закритої голкової біопсії непевний.

Незважаючи на те, що радіологічні зображення залишаються основою для неінвазивної діагностики злоякісної мезотеліоми, з'явилося кілька сироваткових та генетичних маркерів, а також імуномаркерів для сприяння постановці вірного діагнозу. Зв'язуваний із мезотеліном сироватковий протеїн є розчинною формою мезотеліну, яка, як встановлено, підвищена у 84% пацієнтів зі злоякісною мезотеліомою та менш ніж у 2% з іншими легеневими або плевральними захворювання. Це найкраще використовувати як доповнення до цитопатологічного та гістопатологічного дослідження при діагностиці злоякісної мезотеліоми. Встановлено, що рівні серологічного мезотеліну, зв'язаного з білком, зростають з прогресуванням захворювання і зменшуються з регресією або резекцією пухлини, що може стати фактором моніторингу реакції на лікування. CA-125, CA-15-5 та гіалуронова кислота також досліджуються як можливі маркери сироватки для злоякісної мезотеліоми.

Лікування та результати

Для локалізованого ураження може бути цілющою операція. При більш поширених ураженнях іноді проводять радикальну плевректомію або плевропневмонектомію з або без діаграфмальної резекції. Незважаючи на те, що існують довгостроково живі люди, користь для виживаності післяопераційної ПТ невизначена. Для пацієнтів з нерезектованим ураженням опромінення може надати ефективну паліативну допомогу при болю та/або задишці.

Оцінена активність цисплатину та вінорельбіну в пацієнтів, що раніше не лікувалися, із гістологічно підтвердженою неоперабельною злоякісною мезотеліомю з нормальною функцією органів. Лікування проводиться вінорельбіном 25 мг/м^2 внутрівенно щотижня та цисплатином 100 мг/м^2 кожні

4 тижні з гідратацією та стандартним профілактичним протиблювотним лікуванням. Токсичність лікування проявлялася лейкоцитопенією (48%), нудотою (13%), нейротоксичністю (11%), нефротоксичністю (4%) та іншими проявами (9%). Смертей від токсичності не буває. Середнє число циклів чотири. Частка живих пацієнтів на 1-й, 2-й і 3-й роки становить відповідно 61%, 31% і 4%. Цисплатин вінорельбіном є високоактивним режимом для лікування ЗМП з показниками відповіді на лікування та виживання вищими порівняно з найбільш активними іншими схемами.

ТИМОМА

Тимоми є епітеліальними новоутворами тимуса. Передній верхній відділ середостіння є найбільш частим місцем первинних новоутворів або кіст. Серед них тимома є найпоширенішим первинним новоутвором. Пухлина може бути повністю інкапсульована або проявляти різні ступені вторгнення в сусідні структури. Виникає в чоловіків і жінок приблизно з однаковою частотою. Більшість пацієнтів – дорослі у віці понад 40 років, а 70% пухлин зустрічаються на 5-й і 6-й декадах життя. У молодих людей тимома буває рідше і дуже рідко у дітей.

Патоморфологія

Тимоми є первинними епітеліальними новоутворами, які можуть бути повністю інкапсульованими. Інкапсульовані тимоми обмежені товстою волокнистою капсулою. Інвазивні тимоми гістологічно ідентичні інкапсульованим, але мають мікроскопічні ознаки росту поза пухлинною капсулою. Оскільки гістологічні ознаки злоякісності (наприклад, висока мітотична активність, виражені ядерця та ядерна гіперхромія) відсутні, термін «інвазивна тимома» є переважнішим, ніж назва «злоякісна тимома». Термін «злоякісна» використовувався раніше, але наразі не вживається через плутанину з існуючою карциномою тимуса.

Гістопатологічно тимоми класифікуються за переважаючим типом клітин: ***двофазні тимоми*** (епітеліальні та лімфоїдні елементи присутні приблизно в рівних кількостях), ***переважно лімфоцитарні тимоми*** (принаймні, дві третини клітин – лімфоцити), ***переважно епітеліальні тимоми*** (принаймні дві третини клітин епітеліальні).

Двофазні тимоми найпоширеніші. При малих збільшеннях видно, що ці тимоми містять суміш лімфоїдних і епітеліальних клітин, розташованих доль-

ками. Дольки відокремлюються товстими волокнистими смугами, які часто супроводжують пухлинну капсулу, що може бути кальцифікованою.

Епітеліальний компонент складається з полігональних клітин із прозорою цитоплазмою і одиночними круглими до овального ядрами. Лімфоїдні клітини – малі зрілі лімфоцити з невеликими темними ядрами та мізерною цитоплазмою. Мітози можуть спостерігатися в лімфоїдному компоненті.

Лімфоцитарні тимоми необхідно відрізняти від добре диференційованих лімфоцитарних лімфом, але це може бути складною справою, коли біоптат невеликий. Проте наявність товстої капсули, фіброзних смуг або кальцифікованої капсули надає можливість експерту встановити правильний діагноз лімфоцитарної тимоми.

Переважно епітеліальні тимоми є найменш частим типом. Вони можуть складатися з класичних епітеліальних клітин з численними тонкостінними кровоносними судинами, що імітує судинну або фіброгістіоцитарну пухлину. Такі тимоми називаються веретеноклітинними. Може бути важким розмежування цього варіанта тимоми та фіброгістіоцитарної пухлини, або гемангіопеніцитоми. Імуногістохімічні методи та особливо електронна мікроскопія допомагають встановити правильний діагноз.

Клінічні особливості

Приблизно 50% тимом виявляються випадково в безсимптомних осіб через рентгенографію грудної клітки, зроблену з інших причин. У 25–30% випадків у пацієнтів присутні ознаки і симптоми, пов’язані зі стисненням сусідніх структур середостіння. Стиснення трахеї, зворотного гортанного нерва, стравоходу може викликати кашель, задишку, біль, респіраторну інфекцію, хрипкість або дисфагію. Пацієнти можуть мати симптоми та ознаки, пов’язані з вторгненням пухлини в сусідні кардіоваскулярні структури, такі як синдром верхньої порожнистої вени. Рідко може настати раптова серцева смерть, яка, як вважається, є вторинною до компресії пухлиною правого передсердя.

Майже 10% пацієнтів з міастенією мають тимому, а у хворих на тимому в 30–50% випадків виникає міастенія. У пацієнтів з тимомою можуть виникати інші системні порушення, такі як аплазія червоного ростка кісткового мозку, ендокринні розлади, гіпогамаглобулінемія, шкірні розлади та порушення сполучної тканини. Ці пов’язані стани називають паратимічними синдромами, і зустрічаються вони приблизно в 40% пацієнтів з тимомою.

Разом з тимомою можуть також виникати первинні злоякісні новоутвори.

Встановлено зв'язок між аплазією червоних клітин кісткового мозку та тимомою. Така аплазія — рідкісне захворювання, що характеризується майже повною відсутністю еритробластів в кістковому мозку та ретикулоцитів в крові, що проявляється важкою нормохромною, нормоцитарною анемією. Цей розлад може бути зумовленим гуморальною імунною відповіддю, за яку може бути відповідальним інгібітор еритропоетичного сироваткового імуноглобуліну G. Приблизно 10% пацієнтів з тимомою мають гіпогамаглобулінемію, а у 5% пацієнтів з гіпогамаглобулінемією є тимома.

Стадіювання тимом

Стадіювання тимом засноване на наявності чи відсутності інтактної пухлинної капсули. Стадія мінімально інвазивної тимоми вимагає мікроскопічного дослідження периферії пухлини та підозрюваних місць локальної інвазії.

Стадія I стосується тимом, повністю оточених інтактною пухлинною капсулою.

Пухлини ***стадії II*** мають ознаки проростання поза капсулу та в середостінну жирову тканину без вторгнення в сусідні середостінні структури.

Пухлини ***стадії III*** мають інвазію в середостінні структури або інші сусідні структури, такі, як легені, плевра, субплеральний простір та стінка грудної клітки. Обсіювання плевральної порожнини та віддалені метастатичні поширення також включаються в хворобу стадії III.

Існує недавня і більш складна система стадіювання. У цій системі тимомами ***стадії I*** також є ті, що не мають капсульної інвазії. Пухлини ***стадії II*** мають мікроскопічну інвазію капсули, в прилеглий жир середостіння і навколишню плевру. Тимоми ***стадії III*** проростають в органи оточення та такі структури, як легені, перикард, верхню порожнисту вену та аорту. ***Стадія IVa*** відноситься до поширення пухлини в грудній порожнині, а ***стадія IVb*** стосується наявності віддалених метастазів.

Ведення хворого

На рентгенограмі тимома виглядає як аномалія контуру середостіння. Аномалії можуть мати вигляд невеликих і ледь помітних змін контуру середостіння або великого обширу маси в передньому середостінні. За відсутності місцевої інвазії маса відтискує парієтальну і вісцеральну плевру,

в результаті чого на контурі середостіння утворюється з гладким краєм переважно дольчастий вузол, що відтісняє сусідню легеню. Тимоми, як правило, односторонні маси, які виступають у той чи інший геміторакс. Рідше вони поширюються на обидві сторони від середньої лінії.

Тимоми можуть виникати в кардіо-діафрагмальному куті, імітуючи збільшення серця на фронтальних рентгенограмах. На бічних рентгенограмах вони видимі як закруглена м'якотканинна непрозорість в ретростернальному просторі чи іншій ділянці переднього середостіння. Якщо пухлина виглядає як гігантського розміру маса грудної порожнини, медіастинальне походження маси важко визначити за допомогою рентгенографії, і, навпаки, у пацієнтів з малими тимомами іноді можна бачити цілком нормальну рентгенограму грудної клітки.

КТ-сканування грудної клітки допомагає визначити ступінь ураження та операбельність пухлини. Торакотомія через грудинний підхід, зазвичай, необхідна для встановлення діагнозу.

Лікування та результати

Повне хірургічне висічення може бути зроблено практично у всіх випадках повністю інкапсульованих (стадія I) тимом. Хірургічна процедура може включати видалення самої пухлини й інтактної частини тимусової залози. Розширена тимектомія – видалення блоком тимуса та навколишніх жирових тканин використовувалась при лікуванні міастенії, пов'язаної чи ні з тимомою. Радикальне видалення пухлини, за можливості, є переважним в лікуванні пацієнтів з інвазивною тимомою. Повна, агресивна хірургічна резекція також пропагується при лікуванні рецидивної тимоми в середостінні. Пацієнти з міастенією після резекції рецидивної тимоми можуть відчувати покращання міастенічних симптомів, пов'язаних з рецидивом пухлин.

Прогноз для пацієнтів з тимомою пов'язаний зі стадією пухлини. Найкращий прогноз при тимомі I стадії. П'ятирічне виживання становить 92,6% у хворих з інкапсульованою тимомою після повного хірургічного висічення. Тим не менш, є рідкісні випадки рецидиву локальної пухлини та віддаленого метастатичного поширення в цих пацієнтів.

Інвазивні тимоми мають гірший прогноз. Пацієнти з пухлинами II стадії після тотального видалення пухлини мають п'ятирічну виживаність у 85,7%. У пацієнтів з пухлинами III та IV стадій за таких умов п'ятирічна вижи-

ваність становить 69,6 та 50%, відповідно. В пацієнтів із інвазивною тимомою цих стадій, які пройшли лише субтотальну резекцію, п'ятирічна виживаність знижується до 59% та 45%, відповідно. У цих пацієнтів ад'ювантна променева терапія є ефективним засобом локального контролю захворювання.

Для пацієнтів із повністю або неповністю видаленими інвазивними тимомами рекомендується післяопераційна променева терапія в сумарній дозі 50–54 Гр. Для неоперабельних уражень, що прилягають до середостіння, може знадобитися променева терапія в більш високих дозах. Повідомляється про випадки реакції на поліхемотерапію інтраторакальних та екстраторакальних метастазів.

Підрозділ 7.6. М’ЯКОТКАНИННІ САРКОМИ

Саркоми м’яких тканин є злоякісними пухлинами мезенхімального походження з переважною локалізацією на кінцівках, тулубі, у внутрішніх органах, заочеревинному просторі та на голові і шиї. Серед усіх випадків злоякісних пухлин саркоми м’яких тканин становлять лише 0,6%. Результати лікування цих пухлин із застосуванням комбінованих схем істотно кращі за показниками локальної виліковності з потенційними перевагами щодо ускладнень та збереження функції порівняно з радикальною хірургією, променевою терапією або хемотерапією по окремості. Характерною особливістю сарком м’яких тканин є локорегіонарна інвазивність з раннім гематогенним розсіюванням в легені, але з низьким лімфатичним метастазуванням (5%).

Патоморфологія

У табл. 1 наведено перелік тканин походження різних типів сарком м’яких тканин. Гістопатологічний тип корелює з виживанням і тому включений у систему стадіювання.

Злоякісна фіброзна гістіоцитома (ЗФГ) має три основні форми: ***фібробластна***, ***гістіоцитарна*** і ***плеоморфна***. Остання найбільш схильна до віддаленого поширення.

Фібросаркоми можуть мати такі підтипи: ***фіброкистозні***, ***фібробластні*** й ***плеоморфні***; останні два варіанти мають високий ступінь злоякісності.

Ліпосаркоми можуть бути високодиференційованими пухлинами ***міксоїдного***, ***ліпобластного***, ***фібробластного*** або ***плеоморфного*** варіанту. Добре диференційовані пухлини характеризуються більш сприятливим прогнозом. Вони відносно радіочутливі і можуть швидко регресувати навіть після низьких доз опромінення.

Рабдоміосаркоми мають три патогістологічні форми: ***плеоморфну***, ***альвеолярну*** і ***ембріональну***. Плеоморфна форма рабдоміосаркоми – пухлина переважно дорослих, альвеолярні й ембріональні форми рабдоміосаркоми є пухлинами дитинства.

Таблиця 1
Тканини походження м'якотканинних сарком

Гістологічний субтип походження	Тканина чи клітини
Рабдоміосаркома	поперечносмугасті м'язи
Ліпосаркома	жирова тканина
Фібросаркома	сполучна тканина
Злоякісна фіброзна гістіоцитома	фібробласти, гістіоцити
Нейрофібросаркома	нейральна тканина
Синовіальна саркома	синовій
Лейоміосаркома	гладкі м'язи
Мезенхімома	мезенхіма
Ангіосаркома	судинна тканина
Лімфангіосаркома	лімфатична
Дерматофібросаркома	
Злоякісна гемангіоперицитома	
Позакісткова остеосаркома	кісткова тканина
Позакісткова хондросаркома	хрящова тканина

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
T1 Пухлина не більше 5 см у найбільшому вимірі
T1a Поверхнева пухлина*
T1b Глибока пухлина*
T2 Пухлина більше 5 см у найбільшому вимірі
T2a Поверхнева пухлина*
T2b Глибока пухлина*

*Поверхнева пухлина розміщена виключно над поверхневою фасцією без інвазії фасції; глибока пухлина розміщена або виключно під поверхневою фасцією, або поверхнево до фасції з інвазією фасції, або з проникненням через неї. Позаочеревинні, середостінні та тазові саркоми класифікуються як глибокі пухлини.

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли, які відповідають певним локалізаціям первинної пухлини.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Гістопатологічна градація

GX Ступінь диференціації пухлини не може бути визначеним
G1 Високий ступінь диференціації
G2 Проміжний ступінь диференціації
G3 Низький ступінь диференціації
G4 Недиференційована пухлина

Групування за стадіями

Стадія I:	T1a,T1b,T2a,T2b	N0	M0	G1-2
Стадія II	T1a,T1b,T2a	N0	M0	G2-3
Стадія III:	T2b	N0	M0;	G2-3
Стадія IV:	будь-яке T	будь-яке N	Ml;	будь-яке G

Клінічні особливості

Саркоми м’яких тканин виникають в будь-якому віці, хоча збільшена захворюваність на такі пухлини припадає переважно на дитинство і п’яте десятиліття. При локалізації в поверхневих тканинах пухлина проявляється у вигляді видимої чи пальпабельної маси, яка може довго не викликати значної стурбованості її «хазяїна». При виникненні у глибинних структурах пухлина довгий час, іноді роками, залишається «німою», допоки почне в результаті поширення на життєво важливі органи або нерви викликати відповідні симптоми. Носій пухлини іноді може не звертатися протягом багатьох років за медичною консультацією.

У 40% випадків ці пухлини уражають нижні кінцівки, і в 5–15% – верхні. Приблизно в 15% випадків саркоми виникають в заочеревинному просторі, зростаючи до ромірів, здатних викликати симптоми обструкції дигестив-

ного чи сечового тракту. Саркоми на голові та шиї виникають у 5–15% випадків. Метастази в регіонарні лімфовузли зустрічаються в 10–15% хворих на рабдоміосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому та синовіальну саркому.

Якщо лікування саркоми не розпочати вчасно, вона може руйнувати органи, призводити до розриву шкіри з утворенням виразок, викликаючи інфекцію і кровотечу з поверхні. У результаті в пацієнтів розвивається лихоманка, анемія і втрата маси тіла.

Ведення хворого

Всі незрозумілі м'якотканинні утвори, що поступово збільшуються або спричиняють біль, мають бути перевірені на злоякісність за допомогою інцизійної або, за невеликих розмірів утвору, ексцизійної біопсії. Надто важливе значення при цьому має правильний вибір місця біопсії, щоб не поставити під загрозу подальше необхідне лікування.

Після того, як гістологія, тип і градація (G) тканинного складу утвору встановлені, діагностика спрямовується на оцінку ступеня місцевого поширення і виключення наявності віддалених метастазів.

З метою оптимізації лікування пацієнта проводиться консиліум у складі лікарів-експертів у галузі хірургії, променевої терапії та хемотерапії, на якому розглядається план подальшого обстеження, яке має включати:

1) історію хвороби і фізикальне обстеження;
2) клінічний і біохімічний аналіз крові та сечі;
3) рентгенографію м'яких тканин ділянки ураження;
4) КТ чи, краще, МРТ ділянки ураження;
5) КТ грудної клітки і черевної порожнини;
6) ангіографію ділянки ураження;
7) сцинтиграфію кісток.

Аналіз зображення саркоми м'яких тканин залишається складним завданням для радіолога. Ключова проблема полягає в тому, що саркоми, більші ніж 5 см у діаметрі, зазвичай розташовані в глибоких тканинах. Завдання радіолога – виявити таку саркому і передати пацієнта досвідченій мультидисциплінарній команді для виконання біопсії і подальших рішень. Ця проста мета досягається менш ніж у половині випадків.

Радіологічні зображення та гістопатологія є двома комплементарними морфологічними джерелами діагностичної інформації, які відіграють ос-

новну роль у діагностиці та лікуванні сарком м’яких тканин. Проте слід мати на увазі, що ці два джерела не є безпомилковими, тому їх слід використовувати в тандемі. Треба дотримуватися одного фундаментального принципу: візуалізація повинна завжди виконуватися перед гістопатологічною пробою – це дозволяє або рухатися до певних доброякісних діагнозів, або діагностувати саркому, особливо в заочеревинному просторі.

Лікування та результати

Хірургія та радіація

Керівними підходами до лікування первинно діагностованої саркоми є широка локальна резекція, поєднана з передопераційною чи післяопераційною променевою терапією, або лише широке місцеве висічення невеликих поверхневих уражень. Такі методи лікування контролюють місцеву пухлину в 80–95% випадків, і більшість пацієнтів, які отримують консервативне лікування, мають користь від збереження хорошої функції кінцівки. Однак пацієнти з саркомами високого ступеня злоякісності розміром більше 5 см мають значний ризик віддалених відсівів і, зрештою, смерті від метастатичного поширення. Ризик розвитку віддалених метастазів у пацієнтів з ураженнями 5,1–10 см становить 34% і збільшується до 43% при ураженнях розміром 10,1–15 см і до 58% при ураженнях 15,1–20 см.

Променева терапія надається в сумарній дозі 65 Гр за 6,5 тижнів. Досконалі методи технології променевої терапії, зокрема надійна іммобілізація пацієнта, використання тангенційних полів, методів конформного або модульованого за інтенсивністю опромінення, є важливими заходами щодо мінімізації ускладнень. Необхідно зберігати смугу м’яких тканин вздовж кінцівки, щоб уникнути розвитку концентричного фіброзу, який може спричинити стійкий периферичний набряк, дисфункцію суглобів та біль. Поля лікування повинні включати оригінальну ділянку пухлини, а також 5–6 см нормальної тканини.

Нерезектабельні саркоми м’яких тканин кінцівок можна лікувати за допомогою курсу доопераційної променевої терапії в дозі 60 Гр протягом 6 тижнів зі зменшенням полів. Після періоду відпочинку протягом 5–6 тижнів можна проводити лікувальну консервативну хірургію.

Для великих уражень, що потребують надто масивної резекції, що зробить кінцівку незграбною, ампутація залишається найкращою формою лікування.

М'якотканинні саркоми заочеревинного простору та грудної клітки мають поганий прогноз, оскільки повне видалення часто первісно неможливе. Основний підхід до лікування резектабельних та нерезектабельних пухлин кінцівок застосовується також і при цих локалізаціях. Дози передопераційного чи післяопераційного опромінення, які необхідно доставити, визначаються великими обсягами тканин, які необхідно лікувати, і, з іншого боку, толерантністю тканин нормальних органів, таких як нирка і тонкий кишечник. Інтраопераційна променева терапія у формі постійної імплантації насіння йоду-125 виявилася корисною для отримання місцевого контролю з поліпшенням виживаності у хворих із залишковою пухлиною після операції.

Променева терапія може бути прийнятною для пацієнтів, які за медичних чинників не підлягають хірургічному лікуванню або відмовляються від операції. Після високих доз опромінення до 70 Гр виживання протягом двох років без рецидиву в таких пацієнтів становить близько 15%.

Метастатичні саркоми м'яких тканин

Близько 20–25% пацієнтів із саркомами м'яких тканин мають віддалені метастази під час початкового діагнозу. При наявності метастазів навіть локальний контроль первинної пухлини може бути проблемою залежно від пухлинного метастатичного навантаження та очікуваної тривалості життя пацієнта. Лікування слід проводити так само, як описано вище з метою усунення локальної симптоматики.

Багато сарком м'яких тканин реагують на хемотерапію. Доксорубіцин – єдиний засіб, який викликає об'єктивну відповідь у 20–40% хворих. Режим комбінованої хемотерапії на основі доксорубіцину збільшує частоту відповіді до 35–40%. Десять відсотків таких пацієнтів матимуть повну відповідь, а 70% з них живуть більше 18 міс.

Найдавнішим перспективним доповненням до хемотерапії поширених сарком м'яких тканин є іфосфамід, аналог циклофосфаміду. Проведено низку клінічних випробувань щодо оцінки іфосфаміду (з месною як уропротектором) як єдиного агента або в комбінації з іншими хемотерапевтичними засобами. У цих випробуваннях іфосфамід виявив клінічно суттєву протипухлинну активність з частотою відповіді від 17 до 38%. Він має активність при саркомах м'яких тканин, за яких доксорубіцин виявився неефективним. Іншими активними речовинами є циклофосфамід, вінкристин, метатрексат, актиноміцин-D та цисплатин.

Загалом, дворічна виживаність при метастатичних саркомах м’яких тканин становить менше 10%. Деяких пацієнтів з ізольованими легеневими метастазами можна врятувати шляхом клиноподібної резекції легені. Для такої операції пацієнти повинні бути ретельно відібрані на основі врахування кількості легеневих метастазів (одиночні проти множинних), часу безрецидивного інтервалу та часу подвоєння пухлини.

Терапевтична допомога при ізольованому місцевому рецидиві саркоми м’яких тканин має бути комплексною, і функціональне консервативне лікування краще за радикальну або ампутаційну сальваж хірургію. Доведено, що обмежена операція з ад’ювантною ПТ не ставить під загрозу контроль хвороби, зберігає функціональність і обмежує захворюваність порівняно тільки з однією радикальною резекцією.

Пацієнти з місцевими рецидивами становлять терапевтичну дилему для продовження місцевого/регіонарного, а також загального контролю захворювання. За відсутності метастатичного захворювання нинішні настанови передбачають, що рішення щодо лікування повинні прийматися за допомогою того самого алгоритму, що і для пацієнтів у первинному розгляді з новим первинним ураженням.

Ускладнення лікування

Гострі. Гостра реакція на післяопераційну променеву терапію обмежується шкірою. Післяопераційна променева терапія зазвичай не починається протягом 2–3 тижнів після операції (поки завершується загоєння ран). Передопераційна променева терапія з використанням доз 50–60 Гр призводить до затримки загоювання ран.

Хронічні. Значні пізні ускладнення, такі як некроз післяопераційних тканин, перелом, констриктивний фіброз, дистальна лімфедема, ушкодження нервів та судин, дисфункція суглобів спостерігаються в 6–8% хворих, які отримували консервативну резекцію. Більшості цих ускладнень можна уникнути або звести до мінімуму при пильній увазі до технології радіотерапії. Пацієнту слід рекомендувати виконувати рухові вправи для підтримки рухливості суглобів мінімізацією укорочення м’язів та сухожилок. Весь суглоб опромінюється лише тоді, коли це абсолютно необхідно.

Підрозділ 7.7. РАК ДИГЕСТИВНОГО ТРАКТУ

СТРАВОХІД

Рак стравоходу становить приблизно 1% від усіх випадків раку і є причиною майже 2% усіх випадків смерті від раку. Захворюваність на рак прямої кишки в чотири рази вища, ніж на рак стравоходу, але щорічний рівень смертності від раку стравоходу більший, ніж від раку прямої кишки. Рак стравоходу проявляється симптомами пізно і, незважаючи на наявні в даний час способи його лікування, має поганий прогноз через загальну погану п'ятирічну виживаність (менше 10%).

В останні два десятиліття в Японії частота діагностики поверхневого раку стравоходу (ПРС), який визначається як рак, що уразив власну пластинку слизової або підслизову, збільшилася головним чином за рахунок прогресу в ендоскопічному дослідженні стравоходу за допомогою ультразвуку та хромоендоскопії з розчином йоду. Крім того, дуже дрібні пухлини нещодавно стали виявлятися за допомогою збільшувальної ендоскопії. Як результат, поширеність поверхневого раку в Японії зараз становить приблизно 30% всіх раків стравоходу завдяки збільшенню виявлення цієї пухлини в популяції літніх пацієнтів. Пацієнти з раком слизової оболонки рідко мають метастази до лімфовузлів, а їх п'ятирічна виживаність перевищує 80%. Натомість, частота ураження метастазами лімфовузлів у пацієнтів з поширеним раком в підслизову становить 35,3–53,5% з п'ятирічною виживаністю 54,9–78,4%.

Патоморфологія

Плоскоклітинний рак (ПКР) та аденокарцинома (АК) стравоходу – злоякісні пухлини, що розвиваються з різних підтипів епітеліальних клітин слизової оболонки. Обидва типи пухлин пов'язані з хронічним запаленням слизової оболонки стравоходу різних етіологій. Запалення призводить до соматичної активації успадкованих генетичних мутацій, що змінюють контроль клітинного циклу, реплікацію ДНК та апоптоз, і це разом врешті-решт призводить до неконтрольованої проліферації. Ці форми раку часто метастазують в лімфатичні вузли та віддалені органи раніше симптомних проявів, тому вони мають поганий прогноз. Отже, важливо діагностувати

рак стравоходу на ранній стадії, до розвитку симптомів, коли лікування здатне суттєво поліпшити прогноз. Розуміння патогенезу цих видів раку є життєво важливим для керівництва ранніми діагностичними стратегіями.

Крім ПКР та АК, двох основних гістологічних типів раку стравоходу, в ньому можуть виникати рідкісні новоутвори, такі як аденоїдний кістоз, мукоепідермоїд, дрібноклітинний рак, саркома, меланома та лімфома.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Carcinoma in situ
T1 Пухлина інфільтрує базальну мембрану та підслизовий шар
T2 Пухлина інфільтрує м'язовий шар
T3 Пухлина інфільтрує адвентицій
T4 Пухлина поширюється на суміжні структури

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними вузлами для шийного відділу стравоходу є шийні лімфовузли (у т. ч. надключичні), а для грудного відділу – лімфовузли середостіння та перигастральні, за винятком черевного.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Для пухлин нижнього грудного відділу стравоходу

M1a Метастази в черевні лімфовузли
M1b Інші віддалені метастази

Для пухлин верхнього грудного відділу стравоходу

M1a Метастази в шийні лімфовузли
M1b Інші віддалені метастази

Для пухлин середнього грудного відділу стравоходу

M1a Не застосовується

M1b Нерегіонарні лімфовузли або інші віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія I:	T1	N0	M0
Стадія IIA:	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадія IIB:	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадія III:	T3	N1	M0
	T4	будь-яка N	M0
Стадія IV:	будь-яка T	будь-яка N	Ml
Стадія IVA:	будь-яка T	будь-яка N	Mla
Стадія IVB:	будь-яка T	будь-яка N	Mlb

Клінічні особливості

Рак стравоходу найчастіше зустрічається на п'ятому та шостому десятиліттях життя, у три рази частіше в чоловіків, ніж у жінок. Зазвичай пухлини діагностуться в пізніх стадіях. Невеликі пухлини довжиною менше 5 см рідкісні. Спроможність хірургії або тільки радіації викорінити місцеву пухлину обмежена, і саме це є однією з основних причин смерті пацієнтів, яким надали лікування в один із цих способів. Навіть після видалення осередку первинної пухлини на аутопсії незабаром після такого лікування в більшості випадків виявляється поширений рак.

Найбільш частим симптомом раку є ***дисфагія***, яка виникає тільки тоді, коли діаметр стравоходу звужується від половини до третини норми. Частою є ***втрата ваги***, іноді тяжка (>10%). ***Кашель***, ініційований при ковтанні, може вказувати на трахео-стравохідну норицю. ***Захриплість*** може свідчити про ураження зворотного гортанного нерва в середостінні. ***Біль***, що іррадіює в спину, іноді вказує на поширення пухлини поза стравохід. ***Місцеве поширення*** раку спочатку відбувається через багатий лімфодренаж слизової та підслизової оболонок вздовж осі стравоходу. ***Метастази в лімфовузли*** відбуваються рано. Приблизно 50% пацієнтів із раком середніх та дистальних ділянок стравоходу мають відсіви в целіакальні вузли.

Часто уражаються надключичні та середостінні вузли залежно від місця розташування первинної пухлини. Найпоширенішими ділянками ***віддалених метастазів*** є легені, кістки або печінка.

Важливими прогностичними факторами є стадія та анатомічне розташування пухлини, загальний стан хворого, вік і стать. Молодші пацієнти (<65 років) та жінки мають кращий прогноз, ніж літні пацієнти та чоловіки.

Для зручності класифікації стравохід поділяють на три основні ділянки:

1) *цервікальний стравохід* – від крико-глоточного сфінктера до грудного входу;

2) *верхній і середньогрудний відділи стравоходу* – від грудного входу на 10 см у бік стравохідно-шлункового з'єднання;

3) *нижній грудний відділ стравоходу* – на 10 см вверх від стравохідно-шлункового з'єднання.

Ведення хворого

Обстеження пацієнтів, хворих на рак стравоходу, повинне починатися з ретельного з'ясування історії захворювання та фізикального огляду. Особливу увагу слід приділити повному, ретельному обстеженню голови та шиї, оскільки в 10–15% пацієнтів є або буде розвиватися друга первинна злоякісна пухлина верхнього аеродигестивного тракту. Необхідно зробити дослідження функції легенів, оцінити харчування та функціональну продуктивність.

Обстеження повинне включати рентгенографію грудної клітки, езофагографію, езофагоскопію з цитологією та біопсією, тести на функцію печінки і КТ грудної та черевної порожнин. Сцинтиграфію кісток слід проводити, якщо є незрозуміле збільшення лужної фосфатази у крові або біль у кістках.

Езофагографія, хоча і корисна для визначення місця розташування пухлинного ураження, не є точною при оцінці радіальної протяжності ушкодження стравоходу. Також часто виникає розбіжність між КТ та ендоскопічно виявленими даними щодо справжньої осьової протяжності захворювання. ***КТ-сканування*** грудної клітки та верхньої частини черевної порожнини спроможне виявити позастравохідне поширення пухлини та ураження вузлів, і, отже, бути корисним для радіаційного онколога при плануванні лікування. ***Бронхоскопія*** необхідна при пухлині верхньої чи середньої частини грудного стравоходу, оскільки існує вірогідність вторгнення пухлини в трахею або бронхи.

Лікування та результати

Пацієнти з пухлиною, що обмежується стравоходом (I або II стадія), можуть лікуватися з наміром зцілення. Паліативне лікування є єдиною реалістичною метою в пацієнтів з інвазією пухлинного ураження за межі стінки стравоходу (III стадія) або з віддаленими метастазами (IV стадія). Середня виживаність пацієнтів, які одержували лише хірургічне або лише променеве лікування, становить менше одного року. П'ятирічна виживаність зазвичай менше 10%.

Найкращі результати променевого лікування відмічаються у випадках, коли пухлина розташована на більш високому анатомічному рівні. У пацієнтів з пухлинами нижньої частини стравоходу (стравохідно-шлункові раки) найкращі результати дає езофагоектомія.

Радикальне лікування

Стандартною терапією для пацієнтів з підслизовим раком стравоходу визначена езофагоектомія з висіченням лімфовузлів, оскільки ймовірність метастазування в лімфовузли в ділянці підслизового раку стравоходу становить приблизно від 20 до 50%. Проте ризик серйозних ускладнень у літніх пацієнтів залишається істотно високим незалежно від останніх досягнень у післяопераційному догляді. Крім того, доведено, що ПТ є безпечним та ефективним способом лікування пацієнтів з підслизовим раком. Тому ПТ як лікувально-консервативне лікування для неоперабельних та літніх хворих із цією формою раку стравоходу може замінити хірургічне втручання.

Результати численних клінічних досліджень надають переконливі докази переваги одночасної високодозної променевої терапії і хемотерапії над тільки однією радіотерапією у хворих із плоскоклітинним раком, тому хеморадіаційна терапія стала стандартом лікування локально поширеної карциноми стравоходу без наступної езофагоектомії. Традиційно фракціоноване опромінення до 60 Гр дається з двома 4-денними інфузіями 5-ФУ (1 г/м^2 у 2–5 і 29–32 дні) та болюсним введенням мітоміцину-С (по 10 мг/м^2 2 дні).

Для пацієнтів із раком I і II стадій середня виживаність становить близько 20 міс, а п'ятирічна – 18%. Інколи в цих пацієнтів розвивається другий первинний рак або вони гинуть через причини, не пов'язані з первинним раком стравоходу або його лікуванням, тому п'ятирічна хворобоспецифічна виживаність становить близько 30%.

Передопераційна хемопроменева терапія значно покращує результат лікування хворих на рак стравоходу, і тому ця стратегія стала опцією стандартного лікування. Усі пацієнти з місцевопоширеною неоперабельною хворобою незалежно від гістології мають лікуватися за стандартною схемою: цисплатин, 5-ФУ і 50 Гр ПТ.

Для пацієнтів з операбельними аденокарциномами дистальної частини стравоходу, страхідно-шлункового переходу та кардії основою лікування є операція. Високодозна променева терапія в поєднанні з хемотерапією (інфузія 5-ФУ і мітоміцин або цисплатин) з наступною операцією дає перспективні результати також у пацієнтів з аденокарциномою.

Паліативне лікування

Єдиною реалістичною метою надання лікувальної допомоги пацієнтам з поширенням пухлини стравоходу за його межі або з віддаленими метастазами є паліативне лікування. Тимчасове полегшення, досягнуте за допомогою тільки опромінення або з одночасною хемотерапією, є швидким і порівняно довготривалим. Більшість пацієнтів мають полегшення дисфагії на другому або третьому тижні лікування. Навіть у пацієнтів із локально поширеною хворобою дисфагія зменшується приблизно в 70% випадків. Полегшення триває до самої смерті в більшості пацієнтів після одночасної хеморадіотерапії.

У пацієнтів з локальним рецидивом після початкового лікування зовнішнім опромінюванням з деякою ефективністю може бути використана ***брахітерапія високої потужності дози***. Паліативне хірургічне шунтування, лазерна руйнація ураження та проста дилатація шляхом бужування є альтернативними паліативними процедурами. Також може бути використана фотодинамічна терапія. Розширювальні металеві стенти кращі за пластикові, оскільки вони пов’язані з меншою смертністю.

У пацієнтів з обструкцією дуже важливе парентеральне харчування.

Ускладнення

Гострі

Езофагіт. У більшості пацієнтів езофагіт виникає на третьому тижні лікування. Консервативне лікування в’язким ксилокаїном та анальгетиками зазвичай достатнє для зменшення дискомфорту. Рідко може зустрічатися кандидоз стравоходу, і його слід енергійно лікувати. Інші ускладнення включають стоматит, нудоту, лейкопенію та тромбоцитопенію тощо.

Деякі пастки при визначенні ступеня гострого езофагіту:

1) стравохідна інфекція може імітувати ПТ-пов'язаний езофагіт. Кандидоз або, рідше, вірус простого герпесу є головними винуватцями;

2) гастро-езофагеальний рефлюкс може погіршити симптоми езофагіту і має враховуватися; постійне печіння, не пов'язане з актом ковтання і локалізоване в нижній частині стравоходу, більш імовірно пов'язане з рефлюксом ніж з лікуванням;

3) коли опромінюється нижня частка легені, може статися супутнє опромінення шлунка з пов'язаними з ним симптомами гастриту.

Трахео-стравохідна нориця. Швидка редукція пухлини опроміненням може призвести до утворення нориці (5–18%). До виникнення нориці також може призвести рецидивна пухлина. Лікування нориць становить важку проблему і має бути спрямоване на запобігання аспірації та розвитку медіастиніту. Для ліквідації трахео-стравохідних нориць використовується променева терапія без значної смертності, пов'язаної з лікуванням, і перевершенням результатів інших форм паліативу.

Хронічні

Виразки і стриктура стравоходу. Ці пізні небажані ефекти з'являються через 4–6 місяців чи більше після опромінення в дозі до 63 Гр у менш ніж 5% пацієнтів. При опроміненні в дозі, що перевищує 66,5 Гр, таке ускладнення можуть мати до 50% пацієнтів. Одночасна хемотерапія з променевою терапією в дозі до 60 Гр не збільшує частоту виникнення стриктури, ніж тільки опромінення в аналогічних дозах.

Пневмоніт. Ретельне планування лікування з мінімізацією опромінення легені знижує рівень ризику розвитку радіаційного пневмоніту до <10%.

ШЛУНОК

Рак шлунка є однією з найпоширеніших причин смертності від ракових захворювань. У всьому світі щорічно діагностується мільйон нових випадків цього захворювання, що призводить до 700 000 смертей.

В етіології раку шлунка відіграють роль як екологічні, так і генетичні чинники. Характер генетичних факторів вивчений ще не досить. Пов'язані гени виявлено лише для кількох рідкісних синдромів. Пов'язана з раком позитивна сімейна історія залежить від етнічної групи та географічного регіону. До екологічних факторів, пов'язаних з підвищеним ризиком раку

шлунка, включаються дієти з високим вмістом нітратів (нітрозоамінів), куріння, інфекція Helicobacter pylori та атрофічні стани слизової шлунка.

Патоморфологія

Переважну більшість злоякісних пухлин шлунка становить аденокарцинома (95%). Рідко зустрічається лімфома (<5%) і зовсім рідкісними пухлинами шлунка є лейоміосаркоми, плоскоклітинні карциноми та карциноїди. Більшість злоякісних пухлин шлунка виникають в антральному відділі. Мала кривизна породжує рак частіше, ніж велика. У понад 20% пацієнтів гістологічно виявляються мультицентричні ураження. Недиференційовані карциноми шлунка пов'язані з гіршим прогнозом.

За особливостями гістоструктури карцинома поділяється на ***муцинозну*** і ***немуцинозну***, а за типами патоморфологічних особливостей на чотири категорії: ***виразкова*** (>75%), ***поліпоподібна*** (10%), ***скірозна*** (10%) і ***поверхнева*** (<5%).

Муцинозний рак шлунка є рідкісним підтипом недиференційованої карциноми шлунка, що становить ~2,6–6,6% усіх випадків раку шлунка з поганим прогнозом. Результати клініко-патоморфологічних досліджень дозволяють припустити, що загальна виживаність пацієнтів із муцинозним раком є гіршою, ніж у пацієнтів з немуцинозними пухлинами, оскільки муцинозний рак найчастіше діагностується в поширеній стадії, пов'язаній з більш частими інвазіями в серозу і лімфатичним поширенням.

Виразкова карцинома має вигляд солідної пухлини з некрозом у центрі у вигляді виразки. Це інвазивний тип пухлини з низькою диференціацією. ***Поліпоподібна карцинома*** – велика маса з низькою інвазивністю і високою диференційованістю. ***Скірозний рак шлунка*** – форма раку, за якої пухлина поширюється в підслизовій тканині, викликаючи помітну десмопластичну відповідь у шлунковій стінці. Через такий тип росту радіографічними проявами пухлини є звуження ураженої частини шлунка з ригідністю стінок, що надає шлунку характерний вигляд «шкіряної пляшки». Ці ураження майже завжди виникають у дистальній половині шлунка біля пілоричного каналу, поступово просуваючись угору від антральної ділянки до тіла та дна шлунка. Розвинена пухлина може повністю дифузно інфільтрувати стінки шлунка. В інших випадках скірозні пухлини можуть бути обмежені препілоричною ділянкою антруму. ***Поверхнева карцинома*** тонким шаром заміщає нормальну слизову шлунка. Має помірну диференційованість.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Внутріепітеліальна пухлина без інвазії базальної мембрани
T1 Пухлина інфільтрує базальну мембрану та підслизовий шар
T2a Пухлина інфільтрує м'язовий шар
T2b Пухлина інфільтрує субсерозний шар
T3 Пухлина проростає серозну оболонку (вісцеральну очеревину) без інвазії в сусідні структури
T4 Пухлина поширюється на суміжні структури

Примітки: 1. Пухлина може проростати м'язовий шар, втягуючи шлунково-товстокишкову і шлунково-печінкову зв'язки або великий чи малий сальник без перфорації вісцеральної очеревини, яка покриває ці структури. У цих випадках пухлина класифікується як T2. Якщо є перфорація вісцеральної очеревини, що покриває зв'язки шлунка або сальника, то пухлина класифікується як T3.
2. Сусідніми структурами шлунка є селезінка, поперечна ободова кишка, печінка, діафрагма, підшлункова залоза, черевна стінка, наднирники, нирки, тонка кишка, заочеревинний простір.
3. Внутрістінкове поширення на дванадцятипалу кишку або стравохід класифікується за найбільшою глибиною інвазії при всіх локалізаціях, включно зі шлунком.

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є лімфовузли, розміщені вздовж малої і великої кривизни, лівої шлункової, загальної печінкової та селезінкової артерій, черевного стовбура, а також гепатодуоденальні.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в 1–6 регіонарних лімфовузлах
N2 Наявні метастази в 7–15 регіонарних лімфовузлах
N3 Наявні метастази у більше, ніж 15 регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія IA:	T1	N0	M0
Стадія IB:	T1	N1	M0
	T2a,T2b	N0	M0
Стадія II:	T1	N2	M0
	T2a,T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадія IIIA:	T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Стадія IIIB	T3	N2	M0
Стадія IV:	T4	N1,N2,N3	M0
	T1,T2,T3	N3	M0
	будь-яка T	будь-яка N	Ml

Клінічні особливості

Найпоширенішими симптомами злоякісних пухлин шлунка є біль, втрата маси тіла, нудота і блювання.

Аденокарцинома. Хоча виразковий рак шлунка є поширеним явищем, він рідко виникає з наявних доброякісних виразок. Більшість пухлин на час діагностики поширені, 80% – із залученням лімфатичних вузлів, 40% – з ураженням очеревини та 33% – з метастазами в печінку. Локорегіонарний рецидив у будь-якому компоненті виникає у 88% пацієнтів. Окремі віддалені метастази та дифузне перитонеальне розсіювання є рідкістю, але становлять компоненти в 26% та 23% випадків загальної кількості рецидивів, відповідно. Частота локорегіонарних рецидивів збільшується при проникненні пухлини через шлункову стінку, недиференційованій гістології, наявності судинної або лімфатичної інвазії та позитивних регіонарних вузлах.

Лімфома. Шлункові лімфоми зазвичай поодинокі, дифузні гістіоцитарні пухлини, під час діагностики в середньому мають розмір 6–7 см у найбільшому вимірі. Регіональні вузли позитивні близько в 40% пацієнтів.

Ведення хворих

1. Історія захворювання та фізикальне обстеження.

2. Увага до потенційних ділянок розповсюдження, які можуть бути біоптовані: надключичні вузли, печінка. Ректальне дослідження може вия-

вити полку Блюмера (вузол метастазу в дугласовому просторі) при перитонеальному тазовому розповсюджені.

3. Радіологічні дослідження. Урогенітальні дослідження (УГД) з подвійним контрастуванням, рентгенографія грудної клітки, сканування печінки, КТ залишаються стандартними для передопераційного встановлення стадії раку шлунка та для спостереження за ефективністю лікування. Тонкозрізова КТ або МРТ з оптимальним контрастувальним посиленням дозволяють більш точно встановити розпосюдженість пухлини.

4. Ендоскопія з біопсією та цитологією.

5. Клінічні лабораторні дослідження.

6. Діагностична/терапевтична лапаротомія з резекцією.

7. Оцінка харчування.

8. Оптимальний аналіз патоморфологічних і цитлогічних зразків, аналіз ДНК, проточна цитометрія, спеціальні фарбники для диференціювання слизової, продукція гістаміну та пепсину.

Лікування та результати

Повна резекція пухлини шлунка та сусідніх лімфатичних вузлів є єдиним потенційно лікувальним втручанням. Проте лікувальну хірургію можна застосовувати лише в меншості пацієнтів. Навіть серед пацієнтів, яким проводять радикальну резекцію, частота місцевих рецидивів і системних метастазів залишається високою. Доведено, що поєднання хірургічного втручання з інтенсивною радіотерапією є доцільним, допустимим, і може мати переваги для виживання пацієнтів з локально поширеним раком шлунка. Також доведено, що мультимодальна післяопераційна хеморадіотерапія (5-ФУ, лейковорин і 45 Гр променева терапія) покращує локарегіональний контроль та загальну виживаність у хворих на рак шлунка після резекції з мікроскопічно негативними полями (R0). Проте значній кількості хворих не підходить ця терапія, оскільки резекція R0 може бути досягнута лише у менш ніж у 50% пацієнтів. Найбільш поширеним показником для відмови від операції є метастатичне поширення захворювання (72% пацієнтів).

Високі дози радіації виключаються через обмежену толерантність до опромінення шлунка та навколишніх верхніх відділів черева. Радіотерапія може бути корисною для покращання місцевого контролю або з паліативною метою. Поширені раки шлунка мають високий рівень відповіді на комбіновану хемотерапію (до 75%).

Виявлено поліпшення п'ятирічного виживання з 5% при хірургічному лікуванні до 20% з ад'ювантною хемопроменевою терапією (37,5 Гр+5ФУ протягом 3 днів) у пацієнтів з відносно поширеним регіонарним захворюванням.

Ефективна комбінована хемотерапія пропонується для поширеного раку шлунка. Використання 5-ФУ, доксорубіцину та мітоміцину (ФАМ) викликало об'єктивну відповідь у 40–60% пацієнтів. Значні відповіді можна бачити навіть при великих внутрічеревних ураженнях. Лікування досить добре переноситься, а пацієнти, які реагують, мають підвищений рівень активності.

Двотижневий курс хемотерапії за схемою фторурацил, фолієва кислота та оксаліплатин є ефективним, добре переноситься пацієнтами із поширеним раком шлунка. Частота відповіді пухлини на лікування, час до прогресії та загальне виживання аналогічні таким, що можна досягти за допомогою інших схем комбінованої хемотерапії, зокрема FOLFOX6, але зі значно меншою токсичністю.

Ускладнення

Гострі. Нудота та блювання часто супроводжують опромінювання шлунка. Можуть контролюватися антиеметиками. Може бути значною втрата маси тіла, тому підтримка хворого харчуванням має важливе значення.

Хронічні. Дози, вищі 50 Гр, можуть викликати утворення виразок шлунка по двох або більше місяцях після завершення опромінювання. Медичний режим антацидів, циметидину чи ранітидину, зазвичай, дозволяє зцілити. Помилка в плануванні опромінювання, коли принаймні дві третини однієї нирки підпадають під струмінь випромінювання, може призвести до нефриту.

Опромінення шлунка відбувається при лікуванні злоякісних пухлин верхньої частини черевної порожнини (наприклад, рак шлунка, рак підшлункової залози, метастази або уражені парааортальні лімфовузли). Низькі дози опромінення (від 15 до 20 Гр) викликають зниження секреторної функції шлунка приблизно через місяць після опромінення. При опроміненні парааортальних вузлів шлунок теж підпадає під опромінення, що викликає нудоту вже по кількох процедурах, але зазвичай вона досить м'яка. Хронічні ускладнення можуть виникати після опромінення в дозі 45 Гр і вище.

ПІДШЛУНКОВА ЗАЛОЗА ТА ГЕПАТО-БІЛІАРНА СИСТЕМА

Карцинома підшлункової залози є виснажливою і, зазвичай, смертельною хворобою. Лише 20% пацієнтів мають резектабельний рак підшлункової залози під час діагностики. Агресивні підходи до комбінованої модальності лікування поліпшують виживання хворих на рак підшлункової залози як після оперативного втручання, так і у випадках нерезектабельності пухлини.

Проте, контроль захворювання та результати лікування в деяких хворих на рак підшлункової залози або гепатобіліарної системи покращуються опосередковано ефективною діагностикою за допомогою візуалізаційних технологій, вдосконаленням визначення стадії захворювання, вдосконаленими хірургічними методами, застосуванням нових схем хемотерапії та хеморадіотерапії. Крім того, комбінована терапія та цільові засоби також починають поліпшувати якість життя та виживаність хворих. Більш суттєвий прогрес може мати місце, якщо будуть розроблені надійні методи виявлення злоякісних новоутворень підшлункової залози та гепатобіліарної системи на ранніх стадіях.

Аденокарцинома підшлункової залози

Вісімдесят п’ять відсотків карцином підшлункової залози є аденокарциномами. Найчастіше зустрічається ***протоковоклітинна аденокарцинома***. Інші гістологічні типи пухлин включають ***гігантоклітинну***, ***ацинарноклітинну*** та ***аденосквамозну*** карциноми, ***цистаденокарциномами*** та ***нейроендокринні*** пухлини (із острівців Лангерганца).

Фіброз і ***панкреатит*** майже завжди супроводжують рак підшлункової залози.

Сумна перспектива пацієнтів, хворих на рак підшлункової залози, зумовлена тим, що лише близько 4% пацієнтів живуть 5 років після діагностики. Частота аденокарциноми більша серед чоловіків, ніж жінок; і це десятий найчастіший рак у чоловіків і четверта провідна причина смертей від ракових захворювань як у чоловіків, так і у жінок. Пухлини виникають у канальцевому епітелії екзокринної частини підшлункової залози, і, якщо вони не можуть бути резектовані, то стають невідворотно смертельними. Поганий прогноз пов’язаний з чотирма факторами: слабкими проявами на ранніх стадіях, агресивністю пухлини, технічною складністю хірургічної резекції та недостатністю ефективних системних методів лікування.

Дуже мало відомостей існує щодо факторів ризику злоякісних захворювань підшлункової залози, однак епідеміологічні дослідження визначили, що паління сигарет та зловживання алкоголем є головними чинниками ризику. Наприклад, захворюваність є подвійною у курців порівняно з некурящими. Старіння також є фактором ризику: більше 50% всіх випадків раку підшлункової залози виникають в осіб віком понад 70 років. Етнічна приналежність також може відігравати роль, оскільки серед афроамериканських чоловіків захворюваність вища, ніж у чоловіків-кавказців. Дев'яносто п'ять відсотків раку підшлункової залози є спорадичними, тоді як 5% – спадкові й зустрічаються зазвичай як частина синдромів типу Peutz-Jeghers, Li-Fraumeni або інших сімейних ракових синдромів.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Carcinoma in situ*
T1 Пухлина обмежена підшлунковою залозою, 2 см або менше
T2 Пухлина обмежена підшлунковою залозою, понад 2 см
T3 Пухлина поширюється за межі підшлункової залози, але без ураження черевного стовбура або верхньої брижової артерії
T4 Пухлина поширюється на черевний стовбур або верхню брижову артерію (нерезектабельна первинна пухлина)

Примітка: *Ця категорія включає і виражену протокову дисплазію

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є: ***верхні*** – вище голівки і тіла підшлункової залози, ***нижні*** – нижче голівки і тіла підшлункової залози, ***передні*** – передні панкреато-дуоденальні, пілоричні і проксимальні брижові, ***задні*** – задні панкреато-дуоденальні, загальної жовчної протоки і проксимальні брижові, ***селезінкові*** – воріт селезінки і хвоста підшлункової залози (лише для пухлин тіла і хвоста), ***черевні*** (лише для пухлин тіла підшлункової залози).

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія IA:	T1	N0	M0
Стадія IB:	T2	N0	M0
Стадія IIA:	T3	N0	M0
Стадія IIB:	T1,T2,T3	N1	M0
Стадія III:	T4	будь-яка N	M0
Стадія IV:	будь-яка T	будь-яка N	Ml

Клінічні особливості

Втрата маси тіла спостерігається у 90% пацієнтів із раком підшлункової залози, незалежно від місця розташування пухлини в залозі. Переважним місцем виникнення пухлини є голівка, де виникає дві третини від усіх пухлин. У більшості пацієнтів спостерігається прогресуюча жовтяниця та біль. Інша третина пухлин, розташованих у тілі або хвості підшлункової залози, перш ніж розвиваються симптоми та встановлюється діагноз, зростають до великих розмірів. Ураження лімфовузлів під час встановлення діагнозу присутнє у 80–90% хворих.

Симптоми раку підшлункової залози неспецифічні. Хворі, зазвичай, мають невизначені шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота чи анорексія. Спочатку це може вказувати на інші, менш небезпечні захворювання, що буде затримувати діагноз протягом тижнів чи навіть місяців. До того часу, коли пацієнт відчуває більш значні прояви (втрата маси тіла, біль у животі або обструкція ШКТ), рак підшлункової залози зросте.

Розташування пухлини в підшлунковій залозі може мати діагностичну відповідність. Пухлини, що виникають у періампулярній ділянці голівки підшлункової залози, можуть розвиватися безболісно, але з обструктивною жовтяницею, що супроводжується сверблячкою, темною сечею, стеатореєю (жирний або маслянистий та глинистий стул). Якщо пухлина знаходиться в тілі або хвості залози, вона, швидше за все, збільшиться до знач-

ного розміру без особливих симптомів зі збільшенням вірогідності віддалених метастазів і зниженням можливості хірургічної резекції через місцеве поширення хвороби. Приблизно у 30% пацієнтів з'являється тупий, нудний біль, який поступово стає все більш важким з іррадіацією в спину або правий верхній квадрант.

Цистаденокарцинома, яка становить близько 1% раку підшлункової залози, має відносно сприятливий прогноз. Вона зазвичай виникає у хвості підшлункової залози і має вигляд великої слизовмісної маси. Хірургічна резекція дає до 30–60% довготривалого виживання.

Ведення хворого

Пацієнти з обструкцію жовчним каменем мають жовтяницю одночасно з болем в животі, нудотою, блюванням та лихоманкою. Навпаки, пацієнти з обструктивною жовтяницею злоякісною пухлиною, зазвичай, почувають себе відносно добре, а їх жовтяниця помічається випадково.

Пацієнтам з жовтяницею зазвичай проводять ***ультразвукове дослідження*** органів черевної порожнини. Якщо виявляється дилатація протоки без жовчних каменів, є висока підозра на рак підшлункової залози. Таким пацієнтам треба провести дослідження за допомогою ***КТ-сканування*** високого розрізнення зі штучним контрастуванням жовчних шляхів, що має вирішальне значення для підтвердження діагнозу пухлини і одночасно оцінки її резектабельності, інвазії в сусідні структури та наявності чи відсутності метастатичного поширення. Виконується також ***КТ-сканування грудної клітки***, ***решти черевної порожнини*** і ***таза*** для оцінки віддалених метастазів.

Якщо пухлина підшлункової залози візуалізується і є певно підозрілою щодо раку, інші рекомендовані діагностичні процедури можуть включати ***ендоскопічну ретроградну панкреатографію*** (ЕРПГ) та ***ендоскопічну ультрасонографію з тонкоголковою аспірацією***.

Є кілька лабораторних тестів, специфічних для раку підшлункової залози. Наприклад, CA19-9 підвищений у деяких пацієнтів, не будучи специфічним для раку підшлункової залози. Але моніторинг CA19-9 до і після операції може бути корисним для прогнозування, оскільки рівень CA19-9 перед операцією нижчий у пацієнтів без ураження лімфатичних вузлів, ніж у пацієнтів із позитивними вузлами, і тоді післяопераційне зниження CA19-9 передбачає більш тривале виживання.

Лікування пухлин підшлункової залози

Для вибору модальностей лікування аденокарциноми підшлункової залози пухлина класифікується до однієї з трьох категорій: ***резектабельна***, ***первинно локально поширена*** та ***метастатична***.

Терапія пухлин підшлункової залози включає хірургічне втручання або медикаментозне лікування. Хірургічне втручання може проводитись з лікувальним наміром, але в багатьох випадках паліативні хірургічні процедури проводяться для полегшення симптомів та підвищення рівня виживання. Медикаментозне лікування може включати неоад'ювантну або ад'ювантну хемотерапію і/або променеву терапію, а також інші втручання з підтримкою медикаментозною терапією, щоб збільшити виживання та максимізувати якість життя.

Хірургія відіграє важливу роль при нерезектабельних ракових пухлинах підшлункової залози, які будуть лікуватися променевою терапією та хемотерапією. Корисні хірургічні процедури включають:

1) біопсію залози для встановлення діагнозу;

2) біопсію регіонарних лімфовузлів та біопсію підозрілих ділянок для визначення ступеня захворювання;

3) якщо заплановано інтерстиціальний імплантант радіоактивного йоду чи інтраопераційне опромінювання (ІОРТ), хірурги можуть **позначити пухлину** для радіаційного онколога, після чого встановлюють іпланти чи дають ІОРТ;

4) розміщення металевих кліпсів на краях ураження у трьох вимірах для визначення об'єму пухлини при плануванні зовнішньої променевої терапії;

5) паліативні процедури анастомозування, зазвичай, холецистоєюностомія та гастроєюностомія; якщо це можливо, анастомози слід розміщувати за межами передбачуваного поля опромінювання. Сальник, заведений під шлунок, може відвести шлунок від підшлункової залози та від високої дози, що зменшує проблеми, пов'язані з шлунковим опроміненням.

Хірургія. Карциноми підшлункової залози, локалізованої в голівці залози або періампулярному регіоні без вторгнення в печінку, верхню брижову артерію або нижню порожнисту вену, лікувалися радикальною панкреатодуоденектомією (операція Віппля). У цій процедурі висікають голівку підшлункової залози, дванадцятипалу кишку, шлунковий антрум, жовчну протоку та жовчний міхур, а також виконують анастомозування. Пере-

вага цієї процедури полягала в тому, що залишок підшлункової залози може запобігти цукровому діабету та мальабсорбції, а недоліком є те, що обмежена резекція може залишити частку пухлини. При тотальній панкреатектомії вся підшлункова залоза, селезінка та перипанкреатичні вузли видаляються на додаток до тих структур, які видаляються за процедурою Віппля. Захворюваність та смертність від будь-якої процедури є високою. Медіана виживання після тільки хірургічної резекції становить менше одного року, а виживання протягом п'яти років становить менше 10%.

Визначення оптимального підходу та налаштування плану для задоволення унікальних потреб кожного пацієнта вимагають співпраці хірурга, інтервенційного радіолога, радіаційного онколога та гастроентеролога.

Променева терапія. Променева терапія високими дозами зовнішнього опромінення (більше 60 Гр) призвела до переваг у виживанні порівняно з процедурою Віппля. Більшість пацієнтів отримують паліацію болю. Ускладнення радіотерапії, зокрема гастрит та кровотеча, спостерігаються менше ніж у 10% пацієнтів, коли методи планування забезпечують виключення більшої частини шлунка та кишечника з високодозного опромінення. При поганому локальному контролі зовнішнім опроміненням застосовується інтерстиціальна брахітерапія імплантами I-125 (40–50 Гр за 5 тижнів на пухлини та регіональних вузлів) із зовнішнім опроміненням додатково.

Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія. Існує все більше доказів, що застосування неоад'ювантної хемотерапії окремо чи в поєднанні з променевою терапією, дозволяє частину відносно нерезектабельних пухлин підшлункової залози зробити резектабельними. Крім того, передопераційна хеморадіотерапія (наприклад, 5-ФУ, гемцітабін та/або доцетаксел з наступним опроміненням в дозі 50,4 Гр пухлинного ложа плюс 3 см), як доведено, здатна зменшити кількість ранніх рецидивів з більш ніж 30 до 5%. Показано, що ад'ювантна хемотерапія та радіація надають невелику, але суттєву перевагу і тому широко використовуються у США.

Локально поширена хвороба. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з локально поширеною нерезектабельною хворобою все ще суперечливі, але загальноприйнятий стандарт лікування: лише тільки хемотерапія або хемотерапія з наступним опроміненням. Другий варіант переважливий.

Метастатична хвороба. Монотерапія гемцитабіном (1000 мг/м^2 30-хвилинна інфузія щотижнево протягом 3 тижнів кожні 28 днів) або комб-

інована терапія на основі гемцитабіну. Протягом останнього десятиліття гемцитабін є «золотим стандартом» для лікування раку підшлункової залози, оскільки він має деякі переваги порівняно з 5-ФУ за медіаною виживаності. Додавання перорально фторпіримідину (капецитабіну) або аналога платини (оксаліплатин або цисплатин) забезпечує переваги загального виживання порівняно з монотерапією гемцитабіном. Також як додаток до гемцитабіну в США для лікування метастатичного раку підшлункової залози затверджений ерлотиніб, інгібітор рецепторів епідермального фактора росту.

Гепатобіліарні пухлини

Первинні злоякісні пухлини гепатобіліарної системи виникають у внутрішньопечінкових або позапечінкових жовчних протоках. ***Гепатоцелюлярна карцинома*** (ГЦК) та ***холангіокарцинома*** становлять значну більшість первинних злоякісних пухлин печінки. ГЦК, також відома як ***гепатома***, виникає із гепатоцитів, тоді як холангіокарциноми виникають з епітеліальних клітин жовчних проток печінки або позапечінкових проток. Біологічно рак жовчного міхура вважається холангіокарциномою, але класифікується окремо. Більшість пухлин жовчного міхура гістологічно є ***аденокарциномами***, які мають ***папілярні*** (менш інвазивні, ніж інші пухлини), ***нодулярні*** та ***тубулярні*** підтипи.

Гепатоцелюлярна карцинома також є однією з найбільш смертоносних злоякісних новоутворень з дещо тривалішою виживаністю. Хронічний вірусний гепатит вважається основною етіологією в більшості випадків ГЦК, і її поширеність пов'язана зі зростанням захворюваності на віруси гепатиту В і С. Інші дані свідчать про те, що будь-який вид тривалого токсичного подразнення печінки може призвести до запалення, цирозу та злоякісного перетворення. Первинним подразником є алкоголь, але ацетамінофен та інші лікарські засоби (наприклад, анаболічні стероїди), дієтичні антиоксиданти та афлатоксини, а також метаболічні захворювання печінки, спадковий гемахроматоз, цукровий діабет та ожиріння пов'язані як збудники із розвитком ГЦК.

Раки печінки діляться на дві категорії: ГЦК (первинний рак печінки) та метастатичне ураження печінки.

Клінічні прояви та діагностика

Злоякісні пухлини печінки зазвичай спочатку асимптоматичні. Симптоми виникають, коли пухлина досягає величини, достатньої для проник-

нення в діафрагму, грудну клітку або нирку. Розтягнення капсули печінки, яке спостерігається при поверхневих первинних ураженнях або збільшенні метастазів, може спричинити непевний вісцеральний біль, який локалізується в правому верхньому квадранті. У пацієнтів може виникати класична тріада симптомів: біль у правому верхньому квадранті, пальпуємий утвір і втрата маси тіла. На жаль, діагностику можуть заплутати коморбідні стани, пов'язані з цирозом печінки. Печінкова недостатність з жовтяницею, асцитом, коагулопатією, енцефалопатією та недоїданням часто ускладнюють виявлення симптомів пухлини. Гепатоцелюлярна карцинома також може викликати паранеопластичну гіперхолестеринемію, еритроцитоз, гіперглікемію та гіперкальціємію.

Не є несподіванкою виявлення пухлини печінки при трансабдомінальній ультразвуковій оцінці абдомінальних симптомів. КТ і/або МРТ органів черевної порожнини можуть забезпечити важливу інформацію щодо типу пухлини та її зв'язків з навколопечінковими структурами. Пацієнтам з підтвердженим діагнозом пухлини печінки необхідно провести КТ грудної клітки для оцінки метастазів у легені. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія може застосовуватися у хворих з холангіокарциномою, щоб визначити пухлину та отримати біопсію тканини для остаточного діагнозу. КТ-ангіографія – це інвазивне тестування, яке може забезпечити деталізацію відносин пухлини з внутріпечінковою судинною структурою, резервується для передопераційного планування складних хірургічних резекцій.

Слід ідентифікувати первинну пухлину в пацієнтів, які мають метастази, а не первинний рак печінки. У багатьох випадках такі пацієнти мають первинну пухлину в ЖКТ. Таким пацієнтам проводяться верхні та нижні ендоскопічні дослідження. Найчастіші первинні пухлини, що дають метастази в печінку, включають раки товстої і прямої кишки, меланому, рак груді, саркоми м'яких тканин, нейроендокринні пухлини та інші. У незначної кількісті пацієнтів з аденокарцинозним метастатичним ураженням печінки окультна пухлина врешті-решт має бути ідентифікована гістопатологічними маркерами або тестами.

Черезшкірна біопсія уражень печінки зазвичай виконується під ультразвуковим супроводом досвідченим інтервенційним радіологом. Холангіо-

карциноми, як відомо, важко діагностувати через інфільтративний характер росту вздовж жовчних проток. Інтраопераційна оцінка і відкрита біопсія печінки регулярно проводяться під час хірургічної резекції злоякісних новоутворень ЖКТ.

Лікування первинних пухлин печінки

Єдиною лікувальною модальністю первинної ГЦК є хірургічна резекція, проте лише частина пацієнтів має резектабельні пухлини. Пацієнти, які звертаються, повинні бути ретельно обстежені, і має бути зважено, чи є вони кандидатами на хірургічне втручання: оцінюється серьозність захворювання печінки, її функціональний резерв, а також чи може коморбідна хвороба впливати на вибір лікування.

Протягом останніх кількох десятиліть захворюваність та смертність від резекції печінки знизилися, оскільки поліпшуються хірургічні методи та допоміжна допомога. Резекція печінки в даний час вважається рутинною в багатьох центрах і зазвичай виконується без переливання крові і без інтенсивної терапії. Проте технічні аспекти хірургічної резекції цих пухлин дуже складні.

Печінка має низьку толерантність до радіації, тому опромінювання верхніх відділів живота за традиційними технологіями променевої терапії наразі слід уникати. Радіаційне ушкодження ендотеліальних клітин призводить до центролобулярного некрозу при порівняно низьких дозах. Коли вся печінка опромінюється в дозі 2 Гр щодня, радіаційний гепатит іноді (менше 5%) може спостерігатись уже при дозах до 25 Гр. Пацієнти, які отримують повне опромінення печінки до 40 Гр, можуть мати ризик розвитку гепатиту до 50%. Часткове опромінення печінки рідко призводить до клінічного променевого гепатиту, якщо виключено більше 1/3 печінки. В умовах гострого опромінення часто зустрічаються гепатити, гепатомегалія, асцит та підвищення печінкових ферментів. Таке може відбутися через 2–6 тижнів після дії радіації. Лужна фосфатаза помірно підвищується, також може спостерігатися незначне підвищення рівня білірубіну. Хронічний радіаційний гепатит виникає через 4–6 міс і більше після опромінення і виявляється як цироз печінки з центролобулярним фіброзом та розвитком портальної гіпертензії. Лікується як і нерадіаційний гепатит.

Лікування метастатичних пухлин печінки

Подвійне кровопостачання печінки через портальну вену та портальну артерію пояснює, чому печінка є найбільш поширеним місцем метастазів раку шлунково-кишкового тракту. З іншого боку, тривале виживання після резекції колоректальних метастазів у печінці зросло наразі з 5% у 1970-х роках до більш ніж 40%, і критерії резектабельності розширюються. Існують відмінності в методах лікування первинної пухлини і метастазів. Раки товстої і прямої кишки є найбільш поширеними злоякісними новоутворами, що метастазують в печінку. Факторами, пов'язаними з кращим результатом після резекції метастазів колоректального раку є розмір та кількість метастазів і тривалість безрецидивного періоду між початком раку кишечника та розвитком метастазів.

Втамування симптомів

Симптоми у хворих, які мали поширений рак підшлункової залози або ГЦК, є важким тягарем для цих пацієнтів, який тьмарить якість життя. Пацієнти найбільше скаржаться на біль, депресію, стомлюваність, втрату маси тіла та поганий апетит. Біль і депресія виділяються як такі, що потребують негайної та послідовної уваги медичного персоналу.

Біль. Більшість пацієнтів з поширеним раком підшлункової залози та ГЦК зазнають сильного болю. Багато пацієнтів, можливо, мали невтамований біль протягом деякого часу до діагностики пухлини, і їм потрібна негайна терапія, яка підтвердить, що їх біль буде сприйматися всерйоз і буде втамовуватися. Деяким пацієнтам втамування болю потребує мультимодального підходу, який зосереджує увагу як на контролі фізичного болю, так і на вирішенні психологічних, соціальних та духовних аспектів подолання хвороби.

Депресія. Депресія частіше зустрічається в пацієнтів, в яких пухлина діагностована на поширеній стадії і супроводжується неконтрольованим або погано контрольованим болем. Фактори, які можуть відігравати роль у розвитку депресії, включають емоційні загрози, пов'язані з поганим прогнозом, дистресом, пов'язаним з діагнозом задавненого захворювання та, можливо, порушенням нейроендокринної та імунної систем.

Смуток чи нормальне ситуативне роздратування, пов'язане з діагнозом раку, можуть бути неправильно витлумачені як депресія. Проте депресія, яка погіршується і перешкоджає активному денному життю протягом тривалого

періоду, вимагає більш ретельної оцінки та активного втручання. Прояви депресії часто накладаються на симптоми, викликані хворобою, але пацієнти з реальною депресією повинні бути ідентифіковані та направлені до спеціаліста з питань психічного здоров'я якомога раніше.

Карцинома жовчного міхура

Первинна карцинома жовчного міхура – це нечаста, агресивна та швидко зростаюча злоякісність, яка виникає в жінок частіше, ніж у чоловіків. Найчастіше буває у старших вікових групах пацієнтів із задавненими жовчними каменями, що присутні в переважній більшості випадків. Симптоми пухлини нечіткі і найчастіше пов'язані з вторгненням у прилеглий орган, тому на час діагнстики пухлини ранні стадії зустрічаються не часто. Рання карцинома, зазвичай, діагностується випадково через запальні симптоми, пов'язані зі співіснуючою жовчнокам'яною хворобою або холециститом. Один відсоток пацієнтів, які проходять холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби, має карциному жовчного міхура.

Радіологічні дослідження (УЗД, КТ чи МРТ) можуть показати, як маса замінює нормальний жовчний міхур, дифузно чи локально потовщує його стінки. Зазвичай присутня при діагностиці інвазія сусідіх органів, найчастіше печінки. Може бути поширення на жовчні протоки з їх обструкцією. Також можна спостерігати перипортальну і перипанкреатичну лімфаденопатію, гематогенні та перитонеальні метастази.

Переважна більшість карцином жовчного міхура – це аденокарциноми. Оскільки більшість пацієнтів мають поширене захворювання, прогноз поганий, причому п'ятирічна виживаність у більшості випадків становить менше 5%. Радіологічна диференціальна діагностика включає запалення жовчного міхура, ксантогранулематозний холецистит, аденоміоматоз та злоякісні новоутвори гепатобіліарної системи та метастатичні пухлини.

Факторами ризику є жіноча стать, вік, постменопауза та куріння сигарет. Припускається, що сприяє збільшенню ризику гепатобіліарної карциноми та карциноми жовчного міхура хронічна сальмонельозна інфекція.

На жаль, менше 10% усіх пацієнтів, хворих на задавнений рак жочного міхура є кандидатами для лікувальної резекції. Після операції залишається високою вірогідність рецидиву. Отже, системна хемотерапія необхідна більшості хворих. За даними великих досліджень, триплетний режим ад'ювантної хемотерапії (гемцитабін, 5-ФУ, оксаліплатин) є можливим для пацієнтів з поширe-

ною карциномою жовчного міхура, оскільки дає користь, хоча токсичність збільшується порівняно з дублетами.

КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК

Рак ободової кишки є другою провідною причиною смертності від раку у чоловіків і жінок у США і Європі. В цілому смертність від колоректального раку знизилася, однак половина всіх пацієнтів все ще вмирає від метастатичної пухлини. Підкреслюється необхідність вживання рутинних заходів, таких як колоноскопічне дослідження для раннього виявлення можливого колоректального раку в людей з виразковим колітом. Встановлено, що скринінг калу на приховану кров знижує смертність від колоректального раку.

Патоморфологія

Аденокарциноми становлять більшість колоректальних раків. Часто виявляються ***карциноїдні пухлини*** та ***лімфоми***. Клоакогенні пухлини походять з анальної ділянки нижче пектинатної лінії. ***Плоскоклітинні карциноми*** заднього проходу зустрічаються рідко.

Слизові апендикулярні новоутвори з перитонеальним поширенням часто клінічно називають «синдромом перитонеальної псевдоміксоми». Це рідкісний новоутвір із частотою один випадок на 1 млн осіб на рік. Характеризується накопиченням великої кількості желатиноподібної маси по всій перитонеальній порожнині. Слизові апендикулярні новоутвори можуть бути пов’язані з придатковою муцинопродуктивною аденомою або аденокарциномою. Муциноутворювальні пухлинні клітини виходять з апендикса і поширюються по всій порожнині очеревини. Ураження в очеревині містять різні доброякісні муцини та клітинні речовини епітелію та аденокарциноми. Розсіяний очеревинний аденоміоз є доброякісним станом, що виникає при придаткових аденомах, тоді як перитонеальний муцинозний карциноматоз характеризується архітектурними та цитологічними особливостями аденокарциноми. Точна передопераційна оцінка пацієнтів зі слизовим новоутвором апендикса має надати життєво важливу інформацію для відбору пацієнтів для хірургічного втручання та його планування. Ретельний відбір пацієнтів на підставі передопераційних радіологічних досліджень може запобігти непотрібній лапаротомії в пацієнтів з надто великою для повної резекції пухлиною.

TNM 6 (клінічна класифікація) (ободова та пряма кишки)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Carcinoma in situ: внутріепітеліальна пухлина або інвазія базальної мембрани*
T1 Пухлина інфільтрує підслизовий шар
T2 Пухлина інфільтрує м'язовий шар
T3 Пухлина проникає через м'язовий шар у субсерозний шар або в тканину неперитонізованих ділянок
T4 Пухлина безпосередньо поширюється на суміжні органи або структури** і/або проростає вісцеральну очеревину***

Примітки: *Tis включає випадки, коли пухлинні клітини розташовані у залозистій частині базальної мембрани (інтраепітеліально або всередині слизової) без поширення через м'язовий шар слизової оболонки у підслизовий шар.
**Пряме поширення при T4 означає поширення на інші сегменти ободової та прямої кишок шляхом проростання сером, наприклад, вростання сліпої кишки в сигмовидну.
***Пухлина, яка макроскопічно прилягає до інших органів чи структур, класифікується як T4. Однак, якщо в місці прилягання при мікроскопічному дослідженні пухлина не визначається, то вона повинна класифікуватися як T3. Підстадії V та L повинні застосовуватися для визначення наявності (V1 та L1 – мікроскопічна інвазія, V2 та L2 – макроскопічна інвазія) чи відсутності інвазії кровоносних та лімфатичних судин.

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними вузлами для різних сегментів товстої кишки є такі: ***сліпа кишка*** – периколічні,попереду і позаду сліпої кишки, а також розташовані вздовж здухвинно-кишкової, правої ободової артерій, ***висхідна кишка*** – периколічні, а також розташовані вздовж здухвинно-кишкової, правої і середньої ободової артерій, ***печінковий згин*** – периколічні, а також розташовані вздовж правої і середньої ободової артерій, ***поперечна ободова кишка*** – периколічні, а також розташовані вздовж середньої ободової артерії, ***селезінковий згин*** – периколічні, а також розташовані вздовж середньої і лівої ободової, нижньої брижової артерій, ***низхідна кишка*** – периколічні, а також розташовані вздовж лівої ободової, нижньої брижової і сигмовидної артерій, ***Сигмовидна кишка*** – периколічні, а також розташовані вздовж нижньої брижової, сигмовидної і сигмовидної

брижової артерій, ***ректосигмоїдний відділ*** – периколічні і перириктальні, а також розташовані вздовж лівої ободової, сигмовидної брижової, нижньої брижової, верхньої прямокишкової (гемороїдальної) і середньої прямокишкової (гемороїдальної) артерій, **пряма кишка** – перириктальні, а також розташовані вздовж нижньої брижової, латеральної крижової, внутрішньої здухвинної, крижового виступу (Ґерота), верхньої прямокишкової (гемороїдальної), середньої прямокишкової (гемороїдальної) і нижньої прямокишкової (гемороїдальної) артерій

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в 1–3 регіонарних лімфовузлах
N2 Наявні метастази в 4 і більше регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія I:	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Стадія IIA:	T3	N0	M0
Стадія IIB:	T4	N0	M0
Стадія IIIA:	T1,T2	N1	M0
Стадія IIIB	T3,T4	N1	M0
Стадія IIIC	будь-яка T	N2	M0
Стадія IV	будь-яка T	будь-яка N	Ml

Клінічні особливості

Колоректальний рак виникає найчастіше у пацієнтів старше 60 років з середнім віком при діагностиці >60–65 років. Співвідношення чоловіків і жінок приблизно рівне. Колоректальні поліпи можуть перероджуватися в карциноми. Аденоматозні поліпи зустрічаються часто, але мають порівняно низький інвазивний потенціал (<5%). Близько одного з десяти колоректальних поліпів – ворсинчаста аденома. Такі поліпи мають у десять разів більший злоякісний потенціал, ніж аденоматозні поліпи. Майже у всіх

пацієнтів із сімейним поліпозом розвиваються карциноми. Виразковий коліт пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку колоректального раку. Загальна поширеність колоректального раку в людей із виразковим колітом становить 3,7%. Ризик зростає зі збільшенням тривалості захворювання. Дієти з низьким вмістом клітковини та високим вмістом жиру становлять етіологічні чинники розвитку колоректального раку.

Найчастішими органами метастазування цього раку є печінка (20–40%) і легені (20%). Близько 60–80% пацієнтів, які вмирають від метастатичного раку, мають на аутопсії метастази в печінці.

Симптоми хвороби залежать від розташування пухлини: ректальні ураження – кривавий стул (гематокезія); ліва половина ободової – обструкція; права половина ободової – анемія і біль у правому нижньому квадранті. На відміну від карцином стравоходу мікроскопічне поздовжнє поширення незначне, в середньому становить лише 1–2 см від краю великої пухлини. Радіальне поширення є загальним. Понад 25% раків товстої кишки проростають через стінку кишки, тоді як ректосигмоїдний рак поширюється через стінку у 50–70% пацієнтів і метастазує до лімфовузлів у 50–60%. Через різну природу пацієнти з раком товстої кишки повинні розглядатися окремо від пацієнтів з раком прямої кишки, особливо при визначенні стратегії ад'ювантного лікування.

Ведення хворого

Діагностичне обстеження хворого має включати збір детальної історії хвороби, фізикальне обстеження з пальцьовим ректальним дослідженням, аналіз калу на приховану кров, рентгенографію грудної клітки, радіологічне колоректальне дослідження з подвійним контрастуванням, колоноскопію, лабораторні тести на раковий ембріональний антиген та на функцію печінки і нирок. Для оцінки метастазів печінки, а також стану нирок та сечоводів неохідно провести КТ-сканування черева і таза. КТ-сканування також необхідне для планування лікування пацієнтів, які будуть отримувати променеву терапію.

Найважливішим методом оцінки захворювання є КТ-колонографія, яка надає повну інформацію для прийняття рішення щодо хірургічного лікування колоректального раку та метастазів пухлини в печінці. Важливим питанням щодо хворих на колоректальний рак є виникнення синхронних злоякісних уражень, які, за оцінками, виявляються в 1,5–9,0% випадків. Ця

обставина змінює хірургічний підхід від обмеженої резекції до більш широкої резекції залучених сегментів. Тому ретельне доопераційне обстеження товстої кишки і цільових органів метастазування є обов'язковим з огляду на можливу користь, яка буде отримана за допомогою спеціального хірургічного підходу та ад'ювантної терапії (хемотерапії та променевої терапії) метастазів.

Лікування та результати

Лікування поширеного колоректального раку (КРР) наразі вимагає міждисциплінарного підходу, бо кілька варіантів лікування додають складнощі щодо прийняття клінічного рішення. Здатність вилікувати деяких пацієнтів з метастазами, що містяться в печінці чи легенях, також загрожує традиційному підходу до лікування, і зараз інтегруються як системне лікування, так і локальний підхід. Нині завершено безліч досліджень нової терапії проти ангіогенезу та рецептора епідермального фактора росту.

Товста кишка. Рак висхідної, поперечної та низхідної частин кишки лікується хірургічним шляхом з частковою колонектомією. Вірогідність місцевого рецидиву зростає при зменшеній рухливості кишки до операції як показника її пухлинної фіксації, поширенні захворювання через стінку кишки та залученні лімфатичних вузлів. Післяопераційна променева терапія на пухлинне ложе корисна для пацієнтів з обмеженим ураженням лімфовузлів. Ретроспективні дослідження показали позитивні якості ад'ювантної ПТ після резекції раку товстої кишки, особливо серед пацієнтів із залученням вузлів або поширенням пухлини в навколишні структури під час діагностики.

Ад'ювантна терапія 5-ФУ та лейковорином покращує загальну і безрецидивну виживаність порівняно з 5-ФУ і левамізолом після лікувальної резекції раку товстої кишки III стадії.

Існують анатомічні та біологічні предиктори, які можуть визначати переваги ад'ювантного лікування раку стадії II в таких підгрупах пацієнтів: (1) T4N0M0 та (2) T3N0M0, (3) з передопераційним рівнем РЕА >5 нг/мл; (4) значним вмістом у пухлині клітин у S-фазі; (5) із загальною низькою диференційованістю клітин.

Хірургія є первинною терапією, але променева терапія з чи без хемотерапії може бути корисною:

а) доопераційно, щоб зменшити нерезектабельність ураження;

б) до і після операції, щоб зменшити ризик місцевого рецидиву і, можливо, покращити виживання;

в) з хемотерапією 5-ФУ для паліації поширеної неоперабельної колоректальної карциноми;

г) як остаточне лікування раку прямої кишки, що відповідає встановленим критеріям.

Протягом останнього десятиліття для пацієнтів із раком товстої та прямої кишки променеву терапію визнано як ефективну ад'ювантну терапію. Внаслідок потенційної цілющості променева терапія відіграє роль ад'ювантної терапії аденокарциноми ректосигмоїдної ділянки.

Пряма кишка

Хірургія. Хірургічне видалення пухлини забезпечує в пацієнтів із раком прямої кишки стадії I високий ступінь виліковності, а частоту тазових розладів менше 10%. При встановленому ризику місцевого рецидиву поширеної пухлини певно обґрунтувана ад'ювантна ПТ.

Доопераційна променева терапія. Дослідження свідчать про статистично значиме зниження місцевих рецидивів при передопераційному опроміненні пухлини. Передопераційне опромінення з хемотерапією на основі 5-ФУ може бути корисним для переведення нерезектабельних уражень в резектабельні.

Післяопераційна ад'ювантна терапія. Існує кілька переваг використання ад'ювантного лікування після первинного хірургічного видалення раку прямої кишки. Пацієнти з низьким ризиком місцевого рецидиву (I стадія) та пацієнти з дисемінованим захворюванням (IV стадія) можуть бути вилікувані. Хірургічне втручання може певно визначити ділянки підвищеного ризику локального рецидиву (наприклад, за допомогою металевих кліпсів, розміщених хірургом у місцях, де була пухлина). Післяопераційне опромінення в пацієнтів з раком прямої кишки II та III стадій пов'язане з 38% зниженням ризику місцевого рецидиву.

Ад'ювантне застосування хемотерапії одночасно з променевою терапією надає суттєвіше зниження місцевих рецидивів і покращення безрецидивної та загальної виживаності. Ад'ювантна комбінована радіаційна та хемотерапія (5-ФУ, ломустин) майже удвічі збільшує виживаність до 10 років (45% проти 26%). Гостра токсичність комбінованої модальності гірша, але пізня не збільшується. Показано також перевагу тривалої венозної інфузії 5-ФУ над болюсним введенням при одночасному застосуванні опромінювання.

Сфінктерозбережні підходи при низькому раку прямої кишки

Для відібраних низькорівневих ректальних аденокарцином може бути цілющою тільки контактна променева терапія. Такі злоякісні пухлини повинні бути добре диференційованими карциномами без вторгнення в стінку кишки. Крім того, вони повинні бути менші ніж 5 см в найбільшому вимірі і не далі 12 см (хоча краще 7 см або менше) від анального краю. Приблизні сумарні дози 100–150 Гр доставляються за 4 щотижневі опромінення по 30–40 Гр близькофокусним рентгенівським апаратом з анодною напругою 50 kV. Місцевий контроль становить понад 90%.

Місцеве видалення та променева терапія. Інтерес до цієї модальності пов'язаний з потенціалом поліпшення якості життя збереженням сфінктера як альтернативи абдоміноперитонеальній резекції. Такий підхід базується або на лише місцевому видаленні (для Т1-пухлини), або на видаленні в комбінації з наступним опроміненням та хемотерапією (для Т2 і вище).

Ведуться подальші пошуки нових підходів до консервативної терапії низьких ректальних уражень, оскільки поганий прогноз після місцевого видалення буває в пацієнтів з такими факторами: а) пухлина більше однієї третини окружності прямої кишки; б) проростання пухлини через стінку кишки (Т3), в) розмір пухлини більше 3 см і г) позитивні хірургічні краї.

АНАЛЬНИЙ РАК

TNM 6 (клінічна класифікація)

Анальний канал

Первинна пухлина (Т)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
Tis Carcinoma in situ
T1 Пухлина розміром 2 см або менше
T2 Пухлина розміром понад 2 см, але не більше 5 см
T3 Пухлина понад 5 см
T4 Пухлина будь-яких розмірів, яка проростає в сусідній орган (піхву, сечовий міхур* тощо)

Примітка: *Проростання лише в м'яз сфінктера не класифікується як Т4.

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є періректальні, внутрішні здухвинні і пахвинні лімфовузли

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Метастаз в періректальний лімфовузол (вузли)
N2 Однобічні метастази у внутрішній здухвинний і/або пахвинний лімфовузол (вузли)
N3 Метастази в періректальні та пахвинні і/або двобічні внутрішні здухвинні вузли

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія I:	T1	N0	M0
Стадія II:	T2,T3	N0	M0
Стадія IIIA:	T1,T2.T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Стадія IIIB	T4	N1	M0
	будь-яка T	N2	M0
Стадія IV:	будь-яка T	будь-яка N	Ml

Лікування і результати

Первинна променева терапія та паралельна хемотерапія (5-ФУ та мітоміцин) успішно застосовуються для лікування клоакогенних карцином та плоскоклітинного раку відхідника з місцевим контролем 80–90% та виживанням 75% і більше. Використання мітоміцину у складі хемотерапії поліпшує місцевий контроль, але зі збільшенням токсичності.

Через високу поширеність анальної інфікованості вірусом папіломи людини, частота інвазивного раку анального каналу збільшується протягом останніх років серед ВІЛ-позитивних пацієнтів. Хоча високоактивна антиретровірусна терапія (ВАРВТ) знижує частоту виникнення опортуністичних інфекцій та синдрому набутого імунодефіциту (СНІД), це не асоціюється зі зниженням інтрае-

пітеліаних новоутворів, попередників інвазивного раку. Отже, повідомлялось про підвищений відносний ризик розвитку раку анального каналу.

Одночасна хемопроменева (ХПТ) з 5-ФУ та мітоміцином С, стандартне лікування інвазивного раку анального каналу може досягти високих результатів, якщо доставляються адекватні дози. Коли ХПТ було застосоване вперше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зниження дози ПТ і/або ХТ були введені як запобіжний захід проти непередбачувано підвищеної токсичності. При застосуванні стандартних доз підвищена токсичність вимагала припинення лікування або зниження дози з біднішими клінічними результатами. Та все ж, цей стандартний режим лікування може бути застосований без надмірної гострої токсичності та підвищеного ризику прогресування ВІЛ-інфекції.

Ускладнення

Гострі реакції. Опромінення ділянки таза в дозі 40–50 Гр зазвичай добре переноситься. Часто під час опромінення виникає ***діарея***. Контролювати діарею можна відповідними лікарськими засобами. ***Дизурія*** також може виникати і контролюватися анальгетиками. Якщо поле опромінювання включає промежину, може виникнути жорстка шкірна реакція, яка теж піддається консервативному втамуванню. Гемотологічна токсичність може бути суттєвою при схемах з мітоміцином, а 5-ФУ підвищує гострі епітеліальні реакції.

Хронічні. Радіаційні проктит, виразки та кровотечі рідкісні при дозах нижче 55–60 Гр. Виникають зазвичай через 6–12 місяців по опроміненню. Їх виникнення пов'язане з дією коморбідних чинників різної природи, тому рекомендується запобігати впливу на опромінені ділянки будь-яких подразнювальних факторів, ретельно їх оберігаючи. Якщо симптоми виникли і прогресують, може знадобитися більш активне лікування, включаючи навіть хірургічні втручання.

Радіаційно специфічні ураження тонкої кишки, зокрема спайки, що призводять до обструкції або перфорації, спостерігаються у менш ніж 5% пацієнтів, які отримали опромінення малого таза в дозі 50 Гр. Такий ризик збільшується в пацієнтів з попередньою хірургією або тазовою інфекцією та великими дозами чи об'ємами опромінених тканин. Хірургічні методики для вилучення кишечника з таза та ретельне індивідуальне планування радіаційного лікування, зокрема за допомогою контрастування кишечника зменшують ризик ураження тонкої кишки.

Підрозділ 7.8. ГЕНІТОУРИНАРНІ ПУХЛИНИ

НИРКИ

Карцинома нирки (гіпернефрома, або пухлина Грейвіца) є найбільш поширеною пухлиною нирки дорослих, становлячи 80–90% первинних злоякісних новоутворень нирок і 3% всіх злоякісних утворів дорослих. Найбільш відомі фактори ризику виникнення раку нирки: куріння, ожиріння, артеріальна гіпертензія та хвороби нирок у термінальних стадіях. Зростає і визнання того, що спадковість відіграє більшу роль, ніж вважалося раніше. Оцінено, що приблизно 4% випадків раку нирок є сімейними.

Більшість пухлин діагностується на п'ятому–сьомому десятиліттях життя, при середньому віці під час діагностики 66 років і середньому віці смерті 70 років. Захворюваність у чоловіків у два-три рази вища ніж у жінок. Частота знахідки пухлин нирок на аутопсії становить приблизно 2%. Пухлини нирок, як правило, локальні, але можуть бути мультифокальними (6–25%). Двосторонні карциноми нирок спостерігаються проягом життя в 4% хворих.

Патоморфологія

Приблизно 80% всіх ниркових карцином виникають у паренхімі нирки як аденокарцинома (гіпернефрома). Двадцять відсотків пухлин виникають в нирковій мисці, більшість з них перехідноклітинні карциноми, але зустрічаються і плоскоклітинні.

Нирковоклітинна карцинома (НКК) – це неоднорідне захворювання з кількома підтипами, які відрізняються за своїми гістопатологічними ознаками, патерном генетичного прояву та клінічною поведінкою. Пухлини найчастіше мають капсулу. Можуть бути ***солідними***, ***кістозними*** або ***змішаними***, мати жирові включення і кальцифікати. Щонайменше 10% пухлин включають кістозний компонент, і такі пухлини найбільш агресивні. Гістологічні підтипи аденокарцином: ***світлоклітинні*** («***звичайні***») (80%), ***папілярні*** (15%), ***хромофобні*** (5%), ***протокові*** (1%) і ***некласифіковні*** (4%). Кожен з цих підтипів має різні цитогенетичні та імуногістохімічні профілі, а також різні прогнози.

Ці патогістологічні сутності відрізняються за своїм прогнозом та біологічною поведінкою, а також відповіддю на наявні терапевтичні модаль-

ності. Наприклад, імунотерапія інтерфероном та лікування інгібіторами тирозинкінази сунітинібом та сорафенібом показали активність, перш за все, у пацієнтів зі світлоклітинним гістологічним типом, і циторедуктивна нефректомія в поєднанні з інтерфероном виявилась корисною для таких пацієнтів із захворюванням IV стадії. З іншого боку, такі модальності терапії неефективні в пацієнтів з папілярною карциномою, хоча останнім часом альтернативна терапія з темсиролімусом дає обнадійливі результати. Ці дані підтверджують потенційне істотне значення точного знання передопераційного патогістологічного діагнозу для прийняття клінічних рішень.

Пухлина може поширюватися безпосередньо в перинальну жирову капсулу, іпсилатеральну надниркову залозу або сусідню мускулатуру, рідше – в печінку, селезінку, підшлункову залозу та товсту кишку. Рідко пухлина може вторгнутися в колекторну систему. Ниркова карцинома має схильність до поширення у вигляді пухлинних тромбів у притоки ниркових вен, а потім до ниркової вени, нижньої порожнистої вени, печінкових вен і, потенційно, до правого передсердя. Гематогенні метастази зустрічаються частіше і раніше, ніж лімфатична дисемінація. Віддалені гематогенні відсіви найбільш часто зустрічається в легенях і кістках, але можуть бути в будь-якому органі.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить дних для оцінки первинної пухлини
T0 Немає даних про первинну пухлину
T1 Пухлина <7 см, обмежена ниркою
T1a Пухлина <4 см, обмежена ниркою
T1b Пухлина >4 см, але <7 см, обмежена ниркою
T2 Пухлина >7 см, обмежена ниркою
T3 Пухлина поширюється на великі вени або в наднирник чи в навколониркові тканини, але в межах фасції Герота
T3a Пухлина поширюється в наднирник або в тканини навколо
T3b Пухлина поширюється в ниркову або порожнисту вену нижче діафрагми
T3c Пухлина масивно поширюється в нижню порожнисту вену вище діафрагми
T4 Пухлина поширюється за межі фасції Герота

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є лімфовузли воріт нирки, черевні парааортальні і паракавальні. Сторона ураження не впливає на класифікацію N.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Метастази в одному регіонарному лімфовузлі
N2 Метастази в кількох регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія I:	T1	N0	M0
Стадія II:	T2	N0	M0
Стадія III:	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадія IV:	T4	N0, N1	M0
	будь-яке T	N2	M0
	будь-яке T	будь-яке N	M1

Клінічні особливості

Класична клінічна картина злоякісної пухлини нирки складається з болю в боку, гематурії та пальпабельної пухлинної маси. Проте клінічна симптоматика може бути досить неспецифічною, наприклад, анорексія, втома, втрата маси тіла або жар неясного походження. Ниркова карцинома може також зустрічатися з різноманітними паранеопластичними синдромами, такими як вторинна до надмірної секреції еритропоетину поліцитемія, вторинна до факторів, що регулюють кальцій, гіперкальціємія та дисфункція печінки (синдром Штауффера). Прогноз для пацієнтів з НКК у першу чергу залежить від стадії захворювання. Найкращий прогноз з п'ятирічною виживаністю в діапазоні від 71% до 97% після нефректомії передбачається при захворюванні, обмеженого ниркою.

Останнім часом з поширенням діагностичних методів радіологічної візуалізації (КТ, МРТ, УЗД) приблизно в 60% випадків пухлини нирок діагностуються в асимптомному періоді.

Ведення хворого

Черезшкірна біопсія пухлинної маси може забезпечити передопераційну патоморфологічну діагностику у значної частини пацієнтів з НКК. В окремих випадках біопсія розглядається, наприклад, при підозрі на абсцес, кісту або метастатичне захворювання від відомої первинної пухлини, особливо лімфоми або меланоми. Проте пов'язані з процедурою ускладнення, можливість помилок взяття зразка або неточного визначення патогістології підтипу пухлини погіршують загальне сприйняття черевної біопсії. На додаток до особливостей суто морфологічних зображень динамічні підсилені КТ-зображення світлоклітинних, папілярних та хромофобних НКК можуть істотно сприяти вірній діагностиці.

Радіологічна оцінка. Метою радіологічного дослідження є виявлення та стадіювання первинної пухлини. КТ є основним методом візуалізації для оцінки внутрічеревної компоненти ниркових пухлин. У деяких конкретних випадках можуть надавати додаткову інформацію МРТ та сонографія. КТ грудної клітки повинна бути проведена, якщо первинна пухлина є великою або локально агресивною, оскільки метастази найчастіше зустрічаються в легенях. Рентгенографія грудної клітки повинна бути зарезервована для пацієнтів з низьким рівнем ризику розвитку метастатичного захворювання або для тих, хто проходить тривалий післялікувальний нагляд. МРТ головного мозку та ядерномедичне сканування кісток, як правило, виправдані лише в тому випадку, якщо є симптоми та ознаки, що свідчать про ураження цих ділянок, або якщо пухлина є великою та агресивною. Однак сканування кісткової системи технецій-99m-метилендифосфонатом (МДФ) може бути обмеженим у виявленні типових остеолітичних метастазів кісток. Значення тазової КТ також обмежене.

Подальша оцінка. За протоколом КТ без контрастування зображення печінки та нирок отримуються з 5-міліметровою колімацією і кроком 5 мм. Непідсилені зображення печінки допомагають виявити гіперваскулярні метастази (які характерні для ниркових метастазів), інакше такі ураження можуть бути нечіткими на зображеннях з контрастом. Допомогти ідентифікувати гіперваскулярні метастази печінки можуть також зображення в пізній

артеріальній фазі. Чіткі контрастні зображення живота й таза з товщиною зрізу 2,5 мм отримують через 70–80 с після початку інфузії контрастувального засобу.

Лікування та результати

Гіпернефрома

Радикальне лікування. Радикальна нефректомія є переважним лікуванням для всіх локалізованих або локально поширених злоякісних новоутворень. Залучення ниркової або нижньої порожнистої вени не виключає операції. Двосторонню ниркову карциному лікують нефректомією більшої пухлини і частковою нефректомією на боці меншої пухлини. Залучення вени нирки не завжди означає гірший прогноз.

Після хірургічного лікування рецидивна хвороба проявиться у 40% пацієнтів. У деяких пацієнтів з локальним рецидивом пухлини, як, наприклад, одиночний метастаз легенів, хірургічне втручання з системною терапією чи без неї може поліпшити виживання пацієнтів.

Подальший догляд повинний продовжуватися протягом тривалого часу через схильність до пізніх метастатичних рецидивів. Гіпернефрома може рецидувати у вигляді появи метастатичних пухлин через багато років після початкового лікування. При нагляді пацієнтів, які пройшли хірургічне лікування карциноми нирки, радіологічні дослідження, такі як КТ, рентгенографія та сцинтиграфія відіграють важливу роль, оскільки фізикальні огляди та лабораторні дослідження не чутливі для виявлення рецидивів пухлини. Тому необхідно встановити правильну подальшу стратегію контрольних зображальних радіологічних досліджень.

Метастатична хвороба та паліація. В контексті метастатичного захворювання нефректомія може стати показаною для симптоматичного втамування, наприклад, сильного болю чи гематурії; були випадки (0,3%) самостійної регресії метастазів після резекції первинної пухлини. Показано також, що циторедуктивна нефректомія дає деяку перевагу щодо виживаності окремих пацієнтів з метастатичним захворюванням.

Радіаційна терапія. Променева терапія має обмежену корисність при лікуванні гіперефроми II і III стадії. ***Передопераційне*** опромінення в дозі 45 Гр покращує резектабельність у пацієнтів із поширеною нерезектабельною хворобою, але не встановлено його впливу на виживання. ***Післяопераційне опромінення*** в дозі 40–50 Гр може покращити місцевий конт-

роль та, можливо, і виживаність хворих з інвазією пухлини в перинальний жир, лімфатичні або кровоносні судини. ***Первинна радіотерапія*** використовується рідко, переважно для нерезектабельних пухлин, і як паліативний захід, наприклад, для втамування болю, зумовленого метастазами в кістках. Незважаючи на твердження, що гіпернефроми є радіорезистентними, ефективна паліація може бути отримана шляхом опромінення рецидивних або метастатичних уражень, при цьому 75% пацієнтів щонайменше отримують полегшення болю при використані стандартних доз паліативного опромінення.

Імунотерапія та цільові терапії. Досягнення у розумінні біології та генетики НКК призвели до нових цілеспрямованих підходів до лікування метастатичного НКК.

Терапія цитокінами

Про наявність протипухлинної активності в інтерлейкіну-2 (IL-2) та альфа-інтерферону (IFN–) було вперше повідомлено в 1980-х роках. Висока доза IL-2 надає 15–20% відповіді, 6–8% повної ремісії та приблизно 5% вилікування; однак, це досить токсичний режим. IFN-– забезпечує скромну користь для виживання, має більш сприятливий рівень токсичності та легше вводиться, ніж IL-2. Висока доза IL-2 пов'язана з важкою токсичністю та вимагає стаціонарного лікування хворого з інтенсивною підтримувальною терапією.

Комбінована терапія IL -2, IFN-– та 5-фтороурацилом покращує результати порівняно з гормональною терапією у людей з прогресуючою нирково-клітинною карциномою.

Наразі існує чотири цільових агенти клінічного застосування для лікування метастатичного раку: сунітиніб, сорафеніб, темсиролімус і бевацізумаб. Сунітиніб, інгібітор мультитирозинкінази, показав об'єктивну частоту відповіді 31% та медіану виживаності 11 міс. Це вважається стандартним лікуванням для пацієнтів з поширеною, низького та середнього рівня ризику звичайною світлоклітинною карциномою. Сорафеніб вважається засобом терапії другої лінії після невдачі цитокінів. Темсиролімус є стандартом лікування пацієнтів з метастатичним раком з низьким рівнем ризику, незалежно від гістології.

Карциноми ниркової миски

Уротеліальні раки ниркової миски та колекторної системи становлять приблизно 10–15% усіх пухлин нирок, серед яких 90% перехідноклітинних та 9% плоскоклітинних карцином і 1% муцинозних аденокарцином.

Лікуваннь вибору раку ниркової миски є ***нефроуретеректомія***. Не існує доказу користі післяопераційного опромінення. Загальна п'ятирічна виживаність становить 30–40% для ***перехідноклітинних*** карцином. ***Папілярноперехідні*** карциноми без інвазії в м'язовий шар мають п'ятирічну виживаність до 50%, але при інфільтрації оточення – лише 20%. ***Плоскоклітинні*** карциноми мають дуже поганий прогноз, лише в рідких випадках хворі мають п'ятирічне виживання.

Ускладнення опромінення пухлин нирок

Гострі

Оскільки значна частина кишечника опромінюється при радіотерапії ниркових пухлин, пацієнти можуть потерпати від нудоти, блювання та діареї. Патофізіологічно радіаційні ураження стосуються мікроциркуляції нирок, що призводить до дисфункції клубочків при відносно низьких дозах променення (4 Гр). Вищі дози можуть викликати структурні та функціональні зміни в усіх ниркових структурах. ***Гострі*** радіаційні ураження нирок при допорогових дозах, зазвичай, субклінічні. Ознаки та симптоми (наприклад, зниження клубочкової фільтрації, збільшення рівня сироваткового b2-мікроглобуліну) можуть виникати протягом підгострого періоду (3–18 міс).

Хронічні

1. ***Радіаційний нефрит***. Пізнє ураження (> 18 міс) характеризується артеріальною гіпертензією, підвищеним рівнем креатиніну, анемією і нирковою недостатністю. Якщо змін ниркової перфузії або клубочкової фільтрації не виникає протягом 2 років після РТ, в подальшому хронічна травма малоймовірна. Радіаційна травма нирок може зменшити резерви пацієнта проти виникнення ниркових проблем.

Клінічно розвиток нефриту є функцією від фактора доза–об'єм опромінення нирки. Нефрит може виникнути, якщо обидві нирки опромінено в дозі 20 Гр за 5 тижнів. Від однієї третини до половини нирки може отримувати дозу 26 Гр з обмеженим ризиком розвитку нефриту. Протеїнурія, гіпертонія, набряк, анемія та кардіомегалія з'являються через кілька місяців по

опроміненні. Опромінення лише однієї нирки у високій дозі несе ризик спричинити злоякісну гіпертензію, яка розрішується тільки нефректомією.

Пацієнтам з азотемією внаслідок нефриту необхідне ретельне медикаментозне лікування, як і при інших причинах ниркової недостатності. Зазвичай корисні дієтичні обмеження білків та солі. Кортикостероїди протипоказані.

СЕЧОВИЙ МІХУР

Рак сечового міхура є поширеною злоякіснісною пухлиною сечового тракту. Комбінована модальність з хірургії та радіотерапії використовувалась для лікування всіх ранніх пухлин сечового міхура, і, зазвичай, перевершує використання того або іншого лікування поодинці. Наразі в широкому ужитку комбінованування хірургії з хемотерапією.

Патоморфологія

Приблизно 90% раків сечового міхура – ***перехідноклітинні***, а приблизно 10% – ***плоскоклітинні***. ***Аденокарцинома*** зустрічається рідко. Перехідноклітинні раки, зазвичай, виникають у задній і бічних стінках міхура, але зрідка уражають трикутник і купол. Рак сечового міхура – захворювання 50–70-річних з перевагою чоловічої статі 3:1. Із раком сечового міхура пов'язані паління сигарет, анілінові барвники та хронічні подразники. При вродженій екстрофії сечового міхура переважає аденокарцинома.

Синхронний рак сечового міхура зустрічається у 2–4% пацієнтів з пухлинами верхніх сечових шляхів. Більше того, у 40% хворих з перехідноклітинною карциномою верхніх відділів розвивається метахронна перехідноклітинна карцинома нижніх сечових шляхів, що робить обстеження сечового міхура під час наступного нагляду за цими пацієнтами після їх лікування обов'язковим.

Найважливішим прогностичним фактором є глибина вторгнення пухлини в стінку сечового міхура. Поширення пухлини через стінки сечового міхура збільшує ураження тазових лімфовузлів від < 20 до > 50%.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Первинна пухлина не може бути оцінена
T0 Немає даних про первинну пухлину
Ta Неінвазивна папілярна карцинома
Tis Carcinoma in situ: «плоска пухлина»

T1 Пухлина поширюється на субепітеліальну сполучну тканину
T2 Пухлина поширюється на поверхневий м'яз
T2a Пухлина поширюється на м'яз (внутрішня половина)
T2b Пухлина поширюється на глибокий м'яз (зовнішня половина)
T3 Пухлина поширюється на навколоміхурову клітковину:
T3a мікроскопічно
T3b макроскопічно (екстравезикальні маси)
T4 Пухлина поширюється на будь-яку з таких структур: простату, матку, піхву, стінку таза, черевну стінку
T4a Пухлина поширюється на простату, або матку, або піхву
T4b Пухлина поширюється на стінку таза або черевну стінку

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є вузли малого таза, розміщені нижче від біфуркації загальних клубових артерій. Сторона ураження не впливає на класифікацію N.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Метастази в одному лімфовузлі не більше 2 см
N2 Метастази в одному або кількох лімфовузлах понад 2 см, але не більше 5 см
N3 Метастаз у лімфовузол понад 5 см

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Патогістологічна градація

GX Ступінь диференціації пухлини не може бути визначеним
G1 Високий рівень диференціації
G2 Середній рівень диференціації
G3-4 Низький рівень диференціації або недиференційована пухлина

Групування за стадіями

Стадія 0a:	Ta	N0	M0
Стадія 0is:	T**is**	N0	M0
Стадія I:	T1	N0	M0

Стадія II	T2a,T2b	N0	M0
Стадія III:	T3a,T3b,T4a	N0	M0
Стадія IV:	T4b	N0	M0
	будь-яке T	N1, N2, N3,	M0
	будь-яке T	будь-яке N	M1

Клінічні особливості

Найчастішим симптомом є велика **гематурія** (70–80%). **Дизурія**, **часті** і **невідкладні позиви** присутні у 30–50% хворих. Безсимптомний перебіг з мікроскопічною гематурією зустрічається в 20% хворих. Оскільки мікроскопічна гематурія від раку сечового міхура може бути періодичною, повторний негативний результат при аналізі сечі не виключає діагнозу.

Ведення хворого

Обстеження хворого повинно включати детальну історію захворювання, фізикальне обстеження та рутинні дослідження, зокрема рентгенографію грудної клітки, КТ черевної порожнини і таза, внутрівенну пієлографію та цистоскопію з біопсією, аналіз сечі, аналіз клітин крові і біохімічний аналіз крові на функцію нирок, печінки і метаболічний обмін.

Лікування та результати

Лікування раку сечового міхура залежить, крім стадії пухлини, від ряду факторів. Рівень диференційованості і місце розташування пухлини визначають необхідний обсяг регіонарного лікування. Загальний стан здоров'я пацієнта та попередня терапія можуть обмежувати здатність пацієнта переносити деякі процедури.

Поверхневий рак сечового міхура низького рівня (Tis, Ta) може лікуватися трансуретральною резекцією, внутрівезикальною інсталяцією тіофосфаміду та інших хемотерапевтичних засобів або неспецифічною імунотерапією з БЦЖ. Множинні рецидиви часто більш інвазивні і можуть вимагати цистектомії або променевої терапії. П'ятирічна виживаність становить 70–85%. Поверхневі пухлини високого рівня злоякісності відносно рідкісні. Вони мають тенденцію локального рецидування, тому вимагають лікування цистектомією або радіотерапією. П'ятирічна виживаність становить 35–50%. Лише одна хемотерапія досягає відповіді при поширеному раку сечового міхура в 10–30%. Ад'ювантна до хірургії хемотерапія пов'язана з відносним зниженням ризику смерті за 3 роки на 25% за схемою на основі

цисплатину. Для пацієнтів, які не можуть переносити цисплатин, застосовується гемцитабін плюс карбоплатин.

Апробовано індивідуально оптимізоване лікування поверхневого раку міхура, що складається з інтравезикального введення 40 мг мітоміцину С. Лікування надається щотижнево протягом 6 тижнів. Фармакокінетичні маніпуляції для збільшення концентрації мітоміцину С у сечовому міхурі включають зменшення залишкового об'єму сечі в міхурі під час лікування; добровільне зневоднення до і під час лікування, а також підвищення лужності сечі за допомогою перорального прийому бікарбонату натрію. Така модальність хемотерапії істотно збільшувала безрецидивний період пухлини.

Пухлинні ураження ***низького рівня*** можуть бути видалені шляхом сегментарної резекції, якщо вони одиночні і розташовані на куполі або бічних стінках і якщо можна забезпечити окрайок резекції в 3 см. Замість резекції можуть бути використані радіоактивні імпланти з таким же хорошим результатом. Виживання протягом 10 років забезпечується в 70%. В Японії також успішно застосовується інтраопераційна променева терапія. Ураження ***високого рівня*** злоякісності має значну частоту метастазів у регіональних вузлах і тому, зазвичай, лікується комбінованою модальністю.

Передопераційна променева терапія в різних дозах (20 Гр за тиждень до 50 Гр за 5 тижнів) може збільшити виживаність до 5 років.

Променева терапія має давню історію як метод лікування раку сечового міхура та іноді має преференції для пацієнтів з поганим загальним станом. Променева терапія одна при пухлинах Т2 та Т3 може викликати відповіді у 35–45% пацієнтів, але гірша для цистектомії при органозбережному лікуванні. Для радіосенсибілізації часто застосовують цисплатин у дозі 25 мг/м^2 щотижня. Оскільки початкова повна відповідь та довготривалий рівень збереження сечового міхура є вищими при хемотерапії разом із променевою терапією, це найкраще лікування.

Застосування тільки променевої терапії як куративного лікування для неоперабельних пацієнтів або нерезектабельних пухлин вимагає високодозного опромінення до 65–70 Гр протягом 7–8 тижнів. При променевій терапії раку сечового міхура необхідно дотримуватися обережності, щоб гарантувати, що цільовий об'єм був адекватно визначеним. Застосовується кілька режимів фракціонування. Один загальний режим: опромінення всього міхура до 52.5–55 Гр при 1,5–1,8 Гр/фракція з наступним підсиленням локальним

опроміненням в дозі 12–15 Гр при 1,5–1,8 гр/фракція, що призводить до СОД дози в пухлині 64–65 Гр. Збільшення розміру фракції може збільшити частоту виникнення пізніх ускладнень.

Обмеження дози опромінення сечового міхура до 64–65 Гр за 36 щоденних фракцій або за 40–42 подвійні щоденні фракці дає рівень пізніх ускладнень сечового міхура 3-го ступеня токсичності < 6%.

Ускладнення

Симптоми, що супроводжують радіаційні ураження, можуть бути проявами супутніх захворювань, таких як інфекції або старіння. Характер токсичності залежить від режиму ПТ з хірургічним втручанням або ХТ, і походження, ступеня і локалізації раку. Гострі сторонні ефекти, які відбуваються під час ПТ зазвичай розрішуються протягом кількох місяців. Довгострокові симптоми, пов'язані з опроміненням всього органа, включають дизурію, часті позиви, контрактури, спазми, зниження потоку і нетримання сечі. Симптоми локальних уражень включають гематурію, норицю, обструкцію, виразки і некроз.

ПЕРЕДМІХУРОВА ЗАЛОЗА (ПРОСТАТА)

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним з найпоширеніших діагнозів в одного із п'яти–шести чоловіків розвинеться рак передміхурової залози в якийсь момент їх життя. Захворюваність збільшується з віком – понад 65% випадків діагностується у віці 65 років і старше. Більш того, у 50% чоловіків старше 50 років на аутопсії знаходять рак простати, але ймовірність його клінічного діагнозу становить лише 18%. Розрахункова ймовірність померти від РПЗ встановлена в 2,8%, тоді як найбільш частою реальною причиною смерті чоловіків із діагнозом РПЗ є серцево-судинні захворювання. В іншому аутопсійному дослідженні показано, що диференційована інтраепітеліальна неоплазія простати – попередник раку простати – присутня майже в 86% чоловіків у віці від 80 років і старше. У 30–50% чоловіків, в яких діагностовано рак простати, хвороба протікає доброякісно і не загрожує життю.

Тим не менш, у деяких пацієнтів пухлини бувають з агресивними проявами і можуть призвести до смерті, якщо не лікуються. Отже, ранне виявлення агресивних форм РПЗ є єдиним шансом для успішного лікування і сприяє зниженню ризику смерті від задавненої пухлини. До широкого розповсюдження методів, що дозволяють виявити РПЗ на ранній стадії, –паль-

цевого ректального і ультразвукового трансректального дослідження та вимірювання рівня сироваткового простатспецифічного антигену (ПСА), більшості пацієнтів діагноз раку простати ставився у стадії поширеної хвороби. Таким чином, наразі ставиться задача не тільки встановити точний діагноз РПЗ, але, що важливіше, прогнозувати характер перебігу захворювання, що дасть можливість запобігти марного тяжкого лікування у випадках, коли пухлину можна успішно контролювати мінімальним терапевтичним втручанням або навіть вести хворого лише під регулярним діагностичним контролем, який має здійснюватися гарантовано ефективними методами.

Патоморфологія

Рак передміхурової залози є майже виключно ***аденокарциномою***. Використовуються дві системи гістологічної класифікації. Система Мостофі розглядає клітинні деталі та гістологічний патерн для визначення 3 класів: 1) добре диференційована; 2) помірно диференційована; 3) погано диференційована, або анапластична. Система Gleason базується на основних та незначних патогістологічних патернах. Бали від 1 до 5 (від добре диференційована до погано диференційована) призначаються як для основних, так і для незначних патернів. Оцінка Глісона є сумою двох балів і коливається від 2 до10, корелює з частотою ураження лімфовузлів та виживанням. Крім того, можуть додаково даватися бали від 1 до 5, що відповідають клінічній стадії, щоб отримати категорію стадії (категорія Gleason), яка ще краще співвідносить із прогнозом.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Первинна пухлина не може бути оцінена

T0 Немає даних про первинну пухлину

T1 Клінічно безсимптомна пухлина, яка не пальпується і не візуалізується

T1a Пухлину виявлено випадково при гістологічному дослідженні вона займає не більше 5% резектованої тканини

T1b Пухлину виявлено випадково при гістологічному дослідженні вона займає понад 5% резектованої тканини

T1c Пухлину виявлено при пункційній біопсії (наприклад, з приводу підвищеного ПСА)

T2 Пухлина обмежена простатою*
T2a Пухлина уражає половину однієї частки або менше
T2b Пухлина уражає більше половини однієї частки, але не обидві частки
T2c Пухлина уражає обидві частки
T3 Пухлина поширюється за межі простати**
T3a Екстракапсулярне поширення (з одного боку або двобічне)
T3b Пухлина поширюється на сім'яні пухирці
T4 Пухлина нерухома або поширюється на суміжні структури, інші ніж сім'яні пухирці: шийка сечового міхура, зовнішній сфінктер, пряма кишка, піднімальний м'яз, стінка таза

Примітки: * Пухлина, виявлена в одній або обох частках пункційною біопсією, але не пальпабельна і невидима для методів візуалізації, класифікується як T1c
** Інвазія у верхівку простати або в капсулу простати (але не за її межі) класифікується не як T3, а як T2

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є вузли малого таза, розміщені нижче від біфуркації загальних клубових артерій. Сторона ураження не впливає на класифікацію N.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази
M1a Нерегіонарний лімфовузол(и)
M1b Кістка(и)
M1c Інша структура(и)

Патогістологічна градація

GX Рівень диференціації пухлини не може бути визначений
G1 Високий рівень диференціації (легка анаплазія) (2–4 бали Ґлісона)
G2 Середній рівень диференціації (середня анаплазія) (5–6 балів Ґлісона)
G3-4 Низький рівень диференціації/недиференційована пухлина (виражена анаплпзія) (7–10 балів Ґлісона)

Групування за стадіями				
Стадія I:	T1a	N0	M0	G1
Стадія II	T1a,T1b, T1c, T1,T2	N0	M0	G2,G3-4
Стадія III:	T3	N0	M0	будь-яке G
Стадія IV:	T4	N0	M0	будь-яке G
	будь-яке T	N1	M0	будь-яке G
	будь-яке T	будь-яке N	M1	будь-яке G

Клінічні особливості

За визначенням, раки стадії T1 діагностуються випадково. У літніх пацієнтів діагноз найчастіше встановлюється під час трансуретральної резекції простати для зняття обструктивних симптомів. З настанням ери тесту на ПСА більшість пацієнтів з захворюванням T1 звертаються за медичною допомогою з приводу результатів тесту. Тому рак T1 стадії зараз виявляється в 50% випадків.

Чоловіки з ураженнями T2-стадії мають пальпабельні відхилення, обмежені передміхуровою залозою, і вони встановлюються в 10–20% пацієнтів. Ті, хто має поширені захворювання (тобто T3–4) часто звертаються з обструкцією випускного отвору або болісними кістковими метастазами, що спонукає клініциста розглянути діагноз раку передміхурової залози. Останнього часу постійно зменшує відсоток поширених захворювань при діагностиці.

Приблизно 85% раку передміхурової залози виникають у задній частці; 15% розташовані спереду і не можуть бути легко пальповані, якщо непоширені.

У більшості випадків ураження регіонарних вузлів корелює зі ступенем поширення пухлини та рівнем клітинного диференціювання. Менше ніж 10% пухлин T1-стадії мають метастази в лімфовузли порівняно з середнім показником до 20% для T2-стадії та 60% для стадій T3-4. Аналогічно, бали Ґлісона <5 пов'язані із залученням приблизно 15% лімфатичних вузлів, тоді як у тих, у кого 9–10 балів, ураження виявляється практично в усіх вузлах.

Ведення хворого

Доступно багато варіантів ведення пацієнтів із вперше виявленим раком простати. Магнітнорезонансна томографія (МРТ) відіграє важливу роль в початковій постановці діагнозу раку передміхурової залози, до того ж вона допомагає виявити залишки пухлини після хірургії, коли є клінічні або біохімічні підозри на це, або рецидив захворювання після лікування. Кілька

методик МРТ досліджені на можливості оцінки раку простати: звичайна МРТ, ТІ- і Т2-зважені послідовності, МР-спектроскопія, дифузнозважена візуалізація та динамічне контрастне підсилення МРТ. Всі форми лікування змінюють МРТ-особливості осередка передміхурової залози в більшій чи меншій мірі, і важливо уміти розрізняти наслідки лікування і рецидивний або залишковий рак, щоб допомогти в подальшому клінічному ведені хворого.

Пропонують приймати рішення щодо втручання за кінетикою ПСА і/або гістологічною прогресією. Ця стратегія забезпечує залучення індивідуалізації терапії залежно від біологічної поведінки раку. Пацієнти з повільно зростаючою пухлиною будуть позбавлені негативних наслідків радикального лікування, в той час як хворі зі швидко прогресуючим раком отримають вигоду від такої терапії.

Висловлюються сумніви щодо переваг проведення широкого скринінгу на РПЗ. У нещодавно опублікованому європейському дослідженні показано, що скринінг на РПЗ може надати зниження смертності від цього раку лише на 20%, але щоб уникнути однієї смерті, треба радикально лікувати 48 хворих. Це дослідження підкреслює, що хоча скринінг та раннє виявлення й надає деякі переваги в плані зниження смертності, та все ж створює значний ризик надлікування. Ця дилема лежить в основі вимоги селективного підходу до лікування. Оцінки показують, що 50% чоловіків, у яких РПЗ діагностувався на підставі результатів скринінгу, не мали б будь-яких клінічних симптомів раку простати протягом усього їхнього життя.

Для запобігання надлишкового лікування в пацієнтів з неагресивною пухлиною треба брати до уваги очікувану тривалість життя і клінічні прояви, такі як стадія пухлини, рівень ПСА, і критерій за Глісоном. Нині за шкалою Глісона оцінюється патогістологічний аналіз біопсійного матеріалу, отриманого під контролем трансректальної ультрасонографії, але це призводить до недооцінки агресивності пухлини в 26–41% біоптатів порівняно з оцінкою зразків, отриманих при простатектомії. Опубліковано багато порівняльних досліджень результатів МРТ з патогістологічними висновками, і література містить низку МРТ-ознак виявлення екстракапсулярного розповсюдження пухлини.

У великому дослідженні E. Kulikowska et al. (2001) визначалася точність виявлення РПЗ за допомогою: (а) сірого та кольорового допплерівського трансректального УЗД, (б) надлишкового рівня ПСА у сироватці крові і (в)

прицільної шестикратної трансректальної біопсії під контролем УЗД. Автори зробили висновок, що чорно-біла трансректальна УЗД недостатня для скринінгу раку простати, тому прицільна біопсія завжди повинна супроводжуватися шестикратним відбором біопсійних проб.

Лікування та результати

Варіантів допомоги хворим безліч. Дослідження первинної допомоги чоловікам зі вперше виявленим раком простати, показало, що приблизно у 7% було обране активне спостереження; у 50% – радикальна простатектомія (РПЕ); 12% – дистанційна променева терапія (ДПТ), 13 % – брахітерапія (БТ), 4% – кріодеструкція і 14% – андрогенна деприваційна терапія (АДТ). Інші методи лікування, такі як сфокусований ультразвук та фотодинамічна терапія також стають все більш доступними.

Вибір лікування залежить від кількох факторів, зокрема певності точного діагнозу раку простати, ступеня гістологічної агресивності пухлини, віку і загального стану здоров'я пацієнта, зокрема супутніх захворювань, а також очікуваних результатів і можливих побічних ефектів, пов'язаних з різними формами лікування.

Активне спостереження за локалізованим раком передміхурової залози низького ступеня агресивності може знизити ризик надмірного лікування клінічно незначної пухлини, зберігаючи при цьому можливість радикальної терапії для пацієнтів, які з плином часу перейдуть в розряд високого ризику.

Є кілька варіантів ведення хворих з локалізованим раком простати: радикальна простатектомія, брахітерапія, дистанційна променева терапія, андрогенна терапія і активне спостереження. Радикальна простатектомія і брахітерапія пов'язані з поліпшенням виживаності хворих. Один зі стандартних методів лікування місцево поширеного захворювання є радикальний курс дистанційної променевої терапії, поєднаний з андрогенною супресією. Великі багатоцентрові рандомізовані дослідження в Європі і Північній Америці показали високу виживаність без ознак захворювання при використанні цього підходу.

Брахітерапія окремо або в комбінації з дистанційною променевою терапією отримала широке визнання в якості першої лінії лікування в пацієнтів з локалізованим РПЗ. Ад'ювантна променева терапія (АПТ) чи сальважна променева (СПТ) (після підтвердження рецидиву) пропонуються для потен-

ційно радикального лікування після невдалої РПЕ. Встановлено, що для досягнення радикального результату кращими є сумарна доза 70 Гр для сальважної радіотерапії і 66 Гр для адювантної. Після РПЕ у пацієнтів з високим ступенем ризику, що визначаються як pT3 або з позитивним хірургічним краєм, при додаванні ад'ювантної радіотерапії поліпшується термін безрецидивної виживаності. Додавання сальважної радіотерапії рекомендується при біохімічному рецидиві (тобто стійкому підвищенні рівня ПСА) після РПЕ.

Залежно від патологоанатомічних результатів (наприклад, екстракапсулярне поширення, інвазія сім'яних міхурців, позитивні хірургічні краї або високий показник Глісона), пацієнту, що проходить початкову первинну РПЕ, може знадобитися АПТ з або без гормональної терапії. АПТ часто призначається після РПЕ пацієнтам з високим ризиком і, як було показано, задля зниження ризику метастазування і біохімічного рецидиву в чоловіків з позитивними патологоанатомічними результатами РПЕ. Крім того, пацієнти, що спочатку мали РПЕ, надалі можуть піддаватися СПТ при стійкому зростанні ПСА як біохімічного показника рецидиву лікування. Питання про те, чи ПТ слід проводити негайно, чи відкласти на період до підвищення рівня ПСА, залишається дискусійним. Вибір між цими процедурами (ПТ з або без гормональної терапії, первинна РПЕ плюс АПТ) багато в чому залежить від їх небажаних ефектів і переваг для конкретного хворого.

Перманентна брахітерапія імплантами 1-125 і Pd-103 з високою біологічно ефективною дозою 200 Гр дає 96,9% місцевого контролю раку передміхурової залози. Однією з важливих переваг постійної імплантації радіоактивних зерен у пухлину є висококонформне підведення високої дози радіації в передміхурову залозу. Високі дози, як було показано, необхідні для викорінення злоякісної пухлини і зменшення ймовірності біохімічного рецидиву пухлини. Тому різні схеми брахітерапії часто використовуються для контролю пухлини в різних стадіях. Результати лікування, як правило, вимірюються за допомогою біохімічного контролю. Проблемою використання рівня ПСА як кінцевого показника позитивного результату лікування є те, що він не робить різниці між пацієнтами, що мають системний рецидив, і пацієнтами з місцевим рецидивом. У минулому пальцеве ректальне дослідження використовували для оцінки місцевого контролю. Наразі визнано, що шестикратна біопсія простати є кращим методом для визначення залишкового або рецидивного місцевого захворювання.

В редакційній статті в «Journal of Clinical Oncology» A. Zietman [88] із Гарвардської медичної школи пише: «Те, що починалося як невелика тріщина в твердій концепції раннього виявлення і раннього лікування раку передміхурової залози, в даний час розширилося і поширилося. Незважаючи на недоліки, які обмежують їх інтерпретацію, нещодавно опубліковані дані рандомізованих скринінгових досліджень показали, що є тільки невелике або навіть зовсім відсутнє поліпшення виживання протягом перших 10 років від раннього виявлення. В одному дослідженні також показано, що кількість пацієнтів (близько 50%), які за старими концепціями були пролікові, щоб дійсно врятувати лише одне життя, тривожно висока. Ці дані в час, коли медичні витрати давно визнані непомірними для нації, повинні бути посилені і реструктуровані за принципами доказовості з турботою, спрямованою переважно в бік доведення ефективності. Постав істинний шторм клінічних даних і економічної реальності, в якому уролоі і онкологи мають досліджувати докази, досліджувати свої душі і починати уважно дивитися на кожного нового пацієнта, питаючи, перш ніж починати щось інше, — «А чи дійсно необхідне це лікування для всіх?» Якщо це не так, і саме це часто буде відповіддю, то вони повинні бути готові вести пацієнта по шляху меншої фінансової винагороди і непопулярного активного догляду. Навчання лікарів-резидентів на сьогоднішній день настільки зосереджено на культурі раннього виявлення/раннього лікування так глибоко, що не дивно, що цей зсув у мисленні досі не відображає себе в повсякденній практиці. Те, що з повагою визнано на великих нарадах та в редакційних статтях, не є повсякденною клінічною реальністю. І дійсно, у Сполучених Штатах частка чоловіків, що перебувають під консервативним наглядом, фактично знижується. Пояснення, як натяк, є складним і йде корінням у конфлікт між знанням і вірою з ***тривожним відтінком економічних інтересів***. Настав час медицини, заснованої на сумлінні)».

Ускладнення

Загальні сторонні ефекти ПТ в нормальних тканинах включають ураження прямої кишки і/або сечового міхура. Як гострі, так і пізні ураження шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи після високодозної ПТ документовані. Токсичність з часом може більш поширитися, і гостра токсичність є важливим предиктором пізньої токсичності. Гострі небажані

ефекти можуть бути досить серйозними, призводячи до перерви запланованого курсу лікування в 10% пацієнтів.

Злоякісні пухлини яєчка

Ведення пацієнтів зі злоякісними гермінальноклітинними пухлинами яєчок значно покращилося завдяки прогресу в лікуванні. Краще розуміння природної історії хвороби отримують шляхом лімфангіографії, лімфаденектомії, гістоімунологічного аналізу пухлинних маркерів та КТ- і МРТ-сканування. ***Семіноми*** дуже радіочутливі і можуть виліковуватися в понад 90% пацієнтів орхіектомією та опроміненням. Істотне підвищення вилікованості поширених ***несеміномних*** раків яєчок (від менш ніж 40% до більш ніж 80%) зумовлено розвитком ефективної комбінованої хемотерапії.

Більшість злоякісних пухлин яєчок мають походження із зародкових клітин.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Класифікація стосується лише герміногених пухлин яєчка. Необхідне гістологічне підтвердження процесу і розподіл за гістологічними типами. Патоморфологічна диференціація не визначається

Первинна пухлина (T)

Ступінь поширення первинної пухлини оцінюється після радикальної орхіектомії; див. **pT**. Якщо радикальна орхіектомія не проводилася, застосовується **TX**.

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є лімфовузли парааортальні, преаортальні, паракавальні, прекавальні, ретрокавальні та ретроаортальні, вузли вздовж сім'яної вени. Сторона ураження не впливає на класифікацію. Внутрітазові та пахвинні вузли розцінюються як регіонарні після хірургічного втручання на калитці та в пахвинній ділянці.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів

N1 Метастаз у лімфовузол не більше 2 см, або численні вузли, жоден з яких не більше 2 см

N2 Метастаз у лімфовузол >2 см, але <5 см, або численні вузли, жоден з яких не більше 5 см

N3 Метастаз у лімфовузлі >5 см

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази
M1a В нерегіонарні лімфовузли або легені
M1b Віддалені метастази (крім метастазів у нерегіонарні лімфовузли або легені)

Регіонарні лімфовузли (pN)

pNX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
pN0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
pN1 Метастаз з лімфовузлом не більше 2 см, або численні вузли, жоден з яких не більше 2 см
pN2 Метастаз з лімфовузлом більше 2 см, але менше 5 см, або численні вузли, жоден з яких не більше 5 см або дані про екстранодальне поширення пухлини
pN3 Метастази у лімфовузли >5 см

Клінічні особливості

Рак яєчок є найпоширенішим злоякісним утвором чоловіків віком 20–34 років, хоча він становить лише 0,5% всіх видів раку. Найчастіше це солідна маса яєчка з болем або без. Може супроводжуватися гінекомастією з пухлинами, що секретують хоріонічний гонадотропін.

Частота виникнення злоякісних пухлин яєчок різних гістологічних типів така: ***семінома*** (типова, анапластична, сперматоцитарна) – 40%, ***несеміномні*** пухлини (ембріональна, тератома, тератокарцинома, хоріокарцинома – 55%; проміжна, гонадна, стромальна – <5%).

Первинне поширення пухлини йде по лімфатичним шляхам вздовж сім'яної вени до воріт нирки, далі ретроградно поширюється в лімфовузли навколо порожнистої вени та аорти. Подальше розповсюдження може відбуватися через грудну протоку в ліву надключичну ділянку або через трансдіафрагмальні лімфатичні шляхи в середостіння. Гематогенні метастази відбуваються в легені, печінку, мозок чи кістки.

Семінома, зазвичай, проявляється на ранніх стадіях (65% у I стадії та 25% у стадії II). Несеміномні пухлини дещо більш поширені при діагностиці (45% в стадії I, 35% в стадії II і 25% в стадії III).

Ведення хворого

Обстеження хворого повинне включати:

а) звичайний фізикальний огляд, рентгенографію грудної клітки та клінічний аналіз крові;

б) двобічну лімфангіографію, яка має 80–90% точність виявлення масивного ураження вузлів;

в) КТ-сканування таза і черевної порожнини доповнює лімфангіограму при оцінці ураження вузлів воріт лівої нирки;

г) сироватковий альфафетопротеїн (АФП) і хоріональний гонадотропін (ХГ). Приблизно 90% несеміномних пухлин мають підвищений вміст як ХГ, так і АФП. ХГ найчастіше підвищується при хоріокарциномах. Справжня семінома іноді може підвищувати рівень ХГ, але якщо підвищений і АФП, то підозрюють змішану пухлину;

д) діагноз встановлюється остаточно при орхіектомії. Процедура повинна бути пахвинною орхієктомією з високою перев'язкою сім'яного канатика.

Примітка. Трансскротальна біопсії не повинна проводитися через ризик обсіювання калитки.

Лікування і результати

Семінома. Понад 90% пацієнтів із захворюванням на ранніх стадіях (I та II) виліковуються шляхом пахвинної орхіектомії та променевої терапії. Ділянки лімфовузлів, що піддаються ризику мікроскопічного поширення (парааортальні, іпсилатеральні тазові), опромінюються профілактично. Коли проводять радіотерапію, ділянки масивного ураження опромінюють у більш високих дозах. Захворювання поширених стадій (III та IV) або масивні пухлини (більше 5 см) можуть вимагати хемотерапії з опромінюванням ділянок можливих залишків хвороби.

Деякі лікувальні онкоцентри після обстеження хворого ведуть уважне спостереження пацієнтів із захворюванням ранніх стадій.

Рекомендовані дози опромінювання і 5-річна виживаність:

Стадія I: 24 Гр на іпсилатеральні іліакальні і парааортальні вузли (95–100%);

Стадія IIA: 36 Гр на велику пухлину + 30 Гр на іпсилатеральні іліакальні й парааортальні вузли (середостіння і ліва надключична ділянка – профілактично факультативно) (90–100%);

Стадія IIB: 36–40 Гр на велику пухлину, 30 Гр до іпсилатеральних іліакальних та парааортальних вузлів і по 24 Гр до середостіння та ліву надключичну ділянку (60–80%);.

Стадія III і IV: спочатку хемотерапія на основі цисплатину з наступним опроміненням залишкових уражень (як для Стадії IIB) (>60%).

Несеміномний рак. Ведення хворих із несеміномними пухлинами значно покращилося з впровадженням ефективної хемотерапії. Є багато варіантів лікування, але наефективний метод не визначений. Інгвінальна орхіектомія, за якої видаляється рак яєчка, зазвичай супроводжується лімфаденектомією.

Лімфаденектомія хоч і корисна діагностично для визначення наявності мікроскопічної хвороби в більшості випадків не є терапевтичною та пов'язана зі значними ускладненнями, зокрема ретроградною еякуляцією або повною втратою еякуляційної здатності в багатьох хворих.

Лімфаденектомія з подальшою хемотерапією в пацієнтів з позитивними вузлами є схемою лікування загального застосування. В усіх схемах хемотерапії в даний час використовуються цисплатинін-платина, вінбластин і блеоміцин (ПВБ) з можливим додаванням інших агентов. Стадії I і II несеміномних пухлин також лікуються орхіектомією та лімфаденектомією, але лише при рецидиві захворювання. Такий підхід потребує постійного догляду хворого з двомісячними рентгенографією грудної клітки та вимірюванням рівня маркерів сироватки протягом щонайменше двох років. Очікується вилікування 85–95% пацієнтів. Лімфаденоектомія або резекція пухлини повинна бути поєднана з хемотерапією при лікуванні поширеного захворювання (великі пухлини стадії II, пухлини стадій III та IV). Виліковність досягається в 60–75% хворих тільки з ПВБ.

Для лікування несеміномних пухлин променева терапія використовується рідко, хоча вона може контролювати мікроскопічні, а іноді і великі, несеміномні раки, але при використанні у більш високих дозах, ніж ті, що для семіноми (40–45 Гр). Виживання після опромінення пухлин клінічних стадій I та IIA без лімфаденектомії становить понад 80%; отже, це є життєздатною альтернативою для ранніх стадій пухлин, що не є семіномами, але на сьогодні застосовується ще рідко. Можливий рецидив виявляється рано за допомо-

гою сироваткових маркерів. Хемотерапія може бути рятівною модальністю приблизно в 50% випадків невдач радіаційної терапії. Більш поширені стадії лише опромінюванням контролюються погано (35% виживання).

Яєчки дуже чутливі до дії радіації. Дози менше ніж 100 сГр можуть викликати олігоспермію. Дози до 6 Гр викликають тимчасову стерильність. Вищі дози можуть призвести до сталої стерильності. Чинником виснаження сперми є інтерфазна загибель сперматоцитів. На щастя, більшість пацієнтів, лікованих від раку яєчка, не потребують опромінення калитки. Розсіяна доза на залишене яєчко від іліакального та парааортального опромінювання дуже низька і не повинна призводити до стерильності. Опромінення калитки, однак, вимагається, коли проводиться трансскротальна біопсія.

Підрозділ 7.9. ГІНЕКОЛОГІЧНІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

ШИЙКА МАТКИ

В Канаді рак шийки матки надто рідкісне онкологічне захворювання завдяки регулярному уважному огляду жінок гінекологами з обов'язковим використанням звичайного мазка за Папаніколау, що дозволяє виявити дисплазію епітелію шийки чи рідко можливий рак in situ – попередників істинного раку з наступною мінімальною ексцизією шийки.

Хоча прогноз для інвазивного раку шийки матки залежить від маси пухлини і стадії, захворювання можна ефективно лікувати за допомогою опромінення навіть при відносно високих рівнях поширення. Комбіноване зовнішнє з внутріпорожнинним опромінювання використовується для того, щоб максимально збільшити дозу на первинний осередок і параметріальне поширення хвороби, а також лікувати тазові лімфовузли. Операція єдина або в поєднанні з опромінюванням може бути використана вибірково в незадавнених випадках.

Патоморфологія

Приблизно в 90% випадків рак шийки матки є ***плоскоклітинним*** і в 10% – ***аденокарциномою***. Відносно рідко зустрічаються ***аденоплоскоклітинні***, ***дрібноклітинні***, ***склоподібноклітинні*** раки і ***первинні саркоми*** та ***лімфоми***. Плоскоклітинному раку зазвичай передує дисплазія епітелію і рак in situ. Карциноми in situ захоплюють всю товщу епітелію, а мікроінвазивний рак вторгається в епітеліально-стромальний перехід на максимальну глибину від 3 до 5 мм.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TNM категорії	**FIGO* стадії**	
TX		Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0		Первинна пухлина не визначається
Tis	0	Carcinoma in situ (преінвазивна карцинома)
T1	I	Пухлина обмежена шийкою матки (поширення на тіло матки не враховується)

T1a	IA	Інвазивна карцинома, яка діагостується тільки мікроскопічно. Усі макроскопічно видимі зміни, навіть при поверхневій інвазії, належать до T1b/стадії 1B
T1a1	IA1	Інвазія строми на 3 мм у глибину і горизонтальне поширення на 7 мм
T1a2	IA2	Інвазія строми на >3 мм, але не >5 у глибину і горизонтальне поширення не >7 мм
T1b	IB	Клінічно видиме ураження шийки або мікроскопічне ураження більше ніж при T1a2/стадії IA2
T1b1	IB1	Клінічно видиме ураження шийки – 4 см
T1b2	IB2	Клінічно видиме ураження шийки >4 см
T2	II	Пухлина поширюється за межі матки, але без проростання стінки таза або нижньої третини піхви
T2a	IIA	Без інвазії параметрія
T2b	IIB	З інвазією параметрія
T3	III	Пухлина поширюється на стінку таза і/або на нижню третину піхви і/або призводить до гідронефрозу чи «німої» нирки
T3	IIIA	Пухлина уражає нижню третину піхви, але не поширюється на стінку таза
T3b	IIIB	Пухлина поширюється на стінку таза і/або призводить до гідронефрозу чи «німої» нирки
T4	IV	Пухлина проростає в слизовий шар сечового міхура чи прямої кишки і/або поширюється поза межі малого **

* FIGO – Міжнародна федерація гінекологічних онкологів

** наявності лише бульозного набряку недостатньо для класифікації пухлини як T4

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є вузли, розміщені навколо шийки і тіла матки, гіпогастральні, загальні і зовнішні клубові, пресакральні і латеральні сакральні.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія 0:	Tis	N0	M0
Стадія I:	T1	N0	M0
Стадія IA:	T1a	N0	M0
Стадія IA1:	T1a1	N0	M0
Стадія IA2:	T1a2	N0	M0
Стадія IB:	T1b	N0	M0
Стадія IB1:	T1b1	N0	M0
Стадія IB2:	T1b2	N0	M0
Стадія II:	T2	N0	M0
Стадія IIA:	T2a	N0	M0
Стадія IIB:	T2b	N0	M0
Стадія III:	T3	N0	M0
Стадія IIIA:	T3a	N0	M0
Стадія IIIB:	T1,T2,T3a	N1	M0
	T3b	будь-яка N	M0
Стадія IVA:	T4	будь-яка N	M0
Стадія IVB:	будь-яка T	будь-яка N	Ml

Клінічні особливості

Кількість хворих з інвазивним плоскоклітинним раком знижується завдяки виявленню гінекологічним оглядом жінок дисплазії і раку in situ. Існує підвищений ризик розвитку раку шийки матки в жінок з низьким соціально-економічним статусом, жінок, які починають статеві відносини в молодому віці, з великою кількістю вагітностей і з численними сексуальними партнерами. З раком шийки матки пов'язані вірус простого герпесу (тип II), а останнього часу і вірус папіломи (типи 16 і 18). Вплив внутріутробного діетілстільбестролу пов'язується зі збільшенням числа випадків світлоклітинної карциноми шийки матки і піхви.

У пацієнток із раком шийки матки часто присутні посткоїтальні кровотечі, метрорагії (міжменструальні кровотечі), сморідні виділення із піхви або болі в ділянці таза. Біль у спині може означати залучення парааортальних лімфовузлів або гідронефроз. Сечові і ректальні симптоми зазвичай є пізніми проявами ракової інвазії сечового міхура або прямої кишки. Часто присутня анемія.

Місцеве поширення відбувається в трьох головних напрямках: а) донизу в піхву, б) в бічному напрямку в параметрій і в) уверх у тіло матки. По-

ширення в матку не впливає на стадію, але асоціюється з погіршеним прогнозом через більш високу частість ранніх віддалених метастазів. Черевні і парааортальні вузли пов'язані з більш високою стадією захворювання. До інших факторів, що впливають на ураження лімфовузлів і, отже, прогноз, належать гістологічний підтип, інвазія в капілярно-лімфатичний простір, глибина стромальної інвазії і розмір пухлини.

Ведення хворих

Раннє безсимптомне захворювання може бути виявлене за допомогою звичайного цитологічного мазка за Папаніколау. Поточні рекомендації Американського онкологічного товариства вказують, що безсимптомним жінкам 18 років і старше, а також особам віком до 18 років, які ведуть активне статеве життя, необхідно робити мазки із шийки щорічно протягом не менше 3 років. Після того, як жінка мала принаймні три послідовних щорічних негативних мазка, вони виконуються менш часто за розсудом її лікаря.

Рутинне обстеження при підозрі на рак шийки матки повинне включати огляд під наркозом з цервікальною біопсією. Крім того, виконуються внутрівенна урографія, цистоскопія, ректоскопія, рентгенографія грудної клітки, клінічний аналіз крові і біохімічний аналіз сироватки. Цистоскопія і ректоскопія мають низьке значення при ранній стадії захворювання. Лімфангіографія і черевнотазова КТ мають значення для виявлення тазової або парааортальної лімфаденопатії. Радіологічно підозрілі лімфовузли можуть бути оцінені шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії, усуваючи необхідність лапаротомії.

КТ черевної порожнини для оцінки гідронефрозу настільки ж ефективна, як і внутривенна урографія. Але вона надає також інформацію, стосовну стану заочеревинного простору. МРТ може бути ціннішою ніж КТ і в діагностиці локального ураження, оскільки за допомогою МРТ можна більш точно оцінити розмір пухлини, ступінь проникнення в строму, а також залучення нижнього сегмента матки, параметрія, тазової стінки, сечового міхура і прямої кишки.

Лікування і результати

Лікування повинно бути індивідуалізованим на основі стадії захворювання, маси пухлини, стану здоров'я і віку пацієнтки та наявності протипоказань. Променева терапія є методом вибору для більшості пацієнток,

проте відібрані пацієнтки з ранньою стадією захворювання можуть лікуватися хірургічним шляхом.

Хірургія. Конізація шийки матки визначається як висічення з шийки матки конусоподібного або циліндричного клина, що включає зону озлоякіснення та весь (або частину) ендоцервікальнийо канал. Конізація використовується для остаточного діагностування плоских або залозистих внутріепітеліальних уражень, для виключення мікроінвазивної карциноми та для консервативного лікування інтраепітеліальної неоплазії шийки матки. Вона може бути використана також у пацієнток з карциномою in situ, які хочуть мати дітей. Інші варіанти лікування карцином in situ включають електрокоагуляцію, лазерну і кріокоагуляцію. Також карциноми in situ і пухлини ранньої стадії ІА (менше 3 мм інвазії) можна лікувати за допомогою загальної черевної гістеректомії з чи без двосторонньої оофоросальпінгектомії.

Радикальна гістеректомія за Вертхаймом може бути використана в окремих пацієнток зі стадіями хвороби ІА2 (глибина 3–5 мм інвазії), ІВ та ІІА. Ця операція складається з видалення матки, труб, яєчників, широкої зв'язки і параметрія, широкої вагінальної манжети і регіонарних лімфовузлів. У молодих пацієнток часто залишають яєчники.

Екстрафаціальна абдомінальна гістеректомія в поєднанні з передопераційним опроміненням може бути використана в деяких пацієнток зі стадією ІВ з «діжкоподібною» або «громіздкою» шийкою матки. «Громіздкою» або «діжкоподібною» шийка матки зазвичай називається при її розмірі >4 см. Комбінована хірургія з променевою терапією може покращити локальний контроль порівнянно з лише опроміненням у випадках з центральним захворюванням великого розміру без параметріального поширення, але вона може також збільшити ризик серйозних ускладнень.

Променева терапія. Роль лікувальної хірургії зменшується, коли пухлина поширилася за межі шийки матки і склепінь піхви. В таких випадках можна використати внутріпорожнинне опромінення центральної тазової пухлини і зовнішнє опромінення бокового параметрія і тазових вузлів.

Внутріпорожнинна брахітерапія. Радіоактивні джерела цезію-137 можна вводити безпосередньо в порожнину матки і склепіння піхви за допомогою спеціальних аплікаторів. Використання внутріпорожнинної брахітерапії є найбільш важливим фактором лікування. Його застосування пов'язане з поліпшеним контролем тазового ураження і кращим виживанням порівнянно з тільки зовнішнім опроміненням.

Існує великий досвід призначення дози в кількох стандартних пунктах. Традиційна низької потужності дози (НПД) брахітерапія, зазвичай, становить 40–60 сГр/год. З появою комп'ютеризованої дозиметрії потужність дози обчислюється для багатьох точок від кожного конкретного джерела. Корегуванням потужності дози або положення джерел можна отримати вибрану дозу в певному осередку. Осередками інтересу, для яких розраховується максимальна доза, є пряма кишка, сечовий міхур та три стандартні точки (**А**, **В**, **Р**) таза. Точка **А** розташована в 2 см від бокового склепіння або цервікального зіва, і 2 см латерально в бік маткового каналу. Анатомічно це медіальний параметрій, приблизно де перетинаються сечовід і маткова артерія. Точка **В** розташована на 5 см латерально від центру таза на тому ж рівні, що і точка А.

Наразі переважний інтерес проявляється до застосування брахітерапії високої потужності дози (ВПД) (0,2–0,5 Гр/хв), як більш ефективної і технологічно зручнішої.

Дистанційна променева терапія. Для лікування пухлин стадій IA2 (3–5 мм глибина) і більш пізніх, коли ризик ураження тазових лімфовузлів є значним, застосовують зовнішнє опромінення малого таза в поєднанні з внутріпорожнинною брахітерапією. Доставлені дози зовнішнього опромінення і час його проведення відносно брахітерапії індивідуалізовані. Наприклад, наявність великого екзофітного раку, який деформує шийку, виключає успішне розміщення внутріпорожнинних джерел, тому першим проводиться зовнішнє опромінення, а після значної редукції пухлини може проводитися брахітерапія. Поширені пухлини вимагають відносно більшої дози від зовнішнього струменя через нездатність центральних радіоізотопних джерел ефективно опромінювати ураження в бічному параметрії. При цьому загальний час лікування треба зводити до мінімуму.

Лікування високими дозами (>60 Гр) ДПТ місцевопоширеного раку шийки матки призводить до високої токсичності ШКТ з несприятливим результатом. Тому використовується комбінація ДПТ і брахітерапії. Доза для всього сечового міхура при ДПТ зазвичай знаходиться в діапазоні від 40 до 50 Гр, а СОД з брахітерапією в ділянці імплантату сягає 70–90 Гр і більше.

Паліативна радіотерапія може мати значення при симптоматичних кісткових метастазах, компресії спинного мозку. Одне великофракційне опромінення може зменшити кровотечу або біль у ділянці таза.

Хемотерапія. Хемотерапія може мати значення при лікуванні дисемінованого раку шийки матки і місцевого рецидиву, який не піддається подальшій операції або променевій терапії. Але хемотерапія не є лікувальною. Стандартного режиму хемотерапії немає, хоча цисплатин є найбільш активним засобом з частотою відповіді 20%. Хемотерапія в поєднанні з тазовим опромінення може бути використана як «радіаційний сенсибілізатор».

Було показано поліпшення виживаності при пізніх стадіях раку шийки матки застосуванням гідроксисевони як додатка до комбінованої радіотерапії.

Ускладнення

Гострі. Можуть статися під час тазового опромінення, якщо одночасно опромінюється парааортальна ділянка.

Хронічні. Шийка матки може переносити опромінення в дозі 200 Гр без некрозу. Важкі пізні ускладнення, такі як хронічний цистит, проктосигмоїдит, невеликий ентерит і кишкова непрохідність зазвичай виникають в менш ніж у 10% пацієнток. Іноді виникають нориці після лікування поширеного захворювання. Частим є вагінальний стеноз, але його частота може бути зменшена шляхом використанням рутинної вагінальної дилатації і вагінального застосування естрогенів.

Ризик важких пізніх ускладнень після опромінення таза може бути підвищеним у пацієнток, хворих на цукровий діабет, гіпертонію, попередньою операцією на черевній порожнині в анамнезі, запальним захворюванням тазових органів і молодого віку. Парааортальне опромінення, зокрема після хірургічної оцінки парааортальних вузлів, може призвести до збільшення ризику тяжкого кишечникового ускладнення, але використання екстраперитонеального підхіду зменшує цей ризик.

ЕНДОМЕТРІЙ

Хоча рак ендометрія є найчастішою гінекологічною злоякісністю, смертність від нього набагато менша, ніж від раку яєчників. Відносно хороший прогноз наразі зумовлений великою кількістю пацієнток, що звертаються з ранньою стадією хвороби, та наявністю ефективних методів лікування в такій стадії, а саме хірургії та променевої терапії. Пізні стадії, якщо операбельні, лікуються хірургією і радіотерапією, але неоперабельні – лише радіотерапією з меншим успіхом.

Патоморфологія

Карциноми ендометрія плоскі, але інколи можуть мати ніжку. Їм можуть передувати поліпи ендометрія. Дехто вважає, що атипова гіперплазія слизової матки є карциномою in situ. Мікроскопічно карциноми ендометрія класифікуються у три основні групи: ***аденокарциноми***, ***аденоакантоми*** та ***аденосквамозні карциноми.***

Різні типи карцином ендометрія мають такі ступені частості і злоякісності: ***аденокарцинома*** (70%): 30% – I ступінь, 50% – II ступінь, 20% – III ступеня; ***аденоакантома*** (10%): аденокарцинома із плоскою метаплазією; ***аденосквамозна*** (20%): плоскоклітинний компонент злоякісний, але прогноз пов'язаний зі ступенем диференційованості аденокарциноми.

Світлоклітинна аденокарцинома і ***папілярносерозна цистаденокарцинома***, на щастя, рідкісні, прогноз мають поганий, і по структурі інтраабдомінального патерну рецидиву нагадують рак яєчників.

Зустрічається також ***саркома*** матки, яку поділяють на такі підтипи за клітинним походженням: ***чиста*** (з однією клітинною лінією), ***змішана*** (з більш ніж однією клітинною лінією), ***гомологічна*** (з клітин, які зазвичай зустрічаються в матці) і ***гетерологічна*** (з клітин, які зазвичай не зустрічаються в матці).

FIGO Групування за стадіями

Стадія 0: Карцинома in situ
Стадія I: Пухлина обмежена маткою
Стадія Ia: Ураження тільки ендометрію
Стадія Ib: Інвазія міометрію <50%
Стадія Ic: Інвазія міометрію >50%
Стадія II Поширення в шийку (тіло і шийка)
Стадія IIa: Поширення тільки в ендоцервікальні залози
Стадія IIb: Інвазія строми
Стадія IIIa: Ураження серози, яєчника або позитивна цитологія
Стадія IIIb: Метастази в піхву
Стадія IIIc: Ураження тазових і парааортальних лімфовузлів
Стадія IVa: Ураження слизової сечового міхура і ректум
Стадія IVb: Віддалені метастази в піхву, тазові слизові і придатки

Клінічні особливості

Аденокарцинома ендометрія найбільш часто зустрічається в постменопаузальній віковій групі. Попередє використання екзогенного естрогену як надлишку до ендогенного продукує такі стани як полікістозне переродження яєчників і ожиріння, що призводить до збільшення ризику розвитку раку ендометрія на тлі таких медичних проблем, як ожиріння, цукровий діабет і гіпертонія.

Симптомом, яким проявляється рак ендометрія, зазвичай є вагінальна кровотеча. Біль не є раннім симптомом. Сечові симптоми і запори можуть виникнути на пізніх стадіях захворювання. Пухлина, зазвичай, залишається локалізованою в матці з початковим поширенням у міометрій і тазові лімфовузли. Подальше поширення відбувається донизу в шийку матки, а потім в яєчники, параметральні і парааортальні лімфовузли. Частота вузлового ураження залежить від стадії і злоякісності пухлини, глибини її вторгнення в міометрій і наявності внутріочеревинних метастазів.

Лікування та результати

Стадія 1. Хірургія показана як лікувальний і діагностичний захід. Взяття зразків тазових і парааортальних лімфовузлів та перитонеальних змивів необхідне для завершення хірургічного стадіювання. Пацієнткам з пухлинами глибокої інвазії міометрія і/або високого ступеня злоякісності проводять ад'ювантну променеву терапію для запобігання локальному рецидиву. Можливим є також застосування передопераційної дистанційної ПТ на ділянку таза в дозі 45–50 Гр з чи без додаткової внутріпорожнинної брахітерапії. Пацієнтки з пухлиною1-го рівня злоякісності та інвазією в більше ніж дві третини міометрія, 2-го рівня й інвазією більш ніж в одну третину та 3-го рівня мають значний ризик тазових вузлів і рецидивів, тому для них виправданим є тазове опромінення, яке зменшує ризик рецидиву в піхвовому склепінні з 10–15% до <5%. Воно також видаляє мікроскопічні ураження в тазових лімфовузлах. Виживання протягом 5 років для стадії I, в залежності від злоякісності пухлини і глибини інвазії міометрія, коливається від 80–100%.

Стадія II. У зв'язку з ризиком піхвового і тазового рецидиву хвороби у вузлах зазвичай показане комбіноване (хірургічне і променеве) лікування. Променеве лікування здійснюєтья або лише зовнішнім опроміненням (45–50 Гр), або тільки брахітерапією, а також комбіновано з наступним хірургі-

чним втручанням. При окультній пухлині стадії II може бути використане післяопераційне зовнішнє тазове опромінення до 45–50 Гр з або без брахітерапевтичного підсилення. Комбінована хірургія з радіотерапією забезпечує 5-річну виживаність >70% пацієнток із II стадією.

Стадії III і IVA. Пацієнтки з хірургічною стадією хвороби III і залученням яєчників, труб, тазових лімфовузлів або з позитивною перитонеальною цитологією мають 5-річну виживаність у межах 50% після хірургії і тазового опромінення. Якщо уражені парааортальні лімфовузли, 5-річна виживаність знижується до 25–40%. Пацієнтки з неоперабельною пухлиною III стадії мають 5-річне виживання 5–20%. У рідкісних випадках при захворюванні стадії IV пацієнтка може отримати користь від екзентеративної хірургії.

Гормональне лікування синтетичними прогестаційними препаратами може надати відповіді у 20–30% пухлин I–II стадій, хоча спостерігалися рідкісні випадки реакції і в стадії III. Частота відповіді збільшується, якщо рецептори естрогену і прогестерону позитивні. Ад'ювантна терапія прогестаційними препаратами може бути корисною в пацієнток з ранньою стадією злоякісної перитонеальної цитології.

Лікування тазових рецидивів. Половина тазових рецидивів відбувається в піхві. Від 20% до 40% тазових рецидивів можна врятувати за допомогою променевої терапії.

Саркоми

Саркоми лікуються первинно хірургічним шляхом. Ад'ювантна післяопераційна променева терапія рекомендується для більшості сарком (за винятком, можливо, лейоміосаркоми) з метою зменшення тазових рецидивів. Загальна 5-річна виживаність становить майже 50% зі стадіями I і II. Адріаміцин не має ніякого впливу на виживання.

Ускладнення

Гострі і хронічні ускладнення аналогічні тим, які зустрічаються при лікуванні раку шийки матки. Фактори ризику, пов'язані з раком ендометрія, – діабет, ожиріння, гіпертонія.

ЯЄЧНИКИ

Хоча рак яєчників зустрічається рідше, ніж рак ендометрія, смертність від нього більше ніж у двічі вища смертності від раку ендометрія. Хірургія необхідна як для діагностичної мети, щоб визначити місця ураження, так і терапевтичної для резекції масивних ділянок ураження, так щоб після операції залишилась тільки мінімальна частина ураження, яка може бути потім ліквідована за допомогою хемотерапії або радіотерапії.

Патоморфологія

Оскільки яєчник гістологічно має надто складну структуру, це призводить до виникнення гістологічного розмаїття пухлин. Приблизно у 80% випадків рак яєчників має епітеліальне походження (***серозні*** – 40%; ***муцинозні*** – 10%; ***ендометріоїдні*** – 15%, ***недиференційовані*** –15%, ***світлоклітинні карциноми*** <10%). Близько 10% злоякісних пухлин яєчників мають походження із ембріональних клітин (***дісгерміноми***, ***пухлини ендодермальних синусів***, ***хоріокарциноми***, ***ембріональні карциноми***). На пухлини стромального походження припадає близько 5% (***гранульозноклітинні***, ***із клітин Стертолі-Лейдіга***). Крім того, зустрічається близько 5% пухлин невизначеного походження.

Важливим прогностичним показником є ступінь злоякісності. Пухлини пограничного злоякісного потенціалу не інфільтрують строми яєчника, але можуть поширюватися за межі яєчника, обсіюючи поверхню очеревини.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TNM категорії	FIGO* стадії	
TX		Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0		Первинна пухлина не визначається
T1	I	Пухлина обмежена яєчниками
T1a	IA	Пухлина уражає один яєчник, капсула інтактна, відсутні ознаки пухлини на поверхні яєчника, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини

TNM категорії	FIGO* стадії	
T1b	IB	Пухлина уражає обидва яєчника, капсула інтактна, відсутні ознаки пухлини на поверхні яєчника, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини
T1c	IC	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками з будь-якою з таких характеристик: розрив капсули, ознаки пухлини на поверхні одного або обох яєчників, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини наявні злоякісні клітини
T2	II	Пухлина захоплює один або обидва яєчники з поширенням на таз
T2a	IIA	Поширення і/або метастазування в матку і/або одну чи обидві труби, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини
T2b	IIB	Поширення на інші органи таза, в асцитичній рідині чи змивах з очеревини відсутні злоякісні клітини
T2c	IIC	Поширення на таз, але в асцитичній рідині чи змивах з очеревини наявні злоякісні клітини
T3	III	Пухлина захоплює один або обидва яєчники з мікроскопічно підтвердженими перитонеальними метастазами поза тазом і/або ураження регіонарних лімфовузлів
T3a	IIIA	Мікроскопічні перітонеальні метастази поза тазом
T3b	IIIB	Перитонеальні метастази поза тазом – 2 см
T3c	IIIC	Перитонеальні метастази поза тазом >2 см і/або ураження регіонарних лімфовузлів
M1	IV	Віддалені метастази

* FIGO – Міжнародна федерація гінекологічних онкологів

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є гіпогастральні, загальні і зовнішні клубові, латеральні сакральні, парааортальні та пахвинні.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази

Групування за стадіями

Стадія I:	T1	N0	M0
Стадія IA:	T1a	N0	M0
Стадія IB:	T1b	N0	M0
Стадія IC:	T1c	N0	M0
Стадія II:	T2	N0	M0
Стадія IIA:	T2a	N0	M0
Стадія IIB:	T2b	N0	M0
Стадія IIC:	T2c	N0	M0
Стадія III:	T3	N0	M0
Стадія IIIA:	T3a	N0	M0
Стадія IIIB:	T3b	N0	M0
Стадія IIIC:	T3c	N0	M0
	будь-яка T	N1	M0
Стадія IV:	будь-яка T	будь-яка N	Ml

Клінічні особливості

Найвища частота раку яєчників реєструється у високорозвинених індустріальних країнах. Фактори ризику: низьке дітородження і безпліддя. Віковий пік звхворюваності на рак яєчників становить 60–70 років. На ранній стадії хвороба рідко викликає тривожні симптоми, тому в більшості пацієнток на час обстеження пухлина буває поширеною. Симптоми включають нудоту, пальпабельну масу чи відчутний тиск в ділянці таза та збільшення черевного обхвату. Найчастішими шляхами поширення є: а) лімфатичний, б) пряме поширення, в) перитонеальний обсів і г) гематогенний.

Лімфатичне поширення відбувається в тазові лімфовузли, а також безпосередньо до парааортальних вузлів через лімфатичну систему вздовж тазових зв'язок. Пряме поширення через капсулу яєчника може привести

до залучення сусідніх тазових структур: труб, матки, сечового міхура, прямої кишки. Перитонеальний розсів може призвести до виникнення пухлинних скупчень будь-де в черевній порожнині, але ділянкою особливо високого ризику є діафрагма. Гематогенне метастазування в легені, печінку і кісткові структури є пізнім проявом захворювання.

Важливими прогностичними факторами є стадія, ступінь диференціації та радикальність резекції. Якщо повна резекція тільки з мінімальним залишком хвороби (<2 см) неможлива, виживаність зменшується більш ніж на 50%. Пухлини з пограничною злоякісністю мають кращий прогноз, ніж звичайні епітеліальні раки.

Ведення хворих

Диференціальна діагностика пухлинної маси малого таза складна. Вона включає зокрема кісти яєчників, ендометріоз, запальні захворювання органів таза, позаматкову вагітність, дивертикуліт і рак товстої кишки. Первинне обстеження повинне включати ретельну історію захворювання і фізикальний огляд, рентгенографію грудної клітки, внутрівенну урографію, ірригоскопію, клінічний аналіз крові, метаболічні показники крові, УЗД малого таза та за необхідності ректороманоскопію. КТ черевної порожнини і таза, обстеження під наркозом з мазком Папаніколау робиться згодом.

Надзвичайно важливі лапаротомія і хірургічне втручання для проведення таких маніпуляцій:

1) перитонеального цитологічного аналізу,

2) огляду таза, перитонеальних поверхонь, діафрагми, сальника і тазових/парааортальних лімфовузлів та біопсії підозрілих ділянок,

3) видалення всіх можливих пухлин.

Останнє загалом становить абдомінальну гістеректомію і двосторонню оофоросальпінгектомію, відбір зразків із парааортальних і малого таза лімфовузлів, а також часткову оментектомію.

Лікування і результати

Карциноми яєчників

1. ***Хірургія.*** Повна або оптимальна резекція пухлин і діагностичні процедури, вказані вище, виконуються всім операбельним пацієнткам (єдиний виняток становлять хворі з ураженням стадії ІА, яким може бути виконана операція меншого обсягу). Обсяг залишкової пухлини є надзвичайно важливим фактором у визначенні подальшого лікування.

2. ***Хемотерапія.*** І стадія епітеліального раку яєчників не потребує ад'ювантної терапії після адекватної резекції та хірургічного стадіювання. Лікування раку підвищеного ризику без залишкової хвороби після резекції включає 3 цикли цисплатину і циклофосфаміду або внутріочеревенне введення фосфору-32.

У США первинною терапією поширеного раку яєчників після хірургічної циторедукції є комбінована хемотерапія. Загальна частота відповіді 70% і з повною відповіддю приблизно в 50% спостерігається після 6 циклів цисплатину і циклофосфаміду. Карбоплатин може бути заміщенням цисплатину, оскільки частота відповіді на карбоплатин еквівалентна і може бути застосована амбулаторно з меншою нирковою і неврологічною токсичністю, але з більшою мієлосупресією.

3. Променева терапія. Повне опромінювання черева (всієї поверхні очеревини і діафрагми) може поліпшити виживання пацієнтів з повністю хірургічно видаленим захворюванням або з мінімумом залишкової хвороби. Радіотерапія в такій ситуації вимагає особливо ретельного планування лікування, щоб не перевищити толерантності кишечника, печінки і нирок.

Дисгермінома

Дисгермінома, аналог чоловічої семіноми, дуже чутлива до променевої терапії. Поширюється переважно по лімфатичній системі. Застосовується ад'ювантна хемотерапія цисплатіном на додаток до опромінення половини таза і парааортальної ділянки. При стадіях IC–III опромінюється вся черевна порожнина в дозах 20–25 Гр.

Загальне виживання для стадії IA дисгерміноми становить >90% після операції поодинці або з променевою чи хемотерапією порятунку при рецидиві. При ураженні заочеревинних лімфовузлів або перитонеальному поширенні 5-річна виживаність знижується до 75% і 25% відповідно.

Ускладнення

Гострі. Загальне черевне опромінення пов'язане з нудотою, блюванням і проносом. Мієлосупресія досить важка виникає у 20% пацієнток з перериванням терапії, якщо вони попередньо отримали хемотерапію.

Хемотерапія має обмежуватися трьома циклами, що забезпечує чудову толерантність.

Хронічні. Може статися хронічний ентерит, який вимагає хірургічного втручання. Променевого гепатиту і нефриту не повинно статися, якщо вжиті заходи ретельного планування лікування, яке має обмежити дозу на печінку і нирки.

ПІХВА

Злоякісні пухлини піхви не можуть поширюватися на шийку матки або вульву. Ці пухлини досить рідкі, становлять менше 2% гінекологічних злоякісних утворів. Піхвові раки включають плоскоклітинну карциному – пухлину жінок похилого віку (середній вік 62 роки) та аденокарциному, яка часто зустрічається в молодих жінок, які зазнали впливу діетілстільбестролу внутріутробно (середній вік 19 років).

У лікуванні цього захворювання ефективна променева терапія. Лікування включає інтерстиціальну і/або внутріпорожнинну брахітерапію зазвичай в поєднанні з дистанційним опроміненням.

Виживання протягом 5 років для стадії I (пухлина обмежена слизовою піхви), стадії II (підслизова інфільтрація і в параметрій, без поширення на стінки таза), стадії III (поширена на стінки таза) і стадії IV (поширення на сечовийо міхур або пряму кишку, або метастази за межами малого тазу) становить 90%, 60%, 40% і 0%, відповідно.

ВУЛЬВА

Карцинома вульви, плоскоклітинний рак, спостерігається в літніх жінок. Вона зазвичай виникає із ділянок дисплазії слизової вульви. Лікування цього раку в основному хірургічне. Стандартна процедура являє радикальну вульвектомію і двосторонню пахову лімфаденектомію. Пахове і тазове опромінення лімфовузлів до 50 Гр приносить користь більшу ніж тазова лімфодисекція пацієнткам з позитивними паховими вузлами після радикальної вульвектомії і двосторонньої пахової лімфаденектомії.

Загальне виживання становить 90% у пацієнток з негативними паховими вузлами, а в пацієнток з позитивними вузлами – 50–60%. Кількість і латеральність позитивних пахових лімфовузлів має прогностичне значення; є користь для виживання від пахового і тазового опромінення в пацієнток з більш ніж одним позитивним вузлом. Коли тазові вузли позитивні, виживаність протягом 5 років становить лише 20%. Пахові рецидиви після радикального лікування майже завжди закінчуються фатальним результатом.

Встановлена ефективність використання для лікування вульви хемопроменевих протоколів, що застосовуються при плоскоклітинних пухлинах ділянки заднього проходу. Використання подібних схем завершувалося високими показниками місцевого контролю і виживання для поширених і рецидивних раків вульви без калічної хірургії. Передопераційне опромінення також успішне при пізніх стадіях раку вульви, зменшуючи потребу в процедурах екзентерації.

Підрозділ 7.10. ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ КІСТОК

Первинні злоякісні новоутвори кісток відносно рідкісні. Множинна мієлома (більш коректно гематологічна неоплазія) становить 40%, остеосаркоми – 28%, хондросаркоми – 13%, саркома Юінга – 7% і фібросаркоми – 4%.

Патоморфологія

Остеосаркоми поділяють на основі їх патогістологічних та радіологічних характеристик на чотири підгрупи: *телеангіектазичні*, *центральні*, *періосальні* та *параосальні*. ***Хондросаркоми*** за патоморфологією класифікуються як *недиференційовані мезенхімальні*, *світлоклітинні* та *юкстакортикальні* типи. Описані також ***злоякісні фіброзні гістіоцитоми*** кісток. ***Фібросаркома*** кістки за гістопатологічною структурою нагадує фібросаркому м'яких тканин і, як вважають, виникає з окістя. ***Саркома Юінга*** – круглоклітинна пухлина кістки, що вражає медулярну частину діафіза довгих кісток, а також ребра, хребці та плоскі кістки. Мікроскопічно вона повинна диференціюватися від злоякісної лімфоми, нейробластоми чи метастатичної карциноми.

TNM 6 (клінічна класифікація)

Первинна пухлина (T)

TX Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0 Первинна пухлина не визначається
T1 Пухлина не більше 8 см у найбільшому вимірі
T2 Пухлина більше 8 см у найбільшому вимірі
T3 Несуміжні пухлини в кістці, де є первинне ураження

Регіонарні лімфовузли (N)

Регіонарними лімфовузлами є вузли, які відповідають локалізаціям первинної пухлин. Ураження регіонарних лімфовузлів при саркомах кісток буває надто рідко.

NX Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів
N0 Немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів
N1 Наявні метастази в регіонарних лімфовузлах

Віддалені метастази (M)

MX Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0 Віддалені метастази не визначаються
M1 Наявні віддалені метастази
M1a Легені
M1b Інші віддалені метастази

Патогістологічна градація

GX Ступінь диференціації пухлини не може бути визначеним
G1 Високий ступінь диференціації; *низький рівень злоякісності*
G2 Проміжний ступінь диференціації; *низький рівень злоякісності*
G3 Низький ступінь диференціації; *високий рівень злоякісності*
G4 Недиференційована пухлина; *високий рівень злоякісності*

Примітка: саркома Ювінга класифікується як **G4**

Групування за стадіями

Стадія IA:	T1	N0	M0	G1,G2 *низький рівень*
Стадія IB:	T2	N0	M0	G1,G2 *низький рівень*
Стадія IIA:	T1	N0	M0	G3,G4 *високий рівень*
Стадія IIB:	T2	N0	M0	G3,G4 *високий рівень*
Стадія III:	T3	N0	M0	будь-яке G
Стадія IVA:	будь-яке T	N0	M1a	будь-яке G
Стадія IVB:	будь-яке T	N1	будь-яке M	будь-яке G
	будь-яке T	будь-яке N	M1b	будь-яке G

Клінічні особливості

Саркоми кісток супроводжуються болем, який часто погіршується вночі. Пухлини кінцівок порушують їх функції. Часто виникає патологічний перелом. Поширення зазвичай гематогенне, особливо в легені, іноді також у лімфовузли.

Ведення хворого

Рутинне обстеження хворого має включати рентгенографію ураженої кістки, біопсію ураження, загальне радіонуклідне сканування кісток тіла, ангіографію та КТ ураженої ділянки для виявлення поширення поза кісткою. МРТ обов'язкова для визначення обсягу пухлини. Для виключення метастазів необхідна КТ грудної клітки. При остеосаркомі рівень сироваткової лужної фосфатази має діагностичну та прогностичну значимість. Швидкість

седиментації еритроцитів і кількість білих кров'яних тілець співвідносяться з агресивністю саркоми Юінга.

Лікування і результати

Остеосаркома. Хоча є деякі показання для опромінення первинної остеосаркоми, але пухлина є відносно радіорезистентною, і тому радикальним лікуванням є хірургічне. Ампутація – класичний варіант хірургії, але можуть розглядатися і методи щадності кінцівки, якщо є можливість резекції блоком грубих і мікроскопічних частин пухлини. Кращими кандидатами для врятування кінцівок є хворі з пухлинами таких кісток, як малогомілкова, ліктьова, колінна чашечка або ребра. Після операції потрібні трансплантати або протезування.

Високодозне опромінення (>70 Гр) з подальшою ампутацією за відсутності метастазів наразі не вживається через непевність результатів, але променева терапія залишається показаною, якщо пухлина неоперабельна (поширення на хребці або життєво важливі органи). Зазвичай такі пухлини дуже великі і місцевий контроль рідко досягається. Пропагувалося тотальне опромінення легень (15–18 Гр), але результати були неоднозначними, тому воно теж зникло з появою ефективної хемотерапії. З 1970-х років хемотерапія широко вивчається як в неоад'ювантному, так і в ад'ювантному варіантах.

Хондросаркома. Це друга найбільш поширена первинна злоякісна пухлина кісток, яка, як і остеосаркома, лікується за допомогою радикальної операції. Коли застосовується тільки висічення, в 90% випадків пухлина рецидивує на локальному рівні. В цілому десятирічна виживаність після операції становить близько 65% і варіює залежно від гістопатологічного класу. З ураженням I рівня злоякісності будуть жити десять років 83% пацієнтів, у той час як з ураженнями III рівня житимуть так довго лише 29%.

Досвід застосування променевої терапії як первинної модальності лікування хондросаркоми обмежений. Певна категорія пацієнтів для такого лікування має несприятливі прогностичні фактори, такі, наприклад, як локалізація пухлини на тулубі або на голові та шиї. Проте повний відгук після радикальної променевої терапії може бути досягнутий у більш ніж половини пацієнтів. Для метастатичної хондросаркоми рівень відгуку на доксорубіцин становить лише 17%. Може виявитися корисною резекція обмежених легеневих метастазів.

Періостальна хондросаркома, також відома як юкстакортикальна хондросаркома, є рідкісною злоякісною хрящовою пухлиною, що виникає із зовнішньої поверхні кістки. Ця пухлина становить менше 2% хондросарком і 0,2% усіх пухлин кісток. Зазвичай виникає на 2–4-му десятилітті життя, переважно у чоловіків. Найпоширеніше місце виникнення – метафізарна ділянка довгих кісток, особливо стегенної та плечової. Клінічно проявляється болем і набряком. Часто до клінічних проявів пухлини проходить довгий «німий період». Ураження варіюють від 4 до 20 см завдовжки, покриті фіброзною псевдокапсулою, поєднаною з підлеглим періостом. Пухлина, як правило, представляє собою дольчасту хрящову масу, прикріплену до поверхні кістки. На рентгенограмах має вигляд юкстакортикальної м'якотканинної маси з чітко визначеними межами, в якій можуть міститися плямисті або кільцеві та дугові кальцифікації, характерні для хрящових пухлин. Поверхня кістки під масою нерівна, потовщена та трохи увігнута.

Патоморфологічно новоутвір складається з твердих дольок гіалінового хряща з осередками міксоїдної строми та хондроїдних клітин зі змінним ступенем атипії. Мозаїки пухлини можуть проникати в навколишні м'які тканини. Відповідно до системи класифікації, що використовується для центральних хондросарком, періостальні хондросаркоми майже завжди є новоутворами I і II рівня злоякісності.

Прогноз для пацієнтів з періостальною хондросаркомою кращий порівняно з тими, що мають центральні хондросаркоми того ж гістопатологічного класу. Метастази виняткові, зустрічаються дуже пізно. П'ятирічна виживаність без метастазів становить 94% для уражень I ступеня та 50% для уражень II ступеня при загальному рівні виживаності 83%.

Широка хірургічна резекція є лікуванням вибору. Місцевий рецидив завжди пов'язаний з неповним висіченням. Перед операцією важливо встановити, чи не проникає пухлина в кістковий мозок. У разі залучення кісткового мозку пухлину належить розглядати як центральну хондросаркому.

Первинна фібросаркома кістки. Радикальна операція залишається методом вибору. Стегенна, великогомілкова і плечова кістки, як правило, піддаються ампутації. Прогноз для фібросаркоми кістки займає проміжне положення між фібросаркомою м'яких тканин і остеосаркомою, з відомим п'ятирічним виживанням близько 30%.

Саркома Юінга

Саркома Юінга – дрібноклітинна злоякісна пухлина кістки описана в 1921 році Джеймсом Юінгом. Хоча пухлина досить радіочутлива, вона була майже стало летальна через віддалені поширення. Нинішній контроль саркоми становить парадигму міждисциплінарного лікування, що дало значне поліпшення показників виживанності хворих. Прогрес у хемотерапії, хірургії та променевій терапії покращив за останні 5 десятиліть прогноз пацієнтів з сімейною саркомою Юінга. Однак ці пухлини тазової локалізації продовжують демонструвати гірший прогноз порівняно з локалізацією в інших ділянках. Особливо важкий місцевий контроль пухлин Юінга тазової локалізації пов'язаний з тим, що вони часто мають великий розмір при діагностиці й розташовані поряд з критичними глибокими структурами, до того ж ускладнення обмежують як первинну хірургію, так і радіотерапію.

Патоморфологія

Ці анапластичні пухлини складаються з шарів круглих, овальних або веретеноподібних клітин з опуклими ядрами і часто вираженим некрозом. Гістопатологічна картина робить їх схожими з недиференційованою карциномою, нейробластомою або високого рівня лімфомою. Проте наявність специфічних хромосомних транслокацій відрізняє саркому Юінга від лімфом.

Клінічні особливості

Саркома Юінга зустрічається частіше в молодих людей в другому десятилітті життя з піком захворюваності в діапазоні 12–16 років. Співвідношення пацієнтів чоловічої і жіночої статі становить 3:2. Локалізований біль є найпоширенішою особливістю клінічного прояву пухлини. Діафіз стегенної кістки – переважне місце появи пухлини, хоча первинно уражатися можуть будь-які інші кістки. Рентгенівські знімки показують дифузний літичний процес у кістці з м'якотканинною масою, що зростає з поверхні кістки, створюючи періостальне підвищення з характерним зовнішнім виглядом «лушпиння цибулі». Часті лихоманка і лейкоцитоз. Коли пухлина виникає в тазу, в пацієнта можуть виникнути проблеми зі спорожненням сечового міхура, вторинні по відношенню до дисфункції крижового сплетіння, що може призвести до розвитку «нейрогенного сечового міхура».

Ведення хворого

Діагностичні заходи практично ідентичні тим, що описані для інших кісткових сарком. Ці пухлини можуть бути з некрозом і вторинно інфіко-

вані, чим дуже нагадують остеомієліт. Саркома Юінга метастазує переважно в легені, але зазвичай включає і скелет, що робить радіонуклідне сканування кісток обов'язковим. КТ корисна для визначення руйнування кістки, а МРТ є чудовим інструментом у визначенні поширення в м'які тканини і залучення кісткового мозку. Біопсія кісткового мозку має важливе значення, щоб виключити субклінічне захворювання. Анемія, підвищення швидкості осідання еритроцитів і підвищення рівня ЛДГ у сироватці є факторами поганого прогнозу.

Лікування і результати

На відміну від остеосаркоми, саркома Юінга, зазвичай, радіочутлива, і цілком зрозуміло, що променева терапія і хемотерапія можуть забезпечити відмінний місцевий контроль у багатьох ситуаціях (> 85%). Проте хірургічне лікування часто теж пропонується.

Результати обстеження пацієнта дозволяють обрати для нього переважливе первинне лікування. Хворим з пухлинами в несприятливих ділянках (таз, стегна) і великими пухлинами, швидше за все, первинно буде розглядатися променева терапія. Однак хірургічне видалення є кращим для лікування уражень, наприклад, малогомілкової кістки, ребра чи ключиці, оскільки резекція може бути виконана з незначними функціональними втратами.

Променева терапія стала набагато точнішою з використанням КТ або МРТ. Незважаючи на те, що опромінення часто дається після індукційної хемотерапії, важливо до хемотерапії опромінити обсяг ураженої кісткової тканини і залучених м'яких тканин. Опромінення всієї кістки більше не вважається необхідним. Доза 45 Гр зазвичай застосовується до всього обсягу ураженої кістки з підсиленням у 5–10 Гр на ділянку ураження із залученням країв у 2 см.

Прогностичні фактори включають розмір і місце первинної пухлини. Менш важливими чинниками є вік пацієнтів (чим молодше, тим краще) і рівень сироваткового ЛДГ.

Первинна лімфома кістки. Ці пухлини виникають із лімфоїдних елементів кісткового мозку, часто мають патоморфологію дифузної гістіоцитарної пухлини. Раніше гістіоцитарний тип був відомий як ретикулоклітинна первинна саркома кісткової тканини. Подібно до саркоми Юінга патоморфологічний рівень пухлини, як правило, дооцінюють радіологічними дослідженнями. Середній вік пацієнтів з цим захворюванням 35 років.

Ведення хворого з первинною лімфомою в кістці аналогічне тому, що при негоджкінській лімфомі. Дуже бажана лімангіографія . Ураження кісткового мозку слід виключати шляхом двосторонньої біопсії гребенів клубових кісток. Радіонуклідне сканування кісток може виявити множинні ураження.

Первинна лімфома в кістці радіочутлива і місцевий контроль може бути досягнутим у 80–90% хворих комбінованими методами променевої терапії. Поля опромінення повинні включати всю кістку, а також періостальні маси м'яких тканин. Доза 40 Гр протягом чотирьох тижнів доставляється на все поле, і додатково 10 Гр на ділянку первинної пухлини. Регіональні лімфатичні вузли опромінюють, тільки якщо вони розташовані безпосередньо поблизу зони лікування або якщо клінічно уражені. Цей режим дає п'ятирічне виживання 60% з виживанням 50% без ознак рецидиву. Можлива ад'ювантна хемотерапія без місцевих рецидивів з опроміненням 50 Гр плюс адріаміцин, вінкристин і преднізон (АВП).

Ускладнення

Гострі. Реакції, пов'язані з опроміненням шкіри і м'яких тканин.

Хронічні. Пізні ефекти опромінення кістки істотно залежать від віку пацієнта під час терапії. Коли опромінюють дітей, виникають радіаційні деформації кісток, викликані пошкодженням центрів зростання та епіфізарної пластини. Можуть проявлятися у вигляді вкорочення кістки і кіфосколіозу. Також може статися деформація черепа і лицьових кісток через зупинку зростання. Радіаційний остеомієліт розглядається як пізній ефект, коли опромінюються дорослі кістки. Біль може бути симптомом прояву ускладнення. Радіологічно пострадіаційний остеомієліт виглядає як змішаний остеопороз/остеосклероз ділянки радіаційного поля. Такі уражені кістки схильні до патологічних переломів. Метастатичне захворювання є завданням диференційної діагностики і може бути виключене за допомогою біопсії.

Ще одним з віддалених наслідків використання іонізивного випромінення для лікування раку є радіаційно індукована саркома кістки.

Встановлені критерії діагностики радіаційно індукованих пухлин:

1. мікроскопічне або радіографічне підтвердження незлоякісної природи початкового радіаційного ураження кістки;

2. саркоми розвиваються в ділянці, яка була включена в радіаційне поле;

3. гістопатологія саркоми, відмінна від гістопатології лікованої пухлини;

4. значний безсимптомний латентний період, який значно перевищує 5 років з моменту опромінення до появи саркоми. Більшість індукованих пухлин виникають після опромінення в дозах, що перевищують 50 Гр.

Оптимальний контроль метастатичної хвороби кісток

Пацієнти зі злоякісними захворюваннями мають постійний ризик розвитку скелетних метастатичних ускладнень, які можна зменшити за частотою і затримати початок їх розвитку бісфосфонатами. Золедронова кислота продемонструвала найбільший шанс зниження ризику розвитку скелетних ускладнень порівняно з усіма бісфосфонатами і значно покращує показники втамування метастатичного болю в кістках у пацієнток з раком грудної залози. Золедронова кислота є єдиним бісфосфонатом, який демонструє ефективність також при метастазах раку передміхурової залози, раку легенів та інших солідних пухлин.

Підрозділ 7.11. ХВОРОБА ГОДЖКІНА

Хвороба Годжкіна (лімфома Годжкіна, лімфогранулематоз, злоякісна гранульома) наразі виліковується в переважної більшості пацієнтів. Покращення показників лікування значною мірою є результатом значнішого розуміння природної прогресії хвороби, кращої діагностики та стадіювання, вдосконалення радіотерапевтичної техніки і технології опромінювання, що дозволило забезпечити підведення більш високих доз із меншою частотою ускладнень, та розробки новітньої ефективної комбінованої хемотерапії. Поточні методи лікування є витонченими і потребують значної уваги до деталей, щоб мінімізувати невдачі та ускладнення.

Патоморфологія

Хвороба Годжкіна (ХГ) – злоякісне захворювання лімфоїдної тканини, характерною ознакою якого є наявність гігантських клітин Ріда-Штернберга, які виявляються при мікроскопічному дослідженні уражених лімфатичних вузлів. Злоякісні ураження лімфатичної системи і кровотворних органів становлять значну групу серед новоутворенів людини. Їх зазвичай іменують системними захворюваннями, тому що пухлинний процес охвачує не один орган, а весь кровотворний або лімфатичний апарат.

Походження ХГ все ще дещо таємниця вже понад 170 років після того, як це захворювання вперше було описано. Неопластична клітина ХГ може бути результатом перетворення незрілих лімфоїдних клітин внаслідок цитогенетичних аномалій, активації протоонкогена або активації вірусу Епштейна-Барра. Трансформована клітина виділяє подразники, на які виникають імунні відповіді з розвитком клінічних проявів хвороби. Діагноз ХГ залежить від ідентифікації великих клітин Ріда-Штернберга з двома чи більше ядрами, кожне з яких містить одне виразне ядерце. Модифікована класифікація Лукса і Батлера (1966) визначає чотири гістологічні варіанти ХГ: з переважанням лімфоцитів, з виснаженням лімфоцитів, зі склерозом вузлів та змішаноклітинний. Визнання цієї класифікації серед патоморфологів становить близько 70%. Лімфоми зі склерозом вузлів та змішаною клітинністю складають 70–80% усіх випадків.

Іноді інші хвороби, наприклад, доброякісна лімфоїдна гіперплазія, негоджкінська лімфома та нелімфоїдні злоякісні новоутвори, можуть імітувати ХГ. Незважаючи на те, що для ХГ не існує специфічного імуннофарб-

ника, все ж можна виділити імуногістохімічні імуноглобуліни (ніколи не є позитивними для CD 15) та неопластичні клітини Годжкіна (зазвичай позитивні для CD 15).

Клініко-морфологічне стадіювання (Енн-Арбор, 1970)

Стадія I: Залучення лімфовузлів одного регіону (I) або одного екстралімфатичного органу і однієї ділянки вузлів (IE).

Стадія II: Залучення двох або більше регіонів лімфовузлів на одному боці діафрагми (II) або локальне залучення екстралімфатичного органу та кількох регіонів лімфовузлів на одному боці діафрагми (IIE).

Стадія III: Залучення лімфовузлів з обох боків діафрагми (III), що також може супроводжуватися локальним залученням екстралімфатичного органу (IIIE) або залученням селезінки (IIIS) і органу (IIIS-E).

Стадія IV: Дифузне або дисеміноване залучення кількох екстралімфатних органів чи тканин зі збільшенням лімфовузлів.

Наступні символи вказують на місцезнаходження ураження:
S – селезінка; H – печінка; E – ураження екстралімфатичного органу.

Системні симптоми:

A: Відсутні;

B: Будь-який або всі ці:

1. Нез'ясована втрата ваги (>10% від маси тіла за шість місяців до діагнозу);
2. Нез'ясована лихоманка з температурою >38°C;
3. Нічний піт.

Клінічні особливості

Існує бімодальний розподіл віку захворюваності на хворобу Годжкіна з першим піком у віці 15–34 роки, другий – 50 років і вище. На відміну від негоджкінської лімфоми ХГ переважно локалізована. У пацієнтів із ХГ спостерігається сталий дефект клітинного імунітету.

Пацієнти зі стадією I мають симптоми рідше ніж у 10% випадків порівняно з більш ніж у 80% в IV стадії. Пацієнти з ХГ із переважанням лімфо-

цитів і вузлового склерозу, зазвичай, мають ранні прояви захворювання, тоді як у хворих із виснаженням лімфоцитів хвороба більше задавнена уже при першому обстеженні.

Захворювання характеризується різноманітністю клінічної картини, що зумовлюється варіацією ураження різних груп лімфовузлів і екстранодулярних органів. Симптоматика ХГ складається із загальних симптомів і місцевих проявів патологічного процесу.

Загальні симптоми практично у кожного хворого проявляються підвищенням температури тіла, швидкою стомлюваністю і слабкістю в усьому тілі, нічними потовиділеннями, свербежем шкіри, суглобними і головними болями, а також болем у кістках. Підвищення температури тіла відноситься до перших симптомів ХГ. На початку патологічного процесу температура субфебрильна, підвищується увечері. По мірі прогресування хвороби температура підвищується до 39–40 °С з нічним ознобом і рясним потом. Також хворі відчувають постійну загальну втому, що викликає зниження працездатності.

Шкірний свербіж не завжди наявний при ХГ, але іноді виникає задовго до помітних змін в органах і лімфовузлах, і тривалий час це єдиний симптом захворювання. Свербіж може поширюватися як по всій поверхні тіла, так і локалізуватися на передній поверхні грудної клітки, верхніх або нижніх кінцівках, волосистій частині голови, долонях і стопах.

Переважна більшість лімфовузлів уражається над діафрагмою (90%), а решта – в піддіафрагмальних колекторах. Найчастіше ХГ проявляється збільшенням лімфовузлів шиї (50–75%). При пальпації вони безболісні, не фіксовані до інших тканин та один до одного і мають еластичну консистенцію.

У 25% уражаються надключичні лімфатичні вузли, а у 13% патологічним змінам піддаються лімфовузли в пахвових ділянках. Тут локалізується сплетіння лімфатичних судин, що з'єднує їх з іншими органами, сприяючи швидкому проникненню пухлини в медіастинальні лімфовузли і лімфатичні вузли, розташовані під м'язами грудних залоз. Ураження лімфовузлів середостіння виникають у 15% випадків, далі поширюється в навколишні тканини і органи. Від цього у хворих з'являються ранні клінічні прояви хвороби у вигляді сухого кашлю і болю за грудиною.

Рідкісним клінічним проявом лімфоми Годжкіна є ураження заочеревинних лімфовузлів (1–7%). Спочатку ці зміни безсимптомні, а потім, коли

лімфовузли збільшуються, з'являється оніміння поперекової зони, болі, метеоризм і запори. Причому болі посилюються після прийому навіть невеликих доз алкоголю (30–40 мл). Цей симптом має назву «алкогольного болю».

Селезінка залучається до патологічного процес у в 65–86% випадках. Цей орган має єдиний симптом, що сигналізує про його ураження, – збільшення розмірів, яке виявляється при ультразвуковому або радіонуклідному дослідженні. Симптом вважається надто важливим для діагностики захворювання.

Первинну форму лімфоми Годжкіна легенів можна зустріти вкрай рідко, але легені часто приєднуються до патологічного процесу (20–40%). Злоякісні клітини заносяться в легеневу тканину гематогенним шляхом. Клінічна симптоматика легеневої лімфоми Годжкіна характеризується різноманіттям, яке проявляється кашлем, болями в грудній клітці, тяжкою формою задишки, а іноді й кровохарканням. Специфічні зміни в легенях поєднуються з ураженням плеври, в результаті якого в плевральній порожнині з'являється випіт.

Ураження кісток зустрічаються в 15–30% випадків. Існує первинне і вторинне їх ураження. Вторинне ураження виникає внаслідок гематогенного поширення пухлини. Дуже часто уражаються хребет, ребра, грудина і кістки таза. Оніміння і слабкість ніг виникають при ураженні тіл верхньопоперекових та нижньогрудних хребців. Прогресування процесу в спинний мозок викликає парези чи паралічі нижніх кінцівок і порушення функції тазових органів. Кістковий мозок уражується без специфічних симптомів і діагностується при аутопсії в 30% хворих.

Іноді хвороба зачіпає шкіру, нервову систему, щитовидну залозу, порожнину рота, серцевий м'яз, сечостатеву систему і грудні залози.

Ведення хворого

Окрім детальної історії хвороби (з урахуванням симптомів) та ретельного фізикального обстеження з увагою до всіх ділянок лімфовузлів, необхідні наступні заходи для оцінки клінічної стадії: хірургічна біопсія вузлів, радіологічні дослідження (рентгенографія грудної клітки, лімфангіографія, КТ грудної клітки, КТ черевної порожнини і таза), лабораторні аналізи (клінічний аналіз крові з ШОЕ, повний біохімічний аналіз сироватки, біопсія кісткового мозку).

Оцінка патоморфологічної стадії захворювання включає, додатково до того, що було виконано для початкового діагнозу, відбір зразків тканини для гістологічного дослідження шляхом лапаротомії чи в будь-який інший спосіб.

Спеціальні дослідження та процедури

КТ грудної клітки у пацієнтів із ХГ надає важливу інформацію щодо характеру інтраторакального поширення захворювання. Зазвичай одна група вузлів суцільною масою поширюється від переднього середостіння і паратрахеальної його ділянки до інших груп середостіння, а далі до воріт і в легеню – окремими дискретними вузлами. Залучення плеври, перикарда або стінки грудної клітки трапляється рідко, якщо медіастинальна маса не збільшується понад 30% діаметра грудної клітки. Існує дискусія щодо того, що є екстралімфатичним ураженням (Е) в грудній клітці, але переважає погляд, що поширення на легені та легеневі вузли є продовженням ураження воріт, і, отже, більш імовірно, стадією IIE, ніж стадією IV.

Лімфангіографія нижніх кінцівок. На жаль, все важче знайти радіолога, який може виконати та інтерпретувати це дослідження, але цей метод залишається відмінним способом виявлення змін лімфатичного току та пінистої архітектури лімфовузлів, властивої для хвороби Годжкіна. Лімфангіограма також допомагає формувати поле опромінювання та може бути корисною для подальшого ведення хворого.

Черевна і тазова КТ або МРТ. КТ чи МРТ можуть бути корисними для доповнення лімфангіографії, оскільки лімфангіографія нижніх кінцівок не контрастує внутрішні клубові, підшлункові, мезентеріальні або пресакральні вузли. Лімфатичні вузли верхнього відділу черевної порожнини (вище L2) теж не контрастуються достатньо чітко, щоб надати можливість точно інтерпретувати лімфангіограму.

Сканування з галієм. Сканування високими дозами галію методом ОФЕКТ може допомогти виявити інтраторакальне поширення захворювання або моніторити пацієнта після завершення терапії. Однак значущість його суперечлива.

Стадіювальна лапаротомія. Стадіювальна лапаротомія є діагностичною процедурою, використовуваною для отримання інформації щодо обширу захворювання в черевній порожнині. Хірургічна травма повинна бути мінімальною. Важливий діагностичний і терапевтичний зиск, отриманий

від лапаротомії і спленектомії, полягає у визначенні наявності або відсутності ураження селезінки, що важко певно встановити лише клінічними і радіологічними дослідженнями. Спленектомія дозволяє зменшити обсяг опромінюваних нормальних тканин завдяки уникненнюопромінення більшої частини шлунка, нижньої частки лівої легені, лівої нирки та частини тонкої кишки і серця.

Лапаротомія має бути зроблена адекватним розрізом і повинна включати:

1) детальний огляд та пальпацію органів черевної порожнини;

2) спленектомію з металевими кліпсами, розміщеними на ніжці селезінки, для подальшої радіотерапії; післяхірургічний патоморфологічний аналіз селезінки включає фіксацію та нарізання шматочків розміром 0,5 см; важливо підраховувати кількість наявних селезінкових вузликів при поширенні хвороби на селезінку, оскільки наявність сегментації (<4 вузликів проти 4) є важливим прогностичним показником і має також терапевтичне значення;

3) біопсію кожної частки печінки (висіченням клином або голкову);

4) біопсію лімфовузлів черева (парааортальних, клубових, воріт селезінки, підздухвених, воріт печінки і брижі); підозрілі вузли, виявлені при лапаротомії або на лімфангіограмах, повинні також бути висічені та позначені кліпсами;

5) оофоропексію з розміщенням на середній лінії радіонепрозорих кліпс, якщо таз потрібно буде опромінювати.

Лапаротомія не є рутинною процедурою для всіх хворих на ХГ. Вона необхідна лише пацієнтам, у яких її результати ймовірно можуть змінити план лікування.

Лапаротомія не рекомендується пацієнтам, у яких вона не змінить лікування. Наприклад:

1) пацієнтам з клінічними стадіями III або IV;

2) пацієнтам з клінічними стадіями I та II з великою середостінною масою, коли планується комбінована терапія;

3) дітям у віці до 10 років, оскільки виникає високий ризик протягом перших 18 місяців після спленектомії загрозливого для життя інфікування, особливо пневмококами. У цій віковій групі спленектомія може бути тільки в ретельно відібраних пацієнтів. У таких випадках призначається доопераційно пневмококова вакцина та профілактична антибіотикотерапія після операції.

Ускладнення після лапаротомії зустрічаються відносно рідко (3%) і рідкісно смертельні (0,3%). Однак спленектомія є фактором ризику розвитку гострого лейкозу, особливо в пацієнтів, які отримують комбіновану хемотерапію або віком старше 40 років.

Позавузлова ХГ може розвиватися і поширюватися практично в будь-яких органах і тканинах, імітуючи інші неопластичні або інфекційні захворювання. Важливо визначити, чи є екстранодальне ураження первинним, чи поширенням захворювання на сусідні анатомічні осередки, оскільки останнє є поганим прогностичним показником. Найкращими для цього способами є МРТ і КТ. КТ перевершує традиційну рентгенографію при оцінці ураження стінки грудної клітки.

КТ та МРТ можуть бути однаково ефективними для виявлення ураження печінки, шлунка, нирок і наявності периренальних мас. Для ідентифікації уражень головного мозку, екстрацеребральних уражень в субдуральному та епідуральному просторах та спинного мозку краще використовувати МРТ. МРТ переважає у візуалізації інфільтрації лімфомою кісткового мозку, а КТ – у визначенні ступеня деструкції кісткової тканини.

Лікування та результати

Променева терапія хвороби Годжкіна повинна проводитись у відділенні променевої терапії, яке відповідає таким основним вимогам:

1) наявність симулятора опромінення;

2) наявність мегавольтного терапевтичного апарата, переважно лінійного прискорювача на 4–6 МВ;

3) наявність комп'ютерного дозиметричного планування розподілу доз протягом всього періоду лікування;

4) можливість виготовлення індивідуальних захисних блоків для захисту нормальних тканин при традиційному опромінюванні;

5) має індивідуальні іммобілізаційні засоби для забезпечення комфорту пацієнту під час опромінення та надійного відтворення опромінення від сеансу до сеансу;

6) використання КТ- чи МРТ-зображень для створення тривимірної моделі мішені опромінення.

Результат лікування ХГ значно покращився за останні кілька десятиліть. Із введенням режиму поліхемотерапії МВПП (мехлоретамін, вінкристин, преднізон та прокарбазин) та ДБВД (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин

та дакарбазин) тривале виживання хворих становить від 70 до 95% залежно від стадії, профілю факторів ризику та адекватності лікування.

Оптимальна терапія для ранньої ХГ тепер більш-менш добре встановлена з використанням комбінованої методики лікування: комбінації хемотерапії та променевої терапії. Обґрунтування цього полягає в тому, що хемотерапія направлена на дисеміновану субклінічну хворобу, а ПТ необхідна для тривалого локального контролю пухлини. Комбіноване лікування також дозволяє обмежити інтенсивність і тривалість хемотерапії і дозу та об'єм тканин опромінення.

Новітні технології променевої терапії, такі як стереотаксична радіохірургія, томотерапія, модульована за інтенсивністю променева терапія, є найкращими засобами ад'ювантного променевого лікування ХГ.

Фракційна щоденна доза становить зазвичай 1,8–2 Гр до сумарної дози 30–36 Гр для клінічно негативних вузлів і 36–44 Гр для позитивних вузлових ділянок. Вибір сумарної дози може ґрунтуватися на урахуванні стану основної частини первинного захворювання, швидкості реакції пухлини на лікування або міркуванні щодо токсичності. Коли радіотерапія синхронно комбінується з хемотерапією, загальна доза опромінення іноді зменшується. В рамках комбінованої терапії рекомендовані мінімальні дози опромінення становлять 25 Гр для лімфовузлів та 15 Гр для вісцеральних ділянок.

Стандартні поля, якими користуються при лікуванні лімфовузлів поєднаних регіонів, включають (рис. 7.1):

Мантія: медіастинальні, ворітні, шийні, пахвові, надключичні та підключичні вузли.

Міні-мантія: те ж, що мантія, але без медіастинальних чи ворітних вузлів.

Розширена мантія: мантія з додатком парааортальних вузлів до L3 або L4 і селезінкової ніжки. Через збільшення небажаних ефектів порівняно з мантією використовується мало.

***Лопата*:** парааортальні вузли, ніжка селезінки і клубові вузли.

***Інвертований Y*:** селезінка чи селезінкова ніжка, парааортальні, клубові, пахові та стегенні вузли.

***Таз*:** загальні та зовнішні клубові, пахові та стегенні вузли.

***Парааортальне та селезінкова ніжка*:** парааортальні вузли (приблизно до L4), селезінкова ніжка.

***Кільце Валдеєра*:** використовується для лікування вузлів Валдеєра (корінь язика, мигдалики та носоглотка). Якщо уражені вузли верхніх відділів шиї, рекомендується також опромінення іпсилатеральних привушних вузлів.

***Печінкове поле*:** може бути корисним для опромінення печінки у низьких дозах (20–22 Гр).

***Легеневе поле*:** пацієнти з великою медіастинальною аденопатією або ураженням воріт визначені як кандидати на опромінення легенів з низькою дозою профілактичного опромінення легені (15–16,5 Гр). Слід зазначити, що таке легеневе опромінення пов'язане з частотою пневмоніту в 15% випадків.

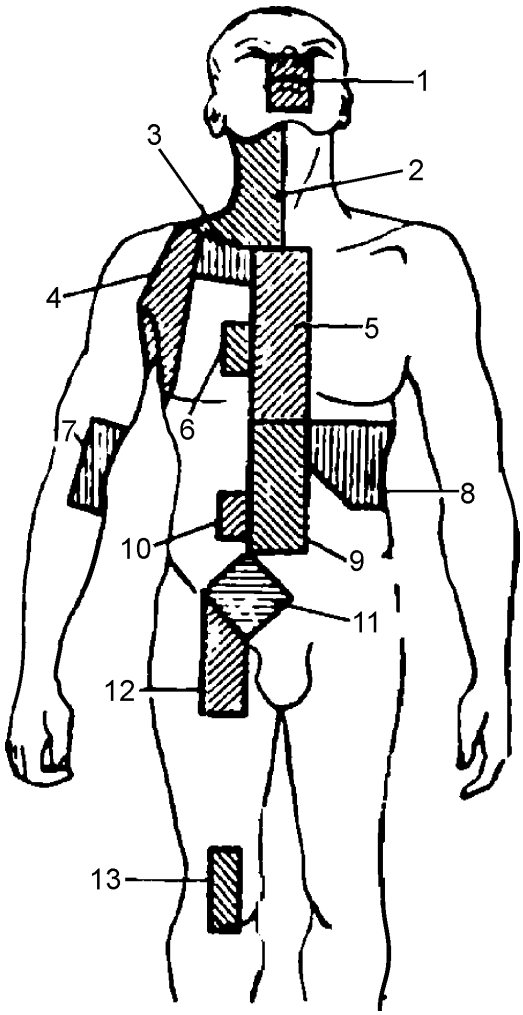


Рис. 7. 1. Регіони лімфовузлів:
1 – кільце Валдеєра, 2 – шийні, надключичні, потиличні, підвушні, 3 – підключичні, 4 – пахвові, грудні, 5 – середостінні, 6 – воріт легені, 7 – плечові і локтьові, 8 – селезінка, 9 – парааортальні, 10 – брижові, 11 – клубові, 12 – пахвинні і стегенні, 13 – підколінні.

Специфічні поля, які можуть опромінюватися послідовно (зазвичай для забезпечення відновлення кісткового мозку):

***Тотальне лімфоїдне опромінення*:** мантія та інвертований Y, або мантія, парааортальне/селезінкова ніжка, таз.

***Субтотальне лімфоїдне опромінення*:** мантія і парааортальне/селезінкова ніжка.

Ранні стадії I і II. Опромінення мантії, парааортального поля та селезінкової ніжки є переважним у лікуванні більшості пацієнтів з ранньою наддіафрагмальною ХГ після лапаротомії. Проте для пацієнтів зі сприятливим прогнозом захворювання лікування може бути обмеженим опроміненням лише мантії. Такі пацієнти визначаються як вікова група <40, які мали негативну лапаротомію. Результати лікування становлять 75–85% п'ятирічного виживання без рецидивів. При виникненні рецидиву застосовується хемотерапія, що збільшує загальну виживаність до 90%.

Тільки хемотерапія на ранніх стадіях ХГ (I, II) застосовується у відносно невеликої кількості хворих. Вона може бути такою ж ефективною, як і опромінення, однак, ризик ускладнень (зокрема, стерильність) більший. Застосування ад'ювантної хемотерапії, що містить вінбластин, блеоміцин та метотрексат разом із променевою терапією, має порівняно невеликий шкідливий вплив на фертильність чоловіків і жінок. Початкова хемотерапія в поєднанні з наступним опромінюванням у знижених дозах досить успішна при педіатричній ХГ. У дітей препубертатного віку радіація може спричинити проблеми з ростом, тому комбінована методика лікування більш прийнятна.

Поширені стадії III. Комбінована хемотерапія має переважне значення в лікуванні поширених стадій ХГ. Але і променева терапія теж є важливим цілющим методом для відібраних пацієнтів із захворюванням III стадії. Крім того, променева терапія є корисним доповненням до хемотерапії для підтримки довготермінових ремісій. Іноді променева терапія широкими полями успішна для виправлення результатів невдалої хемотерапії.

Існує дві підгрупи хворих із захворюванням III стадії: стадія III1, коли захворювання обмежується верхнім поясом черева з ураженням селезінки, воріт селезінки і воріт печінки, стадія III2, коли уражені парааортальні, клубові та/або мезентеріальні вузли. Пацієнти із стадією хвороби III1 можуть лікуватися загальним лімфоїдним опромінюванням, якщо ураження селезінки відсутнє або обмежене, хоча і хемотерапія також прийнятна. Пацієнти з хворобою III1 з кількома ділянками ураження (>5) та з 4 або більше селезінковими вузликами повинні отримувати системну хемотерапію з або без консолідованого опромінення. Хворих зі стадією III2 слід лікувати за допомогою хемотерапії, оскільки при рецидиві залишається можливість лікування лише опромінюванням.

Стадія IV успішно лікується комбінованою хемотерапією. Хемотерапія з МВПП (мустарген, вінкристин, прокарбазин і преднізолон) давно використовується для пацієнтів із поширеною ХГ. У 80% пацієнтів після лікування за схемою МВПП зникають ознаки залишків ураження, причому 68% з них мають безрецидивну виживаність п'ять років, а 55% хворих залишаються в довгостроковій ремісії і через п'ять років. Схема хемотерапії АБКД (адріаміцин, блеоміцин, клубан і декарбазін) є ще одним важливим хемотерапевтичним режимом, який може бути вищим за МВПП через меншу гостру токсичність та можливість досягти адекватної інтенсивності дози.

Надзвичайно важливу і, разом з тим, нелегку задачу по завершенні лікування становить точна оцінка наявності чи відсутності залишкової хвороби в первинних місцях її локалізації, оскільки це стосується встановлення прогнозу для хворого щодо одужання. Доведено, що найбільш чутливою і специфічною до наявності ХГ є сцинтиграфія з талієм-201. Вона також більш зручна, ніж сцинтиграфія з галієм-67, оскільки може бути виконана відразу після ін'єкції радіонукліда. Тому це радіонуклідне дослідження вважається обов'язковим в такій ситуації. Інші радіологічні методи виявити дрібні залишки хвороби неспроможні.

Ускладнення лікування

Більшість радіаційних ускладнень пов'язані з мантійним опроміненням. При традиційній променевій терапії для обмеження дози на гортань, верхівку серця, спинний мозок та плечові суглоби обов'язково мають використовуватися спеціальні індивідуальні захисні блоки.

Клінічні дослідження останнього десятиліття показали, що сучасна променева терапія може бути безпечною і мати значні переваги в запобіганні рецидиву захворювання.

Гострі реакції

1. Реакції шкіри зазвичай тимчасові, легкі або середні. Може бути суха десквамація, еритема та гіперпігментація, але іноді можуть виникнути осередки вологої десквамації.

2. Ксеростомія розвивається під час променевої терапії і, як правило, є м'якою і минущою (тільки іноді хронічною), на відміну від того, що спостерігається при високій дозі опромінення, яка дається для лікування раку в ділянках голови та шиї.

3. Одинофагія легка, транзиторна може виникати протягом другого або третього тижня опромінення мантії. Відповідає на місцеві анестетики або анальгетики. Після закінчення опромінення реакція зникає.

4. Нудота може з'явитися на початку лікування. Її можна контролювати за допомогою протиблювотних засобів або канабіноїдів.

5. Випадіння волосся є тимчасовим. Це відбувається в ділянці потилиці, пахві та полях опроміненння грудної клітки.

6. Мієлосупресія виникає при опроміненні значного обширу кісткового мозку. Зазвичай реакція м'яка і минуща. Наприклад, після опромінення мантії надається приблизно 2–3-тижнева перерва лікування, щоб дати відно-

витися від легкої лейкопенії та тромбоцитопенії до початку опромінення черевних полів. Коли застосовується тотальне опромінення вузлів або коли опромінення проводиться після хемотерапії, мієлосупресія може бути серйозною. В таких випадках ретельно моніторується стан крові.

Хронічні реакції

1. Пневмоніт. Симптомний пневмоніт виникає у 2–5% пацієнтів, що отримували опромінення мантійного поля.

2. Кардит. Клінічно значимий перикардит спостерігається менш ніж у 3% пацієнтів. Неконстриктивний «гострий» перикардит може появитися через тижні або навіть рік по опроміненні. Найпоширенішими проявами є перикардіальний випіт з лихоманкою, тахікардія і болі за грудиною. Важливо оцінити функцію щитовидної залози, щоб виключити гіпотиреоз як альтернативну етіологію. Реакція може самостійно розрішитися, але майже у половини пацієнтів реакція все ж завершується розвитком констриктивного перикардиту.

Опромінення всього серця в дозі >30 Гр призводить до високого рівня ураження серця (50%), тому цього небхідно повністю уникати відповідною технологією опромінювання. Медіастинальне опромінення істотно збільшує ризик смерті від інфаркту міокарда через радіаційну травму коронарних артерій.

3. Безпліддя. Минуща олігоспермія або дисфункція яєчників виникає при лікуванні лімфовузлів таза через розсіяне опромінення яєчок чи яєчників. У чоловіків захистом мошонки дозу на яєчки можна зменшити нижче 1 Гр, і постійна олігоспермія стане рідкісною, крім випадків застосування повного поля інвертований Y.

У пацієнтів з ХГ вже перед початком лікування відзначається більша частка безпліддя, ніж у загальній популяції.

4. Гіпотиреоз. Гіпотиреоз може розвинутися приблизно в 10–20% пацієнтів після мантійного опромінення. Набагато частіше спостерігається дисфункція щитовидної залози, особливо підвищення ТТГ (35–70%). Перед лікуванням у пацієнта повинний бути визначеним базовий рівень Т3, Т4 та ТТГ, а також проводитися спостереження ТТГ принаймні 6 місяців, щоб можна було виправити дисфункцію щитовидної залози. Загалом гормон щитовидної залози (150–200 мкг L-тироксин/день) призначають для будь-якого пацієнта з клінічним гіпотиреозом та з компенсованим (субклінічним) гіпотиреозом.

5. Лейкемія. Лейкемія може розвинутися після комбінованої променевої терапії та хемотерапії. Рефрактерна фатальна гостра нелімфоцитарна лейкемія (ГНЛЛ) розвивається в 7–10% пацієнтів, які успішно лікувалися тільки за допомогою хемотерапії або хемотерапії в поєднанні з опроміненням. Вона виникає по кількох роках після закінчення лікування з піком 3–9 років по лікуванню і не буває пізніше 10–11 років після первинного лікування. Частота виникнення лейкемії тільки після опромінювання становить лише 0–2%. Як згадувалося раніше, спленектомія створює підвищений ризик виникнення лейкемії.

6. Другі первинні раки. Пацієнти, які отримують променеву терапію з чи без хемотерапії, мають підвищений відносний ризик виникнення солідних злоякісних пухлин, особливо в грудній залозі, приблизно у 2 рази. Частота захворюваності досить низька (менше 5 випадків на 1000 чоловіко-років). Незважаючи на те, що після опромінювання можуть виникати різні солідні раки, найбільший відносний ризик других первинних пухлин становлять пухлини кісток, суглобів та м'яких тканин.

7. Ушкодження кишечника. У частини пацієнтів (<5% протягом 3-х років) спостерігаються такі основні ускладнення кишечника: пептична виразка, геморагії, хронічна діарея та кишкова непрохідність. Однак частота серйозних ускладнень кишечника є значною при дозах >35 Гр і становить майже 20% для пацієнтів з попереднім захворюванням кишечника.

8. Специфічні пов'язані з хемотерапією пізні ускладнення. Існує низка пізніх ускладнень хемотерапії. Наприклад, схема МВПП може призвести до майже сталої чоловічої стерильності, а у жінок старше 25 років до стерильності з передчасною менопаузою, та збільшення випадків гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). Крім того, у живих після лікування ХГ можуть виникати другі солідні пухлини, серед яких рак грудної залози і немеланомний рак шкіри відмічаються найчастіше. Більш рідко виникають саркоми, рак ободової кишки, рак шлунка, рак передміхурової залози, рак яєчка, ниркоклітинний рак і рак шийки матки.

Вплив пізніх ускладнень лікування на час і якість життя пацієнтів у подальшому може бути послабленим раннім їх виявленням шляхом медичного скринінгу та зміною за небхідності стилю життя. Отже, належна медична практика і поради лікаря щодо здорового образу життя пацієнтів цієї популяції має особливе значення. Ці пацієнти повинні отримувати додаткову увагу та зусилля з виховання підвищеної обізнаності щодо факторів ризику для їхнього здоров'я та значення дотримання медичних порад.

Розділ 8. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Важлива відмінність дитячих онкологічних захворювань полягає в тому, що довгострокова виживаність дітей після лікування не вимірюється п'яти- чи десятиліттям, а півстоліттям і навіть трьома чвертями століття. Ефекти сьогоденного лікування злоякісної пухлини дитини можуть стати хронічним захворюванням дорослого. Лікування має бути ретельно зваженим відносно відомих ризиків, які мають передбачуватися і зводитися до мінімуму без втрати досягнення наміченої мети. Ці обставини накладають необхідність дещо інших підходів до терапії пухлин у дітей ніж у дорослих. Корегування опромінення дітей може стосуватися фракційних і сумарних доз, характеру фракціонування, типу та якості випромінення (фотони чи електрони), методів доставки опромінення та інших технічних деталей.

Патогенність променевої терапії в дітей

Загальні міркування. Терапевтичні дози опромінення, доставлені дитині, можуть мати надто руйнівні наслідки, оскільки нормальні тканини дітей значно чутливіші до радіації ніж у дорослих. Отже, променева терапія має плануватися із всебічною увагою як до забезпечення ефективності терапії, так і до запобігання руйнівної патогенності.

У дітей гострі шкідливі ефекти за своєю природою аналогічні таким, що й у дорослих. Однак інтенсивність їх найчастіше істотно вища і, до того ж, суттєво збільшується при додаванні хемотерапії. Це особливо стосується органів, що потрапляють у струмінь випромінення. Тому знайомство з можливим потенціюванням патогенності променевої терапії хемотерапевтичними засобами є обов'язковим.

Стосовно пізніх ускладнень променевої терапії в дітей необхідно відмітити дві надто важливі обставини, незалежні від анатомічної ділянки чи типу пухлини, що піддаються опромінюванню:

1. у віддалені терміни по завершенні променевої терапії діти мають підвищений ризик розвитку другої первинної пухлини, доброякісної чи злоякісної. Цей ризик збільшується додаванням цитотоксичних агентів, особливо алкілувальних, та при вродженій онкологічній схильності. Ризик може бути в десятки разів вищий, ніж у популяції дорослих, і після променевого лікування деяких пухлин, наприклад, спадкової ретинобластоми чи саркоми Юінга, може сягати 10% протягом десяти років;

2. променева терапія може перешкоджати будь-якому органу чи тканині дозрівати за межі стадії розвитку, наявного на момент опромінення; в цілому, це пов'язано з дозою опромінення і потенціалом подальшого розвитку органа; таке відноситься до зростання кісток, нейрокогнітивного і серцево-легеневого розвитків; дуже важливо, щоб цей фактор враховувався без винятку в кожному випадку призначення радіаційного лікування.

Управління патогенністю. Передбачення ризиків і управління патогенністю є ключем до благополуччя радіаційного лікування пацієнтів дитячого віку. Увага повинна бути забезпечена на багатьох рівнях. По-перше, мають бути прискіпливо виконані оптимізація доз і вибір полів опромінення (при використанні традиційної дистанційної променевої терапії). Найкраще знаходити будь-які можливості забезпечити лікування дитини сучасними, зокрема стереотаксичними, методами опромінювання. Слід зважити використання для лікування найнижчих розумно достатніх доз. По-друге, якщо очікується конкретна патогенність, повинна здійснюватися агресивна профілактика. Наприклад, у стоматологічних випадках призначається фторидне лікування і забезпечується подальший дбайливий стоматологічний догляд дитині, в якої під опромінення підпадають зуби і/чи слинні залози. По-третє, догляд цих педіатричних пацієнтів полегшує зв'язок між радіаційним онкологом та іншими членами дитячої онкологічної команди.

Гострі ускладнення вимагають агресивного управління. Дитину, в якої під час курсу опромінювання розвивається лихоманка, дратівливість, зміна поведінки чи несподіваний симптом, необхідно ретельно обстежити для зясування причини такого її стану.

І, нарешті, вирішальне значення має подальша копітка турбота по завершенні лікування. Навіть самий деформований пацієнт може отримати користь від реконструктивної процедури, і тому у відповідальність радіаційного онколога входить направлення таких пацієнтів до установи де такі процедури доступні.

Особливості проведення ПТ у дітей

Для проведення ПТ онкологічним дітям необхідна безпечна і ефективна седація. Під час процедури опромінювання дитині необхідно забезпечити нерухомість і часто в положенні долілиць. Крім того, анестезіолог має неперервно стежити за судинним і дихальним станом пацієнта з віддаленого місця. Для полегшення проведення ПТ у педіатричній практиці викори-

стовувались різні анестетики і методи седації. В останні роки стала стандартом седаційна допомога дітям при ПТ пропофолом. Його переваги при проведенні дистанційної ПТ включають: а) швидку і передбачувану седацію, б) легке регулювання її глибини, в) збереження природної вентиляції з мінімальною потребою маніпуляцій на дихальних шляхах і г) швидке відновлення. Ці характеристики є важливими в контексті щоденного повторення седації, як це потрібно для ПТ.

Методика седації. Методикою вибору рекомендується загальна внутрівенна седація на основі пропофолу. Для пацієнтів з історією збудження від пропофолу курс седації на його основі може бути доповнений опіатами, бензодіазепіном або кетаміном. Для пацієнтів з алергією на пропофол або історією його нестерпності використовується седація поєднанням опіатів, бензодіазепіна та/або кетаміну. Седація індукується послідовним введенням болюсів розчину пропофолу по 1 мг/кг до появи ознак виключення свідомості. Інфузія пропофолу здійснюється із швидкістю 100–250 мг/кг/хв за допомогою автоматичного шприца інфузійного насоса. Коли седація доповнюється бензодіазепіном та/або опіатами, вони вводяться до інфузії пропофолу.

Контроль дихання. Додатковий кисень подається через лицеву маску. Положення дихальних шляхів регулюється підняттям підборіддя і розміщенням рулону під грудною кліткою залежно від клінічної ситуації, і убезпечується за допомогою стрічки під підборіддям. При положенні долілиць дихальні шляхи регулюються аналогічно, але замість маски використовується киснева трубка. У рідкісних випадках при обструкції верхніх дихальних шляхів, коли неможливо контролювати дихання цими заходами, потрібна ротова або гортанна дихальна трубка.

Обладнання та моніторинг. Стандартний метод моніторингу пацієнта на відстані під час седації складається з безперервної пульсоксиметрії, контролю частоти скорочень серця, капнографії (з використанням носової канюлі), вимірювання артеріального тиску кожні 3 хв і, при показанні, ЕКГ в одному відведенні. Значення параметрів під час введення седативних засобів, транспортування до процедурної і опромінювання відображаються на портативному моніторі. Візуально в процедурній ПТ пацієнт контролюється за допомогою двох відеокамер, одна з яких орієнтована на пацієнта, щоб можна було бачити дихальні рухи грудної клітки, а інша зосереджується на портативному моніторі. За допомогою дистанційного пульта

камери при необхідності можуть переміщуватися для забезпечення неперервності процесу моніторингу.

Процедурна кімната має бути обладнана всмоктувачем, двома джерелами кисню, самонадувними сумками і лицевими масками трьох розмірів. У кожній процедурній мають бути також анестезіологічні таці для анестетиків і всього необхідного обладнання, зокрема для інтубації дихальних шляхів. Крім того має бути також «креш-корзина» з дефібрилятором для аварійної реанімації. Для транспортування дитини до кімнати відновлення каталка оснащується кисневою подушкою, дихальним мішком, маскою і всмоктувачем.

Персонал. Седація дитини перед сеансом ПТ здіснюється дитячим анестезіологом з допомогою медсестри. Сертифікована медсестра-анестезіолог або лікар-анестезіолог мають постійно бути присутніми біля пацієнта також під час його транспортування до кімнати відновлення.

Догляд дітей під час променевої терапії

Дбайливий догляд хворих дітей, що отримують променеву терапію, спрямовується на отримання та збереження їх довіри, загальну медичну допомогу, корекцію харчування, споживання рідини, електролітний баланс і стан крові. Все це є важливішим седації. Загальні фатальні наслідки опромінення в дітей рідкісні, але коли виникає реакція, особливо нудота, блювання, пронос чи відмова від прийому їжі, їх небезпека полягає в можливості розвитку швидкого зневоднення, втрати маси тіла і розвитку інфекції з тяжкими наслідками. Умивання і купання дозволяються теплою водою з висушуванням м'яким рушником і використанням дитячої присипки. Особливо дбайливо слід доглядати опроміненні ділянки шкіри.

Під час лікування нейробластоми дитині треба вгамовувати біль. Дитина жодного разу не повинна бути прив'язана або примусово зафіксована на кушетці лікування, а лише адекватно підтримувана для створення комфорту і зберігання положення за допомогою спеціальних пристроїв, або хоча б ковдрами і бічними подушками. Також може виникнути небхідність аналогічними засобами стримувати руки. Дерматит і/чи епітеліїт від мегавольтної терапії допускаються лише незначні і в жодному разі не повинні перейти у другий ступінь.

Загальна характеристика дитячих злоякісних пухлин

Найбільш поширені пухлини дітей виникають із мезодермальних клітин. За походженням 60% з них ембріональні. Третина пухлин виникає в цент-

ральній і симпатичній нервових системах, ще одна третина — у кровотворних тканинах, а інші — в нирках, сечостатевому тракті і сполучній тканині.

Середня відносна частота різних типів злоякісних пухлин у дітей наведена в табл. 8.1.

Таблиця 8.1. Приблизна відносна частота різних типів злоякісних пухлин у дітей

Тип пухлини	Частота (%)
Лейкоз/лімфома	32
Пухлини головного мозку	30
Нейробластома	15
Рабдоміосаркома	7
Пухлина Вільмса	5
Саркома Юінга	3
Інші	8

Переважна більшість пухлин дітей радіочутливі, але ця перевага може бути втрачена, оскільки терапевтичне відношення в дітей порівняно з дорослими знижене через підвищену радіочутливість нормальних тканин. Радикальна променева терапія пухлин малого об'єму, за винятком деяких пухлин головного мозку, *рідко можлива за допомогою традиційного дистанційного мегавольтного опромінювання*.

Летальна доза для ембріональних пухлин лежить у межах 30–40 Гр протягом 4–5 тижнів залежно від об'єму і віку пацієнта. За паліативного лікування радіочутливих дисемінованих пухлин з метою полегшення болю, зняття тиску або при рецидивних масивних пухлинах застосовують набагато нижчі дози за коротший період.

Лейкози і лімфоми

Лейкози і лімфоми становлять переважну частину загальної кількості онкологічних захворювань дітей. Роль ПТ у дітей із цими захворюваннями обмежена. Головним чином, вона полягає в профілактиці уражень центральної нервової системи (ЦНС) у пацієнтів з високим ризиком рецидиву. ЦНС вважається «притулком» лейкозних клітин, оскільки доставити ефек-

тивні дози хемотерапевтичних засобів через гемато-енцефалічний бар'єр до клітин метастазів неможливо. Для профілактичної ПТ низкою клінічних досліджень, спрямованих на пошук шляхів зниження частоти рецидивів у ЦНС і зведення до мінімуму ускладнень терапії, були встановлені фактори для відбору пацієнтів, яким загрожує найвищий ризик розвитку рецидиву в ЦНС. Такими факторами вважаються висока початкова кількість у крові білих кров'яних клітин (більш ніж 20 000–50 000/мм^3), вік до 2 років і понад 10 років, лімфобластна гістопатологія та наявність синдрому лейкемії/лімфоми (гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, Т-клітинні розлади).

Гостра лейкемія

Менінгеальний синдром. Менінгеальний синдром трапляється в 25% пацієнтів, які отримують кортизон або хемотерапію. Синдром пов'язаний з лейкозною інфільтрацією нервових корінців і мозкових оболонок, та периваскулярними скупченнями лейкозних клітин. Синдром може бути внутрічерепним або спинномозковим. Антилейкемічні препарати можуть не пройти через гемато-енцефалічний бар'єр у концентрації, достатній для терапевтичного впливу на внутрічерепні інфільтрати. Опромінення дається на всю голову через протилежні поля із захистом очей. Початкова фракційна доза підтримується на низькому рівні (0,25 Гр) з поступовим збільшенням для отримання сумарної дози 4–6 Гр за 10 фракцій за 14 днів. Якщо відбувається рецидив по 2 місяцях, можна надати повторне опромінення.

Біль у кістках і суглобах. Крім грубих ефектів, таких як переломи кісток і відокремлення епіфіза, може статися лейкозна інфільтрація під окістя, що викликає біль. Інфільтрація виявляється радіологічними методами. Фракційне опромінення в дозі 0,50 Гр полегшує біль, а при сумарній дозі від 4 до 6 Гр за 2 тижні наступає довгострокове знеболення.

Шкіра і слизові оболонки. Найчастіше уражуються букальна слизова оболонка, губи та пальці рук і ніг. Інфільтрати в ділянках уражень мають вигляд вузлуватих мас, що ламаються, утворюючи глибокі інфіковані виразки. На пальцях рук і ніг їх зовнішній вигляд інфільтратів імітує панарицій. Реагують на опромінення в сумарних дозах від 4 до 6 Гр. Лейкемічні інфільтрати в інших місцях, зокрема сечоводах чи сечовому міхурі з гематурією, теж чутливі до таких рівнів опромінення.

При ***хронічній мієлоїдній лейкемії*** опромінюється збільшена селезінка з головною метою зменшення її розмірів. Початкова доза 0,5 Гр за фракцію зі збільшенням до 1,5 Гр в залежності від швидкості падіння кількості лейкоцитів.

Хвороба Годжкіна

Клінічні ознаки хвороби Годжкіна в дітей такі ж, як у дорослих. Найбільш поширеним місцем первинної локалізації хвороби є шийні лімфовузли. Хлопчики хворіють частіше. Немає жодних відомостей про випадки захворювання у віці до 2 років, і рідко зустрічається у віці до 4 років. Захворювання лікується агресивно. У пацієнтів віком від 4 до 10 років ділянки ураження опромінюються в сумарній дозі 30 Гр протягом 3 тижнів. По 12 рокам допускаються дози як для дорослих.

Результати терапії лімфоми Годжкіна. Загальна виживаність дітей з високим ризиком рецидиву в ЦНС становить близько 60%. При адекватній профілактиці частота рецидивів у ЦНС, зазвичай, не перевищує 10%. Діти з ізольованим рецидивом у ЦНС схильні до рецидиву також в кістковому мозку, і тому агресивна системна терапія є виправданою. Для цієї групи пацієнтів виживаність становить близько 40%.

Контролювати успіх лікування лімфоми Годжкіна рекомендується за допомогою сцинтиграфії з талієм-201, яка допомогає встановити наявність чи відсутність залишків хвороби в середостінні. Переваги талієвої сцинтиграфії перед КТ і МРТ полягають у тому, що після хемотерапії тимус збільшується, і це створює труднощі диференціювання можливих залишків лімфоми від збільшеного тимуса на КТ чи МРТ.

Ускладнення. Під час проведення радіотерапії незначна частина пацієнтів скаржиться на головний біль і нудоту, які вгамовуються м'якими аналгетиками і протинудотними. У 20–70% таких пацієнтів приблизно через 6 тижнів після опромінення розвивається «синдром сонливості». Це явище характеризується надмірною сонливістю (12–16 год/д), лихоманкою (зазвичай не більше 38 °С) і загальним нездужанням. Дози 18 Гр призводять до відносно незначних пізніх нейрокогнітивних розладів. Пізні ускладнення включають кальцифікації базальних гангліїв, катаракту і ендокринологічні розлади (рідко).

Пухлини головного мозку

Загальні міркування. Найбільший крок у лікуванні цих пухлин зроблено завдяки технологічним успіхам. Останні досягнення в радіологічних зображаннях мозку і діагностиці його захворювань надали можливість не тільки рано діагностувати пухлини в ньому, а й чітко визначати їх об'єм і межі, з'ясовувати патерни рецидивів. Радіологічні методи зображання лягли

в основу розробки методів стереотаксичної радіохірургії (в першу чергу пухлин мозку), яка стала альтернативою традиційній хірургії.

Толерантність головного мозку пов'язана з об'ємом опромінення. Для пухлини мозку невеликого об'єму це близько 50 Гр мегавольтної радіотерапії протягом 6 тижнів, а для опромінення всього мозку – 40 Гр протягом 6 тижнів. Об'єм спинного мозку пов'язаний з його довжиною. Прийнята за критичну для опромінення довжина 20 см. Межа толерантності для 20 см і більше – 30 Гр протягом 5–6 тижнів, в той час як для більш короткої довжини межа толерантності становить 45 Гр протягом 5–6 тижнів без ушкодження.

Наразі для опромінення в дітей пухлин як головного мозку так і екстрацеребральних рекомендується застосовувати виключно метод модульованої за інтенсивністю променевої терапії або, що краще, стереотаксичну радіохірургію.

Астроцитоми мозочку

Це одні з найбільш поширених педіатричних пухлин головного мозку. Гістологічно вони складаються з астроцитів. Ці пухлини зазвичай низькодиференційовані і повністю резектабельні, тому після повного хірургічного видалення подальша терапія не потрібна. В цих хворих показники ефективності лікування становлять понад 90%. Променева терапія має бути резервом на випадок неможливості тотальної резекції. В таких випадках застосовується опромінення в класичному режимі: загальна доза 50–54 Гр зі звичайним фракціонуванням 1,8 Гр по 5 фракцій на тиждень.

Гліоми перехрестя зорових нервів і гіпоталамуса

Гістопатологічно це теж астроцитоми. Для чіткого встановлення меж пухлин використовується МРТ. Гліоми зорових нервів і хіазми іноді пов'язані з нейрофіброматозом. Диференціальна діагностика в цій ділянці має включати краніофарингіоми і герміноми.

Для оцінки пухлин використовують МРТ, рутинне офтальмологічне обстеження та базові ендокринологічні дослідження. Сприятливими прогностичними факторами є відсутність поширення на перехрестя або гіпоталамус і наявність нейрофіброматозу. Вік і гістологія мають непевне прогностичне значення.

Природний перебіг цих пухлин є змінною сутністю. Деякі з них можуть залишатися стабільними після встановлення діагнозу протягом багатьох років без терапії. Коли ці пухлини діагностовано в дітей старшого віку або

коли наявні ознаки прогресії, використовується променева терапія. Рекомендуються дози опромінення від 45 до 50 Гр.

Результати лікування. Виживаність протягом 10 років становить від 70 до 90%, місцевий контроль знаходиться в тому ж діапазоні. Зір, як правило, стабілізується, а іноді й поліпшується. Рецидиви можуть статися навіть по 10 рокам після терапії.

Гліоми стовбура мозку

Пухлини стовбура мозку через відсутність певної гістологічної інформації зазвичай ідентифікуються як «анатомічна група» новоутворів. Переважають гліоми моста. Загальний термін *гліоми стовбура мозку* включає пухлини середнього мозку (мезенцефалона), моста і довгастого мозку. Зустрічаються переважно в дітей віком від 3 до 9 років.

Частота цих пухлин становить приблизно 5% від усіх пухлин мозку дітей. При дифузній інфільтрації мають невтішний прогноз. МРТ – для них діагностичний «золотий стандарт», бо здатна виявити і диференціювати їх з високою точністю і певністю. Біопсія часто не застосовується через можливість неадекватного відбору проби і потенціальні ускладнення.

Коли ця пухлина міститься у верхній частині стовбура головного мозку або має екзофітний компонент, вона, швидше за все, гістологічно доброякісна, є досяжно виліковною, і, крім того, такі ураження можуть залишатися у стані спокою протягом значного періоду без будь-якої терапії взагалі.

Основним методом лікування залишається променева терапія. Виживаність дітей з такими пухлинами протягом 5 років становить близько 50%.

Пухлини моста і нижньої частини стовбура мозку зазвичай злоякісні, і прогноз для пацієнтів з такими утворами серйозний. Приблизно половина з них помирають протягом першого року після встановлення діагнозу і терапії. Тривала виживаність менше 10%.

Супратенторіальні злоякісні гліоми

Це астроцитоми, що становлять найбільш поширену групу пухлин ЦНС дітей. Низькодиференційовані астроцитоми переважно локалізуються в мозочку, діенцефальній ділянці або скроневих частках.

Зазвичай лікуються комбінованою хемопроменевою терапією. Дози опромінення становлять до 55 Гр методом стереотаксичної радіохірургії. Використовується неоад'ювантна хемотерапія. Виживаність коливається в межах 40–60% за найкращих обставин, і залежить від гістологічної структури та стадії захворювання.

Краніофарингіоми

Пухлини, що походять із залишків кишені Ратке і зазвичай містяться в селярній і супраселярній ділянках. Мають форму кіст, вистелених багатошаровим лускатим епітелієм із солідними осередками, які складаються з амелобластної тканини. Можуть мати вигляд хіазмальної гліоми, тому іноді їх важко розрізнити на підставі клінічної картини. При повній резекції променева терапія не потрібна. Коли резекція не повна, виправдана післяопераційна променева терапія, тому що в таких випадках майже всі ці дитячі пухлини рецидивують. Післяопераційна променева терапія проводиться в дозах близько 50 Гр методом стереотаксичної радіохірургії.

Медулобластома

Медулобластома є злоякісною пухлиною нейроектодермального походження. Характеризується місцевою інфільтрацією і розповсюдженням у межах нейроаксису. Зазвичай виникає в мозочку і поширюється на четвертий шлуночок, стовбур мозку і донизу в шийний хребет. Пухлина складається з дрібних круглих клітин і характеризується як недиференційоване ураження. Обов'язкова МРТ з підсиленням гадолінієм для діагностики, визначення меж ураження і особливостей поширення.

Післяопераційна краніоспінальна променева терапія обов'язкова. Обсяг краніоспінального опромінення включає весь субарахноїдальний простір. Превалює метод краніоспінального опромінення в положенні долілиць, щоб полегшити щоденне відтворення опромінення стику над шийним хребтом і для досягнення максимального зменшення виходу струменя через щелепи. Застосовується індивідуально виготовлений іммобілізаційний пристрій для забезпечення щоденної відтворюваності полів опромінення.

Сумарна осередкова доза зазвичай становить 36 Гр за 20 фракцій, а доза в ділянці задньої черепної ямки – 54–55 Гр стереотаксичного опромінення. Виживаність після такого лікування 40–90% протягом 5 років в залежності від безлічі факторів, зокрема віку (діти молодшого віку – гірше) і стадії. В цілому, виживаність становить близько 60%.

Ускладнення терапії можуть бути істотними, починаючи від падіння IQ та інших нейрокогнітивних дефіцитів до затримки зростання і ендокринних дисфункцій. Ретельний догляд усіх цих пацієнтів має вирішальне значення для пом'якшення втрат.

Епендимоми

Ці пухлини становлять приблизно 10% від педіатричних пухлин головного мозку, що лікуються променевою терапією. Виникають з епендимного облицювання шлуночків і центрального спинномозкового каналу. Утворюють розетки, канали і периваскулярні муфти. Епендимні пухлини зустрічаються по всій центральній нервовій системі. Приблизно 2/3 виникають в осередку 4-го шлуночка і 1/3 — в супратенторіальній ділянці. Близько 10–20% епендимом уражують субарахноїдальний простір хребта. Обов'язкова МРТ з підсиленням гадолінієм для діагностики, визначення меж ураження і особливостей поширення.

Завжди показана післяопераційна променева терапія. Дози опромінення ложа пухлини повинні перевищувати 50 Гр. Менші дози неадекватні.

На жаль, результати лікування дітей з епендимомами скромні. Виживаність протягом 5 років варіює від 30 до 60%, хоча в деяких випадках може бути істотно кращий результат. Прогностичні фактори включають ступінь хірургічної резекції, вік і дози опромінення. Ад'ювантна хемотерапія жодних переваг не надає.

Герміноми

Це пухлини, що складаються з великих примітивних клітин, ідентичних тим, що спостерігаються в тестикулярній семіномі і дисгерміномі яєчників. Вони становлять лише невеликий відсоток від педіатричних пухлин головного мозку. Часто зустрічаються у хлопчиків підліткового віку, розташовуючися в шишкоподібній залозі і/або супраселярному регіоні. Щоб виключити пухлини зародкових негерміномних клітин, мають бути отримані тести на пухлинні маркери (альфа-ФП, бета-ХГЛ). Як за локальної, так і за дисемінованої чи мультифокальної форми пухлини обов'язковою є променева терапія.

Краніоспінальні сумарні дози призначають у діапазоні 30 Гр і, як правило, використовують дози підсилення приблизно до 40 Гр.

Солідні екстракраніальні пухлини

Нефробластома (пухлина Вільмса)

Нефробластома — це злоякісна ембріональна пухлина нирки, що виникає в ранньому дитячому віці з клітин мезодерми, які беруть участь у формуванні нирки. На момент постановки діагнозу пухлина часто локалізована, тому хірургічне втручання з променевою терапією можуть вилікувати

майже 50% пацієнтів. Пухлина також може бути поширена по всій черевній порожнині, особливо якщо стався передопераційний її розрив або хвороба була розсіяна під час операції. Важливим прогностичним фактором є ураження лімфовузлів – негативні вузли свідчать про кращий прогноз. За частотою метастазування цієї пухлини на першому місці стоять легені, а на другому – печінка.

Клініко-патанатомічна система стадіювання пухлини Вільмса

Стадія I Пухлина обмежена ниркою і повністю резектабельна. Немає ні розриву, ні проростання капсули.

Стадія II Пухлина виходить за межі нирки, але повністю резектабельна. Екстраренальні судини інфільтровані або містять пухлинні тромби.

Стадія III Залишкова негематогенна пухлина обмежена черевною порожниною. Лімфовузли позитивні. Можливий відсів за фланк.

Стадія IV Гематогенні метастази.

Стадія V Двобічне ураження нирок при встановленні діагнозу. Кожна сторона повинна стадіюватися окремо.

Клінічні особливості

Пухлина Вільмса є найбільш поширеною черевною пухлиною дітей з медіаною віку на момент встановлення діагнозу 3–3,5 року. З пухлиною Вільмса пов'язані вроджені аномалії сечостатевого тракту: гемігіпертрофія, аніридія і синдром Беквіта–Відемана (макроглосія, пупкова грижа, спланхномегалія, післяпологовий гігантизм, мікроцефалія, гемігіпертрофія). Зазвичай проявляється безсимптомним збільшенням живота або пальпуємим у верхній частині живота масивним утвором. Пухлина може також проявлятися болем у животі, лихоманкою, гематурією, нездужанням. Гіпертензія і ниркова недостатність бувають рідко. У 5–10% випадків уражаються обидві нирки. Дещо частіше буває у хлопчиків.

Ведення хворого

Внутрівенна урографія (ВВУ) корисна для проведення диференціальної діагностики великої черевної маси і може сприяти встановленню вірного діагнозу в більшості випадків. ВВУ візуалізує ураження паренхіми нирки,

дисторсію її збиральної системи і стан функціонування другої нирки. ВВУ зазвичай диференціює об'ємну масу від інших утворів, таких як спленомегалія, нейробластома, гідронефроз, карбункул нирки, доброякісна тератома, кіста нирки, лімфоми. В режимі реального часу ультразвукове дослідження корисне для виявлення пухлинних тромбів у нирковій вені, які бувають нерідкісною знахідкою. При наявності тромбу ультразвукове дослідження здатне виявити його поширення в нижню порожнисту вену, а іноді й у праве передсердя. КТ-сканування корисне для належного здійснення планування променевої терапії, якщо вона буде потрібна. КТ-дослідження грудної клітки корисне для оцінки метастазів в легенях.

Лікування. Нефректомія є невід'ємною частиною лікування, мета якої видалити пухлину і перев'язати вени, по яких пухлина може поширюватися. В Європі передопераційна хемотерапія є звичайним заходом, але може проводитися й після операції. Використовується великий поперечний розріз черевної стінки, щоб уможливити обстеження всієї черевної порожнини з особливою увагою до контралатеральної нирки. Виконується відбір проб підозрілих регіонарних лімфатичних вузлів. Радикальна лімфаденектомія не рекомендується. Мають бути прийняті заходи проти розсіювання по черевній порожнині клітин пухлини, хоча це не завжди можливе.

Післяопераційна променева терапія не є необхідною в пацієнтів із пухлиною I стадії і сприятливою гістологією. Ці пацієнти отримують ад'ювантну хемотерапію. Вказується також, що взагалі будь-яка терапія не потрібна після нефректомії у відібраних пацієнтів I стадії. Променева терапія не рекомендується також і пацієнтам із пухлиною II стадії. Пацієнтам зі стадією III в післяопераційному періоді рекомендується опромінення ложа пухлини в сумарній дозі 10 Гр з повним охопленням тіл хребців, щоб звести до мінімуму ризик розвитку кіфосколіозу, який інакше виникне при зростанні пацієнта.

При опроміненні легеневих метастазів пухлини Вільмса величина дози диктується опромінюваним об'ємом тканини і віком пацієнта. До 6 років для запобігання істотного пульмоніту вона має бути обмежена 12–15 Гр за два тижні. Після 10 років можуть допускатися дози як для дорослих. Весь об'єм обох легень опромінюють через передньо-задні поля до 25 Гр за 4–5 тижнів із захистом гортані, голівок плечових кісток і серця. Лікування починають з дози 0,5 Гр/фракція з поступовим збільшенням, щоб дати призначену сумарну дозу. Лікування проводиться під контролем регулярних

аналізів крові. Дозу 25 Гр протягом 4 тижнів можна вважати низькою. Але теоретично розсіяні відокремлені клітини більш чутливі, ніж пухлинні маси, і ця доза може стати достатньою. Як варіант радять також знизити дозу до 12 Гр за 10 сеансів протягом 2 тижнів.

Ускладнення. Гостра шлунково-кишкова токсичність (нудота, блювання, діарея) є результатом дії комбінованого лікування (хемотерапія і опромінення). У поодиноких випадках може статися гепатит.

Пізнім шкідливим ефектом променевої терапії є уповільнення зростання скелета з розвитком кіфосколіозу. Цей ризик зводиться до мінімуму розширенням поля опромінювання через середню лінію, щоб включити з опромінення тіла хребців повністю і одночасно опромінити парааортальний ланцюг лімфовузлів. Променевий нефрит зазвичай не є проблемою, за винятком випадків двобічного ураження нирок, коли необхідно опромінювати залишену частину контралатеральної нирки. Атрофія мускулатури і шкіри також розглядаються як віддалені наслідки, але менш серйозні, хоча ураження м'яких тканин можуть також спричиняти розвиток сколіозу.

Нейробластома і гангліонейрома

Патоморфологія. Ці пухлини виникають із клітин мозкового шару надниркових залоз або гангліїв симпатичного ланцюжка на будь-якому рівні від шиї до пресакральної і ретросакральної ділянок. Нейробластома інфільтрує сусідні тканини, роблячи повне хірургічне видалення неможливим. У черевній порожнині в проростання пухлиною втягуються великі судини і нутрощі. У грудній клітці пухлина поширюється на хребет і спинний мозок прямим проростанням або проникненням через міжхребцеві отвори у хребетний канал. Метастази вільно поширюються потоком крові в печінку, легені, кістки, мозкові оболонки та лімфатичні вузли. Найчастіше уражаються кістки, іноді при відсутності ознак первинної пухлини створюючи патерн пухлини Юінга.

Пухлинні клітини – маленькі, круглі нейробласти з гіперхромними ядрами і тенденцією до утворення «псевдорозеток» навколо примітивних нервових волокон. Елементи нейробластоми можуть бути знайдені в надниркових залозах 0,5% новонароджених. Часто ці пухлини біохімічно активні, продукують катехоламіни та їх метаболіти в більш ніж 3/4 випадків.

Стадіювання. Система стадіювання нейробластоми заснована на врахуванні первинного розміру пухлини, а також на ступені поширення. Стадії

корелюють з прогнозом. Іншими факторами сильного прогностичного значення є вік і первинна локалізація, які не включені в систему стадіювання. У дітей віком в 1 рік 2-річна виживаність без ознак рецидиву становить 75%, а для дітей старше 2 років – тільки 12%. Первинні шийні та внутрігрудні пухлини більш сприятливі, ніж черевні.

Для нейробластоми існує ряд інших систем стадіювання. Хоча деякі з них використовуються, міжнародна система на даний час набула широкого визнання.

Міжнародна система стадіювання нейробластоми (Brodeur et al.)

Стадія I	Локалізовані пухлини повної операбельності з або без мікроскопічних залишків пухлини; іпсилатеральні лімфатичні вузли негативні (регіонарні віддалені вузли можуть бути позитивними).
Стадія IIA	Локалізовані пухлини без повної операбельності; іпсилатеральні віддалені вузли негативні.
Стадія IIB	Локалізовані пухлини з або без повної операбельності; іпсилатеральні віддалені вузли позитивні, контралатеральні вузли негативні.
Стадія III	Неоперабельна пухлина з перетином середньої лінії і з поширенням чи без в регіонарні лімфовузли; локальна однобічна пухлина з поширенням у контралатеральні вузли; пухлина середньої лінії з двобічним поширенням або з двобічним поширенням у лімфовузли.
Стадія IV	Поширене захворювання з метастазами у віддалені вузли, кістки, кістковий мозок, печінку, шкіру та інші органи за винятком 4S.
Стадія IVS	Пацієнти віком до 1 року, які могли б бути класифіковані як стадії 2A або 2B, але мають віддалене обмежене поширення до таких осередків: печінка, шкіра або кістковий мозок (без радіологічних ознак метастазів у кістки).

Клінічні особливості

Нейробластома є другою найбільш поширеною солідною пухлиною дітей, що становить майже 10% від загальної кількості випадків раку дітей.

На момент встановлення діагнозу середній вік – 2 роки, найбільш часто діагностується в неонатальному періоді. Клінічна картина залежить від локалізації пухлини і наявності віддалених метастазів. Шістдесят відсотків пацієнтів мають внутрічеревну локалізацію пухлини (у надниркових залозах – 40%, спинномозкових гангліях – 20%). Ганглії середостіння є місцем походження ще 15%. У немовлят може бути здуття живота, вторинне по відношенню до зростання місцевої пухлини або метастазів у печінці. Можуть бути жовтяниця, асцит, загальне нездужання, млявість, підшкірні вузлики, екзофтальм, орбітальні синці, опсоклонус, анорексія, діарея, втрата ваги, синдром Горнера, компресія спинного мозку та інші ознаки і симптоми. Такі пацієнти зазвичай проявляють нездужання, на відміну від пацієнтів з пухлиною Вільмса. Пов'язане це з тим, що багато дітей з нейробластомою мають віддалені метастази вже на момент встановлення діагнозу.

Ведення хворого

Усім дітям з підозрою прихованої нейробластоми повинні бути виконані такі дослідження: радіологічні зображання ділянки первинної локалізації, сканування кісток, аналізи на сечові метаболіти катехоламінів (VMA, HVA) й аспіраційна біопсія кісткового мозку. Може бути корисним чи навіть необхідним тотальне сканування тіла з ^{131}I-MIBG (^{131}I-метайодбензилгуанідин), яке є специфічним для пухлин походження з нервового гребінця. Коли нейробластома має вигляд пухлини надниркової залози, вона може бути кальцифікована і відтісняти нирку вниз. Внутрігрудна нейробластома найчастіше локалізується в задньому середостінні і може вражати міжхребцеві отвори, створюючи «гантель»-пухлину і викликаючи компресію спинного мозку. В таких випадках необхідна мієлографія чи МРТ. Для уточнення стадії захворювання необхідна гістологічна діагностика за допомогою біопсії лімфатичних вузлів, підшкірних вузликів чи кісткового мозку. В деяких випадках діагноз встановлюється при лапаротомії або торакотомії.

Лікування і результати

Хірургія. Якщо нейробластома локалізована, хірургічна резекція є методом вибору. Хірургія не обов'язково повинна бути радикальною, хоча нефректомія іноді потрібна при пухлинах надниркових залоз. Якщо видалення було повним, а інші фактори сприятливимі, ад'ювантна терапія не потрібна. З іншого боку, хірургічне втручання може відігравати певну роль

у лікуванні спочатку неоперабельних пухлин стадії III, які були приведені в стан операбельності за допомогою променевої терапії та хемотерапії.

Безрецидивна виживаність у 2 роки для пацієнтів із захворюванням I і II стадій наближається до 90%.

Променева терапія. В лікуванні нейробластоми в розвинутій стадії роль променевої терапії складна. Радіотерапія може бути використана як ад'ювантна до хірургії, як консолідований захід перед трансплантацією кісткового мозку або як паліативне лікування.

Ефективним може бути післяопераційне опромінення в дозі 10–35 Гр для знищення мікроскопічних чи грубих залишків пухлини. Для «несприятливих» пацієнтів із трансплантацією кісткового мозку локальний контроль пухлини з використанням комбінації хірургії, променевої і хемотерапії коливається близько 85%, а контроль віддалених поширень — близько 40%. Дози в діапазоні 10–20 Гр досить ефективні для вгамування болю в кістках і як паліатив при гепатомегалії, неврологічних симптомах та інших проявах метастазування.

У дітей зі стадією нейробластоми 4S часто наступає спонтанна ремісія і їх виживання становить >90%.

Ускладнення лікування. Наслідки лікування нейробластоми комбінованими способами аналогічні таким, як у пацієнтів з пухлиною Вільмса. При трансплантації кісткового мозку із застосуванням тотального опромінення тіла ускладнення тяжкі, іноді до летального кінця. Радіаційний пневмоніт, радіаційний нефрит і оклюзії вен є найбільш поширеними серйозними підгострими та пізніми ускладненнями такої терапії.

Ембріональні саркоми

Ці саркоми утворюють групу ембріональних пухлин, що виникають з ембріональної клітини, перш ніж вона досягне своєї зрілої диференціації. Гістопатологічно складаються з клітин мезенхіми, в якій виявляється міксоматозна тканина з або без аномальної диференціації. Розподіляються в одну з двох сутностей: 1) ембріональна рабдоміосаркома і 2) гроноподібна саркома. Різниця між ними полягає в наявності або відсутності смугастих м'язових волокон, а в іншому вони ідентичні за своїми клінічними проявами, локалізацією і поведінкою. Якщо пухлина пов'язана із слизовою оболонкою, то виглядає гроноподібним поліпом, вкритим епітелієм. *Ембріональний* підтип у дітей зустрічається найчастіше. *Гроноподібний* підтип ембріо-

нальної рабдоміосаркоми названо через його зовнішній вигляд «грона винограду», що часто росте в порожнину.

Рабдоміосаркома

Рабдоміосаркома є найбільш поширеною саркомою м'яких тканин у дітей. Це третя за поширеністю солідна пухлина і сьома причина смерті від раку в дитинстві. Міждисциплінарний підхід із використанням хірургії, радіо- і хемотерапії за останні 20 років привів до потроєння дворічної виживаності дітей із цією пухлиною.

Патоморфологія. Рабдоміосаркоми виникають з ембріональних клітин мезенхіми. Описані два різні варіанти пухлини. *Плеоморфний* варіант складається з веретеноподібних і відросчатих клітин. *Альвеолярний* варіант складається з круглих клітин і часто зустрічається в кінцівках підлітків і молодих дорослих. *Ембріональний* варіант зустрічається найчастіше. *Гроноподібний* підтип ембріональної рабдоміосаркоми названо через його зовнішній вигляд «грона винограду», що часто росте в порожнину.

Система клінічного групування рабдоміосарком

Група I	Локалізована хвороба, повністю резектабельна.
Група IA	Обмежена м'язом або органом походження.
Група IB	Поширення на прилеглі тканини з інфільтрацією поза м'язом чи органом походження з мікроскопічним підтвердженням повної резекції і без ураження лімфатичних вузлів.
Група II	Локалізована пухлина, мікроскопічні залишки.
Група IIA	Велика резекція, але з мікроскопічними залишками, без ураження лімфатичних вузлів.
Група IIB	Регіонарна вузлова форма пухлини з повною резекцією з немікроскопічними залишками.
Група IIC	Велика резекція, але з наявними залишками.
Група III	Неповна резекція чи біопсія з великим регіонарним залишком.
Група IV	Віддалені метастази на час встановлення діагнозу.

Клінічні особливості

Пік захворюваності на рабдоміосаркому припадає на період від 2 до 5 років. Анатомічні місця ураження: голова і шия – 35%, кінцівки – 25%,

генітоуринарний тракт – 20%, тулуб – 10%, заочеревинний простір – 5%, інші – 5%. Ознаки та симптоми ураження залежать від анатомічної ділянки виникнення.

Ведення хворого

Рабдоміосаркома може поширюватися через кровоносну і лімфатичну системи. Отже, клінічне обстеження віддалених анатомічних ділянок і регіонарних лімфатичних вузлів обов'язкове. Радіологічні дослідження мають включати МРТ, КТ та лімфографію. Рентгенографія і комп'ютерна томографія грудної клітки необхідні, щоб виключити легеневі метастази. КТ корисна при оцінці первинних тазових локалізацій. Остеосцинтиграфія і аспіраційна біопсія кісткового мозку є рутинними справами. При параменінгеальних ураженнях (порожнини носа, носоглотки, придаткових пазух носа, підскроневої ямки, крилопіднебінної ямки і середнього вуха) корисно зробити МРТ голови, щоб виключити внутрічерепне поширення. В деяких випадках необхідна люмбальна пункція з цитологічним дослідженням цереброспінальної рідини.

Лікування і результати

Хірургія. Раніше радикальна операція була методом вибору. Ефективна хемотерапія і складні хірургічні методи забезпечили більш успішне лікування. Тотальне висічення краще, ніж проста біопсія, але з анатомічних міркувань у ділянці голови та шиї це рідко можливо, тому інцизійна біопсія може бути єдино можливою процедурою. Для орбітальних первинних локалізацій біопсія з подальшою ад'ювантною терапією є кращою, ніж екзентерація. Ураження голови, шиї і кінцівок пов'язані з відносно високим рівнем позитивних лімфовузлів (приблизно 20%), тому повинна бути виконана біопсія підозрілих вузлів.

Рабдоміосаркоми зазвичай ростуть уздовж фасціальних поверхонь на значні відстані, тому лише хірургія рідко можлива і рідко може бути цілющою.

Променева терапія. В минулому використовували відносно високі дози опромінення (55–60 Гр за 5–6 тижнів). При такому опромінюванні рівень контролю наближався до 90%. Проте, ускладнення як ранні, так і пізні були тяжкими. Для дітей із захворюваннями I групи післяопераційне опромінення ложа пухлини не покращує місцевий контроль порівняно з тільки ад'ювантною хемотерапією. Доза в 41 Гр може використовуватися в пацієнтів з хворобою групи II за ураження розміром менше 5 см із забезпеченням

прийнятного місцевого контролю до 6 років. Особливої обережності слід дотримуватися, щоб уникнути перевищення толерантності оточуючих нормальних тканин.

Прогноз залежить від стадії, локалізації та морфології. Великі ерозії кісток голови і шиї свідчать про високий ризик місцевого рецидиву. П'ятирічна виживаність без ознак захворювання у пацієнтів I групи становить 80–90%, а для групи II – 75–85%. Приблизно 70–80% пацієнтів із хворобою III групи і 30 % пацієнтів із хворобою IV групи живуть п'ять років.

Ускладнення. Зазвичай метою лікування ставиться локальний контроль захворювання. Ускладнення лікування потенційно серйозні при більш високих дозах опромінення. При лікуванні пухлин голови, шиї та обличчя ускладнення пов'язані з деформаціями від уповільнення зростання лицевих кісток. Неправильний прикус може виникнути навіть після опромінення в дозах нижче 10 Гр. Якщо підпадає під опромінення гіпофіз, не виключені ендокринологічні наслідки. Нейрокогнітивних наслідків слід очікувати в дітей, що отримують опромінення всього мозку. Поряд зі звичайними ускладненнями може наступати відставання зростання і пригнічення розвитку всіх органів-мішеней.

Гроноподібна саркома

Голова. Основна первинна локалізація найчастіше в носоглотці, але також можуть уражатися піднебіння, середнє вухо, смочкоподібний відросток і орбіта. Часто точне місце походження пухлини визначити неможливо.

Жіночий урогенітальний тракт. Пухлина виникає в стінках піхви і найчастіше глибоко на передній стінці, що ускладнює лікування через близькість уретри. Уретра і сечовий міхур можуть бути і первинним місцем, але зазвичай тут локалізуються вторинні ураження, як і в тілі матки.

Лікування включає хірургію, променеву терапію і хемотерапію. Променева терапія застосовується як основний або ад'ювантний метод, а в певних випадках відіграє роль паліативної допомоги.

Хірургія. У носоглотці хірургія часто зводиться тільки до неповного видалення з метою відновлення прохідності дихальних шляхів. Радикальне хірургічне видалення всього потенційного поля є практичною процедурою для урогенітальних пухлин. Проте ці руйнівні операції сумнівно виправдані не тільки через каліцтво, а й тому, що рецидив відбувається навіть після такого широкого видалення.

Радіотерапія. Пухлинні клітини радіочутливі, але, незважаючи на первинну регресію, локальний рецидив – звичайне явище, в той час як відда-

лені метастази не виникають. Використовується мегавольтне регіонарне опромінення. Максимальна доза на планований об'єм становить 35 Гр протягом 4–5 тижнів.

Злоякісні ретикулоендотеліальні пухлини

Ця група пухлин включає лімфосаркому, ретикулосаркому, лімфаденому та групу з різними клінічними і патанатомічними патернами – ретикулоендотеліози (*син*.: ксантоматоз, гістіоцитоз Х).

Лімфосаркома

Пухлина виникає із лімфоїдної тканини лімфатичного вузла або слизових оболонок. У дітей лімфосаркома тісно пов'язана з гострим лімфолейкозом, змінами в крові і кістковому мозку, що виникають після появи збільшених вузлів.

Клінічні особливості. Перша скарга – збільшення шийних вузлів, але первинні пухлини походять із специфічних місць.

Середостіння. Розмір ураження може варіювати від невеликої маси до масивного залучення медіастинальних вузлів. У деяких випадках утворюються громіздкі пухлини. Можуть бути переплутані з пухлинами тимуса, які, будучи також лімфоцитарними, створюють складнощі диференціації.

Кишечник. Хоча найбільш часто пухлини цієї локалізації є частиною генералізованої хвороби, тонка кишка може бути й місцем первинної лімфосаркоми. У дуже рідкісних випадках це може бути один локальний утвір, який піддається хірургічному видаленню. Також рідко, пухлина в дитини може проявитися кишковою непрохідністю.

Носоглотка. Пухлина може виникати в носоглотці і бути видимою на піднебінні чи в носі або поширитися на середнє вухо. Зрідка початковими проявами пухлини стають загальні порушення стану дитини з лихоманкою і свербіжем.

Лікування. Принципи променевої терапії такі ж як у дорослих.

Ретикулоендотеліози

Ці захворювання характеризуються проліферацією ретикулярних клітин, які широко розподілені по всьому тілу. У них є спільний фактор порушення метаболізму – Qf-ліпоїд, який утворюється і накопичується всередині клітин.

Синдром Хенда–Шюллера–Крістіана та еозинофільні гранульоми

Якщо кінцевою формою розрішення захворювання є фіброз, задача має полягати в оцінці можливої користі від променевої терапії.

При наявності в легенях поширення ретикулоендотеліальних клітин з вмістом ліпоїда, і відбувається розрішення у фіброз, ці клітини поступово замінюються дифузним інтерстиціальним фіброзом стільникового типу з кістами. Фіброзом завершується також гранулематозна інфільтрація печінки, якщо пацієнт виживе. Опромінення в таких випадках може призвести до більшого або швидшого фіброзу, прогресивної інвалідизації і смерті. Таких пацієнтів з вісцеральною або широко дисемінованою формою захворювання краще лікувати за допомогою хемотерапії, яка може одночасно сприяти і загоюванню кісткових дефектів.

Найбільше радіотерапія потрібна для контролю уражень кісток, хоча і поширення в м'які тканини і головний мозок у конкретних випадках також мають бути розглянуті для цього лікування. Променева терапія як метод лікування раціональна через чутливість до радіації як материнської тканини – клітин ретикулоендотеліальної системи, так і суміші інших клітин у складі пухлини: еозинофілів, мононуклеарних клітин, лімфоцитів, поліморфноядерних клітин і гігантоклітинних фагоцитів.

Застосовується для лікування захворювання кісток і головного мозку мегавольтна фракціонована терапія від 0,5 до 2 Гр на фракцію, 5 днів на тиждень і в цілому від 10 до 15 Гр при синдромі Хенда–Шюллера–Крістіана і до 20 Гр при еозинофільній гранульомі. Великі маси в м'яких тканинах опромінюють ортовольтними ікс-променями. М'якотканинні ураження можуть швидко регресувати навіть від дози більш низького рівня, і в такому клінічному випадку вирішується, коли зупинити подальше опромінювання. Ураження еозинофільною гранульомою теж радіочутливі. Біль у кістках швидко вгамовується, також швидко відновлюється рухливість, оскільки вона викликається м'язовими спазмами. Загоєння кісткових дефектів відбувається повільно і може зайняти 12 місяців. Ці дефекти зникають без будь-якої розмежувальної лінії від навколишньої кістки.

Хвороба Гоше. Для цього захворювання характерне ураження кісток, часто в метафізі зі спотворенням суглоба і тяжким болем в кульшових суглобах або хребті. Ефективна променева терапія. Пацієнт віком 7 років, прикутий до ліжка протягом 4 місяців через двобічнє ураження кульшових суглобів і сильним болем, відповів на опромінення в дозі 6 Гр, доставлені за 1 тиждень.

Полегшення болю може зберігатися, незважаючи на збільшення деформації суглобів із плином часу.

М'якотканинні пухлини

Цей термін застосовується до групи пухлин, які виникають з мезенхімальних клітин, за винятком ембріональної саркоми, пухлин скелета і уражень системи кровотворення. Вони виникають у сполучній тканині м'язів, сухожилкових піхв, капсул суглобів, фасцій і нервів.

Фібросаркома

Це поширений тип пухлини, що може виникати в будь-якій анатомічній ділянці в самому ранньому періоді життя. Важливо визначити, що лікування може бути радикальним навіть у дітей раннього віку. Там, де можливе широке повне видалення, воно принесе вилікування, але у випадку, коли є будь-які сумніви з приводу можливості повного видалення, рекомендується післяопераційне опромінення.

Пухлини синовіальних оболонок

У дітей злоякісна синовіома зустрічається частіше, ніж доброякісні пухлини синовіальних оболонок. Пухлина має помірну радіочутливість і все ж контроль пухлини може досягаєтися опроміненням.

Остеосаркома і хондросаркома

Основою лікування цих пухлин є радикальна операція (ампутація). При пухлинах дистальних ділянок кінцівки це може бути прийнятним, але при пухлинах поблизу тулуба в немовлят і дітей результати не виправдовують каліцтва. Цінність хемотерапії не доведена, але вона пропагується для підсилення променевої терапії.

З урахуванням викладеного, променева терапія може бути основою лікування в одній з трьох ролей: 1) як паліативне лікування для вгамування болю до часу настання смерті від метастазів; 2) як преампутаційний захід; 3) як радикальна терапія з метою вилікувати. Причини наполягання використовувати променеву терапію як радикальне лікування полягають у наступному: 1) загальні результати ампутації настільки погані, що інший підхід є виправданим; 2) затримка променевою терапією ампутації не завдає шкоди пацієнтові, і насправді це може бути навіть корисним; 3) в той час як більшість остеогенних сарком радіорезистентні, все ж деякі з них чутливі і, оскільки ступінь відповіді пухлини не може бути передбаченим клінічно, доцільно запропонувати променеву терапію як попередню до ампутації,

зважаючи на вкрай погані результати однієї операції; 4) реакція на опромінення може бути оцінена протягом від 4-х до 8-ми тижнів. Якщо опромінення принесло користь, ампутація може бути відкладена. Не виключено повної затримки росту пухлини і відновлення кістки. У дуже небагатьох окремих випадках ампутації можна уникнути, але в цілому опромінення більш раціональне, ніж ампутація і очікування реактивації пухлинних клітин; 5) результати поліпшуються через 3 і 5 років.

До наведених авторитетних виважених резонів на користь променевої терапії в лікуванні цих чи не найжорстокіших пухлин слід додати ще одну надто важливу обставину: можливості сучасної стереотаксичної променевої терапії в ескалації дози опромінення мішені при одночасному щадінні від уражень тканин оточення. Методи стереотаксичної радіохірургії вийшли за межі лікування тільки локалізованих пухлин головного мозку. Наразі для них досяжні пухлини будь-якої ділянки тіла. Крім того, завдяки новітнім методам радіологічної діагностики (КТ, МРТ, радіонуклідне сканування, ПЕТ) стали реальністю виявлення дрібних пухлин ранніх стадій і певність диференціації злоякісних і доброякісних утворів.

Обгрунтування радіотерапії остеогенних сарком. Підстави для променевої терапії остеогенних сарком можна розглядати з клінічних та радіобіологічних аспектів.

Клінічні. Злоякісність остеогенних сарком дуже варіює. Деякі з них швидко призводять до фатального кінця, інші — повільніше. Середня тривалість життя з моменту діагнозу 12–18 місяців. У високозлоякісних пухлин операція стає непотрібними каліцтвом і психічним тягарем для пацієнта, який помре в будь-якому випадку. При більш повільному зростанні пухлини час на боці лікарів. Заохочується бажання зцілення.

Радіобіологічні. Опромінення викликає пряме руйнування злоякісних клітин, підсилене судинним ефектом. Належним чином проведене променеве лікування затримує мітоз пухлинних веретеноподібних клітин, після чого стромальні клітини руйнують їх залишки. Відбувається кальцифікація і навіть окостеніння пухлини і кістки, з якої вона виникла.

Техніка і дозування. Рекомендується мегавольтне опромінення в дозах 70–80 Гр протягом 8 тижнів. Полегшення болю в деяких випадках відбувається протягом 1 тижня. Зменшення розміру пухлини спостерігається по 3–4 тижнях, тоді як радіологічні зміни стають очевидними після 4–6 тижнів.

У менших за віком дітей ці дози мають бути скоректовані, але для пацієнтів віком старше 10 років вони, ймовірно, допускаються.

Гемангіоми

Гемангіоми шкіри та підшкірної тканини є найбільш загальними доброякісними пухлинами новонароджених. Річна частість випадків становить більше ніж 0,45%. Більшість гемангіом малі і безсимптомні, і за ними достатньо вести спостереження. Такі гемангіоми характеризуються швидким поширенням і повільною спонтанною інволюцією. Повна інволюція гемангіоми відбувається приблизно в 49% дітей протягом 5 років, у 72% – 7 років, і подальше покращення продовжується до 12 років. Після регресії в більшості пацієнтів залишаються тільки незначні зміни шкіри. Тим не менш, у 10–20% випадків гемангіоми функціонально загрозливі через локальне стиснення і зміщення сусідніх органів. Також гемангіоми можуть загрожувати життю пацієнта, коли вони поєднуються із застійною серцевою недостатністю, гострим респіраторним дистрес-синдромом або тромбоцитопенією (синдром Казабах–Меррітт, або гемангіома з тромбоцитопенією). Ці гемангіоми вимагають ретельної уваги і лікування.

Лікування гемангіом, що загрожують життю чи функції, нерідко становить значну проблему. Випробувані різні методи: хірургічна резекція, терапія кортикостероїдами, емболізація, лазерна хірургія і променева терапія. Історично склалось так, що променева терапія стала переважним способом лікування таких гемангіом, оскільки вони достатньо радіочутливі, і їх радіочутливість виявилась тим більшою чим молодший вік пацієнта.

Стримували широке впровадження радіотерапії як стандарту лікування загрозливих гемангіом дві обставини: застосування променевої терапії для лікування доброякісних пухлин визнавалось пов’язаним з високими ризиками пізніх ускладнень, а також надія на спонтанний регрес гемангіоми. Тим не менше, було доведено, що у випадках гемангіом загрозливого типу показана саме променева терапія.

При плануванні радіаційного лікування загрозливих гемангіом, зрозуміло, потрібно ретельно зважувати як забезпечення розумно достатньої терапевтичної дози в повному обсязі мішені, так мінімізації опромінення тканин оточення. Особливо необхідно захистити від опромінення ростковi зони кісток. Показано, що достатньою терапевтичною дозою може бути доза в 15 Гр. Застосовується зазвичай ортовольтна ікс-терапія.

Тератоми

Тератоми це доброякісні ембріональні пухлини, які відрізняються від злоякісних тим, що, будучи позбавлені будь-якої органної специфічності, продукують тканини, чужі органу, в якому вони ростуть.

Крижово-куприкова тератома. Ця пухлина часто виявляється при народженні й не пізніше 2-х років по народженні. Це громіздкі пресакральні, ретросакральні і найчастіше прекуприкові пухлини, що виступають назовні. Іноді бувають внутрітазовими. Сімдесят відсотків з них доброякісні і обмежені, але 30 % містять злоякісний компонент. Первинне лікування хірургічне. Виявлення злоякісного компонента є показанням для термінової післяопераційної радикальної променевої терапії на ложе пухлини і регіональний лімфодренаж.

Тератома яєчка. Ця пухлина присутня вже при народженні, а діагностується більшість з них у віці до 2-х років. Клінічно яєчко замінює пухлина кістозної структури з вмістом в окремих випадках твердих ділянок. У дитинстві пухлина доброякісна, але в підлітків і дорослих вони незмінно злоякісні. Лікуванням є орхектомія, а при виявленні злоякісних клітин показана променева терапія на лімфоколектори в режимі, як для пухлин дорослих.

Тератоми інших локалізацій – незмінно доброякісні і променева терапія для них не показана.

Наслідки променевої терапії в дітей

У світі за кілька останніх десятиліть виліковність онкологічних захворювань дітей зросла з 20 % до, щонайменше, 60 %. Це означає, що наразі з кожних 10 000 осіб дорослого населення віком понад 20 років одна особа в дитинстві була онкологічним хворим. Ці особи більше не перебувають під наглядом педіатрів, хоча знаходяться під тягарем виникнення відомих і ще невідомих пізніх ускладнень терапії онкологічних хвороб. Непедіатричні онкологи мають знати ці аспекти медицини, які стають частиною їх професійної діяльності, і тому їх треба вміти розпізнавати і вирішувати.

Необхідність ранньої і безпомилкової діагностики ускладнень, що виникають під час і після лікування раку дітей, зростає через поліпшення загального виживання, пов’язаного з інноваційною терапією онкологічних хвороб.

У порівнянні з населенням у цілому вилікувані від раку дитинства мають підвищену смертність, що зумовлено кількома чинниками. Основні

чинники смертності в цій групі населення в порядку зменшення частоти такі: другий первинний рак, рецидив первинної пухлини у віддалені терміни і серцеві або легеневі захворювання з безліччю кофакторів, таких як спосіб життя і детермінантні генетичні фактори. Крім того, багато осіб цієї групи відчувають неврологічні і нейрокогнітивні ускладнення лікування раку. Усвідомлення підвищених ризиків у таких осіб робить зрозумілою необхідність більш уважного і ефективного нагляду і ранньої діагностики їх захворювань.

Лейкемія становить 30% дитячих злоякісних пухлин і є самим частим раком дітей. Незважаючи на сучасні підходи до лікування, в яких перед променевою терапією перевагу отримує хемотерапія (зокрема інтратекальна) в лікуванні педіатричної лейкемії, діти періодично страждають від патологічних нейротоксичних ефектів. Ця неврологічна патологія може бути або гострим епізодом захворювання, або наслідком рецидиву захворювання, або ж наслідком дії терапевтичних засобів.

Серед короткострокових неврологічних токсичних ефектів зустрічаються: внутрічерепний крововилив, тромбоз дурального венозного синуса та імуносупресивні ефекти з розвитком інфекції. Істотним є ризик розвитку другої первинної пухлини ЦНС (зазвичай гліоми), і цей ризик найвищий у пацієнтів, котрі отримували терапевтичну або профілактичну краніальну променеву терапію із середнім терміном 9–11 років від первинного діагнозу лейкемії до діагностики другого новоутвору.

Пухлини ЦНС – найбільш поширені солідні пухлини дітей, другі після лейкемії за частотою серед дитячих злоякісних пухлин, і є основною причиною смерті від солідних пухлин в цій віковій групі. Наявні на даний час неінвазивні процедури візуалізації дозволяють отримати точну діагностику пухлин головного мозку, а досягнення в галузі нейрохірургії, нейроанестезії і періопераційної інтенсивної терапії привели до більш безпечної біопсії і резекції пухлини. Загальний показник ефективності лікування наразі становить більше 70%. Проте, сучасне лікування все ж не виключає можливого виникнення небажаних ускладнень з високим ризиком пізньої смертності та розвитку подальших новоутворень або хронічних захворювань.

Новітні досягнення в царині магнітнорезонансних (МР) методів зображання, таких як МР-перфузійне, МР-дифузійне зображання та МР-спектроскопія можуть диференціювати тип пухлини, оцінити ступінь її диферен-

ційованості і визначити межі новоутвору. Крім того, ці методи є цінними для оцінки (а) відповіді на терапію і (б) рецидиву протягом періоду спостереження. Адекватний нейровізуалізаційний підхід може також надати інформацію щодо хірургічних ускладнень, патогенності хемо- та радіотерапії, гідроцефалії тощо.

Розділ 9. НЕВІДКЛАДНА І ПАЛІАТИВНА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

Частина І. Невідкладна променева терапія

Проблеми, що виникають від пухлинної інфільтрації центральної нервової системи (ЦНС) або середостіння, можуть вимагати відносно швидкого радіотерапевтичного втручання. Ураження ЦНС, що вимагають променевої терапії для швидкої зупинки прогресування неврологічних загроз, включають компресії спинного мозку, пухлинну менінгеальну інфільтрацію і метастази в головний мозок. Симптоми обструкції верхньої порожнистої вени і компресії дихальних шляхів унаслідок поширення злоякісного новоутвору на середостіння можуть також бути ефективно послаблені або регресовані променевою терапією.

Необхідність невідкладного лікування визначається тяжкістю клінічної проблеми і швидкістю її виникнення та прогресування. У більшості випадків лікування найбільш ефективне при його проведенні в період ще мінімальних симптомів розвитку в пацієнта тяжкого ускладнення онкологічного процесу.

На відміну від лікування спинальної компресії і зрідка синдрому верхньої порожнистої вени, в інших клінічних випадках істинно надзвичайні радіотерапевтичні ситуації (тобто, де терапія потрібна протягом кількох годин після встановлення діагнозу) відносно рідкісні. Зокрема, радіотерапевтичні надзвичайні ситуації при метастазах у головний мозок або менінгеальній інфільтрації надто рідкісні і взагалі чи коли-небудь виникають.

Обструкція верхньої порожнистої вени

Обструкція верхньої порожнистої вени (ОВПВ) злоякісним ростом із середостіння створює клінічний синдром з гострим або підгострим початком, який часто полегшується за допомогою опромінення.

Патологія

Перешкода у 80–85 % випадків виникає від злоякісного утвору. Найбільш частим первинним злоякісним утвором, який створює ОВПВ, є рак легенів (68% випадків). Найбільш частим гістологічним типом злоякісності є дрібноклітинний бронхогенний рак (38%), а другою за поширеністю злоякісністю є плоскоклітинний рак (25%). Злоякісні лімфоми (зазвичай дифузна негоджкінська лімфома) і метастатичні карциноми (частіше з грудної зало-

зи) можуть також призвести до виникнення цього синдрому. Доброякісні чинники, серед яких середостінний фіброз, зоб, аневризма аорти та тромбоз ВПВ, призводять до синдрому ОВПВ у 15–20% випадків.

Клінічні особливості й ведення хворого

Симптомами обструкції венозного відтоку з верхньої частини грудної клітки можуть бути задишка, набряк обличчя, кашель часто з розширенням вен шиї і грудної стінки, ціаноз, тахіпное і набряк верхніх кінцівок. Клінічна картина часто виразна, і надмірне діагностичне тестування, зазвичай, не є виправданим. Має важливе значення гістологічна верифікація, яка може бути встановлена цитологічним дослідженням мокроти, бронхоскопічною біопсією, біопсією лімфовузла, і, якщо дозволяють клінічні умови, медіастиноскопією чи торакотомією. Початок лікування, однак, не повинний надмірно затягуватися. Розташування пухлини найкраще визначається рентгенівськими знімками грудної клітки і КТ. Найбільш корисною є МРТ. Може бути корисним періодичне радіоізотопне сканування кровотоку. Кавограма ВПВ зазвичай не потрібна.

Варіанти лікування

Променева терапія є найбільш важливим способом лікування злоякісної обструкції ВПВ. У ситуаціях, коли швидкий розвиток симптомів вимагає невідкладності високого ступеня, лікування може починатися з кількох високодозних фракцій по 3–4 Гр (протягом перших трьох днів), а далі продовжуватися традиційними фракціями по 1,8–2,0 Гр до сумарної дози, яка залежить від гістопатологічної картини пухлини та клінічних умов. Коли початок менш гострий, може застосовуватися опромінювання традиційними фракціями з самого початку лікування. Лімфоми зазвичай опромінюють у сумарній дозі 30–40 Гр, тоді як карциноми вимагають сумарних доз 40–50 Гр або більше, щоб досягти значного довгострокового локального контролю. Більш низькі дози використовують, коли хвороба дуже поширилася, і на короткий термін ставиться паліативна мета.

Хемотерапія, додана до променевої терапії, не добавляє до місцевого паліативу будь-якого покращання порівняно з тільки однією променевою терапією при лікуванні більшості злоякісних пухлин. Проте, хемотерапія може бути успішно використана як первинне лікування хворих з обструкцією ВПВ дрібноклітинним новоутвором, а іноді й іншими хемочутливими пухлинами, такими як герміноклітинні утвори і лімфоми. Це може забезпечити ефектив-

ний паліатив, а також системний контроль. Променева терапія зазвичай потрібна пацієнтам із дрібноклітинним раком або об'ємною лімфомою.

Додаткові методи лікування включають:

стероїди: дексаметазон внутрішньо, 4 мг кожні 6 год (може мати значення);

діуретики: використовуються протягом перших кількох днів лікування для зменшення набряку;

антикоагулянти: можуть мати значення, особливо якщо обструкція ВПВ не реагує на опромінення. Тромбоз ВПВ може бути ускладненням і потребувати тромболітичної терапії. Кавографія ВПВ або радіонуклідне дослідження корисні для визначення обструкції ВПВ тромбом. Відносними протипоказаннями до застосування антикоагулянтів є метастази в головний мозок і кровохаркання.

Результати

Існує, як правило, краще і швидке полегшення симптомів протягом перших 3–4 днів після початку опромінення. Об'єктивні ознаки відповіді у двох третин пацієнтів спостерігаються протягом одного-двох тижнів після початку лікування. У пацієнтів без відповіді на опромінення може бути тромбоз ВПВ, що вимагає розгляду необхідності застосування антикоагулянтів.

Загальна виживаність незначна, оскільки більшість пацієнтів із синдромом ОВПВ хворіють на рак легенів. Проте, в більше ніж 80% пацієнтів із крупноклітинною лімфомою може бути досягнута повна відповідь.

Компресія верхніх дихальних шляхів

Карцинома легенів, трахеї чи стравоходу може викликати компресію трахеї, головних бронхів чи біфуркації трахеї. Це може супроводжуватися кровохарканням, задишкою і стридорозним кашлем. Методами допомоги можуть бути кріодеструкція або лазерне чи хірургічне видалення. Брахітерапія високої потужності дози може забезпечити опромінення в дозі 5 Гр протягом 3–5 хв і дати чудовий місцевий результат. Рекомендується також дистанційне опромінення щоденними дозами 2 Гр до сумарної дози 40–50 Гр чи більше.

Компресія спинного мозку

Понад 95% випадків компресії спинного мозку обумовлені екстрамедулярними злоякісними пухлинами. Інтрамедулярні метастази або первинні злоякісні новоутвори спинного мозку (гліоми, епендимоми і гемангіоми) зустрічаються рідко.

Патологія

Найчастішою причиною компресії спинного мозку є пухлини легенів, грудної залози, нирки, лімфоми, мієломи, первинні саркоми і метастази раку простати.

Клінічні особливості й ведення хворого

Понад 90% пацієнтів до появи неврологічних симптомів кілька тижнів або місяців відчувають біль у хребті. Занадто часто до встановлення клінічного діагнозу розвиваються слабкість, сенсорні дефіцити і вегетативні дисфункції. Слабкості зазвичай передує втрата чутливості ніг і контролю сфінктерів. Параплегія і паралічі — запізнілі ефекти. Методом діагностики є МРТ, чутливість і специфічність якої становлять 92% і 90%, відповідно.

Лікування

Променева терапія може використовуватися окремо без початкової хірургічної декомпресії чи радикальної операції. Дослідження показали, що лише опромінення дає аналогічні або кращі результати з меншою патогенністю і смертністю. Також операція з наступним опроміненням перевершує тільки хірургічне лікування. Тому променева терапія є методом вибору при лікуванні більшості пацієнтів з компресією спинного мозку. Режим фракціонування променевої терапії може змінюватися залежно від типу пухлини, швидкості виникнення і прогресування компресії, а також уподобань лікаря. Найтиповіші фракційні дози 2,0–2,5 Гр є найприйнятнішими. Загальна доза варіює залежно від гістопатології — 25–30 Гр для лімфоми і 30–45 Гр для карциноми.

Хірургічне втручання слід розглядати, коли: а) не було встановлено гістопатологічний діагноз первинної злоякісної пухлини, б) під час опромінювання відбувається прогресування і в) рецидив відбувається при досягненні межі толерантності. Хірургічна смертність становить 5–10%. Повне видалення пухлини малоймовірне, і післяопераційне опромінення покращує прогноз, запобігаючи росту пухлини і знімаючи біль. Усі пацієнти повинні отримати післяопераційне опромінення.

Результати

1. Хворі з тяжкою дисфункцією вже до початку лікування мають мало шансів на значне поліпшення, що підкреслює важливість ранньої діагностики. Стають амбулаторними менше 20% пацієнтів з параплегією на момент встановлення діагнозу. Аналогічно, у пацієнтів із втратою контролю

сфінктера лише зрідка можна відновити його функцію. Тільки у 35% пацієнтів зі слабкістю повертається здатність до пересування. Тривалість поліпшення однакова як для хірургії, так і променевої терапії.

2. Повільне прогресування неврологічних симптомів пов'язане з кращим прогнозом порівняно з випадками швидкого прогресу дефіцитів. Крім того, чим швидше розвивається стиснення, тим менше часу є, щоб можна було полегшити ефекти стиснення, поки вони стануть незворотними.

3. Лімфоми та мієломи пов'язані з кращим прогнозом, ніж карциноми. При лімфомних та мієломних ураженнях 50% хворих мають шанс на задовільні результати щодо збереження контролю сфінктера і пересування порівняно з 33% випадків при ураженні раком груді і 10% з легеневими або нирковими пухлинами.

Ускладнення

Клінічно значущих симптомів гострих реакцій в ході звичайного опромінювання спинного мозку не відмічається.

Пізні ускладнення. Затяжні або необоротні мієлопатії є ускладненнями з латентним періодом у діапазоні від 6 місяців до кількох років. Іноді це пов'язано з технічними помилками опромінювання. Можливим чинником також може бути нетрадиційне фракціонування. Клінічно вони проявляються у вигляді висхідної парестезії, спастичного рухового паралічу і порушення функції кишечника або сечового міхура. При неповному поперечному мієліті присутні ознаки синдрому Броун-Секара. Таке ускладнення пов'язано з некрозом білої речовини спинного мозку внаслідок ураження дрібних кровоносних судин.

МРТ найбільш спроможна, щоб певно оцінити цей стан. Вона здатна відрізнити інтрамедулярні метастази чи залишки пухлини, що імітують радіаційний мієліт.

Частина ІІ. Паліативна променева терапія

Неконтрольоване зростання первинної чи метастатичної злоякісної пухлини може спричиняти залежно від анатомічної локалізації численні тяжкі наслідки, такі як крововиливи, кістковий чи вісцеральний біль, інсульти, паралічі і асфіксія. Паліативна променева терапія (ППТ) є визнаною і важливою частиною в найсучаснішому комбінованому лікуванні раку. За повідомленнями радіаційних онкологів Швеції, Нідерландів і Канади променева терапія з паліативною метою використовується в 46–54% від загальної кількості всіх призначень радіотерапевтичного лікування. Зіставні з цими цифри паліативних радіотерапевтичних процедур наводяться в публікаціях також із багатьох інших онкологічних центрів світу.

Паліативне променеве лікування планують індивідуалізовано з огляду на такі чинники, як соматичний загальний стан хворого, поширеність ураження, передбачувана тривалість життя, попереднє лікування, користь для хворого та вартість. Вочевидь, що мало сенсу проводити п'ятитижневий курс радіотерапії пацієнту, очікувана тривалість життя якого становить 3 місяці. Загальним правилом є перевага ефективного курсу радіотерапії перед іншими методами лікування. До уваги беруться також такі чинники, як очікуваний термін позитивного ефекту від лікування, можливі гострі небажані ефекти і можливе виникнення необхідності повторного лікування.

Кісткові метастази

Патологія і клінічні особливості

У термінальних стадіях онкологічного захворювання в 70% хворих наявні метастази в кістках (за даними автопсій). Найчастіше в кістки метастазують ракові пухлини груді, простати, легені, щитоподібної залози і нирки. Рідше буває метастазування раку підшлункової залози, шлунка, товстої кишки, яєчника, стравоходу. Із неепітеліальних пухлин у кістяк метастазують меланоми і лімфоми. Пухлини можуть також поширитися із м'яких тканин на кісткові структури.

Симптоми метастазів у кістки: біль, спонтанний перелом і неврологічні розлади, пов'язані з компресією спинного мозку та інфільтрацією черепномозкових та периферичних нервів при поширенні пухлини за межі кісток.

При підозрі на кісткові метастази на основі анамнезу, фізикального та біохімічного досліджень виконують остеосцинтиграфію. За наявності значної деструкції кісткової тканини місце метастазу(ів) виявляється також на

оглядовій рентгенограмі. Чутливішою щодо виявлення метастазів пухлини у кістки порівняно з остеосцинтиграфією і рентгенографією є МРТ.

Кісткові метастази за характером зростання у кістковій тканині розподіляються на *остеолітичні*, *остеобластичні* та *змішані*, що діагностується рентгенологічно. Така морфологічна особливість метастазів зазвичай пов'язана з характером клітинної кінетики первинної пухлини: повільно зростаючі пухлини, як наприклад, рак простати, дають остеобластичні метастази, і навпаки, метастази пухлини зі швидкою проліферацією клітинної популяції мають морфологічні ознаки остеолітичних (наприклад, метастази раку груді, легені, мієломи).

У понад 50% випадків метастази руйнують кортикальний шар кістки, що створює ризик патологічного перелому, особливо якщо це стосується довгих трубчастих кісток. При ураженні тіл хребців їх переломи можуть виникати також при руйнуванні губчастої тканини.

Ведення хворого

При множинній мієломі результати радіонуклідного дослідження можуть бути хибнонегативними, оскільки поряд із деструкцією кістки метастазом відбувається формування нової кісткової тканини приблизно з такою ж швидкістю, як і її руйнування.

Кісткова біопсія необхідна за потреби: а) підтвердження діагнозу метастазу у випадках окультної первинної пухлини і б) документування метастатичного характеру ураження кістки (кісток) в пацієнтів із вилікуваною первинною пухлиною (рецидив онкологічного процесу у вигляді кісткових метастазів, віддалених за локаліцією і в часі). З лабораторних тестів виконують аналіз на вміст у сироватці крові кальцію, лужної та кислої фосфатаз і простатспецифічного антигена.

Лікування

Усім хворим на період лікування слід рекомендувати уникати навантаження на уражені кістки, а також провести профілактичну фіксацію за допомогою ортопедичних пристроїв або ж внутрікісткових стрижнів та зовнішньокісткових пластин. Такі хірургічні заходи запобігають гіперкальціємії, збільшують можливість рухів, що, в свою чергу, зменшує вірогідність розвитку пролежнів. Анестезіологи мають подбати про забезпечення тривалого знеболення зони кісткових метастазів. У хворих на рак простати чи легені полегшення болів часто дає гормонотерапія чи, особливо, хемотерапія.

Використання променевої терапії можливе у три різні способи:

а) локальне опромінення ураженого осередку;

б) напівтотальне опромінення;

в) системне опромінення.

Зазвичай використовують локальне опромінення ділянки метастазу, яке дає швидкий і стійкий ефект знеболення, механізм якого досі достоту не встановлений. Важливе значення може мати зменшення пухлини (механічне подразнення больових рецепторів), але цим неможливо пояснити швидкість появи знеболення (в межах 24 год після першого ж сеансу опромінювання).

Місцеве опромінення рекомендується обмежити об'ємом ділянки кісткового болю (кілька сантиметрів або 1–2 тіла хребців). Надто важливо звернути увагу на толерантність нормальних тканин, попередні курси опромінювання ділянки, яка обирається для променевого знеболення, та на синхронну хемотерапію.

Пропонують різні режими фракціонування опромінювання. Встановлена еквівалентна ефективність короткого курсу низькодозного опромінення (за 5 фракцій – 15 Гр) порівняно з пролонгованим і більш агресивним (за 15 фракцій – 40,5 Гр). Понад 90% хворих відзначають полегшення болю, а у 54% відбувається повне знеболення.

У США найбільш поширені режими: 30 Гр за 10 фракцій та 20 Гр за 5 фракцій, але перевага віддається другому режиму.

Напівтотальне опромінення

Пацієнти з метастазами в кількох ділянках кісткової системи, серед яких найбільш болісними є метастази в ребра, плечовий пояс, шийно-грудний відділ хребта та череп, можуть піддаватись терапії великими переднім та заднім полями, що охоплюють верхню половину тіла, використовуючи верхній край крила клубової кістки як нижню межу терапевтичних полів. У зв'язку із включенням у поля опромінювання верхньої частини черевної порожнини і легень для запобігання нудоті й гіпотензії бажано проводити премедикацію із залученням гідратації, кортикостероїдів та антиеметиків. Необхідне також екранування щитоподібної залози. Голова виключається з опромінювання за відсутності її метастатичного ураження.

Сумарна доза опромінення зазвичай обмежується дозою у 6–7 Гр.

За наявності кісткових поширених метастазів з больовим синдромом у поперековий відділ хребта, таз та нижні кінцівки може бути використано опромінення нижньої половини тіла. Премедикацію в цьому разі зазвичай не проводять.

Таке опромінення полегшує біль у 73% хворих, а в 19% – усуває повністю. Вгамування болю приблизно половина хворих відчуває вже протягом 48 год., а 80 % – протягом тижня. Це становить контраст з локальним режимом опромінювання, за якого середній час полегшення болю становить 3 тижні. Найбільша разова доза при локальному опроміненні – 8 Гр.

Хоча ступені загальної відповіді на місцеве опромінення і опромінення нижньої половини тіла приблизно однакові, все ж за методики локального опромінення майже повне знеболення буває частішим, і, крім того, опромінення половини тіла значніше пригнічує кровотворення — воно спричиняє виражену лейкопенію і тромбоцитопенію протяом 2–4 тижнів по завершенні процедури. Єдиною перевагою останньої методики радіотерапії є більш стабільний знеболювальний ефект: біль відновлюється приблизно у 13% хворих проти 54% при місцевій радіотерапії.

Ускладнення

Кістковий мозок. Опромінення більше ніж 50% кісткового мозку може призвести до клінічно значущого зниженням кількості периферичних клітин крові. Лімфоцити найбільш чутливі серед формених елементів крові. Інші зрілі елементи крові радіорезистентні і зниження їх вмісту відбувається відповідно до середнього часу життя через пошкодження стовбурових клітин під дією випромінення. Коли опромінюються сегменти кісткового мозку, тривала важка депопуляція кісткового мозку виникає при дозах 40 Гр і вище. За опромінення в дозі 20 Гр сегмента кісткового мозку відновлення кровотворення відбувається протягом 1 року.

Інше. Ускладнення променевої терапії кісткових метастазів зазвичай супроводжується ефектами в інших тканинах, розташованих у межах поля опромінювання. У пацієнтів, які раніше отримували променеву терапію, зрідка виникають легкі ознаки радіаційного остеомієліту, що маскується під метастази. Якщо під опромінення підпадає значний обсяг кишечника, виникає нудота і діарея. При верхньому напівтотальному опроміненні може виникнути гострий променевий синдром із нудотою, блюванням, лихоманкою, тахікардією і гіпотензією. Такі реакції можна попередити премедикацією.

Системна радіотерапія

Стронцій-89 є радіонуклідом, придатним для системної радіотерапії з паліативною метою для вгамування болю від кісткових метастазів. Це хімічний аналог кальцію, тому після внутрівенного введення накопичується в кістках, переважно в осередках метастатичного ураження, оскільки руйнування метастатичною пухлиною кісткового матриксу супроводжується, зазвичай, реактивним підсиленням функцій остеобластів. Збільшення накопичення Sr-89 у ділянках ураження кісток можна досягти попереднім введенням бісфосфонатів.

Вводять препарат Sr-89 «Метастрон» внутрівенно активністю 400 МБк, що забезпечує дозу опромінення метастатичної пухлини в діапазоні 20–40 Гр. Ще значнішої редукції метастатичної пухлини і відповідно значнішого знеболення можна досягти комбінуванням внутрівенного введення метастрону з одночасним зовнішнім локальним опромінюванням осередків метастазів гамма-випроміненням або фотонами високої енергії лінійних прискорювачів (6 МеВ).

Оскільки Sr-89 випромінює бета-частинки з малою енергією, хворі після внутрівенної ін'єкції метастрону не становлять загрози для медичного персоналу чи членів родини. Зрозуміло, що необхідна рутинна гігієна щодо сечі таких хворих, про що хворого необхідно повідомити.

Для лікування метастазів у кістяк, особливо гормонорезистентної пухлини простати, можна застосовувати з високою ефективністю також фосфор-32 у вигляді ортофосфату натрію, що вводять також внутрівенно і з такою ж активністю, як і Sr-89. Вадою P-32 порівняно із Sr-89 є гематологічна токсичність, що необхідно враховувати при його використанні. Але при застосуванні P-32 для паліативного опромінювання кісткових метастазів бісфосфонати не використовують.

Пухлинна інфільтрація оболонок мозку і нервів

Проростання пухлини ззовні в оболонки головного і спинного мозку, в черепно-мозкові і периферичні нерви спричиняє обструкцію циркуляції спинно-мозкової рідини і наступну інвазію в структури мозку. Результатом такого поширення пухлинного процесу можуть стати зростання внутрічерепного тиску, неврологічні розлади, геміпарез або інсульт. Зазвичай такі явища спостерігаються при гострих лімфоцитарних лейкеміях, лімфомах і карциномах, особливо при раках груді і легень. Подібні випадки часті-

шають у зв'язку з підвищенням ефективності хемотерапії, яка останнього часу значно подовжує життя онкологічних хворих, особливо з гематологічними злоякісними процесами.

Ведення хворого

Зазвичай рішення щодо застосування паліативної радіотерапії в розглянутій клінічній ситуації приймають на основі точного діагнозу, що ґрунтується на обов'язковому урахуванні результатів клінічних (неврологічних) обстежень хворого. Лабораторне дослідження спинно-мозкової рідини має включати визначення клітинного складу, вмісту білків і глюкози. Вимірюють також її тиск. МРТ-дослідження застосовують для оцінки розміру і поширеності пухлини на анатомічні структури головного і спинного мозку.

Лікування і результати

Радіотерапію починають невідкладно після встановлення діагнозу. Опромінюють безпосередньо лише ділянку найбільшого об'єму новоутвору або екстрадуральної компресії, встановленої на мієлограмі. Дози і фракціонування вибирають залежно від гістологічної структури пухлини. Зазвичай доза становить 20–40 Гр за 2–4 тижні.

Неліковані пацієнти з таким процесом гинуть переважно протягом 6 тижнів після встановлення діагнозу.

Радіотерапевтичне лікування лейкемічних інфільтрацій мозку дає повне або майже повне зникнення неврологічних розладів. У таких хворих ураження ЦНС контролюють у переважній більшості випадків, поки вони не гинуть від системного процесу. Ураження ЦНС метастазами раку груді чи легені, на жаль, помірно відгукуються на радіотерапію, і неврологічні розлади у таких хворих ліквідуються дещо більше ніж у 50% випадків.

Ускладненнями радіотерапії пухлинних уражень оболонок ЦНС можуть бути асептичний менінгіт і некротична лейкоенцефалопатія. Остання частіше виникає при поєднанні радіотерапії з хемотерапією у високих дозах.

Метастази в головний мозок

Частість виявлення метастазів у мозок варіює в межах 9–45% випадків злоякісних пухлин, що залежить від методу виявлення, місця первинної пухлини та гістології. За даними аутопсій їх знаходять в середньому у 18% померлих онкологічних хворих.

Найчастіше першоджерелом метастазів у головний мозок є рак легені – більше 50% випадків, частість метастазів із раку груді – 15%, із колорек-

тального раку – 6% та 5% – із інших локалізацій (нирка, меланома). У 10% випадків метастазів у мозок первинна пухлина залишається не встановленою.

Швидкість розвитку неврологічних розладів великою мірою залежить від локалізації й агресивності метастазу. Неврологічний дефіцит або клінічні ознаки і симптоми спостерігаються в 90% або більше пацієнтів і близько однієї третини пацієнтів мають 4 або більше симптомів. Понад 50 % пацієнтів з метастазами в мозку скаржаться на головний біль. Типово головний біль м'який, з'являється рано вранці і зменшується приблизно через півгодини після виникнення. Набряк диска зорового нерва відмічається тільки у 25% пацієнтів. Менше ніж у 10% хворих клінічні ознаки мозкових метастазів відсутні («німі» метастази).

Успіх лікування залежить від таких головних прогностичних факторів: 1) індекс Карновського –70, 2) відсутність чи контроль первинної пухлини, 3) вік пацієнта <60 років і 4) обмеженість метастазу. Медіана виживаності хворих з наявністю всіх чотирьох чинників становить приблизно 7 місяців, тоді як у пацієнтів із відсутністю вказаних характеристик медіана виживаності становить лише 1,8 місяців.

Ведення хворого

Оообов'язковим є біопсійне підтвердження метастатичної природи ураження за обставин, коли:

– первинна пухлина невідома,

– великий часовий інтервал від діагностики первинної пухлини до виявлення метастазу і

– наявний солітарний метастаз.

Виявляють метастази головного мозку за допомогою КТ чи МРТ, які мають приблизно однакову чутливість, але МРТ здатна виявити дрібніші деталі метастатичного ураження. Диференціювати метастаз необхідно від геморагії, тромбозу судини, кістозного утвору й абсцесу.

Визначення чи метастаз мозку солітарний, чи їх кілька часто є критичним з точки зору прийняття рішення щодо тактики лікування. Встановлено, що у 40–50% пацієнтів виявляється солітарний метастаз. Метастазування відбувається частіше в лобні і тім'яні частки, ніж потиличні або скроневі, і переважає розташування їх у дистальних відрізках поверхневих артерій. Цікаво, що солітарні метастази в головний мозок мають походження

більше ніж у половині випадків з органів малого таза або шлунково-кишкового тракту.

Лікування і результати

Перед початком радіотерапії метастазів у мозок усі хворі повинні отримувати дексаметазон. Зазвичай призначають засіб у дозі 16 мг/доб, яка може знижуватися до дози, здатної полегшувати клінічні прояви метастазу. Якщо пацієнт відчуває швидке наростання клінічних проявів й існує загроза розвитку мозкових розладів, необхідно застосувати внутрівенну дегідратацію.

Найчастіше використовуваним режимом опромінювання метастазу в головний мозок є СОД 30 Гр протягом 2 тижнів (10 фракцій). Цей режим за результатами кращий, ніж 50 Гр за 4 тижні.

У деяких центрах використовують короткий чи ультракороткий режими: 20 Гр за 5 фракцій (1 тиждень) та 10 Гр за 1 фракцію чи 12 Гр за 2 фракції. Результати таких скорочених режимів еквівалентні один одному та «класичному» режимові – 30 Гр за 10 фракцій.

За солітарного метастазу рекомендується, якщо це дозволяє загальний стан хворого, хірургічне його видалення з наступним післяопераційним опроміненням.

Але найбільший шанс полегшення стану хворого, поліпшення якості його життя або навіть повного вилікування дають нові методи променевої терапії:

– стереотаксична радіохірургія,

– стереотаксична модульована за інтенсивністю радіотерапія,

– імплантація радіоактивних джерел у метастаз (зерен Au-198 чи I-125),

– синхронна радіохемотерапія.

Без лікування медіана виживаності хворих з метастазом(ами) у головний мозок становить 1 місяць. Лікування стероїдами подовжує життя приблизно до 2 місяців. Після хірургічного видалення пухлини з наступною радіотерапією 25% хворих живуть понад 1 рік. Медіана виживаності пацієнтів, лікованих тільки опроміненням, становить приблизно 4–6 місяців, хоча 10% живуть понад 2 роки.

Ускладнення

Гострим ускладненням опромінення голови в дозі 20–30 Гр є тимчасова алопеція. Можуть спостерігатися також еритема шкіри і відчуття втоми.

Постійна втрата волосся на ділянці опромінення буває після доз понад 30 Гр, особливо при синхронному проведенні хемотерапії. Атрофія мозку, мієлоенцефалопатія з ментальними та неврологічними розладами спостерігаються зрідка і залежать від величини фракційної і сумарної доз, а також одночасної хемотерапії.

У віддалені терміни після радіотерапії метастазу головного мозку в дозі 30 Гр може проявитися деменція як мінімум у 10–15% хворих.

Метастази в печінку

Патологія та клінічні особливості

Оскільки печінка є першим судинним фільтром для венозної крові, що відтікає від внутрічеревної частини шлунково-кишкового тракту, найчастіше метастази печінки походять із пухлин тонкого і товстого кишечника, шлунка, підшлункової залози і дистальної частини стравоходу. Але пухлини інших органів: груді, легені, яєчників, сечового міхура, матки, меланоми, лімфоми тощо також часто метастазують у печінку.

На автопсії хворих з термінальними стадіями злоякісних пухлин метастази в печінці виявляють у 50–75% випадків. Ознаками печінкових метастазів бувають біль, нудота, блювання, анорексія, жовтяниця, асцит. Інколи метастази в печінці можуть бути первинними проявами злоякісної пухлини невідомої локалізації.

Ведення хворого

При підозрі на метастатичне ураження печінки належить обов'язково виконати біохімічні лабораторні тести печінкових функцій, фізикальне обстеження (гепатомегалія, вузли в нижньому краї печінки) та МРТ.

Для візуалізації та диференціювання метастатичного ураження від осередкових утворів печінки іншої етіології (гемангіоми, кісти, абсцеси, вузлова гіпертрофія тощо) застосовують КТ, МРТ та УЗД. Зазвичай КТ і МРТ виконують із контрастним підсиленням, а УЗД – у допплер-режимі з кольоровим картуванням кровотоку.

Обов'язковою є також біопсійна морфологічна верифікація виявленого утвору, що здійснюється під контролем УЗ черезшкірно біопсійною голкою.

Лікування і результати

Множинні метастази свідчать про термінальну стадію онкологічного процесу і є протипоказанням для будь-яких радикальних лікувальних за-

ходів. Інколи в таких випадках зважується можливість проведення хемотерапії як паліативного заходу для полегшення на деякий час клінічних проявів деструкції печінки. Більш-менш істотні результати лікування досягаються лише за солітарних метастазів у печінку.

Парціальна резекція ділянки печінки з метастазом дає 5-річну виживаність понад 30% випадків. Подібний результат буває досяжним і коли декілька метастазів скупчені в одному або суміжних сегментах печінки.

Запропоновано багато інших методів абляції солітарного метастазу (хімічні, радіочастотні, селективна обтурація печінкової артерії колоїдами тощо) зазвичай обтяжливих для хворих з практично нульовою ефективністю щодо продовження життя.

Опромінення печінки істотно вгамовує біль, редукує гепатомегалію і покращує печінкову функцію в 55–75% хворих. Використовують різні схеми радіотерапії: від СОД 21–24 Гр на печінку або ділянку метастатичного ураження за 7–8 фракцій (3 Гр фракція) протягом 2 тижнів до СОД 28 Гр за 14 фракцій протягом 3 тижнів.

Медіана виживаності після радіотерапії становить 4–6 місяців, а у пацієнтів з об'єктивними ознаками відгуку пухлини на радіотерапію виживаність становить до 9 і більше місяців.

Можливе застосування радіотерапії синхронно з хемотерапією (5-ФУ, адріаміцин, цисплатина). Істотне поліпшення результатів радіотерапії досягається при застосуванні пролонгованої (або неперервної) інфузії 5-ФУ.

Терапевтичне опромінювання печінки достоту добре переноситься хворими. Можлива легка нудота (20% хворих), рідше вона буває значною (10 %).

Метастази неплоскоклітинного раку із пухлини невідомої локалізації

У 3–10% пацієнтів першим проявом онкологічного захворювання є дистантні метастази в регіонарні лімфовузли, внутрішні органи, кістяк чи покривні тканини. При ураженні внутрішніх органів, кісток чи покривних тканин треба шукати первинну пухлину насамперед у легенях, підшлунковій залозі, шлункові, товстій кишці, печінці чи нирках, яєчниках. Метастатичні аденокарциноми або недиференційовані карциноми в надключичних лімфовузлах можуть походити із грудей (з одночасною наявністю ураження аксилярних вузлів) або із шлунково-кишкового тракту і легені. Визначна роль патоморфолога в пошуку первинної пухлини, а далі – в оцінці її чутливості

до гормоно- чи хемотерапії (рак груді, простати, варіанти дрібноклітинного раку легені, лімфоми і герміноми). Застосовують спеціальні барвники (PAS, муцин, сріблення, червоний конго), імуногістохімічні дослідження, виявлення гормональних рецепторів клітин пухлини, електронну мікроскопію. Певне значення мають також тести на пухлинні маркери.

Для пошуку первинної пухлини не рекомендуються рутинні методи рентгенодіагностики. Необхідні більш інформативні методи: МРТ усього тіла, КТ, мамографія, УЗД, ендоскопія (бронхоскопія, гастроскопія, цистоскопія, ректороманоскопія). Зважуються час, комфорт пацієнта і вартість обстеження.

Попри всі зусилля, первинна пухлина виявляється менше ніж у третини хворих.

Для осіб із поширеним метастатичним ураженням виживаність становить у середньому 2–7 місяців. Жінкам з аденокарциномою в аксилярних лімфовузлах, навіть якщо мамографія негативна і в грудній залозі не пальпується вузол, виконують мастектомію з наступними променевою та хемотерапією. У третини таких хворих патологоанатомічне дослідження виявить окультний рак груді.

Для жінок з дифузним аденоканцероматозом черевної порожнини рекомендується хірургічне редукування пухлинного ураження з наступними циклами хемотерапії на основі цисплатини. При можливості додатково застосовують внутріпорожнинну променеву терапію з колоїдними радіонуклідами (колоїдне Au-198). За відносно чутливих до терапії захворювань, таких як лімфоми, екстрагонадні герміногенні пухлини, рак яєчника, або якщо їх не можна виключити, розглядають доцільність застосування відомих схем хемотерапії, ефективних при таких захворюваннях. Додатково призначають гормонотерапію (рак простати, груді, яєчника).

Радіотерапія має бути використана після хемотерапії для закріплення чи підсилення успіху або ж як симптоматична терапія.

Розділ 10. ДОГЛЯД ХВОРОГО ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ І В ПОДАЛЬШОМУ

Частина І. ДОГЛЯД ХВОРОГО ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ

Радіаційний онколог, пов'язаний з процесом і технологічними тонкощами лікування хвороби, зазвичай не бере участі в управлінні аспектами догляду пацієнта. Проте, в критичний момент у процесі лікування радіаційний онколог стає одним із найбільш відповідальних за загальний догляд хворого на рак. Інтенсивна природа ПТ при щоденному лікуванні протягом кількох тижнів ініціює особливі відносини між лікарем і пацієнтом з виліковною хворобою чи тим, що потребує паліативної допомоги.

Підтримувальний догляд зазвичай включає в себе профілактику та корекцію тканинних і органних дисфункцій, збільшення харчування, регулювання обміну речовин і електролітів, вгамування болю і запобігання інфекції, а також реабілітацію.

Психологічні аспекти догляду

Індивідуальні риси пацієнта значною мірою визначають його або її емоційні реакції на хворобу і, врешті-решт, терапевтичний успіх. Розпач і відчай, безсумнівно, не допомогають успіху лікування онкологічного захворювання. Нерідко пацієнти під тиском створюваних захворюванням соціальних, фінансових, побутових і медичних проблем виливають психологічне несприйняття тяжкої ситуації розпачливим запитанням: «За що це мені?», вбачаючи, що рак є несправедливим вироком.

Нинішня концепція щодо механізмів психогенно індукованої патології базується на здатності людини справлятися зі стресовими ситуаціями: якщо психологічний спротив труднощам недостатній, дефіцити, притаманні особистості пацієнта, поглиблюються.

Коли пацієнти вперше приходять у відділення радіаційної онкології, вони вже зазнали психологічної травми від діагностичних процедур, можливо, були піддані госпіталізації, і, можливо, їм сказали, що у них рак. Також можливо, що вони отримали дезінформацію щодо природи і ролі опромінення в лікуванні їх захворювання. Основні побоювання виникають від уявлення, що необхідність опромінення означає непрацездатність і невиліковність. Пацієнта також лякає думка бути «спаленим» або спотвореним до

стану нездатності виконувати нормальні функції, стерильності або можливої втрати сексуальності. Жінки з урогенітальною пухлиною чи пухлиною груді, а чоловіки з пухлиною простати або яєчка часто страждають від почуття сорому і непривабливості.

Проте, переважна більшість пацієнтів не виказує своїх депресивних реакцій і будь-якою мірою безнадійності у своєму ставленні до майбутнього. Вони виявляють дивовижну пасивність та незначну негативну реакцію на повідомлення, що їм потрібна променева терапія. Пацієнт може відчувати, що рак є вироком за невідомий гріх чи проступок у минулому, і в цьому випадку пацієнт навіть вбачає вторинну вигоду від хвороби, задовольняючи несвідому потребу спокути.

Пацієнт із діагнозом рецидиву раку часто відчуває більш глибокий емоційний стрес і більшу потребу підтримки, ніж під час первинного діагнозу потенційно виліковної хвороби. Почуття безпорадності і втрата контролю посилюються при порушенні духовних і культурних цінностей, а також сімейних і економічних кризах. Це паліативний пацієнт, який потребує особливо пильної уваги, тому що занадто часто ставлення інших людей створює в пацієнта почуття його непотрібності. Найстрашніші побоювання хворого на рак стосуються ізоляції і занедбаності, побоювання, що він може бути позбавлений простих заходів догляду, комфорту і турботи.

Взаєморозуміння лікар–пацієнт

Необхідність підвищеної якості міжосібних відносин між лікарем і пацієнтом очевидна. Перший крок полягає в досягненні взаєморозуміння з пацієнтом і урозумінні глибинних страхів людини. Це тягне за собою уміння лікаря спілкуватися усно і невербально, щоб створити позитивне відчуття пацієнтом уваги, турботи і тепла, і передбачати можливі проблеми пацієнта в різних ситуаціях протягом лікування, а також передачі інформації пацієнту у спосіб, що сприяє співпраці.

Перше інтерв'ю є одним із кращих засобів оцінки і послаблення відчуття біди і страхів пацієнта і надання йому інформації про рак та радіаційне лікування. Під час фізикального обстеження радіаційний онколог повинний визначити ступінь тривожності пацієнта й інформувати про його стан. Центральним для всіх тривог є страх перед невідомим. Отже, істотно важливо, щоб пацієнт став більш обізнаним про його захворювання і перспективи лікування.

Альтернативами інтерв'ю можуть бути аудіовізуальна презентація людей, що вилікувалися, процедур і практичних аспектів лікування. Шанс поговорити про пацієнтів, які вилікувалися від тієї ж самої хвороби, може бути істотно обнадійливим для хворого на рак. Сесії групової терапії під керівництвом психолога можуть налагоджувати пацієнтів з депресією на позитивне і реалістичне ставлення до життя.

Передлікувальна зустріч є найбільш сприятливим часом для поглиблення взаєпоморозуміння лікаря і пацієнта. Найкраще, щоб разом із пацієнтом на цьому початковому обговоренні були присутніми дружина/чоловік та інші близькі члени сім'ї. Це створює відчуття колективного підходу і дозволяє висвітлити всі питання щодо можливостей лікування. Радіаційний онколог повинний користуватися простою мовою й уникати двозначності й надмірного оптимізму або песимізму. В жодному питанні пацієнт або його сім'я не повиненні отримати від необачності лікаря невірні уявлення, які викличуть занепокоєння і плутанину. Зазвичай найважчим аспектом інформації щодо хвороби є прогноз. Кращим загальним принципом має бути в цілому обнадіювання – в надії ніколи не повинно бути відмовлено, навіть у найгірших ситуаціях.

Кожний онколог стикається з випадками небажання пацієнта до співпраці, результатом чого стає неповний приписаний курс лікування. Існує все більше доказів того, що цей бойкот співпраці зумовлений нездатністю лікаря ефективно пояснити пацієнтові специфіку лікування або прихованим чи відвертим антагонізмом деяких лікарів до пацієнтів, а також ненаданням пацієнту достатньої можливості зворотно висловити сумніви.

Якість відносин пацієнт–лікар може вплинути на результат лікування. Дослідження показали, що на післяопераційне відновлення помітно впливає рівень передопераційних страхів і тривоги пацієнта, що людська взаємодія має значний вплив на функцію серця, і що лише щире взаєморозуміння пацієнт–лікар може істотно знизити дози наркотичних засобів і термін госпіталізації.

Відносини з пацієнтом, який потребує паліативного лікування, залежать від точної оцінки лікарем і пацієнтом загальної терапевтичної мети. Паліативна терапія не повинна проводитися в емоційному вакуумі. Філософія стійкості вимагає чесності із самим собою і з пацієнтом, вміння говорити правду і слухати з достатньою чуйністю, щоб не обтяжувати пацієнта. Також

розуміння комунікативних і емоційних змін, які відбуваються в цій ситуації, є важливими особливостями догляду вмираючого пацієнта поряд з умінням зменшити біль і страждання.

Деякі онкологи виявляють нездатність взаємодіяти з пацієнтами, як тільки виліковність стає недосяжною. Вони можуть стати сердитими або дратівливими з пацієнтом, який не реагує на лікування. Лікарі нерідко схильні розцінювати відсутність прогресу в лікуванні або навіть смерть пацієнта як особисту невдачу. Отже, вони можуть призначати тривалі або необачні плани лікування, які виключають існування концепції припинення життя як означеної події.

Патологічні аспекти

Шкіра

Шкіра міжсідничної складки, промежини, пахви і ретромамарної борозни особливо схильна до небажаних реакцій. Крім того, ці осередки шкіри чутливі до бактеріальних і грибкових інфекцій. Збільшує ризик радіаційного ушкодження шкіри одночасне з опроміненням застосування системних хемотерапевтичних агентів.

Принципи лікування радіаційних реакцій шкіри аналогічні лікуванню опіків. Еритематозні ділянки повинні зберігатися сухими. Значне полегшення пацієнтам приносять такі засоби, як порошки для немовлят і кукурудзяний крохмаль. Їх належить застосовувати після кожного сеансу опромінення. Якщо відбувається вологе лущення, основними аспектами догляду стають підтримка гігієни для уникнення інфікування і сприяння реепітелізації. Корисні антисептики і розбавлені розчини перекису водню. Вітаміни A і D або стероїдні мазі можуть полегшити дискомфорт, пов'язаний з цим шкідливим ефектом, і поліпшити процес загоєння завдяки їх протизапальним властивостям. Використовують також шкірні протигрибкові засоби.

Зубні тканини

Профілактичне чищення зубів може зменшити радіаційно-індуковану деградацію зубів і некроз зубних тканин у половини пацієнтів, чий первинний стоматологічний статус був досить задовільним. Це надто важливий фактор зведення до мінімуму пострадіаційних стосовних зубів проблем у хворих на рак голови і шиї. Пацієнтам повинна бути надана рекомендація чистити зуби регулярно, використовуючи ефективні методи запобігання утворенню зубного нальоту і зубного каменю. Регулярне додавання фто-

ристих засобів дає зубам деякий захист від кислотної деградації. Використання пересичених розчинів фосфату кальцію для ремінералізації зубів може посилити стійкість зубів.

Зуби, що уражені карієсом, повинні бути видалені перед початком променевої терапії. Видаляти здорові зуби немає необхідності.

Радіаційне ушкодження періодонтальної мембрани може призвести до руйнування зубів, незважаючи на всі профілактичні зусилля. Розпад може також виникнути як непрямий результат радіаційних змін в'язкості й кислотності слини. Нормальна слина служить буфером і розбавником кислот, що утворюються при ферментації їжі і в метаболітах бактерій. Без такої дії велика кількість каріогенних організмів може прилипати до поверхні зубів і утворювати бляшки. У кальцифікованих ділянках починається кислотний розпад поверхні зубів, що призводить до карієсу, який відкриває шлях інфекції, результатом чого може стати некроз щелепи.

Лікування пострадіаційного карієсу або некрозу повинне бути консервативним. Видалення зуба є останнім засобом. Якщо це можливо, використовують синтетичні або порцелянові пломби, лікують кореневі канали, застосовують антибіотики, пероксид цинку, анальгетики і більш часто використовують фториди.

Тканини голови і шиї

Підтримувальна терапія при лікуванні раку голови і шиї включає регулярну профілактичну гігієну порожнини рота і суворе дотримання дієти, яка забезпечує адекватне харчування протягом курсу лікування. Різноманітність реакцій тканин на опромінення нерідко робить нормальне харчування складною задачею, і пацієнтам важливо це компенсувати. В результаті сухості в роті жування стає обтяжливим. Відбувається також зміна смакових відчуттів, з'являється відраза до їжі й анорексія. Все це супроводить посилення сприйнятливості слизової ротоглотки до екзогенних подразників та інфекції. Шкідливі ефекти часто викликають значний дискомфорт і біль, що може унеможливити підведення адекватних лікувальних доз опромінення. Іноді ерозія пухлини чи її некроз можуть провокувати кровотечу. Однак це трапляється рідко.

Пацієнтам слід рекомендувати перед початком лікування приступити до строгого режиму гігієни ротової порожними. Рекомендується полоскати рот від п'яти до шести разів на день, особливо після їди. Наперед у літрі

води розчинити столову ложку харчової солі і таку ж кількість харчової соди. Тканини рота купаються цим розчином протягом 5 хв. За цей час усуваються деякі з болісних сторонніх ефектів. Розбавлені розчини перекису водню менш ефективні.

Корисно стимулювати пацієнтів до споживання їжі й рідини, що не подразнюють слизові оболонки і легко проходять через верхні відділи травного тракту. У цьому можуть відіграти важливу роль поради дієтолога. Суміш аспірину й гліцерину (аспірин муцил) або 2 % розчин в'язкого ксилокаїну можуть бути застосовані для полегшення болю в горлі чи дисфагії. У випадках крайньої дисфагії для підтримки інтенсивного харчування і позитивного балансу азоту може знадобитися гастростомія або парентеральне харчування.

Шлунково-кишковий тракт

Опромінення ділянок стравоходу й шлунка призводить головним чином до нудоти, блювання, диспепсії й анорексії приблизно через 2 або 3 тижні лікування. Стравохідний мукозит і набряк можуть призвести до дисфагії. Опромінення верхньої частини живота або парааортальних ділянок у дозах до 30 Гр на шлунок нерідко викликає криваве блювання. Чинником симптому може бути злоякісне захворювання, променеве лікування, медикаменти або неадекватне харчування. Радіаційно індуковані виразки шлунка можуть призвести до непрохідності або перфорації, але це рідкісні випадки при дозах менших ніж 45 Гр, наданих протягом 4,5 або 5 тижнів.

При опромінюванні тонкого й товстого кишечника може розвинутися блювання й анорексія. Найбільш загальним шкідливим ефектом при цьому є діарея. Опромінення малого таза теж зазвичай супроводжується діареєю, як найбільш поширеним стороннім ефектом. Атрофічний мукозит і зниження резорбтивної здатності уражених кишкових ворсинок може призвести до мальабсорбції, стеатореї й мегалобластної анемії.

Нудота й блювання не завжди реагують на медикаменти. В деяких пацієнтів ефективною в боротьбі з нудотою й блюванням, викликаних променевою терапією, може бути марихуана. Гострі церебральні ефекти, що можуть виникати через досить високі дози засобу (щоб бути ефективними) можна гамувати фенотіазином.

Інші симптоми можна регулювати шляхом зміни дієти. Диспепсія, гастрит і радіаційна виразка піддаються лагідній дієті в поєднанні з антацидами,

седативними засобами і спазмолітиками. Зміна дієти також може дати ефект і в боротьбі з діареєю. Дієта з низьким глікемічним індексом разом з опіатами (кодеїн і дифеноксилат) часто є достатнім засобом допомоги. Проте, для цього може виникнути необхідність призупинити опромінювання на кілька днів. Іншими засобами контролю діареї можуть бути саліцилати. Відомо, що деякі фракції простагландинів викликають діарею, а саліцилати блокують біосинтез простагландинів. Крім того, хронічний радіаційний ентерит є чутливим до саліцилатів та сульфонамідів.

Сечовий тракт

Перед лікуванням будь-якої проблеми із сечовим трактом важливо зробити повторні клінічні аналізи сечі, мікробіологічні посіви сечі, зокрема для випробування бактерій, якщо вони присутні, на чутливість до антибіотиків. Симптоми радіаційного циститу (біль, печіння та інше) можуть бути вгамовані прийомом тричі на день 200 мг феназопиридину, який має знеболювальну дію, тропну до слизової оболонки сечового міхура. Розпад пухлини і закупорка сечоводів продуктами розпаду може стати ще однією проблемою сечового тракту. Забезпечити полегшення можуть періодичні промивки міхура. Крім того, ефект можуть дати такі сечові спазмолітики як суміш цитрату калію і настоянки блекоти чорної (Hyoscyamus niger)**.**

У пацієнтів, що отримують разом із циклофосфамідом чи без нього опромінення таза, зрідка стає ускладненням геморагічний цистит. Успішним часто буває його консервативне лікування. Варто спробувати підкислення сечі й промивку сечового міхура розчином перманганату калію, 1 чи 2% розчином формальдегіду. Проте, коли ускладнення набуває хронічного характеру, стає необхідною хірургічна допомога. Джерелом кровотечі, як відомо, є тонкі телеангіоектатичні артеріоли чи капіляри в ділянках виразкового ураження слизової оболонки сечового міхура. Такі ураження рекомендується лікувати обережною електрокоагуляцією телеангіоектазій.

Нормальна слизова оболонка сечового міхура захищена шаром муцину, що складається почасти з глікозаміногліканів (ГАГ). Радіація може порушити нормальний захисний бар'єр, що призводить до бактеріального інфікування підслизового шару інтерстицію й розвитку інтерстиціального циститу.

При деяких злоякісних процесах, таких як лейкози, лімфоми і множинні мієломи в результаті опромінення може відбутися швидке некротизування

пухлинних мас. У цих випадках функція нирок вимагає постійного захисту для запобігання вторинної по відношенню до депозитів сечової кислоти ниркової недостатності. Введення аллопуринолу, лікарського засібу для лікування подагри, по 100 мг тричі на день ефективно захищає функцію нирок.

Підтримка живленням

Кахексія

Недоїдання є частим станом онкологічних хворих, супроводжуваним прогресивною втратою ваги і виснаженням тканин організму. Воно присутнє в майже 87% усіх хворих. Багато пацієнтів мають недостатнє харчування вже в момент постановки діагнозу, а широке і прогресивне виснаження поживних резервів стає ще більш поширеним після комплексної терапії.

Причини виникнення загальної втрати ваги при онкозахворюванні до кінця не з'ясовані, але деякими з факторів, що беруть участь у цьому, є анорексія, ракове залучення органів травлення, інфекції й зростання пухлини.

Анорексія може бути ініційована фізіологічними змінами у сприйнятті смаку, наприклад, нездатності визначення солодкого або солоного. В онкохворих у 50% випадків втрачається відчуття приємного смаку, а у 30% виникає відраза до м'яса. За ці зміни можуть бути відповідальні порушення обміну цинку. Іншими чинниками анорексії можуть бути психологічні реакції на захворювання, ускладнення захворювання й шкідливі ефекти лікування. Цікава гіпотеза полягає в тому, що деякі метаболіти ракових клітин, такі як пептиди і нуклеотиди, безпосередньо підтримують стан анорексії, впливаючи на рецепторні клітини центральної та вегетативної нервових систем.

Характерним для кахексії є дисбаланс між спожитими і витраченими калоріями, що клінічно проявляється втратою ваги. Дисбаланс можуть посилювати мальабсорбція, зовнішня втрата поживних речовин (блювання й діарея), підвищення базального метаболізму, і навіть конкуренція пухлини з «господарем» за поживні речовини. Встановлені порушення в обміні жирів, вуглеводів, мінеральних речовин, вітамінів і гормонів; виникають електролітні і кислотно-лужні аномалії. Порушення стосуються також імунокомпетентності пацієнта.

Незважаючи на переконливі докази наявності дефіциту поживних речовин, спеціальні живильні втручання часто ігноруються, допоки стане очевидною важка форма недостатності харчування. Цим знижуються позитивна відповідь на терапію, якість життя і загальне виживання. Втрата ваги

сама по собі є важливим прогностичним фактором виживання, незалежно від типу пухлини або стадії захворювання, оскільки нівелює вплив лікування деяких видів онкологічних захворювань. Недоїдання із супутньою втратою м'язової маси ускладнює виживання, продукує схильність до легеневих ускладнень і знижує імунологічну реактивність зі збільшенням сприйнятливості до інфекції. При пов'язаній із раком анорексії метаболічні порушення заважають нормальній реакції організму на недоїдання й, отже, прискорюють розвиток важкого дефіциту живлення. Відповідною терапією живленням можна впливати на якість життя, забезпечувати відчуття благополуччя, а також контролювати і поліпшувати функціональний стан.

Оцінка та аналіз живлення

Ефективність живильних інтервенцій залежить від оцінки початкового харчування й аналізу поточного. За ступенем втрати ваги, як важливим предиктором виживання і переносимості лікування, оцінка стану харчування повинна бути рутинною частиною початкової й поточної онкологічної оцінки, особливо за раку стравоходу, підшлункової залози, шлунка, легень, ободової кишки, передміхурової залози і негоджскінської лімфоми, за яких, як документально підтверджено, найвища поширеність втрати ваги.

Ранні дефіцити, пов'язані з депресією, діагностичними тестами, легкою анорексією, а також зміною смаку можуть бути найбільш легко вирішені за допомогою висококалорійних продуктів і рідин у контексті звичного режиму харчування пацієнта. Саме в такий спосіб доцільно починати оцінку харчування на момент постановки діагнозу в поєднанні із загальним планом лікування та подальшого нагляду.

Оцінка харчування складається з ретельного аналізу історії харчування, зокрема наявних симптомів, що впливають на пероральний прийом їжі, опису харчів, а також сумарного розрахунку калорій і поживних потреб на основі маси тіла, активності й стресових факторів, клінічного плану лікування, прогнозу й терапевтичної мети. Вкрай важливо кількісно оцінити пероральний прийом харчів для порівняння потреби в продуктах харчування з фактичним споживанням. До додаткових параметрів, що підлягають оцінці, належать: відхилення концентрації сироваткового альбуміну, відношення наявного до належного ІМТ і ступінь невмотивованої втрати маси тіла. План підтримки спеціальним живленням має враховувати оцінки: стану харчування, достатності чи ні перорального прийому їжі й ступінь функції шлунково-кишкового тракту.

Оральне харчування, вочевидь, є кращим способом досягнення харчового гомеостазу. Воно може бути надзвичайно корисним на ранніх етапах догляду. Оральне харчування є одним з аспектів догляду, на який пацієнт має власний вплив. План такого харчування пропонується пацієнтові для можливості самостійної реалізації. Розрахований дефіцит у 300 калорій або менше найкраще регулюється маніпуляцією з їжею. Додатково пацієнту надається інструкція як максимізувати споживання калорій вибором і приготуванням їжі.

Популярні з низьким вмістом жиру низькокалорійні режими харчування для профілактики раку протипоказані пацієнтам із втратою маси тіла. Онкологічним пацієнтам буде користь від частих прийомів невеликих порцій їжі з калорійних харчових продуктів і рідин. Корисність орального додаткового харчування залежить від внеску калорій до покриття дефіциту поживних речовин. Продукти, що мають 1 ккал/см^3 або менше не можуть споживатися часто в достатньому обсязі для задоволення дефіциту калорій.

Дієтотерапія

Звичайний результат анорексії: порушений метаболізм, зміна харчової поведінки, білково-калорійна недостатність. При тяжкій недостатності харчування надання адекватної кількості калорій має вирішальне значення: калорії мають восьмикратну перевагу впливу на збільшення ваги порівнянно з білком. На кожні 100 калорій, що вводяться, повинно бути включено тільки близько 2,5 г білка. Якщо харчування можливе через травний тракт, треба віддати перевагу цьому шляху перед внутрівенним.

Є комерційно доступні харчові суміші, адаптовані до специфічних харчових і метаболічних потреб, щоб впоратися з різними фізіологічними відхиленнями. Виявлено, що пацієнти вважають за краще продукти на молочній основі, ніж синтетичні харчові продукти, але 70% некавказців мають проблеми непереносимості лактози. Показано, що використання живильних добавок під час променевої терапії є ефективним способом реверсування втрати ваги і підтримання нормального рівня сироваткового білка.

Ентеральне живлення

Альтернативне ентеральне живлення слід розглядати, якщо пацієнт не в змозі задовільнити 60% розрахованої потреби калорій самостійним оральним прийомом їжі. Ентеральний шлях годування слід використовувати кожного разу, коли функціонує шлунково-кишковий тракт. Ентеральне харчу-

вання може забезпечуватися через назо-гастральну або єюностомічну трубку (ендоскопічна черезшкірна стома) (ЕЧС). Годувальні трубки повинні бути завбачливо введені пацієнту, в якого є потреба в живильній допомозі. ЕЧС харчування краще ніж назо-гастральне (НГ), оскільки створює більший комфорт та естетичну привабливість, і якщо підтримка буде тривати кілька тижнів. Крім того, це більш надійно, тому що виключається ризик аспірації або видалення пацієнтом НГ-трубки.

Ентеральна підтримка може бути частковою або повною в залежності від індивідуальних потреб пацієнта. Види рецептів для ентеральної підтримки харчування класифіковані в такий спосіб:

– ***безлактозний****:* рецепт показаний пацієнтам із непереносимістю лактози, з компроментованою функцією шлунково-кишкового тракту та тим, хто отримує тазову або черевну променеву терапію; також серед некавказького населення велика кількість осіб із непереносимістю лактози;

– ***висококалорійний*** або ***з високим вмістом білка****:* рецепти показані пацієнтам з дефіцитом калорій або білків, з підвищеними потребами чи з несприйнятністю об'ємних порцій їжі;

– ***волоконновмісні****:* рецепти для сприяння нормальній функції кишечника в пацієнтів або з тенденцією до частих спорожнень кишечника, або із запорами; ці рецепти також рекомендуються для підтримки функції кишечника при довгостроковому живленні через трубку;

– ***елементний:*** рецепт показаний для деяких пацієнтів у післяопераційному періоді або після радіотерапії з ослабленою функцію кишечника, який не сприймає інтактні макронутрієнти.

Елементна дієта

Для пацієнтів з додатковим до важкого радіаційного ентериту невпинним катаболічним синдромом є дієта, яка забезпечує повну абсорбцію живильної суміші в проксимальних відділах тонкої кишки. Суміш із низьким вмістом жиру й елементний характер дієти не стимулюють підшлункову залозу, жовчний міхур і шлунково-кишкову секрецію. Дієта містить 7 г азоту, або 45 г незамінних амінокислот, і 1000 калорій у 1000 мл розчину. Дається орально або через поживну трубку приблизно 3000 мл на день протягом тривалого часу без проблем сепсису, пов'язаного з внутрівенним перегодуванням.

Парентеральне живлення

Коли ШКТ функціонально знецінений та існує чітка терапевтична мета, слід використовувати часткове або повне парентеральне живлення. Ентеральне, або перехідне, живлення іноді використовується в поєднанні з парентеральним. Парентеральне живлення показане для підтримки життя і запобігання потенційно загрозливим для життя ускладненням від зростаючої недостатності живлення в пацієнтів із скопроментованим ШКТ. При трансплантації кісткового мозку використовується повне парентеральне живлення (ППЖ) через тяжку анорексію, нудоту і запалення слизової оболонки ШКТ.

Повне парентеральне живлення (перегодовування)

Повне парентеральне живлення може забезпечити правильне харчування і створити анаболічний стан у пацієнтів, які не здатні до адекватного перорального прийому їжі або мають значний дефіцит аліментарної абсорбції. Внутрівенне перегодовування є ефективним доповненням протипухлинної променевої терапії. У пацієнтів з обструктивним ураженням стравоходу, додатково скомпрометованого променевим езофагітом, припинення орального годування і встановлення парентерального живлення дає перепочинок секреторним і механічним функціям травного тракту, а також полегшує відновлення природного шляху живлення. Після внутрівенного перегодовування більшість пацієнтів отримують можливість далі самостійно підтримувати поліпшення маси свого тіла.

Мета лікування перегодовуванням полягає в корекції дефіциту рідини і порушень електролітів. Висококалорійний розчин, що містить 6 г азоту, 20% глюкози та основні вітаміни і мінерали, вливають через катетер, введений у підключичну вену. Середньому пацієнтові приблизно 2000 мл такої рідини вливають протягом 24 год., що забезпечує близько 2000 калорій. Внутрівенні ліпідні розчини — суміш тригліцеридів, головним чином довголанцюгових ненасичених жирних кислот, дозволяють знизити декстрозні концентрації нижче 12,5% і використовувати периферичні вени для парентерального живлення.

Потенційні ризики внутрівенного перегодовуванням, такі як тромбоз підключичної вени, тромбофлебіт, сепсис, можуть бути зменшені до межі 2%, якщо воно здійснюється спеціальною групою лікарів і медсестер і якщо парентеральний катетер годування не використовується на інші цілі, зокре-

ма забір крові, переливання крові або моніторинг центрального венозного тиску. Рідкісні ускладнення включають гіперглікемію, азотемію, анемію, електролітний дисбаланс, гіпервітаміноз і ацидоз.

Рекомендації щодо моніторингу ППЖ

Лабораторні показники контролюються залежно від стану пацієнта й необхідності коригування живильного рецепта. У стаціонарних хворих їх контролюють щодня або через день. У амбулаторних пацієнтів лабораторні показники можуть перевірятися двічі на тиждень у перший тиждень, а потім раз на тиждень протягом 1 місяця. Далі йде поступове зниження. В усіх пацієнтів на ППЖ показники слід контролювати щоденно принаймні 30 днів. Додаткові лабораторні показники можуть знадобитися в гостро хворих.

У пацієнтів з підвищеною втратою електролітів повинний перевірятися щотижнево повний хімічний профіль: електроліти, глюкоза, креатинін, азот сечовини крові. Для періодичного ППЖ рівень глюкози в крові слід визначати, взявши кров із пальця через 1 год після початку інфузії і по її завершенні.

Вага тіла перевіряється вранці щодня до стабілізації, і далі принаймні раз на тиждень. Прирости/втрати більше ніж 2 кг/тиждень є значними і повинні враховуватися. Повинні контролюватися життєво важливі показники. Температура перевіряється щоденно у другій половині дня (якщо підвищена, то частіше). Артеріальний тиск, пульс і дихання перевіряються щодня до стабілізації, а потім – щотижнево.

Запобігання й гамування нудоти й блювання

Запобігання й гамування нудоти й блювання, пов’язаних з лікуванням раку, є однією з фундаментальних проблем онкології через обмежені знання медичними фахівцями про цей симптом у ракових хворих. Його тривалість більша, ніж в інших умовах, а тяжкість мінлива від лікування до лікування. Ключову роль відіграють такі фактори, як тривога, особливості особистості й оточення. Реакції пацієнта мінливі, навіть якщо він повертається до того ж протоколу. Нудота й блювання залишаються для пацієнтів основними причинами фізичного і психологічного дистресу і можуть додатково значно обтяжувати їх стан. Пацієнти сприймають ці симптоми чи не якнайгіршу з несприятливих подій, пов’язаних з їх лікуванням.

Запобігання індукованому лікуванням блюванню (ІЛБ) має вирішальне значення для фізичного та емоційного благополуччя хворого на рак. Пацієн-

ти відзначають значний вплив ІЛБ на щоденні функції, зокрема можливість виконувати домашні обов'язки, насолоджуватися їжею, проводити час із сім'єю і друзями, а також брати участь у розважальних заходах. Тому належний контроль ІЛБ може істотно підвищити якість життя пацієнтів.

Виділяють три різних типи ІЛБ: *гостре*, *відстрочене* і *передчасне*. *Гостре блювання* – це те, що виникає протягом найближчих 24 год після введення еметогенного засобу. *Відстрочене блювання* є синдромом нудоти й блювання, який починається приблизно через 24 год після введення певного хемотерапевтичного засобу. *Завчасне блювання* є засвоєною поведінкою пацієнта, що набув досвід гострого чи відстроченого блювання. Хоча точна причина ІЛБ не повністю визначена, ймовірно, що в патофізіології кожного типу блювання беруть участь різні механізми, і, отже, лікування кожного з них повинне бути відповідним.

Деякі фактори, пов'язані з пацієнтом, є сильними предикторами можливості контролювати блювання антинудотною терапією. У пацієнтів чоловічої статі можна очікувати вищу швидкість досягнення контролю щонайменше у 7–10% в порівнянні з пацієнтами жіночої статі. В цілому, чим старше пацієнт, тим кращий очікуваний ступінь контролю. Вік більше 65 років може надавати значний захист, тоді як вік менше 12 років є групою важкого контролю. Споживання алкоголю забезпечує захист від ІЛБ.

Метоклопрамід був першим антиеметиком антагоністом серотонін-рецепторів, який при введенні у високих дозах блокує допамін і серотонін рецептори. Високі дози метоклопраміду плюс дексаметазон і лоразепам стали стандартом протинудотної терапії. З розвитком серотонін-антагоністів стандартом стало більш специфічне лікування з меншою кількістю сторонніх ефектів і більшою зручністю. Поєднання дексаметазону з ондансетроном або гранісетроном перевершує за ефективністю будь-які з антагоністів серотонінових рецепторів поодинці. Загальний коефіцієнт контролю ІЛБ поліпшуються приблизно на 10–15%, при цьому найкращий ефект спостерігається у пацієнтів із найвищим ризиком блювання. Кожного разу, коли це можливо, дексаметазон слід додавати до серотонін-антагоністів.

Контроль болю

За загальними оцінками, 75% пацієнтів із поширеним раком зазнають біль, пов'язаний з їхньою хворобою. Під час встановлення діагнозу біль буває рідко. Адекватне знеболювання може дозволити пацієнтам із невилі-

ковним раком жити більш нормально і насолоджуватися часом, що залишився. Для пацієнтів із потенційно виліковною злоякісною пухлиною контроль болю, який асоціюється з раком, може дозволити завершити потенційно рятівну терапію замість припинення такої терапії через надмірний дискомфорт.

Сприйняття болю й індивідуальні реакції на нього надзвичайно різноманітні і залежать від таких факторів, як вік, стать і тривожність. Тривога вважається найважливішим фактором, що посилює відчуття болю. Стан тривоги в цій ситуації може бути пов'язаний зі страхом невідомого або у відповідь на безперервне згадування, що щось шкідливе відбувається в організмі. Лікарю важливо розуміти, що пам'ять про біль чи його очікування є головним чинником жадання пацієнта невпинного збільшення доз анальгетиків чи навіть наркотиків для вгамування болю.

Для контролю болю в онкологічних хворих існують відносно прості засоби, переважно оральні препарати, але дані вказують на те, що пацієнти часто отримують недостатнє знеболення.

Променева терапія є найбільш ефективним засобом досягнення стійкого вгамування болю від раку. При пухлинному ураженні кісток успішною в угамуванні болю є фракціонована променева терапія. Проте рекомендується дотримувати обережність щодо застосування великих доз і прискореного фракціонування при знеболенні кісток із метастатичним ураженням, щоб уникнути радіаційних ускладнень у навколишніх нормальних м'яких тканинах. При таких пухлинних ураженнях гарантувати безпечне знеболення може мегавольтне дистанційне опромінення (фотонне випромінення з енергією понад 6 МеВ).

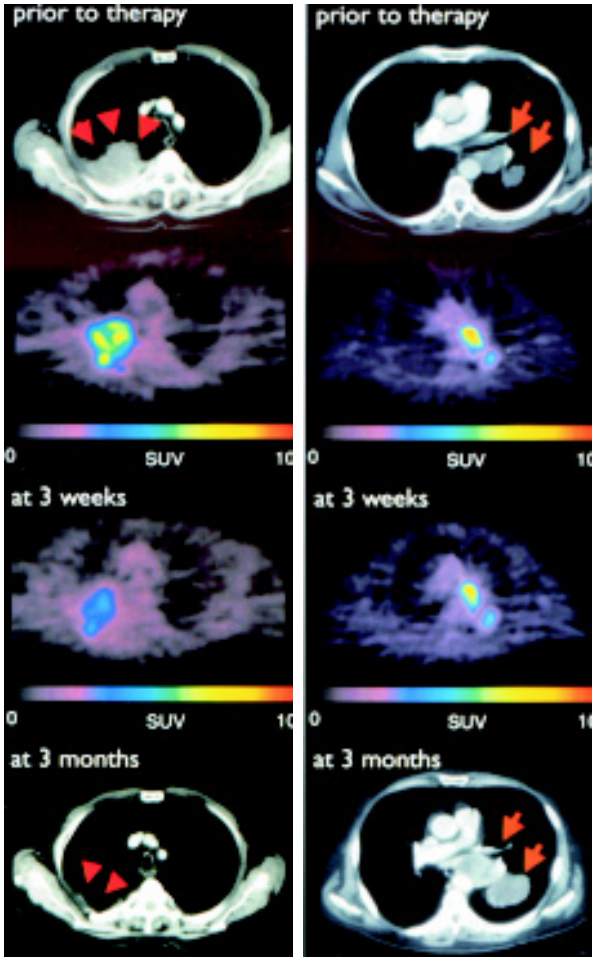
Контроль інфекції

Променева терапія робить онкологічних хворих уразливими до патогенних мікроорганізмів. Інфекції можуть нівелювати будь-які успіхи, досягнуті у виживанні пацієнтів, і є важливими чинниками смертності хворих на рак.

Так зване «правило 3+3+2» може допомогти запам'ятати, що 85% тяжких інфекцій обумовлені вісьма збудниками: три грампозитивних коки (бета-гемолітичний стрептокок, золотистий стафілокок, стафілокок епідермісу), три грамнегативні бацили (кишкова паличка, клебсієла пневмонії, синьогнійна паличка) і дві грибкові інфекції (кандидоз, аспергільоз).

Грамнегативні бактерії – псевдомонади, бактероїди, кишкова паличка, клебсієла, протей є найбільш важливими збудниками інфекційних ускладнень легенів, шлунково-кишкового тракту і шкіри. Збудниками грибкових інфекцій зазвичай є грибки роду Candida Albicans, Aspergillus і криптококи. Найбільш частими збудниками вірусних інфекцій є віруси герпесу, а протозойні паразити і пневмоцисти викликають легеневі інфекції.

Епізоди підвищення температури практично в усіх хворих із солідними пухлинами і в 75% пацієнтів з лейкозом або лімфомами викликані інфекцією. Анергічний і ослаблений стан цих пацієнтів вимагає швидкого і радикального пошуку інфекційного агента. Під час очікування результатів мікробіологічних посівів розумною ініціативою є енергійне проведення антибактеріальної терапії антибіотиками широкого спектра дії. Подальше лікування хворих стероїдами і хемотерапевтичними засобами протипоказане, оскільки сприятиме вірусній інфекції.



а б

Рис. 10.1. Результати лікування:
а) позитивні: на місці пухлини в правій легені виявляється фіброз без ознак пухлинної маси, що підтверджується за допомогою ра-діонуклідного тестування;
б) негативні: пухлинні маси в лівій легені залишилися.

Завершення лікування

Останніми двома обов'язковими завданнями онкологічного радіолога по завершенні лікування хворого є оцінка результатів лікування і діагностика його ускладнень.

У повсякденній практиці оцінка результатів лікування здійснюється на основі клінічних чи лабораторних даних або, що краще, якісних чи кількісних радіологічних даних. Як приклад останнього підходу до вирішення цього питання на рис. 10.1 наведено два випадки лікування раку легені з пози-

тивним (а) і негативним (б) результатом. Як методи оцінки наслідку лікування використано КТ і томосцинтиграфію в різні терміни.

Для точного кількісного визначення відгуку пухлини на лікування, що абсолютно необхідно у випадку дослідження ефективності нових методів лікування або лікарських протипухлинних препаратів, використовують систему RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor). За цією системою пухлинні ураження розподіляють на: 1) *вимірювані*; 2) *невимірювані* і 3) *істинно невимірювані*. Вимірювані осередки пухлин можуть бути *маркерними* і *немаркерними*, а невимірювані – тільки немаркерними. Маркерні осередки уражень – це такі, що можуть бути певно диференційовані на фоні навколишніх тканин і мати розмір не менше 10 мм за умови вимірювання на КТ-сканах. За динамікою розмірів маркерних осередків у процесі лікування виносять судження щодо ефективності методу лікування.

Частина ІІ. ПОДАЛЬШИЙ ДОГЛЯД ХВОРИХ

Усі пацієнти, що завершили променеве лікування, потребують подальшого регулярного лікарського догляду. У відділенні радіаційної онкології на кожного з них мають робитися регулярні періодичні записи щодо місцевого контролю пухлини, пошкодження нормальних тканин у ділянці опромінення, загального фізичного і психологічного стану, можливих функціональних і когнітивних розладів, результатів лабораторних і радіологічних обстежень. Дані збираються в порядку, що відповідає правилам захисту їх конфіденційності.

Завдання полягає також і в тому, щоб утримувати витрати без зниження якості медичної допомоги.

Чи треба говорити про те, наскільки важливим є лікування злоякісної пухлини та повернення пацієнта до нормального життя. Незважаючи на песимістичне ставлення більшості людей до можливостей медицини в лікуванні раку, в багатьох випадках можна домогтися повного вилікування і повернути людину суспільству. Цього мають прагнути і лікар, і пацієнт.

Пацієнти, в яких не вдається досягнути вилікування, можуть повертатися до трудової діяльності на деякий час.

ПИТАННЯ ДОВГОСТРОКОВОЇ ВИЖИВАНОСТІ

Загальні питання

Пацієнти, які зазнали гострих ефектів радіації під час лікування пухлини, мають потенційний ризик у фазі реабілітації зазнати ті ж ефекти, які в певних випадках стануть хронічними. На додаток до гострих ефектів у подальшому можуть виникати такі стани як підвищена тривожність, депресія, функціональна неспроможність та розлади сну. Поширеність тривоги і депресії серед вилікуваних хворих сягає 50 %. Багато вилікуваних від раку відчувають симптоми посттравматичного дистресу і постійний страх перед рецидивом хвороби.

У пацієнтів, які отримували променеву терапію деяких видів раку, у всіх вікових діапазонах спостерігаються різного ступеня когнітивні дефіцити. Ці порушення можуть стосуватися щоденних функціональних обов’язків і зниження якості життя. Когнітивні порушення можуть бути також провісниками довгострокових синдромів деменції або факторами ризику неврологічних розладів. Деякі популяції пацієнтів можуть бути більш уразливі до депресії,

ніж інші. Відмічається в середньому вищий рівень депресії в пацієнтів, що хворіли на рак ротоглотки, підшлункової залози, грудної залози і легенів, ніж серед вилікуваних від пухлин товстої кишки, гінекологічних або лімфом.

До психосоціальних проблем деякою мірою можуть додаватися сексуальні дефекти. Після опромінювання таза більшість пацієнтів повідомляє про різного ступеня сексуальну дисфункцію. Звуження й облітерація судин малого таза і фіброз перивагінальних тканин у жінок, які отримували тазову ПТ, спричиняють вагінальний стеноз. Пацієнтки, що отримували ПТ раку грудної залози чи раку голови та шиї, також можуть мати відчуття сексуальної дисфункції. У чоловіків фіброз нейроваскулярних пучків таза сприяє зниженню еректильної здатності.

Пацієнти з пізніми променевими ускладненнями завжди потребують підвищеної уваги і терапевтичної чи навіть хірургічної допомоги, з огляду на можливість таких ускладнень мати фатальні наслідки для хворого, якщо в зону променевого ураження потрапили життєво важливі структури.

Отже, клініцисти повинні вести догляд вилікуваних від пухлини пацієнтів, щоб своєчасно визначити ускладнення лікування, помітити рецидиви на виліковній стадії, ідентифікувати нові утвори у преінвазивній стадії, запевнити пацієнта, що не сталося повернення хвороби чи нової пухлини і дати поради стосовно особливостей профілактичного харчування і, можливо, зміни стилю життя.

Шкідливі ефекти хемо- та радіотерапії хвилюють пацієнтів і медичний персонал. З цієї проблеми були проведені міжнародні конференції в Західній Європі (2000) та Північній Америці (2002). В першій нараді брали участь 137 учасників, увага яких уперше була зосереджена на повсякденній практиці. Метою другої було створення всеохоплюючої системи визначення ступеня шкідливих ефектів для всіх видів лікування раку. Підсумком конференції стала система CTC (Common toxicity Criteria) v. 3.0, яка включає всі органи, ранні і пізні шкідливі ефекти всіх видів лікування за понад 500 критеріями, кожний з яких запропоновано градувати однотипно за одноманітною шкалою, в якій всі токсичні прояви градуюють на п’ять ступенів: 1-й – незначні, 2-й – помірні, 3-й – жорсткі, 4-й – загрозливі життю і 5-й – смерть, пов’язана з лікуванням.

Додатково для кожного органа і кожної системи організму наведені кількісні значення показника, відповідно до якого встановлюється ступінь шкідливого ефекту.

У минулому використовували багато термінів, якими позначали небажані ефекти радіації: реакція (reaction), гострий/пізній ефект (acute/late effect), рання/пізня подія (early/late event), токсичність (toxicity), хворобливість (morbidity), сторонній ефект (side-effect), ушкодження (injury), ураження (damage), ускладнення (complication). Запропоновано замінити їх на єдиний термін – шкідливий ефект (adverse effect), що здається задовільним на всі випадки.

Продовжує уточнюватися в деяких деталях і система визначення ступеня шкідливих ефектів: 2010 р. була опублікована Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (v4.03: June 14, 2010).

Патофізіологія шкідливих ефектів променевої терапії

На дію будь-яких факторів зовнішнього середовища організм відгукується змінами в різних органах і системах – *реакціями.* При надмірних за силою впливах реакції організму набувають патофізіологічного характеру. Однією з таких, найбільш універсальною, є *запальна реакція*, або *запалення*. *Запалення* – це неспецифічна універсальна загальнопатологічна реакція на травму будь-якої природи, «направлена на усунення причини і блокування викликаного нею ушкодження, а також на відновлення функцій, порушених в організмі» (Д. О. Альперн, 1959). Запалення включає комплекс функціональних і структурних змін: тканинну альтерацію, розлад кровотоку з ексудацією, проліферацію клітин уражених тканин. Альтерація тканини може бути первинною – під дією патогенного агента (наприклад, іонізивного випромінення), і вторинною, як компонент запальної реакції.

Для позначення запальної реакції певного органа, зазвичай, до грецької чи латинської його назви додається суфікс -ит, -іт чи -їт: дерматит, езофагіт, епітеліїт, цистит тощо.

Первинна альтерація тканини відбувається на ранньому етапі дії патогенного агента. У випадку радіаційного ураження така альтерація носить специфічну назву – *променевий патоморфоз*. Це прояв летальних ушкоджень клітин тканини і руйнації її неклітинних структур під дією радіотоксинів. Тяжкість цього типу альтерації майже виключно залежить від ступеня деструктивної дії патогенного агента, а у випадку іонізивного проміння – від величини і потужності дози.

Вторинна альтерація виникає як наслідок подальших біохімічних і фізико-хімічних порушень і розладу локального крово- і лімфотоку. У часі вто-

ринна альтерація розвивається пізніше за первинну, але диференціювати внесок кожної з них у загальне морфологічне ушкодження складно.

Вочевидь, ступінь вторинної альтерації залежить від інтенсивності первинного ушкодження. Адже саме первинна альтерація є чинником запуску каскаду біохімічних порушень у тканині, які врешті-решт спричинять вторинні альтеративні зміни.

При низьких дозах опромінення альтеративні процеси можуть бути або взагалі практично відсутніми, або ж настільки незначними, що клінічно їх прояви залишаються прихованими. Поява клінічних ознак запальної *променевої реакції* тканини свідчить про те, що опромінення перевищило поріг толерантності тканини. Зазвичай незначне таке перевищення викликає запальну реакцію, яка закінчується повним або майже повним відновленням, не потребуючи терапевтичного втручання істотного рівня. Клінічно в таких випадках спостерігаються почервоніння, набряк і болісність, можливе локальне підвищення температури ураженої ділянки тканини чи органа, тобто типові ознаки запальної реакції, яка з часом довільно згасає. Це згасання можна прискорити і забезпечити майже повне відновлення тканин органа за допомогою мінімальних терапевтичних заходів, а головне, виключенням дії чинників, які подразнюють тканину і тим підсилюють запалення.

Променева реакція – патофізіологічна відповідь опромінених тканин на дію радіації, яка завершується довільно, і тому не потребує значних терапевтичних заходів для її усунення. Виникає за опромінення помірного рівня і, як правило, носить характер абортивної запальної реакції (наприклад, еритема шкіри, минущі дерматит, цистит, ректит, набряк м'яких тканин тощо). Відновлення нормального стану тканини чи органа при променевій реакції можна прискорити призначенням відповідних лікарських засобів чи гігієнічними заходами.

При значних, а особливо надвисоких рівнях ураження, у клінічній картині провідними явищами стають альтеративні процеси різного ступеня аж до виразок і деструктивного некрозу. В таких випадках патологічний процес набуває характеру *променевого ушкодження.* Проліферативна компонента запалення придушується, процес відновлення стає проблематичним, ураження з часом стає хронічним процесом, схильним до малігнізації, і потребує енергійного терапевтичного втручання, зокрема висічення некротизованих тканин і заміни їх трансплантатом здорової тканини. При цьому

належить брати до уваги, що окрайки ушкодження, тобто перехідну зону до ділянок нормальних тканин, становлять тканини із пригніченою життєздатністю і, отже, істотно зниженою спроможністю довільно відновлюватися. Тому обсяг тканин, які мають бути замінені, має перевищувати зони видимого ушкодження.

Викладене свідчить, що клінічно важливо чітко розрізняти *променеві реакції* і *променеві ушкодження.* Ця вимога пов'язана не тільки з необхідністю вибору різних лікувальних підходів при кожному з цих двох станів, але й оцінкою якості проведення променевої терапії, яка є їх «постачальником».

У публікаціях, присвячених проблемі ускладнень променевої терапії, помітна надто значна різниця в оцінках різними авторами частоти «променевих ушкоджень» після радіотерапії злоякісних пухлин — від 25 до 95–98%. Ці величини ускладнень променевої терапії створюють образ останньої як надто вадливого методу лікування. Особливо багато не компетентних публікацій з цього приводу можна зустріти в Інтернеті, що не робить доброї послуги хворим, яким призначається променева терапія.

Отже, оскільки реакції після променевої терапії у вигляді набряку і гіперемії (еритеми, почервоніння) тканин мають місце у значної частини лікованих пацієнтів, значущість цього явища необхідно оцінювати шляхом порівняння з іншим способом видалення пухлини – хірургічним. При хірургічному втручанні обов'язково уражуються здорові тканини у вигляді хірургічної рани. Є всі підстави вважати променеву реакцію на опромінення аналогом хірургічної рани, яку сприймають як прийнятне і не жахаюче. Тим більше, що променеві реакції при сучасних технологіях променевої терапії відбуваються в рідкісних випадках, не набуваючи істотного ступеня.

Що ж до *променевих ушкоджень* від променевої терапії, то їх слід все ж розглядати (в переважній більшості випадків) як прояв *терапевтичної похибки*, що потребує в кожному випадку аналізу причин виникнення такої похибки. Проте, *в рідкісних випалках променеві ушкодження виникають у результаті непередбачувано високої радіочутливості нормальних тканин або ж* ***нехтування гігієнічними правилами догляду за опроміненими ділянками шкіри чи слизових.***

Остання обставина є кофактором не тільки виникнення гострого радіаційного ураження тканин, зазвичай шкіри, але і появи через тривалий час по опроміненні проявів «шкідливої дії радіації» різного типу і ступеня тяжкості.

Відомо, що повного післярадіаційного відновлення уражених тканин не відбувається. Залишками радіаційного запалення є змінений клітинний склад ділянки ураження, ураження судинної системи і позаклітинних елементів. Функціонально це скомпроментована ділянка тканини зі зниженими можливостями резистентності до нових зовнішніх випробувань, тобто ***locus minoris resistentia.*** І тому недбалий догляд за такими опроміненими ділянками є загрозою виникнення «***пізніх ускладнень радіотерапії»***. Пізні ускладнення, зазвичай, зумовлюються ушкодженням повільно подільних клітинних систем з низькою здатністю до репопуляції. Вони великою мірою непередбачувані, бо чинниками їх є непередбачувані кофактори до радіації, і, крім того, їх значно важче лікувати, бо це ураження клітинних систем з низькою здатністю до репопуляції. Провокативні фактори виникнення запалень тканин у віддалені терміни по їх опроміненні можуть мати фізичну, хімічну і термічну природу: надмірна інсоляція, перегрів чи переохолодження, механічні подразнення, вплив їдких рідин тощо.

Зі збільшенням кількості хворих, що довгостроково живі після лікування раку, пізні ускладнення терапії стають важливою проблемою для лікарів. При здійсненні ПТ лікар зазвичай намагається запобігти розвитку ускладнень, перш за все обмеженням дози опромінення і опромінюваного обсягу тканин. На жаль, залежність між дозою опромінення, обсягом опроміненої тканини і розвитком ускладнень та контролем пухлини є складною і точно не визначеною для більшості нормальних тканин. Зазвичай прийняті толерантні дози для нормальних тканин здебільшого емпіричні. Хоча ці оцінки можуть бути досить узагальненими, зберігається значний розкид індивідуальної радіочутливості. Останнім часом, однак, значний прогрес був досягнутий на краще з'ясуванням молекулярних механізмів виникнення радіаційних ушкоджень.

Пізні радіаційні ушкодження більшості тканин характеризуються втратою паренхімних клітин і надмірним утворенням фіброзної тканини. Протягом багатьох років навчали, що радіаційний фіброз є необоротним станом, але його основний механізм залишався невизначеним.

Однак останнім часом ми починаємо дізнаватися, що безпосередні біохімічні події призводять до клінічних і гістологічних проявів травми через серію генетичних і молекулярних відповідей (Anscher M. S., 2005). Цей процес є динамічним і включає в себе низку прозапальних цитокінів, профібротич-

них цитокінів та хемокінів, які продукуються різними типами клітин, зокрема макрофагами, епітеліальними клітинами і фібробластами. Ці події виглядають стійкими протягом кількох місяців або навіть років після завершення терапії. Наприклад, наявність прогресування гіпоксії було відзначено після опромінення легень і спинного мозку. Оскільки гіпоксія сама по собі, як відомо, здатна генерувати активні форми кисню, сприяти запаленню і пошкодженню судин, активувати профібротичні цитокіни і сприяти утворенню колагену, було висловлено припущення, що післярадіаційна гіпоксія може бути важливим фактором, що сприяє підтримці травмованого фенотипу. Але ці результати також показали, що, оскільки процес є динамічним, він не може бути незворотним. Радіаційно індукований фіброз має бути, щонайменше, частково зворотним. Вони також демонструють, що для підтримки процесу відновлення необхідна тривала антифібротична терапія.

Клінічні форми променевих ушкоджень

Сучасні технології радіаційного лікування пухлин практично всіх типів і локалізацій гарантують забезпечення щадності нормальних тканин на рівні, що виключає ймовірність виникнення не тільки їхніх тяжких ушкоджень, але навіть надмірно гострих реакцій. Випадки радіаційних ушкоджень при променевій терапії за термінологією «Міжнародних основних стандартів безпеки» (МАГАТЕ) є результатом *аварійного терапевтичного опромінення* – легковажного нехтування вимогами гарантії якості променевої терапії.

Конкретними чинниками терапевтичних радіаційних ушкоджень можуть бути: 1) перевищення дози опромінення (реальна доза значно вища приписаної як результат дозиметричної помилки з будь-яких причин), 2) невідповідне фракціонування приписаної сумарної дози опромінення, 3) невідповідна якість випромінення, 4) невірно визначений розподіл доз, 5) невідтворюваність положення пацієнта на процедурному столі в послідовних сеансах опромінювання, 6) недостатня іммобілізація пацієнта при опромінюванні або її відсутність взагалі, 7) технічні неполадки опромінювача і безліч інших.

На додаток до цих вказаних технологічних чинників можуть стати істотними провокаційними кофакторами виникнення вторинних шкірних післярадіаційних уражень опромінених ділянок зовнішні травми різної природи, як було зазначено вище.

Променеві ушкодження шкіри і підшкірної клітковини

Дія радіації на шкіру залежить від рівня дози, її потужності й фракціонування, а також виду випромінення. Трапляються також рідкісні випадки гіперчутливості нормальних тканин, що призводить до гострих пошкоджень шкіри за відносно низьких доз опромінення.

В основі розвитку променевих ушкоджень шкіри лежать такі фактори:

- дія радіації на клітини;
- пригнічення регенераторних процесів;
- порушення місцевого крово- і лімфообігу, мікроциркуляції, згортальної системи крові;
- дегенерація нервових закінчень та волокон;
- загибель та заміщення клітин шкіри гіалінізованою сполучною тканиною;
- імунні реакції та механізми алергії.

Шкіра людини має шарувату структуру (рис. 10.2).

Епідерміс – зовнішній шар шкіри епітеліального походження, біологічно найактивніший. Його структура п'ятишарова. Кожний шар епідермісу має свою окрему функцію. Перший шар – *роговий* – складається із кератинових зроговілих клітин і виконує захисну функцію. В наступних шарах розташовані пігментні (під дією ультрафіолету виробляють пігмент меланін) та імунні клітини. Найглибший шар – *базальний* (зародковий, гермінативний), що забезпечує процес регенерації епідермісу. Клітини цього шару мають однотипну будову і чіткі відмінності від більш поверхневих та характеризуються високою проліферативною активністю.

Дерма – сполучнотканинна частина шкіри (власне шкіра), розташована між епідермісом і підлеглими структурами, з якими вона більш-менш рухомо з'єднана підшкірною сполучною тканиною, часто багатою на жирові відкладення. Товщина дерми в людини від 1 до 5 мм. Складається із двох шарів: *сосочкового* (*губчастого, підепітеліального*) та *сітчастого* (*ретикулярного*, *компактного*). Перший з них виконує головним чином функцію живлення епідермісу і його похідних: волосся, залоз, нігтів. Він багатий судинами, має відносно пухку структуру. Зовнішня поверхня його утворює виступи (сосочки), якими він з'єднується з епідермісом. Глибший другий шар становить більшу частину дерми і виконує в основному механічну опорну функцію.

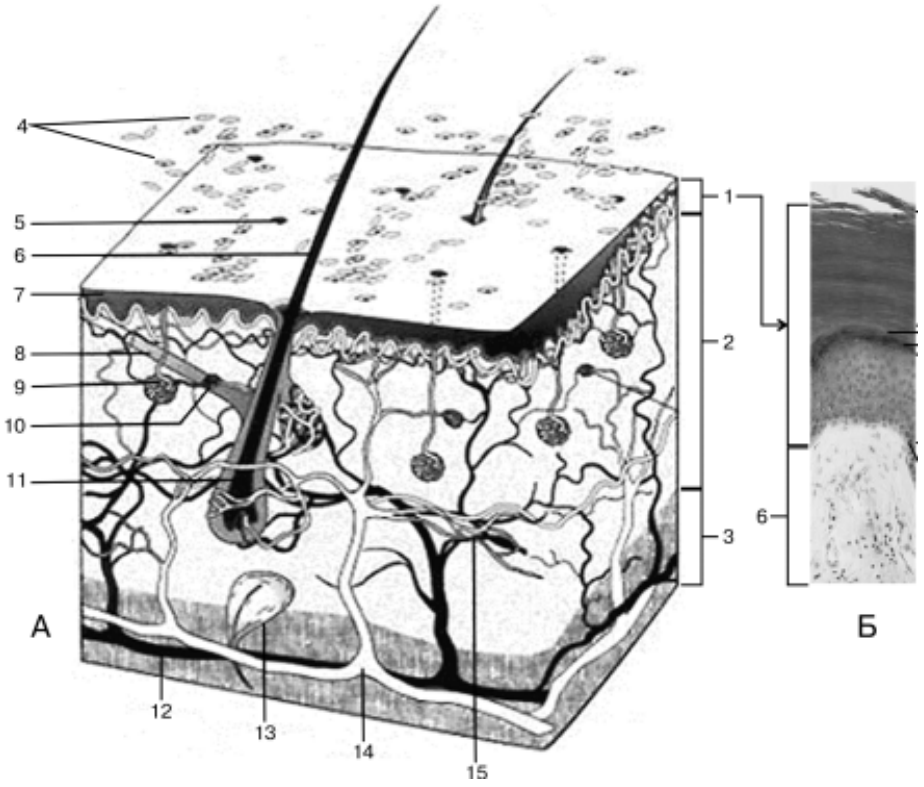


Рис. 10.2. Структура шкіри людини.
А. Шкіра: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – підшкірна сполучна (жирова) тканина, 4 – відпалі клітини епідермісу, 5 – отвір потової залози, 6 – волосина, 7 – сосочкові петлі, 8 – м'яз-еректор, 9 – потова залоза, 10 – артеріо-венозний анастомоз, 11 – фолікул волосини, 12 – вена, 13 – тільце Пачіні, 14 – артерія, 15 — нервові сплетіння;
Б. Епідерміс: 1 – роговий шар, 2 – блискучий шар, 3 – зернистий шар, 4 – шипуватий шар, 5 – базальний шар

Променеві реакції шкіри за тяжкістю поділяють на три ступені:

· I ступінь – *еритема*;

· II ступінь – *сухий епідерміт*;

· III ступінь – *вологий епідерміт*.

До ***ранніх*** променевих ушкоджень шкіри відносять: *гострий променевий дерматит* і *ранню променеву виразку* (*гострий виразковий дерматит*), а до ***пізніх***: *атрофічний* або *гіпертрофічний дерматит*; *променевий фіброз шкіри та підшкірної основи*; *пізню променеву виразку* і *променевий рак* (малігнізація променевого ушкодження).

Певною мірою останні чотири типи ушкоджень шкіри можна розглядати і як різні ступені тяжкості одного патологічного стану – *пізнього променевого ушкодження*, оскільки пізня променева виразка обов'язково оточена окрайком фіброзу шкіри упереміж із ділянками атрофічного і/чи гіпертрофічного дерматиту, а в глибині тканин під нею – фіброзом підшкірної клітковини, дистрофічними змінами в м'язах і кістках з ділянками некрозу в останніх. Крім того, процес розвитку пізньої променевої виразки зазвичай розпочинається з появи на ураженій шкірі ознак атрофічного і/чи гіпертрофічного дерматиту, який, поступово прогресуючи, трансформується через укривання ділянки ураження дрібними ерозіями з наступним злиттям їх у виразку.

Фактори ризику променевих ушкоджень шкіри можуть бути *зовнішніми* та *внутрішніми*.

Зовнішні фактори ризику ушкоджень шкіри за променевої терапії злоякісних пухлин:

· великі поля опромінення;

· мала кількість полів опромінення за великої сумарної дози;

· накладення або перетинання полів опромінення;

· зміна рельєфу тіла над пухлиною в процесі променевої терапії;

· відсутність обліку розподілу поглинутої дози;

· неврахування опромінення шкіри зворотним розсіюванням та дози на виході струменя при опромінюванні протилежними полями;

· повторні курси променевої терапії.

Променеве лікування пухлин, розташованих над кісткою, широке хірургічне втручання, травми, опіки, розчісування, механічні ушкодження у зоні опромінення, важке фізичне навантаження, перегрівання або переохолодження, застосування подразнюючих медикаментів у ділянках опромінення, фізіотерапевтичні процедури, ультрафіолетове опромінення, недоліки гігієнічного догляду – це все також зовнішні чинники ризику ушкоджень шкіри.

Внутрішні фактори ризику ушкоджень шкіри за променевої терапії злоякісних пухлин:

· підвищена індивідуальна радіочутливість;

· молодий або старечий вік;

· підвищена радіочутливість опромінюваної зони (пахвова, піхвова, надключична, підключична та ін.);

· хронічні запальні процеси;
· алергія будь-якого походження, шкірні захворювання;
· ожиріння;
· виснаження;
· ендокринні захворювання (цукровий діабет, адисонова хвороба, хвороби щитовидної залози з порушенням її функції);
· захворювання серцево-судинної системи (гіпотензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність);
· захворювання нирок;
· анемія;
· зневоднення;
· порушення периферичного кровообігу;
· сплутана свідомість (психічні захворювання).

Клінічна картина *місцевих променевих ушкоджень* шкіри залежить як від поглинутої дози, енергії і виду випромінення, так і площі й локалізації ураження. Найтяжчі ураження, що захоплюють разом зі шкірою підшкірну клітковину та інші глибші анатомічні структури, виникають за опромінення фотонним випромінюванням. Бета-частинки майже повністю поглинаються зроговілим шаром епідермісу, тому вони можуть викликати хоч і просторі, але неглибокі ушкодження.

Патогенез місцевих променевих ушкоджень складний. Він є сумою процесів ушкодження і відновлення у клітинах епідермісу, дерми, придатків шкіри (волосяних фолікулів, сальних і потових залоз), у судинній системі дерми і м'язів, кісток, суглобів, внутрішніх органів. Унаслідок різної радіочутливості окремих органів і тканин їх ушкодження виникають не одночасно, після латентного періоду різної тривалості.

Патогенез *раннього променевого ушкодження* характеризується особливою трифазною запальною реакцією, тяжкість якої залежить від інтенсивності впливу та низки внутрішніх факторів. На ранній стадії починають вивільнятися вазоактивні аміни, тоді як дві останні фази є результатом деструктивних процесів у стінках капілярів і змін судин та мікроциркуляції.

У механізмі розвитку *пізніх променевих ушкоджень* головне значення має пошкодження судин, викликане порушенням їхньої проникності та мікроциркуляції. Плазматичне просотування й фібриноїдний некроз стінок судин, обтурація їх просвітку призводять до розвитку гіпоксії. Найбільш

чутливі до дії радіації базальні клітини епідермісу, епітелій волосяних фолікулів, ендотеліальні клітини капілярів, рухомі клітини сполучної тканини і епітеліальні клітини потових залоз. Потові, сальні залози, волосяні фолікули повністю руйнуються при рівні опромінення в діапазоні від 12 до 24 Гр. Зміна функції фібробласту скорочує виробництво колагену і організація матриксу значно утруднюється. Ці зміни супроводжуються порушенням трофіки, розвитком дистрофічних та деструктивних процесів ішемічного ушкодження у тканинах з переходом у фіброз або променеву виразку, іноді – променевий рак.

Процес пострадіаційного відновлення променевого ушкодження порівнюють із репаративною регенерацією, яка відбувається на багатьох рівнях: клітини, тканини, органа, організму в цілому. Тому цей процес залежить від фізіологічного стану останнього, гормонального фону і багатьох інших умов. Врахування особливостей дозового розподілу опромінення і правильне застосування методик променевої терапії дозволяють опромінювати шкіру в сумарній експозиційній дозі від 50 до 70 Гр за 3–4 тижні без ризику променевого ушкодження.

Гострий променевий дерматит

Гострий променевий дерматит має кілька характерних стадій:

· первинної еритеми,
· латентного періоду,
· розпалу,
· розрішення і
· наслідків.

Слід розрізняти *епідерміт* як прояв променевої реакції шкіри, який може минути самостійно, без серйозного лікування, і ураження шкіри – *дерматит*, або *променевий опік шкіри*, що виникає при опромінюванні в дозі від 30 до 50 Гр. При цьому на гіперемованих набряклих ділянках шкіри з'являються пухирі із серозним або серозно-гнійним вмістом, свербіж і біль. Пухирі тріскаються, і оголюється ерозована поверхня. Зазвичай вона вкрита кіркою, під якою загоювання відбувається дуже повільно (від 2 до 3 місяців і більше). Згодом шкіра на місці вологого дерматиту стає атрофічною, сухою, з чергуванням ділянок де- чи гіперпігментації, розвитком ангіектазій та індуративного набряку.

Рання променева виразка

Рання променева виразка – гостре променеве ушкодження шкіри. На опроміненій ділянці шкіри виникають свербіж і різка болісність, з'являються почервоніння, запальний набряк і пухирі із серозним виділенням. Після розриву пухирів відкриваються виразково-некротичні ділянки, утворення яких супроводжується підсиленням болю, загальним нездужанням, підвищенням температури тіла, розладами сну, зниженням апетиту, головним болем. Краї виразково-некротичної ділянки набряклі, гіперемовані, нечіткі, оточені набряклою шкірою, з явищами сухого і вологого дерматиту. В центрі осередку утворюється струп брудно-сірого кольору. Некротичні маси тужавої консистенції, не відділяються від навколишніх тканин. Епітелізація під струпом відбувається повільно – іноді роками. Шкіра в зоні опромінення рубцево змінена, атрофічна, з порушеним забарвленням і телеангіектазіями.

При гістологічному дослідженні променевих виразок виявляється некроз епідермісу й верхнього шару дерми, огрубіння і фрагментація аргірофільних волокон. Колагенові волокна дерми набухають, стають гомогенними, втрачають структурність. Розвивається ендартеріїт з гіалінозом стінок артеріол і розволокненням шарів стінки великих судин зі звуженням і облітерацією просвіту. Гинуть клітини шкіри, і дерма заміщується фіброзною тканиною. В ділянках шкіри навколо виразки виявляються гіперкератоз і гіпертрофія покривного епітелію з осередковою круглоклітинною інфільтрацією дерми, атрофією придатків, дистрофією і дегенерацією нервово-рецепторного апарату. Нервові волокна фрагментуються, забарвлюються нерівномірно. Розвивається периневрит з напливами нейроплазми і розпадом нервових фібрил.

У нечіткій демаркаційній лінії променевої виразки умовно виділяють три зони мікроархітектоніки судинного русла:

перша – грануляційна тканина з розвинутою мережею капілярів і уповільненим кровотоком;

друга –представлена дрібними артеріями і венами з артеріо-венозними шунтами між ними, наявність яких спричиняє відведення крові з артеріол у вени, минаючи капілярне русло. Ефект шунтування на рівні дрібних артерій призводить до виникнення венозного застою і, отже, гіпоксії тканин. У пізні терміни (від 8 до12 місяців) після опромінення у променевій виразці видно упереміж новоутворені судини й ті, що існували раніше.

Для третьої судинної зони характерне збіднення капілярного русла, розвиток телеангіектазій, звивистих судин, відсутність їх звужування до периферії, поява чоткоподібних здуттів. Окрайкові зони виразки майже повністю аваскулярні. Такі зміни судин спричиняють некроз шкіри та навколишніх м'яких тканин і розвиток склерозу підшкірної основи.

Атрофічний чи гіпертрофічний дерматит

Ще 1929 року було встановлено толерантну дозу хронічного опромінення шкіри рук у 0,2 Р на добу. При більших дозах спостерігалися характерні ознаки ураження: сухість, гіперкератоз, тріщини на нігтьових фалангах, однорідна або плямиста пігментація, телеангіектазії, згладженість папілярних ліній. Незначні травми такої шкіри могли завершитися розвитком хронічних виразок чи навіть пізнім обмеженим некрозом.

Атрофічний чи гіпертрофічний дерматит характеризується підвищеною чутливістю ураженої шкіри до будь-яких зовнішніх впливів. Проявляється частіше за все у вигляді сухості шкіри внаслідок атрофії її придатків. Часто виникають тріщини, які супроводжуються свербежем і гіперестезією. Уражені ділянки шкіри гіперпігментовані вперемеж з депігментованими. При ураженні шкіри кисті нігті стають ламкими, матовими, поцяткованими поперечними чи поздовжніми смужками й борознами.

Променевий фіброз шкіри та підшкірної клітковини

Променевий фіброз шкіри та підшкірної клітковини виникає через 4–6 місяців по опроміненні. Шкіра поступово стовщується і разом із підшкірною клітковиною стає дерев'янистою і болісною. Характерні вдавлення, гіперпігментація та телеангіектезії. Основним патогенетичним фактором променевого фіброзу є лімфостаз та фіброз шкіри і підшкірної клітковини.

Хронічна променева виразка

Ушкодження виникає на опроміненій ділянці шкіри в терміни від 6 місяців до кількох років. Задовго до його виникнення з'являються гіперпігментація, свербіж, телеангіектазії, осередки ерозії шкіри, які з часом вкриваються великопластинчастими лусочками, спаяними з підлеглими тканинами. В подальшому формується кірка, що поступово стає багатошаровою у вигляді струпа. Зазвичай, кірка зберігається протягом багатьох місяців без тенденції до відділення. У процесі лікування кірка відділяється, відкривається дно виразки, вкрите некротичними масами жовтувато-білого кольо-

ру, а в центральній частині – сірувато-брудними. Краї виразки різного ступеня щільності, валикоподібні, горбисті. Навколо виразки, як правило, шкіра також значно ущільнена, часто дерев'яниста, ділянки гіперестезії чергуються з анестезією. Зазвичай виразково-некротичний процес, почавшись, має тенденцію до поширення як углиб, так і вшир. При променевих виразках характерним симптомом є біль, часто нестерпний, гнітюче відчуття паління. Крім болю хворим завдає страждань також свербіж, інколи нестерпний, пульсуючий, який викликає розлади сну, та інколи зовсім невгамовний медикаментозною терапією. У більшості хворих при ранніх і пізніх променевих ушкодженнях навколо виразок розвивається паратравматична екзема (набряк, гіперемія, везикуляція, намокання), причому в деяких з них екзема супроводжується висипами (алергідами) на значному віддаленні від основного осередку.

Променеві ушкодження слизових

Ураження слизових за перебігом, патофізіологією і формами значною мірою подібні до уражень шкіри. За анатомічними ділянками слизових їх ураження мають відповідні назви: риніт, стоматит, езофагіт, цистит, проктит тощо.

Променеві ушкодження вуха, гортані і глотки

Пізнім ускладненням РТ може бути ушкодження вушного равлика і/або акустичного нерва, що спричиняє нейросенсорну приглухуватість з погіршенням якості життя.

ПТ є основним методом лікування пухлин верхнього аеродигестивного тракту, що дозволяє збереження гортані. Оскільки головною метою збереження гортані є утримання мовлення і ковтання, ПТ-індуковані дисфункції гортані можуть завадити цьому.

Дисфагія є звичною після хемопроменевої терапії (ХПТ) раку голови і шиї. Після інтенсивної ХПТ може розвинутися також аспіраційна пневмонія, пов'язана з дисфагією. Лікування тільки ПТ в цьому має значні переваги.

Набряк гортані може бути оціненим за допомогою фіброларингоскопії.

Голосова функція об'єктивно може бути оцінена за допомогою інструментів (наприклад, відеостробоскопії, для прямої візуалізації, щоб оцінити надгортанну активність, рухомість краю голосової складки, амплітуду, фазову симетрію і замикання голосової щілини, аеродинамічні вимірювання часу фонації) або обстеження отоларингологом. Суб'єктивні оцінки можуть

бути зроблені з використанням анкет пацієнтів, орієнтованих на оцінку голосу, прийом їжі, мовлення і соціальні функції.

Дослідження показали хороший результат для голосу після ПТ з приводу раку гортані стадії Т1 (зазвичай від 60 до 66 Гр без ХТ). Місцевопоширений рак гортані часто викликає мовну дисфункцію, яка може не поліпшитися, навіть якщо рак був ліквідований. На противагу цьому ПТ без ХТ, доставлена малими полями при раку голосової щілини гортані стадії Т1, зазвичай, зберігає чудову якість голосу. Доцільно обмежувати середню дозу на незалучену гортань від 40 до 45 Гр і обмежувати максимальну дозу від <63 до 66 Гр, якщо це можливо, в залежності від ступеня пухлини.

Об'єктивна інструментальна оцінка дисфагії включає та езофагографію з ковтанням завису барію для візуалізації ротової, глоткової і стравохідної фаз ковтання. Додаткові інструментальні оцінки включають манометрію і функціональну ендоскопічну оцінку ковтання.

Гортано-глоткові розлади, що призводять до пізньої дисфагії і аспірації, не є специфічними і можуть спричинятися набряком і/або фіброзом різних структур. Аспірація спостерігається, коли середня доза на глотковий жом була >60 Гр, а обмеження дози <60 Гр на надгортанні ділянки, гортань і верхній стравохідний сфінктер знижує ризик аспірації.

Наявні дані припускають, що зведення до мінімуму опромінення об'єму глоткового жома і гортані дозами — 60 Гр і скорочення, коли це можливо, рівня опромінення до 50 Гр зниженує ризик дисфагії/аспірації. В деяких випадках таке щадне опромінення може бути досягнутим без шкоди для мішені.

Променеві ушкодження легенів і грудної клітки

Гострим раннім ушкодженням легені є *променевий пульмоніт* різної тяжкості.

Гостре ураження може стати хронічним з поступовим розвитком *фіброзування* легеневих тканинних структур.

За шкалою RTOG (Американська онкологічна група з радіотерапії) гострі радіаційні ураження легень за ступенем тяжкості поділяються таким чином:

0 – будь-які ознаки ураження відсутні;

1 – слабкий сухий кашель чи задишка при навантаженні;

2 – постійний кашель, для вгамування якого необхідні наркотичні засоби, задишка при мінімальному зусиллі, але не у спокої;

3 – кашель не вгамовується наркотичними засобами, задишка в спокої; радіологічні ознаки гострого пульмоніту, необхідність кисневої терапії;

4 – виражена дихальна недостатність, необхідність тривалої кисневої терапії або ж штучної вентиляції легень.

Залежно від дози і обсягу опроміненої тканини гострий пульмоніт розвивається через 2–6 місяців після опромінення. За тотального опромінення толерантна доза становить не більше 10 Гр, а при опроміненні тільки середостіння на суміжні ділянки легень доза не повинна перевищувати 30 Гр.

Клінічно значимий симптоматичний радіаційний пневмоніт (РП) зустрічається приблизно у 5–50%, 5–10% і 1–5% пацієнтів, опромінених за раку легені, медіастинальних лімфовузлів і груді, відповідно, і є найбільш поширеним клінічним ускладненням у цих пацієнтів. Ризик РП в деяких випадках змушує обмежувати доставлену дозу і, таким чином, ускладнювати контроль над пухлиною. Велика частина пацієнтів має субклінічні ПТ-індуковані ушкодження (наприклад, скорочення формальних тестів функції легенів і/або радіологічні зміни), які можуть бути хронічними і зменшувати резерви пацієнта, викликаючи кардіопульмональний стрес.

Цікаво відзначити, що курці мають значно менший ризик розвитку радіопульмоніту.

Радіаційний пневмоніт має відносно високу чутливість до величини фракції; найкраща фракційна доза становить 0,9 Гр, а верхня межа для легеневого фіброзу становить 3,5 Гр.

Неоднорідне опромінення обох легень відбувається при тотальному опроміненні всього тіла для трансплантації стовбурових клітин, опроміненні півтіла при дифузних метастазах і загальному опроміненні легень для профілактики або лікування легеневих метастазів різних злоякісних пухлин. Розвиток РП у цих умовах є фатальною ознакою у 80% пацієнтів.

Стереотаксична ПТ тіла зазвичай включає в себе 1–5 великих фракцій від 14 до 30 Гр протягом 5–20 днів. Обсяги тканин опромінення високими дозами невеликі, і градієнти дози, зазвичай, рівномірно круті, зводячи до мінімуму дозу опромінення оточуючих критичних структур. РП порівняно рідкий після СТПТТ, зазвичай, становить <10 %.

У пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів доцільно обмежувати сумарну дозу на легені до 20–23 Гр, щоб ризик РП був – 20%. Обмеження дози на центральні дихальні шляхи до – 80 Гр може зменшити ризик бронхіальної стриктури.

Органозбережне лікування раку груді (ОЗЛРГ) стало стандартом лікування на ранній стадії пухлини. Післяопераційна ПТ значно знижує частоту місцевих рецидивів. *Облітеративний бронхіоліт організаційна пневмонія* (ОБОП) – синдром, відомий як ушкодження легенів, що відбувається після ПТ груді. Він характеризується інфільтратами легень у межах ділянки опромінювання. Радіаційний синдром ОБОП відрізняється від РП, який зазвичай відбувається незабаром після завершення ПТ і, як правило, в обмеженому опроміненому осередку. Радіаційний синдром ОБОП після ОЗЛРГ буває рідко, але вимагає лікування протягом тривалого періоду стероїдами, побічні ефекти яких призводять до ускладнень. Вік понад 50 років і одночасна ендокринна терапія можуть сприяти розвитку радіаційного синдрому ОБОП після ОЗЛРГ. Лікарі повинні уважно опікувати пацієнтів, що отримали ОЗЛРГ, особливо у віці понад 50 років, і одночасно приймали лікування гормонами під час ПТ.

М'якотканинні фіброзні маси виявляються у стінці грудної клітки в 2,4% лікованих СТПТТ. Термін появи фіброзу у хворих, опромінюваних у дозі 62,5 Гр за п'ять фракцій, становить 3–21 місяць після лікування, а у хворих, яким пухлини опромінювали в дозі 48 Гр за чотири фракції, виникає через 15–36 місяців після РТ. Біопсія через 16–38 місяців після опромінення в усіх випадках виявляє тільки доброякісні фіброзні зміни м'яких тканин.

Променеві ушкодження серця і великих судин

Толерантна доза для *міокарда і перикарда* становить приблизно 40 Гр, але в деяких випадках опромінення такого рівня викликає міокардіодистрофію. Після протрагованого опромінення в дозі 60 Гр велика ймовірність розвитку міокардіофіброзу, який погіршує скоротливу здатність міокарда і поглиблює прояви стенокардії. Також зустрічаються блокада пучка Гіса і перевантаження правого передсердя. Все це з високою ймовірністю може завершитися тяжким інфарктом міокарда.

Терапевтичне опромінення середостіння може викликати різні серцево-судинні ускладнення, зокрема перикардит, фіброз міокарда, ішемічну хворобу серця, патологію клапанів і порушення провідності. За останні 30 років методи променевої терапії забезпечили можливість значно знизити дозу і обсяг радіаційного опромінення серця. Краще зберігається цими методами систолічна функція серця, але ризики ускладнень залишаються.

Радіаційно-пов'язані захворювання серця спостерігаються в пацієнтів, лікованих від ЛГ, раку грудної залози і раку легенів. Гостре ураження, що часто проявляється у вигляді перикардиту, як правило, короткочасне, але може стати хронічним. Пізні ураження, що часто проявляються застійною серцевою недостатністю (ЗСН), ішемічною хворобою серця (ІХС) або інфарктом міокарда (ІМ) по кількох місяцях і навіть кількох роках після ПТ, є клінічно більш значущими. У деяких умовах ПТ-індуковані хвороби серця «компенсують» поліпшення виживаності від раку. Наприклад, основною причиною смертності серед довгостроково живих після ПТ-лікування ЛГ є серцево-судинна смерть.

Критичними факторами в генезі радіаційно-індукованих хвороб серця після ПТ раку груді є об'єм серця, що піддається опроміненню, і доза опромінення цього об'єму. Старі схеми ПТ після мастектомії включали опромінювання відносно великих об'ємів серця і до того ж у високих дозах. Вважалося, що для забезпечення ефективного лікування необхідно опромінювати іпсилатеральні інтраторакаьні лімфовузли як частину великого L-подібного поля, так званої «хокейної ключки».

Наразі метод «ключки» замінений тангенційними полями і відмовою від опромінення внутрігрудних лімфовузлів у цілому. Безпека опромінення стінки грудної клітки також поліпшена за рахунок розробки плану лікування на основі КТ, яка поліпшує візуалізацію серця і тим сприяє вибору полів ПТ, які зводять до мінімуму опромінення серця і стінки грудної клітки.

Латентний період ПТ-асоційованих серцевих шкідливих ефектів варіює від місяця (перикардит) до десятиліть (ІХС, ІМ). Найбільш клінічно значимими є ЗСН, ІХС та ІМ і серцева смерть. Більш поширені субклінічні ураження, які виявляються в 50% хворих.

Пізнє перикардіальне ураження може проявлятися через кілька місяців чи кілька років після ПТ. Воно включає перикардит і хронічний перикардіальний випіт, який зазвичай буває безсимптомним. Хоча більшість випадків розрішуються спонтанно, приблизно у 20% випадків ураження переходить в хронічну форму або констриктивний перикардит, що може потребувати перикардектомії.

Докази зв'язку ішемічної хвороби серця з ПТ походять від клінічних досліджень серцевої хворобливості після ПТ раку груді. Довгострокові клінічні спостереження за жінками, яким після лівобічної мастектомії проводили ад'ювантну ПТ і ПТ інтраторакальних вузлів, показали підвищення ризику серцевої смертності в 2,5 рази. Спостерігається також збільшення

ІХС або несмертельного ІМ у жінок після лівобічної мастектомії з ПТ порівняно з правобічною мастектомією з чи без ПТ.

Надлишкова смертність від гострого інфаркту міокарда після опромінення середостіння становить 2,5–3,2. Підвищений ризик значний протягом перших 5 років**.** Середній інтервал до ІМ становить 10,3 року.

У пацієнтів з ЛГ клапанні порушення включають клапанну недостатність і стеноз, причому перша частіша і менш клінічно значуща. Частота недостатності мітрального клапана становить 16–40%. У хворих на ЛГ після мантійної ПТ в середній дозі 43 Гр відмічається багатократне збільшення ризику недостатності аортального клапана.

Для виявлення ознак ураження в безсимптомному періоді рекомендується високого розрізнення КТ-коронарографія. Зазвичай виявляються ураження дифузного характеру артерій з можливими ділянками стенозу м'якими бляшками. Кількість кальцифікатів у стінках коронарних артерій опромінюваних, зазвичай, значно вища, ніж в осіб тієї ж вікової групи загальної популяції. При наявності більш значних звапнень рекомендуються додаткові тести, зокрема селективна коронарографія.

Променеві ушкодження груді

Опромінення грудної залози, особливо ділянки ареоли і соска навіть у дозі 10 Гр у дівчаток препубертатного віку доволі часто ускладнюється її гіпоплазією.

Ефективні способи лікування раку грудної залози призвели до значного збільшення числа довгостроково живих пацієнтів. Багато з цих жінок, проте, повинні пристосовуватися до непередбачуваних ускладнень лікування. Одним з них, відносно вивченим, є лімфедема іпсилатеральної руки.

Загально лімфедема може статися в будь-якій ділянці тіла, де була порушена лімфатична система внаслідок хірургічного втручання чи променевої терапії. Порушення циркуляції лімфи призводить до накопичення лімфатичної рідини в інтерстиції, викликаючи набряк, біль і втрату чутливості. Найкраще лімфедема вивчена як шкідливий ефект, вторинний по відношенню до лікування раку грудної залози з повним висічення пахвових вузлів і опроміненням пахви. Істотними кофакторами ризику розвитку лімфедеми є ожиріння, целюліт, інфекції, повне висічення пахвових вузлів і опромінення. Для запобігання лімфедемі хірургія має базуватися на біопсії сторожового лімфовузла для жінок з негативними пахвовими вузлами.

Променеві ушкодження щитоподібної залози

Паренхіматозні клітини щитоподібної залози радіорезистентні. Їхня інтерфазна загибель відбувається після опромінення в діапазоні доз від 50 до 100 Гр з подальшим розвитком атрофії і гіпотиреозу.

Опромінення шиї в дозах понад 20 Гр викликає різного ступеня зниження функції щитоподібної і паращитоподібної залоз, що потребує замісної терапії. У третини дітей з гіпотиреозом після опромінення згодом може відбутися спонтанне відновлення функції залози. Інші діти змушені отримувати замісну терапію препаратами тиреоїдину, що надто необхідно не тільки для підтримки рівня гормону у крові, але й зупинки гіперпродукції тиротропного гормону, який стимулює збільшення залози. Серйозні ендокринні розлади виникають також по опроміненні гіпофіза і гіпоталамічної ділянки мозку в дозах 50 Гр чи більше.

Променеві ушкодження центральної нервової системи

Толерантна доза для головного і спинного мозку не перевищує 40 Гр. Порогова доза розвитку променевого некрозу *головного мозку* становить 55 Гр. Ризик розвитку некрозу зростає при зменшенні кількості фракцій. Таке ураження мозку після його тотального опромінення розвивається поступово. Процес може повністю завершитися через кілька місяців або років. В основі розвитку некрозу лежить променева демієлінізація мозку і ушкодження судин. Радіаційний некроз мозку зазвичай відбувається в трьох різних клінічних ситуаціях, а саме, при променевій терапії пухлин голови і шиї, внутрічерепних первинних пухлин і стереотаксичній променевій терапії (зокрема радіохірургії) метастазів у головний мозок. Диференціальна діагностика некрозу мозку і рецидиву пухлини становить складну і відповідальну задачу, особливо якщо залишкова пухлина змішується з радіаційним некрозом. Для розв'язання задачі застосовується перфузійна МРТ і позитронно-емісійна томографія.

Рівні терапевтичних доз для пухлин ЦНС і голови та шиї часто обмежені радіаційною толерантністю зорового апарату. Порушення зору внаслідок радіаційно-індукованої зорової невропатії рідкісні, але інвалідувальні. Зазвичай вони проявляються безболісною швидкою втратою зору. Пошкодження зорового нерва призводить до монокулярної втрати зору, за винятком, якщо це відбувається в безпосередній близькості від зорового перехрестя. Травма всього перехрестя може викликати двобічну втрату зору.

Важкі ПТ-індуковані травми ЦНС проявляються через місяці або роки. Рецидиви пухлини і симптоми інших захворювань утрудняють діагностику. Встановлення ПТ-індукованої травми ЦНС є складним завданням, оскільки частота їх низька, а виживаність пацієнтів короткочасна. У пацієнтів з пухлинами мозку буває важко диференцієвати сторонній ефект і прогресування хвороби.

Органічні ураження ЦНС (лейкоенцефалопатія з інтракраніальними кальцифікаціями) інколи виникають після повторних опромінень мозку, особливо в поєднанні із введенням цитостатиків. Проте навіть при відсутності грубих органічних ушкоджень ЦНС у частини хворих після краніального опромінення можуть розвинутися неврологічні ускладнення (проблеми в навчанні, психологічні наслідки). Затримка інтелектуального розвитку стає наслідком опромінення мозку дитини у високих дозах при лейкозах, причому чим молодша дитина, тим серйозніші наслідки. Тому введені вікові обмеження для краніальних опромінень: діти віком до 2 років отримують менші дози променевої терапії при лейкеміях, а при пухлинах головного мозку дітям віком до 3 років променева терапія не проводиться взагалі.

Перевищення толерантної дози 40 Гр для спинного мозку після локального опромінення в межах 3 хребців може викликати променевий мієліт в термін від 6 місяців до 2 років по опроміненні з неврологічними розладами різного ступеня тяжкості.

Окремі сегменти спинного мозку можуть підпадати під опромінення при ПТ злоякісних пухлин шиї, грудної клітки, живота і таза. Крім того, в онкологічних хворих часто зустрічаються метастатичні ураження хребців, які вимагають ПТ. Радіаційно-індуковане ушкодження спинного мозку (мієлопатія) може бути дуже серйозним, супроводжуватися болем, парестезією, сенсорними дефіцитами, паралічем, синдромом Броун-Секара, функціональними розладами кишечника і сечового міхура (нетримання сечі). Діагноз мієлопатії грунтується на появі саме таких ознак і підтверджується МРТ. Радіаційна мієлопатія рідко зустрічається раніше ніж через 6 місяців по завершенні ПТ, а в більшості випадків з'являється протягом 3 років. У деяких ситуаціях ПТ-індукована мієлопатія може бути помилково прийнята за рецидив пухлини. В цій проблемі необхідно скористатися МРТ.

Променеві ушкодження органів травного тракту

Опромінення *слинних залоз* спричиняє значне, але відновне пригнічення їх функції після опромінення вже в дозі від 5 до 7 Гр. Незворотну абляцію паренхімальних елементів залози викликають дози вищі ніж 25–30 Гр.

При ПТ пухлин голови та шиї часто опромінюються також привушні, підщелепні і дрібні слинні залози. Зниження функції слинних залоз є частим ускладненням, яке знижує якість життя пацієнта. Неадекватна функція слинних залоз (ксеростомія) призводить до кількох проблем, зокрема поганої гігієни порожнини рота, схильності до інфекції порожнини рота, порушення сну, болей та труднощів жування і ковтання. Стимуляція продукції слини значною мірою (60–70% від загальної кількості) забезпечується з привушних залоз із балансом також з інших. Нестимульована продукція слини забезпечується перш за все підщелепними і під'язиковими залозами і численними дрібними залозами.

Сухість у роті може бути визначена за симптомами (наприклад, відчуття сухості) або кількісно. Об'єктивні критерії включають в себе вимірювання продукції слини у стані спокою або стимуляції. Кількісно функція слинних залоз оцінюється шляхом прохання пацієнту виробити стільки слини, наскільки можливо протягом певного періоду (зазвичай 5 хв). Ступінь 4 ксеростомії визначається як об'єктивне скорочення на 75% від початкової функції слинних залоз. Функція часто поступово відновлюється протягом приблизно 2 років, якщо радіаційне пошкодження не надто тяжке. Збереження щонайменше однієї привушної залози може запобігати сухості в роті, а резерв однієї підщелепної залози також знижує ризик ксеростомії.

Мукозит порожнини рота (МПР) є поширеним шкідливим ускладненням майже у 80% дорослих пацієнтів і майже в 90% педіатричних пацієнтів, які отримували променеву терапію з приводу пухлин голови та шиї. Тяжкість МПР зазвичай оцінюється з використанням ВООЗ шкали оральної токсичності. Шкала ґрунтується на об'єктивних (еритема, виразки) і суб'єктивних (здатності ковтати, відчуття хворобливості ротової порожнини) критеріях. Крім підтримки гігієни рота використовують лікарські засоби, такі як протимікробні і протизапальні засоби, цитокіни. МПР часто призводить до тяжкого болю, що вимагає опіоїдних аналгетиків. Широко використовуються знеболюючі полоскання рота (лідокаїн і бензокаїн), але більшість пацієнтів потребують парентеральних засобів для досягнення адекватного гамування болю. У більшості пацієнтів, які отримують морфін, однак, не вдається досягти повного позбавлення болю, а деякі з них змушені припинити вживання опіоїдів через ускладнення, такі як сплутаність свідомості, седація, запор і пригнічення дихання.

Ознаки гострого *променевого езофагіту* при опроміненні шиї і середостіння в дозах до 40 Гр можуть з'явитися вже через 1–2 тижні. Але в таких випадках застосування симптоматичної терапії, як правило, виявляється достатнім, щоб відновити слизову стравоходу. Перевищення ж на стравохід дози в 45 Гр може завершитися розвитком його невідновної стриктури. Опромінення *стравоходу* в дозі 50 Гр і вище в 40–50% хворих завершується через 3–6 місяців стенозом просвітку. Підвищені дози стандартних фракціонованих режимів РТ і гіпофракціонована РТ можуть збільшувати ризики пізнього ураження стравоходу, особливо коли збільшується виживаність. Стриктура стравоходу часто вимагає періодичної дилятації, зазвичай, з хорошими результатами. Смерть, пов'язана з пізніми ураженнями стравоходу (наприклад, трахео-стравохідна нориця або перфорація стравоходу), констатована тільки у 0,4–1,0% хворих.

Толерантною дозою для *шлунка* є 30 Гр. Шлунок і тонка кишка часто супутньо опромінюються при розташуванні пухлини у верхніх відділах ШКТ, нижній частці легені чи заочеревинному просторі. Тонка кишка також супутньо опромінюється при ПТ ділянки таза.

Ушкодження епітеліального шару шлунка є основним чинником початку розвитку десквамації клітин слизової оболонки і ульцерації. Підсумковий результат визначається розвитком підслизового ендартеріїту і склерозу судин, що може призвести до появи виразок або звуження просвітку. Найчастіше ушкодження відбуваються в пацієнтів, які отримали дози більші ніж 50 Гр протягом 5 тижнів; зміни виявляються в період від 1 місяця до 2 років після ПТ. Симптоми хронічного радіаційного ураження шлунка можуть включати довгострокову диспепсію і виразки.

Виникнення ознак *гострого ентериту* залежить від об'єму опроміненого кишечника і дози. Променеві ушкодження *тонкої кишки* виникають у ранньому періоді після опромінення в дозах у діапазоні від 50 до 60 Гр у 60% випадків у вигляді атрофії слизової з порушенням всмоктування. В подальшому в значній частині випадків розвиваються діарея, формування нориць і стриктур, які завершуються гострою чи підгострою непрохідністю кишки. Пізні обструкції тонкої кишки відбуваються по кількох місяцях після ПТ. ПТ-індукований фіброз стінок кишечника може призвести до спайок, які обмежують рухливість кишечника і викликають динамічну непрохідність, що зазвичай вимагає термінової операції.

На додаток до непрохідності, пізні ураження тонкої кишки можуть бути у вигляді виразок, нориць, перфорації і кровотеч. Хоча більшість симптомів розрішуються протягом 3 років, пацієнти залишаються в небезпеці на невизначений термін. Пацієнти, які перехворіли від ранніх ускладнень, схильні до ризику майбутніх. Пізнім ефектом ПТ може бути ентеропатія на поживні речовини. Хронічне ураження тонкої кишки від ПТ може також проявлятися постійною діареєю.

Товста кишка доволі радіорезистентна: мінімальний ризик *ранніх променевих ушкоджень* виникає тільки за фракціонованого опромінення в дозі 45 Гр (а прямої кишки – в дозі 50 Гр). Ускладнення проявляються у вигляді тяжкої діареї, синдрому низької абсорбції, некротичного ураження слизової і підлеглих тканин, перфорацій. У пізні періоди відмічаються стенози і виразки прямої кишки, а також ректоміхурні нориці.

Пізня токсичність ободової кишки може набувати вигляд виразок і перфорації приблизно у 5% пацієнтів, які отримали СТПТ на метастази в печінку.

Ректальні ускладнення можуть виникати після ПТ раку прямої кишки і раку простати. Пізні ректальні ускладнення клінічно проявляються протягом 3–4 років після ПТ і можуть включати стриктури і зменшення ректальної ємності з малими і частими позивами. Ушкодження анального жому може призвести до його недостатності або стриктури. Ці хворобливості помітно впливають на якість життя.

Ректальні кровотечі в більшості випадків можуть самостійно розрішуватися, хоча пацієнтам краще призначити лікування протизапальними супозиторіями з антибіотиками чи ендоскопічну коагуляцію. У хворих із ендоскопічними ректальними аномаліями після ПТ найбільш імовірним діагнозом є радіаційне ураження, тому біопсія протипоказана, оскільки призведе через погане загоювання до хронічного проктиту, виразки чи навіть нориці з парапроктитом.

Ризик пізніх ускладнень ПТ підвищують цукровий діабет, геморой, запальні захворювання кишечника, похилий вік, андрогенна терапія і попередня абдомінальна хірургія.

Печінка – найменш резистентна до опромінення з усіх паренхіматозних органів травного тракту. Фракціоноване опромінення в дозі 30 Гр може спричинити її функціональну недостатність, навіть з асцитом, а при дозах вище ніж 30 Гр – радіаційний гепатит з тромбозом венул і капілярів.

Печінка часто одночасно опромінюється при РТ пухлин верхньої частини живота, правої нижньої частки легені, дистального відділу стравоходу або всього живота чи всього тіла.

Критеріями для несприятливих подій визначаються порушення функції печінки, жовтяниця, тремор, енцефалопатія або кома і смерть. Такі серйозні шкідливі події є рідкісними. Клінічно незначні минущі зниження КТ-щільності тканини печінки можна побачити через 2–3 місяці після фракціонованої РТ. Цю ознаку саму по собі не слід плутати з прогресією пухлини або незворотним пошкодженням печінки.

Радіорезистентність *підшлункової залози* становить 80 Гр фракціонованого опромінення. Альфа- і бета-клітини стійкі до дії радіації, і лише ураження судин може стати причиною вторинного фіброзу залози з порушенням функції.

Променеві ушкодження органів статевої системи

Променева терапія злоякісних пухлин органів малого таза може призвести до *статевих ускладнень*. В цілому, важкі пізні шкідливі ефекти мають місце приблизно у 10% пацієнтів, хворих на рак простати, сечового міхура або шийки матки.

Рак яєчка (РЯ) найбільш поширена злоякісна пухлина у чоловіків віком від 20 до 40 років. З огляду на зростання кількості молодих довгостроково живих після РЯ, оцінка наслідків лікування набуває більшого значення. Останнім часом встановлено підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань після лікування РЯ променевою терапією і/чи хемотерапією.

Опромінення *яєчок* навіть у високих дозах не спричиняє розвитку *імпотенції*, оскільки сполучна тканина радіорезистентна. Але в усіх інших випадках терапевтичного опромінення таза слід максимально ретельно забезпечувати захист яєчок навіть від розсіяного проміння, оскільки можливе зниження рівня тестостерону, оліго- й аспермії.

Сім'яники і яєчники, проте, є критичними органами за іншими ефектами радіації – розвитком стерильності й мутацій в наступних поколіннях, оскільки зародкові клітини високорадіочутливі. Доза навіть від 0,1 до 0,2 Гр викликає зниження рухомості сперматозоїдів, а після дози у 2–3 Гр настає *відновна стерилізація* зі значним зменшенням у спермі сперматозоїдів. Опромінення *яєчок* у дозі 5 Гр викликає *невідновну стерильність*.

Еректильна дисфункція (ЕД) є частим ускладненням ПТ раку передміхурової залози. Багато пацієнтів вибирають ПТ для клінічно локального раку простати, оскільки вважають, що може бути більш низький ризик розвитку ЕД у порівнянні з радикальною простатектомію (РП). Післялікувальна ЕД констатована приблизно у 24% пацієнтів, отримавших тільки брахітерапію, у 40% – після брахітерапії з дистанційною ПТ і у 45% – після тільки дистанційної ПТ. Приписувати ЕД одній тільки ПТ важко, оскільки еректильна функція слабне з віком, а інші загальні захворювання (наприклад, цукровий діабет) також можуть вносити свій вклад.

Порушення гіпоталамо-гіпофізно-яєчникової системи є добре дослідженим ускладненням черепного опромінення, що може призвести до аменореї та безпліддя. Радіаційні ушкодження можливі в гіпоталамусі і/або гіпофізі, в результаті яких настає порушення регуляції гормонального середовища, відповідального за тонку регуляцію менструального циклу і фертильності. Це гормональне середовище балансується переважно секрецією гонадотропін-рилізинг гормону (ГРГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізувального гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону і пролактину. Крім того, тазове опромінення може безпосередньо пошкоджувати матку, що унеможливлюватиме виношування плоду до повного терміну. Такі наслідки дії радіації для фертильності і вагітності мають мінімальний інтерес для тих пацієнтів, що знаходяться за межами репродуктивного віку. Проте, ці питання стають важливими для зростаючої кількості дітей і молодих дорослих, які пережили рак. Наприклад, за загальними оцінками, 70% педіатричних хворих і 90% пацієнтів з діагнозом пухлини Вільмса виживають протягом 5 років. Встановлено, що переважна більшість вилікуваних від раку молодих пацієнтів висловили бажання мати дітей і були стурбовані можливими ускладненнями лікування, стосовними вагітності й неонатальних наслідків.

Наразі в епоху поліпшення щадності нормальних тканин застосуванням нових технологій ПТ вкрай важливо оцінювати потенційні довгострокові наслідки ПТ, а також розуміти варіанти консультування таких пацієнтів щодо збереження фертильності й догляду за новонародженими.

Променеві ушкодження органів сечової системи

Нирки є органами ризику при РТ пухлин шлунково-кишкового тракту, гінекологічного раку, лімфом та сарком верхньої частини черева і заоче-

ревного простору і під час опромінення всього тіла чи нижнього напівопромінення. Частота РТ-асоційованого ушкодження нирок, ймовірно, занижена через довгий латентний період їх розвитку, і тому дисфункції нирок часто пов'язують з більш загальними чинниками.

Для нирок межі променевої толерантності при 5% ймовірності ускладнень протягом 5 років є 23 Гр для всього органа, 30 Гр для 2/3 його об'єму і 50 Гр для 1/3 об'єму.

Пізнє ураження (>18 місяців) характеризується доброякісною чи злоякісною гіпертензією, підвищеним рівнем креатиніну крові, анемією і ниркової недостатністю. Якщо будь-яких змін ниркової перфузії або клубочкової фільтрації не спостерігається протягом 2 років після РТ, у подальшому хронічна хворобливість малоймовірна. Радіаційна травма нирок може зменшувати резерви пацієнта спротиву виникненню ниркових проблем.

Через кілька місяців після загального фракційного опромінення нирки в дозі 23 Гр і вище у значної частини пацієнтів розвивається променевий нефрит, який супроводжується функціональною недостатністю нирки і артеріальною гіпертензією. Частина нефронів при цьому втрачається, а часткове відновлення функції нирки відбувається за рахунок гіпертрофії збережених.

Толерантна доза для сечового міхура знаходиться в діапазоні від 55 Гр до 60 Гр. Після опромінення у вищих дозах виникає променевий цистит, який зникає при проведенні відповідного лікування.

Променева терапія злоякісних пухлин органів малого таза може призвести до *сечових ускладнень*. В цілому, важкі пізні ефекти мають місце в ≤10% пацієнтів, хворих на рак простати, сечового міхура або шийки матки.

Симптоми, що супроводжують радіаційні ураження *сечового міхура*, можуть бути також проявами супутніх станів, таких як інфекції або старіння. Характер ускладнення залежить від режиму ПТ з хірургічним втручанням чи ХТ і локалізації пухлини. Довгострокові симптоми, пов'язані з опроміненням усього органа, включають дизурію, часті позиви, контрактури, спазми, зниження потоку і нетримання сечі. Симптоми локальних уражень включають гематурію, норицю, обструкцію, виразки і некроз.

Шийка сечового міхура і простатична ділянка уретри примикають або знаходяться в межах об'єму опромінення раку простати. Різниця між симптомами реакції сечового міхура і уретри не може бути надійно диференційована. Простата і простатична уретра, а не сечовий міхур, можуть ви-

кликати більшість симптомів радіаційного ураження. Протягом останнього десятиліття застосування конформних методів опромінювання, зокрема модульованої за інтенсивністю ПТ, дали можливість поставляти високі дози (≥70 Гр) до простати і, отже, до нижньої частини сечового міхура. За цих методів опромінення верхня частина сечового міхура знаходиться поза полем лікування. Але ділянка трикутника, яка знаходиться в безпосередній близькості до передміхурової залози, може отримати повну дозу.

Лікування високими дозами (>60 Гр) дистанційної ПТ місцево поширеного раку шийки матки призводить до високої хворобливості сечового міхура з несприятливим результатом. Тому використовується комбінація дистанційної ПТ і брахітерапії.

Променеві ушкодження сполучної тканини і кісток

Проявами променевих ушкоджень *сполучної тканини* можуть бути контрактури чи уповільнення загоювання ран. Ушкодження розвиваються через особливості відновлення її клітинного пулу надто повільно, тому вони можуть бути тільки пізніми. Дози, здатні викликати ушкодження сполучної тканини, перевищують 60 Гр.

Кісткова і хрящова тканини є досить резистентними в дорослих, але у дітей навіть доза локального опромінення в 1 Гр може викликати помітне сповільнення зростання. Особливо чутливі до дії радіації росткові зони кісток, і тому опромінення в дозі 10 Гр може спричинити істотну затримку зростання кісток у маленьких дітей.

Затримка зростання може бути наслідком і непрямої дії на зростаючі тканини через порушення гормональної регуляції при опроміненні гіпоталамо-гіпофізарної зони (зниження продукції соматотропного і тиреотропного гормонів). Визначальними чинниками ступеня затримки зростання є доза опромінення і вік дитини в період опромінення.

Опромінення кісток у дорослих призводить до пошкодження остеобластів із вторинною резорбцією кісткової матриці. Рентгенологічно кістка виглядає остеопенічною через приблизно 1 рік по опроміненні. По тому кістка відновлюється розвитком кісткової тканини на нерезорбованих трабекулах. На рентгенограмах по 2–3 роках кістки мають строкатий вигляд — ділянки остеопенії вперемеж з грубими трабекулами із ділянками фокально підвищеної щільності кісткової тканини. Такі ознаки часто називають радіаційним остеїтом. Ці зміни кісток схожі з картиною хвороби Педжета.

Диференціальна діагностика радіаційного остеїта включає радіаційно-індуковані саркоми й інфекції. При променевому остеїті ділянки ураження кісток відповідають полю опромінювання і виникають після ПТ значно раніше, ніж радіаційно-індуковані саркоми. Для радіаційно-індукованої саркоми кістки характерні асоційовані м'якотканинні маси, що є великою рідкістю для променевого остеїта. Якщо присутня деструкція кісткової тканини, мають бути розглянуті в першу чергу інфекція і рецидив злоякісної пухлини.

Наслідком локального опромінення може бути асиметрія обличчя при опроміненні орбіти за рабдоміосаркоми, асиметрія розвитку м'яких тканин і кістяка плечового пояса після опромінення шиї у високих дозах при лімфогранулематозі.

Відмічено порушення зростання зубів при опроміненні щелепи в дозах понад 24 Гр. Опромінення довгих трубчастих кісток при лікуванні саркоми Юінга викликає диспропорційний розвиток кінцівок і переломи кісток, особливо при попаданні в зону опромінення епіфізів. Асептичний некроз голівки стегна розвивається після опромінення в дозі 25 Гр, і з особливо високою ймовірністю у дітей віком до 4 років.

Опромінення з приводу лікування пухлини Вільмса може викликати атрофію м'язів із розвитком чи підсиленням розвитку сколіозу. Крім того, при опроміненні в дозі 20 Гр велика ймовірність затримки зростання хребта з подальшим диспропорційним розвитком.

У жінок з гінекологічним раком після променевої терапії особливо з використанням мегавольтного обладнання можуть виникати тазові *переломи виснаження*. За визначенням, переломи виснаження виникають при нормальному навантаженні на кістку, що має знижені мінералізацію і пружний опір. Переломи виснаження крижів можуть бути пов'язані з променевим остеопорозом, а також постменопаузою.

Серйозним пізнім ускладненням ПТ раку голови і шиї є остеорадіонекроз (ОРН) шийного відділу хребта, що вимагає хірургічного втручання. Ускладнення рідкісне. Використання МРТ дозволяє ідентифікувати шкідливий ефект.

Променеві гематологічні та імунні розлади

Як зазначалось вище, кровотворна система в організмі є найбільш чутливою до дії іонізивної радіації. Зміни у кровотворенні залежать не тільки

від дози, але й від об'єму опроміненого кісткового мозку. Найтяжчі, тривалі і стійкі порушення гемопоезу спостерігаються при променевому лікуванні лімфогранулематозу широкими полями в дозах понад 40 Гр. Особливо високий ризик тяжких гематологічних розладів при лікуванні злоякісних захворювань буває за поєднаної радіохемотерапії, тобто одночасного використання крім опромінювання цитостатичних лікарських засобів.

Опромінення селезінки при лімфогранулематозі чи нейробластомі в дозі понад 40 Гр призводить до розвитку гіпоспленізму, який може сприяти виникненню такого тяжкого ускладнення, як пневмококовий сепсис.

Синдром лізису пухлини

Синдром лізису пухлини (СЛП) може бути фатальним ускладненням протипухлинної терапії. Здебільшого це відбувається в масивних швидко зростаючих пухлинах, чутливих до лікування, — лімфомах і гострих лейкозах після хемотерапії. При ПТ буває, але рідко. Описані випадки СЛП під час ПТ раку легені, що вказує на наявність вкрай радіочутливих клітин у клітинному пулі пухлини.

Частина ІІІ. ДРУГІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

Другі злоякісні пухлини (ДЗП) є ще однією серйозною проблемою для довгостроково живих після лікування онкологічного захворювання. ДЗП можуть бути як пізніми наслідками лікування, так і результатом дії численних чинників, зокрема стилю життя, екологічного впливу, генетичної схильності (ДЗП у загальній популяції онкологічних хворих становлять 3,4 %, а в «мультиплекс»-родинах — 12,0 %), ген-генної взаємодії, гормонального фактора, віку тощо. Латентний період ДЗП коливається від 1 до 30 років.

Радіаційні і терапевтичні онкологи мають завжди брати до уваги, що іонізивне випромінення і цитостатики є відомими чинниками бластотрансформації клітин. Це означає, що необхідно зважувати величини доз цитостатиків і опромінення, особливо в ситуації лікування дітей. Зрозуміло, що таке зниження доз не може переходити межі, за якими виникне ризик втрати ефективності проведеного лікування. Стурбовані клініцисти бачуть розв'язання проблеми наступної неоплазми у виключенні ПТ із програм лікування лімфоми Годжкіна (ЛГ). Дехто пропонує клініцистам використовувати вік для корегування лікування, призначаючи дітям раннього віку терапію іншу ніж підліткам. Проте, було показано, що вік менший 12 років не є предиктором зростання ризику, отже така стратегія може бути неефективною. Інші дослідники пропонують виключати ПТ із протоколів для дівчаток-підлітків, яким необхідне опромінення грудної клітки. Але найчастіший підтип ЛГ, класична ЛГ, зазвичай проявляється ураженням середостіння і часто великого об'єму в дівчаток. Це саме та клінічна ситуація, за якої опромінення необхідне. Та все ж висловлюється надія, що використання в ризик-адаптованих протоколах якомога низьких доз і обмеження полів опромінення в більшості дітей з ЛГ буде знижувати ризик ДЗП.

Через ризик ДЗП важливо, щоб пацієнти, які отримали лікування онкологічного захворювання, і надалі були під наглядом скринінгу раку. Важливо також диференціювати ДЗП від рецидивів захворювання у вигляді пізніх метастазів у віддалені анатомічні ділянки.

Виживання після лікування дитячого раку за останні десятиріччя значно поліпшилось, і 75% лікованих дітей живуть як мінімум 5 років. Проте, довгочасно живі після дитячого чи юнацького раку, підвладні істотній додатковій смертності, рецидивам первинної хвороби і ДЗП. Вочевидь, що первинна злоякісна пухлина в дітей і підлітків є переважно наслідком особ-

ливостей геному захворівшої дитини, які, ймовірно, зберігаються і після лікування. Зважаючи на особливу чутливість тканин дитини до дії радіації і цитостатиків, логічно вважати, що юний вік може бути найголовнішим кофактором підвищеного ризику розвитку ДЗП. Зі збільшенням терміну виживання ризик смерті від ДЗП зменшується.

Юний вік під час встановлення діагнозу ЛГ є головним чинником ризику наступного раку груді. Після радіотерапії гліом зорових шляхів відмічається істотне підвищення ризику ДЗП нервової системи в пацієнтів з нейрофіброматозом I.

Істотний ризик розвитку ДЗП встановлено після лікування в дитинстві ретинобластоми, злоякісних пухлин кісток, сарком м'яких тканин і ембріональних пухлин.

Хворі на ЛГ – «найкращий постачальник» матеріалу для вивчення ризику ДЗП, оскільки виліковність ЛГ становить близько 90%. Надлишковий ризик розвитку в майбутньому ДЗП після ЛГ у дівчаток становить 107, а у хлопчат – тільки 30. До того ж у дівчаток майже весь ризик припадає на рак грудної залози. Аналогічно, ризик розвитку ДЗП після лікування ЛГ в дитинстві чоловіки мають у 18 разів більший, ніж очікуваний в загальній популяції, тоді як жінки – у 57 разів. Підвищений ризик раку груді після ЛГ ідентифіковано як серйозний наслідок у вилікуваних жінок.

Ризик ДЗП після негоджкінської лімфоми для всіх разом типів новоутворів збільшений в 1,3 разу, а для лейкемії і раку легені – у 8,8 і 1,6, відповідно.

Променевий рак шкіри – це малігнізація променевого ушкодження шкіри. Час від гострого опромінення до виникнення раку може становити від 5 до 60 років. При хронічному опромінюванні, яке спричинило врешті-решт хронічний дерматит чи виразку, злоякісна пухлина утворюється на тлі характерних гіперкератозних змін ушкодженої шкіри. Серед променевих пухлин шкіри переважає плоскоклітинний рак – 90% усіх випадків (з них 40% – зроговілий), а в 10% – інші форми раку. Дуже рідко на фоні променевого дерматиту виникає саркома.

Клінічно променеві пухлини шкіри являють собою різних розмірів занурені вглиб шкіри та підшкірної клітковини плями, місцями вкриті кірками, або зірчастої форми виразки з кіркою, що важко відділяється. Навколишня шкіра суха, густо пігментована, блискуча, атрофічна, малорухлива, позбавлена волосяного покриву.

Хворі на рак грудної залози, що довгочасно живі, мають ризик нового раку на 18% вище в порівнянні із загальним населенням. Другі солідні пухлини частіше виникають у молодих жінок, ніж у жінок у менопаузі. Ризик другого раку груді (контралатерального) становить 6 на 1000 жінок-років. Більш того, жінки, вилікувані від раку груді, мають більший ризик розвитку другого первинного раку в контралатеральній груді, ніж загальна популяція жінок має ризик виникнення первинного раку залози, і ця ризниця ризиків вища для жінок віком до 45 років під час їх початкового діагнозу, ніж для більш старших жінок.

Серед негрудних других онкозахворювань у жінок після лікування первинного раку груді – гінекологічні, шлунково-кишкові, голови і шиї, легені, щитоподібної залози і гематологічні. При гормональній профілактиці рецидиву раку грудної залози (прийом тамоксифену) статистично вищий ризик раку ендометрія і яєчників.

У хворих віком від 15 до 79 років, лікованих тільки хірургічно від аденокарциноми чи карциноми тіла матки, ризик розвитку ДЗП нижчий очікуваного в загальній популяції. Після променевої терапії раку шийки матки виникає високий ризик раку тіла матки та прямої кишки по 13–18 роках.

Жінки з першим діагнозом злоякісної пухлини шийки матки, ендометрія чи яєчника мають підвищений ризик розвитку колоректального раку, особливо в молодому віці. Повний ризик колоректального раку збільшується серед жінок з попереднім раком яєчників приблизно у 1,4 разу, а для жінок до 50 років – у 3,7 разу. Ризик колоректального раку після лікування раку ендометрія також збільшується у 3,4 разу, якщо перший рак діагностувано у віці до 50 років.

Деякі анатомічні ділянки мають істотно підвищені частості ДЗП після діагнозу цервікального інтраепітеліального злоякісного новоутвору 3-го ступеня злоякісності або раку шийки матки: відхідник – у 5,9 і 6,3 разу, відповідно, легені – у 1,8 і 2,5, вульва – у 4,4 і 1.9, піхва – у 18,5 і 8,0, нирки – у 1,6 і 1,9. Крім того, випадки раків прямої кишки, сечового міхура і сполучної тканини вірогідно підвищені після лікування інвазивного раку шийки матки.

Аналіз поширеності ДЗП у пацієнтів з ***ректальним раком*** засвідчив, що підвищений ризик другого раку виявляється в пацієнтів, лікованих радіотерапією в додаток до хірургії, але, парадоксально, що позитивний ліку-

вальний ефект опромінення є переважаючим у сумарному ризику локальних рецидивів і ДЗП.

Анатомозалежність ДЗП пов'язана, головним чином, з локалізацією первинної пухлини і типом лікування, зокрема опроміненням навколишніх тканин і органів. Проте, не виключається розвиток ДЗП у віддалених від первинної пухлини анатомічних ділянках і навіть з певною специфічною перевагою, що можна, ймовірно, такі випадки пояснити синдромністю появи захворювань. Так, наприклад, після негоджкінської лімфоми ризик лейкемії і раку легені, як встановлено, збільшується у 8,8 і 1,6 разу, відповідно. Отже, пацієнти з негоджкінською лімфомою мають особливо підвищений ризик лейкемії і раку легені.

Стиль життя має певне значення щодо ризику ДЗП. Встановлено, що спадкова схильність і такі фактори, як надлишкова маса тіла, паління, вживання алкогольних напоїв 7 разів і більше на тиждень та репродуктивні фактори істотно впливають на ризик розвитку після раку грудної залози будь-якої ДЗП, що зумовлює необхідність вести просвітницьку роботу щодо зміни поведінки для запобігання других раків після раку груді.

У чоловіків, живих після будь-якої первинної пухлини, встановлено асоційований з палінням ризик ДЗП легені. Ожиріння істотно асоціюється з високим ризиком колоректальної і генітоуринальної ДЗП. Пацієнти з високим рівнем сироваткової глюкози натще мають підвищений ризик гепатопанкреатобіліарної ДЗП.

Радіотерапія з приводу збільшення тимуса в немовлят і раннього дитинства базувалася на непорозумінні відносно нормального діапазону розміру дитячих зобних залоз і можливості збільшеного тимуса провокувати status lymphaticus і задушення. Когорту осіб, яких опромінювали в дитинстві з приводу збільшення тимуса в Рочестері (штат Нью-Йорк) між 1926 і 1957 роками, і їх неопромінюваних сиблінгів обстежували на рак. Встановлено, що жінки з опроміненою зобною залозою мали вищу в 3,6 разу частість раку груді, ніж неліковані жінки.

Після хемопроменевого лікування ЛГ часто спостерігаються ДЗП, що зумовлено тривалим і інтенсивним лікуванням ЛГ із застосуванням цитостатиків і значних доз опромінення. Пацієнтки віком до 20 років, яких лікували середніми дозами 40 Гр, у 40 років мали оцінену кумулятивну захворюваність на рак грудної залози 1 випадок на 8 подібних типових амери-

канських жінок, що живуть до 75 років. Знання цього збільшеного ризику розвитку раку груді й іншої захворюваності від радіотерапії вимагає в поточній практиці загалом обмежувати протягом дитинства сумарну дозу опромінення грудної клітки до 25 Гр або менше, що при застосуванні захисту зменшує дозу опромінення грудної залози до ~1,25 Гр (5% від 25 Гр).

Серед пацієнток з інвазивним раком груді, отримувавших радіотерапію у віці менше 50 років, підвищується ризик раку легені порівняно із загальною жіночою популяцією.

Жінки, хворі на рак грудної залози, що отримали хірургічне лікування з радіотерапією, мали порівняно з жінками загальної популяції вищий майже удвічі ризик розвитку других солідних пухлин плеври, стравоходу, кісток, м'яких тканин і другої груді в суміжних з пухлиною ділянках, отримавших дозу опромінення в 1 Гр і більше. Частота ДЗП знизилась після 1993 р., коли було впроваджене точне планування радіотерапії і опромінення на лінійних прискорювачах. Це свідчить про те, що саме радіація є основним чинником бластотрансформації клітин навколишніх до лікованої пухлини тканин, і що запобігання такому фатальному ускладненню променевої терапії, яким є ДЗП, має, перш за все, ґрунтуватися на прецизійності підведення струменя радіації до пухлини і щадності нормальних тканин.

Клініцисти повинні вести догляд вилікуваних пацієнтів після першої пухлини, щоб визначити ускладнення лікування, помітити рецидиви на виліковній стадії, ідентифікувати нові новоутвори в преінвазивній стадії і запевнити пацієнта, що не сталося повернення хвороби чи нової пухлини. Оскільки ризик появи ДЗП залишається високим, рекомендується стратегія інтенсивного догляду, під час якого необхідно з пацієнтами вести і просвітницьку роботу щодо корекції стилю життя, зокрема з жінками, вилікуваними від раку груді, особливо з такими факторами ризику як ожиріння, вживання алкоголю, паління і репродуктивні фактори.

Американське Товариство клінічної онкології і Загальнонаціональна ракова мережа (США) дають рекомендації щодо подальшого догляду хворих на рак.

Жінкам, вилікуваним від раку груді, рекомендується загальне фізикальне обстеження і мамографію другої груді виконувати кожні 3 місяці протягом 2 років і далі кожні 6 місяців протягом 5 років. Рекомендуються також рутинна рентгенографія грудної клітки, КТ, остеосцинтиграфія, аналізи крові і тести на пухлинні маркери для виявлення рецидиву чи ДЗП.

Жінки з мутацією генів BRCA1 або BRCA2 мають обрати профілактичну двосторонню тотальну мастектомію. Профілактична двостороння мастектомія виключає ризик ДЗП груді в носіїв мутації, а ризик первинного раку яєчників надзвичайно низький після профілактичної двосторонньої оофоросальпінгектомії. Контрлатеральна профілактична мастектомія може бути зважена після встановлення діагнозу первинного раку груді. Білатеральна оофоросальпінгектомія також редукує ризик наступного раку груді на ~50% і виключає ризик злоякісного утвору яєчника.

Пропонується для жінок після лікування ЛГ у ранньому віці складати стратегію довгострокового догляду для попередження раку груді.

Всі головні медичні організації світу рекомендують скринінгову мамографію для жінок віком старше 40 років. Скринінгова мамографія знижує смертність від раку грудної залози на 20–35% у жінок віком від 50 до 69 років і дещо менше серед жінок віком від 40 до 49 років. На 100 000 жінок, кожна з яких отримала дозу в 3.7 мГр на обидві груді від щорічної скринінгової мамографії віком від 40 до 55 років і далі раз на 2 роки до 74 років, передбачається виникнення 86 індукованих раків груді й 11 смертей від них. Цей ризик є малим порівняно з передбачуваною смертністю, яка відвертається мамографічним скринінгом, тому ризик радіаційно-індукованих раків груді не може бути приводом відмови від мамографічного скринінгу в жінок старше 40 років. Отже, до програми скринінгу других раків грудної залози має включатися мамографія.

Після променевої терапії раку шийки матки рекомендується колоноскопія протягом 1–3 років 2 рази на рік.

Для запобігання задавненню рецидиву колоректального раку після хірургічної резекції пухлини II і III стадії рекомендується проведення щорічної колоноскопії та аналізу на приховану кров. За нормальних результатів дослідження першого року колоноскопію повторюють раз на рік протягом 2–3 років. Для пацієнтів без залишків пухлини рекомендується анамнестичне і фізикальне обстеження кожні 3 місяці протягом перших двох років і далі кожні 6 місяців протягом 5 років.

Своєчасна діагностика ДЗП голови і шиї забезпечується обстеженням анатомічної ділянки кожні 1–2 місяці перші 2 роки і кожні 3 місяці протягом 3-го року, на 4-й і 5-й роки — 2 рази на рік і далі щорічно. Щороку роблять рентгенографію грудної клітки і функціональні тироїдні тести.

Додаткові обстеження (КТ, МРТ, ПЕТ) можуть бути потрібні за певних обставин для екстенсивної діагностики.

Рекомендації щодо нового первинного раку простати менш чіткі, але після променевої терапії моніторинг рівня простатспецифічного антигену рекомендується кожні 6 місяців протягом перших 5 років і надалі – щороку. Бажано проводити щорічну ректоскопію для раннього виявлення ДЗП прямої кишки.

Пацієнтам з вилікуваним недрібноклітинним раком легені має проводитися рутинне фізикальне обстеження з рентгенографією грудної клітки кожні 4 місяці протягом перших 2 років, а потім – кожні 6 місяців протягом 3 років, і в подальшому – щорічно. КТ рекомендується після операції раз на 4–6 місяців, і далі 1 раз на рік. КТ більш чутлива порівняно з рентгенографією. Має бути надана порада кинути паління для покращення якості життя. Дослідження можливостей КТ у скринінгу раку легенів показали її перспективність з більше ніж 80%-вою частістю виявлення раку легені I стадії.

Чоловікам, живим після будь-якої первинної пухлини, необхідний грунтовний догляд і скринінг на ДЗП. При ожирінні проводиться скринінг на колоректальний рак, при палінні – на рак легені, а у пацієнтів з високим рівнем натщесерце сироваткової глюкози – на гепатопанкреатобіліарну ДЗП.

Хоча ризик ДЗП після немеланомного раку шкіри високий, не рекомендують поглиблено обстежувати хворих через економічну недоцільність.

Живі після лікування лімфогранулематозу, ретинобластоми, сарком кісток, сарком м'яких тканин чи ембріональних пухлин повинні бути під наступним постійним наглядом.

Хемопрофілактика (ХП) має метою використання лікарських засобів, біологічних або харчових добавок для затримки чи інвертування канцерогенного процесу. Застосування як профілактичного засобу неорганічного антиоксиданта селену, незамінного мікроелемента, дало розчарування. Селен виявився мінімально ефективним в осіб з нормальним вихідним рівнем селену в плазмі крові. Але доповнення селен-збагаченими продуктами харчування в регіонах, де є дефіцит селену, зменшує ризик раків простати, легені і прямої кишки. Доповнення селеном асоціюється із значним зменшенням ризику колоректальних аденом, але лише серед осіб з низьким базовим рівнем селену та серед актуальних курців.

Інший приклад, де базовий статус харчування, заснований на харчовій добавці, змінює негативні ефекти хемотерпії. У осіб з попередніми колоректальними аденоматозними поліпами прийом кальцію (3 г/доб) значно знижує ризик рецидивних аденом.

Ще одним засобом ХП другого раку є тамоксифен, але при його тривалому застосуванні можливий розвиток раку ендометрія. Новий препарат цієї групи – ралоксифен може знайти ширше застосування. Перспективні також інгібітори ароматази анастрозол и дестрозол. Прикладом молекулярноцільових засобів, ефективність яких у профілактиці раку та його рецидивів доведена, є трастузумаб (герцептин), але тільки для HER-2 позитивних пухлин. Тамоксифен знижує ризик наступного РГЗ приблизно на 50%, а інгібітори ароматази, зокрема анастрозол, більш ефективні в попередженні других раків грудної залози.

Виявлено перспективність для запобігання і терапії раку епідермального рецептора фактора росту.

Відомо, що ретиноїди, клас аналогів природного і синтетичного вітаміну А, відіграють роль у регулюванні клітинної проліферації, диференціації і гомеостазу. Ретиноїди визнаються як перспективні засоби запобігання ДЗП при первинних раках голови та шиї.

У контрасті до каротиноїдів і ретиноїдів вітамін Є дає помітне зменшення раку простати у чоловіків.

СКОРОЧЕННЯ

ААО – астроцитома з анапластичними осередками

БКК – базальноклітинна карцинома

ВБЕ – відносна біологічна ефективність

ВДШ – відстань джерело–шкіра

ВО – внутрішня окрайка

ВЧТ – внутрічерепний тиск

ГМЛ – гостра мієлоїдна лейкемія

ГНЛЛ – гостра нелімфоцитарна лейкемія

Гр – грей (одиниця поглинутої дози опромінення)

ДКРЛ – дрібноклітинний рак легені

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

Зв – зіверт (одиниця ефективної дози опромінення)

ЗМП – злоякісна мезотеліома плеври

ІМТ – індекс маси тіла

ІВ – іонізивні випромінення

ККМ – карцинома із клітин Меркеля

ККП – коефіцієнт кисневого підсилення

КП – кисневе підсилення

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛКО – лінійний коефіцієнт ослаблення

ЛПЕ – лінійна передача енергії

МГБ – мультиформна гліобластома

МІПТ – модульована за інтенсивністю ПТ

МРТ – магнітнорезонансна томографія

КТ – комп’ютерна томографія

КЯ – контроль якості (лікування)

НДКРЛ – недрібноклітинний рак легені

НМРШ – немеланомний рак шкіри

ОВМ – об’єм внутрішньої мішені

ОВП – об’єм великої пухлини

ОІС – онкологічна інформаційна система

ОКМ – об’єм клінічної мішені

ОМПТ – об’ємномодульована ПТ

ОПМ – об’єм планованої мішені

ПЕТ – позитронна емісійна томографія

ПКР – плоскоклітинний рак

ПРС – поверхневий рак стравоходу

ПСА – простатспецифічний антиген

ПТ – променева терапія

ПТКЗ – ПТ під контролем зображень

рад – одиниця поглинутої дози опромінення

РЛ – рак легені

РП – радіаційний пневмоніт

РТ – радіотерапія

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

СПЛ – система планування лікування

СТПТТ – стереотаксична ПТ тіла

СТРХ – стереотаксична радіохірургія

СУЯ ПТ – система управління якістю ПТ

СЧВ – середній час виживаності

ТТ – томотерапія

ХРТ – хеморадіотерапія

ХТ – хемотерапія

ЦНС – центральна нервова система

ШНО – шар напівослаблення

$T_{1/2}$ – час напіврозпаду радіонукліда

λ – стала розпаду радіонукліда

Предметний покажчик

А

адамантинома 165
активність 53
– одиниці активності 53
альфа-розпад 39
анальний рак 341
апоптоз 66
аудит якості 124

Б

Беккерель Антуан Анрі 16
беккерель 17
бета-розпад 39
бетатрон 55
біологічна дія ІВ 61
– пряма 61
– непряма 61
– втрата репродуктивної здатності 65
– втрата функції 65
брахітерапія 126
бурсит 164

В

верифікація лікування 129
виліковність 11
випромінювання 16
випромінення 16
висока концентрація дози опромінення 12
відносна біологічна ефективність 37
відповідальність за якість 119
відстань джерело–шкіра 32

Г

гамма-промені (гамма-проміння) 30
Гаунсфілд Ґодфрі Ньюболд 25
гемангіома 166
– лікування ПТ
гепатобіліарні раки 324
– гепатома
– гепатоцелюлярний рак
– холангіокарцинома
гетеротопні окостеніння 166
– лікування ПТ
гідраденіт 168
– лікування ПТ
гістограма доза–об'єм 144
гнійна інфекція 167
– лікування ПТ
грибоподібний мікоз 183
густина іонізації 36
густоіонізувальне ІВ 36

Д

десмоїд 164
дистанційна радіотерапія 6
догляд хворого
– під час лікування 494-512
– в подальшому 517-550
– другі злоякісні пухлини 562-570
доза опромінення 44
– відносна глибинна 51
– еквівалентна 47
– експозиційна 46
– ефективна 48
– одиниці дози 49
– поглинута (абсорбована) 47
– потужність дози 44
дозиметр 45
– іонізаційний 45
– люмінесцентний 46
– термолюмінісцентний 46
дозиметрист 120
дозиметрія 43–44
документування 123

Е

електрони 30

Ж

Жоліо-Кюрі Ірен 21
Жоліо-Кюрі Фредерік 23

З

записи про хворого 123
запальний рак груді 235
засоби хемотерапії раку 12
злоякісні пухлини яєчка 370

І

ізодозні криві 50
ізотоп 38
ікс-промені 16
– характеристичні 42
– гальмівні 42
ікс-променевий апарат 55
іммобілізація хворого 147
інтерфазна клітинна загибель 66
іонізивне випромінення 29?58
– мегавольтне 54
– ортовольтне 54
– поверхневе 54
історія променевої терапії 7

К

карбункул 168
– лікування ПТ
карцинома жовчного міхура 328
карцинома нирки (гіпернефрома, або пухлина Грейвіца) 350
– світлоклітинна
– папілярна
– протокова
– хромофобна
келоїд 162
– лікування ПТ
кисневе підсилення 68
кишковий синдром 77
кістковомозковий синдром 77
клінічний онколог 4
клітинна проліферація 70
клітинна репарація 68
клітинна система 74
– неоновлювана 74
– оновлювана 74
клітинний цикл 69
когерентне розсіювання 33
коефіцієнт кисневого підсилення 68
колоректальні раки 335
– аденокарцинома
– карциноїд
– лімфома
комбінований спосіб лікування раку 11
комптонівське розсіювання 33
комп'ютерна томографія 25
конформне лікування 144
Кормак Аллан Маклеод 25
кумулятивний ефект опромінення 72
Кюрі П'єр 20

Л

лінійна передача енергії 37
лінійний коефіцієнт ослаблення 33
лінійний прискорювач (лінак) 55
Лотербур Пол Крістіан 27

М

магнітнорезонансна томографія 27
медичний інженер 121
медичний фізик 120
мезотеліома 275
меланома 185-190
– нешкірна 191
Менсфілд Пітер 27
міждисциплінарний зв'язок 12
мультимодальний підхід 12
м'якотканинні саркоми 289
– злоякісна фіброзна гістіоцитома
– ліпосаркома
– метастатична саркома
– рабдоміосаркома
– фібросаркома

Н

"набуття радіації" 51
нейтрон 31
немеланомні раки шкіри 178-184
– базальноклітинний рак178
– плоскоклітинний рак 179
– трабекулярна карцинома 180
неоплазми кісток 405

непряма іонізація 33
нуклід 38
– радіоактивний 39
– метастабільний 40
– довговічний 42
– коротковічний42
– надкоротковічний 42

О

об’єм
– великої пухлини 133-135
– внутрішньої мішені 135
– клінічної мішені 133-135
– планованої мішені 139
– планованого ризику 140
окрайки 133-136
– безпечні
– внутрішні
– ситуаційні
онкологічний хворий 12
опромінювання 140
– багатопільне
– однопільне
органи ризику 140
остеомієліт 168
– лікування ПТ

П

паліативне лікування 176
панариций 168
– лікування ПТ
парапроктит 169
– лікування ПТ
педіатрична онкологія 437-441
– гемангіоми 463-464
– ембріональні саркоми 455-458
– лейкози і лімфоми 441-443
– лімфосаркома 459
– м’якотканинні пухлини 461
– нейробластома 451-455
– остеосаркома і хондросаркома 461-463
– пухлина Вільмса 448-451
– пухлини головного мозку 444-448
– ретикулоендотеліози 459-461
– тератоми 464-467
передміхурова залоза 12
передракові стани 166
– лікування ПТ
пік Брегга 52
післяопераційні ускладнення 169-170
– лікування ПТ
планування ПТ 141
позитрони 30
поле опромінення 139, 143
пострадіаційне відновлення 79-80
птеригій 161
– лікування ПТ
пригнічення клітинного поділу 72
променева терапія (радіотерапія) 5, 87-114
– ад’ювантна
– невідкладна 472-477
– неоад’ювантна 5
– паліативна 104, 479-490
– профілактична 104
– радикальна (лікувальна) 104
– рятівна 106
променева трубка Куліджа 55
простатспецифічний антиген12
протон 31
процедурна карта пацієнта 147
процес контролю 126
пряма іонізація 33
пухлини піхви 399

Р

радикальне лікування 11, 175
радіаційна онкологія 3
радіаційне ушкодження 68
– потенційно летальне 69
– репарація 69
– блокування мітозів 72
радіаційний онколог 3
радіаційний мутагенез 66
радіаційний канцерогенез 66
радіаційний технолог 120
радіоактивність 16, 17
радіоліз води 61
радіометр 53

радіосенсибілізатор 65
радіочутливість 67, 74-75
– природна 67
– пухлини 81-82
рак вульви 399
рак ендометрія 390
рак легені 263-268
– бронхіоїд
– вузловий
– дрібноклітинний 271-272
– магноїд
– недрібноклітинний
– рак Пенкоста 268
– периферичний 272-273
– пневмонієподібний 268
– сквамоїд
рак сечового міхура 357
– перехідноклітинний
– плоскоклітинний
рак шийки матки 383
рак шлунка 309
– муцинозний
– немуцинозний
рак яєчників 394
реакція на опромінення 77-82
– нормальної тканини 77-78
– пухлини 79-82
реакція пухлини 80-82
рекомендації122
– міжнародні
– національні
Рентген Вільгельм Конрад 15
реперний пункт 141
репопуляція 74
ризик опромінення 48
– накопичуваний 48

С

саркома Капоші 183
саркома Ювінга 409
симулятор 145
Склодовська-Кюрі Марія 17
слабкоіонізувальне ІВ 36
стала розпаду 43
стандартні аксесуари іммобілізації 148-149
стохастичні ефекти 84-85

Т

тендовагініт 164
– лікування ПТ
тимома 279
тромбофлебіт 169
– лікування ПТ

Ф

фантом дозиметричний 50
– антропоморфний 50
– водний 50
– тканинноеквівалентний 49
фіброматоз 164
фізик променевої терапії 13
фотони 29?30
фотонне випромінення 29?30
фракціонування час–доза 82-84, 107-111

Х

хвороба
– Педжета 234
– Пейроні 165
– Годжкіна 416, 443-444
Хевеші Дьйордь 24
хемотерапевтичниий засіб 11

Ч

час напіврозпаду 43

Ш

шар напівослаблення 33

ДЖЕРЕЛА

РОЗДІЛ 1

1. Grubbe E.H. Priority in the therapeutic use of x-rays. Radiology, 1933; 21:156–162.
2. Perez C.A., Brady L.W., et al. Overview. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997; 1–78.
3. Coutard H. Principles of x-ray therapy of malignant disease. Lancet, 1934; 2:1–8.
4. Williamson J.F. Physics of brachytherapy. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997; 405–468.
5. Purdy J.A., Klein E.E. External photon beam dosimetry and treatment planning. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997; 281–320
6. Brady L.W., Levitt S. H. Radiation Oncology in the 3rd Millennium. Radiology, 1998; 209:593–596.
7. Hussey D. H. Radiation Oncology: Yesterday, Today, and Tomorrow. Radiology, 1998; 209:597–599.
8. Brady L. W., Kramer S., Levitt S. H., Parker R. G., and Powers W. E. Radiation Oncology: Contributions of the United States in the Last Years of the 20th Century. Radiology, 2001; 219:1–5.
9. Verellen D., De Ridder M., Storme G.A. History of image-guided radiotherapy. Radiother Oncol, 2008; 86:4–13.
10. Korreman S., Rasch C., McNair H., et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide. Radiother Oncol, 2010; 4:129–144.
11. Lagendijk J.J., Raaymakers B.W., Raaijmakers A.J., et al. MRI/linac integration. Radiother Oncol, 2008; 86:25–29.
12. Stutzel J., Oelfke U., Nill S. A quantitative image quality comparison of four different image guided radiotherapy devices. Radiother Oncol, 2008; 86: 20–24.
13. Calcerrada Diaz-Santos N., Blasco Amaro J.A., Cardiel G.A., et al. The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra- and extracranial lesions: a systematic review of the literature. Radiother Oncol, 2008; 89:245–253.
14. Guckenberger M., Krieger T., Richter A., et al. Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy. Radiother Oncol, 2009; 9:288–295.
15. Reynders T., Tournel K., De Coninck P., et al. Dosimetric assessment of static and helical TomoTherapy in the clinical implementation of breast cancer treatments. Radiother Oncol, 2009; 93:71–79.
16. Potter R. Image-guided brachytherapy sets benchmarks in advanced radiotherapy. Radiother Oncol, 2009; 91:141–146.

17. Abdel-Wahab M., Rengan R., Curran B., Swerdloff S., Miettinen M., Field C., Ranjitkar S., Palta J., and Tripuraneni P. Integrating the healthcare enterprise in radiation oncology plug and play – the future of radiation oncology? Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76:333–336,
18. Bortfeld T., and Jeraj R. The physical basis and future of radiation therapy. The British Journal of Radiology, 2011; 84:485–498.

РОЗДІЛ 2

1. Тюбиана М., Дютрекс Ж., Дютрекс А., Жоке П. Физические основы лучевой терапии и радиобиологии. «Медицина», М., 1969.
2. Джонс Х.. Физика радиологии. / Перевод с англ. М., Атомиздат, 1965.
3. Huda W., Slone R. Review of Radiologic Physics. Williams&Wilkins, USA, 1995.
4. Kahn F. The Physics of Radiation Therapy. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1993.
5. Radiotherapy Physics in practice. Edit. By Williams J.R. and Thwaites, Oxford University Press, 1993.
6. Fletcher G.H. Textbook of Radiotherapy. Sec. ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.

РОЗДІЛ 3

1. Hall E. Radiobiology for the Radiologist. 4th ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, 1993.
2. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue responses. Int J Rad Onc Biol Phys, 1982; 8:1981–1987.
3. Ritter M. The radiobiology of mammalian cells. Semin Oncol, 1981; 3–17.
4. Chapman J.D. The cellular basis of radiotherapeutic response. Radiat Phys Chem, 1984; 24:283–291.
5. Turesson I. Radiobiologic aspects of continuous low dose-rate irradiation and fractionated high dose-rate irradiation. Radiother & Oncol, 1990; 19:1–16.
6. Fowler J. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiology,1989; 62:679–694.
7. Tannock I.F. and Hill R.P. The Basic Science of Oncology, 2nd ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY, 1992.
8. Knudson A.G. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc Nat Acad Sci USA,1971; 68,820–823.
9. Williamson J.F. Physics of brachytherapy. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997; 405–468.
10. Withers H.R., McBride W.H. Biologic basis of radiation therapy. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa, Lippincott-Raven, 1997;79–118.
11. Purdy J.A., Klein E.E. External photon beam dosimetry and treatment planning. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa, Lippincott-Raven, 1997; 281–320.

12. Gosselin-Acomb T. Principles of radiation therapy. In: Yarbro C.H., Frogge M.H., Goodman M, eds: Cancer Nursing: Principles & Practice. Ed 6. Sudbury, MA, Jones & Bartlett: 2005; 229–249.
13. Dest V. M. Radioprotectants: adding quality of life to survivorship? Seminars in Oncology Nursing, 2006; 22:249–256.

РОЗДІЛ 4

1. Klein E. Higher doses, greater precision. RT Image 1994; 7: 4–5.
2. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (targit): An innovative method of treatment for early breast cancer. Ann Oncol, 2001; 12: 1075–1080.
3. Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, Perez CA, et al. Overview and basic science of radiation oncology. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, eds: Principles and Practice of Radiation Oncology. Ed 4. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins: 2004: 1–95.
4. Verellen D., De Ridder M., Storme G.A. History of image-guided radiotherapy. Radiother Oncol, 2008; 86: 4–13.
5. Korreman S., Rasch C., McNair H., et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide. Radiother Oncol, 2010; 4:129–144.
6. Lagendijk J.J., Raaymakers B.W., Raaijmakers A.J., et al. MRI/linac integration. Radiother Oncol, 2008; 86:25–29.
7. Stutzel J., Oelfke U., Nill S. A quantitative image quality comparison of four different image guided radiotherapy devices. Radiother Oncol, 2008; 86:20–24.
8. Calcerrada Diaz-Santos N., Blasco Amaro J.A., Cardiel G.A., et al. The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra- and extracranial lesions: a systematic review of the literature. Radiother Oncol, 2008; 89: 245–253.
9. Guckenberger M., Krieger T., Richter A., et al. Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy. Radiother Oncol, 2009; 9:288–295.
10. Castadot P., Lee J.A., Parraga A., et al. Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. Radiother Oncol, 2008; 89:1–12.
11. Schulze D., Liang J., et al. Comparison of various online IGRT strategies: the benefits of online treatment plan re-optimization. Radiother Oncol, 2009; 90:367–376.
12. van Haaren P.M., Bel A., Hofman P., et al. Influence of daily setup measurements and corrections on the estimated delivered dose during IMRT treatment of prostate cancer patients. Radiother Oncol, 2009; 90:291–298.
13. Zeng G.G., Breen S.L., Bayley A., et al. A method to analyze the cord geometrical uncertainties during head and neck radiation therapy using cone beam CT. Radiother Oncol, 2009; 90:228–230.

14. van de Bunt L., Jurgenliemk-Schulz I.M., et al. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer. Radiother Oncol, 2008; 88:233–240.
15. Wang L., Hayes S., Paskalev K., et al. Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy using 4D CT and multiphase CT images for treatment planning of lung cancer. Radiother Oncol, 2009; 91:314–324.
16. Ehler E.D., Tome W.A. Lung 4D-IMRT treatment planning: an evaluation of three methods applied to four-dimensional data sets. Radiother Oncol, 2008; 88:319–325.
17. Admiraal M.A., Schuring D., Hurkmans C.W. Dose calculations accounting for breathing motion in stereotactic lung radiotherapy based on 4D-CT and the internal target volume. Radiother Oncol, 2008; 86:55–60.
18. McDermott L.N., Wendling M., Nijkamp J., et al. 3D in vivo dose verification of entire hypo-fractionated IMRT treatments using an EPID and cone-beam CT. Radiother Oncol, 2008; 86: 35–42.
19. Pawlicki T., Yoo S., et al. Moving from IMRT QA measurements toward independent computer calculations using control charts. Radiother Oncol, 2008; 89: 330–337.
20. Wagner D., Anton M., Vorwerk H., et al. In vivo alanine/electron spin resonance (ESR) dosimetry in radiotherapy of prostate cancer. Radiother Oncol, 2008; 88:140–147.
21. Reynders T., Tournel K., De Coninck P., et al. Dosimetric assessment of static and helical TomoTherapy in the clinical implementation of breast cancer treatments. Radiother Oncol, 2009; 93:71–79.
22. Potter R. Image-guided brachytherapy sets benchmarks in advanced radiotherapy. Radiother Oncol, 2009; 91:141–146.
23. Sims R., Isambert A., et al. A pre-clinical assessment of an atlasbased automatic segmentation tool for the head and neck. Radiother Oncol, 2009; 93: 474–478.
24. Morgan A.M., Knoos T., McNee S.G., et al. Clinical implications of the implementation of advanced treatment planning algorithms for thoracic treatments. Radiother Oncol, 2008; 86: 48–54.
25. Huyskens D.P., Maingon P., et al. A qualitative and a quantitative analysis of an auto-segmentation module for prostate cancer. Radiother Oncol, 2009; 90: 337–345.
26. Pooler A.M., Mayles H.M., Naismith O.F., et al. Evaluation of margining algorithms in commercial treatment planning systems. Radiother Oncol, 2008; 86: 43–47.
27. Fotina I., Winkler P., Kunzler T., et al. Advanced kernel methods vs. Monte Carlo-based dose calculation for high energy photon beams. Radiother Oncol. 2009; 93: 645–653.
28. Nieder C., Pawinski A., et al.. Estimating need for palliative external beam radiotherapy in adult cancer patients. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010; 76:207–211,
29. Helms S. and Carlson M. Cardiovascular emergencies. Semin Oncol. 1989, 16: 463–470.
30. Spain R. and Whittlesey D. Respiratory emergencies in patients with cancer. Semin Oncol. 1989, 16: 471–489.
31. Willson I., Marasyk T. Neurologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol. 1989, 16: 490–503.

32. American Society of Therapeutic Radiation and Oncology (ASTRO) Practicum 2004. Implementing IMRT into clinical practice. San Diego, CA. 2004.
33. Hong T.S., Ritter M.A., Tome W.A., et al. Intensity-modulated radiation therapy: Emerging cancer treatment technology. Br J Cancer. 2005; 92: 1819–1824.
34. The B.S., Mai W.Y., et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment morbidity and potentially enhances tumor control. Cancer Invest, 2002; 20:437–451.
35. Mackie T.R., Balog J., et al. TomoTherapy. Sem Radiat Oncol, 1999; 9:108–117.
36. Bauman G., Yartsev S., Coad T., et al. Helical TomoTherapy for craniospinal radiation. Br J Radiol., 2005; 78: 548–552.
37. Mackie T.R. History of tomotherapy. Phys Med Biol., 2006; 51: 427–453.
38. Beavis A.W. Is tomotherapy the future of IMRT' Br J Radiol., 2004; 77: 285–295.
39. Ling C., Zhang P., Archambault Y., et al. Commissioning and quality assurance of rapidarc radiotherapy delivery system. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008; 72: 575–581.
40. Moon SH, Shin KH, Kim TH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. Radiother Oncol, 2009; 90: 66–73.
41. Lee TF, Fang FM, Chao PJ, et al. Dosimetric comparisons of helical omotherapy and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol., 2008; 89: 89–96.
42. Ross P.J., Ashamalla H., Rafla S. Advances in stereotactic radiosurgery and stereotactic radiation therapy. Radiat Ther, 2001; 10: 57–72.
43. Verellen D., De Ridder M., Storme G.A.. History of image-guided radiotherapy. Radiother Oncol, 2008; 86: 4–13.
44. Korreman S., Rasch C., McNair H., et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems. Radiother Oncol, 2010; 94:129–144.
45. Steffey-Stacy E. C. Image-guided stereotactic radiosurgery. Seminars in Oncology Nursing, 2006; 22: 221–232.
46. Alder J.R., Chang S.D., Murphy M.J., et al. The CyberKnife: A frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg, 1997; 69:124–128.
47. Forero A., Meredith R.F., Khazaeli M.B., et al. A novel monoclonal antibody design for radioimmunotherapy. Cancer Biother Radiopharm, 2003; 18: 751-759.
48. Meredith R.F., Alvarez R.D., Partridge E.E., et al. Intraperitoneal radioimmunochemo-therapy of ovarian cancer. Cancer Biother Radiopharm, 2001; 6: 305–315.
49. Bander N.H., Trabulsi E.J., Kostakoglu L., et al. Targeting metastatic prostate cancer with radiolabeled monoclonal antibody J591 to the extracellular domain of prostate specific membrane antigen. J Urol, 2003; 170: 1717–1721.
50. Clark G. M., Popple R. A., Young P. E., et al. Feasibility of single-isocenter volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: 296–302.

51. Brown J. M., and Koong A. C. High-dose single-fraction radiotherapy: exploiting a new biology' Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2008; 71: 324–325.
52. Willett Ch. G., Czito B. G., and Tyler D. S. Intraoperative Radiation Therapy. J Clin Oncology, 2007; 25: 971–977.
53. Stupp R., Hegi M. E., Gilbert M. R., and Chakravarti A. Chemoradiotherapy in Malignant Glioma: Standard of Care and Future Directions. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 4127–4136.

РОЗДІЛ 5

1. ISO 9001 Statistics, Vocabulary and Symbols//Intern. Standards Organisation. Geneva, 1997.
2. Department of Health. Quality assurence in radiotherapy. Report of Standing Sub-Committee on Cancer. London, 1991.
3. Department of Health (UK). Quality assurance in radiotherapy: a quality management system for radiotherapy. 1994, PL/CMO (94). London: DH.
4. AAPM 40. Comprehensive QA for radiation oncology: Report of AAPM Task Group 40. / / Med. Phys. 1994; 21: 581–618.
5. Thwaites D. A minimum quality assurance programme of the tre–tment unit. In: Radiation dose in radiotherapy. IAEA TECDOC-734, IAEA. Vienna, P. 201–208.
6. ICRU Report 38. Dose and Volum specification for reporting intracavitery therapy in gynaecology. Interational Commission for Radiation Units and Measurements. Bathesda, 1985.
7. ICRU Report 50. Presribing, recording and reporting photon beam therapy. Bathesda, 1993.
8. American College of Radiology: Standards for Radiation Oncology and Physical Aspects of Quality Assurance. Committee on Quality Assurance in Radiation Oncology, 1990.
9. Hanks G. and Kramer S. Consensus of best current management: The starting point for clinical quality assessment//Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984; 10: 87–97.
10. Hanks G. Quality control and assurance//Am J Clin Oncol, 1988; ll: 411–414.
11. Hanks G. Quality assurance in radiation oncology in the United States, 1988//Cancer, 1989; 64: 223–225.
12. Merkle K., Lessel A., and Huttner K. Quality assurance in radiotherapy – a clinical viewpoint//Radiobiol Radiother, 1990; 31: 19–23.
13. Svenson G. Quality assurance in external beam radiation therapy//RadioGraphics, 1989; 9: 169–182.
14. Earp K. Gaits L. A model QA program in radiation oncology//Radiol Tech. 1990; 61: 297– 304.
15. Thwaites D. I., Verellen D. Vorsprung durch Technik: Evolution, implementation, QA and safety of new technology in radiotherapy//Radioth Oncol. 2010; 94: 125–128.
16. ICRU (1978). International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose «Specification for reporting external beam therapy with photons and electrons». ICRU Report 29 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington).
17. ICRU (1993). International Commission on Radiation Units and Measurements. «Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy». ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington).

18. ICRU (1999). International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 62: Supplement to ICRU Report 50. «Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy». (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington).
19. Landberg T., Wambersie A., Akanuma A., et al. Margins in Radiotherapy. Specification of electron beam treatment. Abstract, 15th Annual ESTRO Meeting, Vienna, Austria, September 23–26, 1996.
20. Bale R.J., Sweeney R., Vogele M., et al. Noninvasive head fixation for external irradiation of tumors of the head-neck area//Strahlenther Onkol. 1998; 174: 350–354.
21. Uematsu M., Sonderegger M., Shioda A. et al: Daily positioning accuracy of frameless stereotactic radiation therapy with a fusion of computed tomography and linear accelerator (focal) unit: Evaluation of z-axis with a z-marker//Radiother Oncol. 1999; 50: 337–339.
22. Alheit H., Dornfeld S., Dawel M. Patient position reproducibility in fractionated stereotactically guided conformal radiotherapy using the BrainLab mask system// Strahlenther Onkol. 2001; 177: 264–268.
23. Negoro Y., Nagata Y., Aoki T. et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: Reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy//Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50: 889–898.
24. Barrett A., Dobbs J., Morris S., Roques T. Practical Radiotherapy Planning. Fourth Ed. 2009.
25. Aird E.G.A., Conway J. CT simulation for radiotherapy treatment planning//Brit J Radiol, 2002; 75: 937–949.
26. Nevinny-Stickel M., Sweeney R.A., Bale R.J. et al. Reproducibility of patient positioning for fractionated extracranial stereotactic radiotherapy using a double-vacuum technique// Strahlenther Onkol. 2004; 180: 117–122.
27. Fuss M., Salter B.J., Rassiah P. et al: Repositioning accuracy of a commercially available doublevacuum whole body immobilization system forstereotactic body radiation therapy/ /Technol Cancer Res Treat. 2004; 3: 59–67.
28. Hof H., Herfarth K.K., Munter M. et al: The use of the multislice CT for the determination of respiratory lung tumor movement in stereotactic singledose irradiation//Strahlenther Onkol. 2003; 179: 542–547.
29. Bentel G. Patient Positioning and Immobilization in Radiation Oncology. New York, NY, McGraw-Hill, 1999.
30. Misfeldt J., Chessman M. Advances in patient positioning//J Oncol Manag. 1999; 8: 14–16.
31. Hoisak JD, Sixel KE, Tirona R et al: Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration//Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60: 1298–1306.
32. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ et al: Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging//Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63: 800–811.

РОЗДІЛ 6

1. Ariaturai S.V., Kimball W.R., Wilson A.R.A., et al. Radiation therapy in the treatment of Peyronie's disease. [Abstract] Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983; 9 (suppl 1): 105.
2. Atkinson C.H., Harwood A.R., Cummings B.J. Ameloblastoma of the jaw: A reappraisal of the role of megavoltage irradiation. Cancer, 1984; 53: 869.
3. Asad M.I., Baum J. Optimal time for postoperative irradiation of pterygia. Am J Ophthalmol, 1987; 94: 1450.
4. Bahrassa C., Datta R. Postoperative beta radiation treatment of pterygium. IntJ Radiat Oncol Biol Phys, 1983; 9: 679.
5. Berman B., Bieley H.C.. Keloids. J Am Acad Dermatol, 1995; 33: 17–123.
6. Beyer D. C. Pterygia: Single-Fraction Postoperative Beta Irradiation. Radiology, 1991; 178:569–571.
7. Borok T.L., Bray M., Silclair I., et al. Role of ionization irradiation for 393 keloids. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1988; 15: 865.
8. Bureau of Radiological Health: A Review of the Use of Ionizing Radiation for the Treatment of Benign Disease, vol 1, pp 1–2. Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare, 1977.
9. Cameron M.E. Pterygium throughout the world. Springfield, IL, Charles C Thomas, Publisher, 1965.
10. Campbell O.R., Amendola B.E., Brady L.W. Recurrent pterygia: results of postoperative treatment with strontium applicators in 48 eyes of 42 patients. Radiology, 1990; 174: 565–566.
11. Chandhuri P. Ameloblastoma of the upper jaw. 1 Laryngol Otol, 1975; 89: 457.
12. Cohen I.K., Keiser H.R., Sjoerdsma A. Collagen synthesis in human keloid and hypertrophic scar. Surg Forum, 1971; 22: 488–489.
13. Converse J.M. Reconstructive Plastic Surgery, p 175. Philadelphia, WB Saunders, 1968.
14. Cosman B., Crikelair G.F., Ju M.C., et al. The surgical treatment of keloids. Plast Reconstr Surg, 1961; 27: 335–345.
15. Coventry M.D., Scanlon P.W. The use of radiation to discourage ectopic bone. J Bone Joint Surg, 1981; 63: 201.
16. Crawley W.A., Levin S. Treatment of the ameloblastoma: A controversy. Cancer, 1978; 42: 357.
17. Donaldson S.S., Bagshaw M.S., Kriss J.P. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' opthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab, 1973; 37: 276.
18. Doornbos F.S., Stoffel J.R., Hass A.C., et al. The role if kilovoltage in the treatment of keloids. [Abstract] IntJ Radiat Oncol Biol Phys 15 (suppl 1), 1988: 230.
19. Doyle D.E., Passey V. Keloid management and it present status. Eye Ear Nose Throat Mon, 1975; 54: 239.
20. Enzinger F.M., Shiroki M. Musculoaponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle. Cancer, 1967; 20: 131.
21. Feder B.H. Peyronie's disease. J Am Geriatr Soc, 1971; 19: 947.

22. Ferber L, Lampe I: Hemangioma of vertebra associated with compression of the cord: Response to radiation therapy. Arch Neurol Psychiatry, 1942; 47: 19.
23. Gardner D.G., Pecak A.J.M. Treatment of ameloblastoma. Cancer, 1980; 46: 2514.
24. Gardner D.G. Radiotherapy in the treatment of ameloblastoma. Int J Oral Maxillofac Surg, 1988; 17: 201.
25. Greenberg H.M., Goebel R., Weichselbaum R.R. Radiation treatment of aggressive fibromatoses. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981; 7: 305.
26. Griffith B.H., Monroe C.W., McKinney P. A follow-up study on the treatment of keloids with triamcinolone acetonide. Plast Reconstr Surg, 1970; 46: 145.
27. Harnett A.N., Doughty D., Hirst A., et al. Radiotherapy in benign orbital disease. II. Ophthalmic Graves' disease and orbital histiocytosis X. Br J Ophthalmol, 1988; 72: 289.
28. Helvie W.W., Ochsner S.F. Radiation therapy in Peyronie's disease. South Med J, 1972; 65: 1192.
29. Hill D.R., Newman H., Phillips T.L. Radiation therapy of desmoid tumors. AJR, 1973; 117: 84.
30. Inalsingh C.H. An experience in treating 501 patients with keloids. Johns Hopkins Med J, 1974; 134: 284.
31. Jacobson H.M., Parsons J.T., Springfield D.S., et al: Aggressive fibromatosis: A 15-year experience at a single institution. [Abstract] Am J Clin Oncol, 1985; 8:18.
32. Kiel K.D., Suit H.D. The use of radiation therapy in the management of aggressive fibromatoses (desmoid tumors): Massachusetts General Hospital experience, 1972-1981. [Abstract] Int J Radiat Oncol Biol Phys 8 (suppl 1), 1982: 126.
33. King G.D., Salzman F.A. Keloid scars: Analysis of 89 patients. Surg Clin North Am, 1970; 50: 595.
34. Kovalic J.J., Perez C.A. Radiation therapy following keloidec- tomy: A 20-year experience. Int 1 Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 17: 77.
35. Leibel S.A., Wara W.M., Hill D.R., et al: Desmoid tumors: Local control and patterns of relapse following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983; 9: 1167.
36. Lentino W., Zaret M.M., Rossignol B., Rubenfeld S. Treatment of pterygium by surgery followed by beta radiation: an analysis of 256 cases. AJR, 1959; 81: 93–98.
37. Lindquist I. Vertebral hemangioma with compression of the spinal cord. Acta Radiol, 1951; 35: 400.
38. MacLennon I., Keys H.M., Evarts C.M., et al. Usefulness of postoperative hip irradiation in the prevention of heterotopic bone formation in a high risk group of patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984; 10: 49.
39. Martin C.L. Long time study of patients with Peyronie's disease treated with irradiation. AJR, 1972; 114: 492.
40. May H: Plastic Reconstructive Surgery, pp 189-190. Philadelphia, FA Davis, 1971.
41. McAllister V.L., Kendall B.E., Bull J.W.D. Symptomatic verteberal hemangiomas. Brain, 1975; 98; 71.
42. Murray J.C., Pollack S., Pinnell S. Keloids. A review. J Am Acad Dermatol, 1981; 4: 461–470.

43. Nemeth A.J. Keloids and hypertrophic scars. J Dermatol Surg Oncol, 1993; 19: 738.
44. Nordberg V.B., Sundberg J. Indications and methods for radiotherapy of cavernous hemangiomas. Acta Radiol Ther, 1963; 1: 257.
45. Palmer D., Greenberg P., Corne H.P., et al. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: A retrospective analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 13: 1815.
46. Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997.
47. Ravin J.G., Sisson J.C., Knapp W.T. Orbital radiation for the ocular changes of Graves' disease. Am J Ophthalmol, 1975; 79: 285.
48. Ritter M.A., Vaughan R.B. Ectopic ossification after total hip arthroplasty: Predisposing factors, frequency and effect on results. J Bone Joint Surg, 1977; 59: 345.
49. Sandler H., Rubenstein J., Fowble B., et al. Results of radiotherapy for thyroid ophthalmopathy. [Abstract] Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15: 209.
50. Saunders W.M., Winstron K.R., Siddon R.L., et al. Radiosurgery for arteriovenous malfunction of the brain using a standard linear accelerator: Rationale and technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 441, 1988.
51. Shaw H.J., Katsikas K.D. Ameloblastoma of the maxilla: A clinical study with four cases. J Laryngol Otol, 1973; 58: 873.
52. Speranza G., Sultanem K., et al. Descriptive study of patients receiving excision and radiotherapy for keloids. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2008; 71: 1465–1469.
53. Stout A.P., Raffaele L. Tumors of soft tissues. In Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fasc I. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1967.
54. Suit H.D., Russel W.O. Radiation therapy of soft tissue sarcomas. Cancer, 1975; 36: 759.
55. Sylvester J.E., Greenberg P., Selch M.T. The use of postoperative irradiation for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 14: 471.
56. Teofoli P., Barduagni S., Ribuffo M., et al. Expression of Bcl-2, p53, c-jun and c-fos protooncogenes in keloids and hypertrophic scars. J Dermatol Sci, 1999; 22: 31.
57. Unni K.K., Irvius J.C., Beabout J.W., et al. Hemangioma, hemangiopericytoma, and hemangioendothelioma (angiosarcoma) of bone. Cancer, 1971; 27: 1403.
58. Van den Brenk HAA: Results of prophylactic postoperative irradiation in 1300 cases of pterygium. AJR, 1968, 103: 723.
59. Viani G. A., Stefano E. J., Afonso S. L., et al. Postoperative strontium-90 brachytherapy in the prevention of keloids: results and prognostic factors. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2009; 73: 1510–1516.
60. Williams J.L., Thomas C.G. The natural history of Peyronie's disease. J Urol, 1970; 103: 75.
61. Yonkers A.J., Krous H.F., Yarrington C.T. Surgical parotitis. Laryngoscope, 1972; 82: 1239.

РОЗДІЛ 7

1. Furuta M., Mitsuhashi N., Niibe H., et al. Radiation therapy for stage I-II non-small cell lung cancer in patients aged 75 years and older. Japn J Clin Oncol, 1996; 26: 95–98.

2. Mitsuhashi N., Niibe H., Hayakawa K., et al. Radiation therapy for malignant tumors in patients 80 years of age or older. J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 1992; 4:179–187.
3. Mitsuhashi N., Takahashi M., Niibe H., et al. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Radiation therapy for patients aged 70 years and older. Radiology. 1995; 194: 141–145.
4. Mitsuhashi N., Hayakawa K., Yamakawa M., et al. Cancer in Patients Aged 90 Years or Older: Radiation Therapy. Radiology. 1999; 211: 829–833
5. White paper: annual report on health and welfare. Tokyo, Japan: Japanese Ministry of Health and Welfare, 1998.
6. Yamakawa M., Shiojima K., Takahashi M., et al. Radiation therapy for esophageal cancer in patients over 80 years old. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:1225–1232.

ПІДРОЗДІЛ 7.1

1. Alam M., Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med, 2001; 344: 975–983.
2. Al-Ghazal S.K., Arora D.S., Simpson H.W., et al. Merkel cell carcinoma of the skin. Br J Plast Surg, 1996; 49:491–496.
3. Allen P.J., Bowne W.B., Jaques D.P., et al. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol, 2005; 23:2300–2309.
4. American Joint Committee on Cancer: In Beahrs O.H., Henson D.E., Hotter R.V.P., Kennedy B.J. (eds). Manual for Staging of Cancer. 4th Ed. J.B. Lippmcotf. Philadelphia, 1992,145.
5. Ames S., Krag D., Brady M. Radiolocalization of the sentinel lymph node in Merkel cell carcinoma: A clinical analysis of seven cases. J Surg Oncol, 1998; 67: 251–254.
6. Baker S.R., Swanson N.A. and Grekin R.C. An interdisciplinary approach to the management of basal cell carcinoma of the head and neck. J Dermatol Sur Oncol, 1987; 13: 1095.
7. Diepgen T.L., Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol, 2002; 146: 1–6.
8. Garner K.L., Rodney W.M. Basal and squamous cell carcinoma. Prim Care, 2000; 27: 447–458.
9. Goessling W., McKee P., Mayer R. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002; 20: 588–598.
10. Griem M.L., Paliwal B.R. and Shahabi S. Mycosis fungoides: Electron beam therapy. In Syllabus: A Categorical Course in Radiation Therapy: Treatment Planning, Griem M.L. and Paliwal B.R., eds., RSNA, Oak Brook, IL, 1986 ,117–121.
11. Haydon R.C. Cutaneous squamous carcinoma and related lesions. Otolaryngol Clin North Am, 1993; 26: 57–71.
12. Hemminki K., Dong C. Subsequent cancers after in situ and invasive squamous cell cancer of the skin. Arch Dermatol, 2000; 136: 647–651.
13. Marks R. An overview of skin cancers: incidence and causation. Cancer, 1995; 75: 607–612.
14. Miller D.L., Weinstock M.A. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. J Am Acad Dermatol, 1994; 30: 774–778.
15. Mojica P., Smith D., Ellenhorn J.D.I. Adjuvant Radiation Therapy Is Associated With Improved Survival in Merkel Cell Carcinoma of the Skin. J Clin Oncol, 2007; 25: 1043–1047.

16. Nobler M.P, Leddy M.E. and Huh S.H. The impact of palliative irradiation on the management of patients with acquired immune deficiency syndrome. J Clin Onco, 1987; 5: 107–112.
17. Olbricht S.M. Treatment of malignant cutaneous tumores. Clin Ptast Surg,1993; 20: 167–180.
18. Orton Cl. The treatment of basal cell carcinoma by radiotherapy. Clin Radiol, 1978; 4: 317–322.
19. Padgett J.K., Hendrix J.D. Cutaneous malignancies and their management. Otolaryngol Clin North Am, 2001; 34: 523–553.
20. Petrovich A., Kulks H., Longolz B., et al. Treatment results and patterns of failure in 646 patients with carcinoma of the eyelids, pinna and nose. Am J Surg, 1987; 154: 447–450.
21. Pfister D. G. and Halpern A. C. Skin Squamous Cell Cancer: The Time Is Right for Greater Involvement of the Medical Oncologist. J Clini Oncol, 2007; 25: 1953–1954.
22. Pockney P., Primrose J., George S., et al. Recognition of skin malignancy by general practitioners: observational study using data from a population-based randomised controlled trial. Brit J Cancer, 2009; 100: 24–27.
23. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. J Am Acad Dermatol, 1992; 26: 976–990.
24. Strieth S., Hartschuh W., Pilz L., et al: Angiogenic switch occurs late in squamous cell carcinomas of the skin. Br J Cancer, 2000; 82: 591–600.
25. Volberding P.A. The role of chemotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. Semin Oncol, 1987; 14: 23–26.
26. Wahlen S.A., Slater J.D., Wagner R.J., et al. Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. Cancer, 1995; 75: 2289.
27. Wassenberg N., Feinmesser M., Schachter J., et al. Sentinel node guided lymph node dissection for Merkel cell carcinoma. Eur J Surg Oncol 25:444–446, 1999.
28. Barth A., Hoon D.S.B., Foshag L.J. et al. Polyvalent melanoma cell vaccine induces delaved-type hypersensitivity and in vitro cellular immune response. Cancer Res, 1994; 54: 3342.
29. Engel A., Johnson M.L., Haynes S.G. Health effect of sunlight exposure in the United States. Arch Dermatol, 1988; 124: 72–79.
39. Freitag S.B. and Culmane D.L. Neoplasms of Skin and Malignant Melanoma. Year Book Medical Publishers, Chicago, IL,1976.
31 Katz H.R. The results of different fractionation schemes in the palliative radiation of metastatic melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981; 7: 907–911.
32. McClay E.F. and Mastrangelo M.J. Systemic chemotherapy for metastatic melanoma. Semin Oncol, 1988; 15: 569–577.
33. Overgaard J., von der Maase H. and Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985; 11: 1837–1839.
34. Pappo A.S. Melanoma in children and adolescents. Eur J Cancer, 2003; 39: 2651–2661.

35. Polk H.C. Individual treatment for malignant melanoma. J Surg Oncol, 1989; 40: 46.
36. Sause W.T., Cooper J.S., Ago C.T., et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 20: 429–432.
37. Strouse J. J., Fears T. R., Tucker M. A., and Wayne A. S. Pediatric Melanoma. J Clin Oncol, 2005; 23: 4735–4741.
38. Swanson N.A. Moh's surgery: Technique, indications, applications for the future. Arch Dermatol, 1983; 119: 761.
39. Tucker MA, Goldstein AM: Melanoma etiology. Oncogene, 2003; 22: 3042–3052.
40. Veronesi U. and Cascinelli N. Narrow exicison (1-cm margin): A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Ach Surg, 1991; 126: 438–441.

ПІДРОЗДІЛ 7.2

1. Ahmed M., Hansen V.N., Harrington K.J., et al. Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potential benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. Med Dosim, 2009; 34: 217–224.
2. Al-Saraff M. et al. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG study. Cancer, 1987; 59: 259–265.
3. Amdur R.J. et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: An analysis of treatment results and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16: 25–36.
4. Beavis A.W. Is tomotherapy the future of IMRT– Br J Radiol, 2004; 77: 285–295.
5. Bhide S., Clark C., et al. Intensity modulated radiotherapy improves target coverage and parotid gland sparing when delivering total mucosal irradiation in patients with squamous cell carcinoma of head and neck of unknown primary site. Med Dosim, 2007; 32: 188–195.
6. Chatterjee S., Mott J.H, et al. Clinical challenges in the implementation of a tomotherapy service for head and neck cancer patients in a regional UK radiotherapy centre. Brit J Radiol, 2011; 84: 358–366.
7. Cox J.D. et al. Interfraction interval is a major determinant of late effects with hyperfraction radiation therapy of carcinoma of upper respiratory and digestive tracts. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 20: 1191–1195.
8. Durdux C., Bauer C. Radiation therapy in the elderly. Bull Cancer, 2008; 95: 108–115.
9. Eisbruch A., Lyden T., Bradford CR., et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 53: 23–28.
10. Feng F.Y., Kim H.M., Lyden T.H., et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia:Early dose–effect relationships for the swallowing structures. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 68: 1289–1298.
11. Fletcher G.M. and Jesse R. The place of irradition in the management of the primary lesion in head and neck cancers. Cancer,1977; 39: 862–872.
12. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med, 2003; 349: 2091–2098.

13. Fu K.K. et al. Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer. J Clin Oncol, 1987; 5: 1410–1418.
14. Fung K., Yoo J., Leeper H.A., et al. Effects of head and neck radiation therapy on vocal function. J Otolaryngol, 2001; 30: 133–139.
15. Glick J.H. et al. The adjuvant treatment of inoperable stage III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. Cancer, 1980; 46: 1919–1924.
16. Hall E.J. Radiobiology for the Radiologist, 4th ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, 1993.
17. Hocevar-Boltezar I, Zargi M, Strojan P. Risk factors for voice quality after radiotherapy for early glottic cancer. Radiother Oncol, 2009; 93: 524–529.
18. Italiano A., Ortholan C., Dassonville O., et al. Head and neck squamous cell carcinoma in patients aged. Cancer, 2008; 113: 3160–3168.
19. Jacobs C. et al. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. Cancer, 1987; 60: 1178–1183.
20. Khalilur R., Hayashi K., Shibuya H. Brachytherapy for tongue cancer in the very elderly is an alternative to external beam radiation. The British Journal of Radiology, 2011: 84 ; 747–749.
21. Lee N, Puri DR, Blanco AI, et al. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. Head Neck, 2007; 29: 387–400.
22. Million R.R. and Cassisi N.J. Management o f Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, 1984.
23. Nakagawa T., Shibuya H., Yoshimura R., et al. Neck node metastasis after successful brachytherapy for early stage tongue carcinoma. Radiother Oncol, 2003; 68: 129–135.
24. Oota S, .Shibuya H., Yoshimura R., et al. Brachytherapy of stage II mobile tongue carcinoma. Prediction of local control and QOL. Radiat Oncol, 2006; 1: 21.
25. Parsons J.T. et al. Hyperfractionation for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 14: 649–658.
26. Pfister D.G. et al.: Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. J Clin Oncol, 1991; 9: 850–859.
27. Rancati T., Schwarz M., Allen A. M., et al. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 3, Sup., pp. S64–S69, 2010.
28. Salama J.K., Seiwert T.Y., Vokes E.E. Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. J Clin Oncol., 2007; 25: 4118–4126.
29. Schiff P.B. et al. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. J Surg Oncol, 1990; 43: 203–208.
30. Shibuya H., Hoshina M., et al. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. Int J Rad Oncol Biol Phys, 1993; 26: 51–58.
31. Wang C.C. et al. Twice-a-day radiation therapy for cancer of the head and neck. Cancer, 1985; 55: 2100–2104.

32. Wang C.C. Radiation Therapy fo r Head and Neck Neoplasms: Indications, Techniques, and Results. Year Book Medical Publishers, Chicago, IL, 1990.
33. Wolf G.T. et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Eng J Med,1991; 324: 1685–1690.

ПІДРОЗДІЛ 7.3

1. Adam J.F., Joubert A., et al. Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 64: 603–611.
2. Adegbite A.B., Khan M.I., et al. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurosurg, 1983; 58: 51–56.
3. Barajas R. F.,Chang J. S., Segal M. R., et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. Radiology, 2009; 253: 486–496.
4. Biston MC, Joubert A, et al. Cure of Fisher rats bearing radio resistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays. Cancer Res, 2004;64:2317–2323.
5. Buetow M.P., Buetow P.C., Smirniotopolous JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. Radiographics, 1991; 11: 1086–1106.
6. Chang J.E., Khuntia D., Robins H.I., Mehta M.P. Radiotherapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme. Clin Adv Hematol Oncol, 2007;5:894–915.
7. Curran W.J., Scott C.B., et al. Recursive partitioning analysis of 1,578 patients on 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst, 1993; 85: 704–710.
8. De Jesus O., Sekhar L N , et al. Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: Recurrence, progression, and quality of life. Neurosurgery, 1996; 39: 915–920.
9. De Monte F, Smith HK, Al-Mefty O, et al. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg, 1994; 81: 245–251.
10. Flickinger J.C., Kondziolka D., et al. GammaKnife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 56: 801–806.
11. Hu L.S., Baxter L.C., Smith K.A., et al. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast- enhanced perfusion MR imaging measurements. AJNR Am J Neuroradiol, 2009;30: 552–558.
12. Jager R., Rich P., Murray A.D. Intracranial tumours in adults. In: Grainger R.G., et al.,editors. Grainger & Allison's diagnostic radiology: A textbook of medical imaging, 4th ed. Orlando: Churchill Livingstone; 2001. p. 2325–2350.

13. Kondziolka D., Nathoo N., Flickinger J.C. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. Neurosurgery, 2003; 53: 815–822.
14. Korah M. P., Nowlan A. W., et al. Radiation therapyalone for imaging-defined meningiomas. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 2010; 76: 181–186.
15. Lupo J.M., Cha S., Chang S.M., Nelson S.J. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity. AJNR Am J Neuroradiol, 2005;26:1446–1454.
16. Mathiesen T., Lindquist Cє, et al. Recurrence of cranial base meningiomas. Neurosurgery, 1996; 39: 2–9.
17. Mendenhall W.M., Morris C.G., et al. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. Cancer, 2003; 98: 1473–1482.
18. Milker-Zabel S., Zabel A., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: Long-term experience and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 61: 809–816.
19. Miura M., Blattmann H., et al. Radiosurgical palliation of aggressive murine SCCVII squamous cell carcinomas using synchrotrongenerated X-ray microbeams. Br J Radiol, 2006; 79: 71–75.
20. Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. Neuro-oncol. 2008; 10:223–228.
21. Nelson J.S., Tsukada Y., Schoenfeld D., et al.: Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. Cancer, 1983; 52: 550–554.
22. O'Leary S., Adams R.W., et al. Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas. Clin Radiol, 2007; 62: 10–17.
23. Pirzkall A., Debus J., et al. Intensity modulated radiotherapy for recurrent, residual or untreated skull-based meningiomas: Preliminary clinical experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 55: 362–372.
24. Pollock B.E., Stafford S.L. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 62: 1427–1431.
25. Scally LT, Lin C, Beriwal S, et al. Brain, brain stem, and cerebellum. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 791–838.
26. Schultz C.J., and Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: 666–678,
27. Simpson J., Horton J., Scott C B , et al.: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 26: 239–244.
28. Stafford S.L., Pollock B.E., Foote R.L. Meningioma radiosurgery: Tumor control, outcomes, and complications in 190 consecutive patients. Neurosurgery, 2001;49: 1029–1038.

ПІДРОЗДІЛ 7.4

1. Acheson M.B., Patton R.G., Howisey R.L., et al. Histologic correlation of image-guided core biopsy with excisional biopsy of nonpalpable breast lesions. Arch Surg, 1997; 132: 815–821.
2. Bedwinek J.M., Fineberg B., Lee J., et al. Analysis of failures following local treatment of isolated local regional recurrences of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1981; 7: 581–585.
3. Bellon J.R., Come S.E., Gelman R.S., et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol, 2005; 23: 1934–1940.
4. Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K., et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353: 1784–1792.
5. Blichert-Toft M., Brincker H., Andersen J.A., et al. A Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma. Acta Oncol, 1988; 27: 671–677.
6. Boice J.D., Harvey E.B., Blettner M., et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. New Eng J Med, 1992; 326: 781–785.
7. Boyd N.F., Stone J., Martin L.J., et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. Br J Cancer, 2002; 87: 876–882.
8. Boyd N.F., Rommens J.M., Vogt K., et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol, 2005; 6: 798–808.
9. Brufman G., Sulkes A., Biran S. Adjuvant chemotherapy with and without radiotherapy in stage II breast cancer. Biomed Pharmacother, 1988; 42: 351–355.
10. Buijsen J., Jager J.J., Bovendeerd J., et al. Prone breast irradiation for pendulous breasts. Radiother Oncol, 2007; 82: 337–340.
11. Burbank F., Parker S.H., Fogarty T.J. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. Am Surg, 1996; 62: 738–744.
12. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional vacuum-assisted biopsy. Radiology, 1997; 202: 843–847.
13. Burbank F., Parker S.H.. Methods for evaluating the quality of an image-guided breast biopsy program. Semin Breast Dis, 1998; 1: 71–83.
14. Buzdar A.U., Singletary S.E., Theriault R.L., et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol, 1999; 17: 3412–3417.
15. Byng J.W., Yaffe M.J., Jong R.A., et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk for digitized mammograms. RadioGraphics, 1998; 18: 1587–1598.
16. Cheng S.W., Ting A.C., Lam L.K., et al. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000; 126: 517–521.
17. Chua B., Olivotto I.A., Weir L., et al. Increased use of adjuvant regional radiotherapy for node-positive breast cancer in British Columbia. Breast J, 2004; 10: 38–44.

18. Correa C.R., Litt H.I., Hwang W.-T., et al. Coronary artery findings of left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. J Clin Oncol, 2007; 25: 3031–3037.
19. Darby S., McGale P., Taylor .CW., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer. Lancet Oncol, 2005; 6: 557–565.
20. De Steene J,V,, Soete G,, Storme G,. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival. Radiother Oncol, 2000; 55: 263–272.
21. Dorresteijn L.D., Kappelle A.C., Boogerd W., et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. J Clin Oncol, 2002; 20: 282–288.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. N Engl J Med, 1995; 333: 1444–1455.
23. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer. Lancet, 2000; 355: 1757–1770.
24. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival. Lancet, 2005; 366:2087–2106.
25. Ellerbroek N. A. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in the treatment of early breast cancer. Radiology, 1996; 201: 605-607.
26. Elvecrog E.L., Lechner M.C., Nelson M.T. Nonpalpable breast lesions: correlation of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results. Radiology, 1993; 188: 453–455.
27. Fisher B., Wolmark N., Bauer M., et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gyn Onc, 1981;152: 765–772.
28. Fisher B., Redmond C., Poisson R., et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med, 1989; 320: 822–828.
29. Fisher B., Costantino J., Redmond C., et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. New Eng J Med, 1993; 328: 1581–1586.
30. Fisher B., Bryant J., Wolmark N,, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcomes of women with operable breast cancer. J Clin Oncol, 1998; 16: 2672–2685.
31. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med, 2002; 347: 567–575.
32. Formenti S.C., Gidea-Addeo D., Goldberg J.D., et al. Phase I–II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. J Clin Oncol, 2007; 25: 2236–2242.
33. Fowble B., Gray R., Gilchrist K., et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. J Clin Onc, 1988; 6: 1107–1117.

35. Fowble B: Breast Cancer Treatment: A Comprehensive Guide to Management. CV Mosby Co., Philadelphia, PA, 1991.
36. Fowble B. Postmastectomy radiotherapy. Oncology, 1997; 11:213–239.
37. Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L., et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 419–424.
38. Glick J.H., Gelber R.D., Goldhirsch A., et al. Meeting highlights: Adjuvant therapy for primary breast cancer. J NCI, 1992; 84: 1479–1485.
39. Goldhirsch A., Coates A.S., Colleoni M., et al. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer. N Engl J Med, 1998; 338: 330–331.
40. Grann A., McCormick B., Chabner E.S., et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: A preliminary analysis. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2000; 47:319–325.
41. Griem K.L., Fetherston P., Kuznetsova M, et al. Three-dimensional photon dosimetry: A comparison of treatment of the intact breast in the supine and prone position. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2003; 57: 891–899.
42. Gump F. Lobular carcinoma in situ: Pathology and treatment. Surg Clin N Amer, 1990; 70: 873–883.
43. Halverson K.J., Perez C.A., Kuske R.R., et al. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990;19: 851–858.
44. Harris J.R. Breast Diseases. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, 1987.
45. Harris J.R., Halpin-Murphy P., McNeese M., et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 44: 989–990.
46. Harris E.E., Correa C., Hwang W.-T., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early stage breast cancer patients after breast conservation treatment. J Clin Oncol, 2006; 24: 4100-4106.
47. Harvey J.A., Bovbjerg V.E. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. Radiology, 2004; 230: 29–41.
48. Hooning M.J., Aleman B.M., van Rosmalen A.J., et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 64: 1081–1091.
49. Huang E.H., Tucker S.L., Strom E.A., et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clin Oncol, 2004; 22: 4691–4699.
50. Huong J., Barbera L., Brouwers M., et al. Does delay in starting treatment affect the outcome of radiotherapy– J Clin Oncol, 2003; 21: 555–563.
51. Jackman R.J., Burbank F., Parker S.H., et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. Radiology, 2001; 218: 497–502.
52. Jagsi R., Griffith K.A., Koelling T., et al. Stroke Rates and Risk Factors in Patients Treated With Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol, 2006; 24: 27
53. Kirby A.M., Coles Ch.E., Yarnold J.R. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy. Radiotherapy and Oncol, 2010; 94: 255–263.

54. Krynyckyi B.R., Kim Ch.K., Goyenechea M.R., et al. Clinical breast lymphoscintigraphy. RadioGraphics, 2004; 24: 121–145
55. Kurtz J.M. Radiotherapy for early breast cancer: Was a comprehensive overview of trials needed– Lancet, 2000; 355: 1739–1740.
56. Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws J.C., et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 42: 1–9.
57. Levi F., Randimbison L., Te V.C., La Vecchia C. Cancer risk after radiotherapy for breast cancer. Br J Cancer, 2006; 95: 390–392.
58. Liberman L., Dershaw D.D., Rosen P.P., et al. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core specimens are needed– Radiology, 1994; 192: 793–795.
59. Liberman L., Dershaw D.D., Rosen P.P., et al. Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. Radiology, 1995; 194: 379–381.
60. Lichter A.S., Fraass B.A., Yanke B. Treatment techniques in the conservative management of breast cancer. Semin Radiat Oncol, 1992; 2: 94–106.
61. Mahe M.-A., Classe J.-M., Dravet F., et al. Preliminary results for prone-position breast irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2002; 52: 156–160.
62. Marks L.B., Yu X., Prosnitz R.G., et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 63: 214–223.
63. Maskarinec G., Meng L. A case-control study of mammographic densities in Hawaii. Breast Cancer Res Treat, 2000; 63: 153–161.
64. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006; 15: 1159–1169.
65. McGuire W.L., Tandon A.K., Allred D.C., et al. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. J Nat Cane Inst, 1990; 82: 1006–1015.
66. Meek A.G., Park T.L., Weiss T.A., et al. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. Radiology, 1996; 200: 615-619.
67. Merchant T.E., McCormick B. Prone position breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994; 30:197–203.
68. Meyer J.E., Smith D.N., Lester S.C., et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. JAMA, 1999; 181: 1638–1641.
69. Morrow M. Axillary dissection: an obsolete operation– Breast J, 1998; 4:330–335.
70. Morrow M., White J., Moughan J., et al. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. J Clin Oncol, 2001; 9: 2254–2262.
71. Nakayama R., Abe H., Shiraishi J., Doi K. Potential usefulness of similar images in the differential diagnosis of clustered microcalcifications on mammograms. Radiology, 2009; 253: 625–631.
72. Nguyen M., McCombs M.M., Ghandehari S., et al. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. Cancer, 1996; 78: 2340–2345.
73. Nilsson G., Holmberg L., Garmo H., et al. Increased incidence of stroke in women with breast cancer. Eur J Cancer, 2005; 41: 423–429.

74. Ojeda-Fournier H., Olson L.K., Rochelle M., et al. Accelerated Partial Breast Irradiation and Posttreatment Imaging Evaluation. RadioGraphics, 2011; 31: 1701–1716.
75. Olivotto I.A., Chua B., Elliott E.A., et al. A clinical trial of breast radiation therapy versus breast plus regional radiation therapy in early stage breast cancer. Clin Breast Cancer, 2003; 4: 361–363.
76. Olivotto I.A., Truong P.T., Chua B. Postmastectomy radiation therapy: who needs it– J Clin Oncology, 2004; 22: 4237–4239.
77. Overgaard M,, Hansen P,S,, Overgaard J,, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med,1997; 337: 949–955.
78. Overgaard M,, Jensen M,-J,, Overgaard J,, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen. Lancet, 1999; 353: 1641–1648.
79. Parker S.H., Lovin J.D., Jobe W.E., et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. Radiology, 1991; 180: 403–407.
80. Paszat L.F., Mackillop W.J., Groome P.A., et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End Results cancer registries. J Clin Oncol, 1998; 16: 2625–2631.
81. Paszat L.F., Mackillop W.J., Groome P.A., et al. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 43: 755–762.
82. Persson I., Thurfjell E., Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. J Clin Oncol, 1997; 15: 3201–3207.
83. Pierce L.J., Lichter A.S. Defining the role of post-mastectomy radiotherapy: The new evidence. Oncology, 1996; 10: 991–1002.
84. Pierce L.J. The use of radiotherapy after mastectomy. J Clin Oncol, 2005; 23: 1706-1717.
85. Pisano E.D., Fajardo L.L., Caudry D.J., et al. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions in a Multicenter Clinical Trial. Radiology, 2001; 219:785–792.
86. Polgar C., Fodor J., Major T., et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma: 5-year results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 69: 694–702.
87. Poortmans P., Kouloulias V.E., Venselaar J.L., et al. Quality assurance of EORTC trial 22922/10925 investigating the role of internal mammary-medial supraclavicular irradiation in stage I-III breast cancer. Eur J Cancer, 2003; 39: 2035–2042.
88. Ragaz J., Jackson S.M., Le N., et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med, 1997; 337: 956–962.
89. Ragaz J., Olivotto I., Spinelli J., et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 116–126.

90. Recht A., Edge S.B., Solin L.J., et al. Postmastectomy radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001; 19: 1539–1569.
91. Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho A.P., et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975–2005. National Cancer Institute: Bethesda, MD http://seer.cancer.gov/, csr/1975_2005/ based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
92. Rutqvist L.E., Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. Br J Cancer, 1990; 61: 866–868.
93. Saftlas A.F., Hoover R.N., Brinton L.A., et al. Mammographic densities and risk of breast cancer. Cancer, 1991; 67: 2833–2838.
94. Sanders M.E., Scroggins T., Ampil F.L., Li B.D. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. J Clin Oncol, 2007; 25: 996–1002.
95. Sarrazin D., Le M.G., Arriagada R., et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiother Oncol, 1989; 14: 177–184.
96. Shephard J.A., Kerlikowski K.M., Smith-Bindman R., et al. Measurement of breast density with dual x-ray absorptiometry: feasibility. Radiology, 2002; 223: 554–557.
97. Silverstein M.J., Rosser R.J., Gierson E.D., et al. Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma: is it indicated– Cancer, 1987; 59: 1819–1824.
98. Sivaramakrishna R., Obuchowski N.A., Chilcote W.A., Powell K.A. Automatic segmentation of mammographic density. Acad Radiol, 2001; 8:250–256.
99. Smith B.D., Smith G.L., and Haffty B.G. Postmastectomy radiation and mortality in women with T1-2 node-positive breast cancer. J Clin Oncol, 2005; 23: 1409–1419.
100. Solin L.J., Fowble B., Martz K.L., et al. Definitive irradiation for early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 14: 235–242.
101. Stegman L.D., Beal K.P., Hunt M.A., et al. Long-term clinical outcomes of whole-breast irradiation delivered in the prone position. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2007; 68: 73–81.
102. Vachon C.M., Brandt K.R., Ghosh K., et al. mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007; 16: 43–49.
103. van der Laan H.P., Hurkmans C.W., Coen W. et al. Current technological clinical practice in breast radiotherapy. Radiotherapy and Oncology, 2010; 94: 280–285.
104. van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S., et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. J Natl Cancer, 1992; 11: 15–18.
105. Van Gils C.H., Hendricks J.H., Holland R., et al. Changes in mammographic breast density and concomitant changes in breast cancer risk. Eur J Cancer Prev, 1999; 8: 509–515.
106. van Gils C.H., Hendricks J.H., Otten J.D., et al. Parity and mammographic breast density in relation to breast cancer risk: indication of interaction. Eur J Cancer Prev, 2000; 9: 105–111.
107. Varga Z., Hideghety K., Mezo T., et al. Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,2009; 75: 94–100.

108. Veronesi U., Zucali R. and Luini A. Local control and survival in early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986; 12: 717–720.
109. Veronesi U., Banfi A., Salvadori B., et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Longterm results of a randomized trial. Eur J Cancer, 1990; 26: 668–670.
110. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med, 2002; 347:1227–1232.
111. Vicini F.A., Chen P., Wallace M., et al. Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 69: 1124–1130.
112. Whelan T,J,, Julian J,, Wright J,, et al. Does local-regional radiation therapy improve survival in breast cancer– A meta-analysis. J Clin Oncol, 2000; 18: 1220–1229.
113. Whelan T.J. Use of conventional radiation therapy as part of breast-conserving treatment. Clin Oncol, 2005; 23: 1718–1725.
114. Won B., Reynolds H.E., Lazaridis C.L., Jackson V.P. Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ of the breast using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease. AJR, 1999; 173: 227–229.
115. Wood W.C. Should axillary dissection be performed in patients with DCIS– (editorial). Ann Surg Oncol, 1995; 2: 193–194.
116. Yeh E.D., Jacene H.A., Bellon J.R., et al. What radiologists need to know about diagnosis and treatment of inflammatory breast cancer. RadioGraphics, 2013; 33: 2003–2017.
117. Zhou C., Chan H.P., Petrick N., et al. Computerized image analysis: estimation of breast density on mammograms. Med Phys, 2001; 28: 1056–1069.

ПІДРОЗДІЛ 7.5

1. Airan B., Sharma R., Iyer K.S., et al. Malignant thymoma presenting as intracardiac tumor and superior vena caval obstruction. Ann Thorac Surg, 1990; 50:989–999.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2007. http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf. Accessed February 13, 2007.
3. Arriagada R., Dunant A., Pignon J.-P., et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Evaluating Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. J Clin Oncol, 2009; 28:35–42.
4. Bach P.B., Kelley M.J., Tate R.C., et al. Screening for lung cancer: a review of the current literature. Chest. 2003;123(suppl 1):72S–82S.
5. Bach P.B., Jett J.R., Pastorino U., et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA, 2007;297:953–961.
6. Bach P.B., Silvestri G.A., Hanger M., et al. Screening for lung cancer: AACP evidence-based clinical practice guidelines. Ed 2. Chest, 2007; 132(suppl):69S–77S.
7. Bailey R.O., Dunn H.G., Rubin A.M., Ritaccio A.L. Myasthenia gravis with thymoma and pure red blood cell aplasia. Am J Clin Pathol, 1988; 89:687–693.

8. Black W.C. Randomized Clinical Trials for Cancer Screening: Rationale and Design Considerations for Imaging Tests. J Clin Oncol, 2006; 24:3252–3260.
9. Blanchon T., Brechot J.M., Grener P.A., et al. Base line results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest x-ray (CXR). Lung Cancer, 2007; 58:50–58.
10. Chahinian A.P., Pajak T.F., Holland J.F., et al. Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. Ann hit Med, 1982; 96:746–755.
11. Cox J.D., Azarnia N., Byhardt R., et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: Report of RTOG 83-11. J Clin Oncol, 1990; 8: 1543–1555.
12. Curran W.J., Kornstein M.J., Brooks J.J., et al.: Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol, 1988; 6:1722–1727.
13. Curran W.J., Stafford P.M. Lack of apparent difference in outcome between clinically staged IIIA and IIIB non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. J Clin Oncol, 1990; 8:409-415.
14. Dillman R.O., Seagren S.L., Herndon J., et al. Randomized trial of induction chemotherapy plus radiation therapy versus RT alone in stage III non-small cell lung cancer. Five year follow-up of CALGB 84-33. Proc Am Soc Clin Oncol (Abstr), 1993;12: 329.
15. Ferguson M.K. Diagnosing and staging non-small cell lung cancer. Hematol/Oncol Clin N Amer. 1990; 4:1053–1168.
16. Flehinger B.J., Kimmel M., Melamed M.R. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Chest, 1992;101:1013–1018.
17. Forrest J.V., Friedman P.J. Radiologic errors in patients with lung cancer. West J Med. 1981; 134:485–490.
18. Fraser R.G., Pare J.A.P., Pare P.D., et al. Diseases of the mediastinum. In: Fraser RG, PareJAP, eds. Diagnosis of diseases of the chest. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991; 2794–2910.
19. Furman W.L., Buckley P.J., Green A.A., et al. Thymoma and myasthenia gravis in a 4-year-old child: case report and review of the literature. Cancer, 1985; 56:2703–2706.
20. Gohagan J., Marcus P., Fagerstrom R., et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. Chest, 2004; 126:114–121.
21. Gohagan J.K., Marcus P.M., Fagerstrom R.M., et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung Cancer, 2005; 47:9–15.
22. Greenwald P. A favorable view: progress in cancer prevention and screening. Recent Results Cancer Res, 2007; 174:3–17.
23. Gurney J.W. Missed Lung Cancer at CT: Imaging Findings in Nine Patients. Radiology, 1996; 199:117–122.
24. Haas M. L. Advances in radiation therapy for lung cancer. Semin Oncol Nursing), 2008; 24:34–40.

25. Hara R., Itami J, Komiyama T., et al. Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. Chest, 2004; 125:340–344.
26. Hayes D.N., Monti S., Parmigiani G., et al. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. J Clin Oncol, 2006; 24:5079–5090.
27. Heelan R.T., Flehinger B.J., Melamed M.R., et al. Non–small cell lung cancer: results of the New York screening program. Radiology, 1984; 151:289–293.
28. Henschke C.I., McCauley D.I., Yankelevitz D.F., et al. Early Lung Cancer Action Project. Lancet, 1999; 354:99–105.
29. Humphrey L. Lung cancer screening: an update for the U.S. Preventive Services Task Force Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); May 2004.
30. Jemal A., Chu K.C., Tarone R.E.. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. J Natl Cancer Inst, 2001;93: 277–283.
31. Jemal A., Tiwari R.C., et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin, 2004; 54: 8–29.
32. Jemal A., Siegel R., et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin, 2007; 57: 43–66.
33. Jett J.R., Cortese D.A., Fontana R.S. Lung cancer: current concepts and prospects. CA Cancer J Clin, 1983; 33:74–86.
34. Kaneko M., Eguchi K., Ohmatsu H., et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology, 1996; 201:798–802.
35. Kuriyama K., Seto M., Kasugai T., et al. Ground-glass opacity on thin-section CT: value in differentiating subtypes of adenocarcinoma of the lung. Am J Roentgenol, 1999; 173:465–469.
36. Kushihashi T., Munechika H., Ri K., et al. Bronchioloalveolar adenoma of the lung: CT-pathologic correlation. Radiology, 1994; 193:789–793.
37. Lad T., Rubinstein L. and Sadeghi A. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol, 1988; 6: 9–17.
38. Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C. Worldwide patterns of cancer mortality, 1990–1994. Eur J Cancer Prev, 1999; 8: 381–400.
39. Maggi G., Giaccone G., Donadio M., et al. Thymomas: a review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. Cancer, 1986; 58:765–776.
40. Marchevsky A.M., Kaneko M. Tumors of the thymus: thymomas. In: Marchevsky AM, Kaneko M, eds. Surgical pathology of the mediastinum. New York: Raven, 1984; 58–116.
41. Marks L.B., Yu X., Vujaskovic Z., et al. Radiation-induced lung injury. Semin Radiother Oncol, 2003; 13:333–345.
42. Marks L.B., Bentzen S.M., Deasy J.O., ., et al. Radiation dose–volume effects in the lung. Int. J. Rad Oncol Biol. Phys., 2010; 76:S70–S76.
43. Martini N., Kris M.G., Flehinger B.J., et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer. Ann Thorac Surg, 1993 55:1365–1374.
44. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in nonsmall-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:5–24.

45. Meier E. Roentgenologische fruehzeichen beim bronchialkarzinom auf dem schirmbild. Prax Klin Pneumol, 1985; 39:809–810.
46. Monden Y., Nakahara K., Kagotani K., et al. Myasthenia gravis with thymoma: analysis of and postoperative prognosis for 65 patients with thymomatous myasthenia gravis. Ann Thorac Surg, 1984; 38:46–52.
47. Mountain C.F. The biological operability of stage III non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg, 1985 40:60–64.
48. Muhm J.R., Miller W.E., Fontana R.S., et al. Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. Radiology, 1983; 148:609–615.
49. National Cancer Institute, US National Institutes of Health, (SEER Program). CSR section 15: lung and bronchus cancer. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002. Accessed, 2009.
50. National lung screening trial research team. The national lung screening trial. Radiology, 2011; 258:243–253.
51. Nesbitt J. Survival in early-stage lung cancer. Ann Thorac Surg, 1995;60: 466–472.
52. Pairolero P.C., Williams D.E., Bergstrahl E.J., et al. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: Morbid implications of recurrent disease. Ann Thorac Surg, 1984; 38:331–338.
53. Parker M.S., Leveno D.M., Campbell T.J., et al. AIDS-related bronchogenic carcinoma: fact or fiction– Chest, 1998; 113: 154–161.
54. Perez C.A., Pajak T.F., Rubin P., et al. Long term observations of patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy: Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer, 1987; 59:1874–1881.
55. Quekel L.G.B.A., Kessels A.G.H., Goei R., van Engelshoven J.M.A. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. Chest, 1999; 115:720–724.
56. Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med, 2005; 353:1591–1603.
57. Robinson B.W., Creaney J., Lake R.A., et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet. 2003; 362:1612–1616.
58. Rosado-de-Christenson M.L., Galobardes J., Moran C.A. Thymoma: Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics, 1992; 12:151–168.
59. Rosenow E.C., Hunley B.T. Disorders of the thymus. Arch Intern Med, 1984; 144:763–770.
60. Sandler H.S., Curran W.J., and Turrisi A.T. The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer, lnt J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 19:9–13.
61. Schaake-Koning C., van der Bogaert W., Dalesio O., et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. New Eng J Med, 1992; 326:524–530.
62. Shah P.K., Austin J.H.M., White C.S., et al. Missed non–small cell lung cancer: radiographic findings of potentially resectable lesions evident only in retrospect. Radiology, 2003; 226:235 241.
63. Smith J.J., Berg C.D. Lung cancer screening. Semin Oncol Nurs, 2008; 24:9–15.

64. Sone S., Takashima S., Li F., et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet, 1998; 351:1242–1245.
65. Sorensen J.B., Frank H. and Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. Brit J Cancer, 2008; 99:44–50.
66. Spigel D.R., Hainsworth J.D., Yardley D.A., et al. Tracheoesophageal Fistula Formation in Patients With Lung Cancer Treated With Chemoradiation and Bevacizumab. J Clin Oncol, 2009; 28:43–48.
67. Stitik F.P., Tockman M.S. Radiographic screening in the early detection of lung cancer. Radiol Clin North Am, 1978; 16:347–366.
68. Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E., et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology, 2005; 235:259–265.
69. Tala E. Carcinoma of the lung: a retrospective study with special reference to pre-diagnosis period and roentgenographic signs. Acta Radiol Diagn (Stockh), 1967; 268(suppl):1–127.
70. Taylor S.G., Trybula M., Bonomi P.D., et al. Simultaneous cisplatin fluorouracil infusion and radiation followed by surgical resection in regionally localized stage 111, non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg, 1987; 43: 87–91.
71. Timmerman R., Papiez L., McGarry R., et al. Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. Chest, 2003; 124:1946–1955.
72. Timmerman R., Galvin J., Michalski J., et al. Multicenter clinical trials using stereotactic body radiation therapy in lung cancer. Acta Oncol, 2006; 45:779–786.
73. Timmerman R.D., Park C., Kavanagh B.D. The North American experience with stereotactic body radiation therapy in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol, 2007; 2:S101–S112.
74. Travis W.D., Lubin J., et al. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. Cancer, 1996; 77:2464–2470.
75. Tsubamoto M., Kuriyama K., Kido S., et al. Detection of Lung Cancer on Chest Radiographs: Analysis on the Basis of Size and Extent of Ground-Glass Opacity at Thin-Section CT. Radiology, 2002; 224:139–144.
76. Turkington P.M., Kennan N., Greenstone M.A.. Misinterpretation of the chest x ray as a factor in the delayed diagnosis of lung cancer. Postgrad Med J, 2002; 78:158–160.
77. Turrisi A.T. and Glover D.J. Thoracic radiotherapy variables: Influence on local control in small cell lung cancer limited disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 19: 1473–1479.
78. Tyszko S.M., Marano G.D., Tallaksen R.J., et al. Malignant mesothelioma. RadioGraphics. 2007; 27:259–264.
79. Veeze P. Vertraging bij het diagnostiseren van longcarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskd, 1969; 113:743–747.
80. Vikgren J., Zachrisson S., Svalkvist A., et al. Comparison of chest tomosynthesis and chest radiography for detection of pulmonary nodules. Radiology, 2008: 249:1034–104.
81. Walker A.N., Mills S.E., Fechner R.E. Thymomas and thymic carcinomas. Semin Diagn Pathol, 1990; 7:250–265.
82. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B., et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging, and PET. RadioGraphics, 2004; 24:105–119.

83. Waxman E.S. Advances in chemotherapy for non–small cell lung cancer. Semin Oncol Nursing, 2008; 24:49–56.
84. Weisenburger T.H. and Gail M. The Lung Cancer Study Group: Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected Stage II and III epidermoid cancer of the lung. Engl J Med, 1986; 315:1377–1381.
85. Wingo P.A., Tong T., Bolden S. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin, 2001; 45:8–30.

ПІДРОЗДІЛ 7.6

1. Antman K.H., Blum R.H., et al. Survival of patients with localized high-grade soft tissue sarcoma with multimodality therapy. A matched control study. Cancer, 1983; 51: 396–401.
2. Barkley H.T., Martin R.G., et al. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 14: 693–699.
3. Brennan M.F., Hilaris B., Shiu M.H., et al. Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. Arch Surg,1987; 122: 1289–1293.
4. Crundwell N/, O'Donnell P/, Saifuddin A. Non-neoplastic conditions presenting as soft-tissue tumours. Clin Radiol, 2007; 62:18–27.
5. Delaney T., Yang J.C. and Glatstein E. Adjuvant therapy for adult patients with soft tissue sarcomas, Oncology, 1991; 5: 105–118.
6. Geer R.J., Woodruff J., et al. Management of small soft tissue sarcoma of the extremity in adults. Arch Surg, 1992; 127: 1285–1289.
7. Gunderson L.L., Nogorney D.M., Mclrath D.C., et al. External beam and intraoperative electron irradiation for locally advanced soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol, 1993; 2S(4): C47–56.
8. Herbert SH, Com BW, et al.: Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer, 1993; 72:1230–1238.
9. Indelicato D. J., Meadows K., Gibbs C. P., et al. Effectiveness and morbidity associated with reirradiation in conservative salvage management of recurrent soft-tissue sarcoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2009; 73: 267–272.
10. Kind M., Stock N., Coindre J.M. Histology and imaging of soft tissue sarcomas. Eur J Radiol, 2009; 72: 6–15.
11. Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J.,et al. Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High-Grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Body Wall. J Clin Oncol, 2006; 24:619–625.
12. Leibel S.A., Tranbaugh R.F., et al. Soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer, 1982; 50: 1076–1083.
13. Lindberg R.D., et al. Conservative surgery and postoperative radiation therapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer,1981; 47:2391–2397.
14. Murphey M.D., Arcara L.K., Fanburg-Smith J. Imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic–pathologic correlation. Radiographics, 2005; 25:1371–1395.
15. Potter D.A., Kinsella T., et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer, 1986; 58: 190–205.

16. Rosenberg S.A., Chang A.E. and Glatstein E. Adjuvant chemotherapy for treatment of extremity soft tissue sarcomas. Cancer Treatment Symposia, 1985; 3: 83–88.
17. Schutte J, Kellner R and Seeber S: Ifosfamide in the treatment of soft tissue sarcomas. Cancer Chemother Pharma, 1993; 31 Supp 2: S194–198.
18. Sindelar W.F., Kinsella T.J., et al.: Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: Final results of a prospective randomized clinical trial. Arch Surg, 1993; 128: 402–410.
19. Suit H.D. Sarcoma of soft tissue. CA,1978; 28:284–295.
20. Tepper J., Rosenberg S.A. and Glatstein E. Radiation therapy technique in soft tissue sarcomas of the extremity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981; 8: 263–273.
21. Vanel D. Imaging soft tissue sarcomas: Improving future outcomes. Eur J Radiol, 2009; 72: 1.

ПІДРОЗДІЛ 7.7

1. Ancona E., Rampado S., Cassaro M., et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. Ann Surg Oncol, 2008; 15:3278–3288.
2. Berger A.C., Farma J., et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. Clin Oncol, 2005; 23:4330–4337.
3. Bird-Lieberman E.L., Fitzgerald R.C. Early diagnosis of oesophageal cancer. Brit J Cancer, 2009; 101:1–6.
4. Coia L.R. Esophageal cancer: Is esophagectomy necessary– Oncology, 1989; 3:101–110.
5. Coia L.R., Engstrom P., et al. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 20:29–36.
6. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998, 1999) & Long Term Results of Esophagectomy in Japan (1988-1997). 3rd edition. The Japanese Society for Esophageal Disease; 2002.
7. Cooper J.S., Guo M.D., Herskovic A., et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer. JAMA, 1999; 281:1623–1627.
8. Ferguson M.K., Martin T.R., Reeder L.B., et al. Mortality after esophagectomy: risk factor analysis. World J Surg, 1997; 21:599–603.
9. Forastiere A.A., Orringer M.B., et al. Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. J Clin Oncol, 1990; 8:119–127.
10. Huncharek M., Muscat J. Small cell carcinoma of the esophagus: The Massachusetts General Hospital experience, 1978 to 1993. Chest, 1995; 13:179–181.
11. Igaki H., Kato H., Tachimori Y., et al. Clinicopathological characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. Eur J Cardiothorac Surg, 2001; 20:1089–1094.
12. Inoue H., Honda T., Nagai K., et al. Ultrahigh magnification endoscopic observati on of carcinoma in situ of the edophagus. Dig Endosc, 1997; 9:16–18.

13. Ishikawa H., Sakurai H., Tamaki Y., et al. Radiation therapy alone for stage I (T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: Indications for surgery or combined hemoradiotherapy. J Gastroenterol Hepatol, 2006; 21:1290–1296.
14. Ishikawa H., Nonaka T., et al. Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010; 76: 452–459.
15. Kaklamanos I., Walker G., Kristian F., et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: A meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Surg Oncol, 2003; 10:754–761.
16. Kato H., Tachimori Y., Watanabe H., et al. Superficial esophageal carcinoma: surgical treatment and the results. Cancer, 1990; 66:2319–2323.
17. Kilic A., Schuchert M.J., et al. Use of novel autoantibody and cancer-related protein arrays for the detection of esophageal adenocarcinoma in serum. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008; 136:199 –204.
18. Kim D.U., Lee J.H., Min B.H., et al. Risk factors of lymph node metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 2008; 23:619–625.
19. Kinugasa S., TachibanaM., et al. Esophageal resection in elderly esophageal carcinoma patients: improvement in postoperative complications. Ann Thorac Surg, 2001; 71:414–418.
20. Kleinberg L., Forastiere A. A. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. Clin Oncol, 2007; 25:4110–4117.
21. Lao-Sirieix P., Lovat L., Fitzgerald R.C. Cyclin A immunocytology as a risk stratification tool for Barrett's esophagus surveillance. Clin Cancer Res, 2007; 13: 659–665.
22. Mori M., Adachi Y., Matsushima T., et al. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. Am J Gastroenterol, 1993; 88:701–705.
23. Moskovitz A.H., Rizk N.P., Venkatraman E., et al. Mortality increases for octogenarians undergoing esophagogastrectomy for esophageal cancer. Ann Thorac Surg, 2006; 82:2031–2036.
24. Nemoto K., Matsumoto Y., Yamakawa M., et al. Treatment of superficial esophageal cancer by external radiation therapy alone: results of a multi-institutional experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 46:921–925.
25. Nemoto K., Yamada S., et al. Results of radiation therapy for superficial esophageal cancer using the standard radiotherapy method recommended by the Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. Anticancer Res, 2006; 26:1507–1512.
26. Nichols G.L., Kelsen D.P. Small cell carcinoma of the esophagus: The Memorial Hospital experience 1970 to 1987. Cancer, 1989; 64:1531–1533.
27. Nishimura Y., Okuno Y., Ono K., et al. External beam radiation therapy with or without high-dose-rate intraluminal brachytherapy for patients with superficial esophageal carcinoma. Cancer, 1999; 86:220–228.
28. Okawa T., Dokiya T., Nishio M., et al. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 45:623–628.

29. Prise E.L., Etienne P.L., et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of esophagus. Cancer, 1994; 73:1779–1784.
30. Sai H, Mitsumori M, Araki N, et al. Long-term results of definitive radiotherapy for stage I esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 62:1339–1344.
31. Shi X.H., Yao W.Q., Lui T.F. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. Radiother Oncol, 1999; 51:21–26.
32. Shimada H., Nabeya Y., Matsubara H., et al. Prediction of lymph node status in patients with superficial esophageal carcinoma. Am J Surg, 2006; 191:250–254.
33. Stahl M., Stuschke M., et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. Clin Oncol, 2005; 23:2310–2317.
34. Sugimachi K., Watanabe M., et al. Recent advances in the diagnosis and surgical treatment of patients with carcinoma of the esophagus. J Am Coll Surg, 1994; 178:363–368.
35. Tai P., Van Dyk J., Yu E., et al. Radiation treatment for cervical esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 47:703–712.
36. Tajima Y., Naknishi Y., Ochiai., et al. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma. Cancer, 2000; 88:1285–1293.
37. Takubo K., Aida J., Sawabe M., et al. Early squamous cell carcinoma of the oesophagus: The Japanese viewpoint. Histopathology, 2007; 51:733–742.
38. Tachibana M., Yoshimura H., Kinugasa S., et al. Clinicopathological features of superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. Am J Surg, 1997; 174:49–53.
39. Trivers K.F., Sabatino S.A., Stewart S.L. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998–2003. Int J Cancer, 2008; 123:1422– 1428.
40. Wang Y., Shi X.H., et al. Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 54:131–136.
41. Wang V.S., Hornick J.L., et al. Low prevalence of submucosal invasive carcinoma at esophagectomy for high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a 20-year experience. Gastrointest Endosc, 2009; 69(4):777–783.
42. Werner-Wasik M., Yorke E., et al Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int. J. Rad Oncol Biol. Phys, 2010; 76:S86–S93.
43. Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus (Cochrane Review), in The Cochrane Library, Issue 1, 2003.
44. Yousef F., Cardwell C., et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol, 2008; 168: 237–249.
45. Zhao K., Shi X.H., et al. Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy plus concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 62:1014–1020.

46. Zhao K., MA J., et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary– Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010;76:446–451.
47. Abe M., Takahashi M., et al. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982; 15:1431–1433.
48. Ajani J.A., Mansfield P.F., et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol, 2004; 22:2774-2780.
49. Ajani J.A., Mansfield P.F., et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. J Clin Oncol, 2005; 23:1237–1244.
50. Al-Batran S.E., Atmaca A., et al. Phase II Trial of Biweekly Infusional Fluorouracil, Folinic Acid, and Oxaliplatin in Patients With Advanced Gastric Cancer. J Clin Oncol, 2004; 22:658–663.
51. Balthazar E.J., Rosenberg H., Davidian M.M. Scirrhous carcinoma of the pyloric channel and distal antrum. AJR, 1980; 134:669–673.
52. Ba-Ssalamah A., Prokop M., Uffmann M., et al. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. RadioGraphics, 2003; 23:625–644.
53. Brenner H., Arndt V., Stumer T., et al. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. Cancer, 2000; 88:274–279.
54. Correa P., Schneider B.G. Etiology of gastric cancer: what is new– Cancer Epidem Biomark Prev, 2005; 14:1865–1868.
55. Dhillon P.K., Farrow D.C., Vaughan T.L., et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. Int J Cancer, 2001; 93:148–152.
56. Douglass H.D. Gastric cancer: Current status of adjuvant therapy. Oncology, 1989; 3: 61–66.
57. Eisenberg R.L. Narrowing of the stomach (linitis plastica pattern). In: Gastrointestinal radiology. Philadelphia: Lippincott, 1983; 201–218.
58. Engstrom P.F., Lavin P.T., et al. Post-operative adjuvant 5-fluorouracil plus methyl CCNU for gastric cancer patients. Cancer, 1985; 55:1868–1873.
59. Ferreccio C., Rollan A, Harris P.R., et al. gastric cancer is related to early helicobacter pylori infection in a high-prevalence country. Cancer Epid Biomark Prev, 2007; 16:662–667.
60. Gunderson L. and Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Int J Racliat Oncol Biol Phys, 1982; 8:1–11.
61. Habermann C.R., Weiss F., Riecken R., et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. Radiology, 2004; 230:465–471.
62. Jakubowska A., Nej K., Huzarski T., et al. BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. Br J Cancer, 2002; 87:888–891.
63. Kawamura H., Kondo Y., Osawa S., et al. A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. Gastric Cancer, 2001; 4:83–86.
64. Kim K.W., Choi B.I., Han J.K., et al. Postoperative anatomic and pathologic findings at CT following gastrectomy. RadioGraphics, 2002; 22:323–336.

65. Kim M. M., Mansfield P.F., et al. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 2008; 71:167–172.
66. Kunisaki C., Akiyama H., et al. Clinicopathologic characteristics and surgical outcomes of mucinous gastric carcinoma. Ann Surg Oncol, 2006; 13:836–842.
67. Levine M.S., Kong V., et al. Scirrhous carcinoma of the stomach: radiologic and endoscopic diagnosis. Radiology, 1990; 175:151–154.
68. Lim S.W., Kim D.Y., Kim Y.J., Kim S.K. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma. Dig Surg, 2002; 19:286–290.
69. Lim J.S., Yun M.J., Kim M.J., et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. RadioGraphics, 2006; 26:143–156.
70. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med, 2001; 345:725–730.
71. Marshak R.H., Lindner A.E., Maklansky D. Carcinoma of the stomach. In: Marshak RH, et al., eds. Radiology of the stomach. Philadelphia: Saunders, 1983; 108–146.
72. Moertel C., et al. Combined 5-FU and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric cancer. J Clin Oncol, 1984; 2:1249–1254.
73. Ott K., Fink U., et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. J Clin Oncol, 2003; 21:4604–4610.
74. Park M.S., Yu J.S., Kim M.J., et al. Mucinous versus nonmucinous gastric carcinoma: differentiation with helical CT. Radiology 2002; 223:540–546.
75. Park M.S., Ha H.K., Choi B.S., et al. Scirrhous gastric carcinoma: endoscopy versus upper gastrointestinal radiography. Radiology, 2004; 231:421–426.
76. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer, 2001; 37(Suppl 8):4–66.
77. Preusser P., Wilke H., et al. Phase II study with combination etoposide, doxorubicin and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. J Clin Oncol, 1989; 7:1310–1317.
78. Raskin M.M. Some specific radiological findings and consideration of linitis plastica of the gastrointestinal tract. Clin Radiol Nucl Med, 1976; 8:87–105.
79. Roth A.D., Fazio N., Stupp R., et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase ii trial of the swiss group for clinical cancer research. J Clin Oncol, 2007: 25: 3217–3223.
80. Sano T., Sasako M., Yamamoto S., et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality. J Clin Oncol, 2004; 22:2767–2773.
81. Santoro R., Carboni F., Lepiane P., et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. Br J Surg., 2007; 94:737–742.
82. Skoropad V.Y., Berdov B.A., Mardynski Y.S., Titova L.N. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. Eur J Surg Oncol, 2000: 26:773-779.

83. Shapir O., Parker M.L. Linitis plastica type of carcinoma. Surg Gynecol Obstet, 1943; 76:206–213.
84. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med, 2001; 345:784–789.
85. Waters J.S., Norman A., Cunningham D., et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer. Br J Cancer, 1999; 80:269–272.
86. Weber W.A., Ott K., Becker K., et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. J Clin Oncol, 2001;19:3058–3065.
87. Willis S., Truong S., Gribnitz S., et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. Surg Endosc, 2000; 14:951–954.
88. Wydmanski J., Suwinski R., et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. Radiother Oncol, 2007; 82:132–136.
89. Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S.A. Family history and the risk of gastric cancer. Brit J Cancer, 2010; 102,237–242.
90. Yasuda K., Shiraishi N., Inomata M., et al. Clinicopathologic characteristics of early-stage mucinous gastric carcinoma. J Clin Gastroenterol, 2004; 38:507–511.
91. Zhang M., Zhu G.Y., Zhang H.F., et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of mucinous gastric carcinoma. J Surg Oncol, 2010; 102:64–67.
92. Adoson M.A. Carcinoma of the gallbladden. Sung Clin North Am, 1973; 53:1203–1216.
93. Agarwal B., Abu-Hamda E., et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in diagnosis of pancreatic cancer. Am J Gastroenterol, 2004; 99:844–850.
94. Alberts S.R., Al Khatib H., et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma. Cancer, 2005; 103:111–118.
95. Allendorf J.D., Lauerman M., Bill A., et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiation for patients with locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, efficacy, and survival. J Gastrointest Surg, 2008; 12:91–100.
96. Ahlgren J.D. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. Semin Oncol, 1996; 23:241–250.
97. Billimoria K.Y., Bentrem D.J., Yo C.Y., et al. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S.: utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. Cancer, 2007; 110:1227–1233.
98. Bloomston M., Frankel W.L., et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. JAMA, 2007; 297:1901–1925.
99. Brezden-Masley C., Krezyzanowska M. Pancreatic cancer: review of current management principles. Geriatr Aging, 2005; 8:33–38.
100. Brown K.M., Siripurapu V., Davidson M., et al. Chemoradiation followed by chemotherapy before resection for borderline pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg, 2008; 195:318–321.
101. Burris H.A., Moore M.J., Andersen J., et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol, 1997; 15:2403–2413.

102. Cahill B.A., Braccia D. Current treatment of hepatocellular carcinoma. Clin J Oncol Nurs, 2004; 8:393–399.
103. Chatni S.S., Sainani R.S, et al. Infusion chemotherapy with cisplatinum and fluorouracil in the treatment of locally-advanced and metastatic gallbladder cancer. J Cancer Res, 2008; 4:151–155.
104. Choi M., Philip A.P. Liver-directed therapies for hepatocellular cancer. Commun Oncol, 2007; 4:571–574.
105. Dunphy E.P. Pancreatic cancer: a review and update. Clin J Oncol Nurs, 2008; 12:735–741.
106. Eckel F., Schmid R.M. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer, 2007; 96:896–902.
107. Ferrone C.R., Finkelstein D.M., et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol, 2006; 24:2897–2902.
108. Fine P.G., Miaskowski C., Paice J.A. Meeting the challenges in cancer pain management. J Support Oncol, 2004; 2:5–22.
109. Gallardo J., Rubio B., Villanueva L., Barajas O. Gallbladder cancer, a different disease that needs individual trials. J Clin Oncol, 2005; 23:7753–7754.
110. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer, 1987; 99:2006–2010.
111. Greer S.E., Pipas J.M., Sutton J.E., et al. Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. J Am Coll Surg, 2008; 206:451–457.
112. Heinemann V., Labiancia R., Henke A., et al. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials. Ann Oncol, 2007; 18:1652–1659.
113. Henson D.E., Albores-Saavedra J., Corle D. Carcinoma of the gallbladder: histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. Cancer, 1992; 70:1493–1497.
114. Herman J.M., Swartz M.J., Hsu C.C., et al. Analysis of fluorouracilbased adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol, 2008; 26:3503–3510.
115. Hristov B., Reddy S., Lin S., et al. Outcomes of adjuvant chemoradiation after pancreaticoduodenectomy with mesenterico-portal vein resection for adenocarcinoma of the pancreas. Int. J. Rad Oncol Biol. Phys, 2010; 76:176–180.
116. Huguet F., Andre T., Hammel P., et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol, 2007; 25:326–331.
117. Kaiser M.H. and Ellenberg S.S. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg, 1985; 120: 899–903.
118. Kelson D.P., Portenoy R.K., Thaler H.T., et al. Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. J Clin Oncol, 1995; 13:748–755.

119. Khan Z.R., Neugut A.I., Ahsan H., Chabot J.A. Risk factors for biliary tract cancers. Am J Gastroenterol, 1999; 94:149–152.
120. Klinkenbijl J.H., Jeekel J., Sahmoud T., et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection for the cancer of the pancreas and peri-ampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg. 1999; 230:776–784.
121. Kuebler K.K.. Depression. In: Kuebler K.K., Berry P.H., Heidreich D.E., eds. End of life care: Clinical practice guidelines. Philadelphia, PA: Saunders; 2002: pp. 269–279.
122. Levy A.D, Murakata L.A., Rohrmann C.A. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics, 2001; 21:295–314.
123. Livaraghi T., Solbiati L., Meloni M.F., et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology, 2003; 226:441–451.
124. Llovet J.M., Ricci C., Mazzaferro V., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2008; 359:378–390.
125. Lowenfels A.B., Lindstrom C.G., Conway M.J., Hastings P.R. Gallstones and risk of gallbladder cancer. J Natl Cancer Inst, 1985; 75:77–80.
126. Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. J Cell Biochem, 2005; 95:649–656.
127. Manfredi S., Lepage C., Hatem C., et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg, 2006; 244:254–259.
128. Massucco P., Capussotti L., Magnino A., et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcomes and survival. Ann Surg Oncol, 2006; 13:1201–1208.
129. Mazzaferro V., Regalia E., et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med, 1996; 334: 693–699.
130. McCracken M., Olsen M., Chen M.S., et al. Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean and Japanese ethnicities. Cancer J Clin, 2007; 57:190–205.
131. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol, 2007; 25:1960–1966.
132. Morrow C.E., Sutherland D.R, Florack G., et al. Primary gallbladder carcinoma: significance of subsemosal lesions and results of aggressive surgical treatment and adjuvant chemotherapy. Surgery, 1983; 94:709–714.
133. Muir I.M., Morris D.L. Carcinoma of the gallbladder. Br J Hosp Med, 1986; 36:278–280.
134. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection pancreatic cancer. N Engl J Med, 2004; 350:1200–1210.
135. Neoptolemos J.P. Clinical evidence does not support the use of adjuvant radiotherapy in pancreatic cancer (editorial). Nature Clin Pract Oncol, 2008; 5:431.

136. Oettle H., Post S., Neuhaus P., et al. Adjuvant with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA, 2007; 297:267–272.
137. O'Neil B.H., Venook A.P. Hepatocellular carcinoma: the role of the North American GI steering committee hepatobiliary task force and the advent of effective drug therapy. The Oncologist, 2007; 12:1425–1432.
138. Piehlem J.M., Crichlow R.W. Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet, 1978; 147:929-942.
139. Poplin E, Levy D.E., Berlin J.D., et al. Phase III trial of gemcitabine (30 minute infusion) versus gemcitabine (fixed dose rate infusion) versus gemcitabine ю oxaliplatin in patients with advanced pancreatic cancer (E6201) [abstr LBA4004]. J Clin Oncol, 2006; 18S:24.
140. Regine W.F., Winter K.W., Abrams R., et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracilbased chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA, 2008; 299:1019–1026.
141. Reyes-Gibby C.C., Chan W., Abbruzzese J.L., et al. Patterns of self-reported symptoms in pancreatic cancer patients receiving chemoradiation. J Pain Symptom Manage, 2007; 34:244–252.
142. Rocha-Lima C.M. New directions in the management of advanced pancreatic cancer: a review. Anti-Cancer Drugs, 2008; 19:436–446.
143. Sagoh T., Itoh K., Togashi K.i, et al. Gallbladder carcinoma: evaluation with MR imaging. Radiology, 1990; 174:131–136.
144. Salles A., Nino-Murcia M., Jeffey R.B.. CT of pancreas: minimumintensity projections. Abdom Imaging, 2008; 33:207–213.
145. Sauerland C., Engelking C., Wickham R., Pearlstone D.B. Cancers of the pancreas and hepatobiliary system. Seminars in Oncol Nursing, 2009; 25:76–92.
146. Sauter P.K., Coleman J. Pancreatic cancer: a continuumof care. Semin Oncol Nurs, 1999; 15:36–47.
147. Sindelar, W.F. et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in resected carcinoma of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986; 12 (supp): 128.
148. Schneider G., Siveke J.T., Eckel F., et al. Pancreatic cancer: Basic and clinical aspects. Gastroenterology, 2005; 128:1606–1625.
149. Spitz F.R., Abbruzzese J.L., Lee J.E., et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol, 1997; 15:928–937.
150. Steel J.L., Geller D.A., Gamblin T.C., et al. Depression, immunity, and survival in patients with hepatobiliary carcinoma. J Clin Oncol, 2007; 25:2397–2405.
151. Sun V.C., Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. Clin J Oncol Nurs, 2008; 12:759–766.
152. Wagner A.D., Buechner-Steudel P., Moehler M., et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma. British J Cancer, 2009; 101,1846 — 1852.

153. Wong G.Y., Schroeder D.R., et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer. JAMA, 2004; 291:1092–1099.
154. Zhu A.X. Hepatocellular carcinoma. In: Chabner B.A., Lynch T.J., Longo D L , eds. Harrison's manual of oncology. New York: McGraw Hill, 2008; 410–415.
155. Yu M.C., Yuan J.M. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2004; 127(Suppl 1):S72–S78.
156. Zhu A.X. Cholangiocarcinoma and gallbladder cancers. In: Chabner B.A., Lynch T.H., Longo D.L., eds. Harrison's manual of oncology. New York: McGraw Hill, 2008; 416–422.
157. Zuckerman D.S., Ryan D.P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. Cancer, 2008; 112:243–249.

Ободова кишка

158. Adam R., Aloia T., Levi F., Wicherts D.A., et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. J Clin Oncol, 2007; 25:4593–4602.
159. Amos E.H., Mendenhall W.M., McCarty P.J., et al. Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. Ann Surg Oncol ,1996; 3:431–436.
160. Brenner H.J., Bibi C., Chaitchik S. Adjuvant therapy for Dukes C adenocarcinoma of colon. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983; 9:1789–1792.
161. Cerame M.A. A 25-year review of adenocarcinoma of the appendix: a frequently perforating carcinoma. Dis Colon Rectum, 1988; 31:143–150.
162. Chau I. and Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how– British J Cancer, 2009; 100:1704–1719.
163. Chen H.S., Sheen-Chen S.M. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. Dis Colon Rectum, 2000; 43: 1093–1099.
164. Dafnis G., Granath F., et al.The impact of endoscopists' experience and learning curves and interendoscopist variation on colonoscopy completion rates. Endoscopy, 2001; 33:511–517.
165. Desch C.E., Benson A.B., Somerfield M.R., et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol, 2005; 23:8512–8519.
166. Duffenhaver J., Hoskins R., et al. Adjuvant postoperative radiation therapy in the management of adenocarcinoma of the colon. Cancer, 1986; 57:955–963.
167. Dunn E.F., Kozak K.R., Moody J.S. External beam radiotherapy for colon cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76:1420–1424.
168. Duttenhaver J.R., Hoskins R.B., Gunderson L.L., Tepper J.E. Adjuvant postoperative radiation therapy in the management of adenocarcinoma of the colon. Cancer, 1986; 57:955–963.
169. Eaden J.A., Abrahams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis.Gut, 2001; 48:526–535.

170. Gill S., Loprinzi C.L., Sargent D.J., et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much– J Clin Oncol, 2004; 22:1797–1806.
171. Jonker D.J., O'callaghan C.J., Karapetis C.S., et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med, 2007; 357:2040–2048.
172. Jorgensen O.D., Kronborg O., Fenger C. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing. Gut, 2002; 50:29–32.
173. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med, 2008; 359:1757– 1765.
174. Kopelson G. Adjuvant postoperative radiation therapy for colorectal carcinoma above the peritoneal reflection. Cancer, 1983; 52:633–636.
175. Langevine J.M., Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. Am J Surg, 1984; 147:330–333.
176. Low R.N., Barone R.M., et al. Mucinous Appendiceal Neoplasms: Preoperative MR Staging and Classification Compared with Surgical and Histopathologic Findings. AJR, 2008; 190:656–665.
177. Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H., et al.The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med, 2000; 343:1603–1607.
178. Martenson J.A., Willett C.G., Sargent D.J., et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer. J Clin Oncol, 2004; 22:3277–3283.
179. Moertel C.T., Fleming T.R., et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. New Eng J Med, 1990; 322:352–358.
180. Morrin M.M., Farrell R.J., et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. Dis Colon Rectum, 2000; 43:303–311.
181. Neri E., Giusti P., Battolla L., et al. Colorectal Cancer: Role of CT Colonography in Preoperative Evaluation after Incomplete Colonoscopy. Radiology, 2002; 223:615–619.
182. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA, 1990; 264:1444–1450.
183. Poon M.A., O'Connell M.J., et al. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in advanced colorectal carcinoma. J Clinic Oncol, 1989; 7:1407–1418.
184. Porschen R., Bermann A., LofflerT., et al. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer. J Clin Oncol, 2001; 19:1787–1794.
185. Royster A., Fenlon H.M., Clarke P.D. CT colonoscopy of colorectal neoplasms: twodimensional and three-dimensional virtualreality techniques with colonoscopic correlation. AJR Am J Roentgenol, 1997; 169:1237–1242.
186. Shehata W.M., Meyer R.L., Jazy F.K., Cormier W.J., Welling R.E. Regional adjuvant irradiation for adenocarcinoma of the cecum. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 13:843–846.

187. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Phase I/II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST). J Clin Oncol, 2007; (Meeting Abstracts) 25: 4037.
188. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S., et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportivecare compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2007; 25:1658–1664.
189. Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E., et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med, 2009; 360:1408–1417.
190. Willet C., Tepper J.E., et al. Local failure following curative resection of colonic adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984; 10:645–651.
191. Willet C., Tepper J.E., et al. Indications for adjuvant radiotherapy in extrapelvic colonic carcinoma. Oncology, 1989; 3:25–33.
Willett C.G., Fung C.Y., Kaufman D.S., Efird J., Shellito P.C. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. J Clin Oncol, 1993; 11:1112–1117.

Пряма кишка

192. Bosset J.F., Calais G., Mineur L., et al: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol, 200; 523:5620–5627.
193. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overviewof 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet, 2001; 358:1291–1304.
194. Feliu J., Calvilio J., Escribano A., et al. Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-leucovorin plus radiotherapy. Ann Oncol. 2002; 13:730 — 736.
195. Gastrointestinal Tumor Study Group: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Eng J Med, 1986; 315: 1294–1295.
196. Gйrard J.P., Conroy T., Bonnetain F., et al. preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-T4 rectal cancers. J Clin Oncol. . 2006, 24:4620–4625.
197. Gerard A., Buyse M., et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Ann Surg, 1988; 208: 606–614.
198. Krook J., Moertel C., et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Eng J Med, 1991 324: 709–715.
199. Marijnen C.A., Van de Velde C.J., et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer. J Clin Oncol, 2005; 23:1847–1858.
200. Min I.S., Kim N.K., Park J.K., et al. A prospective randomized trial comparing intravenous 5-fluorouracil and oral doxifluridine as postoperative adjuvant treatment for advanced rectal cancer. Ann Surg Oncol. 2000; 7:674–679.
201. Minsky B. and Cohen A. Conservative management of invasive rectal cancer. Alternative to abdominoperitoneal resection. Oncology, 1989; 3:137–142.
202. Minsky B., Kemeny N., et al. Pre-operative high dose leucovorin/5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. Cancer, 1991; 67: 2859–2866.

203. Negri F.V., Campanini N., et. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. British J Cancer, 2008; 98,143–147.
204. Pahlman L., Glimelius B. Radiotherapy additional to surgery in the management of primary rectal carcinoma. Acta Chir Scand, 1990; 156:475–485.
205. Papillon J. The future of external beam irradiation as initial treatment of rectal cancer. Br J Surg, 1987; 74: 449–454.
206. Rosenthal S., Trock B. and Coia L. Randomized trials of adjuvant radiation therapy for rectal cancer: A Review. Dis Colon and Rectum, 1990 33:335–343.
207. Sun Y.S., Zhang X.P., Tang L., et al. Locally Advanced Rectal Carcinoma Treated with Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. Radiology, 2010; 254:170–178.
208. Thomas P.R.M. and Linblad A.S. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma. Radiotherapy and Oncology, 1988; 13:245–252.
209. Willet C.G., Tepper J.E., et al. Patterns of failure following local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. J Clin Oncol, 1989; 7:1003–1008.

Відхідник

210. Ajani J.A., Winter K.A., et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. JAMA, 2008; 299:1914–1921.
211. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Onco, 1997; 15:2040–2049.
212. Bower M., Powles T., Newsom-Davis T., et al. HIV-associated anal cancer: Has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome– J Acquir Immune Defic Syndr, 2004; 37:1563–1565.
213. Chadha M., Rosenblatt E.A., Malamud S., et al. Squamous-cell carcinoma of the anus in HIV-positive patients. Dis Colon Rectum, 1994; 37:861–865.
214. Flam M., John M., Pajak T.F., et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol, 1996; 14:2527–2539.
215. Fox P., Stebbing J., Portsmouth S., et al. Lack of response of anal intra-epithelial neoplasia to highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2003; 17:279–280.
216. Fraunholz I., Weiss C., et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for invasive anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive patients receiving highlyactive antiretroviral therapy. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 2010; 76:1425–1432.
217. Heard I., Palefsky J.M., Kazatchkine M.D. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. Antivir Ther, 2004; 9:13–22.

218. Kim J.H., Sarani B., et al. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. Dis Colon Rectum, 2001; 44: 1496–1502.
219. Peddada AV, Smith DE, Rao AR, et al. Chemotherapy and lowdose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 37:1101–1105.
220. Place R.J., Gregorcyk S.G., Huber P.J., et al. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. Dis Colon Rectum, 2001; 44:506–512.
221. Soffen E., Engstrom P., and Coia L. Anal Cancer. In Combined Modality Cancer Therapy: Radiation and Infusional Chemotherapy, pp. 163–176. Lokich J. and Byfield J., eds., Precept Press, Chicago, 1991.
222. UK Co-Ordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet, 1996; 348:1049–1054

ПІДРОЗДІЛ 7.8

Нирки

1. Amin M.B., Tamboli P., et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am J Surg Pathol, 2002; 26:281–291.
2. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. IL-2 in combination with IFN-a and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal call carcinoma: long-term results of a controlled randomised clinical trial.Br J Cancer, 2001; 85:1130–1136.
3. Bostwick D.G., Murphy G.P. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma: highlights from an international consensus workshop. Semin Urol Oncol, 1998; 16:46–52.
4. Cassady J.R. Clinical radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31:1249–1256.
5. Cheng W.S., Farrow G.M., Zincke H. The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. J Urol, 1991; 146:1221–1223.
6. Cheville J.C., Lohse C.M., Zincke H., et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2003; 27:612–624.
7. Choyke P.L., Glenn G.M., et al. Hereditary renal cancers. Radiology, 2003; 226:33–46.
8. Cohen E.P., Robbins M.E. Radiation nephropathy. Semin Nephrol, 2003; 23:486–499.
9. Dawson L.A., Kavanagh B.D., Paulino A.C., et al. Radiation-associated kidney injury. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 2010,; 76:S108–S115.
10. Dawson L. A., Kavanagh B. D., Paulino A. C., et al. Radiation-associated kidney injury. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 2010; 76:S108–S115.
11. DeKernion J.B. and Berry D. The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. Cancer, 1980; 45:1947–1956.
12. Dutcher J.P., Szczylik C., Tannir N., et al. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma receiving temsirolimus or interferon-alpha [abstr]. J Clin Oncol, 2007; 25:5033.

13. Eggener S.E., Yossepowitch O., Pettus J.A., et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease. J Clin Oncol, 2006; 24:3101-3106.
14. Emami B., Lyman J., Brown A., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 21:109–122.
15. Epstein B.E., Corn B.W. Genitourinary tumors: In: Coia L.R., Moylan D.J., eds. Introduction to clinical radiation oncology. 2nd ed. Medison, Wi, 1994; 293–323.
16. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007; 356:125–134.
17. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 1982; 6:655–663.
18. Gago-Dominguez M., Yuan J.M., Castelao J.E., Ross R.K., Yu M.C. Family history and risk of renal cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001; 10:1001–1004.
19. Godley P.A., Ataga I. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol, 2000; 12:260–264.
20. Godley P., Kim S.W. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol, 2002; 14:280–285.
21. Haas G.P., Hillman G.G., Redman B.G., et al. Immunotherapy of renal cell cancer. Cancer, 1993; 43:177–187.
22. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. J Clin Oncol, 2006; 24:5593-5600.
23. Katner H.P., Baynham S. Increasing incidence of renal cell cancer. JAMA, 1999; 282:2119–2120.
24. Khan A.A., Shergill I.S., Quereshi S. Percutaneous needle biopsy for indeterminate renal masses: a national survey of UK consultant urologists. BMC Urol, 2007; 7:10.
25. Kim J.K., Kim T.K., Ahn H.J., Kim C.S., Kim K.R., Cho K.S.. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. AJR Am J Roentgenol, 2002; 178:1499–1506.
26. Lebret T., Poulain J.E., Molinie V., et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. J Urol, 2007; 178:1184–1188.
27. Luciani L.G., Cestari R., Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma: age and stage characterization and clinical implications. Urology, 2000; 56:58–62.
28. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F., Chow W.H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992. Eur J Cancer Prev, 2002; 11:171–178.
29. McLaughlin J.K., Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin Oncol, 2000; 27:115–123.
30. Motzer R.J., Bukowski R.M. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2006; 24:5601–5608.
31. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007; 356:115–124.
32. Ng C.S., Loyer E.M., Iyer R.B., et al. Metastases to the pancreas from renal cell carcinoma: findings on threephase contrast-enhanced helical CT. AJR, 1999; 172:1555–1559.
33. Ng C.S., Wood C.G., Silverman P.M., et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. AJR, 2008; 191:1220–1232.

34. Prasad S.R., Humphrey P.A., et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. RadioGraphics. 2006; 26:1795–1810.
35. Reuter V.E., Presti J.C. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. Semin Oncol, 2000; 27:124–137.
36. Reuter V.E. The pathology of renal epithelial neoplasms. Semin Oncol, 2006; 33:534–543.
37. Rini B.I., Vogelzang N.J. Prognostic factors in renal carcinoma. Semin Oncol, 2000; 27:213–220.
38. Ruppert-Kohlmayr A.J., Uggowitzer M., Meissnitzer T., Ruppert G. Differentiation of renal clear cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. AJR Am J Roentgenol, 2004; 183:1387–1391.
39. Russo P. Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment. Semin Oncol, 2000; 27:160–176.
40. Schrader A.J., Olbert P.J., Hegele A., Varga Z., Hofmann R. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options. BJU Int, 2008; 101:1343–1345.
41. Silverman S.G., Gan Y.U., Mortele K.J., Tuncali K., Cibas E.S. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. Radiology, 2006; 240:6–22.
42. Sun M.R.M., Ngo L., Genega E/M., et al. Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes—correlation with pathologic findings. Radiology, 2009; 250:793–802.
43. Upton M.P., Parker R.A., Youmans A., et al. Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. J Immunother, 2005; 28:488–495.

Колекторна система нирок

44. Browne RF, Meehan CP, Colville J, et al.Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. RadioGraphics, 2005; 25:1609–1627.
45. Guinan P., Vogelzang N.J., Randazzo R., et al. Renal pelvic cancer: a review of 611 patients treated in Illinois 1975-1985. Urology, 1992; 40:393–399.
46. Katz R., Gofrit O.N., Golijanin D., et al. Urothelial cancer of the renal pelvis in percutaneous nephrolithotomy patients. Urol Int, 2005; 75:17–20.
47. Kawamoto S., Horton K.M., Fishman E.K. Transitional cell neoplasm of the upper urinary tract: evaluation with MDCT. AJR Am J Roentgenol, 2008; 191:416–422.
48. Kolla S.B., Hemal A.K.. An unusual case of transitional cell carcinoma of renal pelvis presenting with brain metastases. Int Urol Nephrol, 2007; 39: 747–750.
49. Leder R.A., Dunnick N.R. Transitional cell carcinoma of the pelvicalices and ureter. AJR Am J Roentgenol, 1990; 155:713–722.
50. Prando A., Prando P, Prando D. Urothelial cancer of the renal pelvicaliceal system. RadioGraphics, 2010; 30:1553–1566.
51. Xambre L., Cerqueira M., Cardoso A., et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis: additional case report. Actas Urol Esp, 2009; 33:200–204.

Сечовий міхур

52. Au J.L., Badalament M.,Wientjes G.M., et al. Individually optimized regimen of intravesical mitomycin C reduces superficial bladder tumor recurrence compared with a standard regimen. J Nat Cancer Inst. 2001; 93:597–604.
53. Creel P. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis and treatment. Semin Oncol Nursing, 2007; 23,S3–S10.
54. Hall R.R., Parmar M.K., Richards A.B., Smith P.H. Proposal for changes in cystoscopic follow up of patients with bladder cancer and adjuvant intravesical chemotherapy. Br Med J, 1994; 308: 257–260.
55. Heney M.M., Ahmad S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol, 1983; 130:1083–1086.
56. Herr H.W., Donat S.M., Bajorin D.F. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. J Urol, 2001; 165:811–814.
57. Housset M., Maulard C., Chretien Y., et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol, 1993; 1:2150–2157.
58. Marks L.B., Carroll P.R., Dugan T.C., et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31:1257–1280.
59. Mohiuddin M., Kramer S., Newell J., et al. Combined preoperative and postoperative radiation for bladder cancer: Results of an RTOG/Jefferson study. Cancer, 1985; 55: 963–966.
60. Sauer R., Birkenhake S., Kuhn R., et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 30:121–127.
61. Schrag D, Hsieh LJ, Rabbani F, et al. Adherence to surveillance among patients with superficial bladder cancer. J Natl Cancer Inst, 2003; 95:588–597.
62. Shipley W.U., Prout G.R. and Kaufman D.S. Bladder cancer: Advances in laboratory innovations and clinical management. Cancer, 1990; *65*:675–683.
63. Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy. J Clin Oncol, 1998; 16:3576–3583.
64. Tolley D.A., Parmar M.K.B.,Grigor K.M., et al.The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer. J Urol, 1996; 155:1233–1238.
65. Viswanathan A.N., . Yorke E.D., Marks L.B., et al. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 2010; 76: S116–S122.

Простата

66. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L., et al: Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. N Engl J Med, 2009; 360: 1310–1319.
67. Anscher M. S., Clough R., Dodge R. Radiotherapy for a rising PSA after radical prostatectomy: The first 10 years. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48:369–375.
68. Bagshaw M.A., Kaplan I.D. and Cox R.C. Radiation therapy for localized prostate cancer. Cancer, 1993; 71:939–952.

69. Benson M.C., McMahon D.J., et al. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate specific antigen density. World J Urol, 1993; 11: 206–213.
70. Bill-Axelson A., Holmberg L., Ruutu M., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early CaP. N Engl J Med, 2005; 352: 1977–1984.
71. Bolla M., Collette L., Blank L., et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study). Lancet, 2002; 360:103–106.
72. Bolla M., van Poppel H., Collette L., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet, 2005; 366:572–578.
73. Chelsky M.J., Schnall M.D., Seidmon E.J., Pollack H.M. Use of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. J Urol, 1993; 150:391–395.
74. Cheng J. C., Schultheiss T. E., et al. Acute toxicity in definitive image-guided radiotherapy versus postprostatectomy for prostate cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys, 2008; 71:351–357.
75. Choo R., Klotz L., Danjoux C., et al. Feasibility study: Watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. J Urol, 2002; 167:1664–1669.
76. Cooperberg M. R., Lubeck D.P., Meng M.V., et al. The changing face of low-risk prostate cancer: Trends in clinical presentation and primary management. J Clin Oncol, 2004; 22:2141–2149.
77. Cooperberg M.R., Broering J.M., Carroll P.R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2010; 28: 1117–1123.
78. Cox J.D., Grignon D.J, Kaplan R.S. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 37:1035–1041.
79. Cox J. D., Gallagher M. J., Hammond E. H., et al. for the ASTRO Consensus Panel. Consensus statement on radiation therapy of prostate cancer: Guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising PSA levels after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 1999; 17:1155–1163.
80. D'Amico A.V., Chen M., Roehl K., et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med, 2005; 351:125–135.
81. De Meerleer G., Vakaet L., Meersschout S., et al. Intensity modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 60:777–787.
82. Epstein B.E. and Hanks G.E. Prostate cancer: Evaluation and radiotherapeutic management. Journal for Clinicians, 1992; 42:223–240.
83. Gardner B.G., Zietman A.L., Shipley W.U., et al. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. J Urol, 2002; 167:123–126.
84. Garnick M.B. Prostate cancer: Screening, diagnosis and management. Ann Int Med, 1993; 118: 804–818.

85. Hayes S. B., Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. J Clin Oncol, 2005; 23:8204–8211.
86. Ншlund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. Scand J Urol Nephrol, 1980; 14:29–35.
87. Huch Boni R.A., Boner J.A., Debatin J.F., et al. Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods. Clin Radiol, 1995; 50:593–600.
88. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin, 2010; 60:277–300.
89. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: For whom– J Clin Oncol, 2005; 23:8165–8169.
90. Koprowski C.D., Berkenstock K.G., et al. External beam irradiation versus 125 Iodine implant in the definitive treatment of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 21:955–960.
91. Kuban D.A. and Schellhammer P.F. Prognostic significance of post-irradiation prostate biopsies. Oncology, 1993; 7:29–40.
92. Kuligowska E., Barish M. A., Fenlon H. M., Blake M.. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color doppler US and serum markers. Radiology, 2001; 220:757–764.
93. Kvele R., Muller B., Wahlqvist R., et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. BJU Int, 2009; 103:1647–1654.
94. Lawton C. A., Grignon D., et al. Prostatic Carcinoma. RadioGraphics, 1999; 19:185–203.
95. Lee F., Torp-Pedersen S.T., Siders D.B., et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. Radiology, 1989; 170:609–615.
96. Lee F., Littrup P.J., Loft-Christensen L., et al. Predicted prostate specific antigen results using transrectal ultrasound gland volume: differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Cancer, 1992; 70:211–220.
97. Lee F., Littrup P.J.. The role of digital rectal examination, transrectal ultrasound, and prostate specific antigen for the detection of confined and clinically relevant prostate cancer. J Cell Biochem Suppl, 1992; 16:69–73.
98. McNaughton-Collins M., Ransohoff D.F., Barry M.J. Early detection of prostate cancer: serendipity strikes again. N Engl J Med, 1997; 278: 1516–1519.
99. McSherry S.A., Levy F., Schiebler M.L., et al. Preoperative prediction of pathological tumor volume and stage in clinically localized prostate cancer: comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, and magnetic resonance imaging. J Urol, 1991; 146:85–89.
100. Patel D.A., Presti J.C., McNBeal J.E., et al. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2005; 23:6157–6162.
101. Pervez N., Small C., Mackenzie M., et al. Acute toxicity in high risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated intensity-modulated radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76:57–64.

102. Roemeling S., Roobol M.J., et al. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. Eur Urol, 2006; 50:475–482.
103. Potters L., Morgenstern C., et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2005; 173: 1562–1566.
104. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P., et al. Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. Pathol Res Pract, 1995; 191:838–841.
105. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med, 2009; 360:1320–1328.
106. Schultheiss T.E., Lee W.R., Hunt M.A., et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 37:3–11.
107. Steineck G., Helgesen F., Adolfsson J., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med, 2002; 347:790–796.
108. Stephenson A. J., Scardino P. T., et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2007; 25:2035–2041.
109. Stock R.G., Cahlon O., Cesaretti J., et al. Combined modality treatment in the management of high risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 59: 1352–1359.
110. Thompson I., Tangen C. M., Paradelo J., et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized trial. JAMA, 2006; 296:2329–2335.
111. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G., et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol, 2007; 177:2106–2131.
112. Tomioka S., Nakatsu H., Suzuki N., et al. Comparison of Gleason grade and score between preoperative biopsy and prostatectomy specimens in prostatecancer. Int J Urol, 2006; 13:555–559.
113. Walsh P.C., DeWeese T.L., Eisenberger M.A. Clinical practice: localized prostate cancer. N Engl J Med, 2007; 357:2696–2705.
114. Wilt T.J., Macdonald R., et al. Systematic review: The comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Intern Med., 2008; 148:435–448.
115. Zelefsky M.J., Aschkenasy E., Kelsen S., et al. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 39:327–333.
116. Zelefsky M. J., Leibel S. A., et al. Dose-escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 41:491–500.
117. Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M., et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008; 70:1124–1129.

118. Zelefsky M.J., Yamada Y., Fuks Z., et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: Impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastasesfree survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008; 71:1028–1033.
119. Zietman A. L., DeSilvio M. L., Slater J. D., et al. Comparison of conventional dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. JAMA, 2005, 294:1233–1239.
120. Zietman A. Evidence-based medicine, conscience-based medicine, and the management of low-risk prostate cancer. J. clin oncology, 2009; 24:4935–4936

Семінома

121. Einhom L.H. Treatment of testicular cancer: A new and improved model. J Clin Oncol, 1990; 8:777–1781.
122. Epstein B.E., Order S.E., Zinreich E.S. Staging, treatment and results in testicular seminoma. Cancer, 1990; 65:405-411.
123. Fung C.Y., Gamick M.B. Clinical stage I carcinoma of the testis. J Clin Oncol, 1988; 6:734–750.
124. Hanks G.E., Peters T., Owen J. Seminoma of the testis: Long term beneficial and deleterious results of radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992; 24:913–919.
125. Motzer R.J. Optimal treatment for advanced seminoma. Cancer, 1993; 72:3–4..

ПІДРОЗДІЛ 7.9

Шийка матки

1. Eifel P.J., Morris M., et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Prognosis and patterns of failure in 367 cases. Cancer, 1990; 65:2507–2514.
2. Eifel P.J., Levenback C., Wharton J.T., et al. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 32:1289–1300.
3. Georg P., Dimopoulos J., Kirisits C., et al. The predictive value of dose volume parameters in MRI based cervical cancer brachytherapy for late adverse side effects in rectum, sigmoid and bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 66:42.
4. Grigsby P.W., Perez C.A. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA and carcinoma in situ. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1991; 21:375–378.
5. Jampolis S., Andras E.J., Fletcher G.H. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. Radiol, 1975; 115:681–685.
6. Kovalic J.J., Perez C.A., et al. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 21:905–910.
7. Lanciano R.M., Won M., et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 20:667–676.
8. Lanciano R.M., Pajak T.F., et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 25:391–397.

9. Perez C.A., Fox S., et al. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: Analysis of two different methods. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 21:885–898.
10. Rotman M., Choi K., et al. Prophylactic irradiation of the para-aortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix, initial treatment results of RTOG 7920. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 19:513–521.
11. Sommers G.M., Grigsby P.W., Perez C.A., et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. Gynecol Oncol, 1989; 35:150–155.

Ендометрій

12. Aalders J., Abeler V., Kolstad P., et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. Obstet Gynecol, 1980; 56:419–426.
13. Beresford S.A., Weiss N.S., et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. Lancet, 1997; 349:458–461.
14. Bray F., dos Santos Silva I., et al. Endometrial cancer incidence trends in europe: underlying determinants and prospects for prevention. Cancer Epidem Biomark Prev, 2005; 14:1132–1142.
15. Creasman W.T., Morrow C.P., et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer, 1987; 60: 2035–2041.
16. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., et al. Carcinoma of the corpus uteri. J Epid Biostat, 2001; 6:47–86.
17. Dotters D.J. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful– Am J Obstet Gynecol, 2000; 182:1328–1334.
18. Fujimoto T., Nanjyo H., Fukada J., et al. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. Gynecol Oncol, 2009; 112:342– 347.
19. Furberg A.S., Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. Int J Cancer, 2003; 104:669–676.
20. Grigsby P.W., Perez C.A., et al. Stage II carcinoma of the endometrium: results of therapy and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985; 11:1915–1923.
21. Henderson B.E., Casagrande J.T., Pike M.C., Mack T., Rosario I., Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. Br J Cancer, 1983; 47:749–756.
22. Homback N.B., Omura G., Major F.J. Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986; 12:2127–2130.
23. Hsieh C.H., ChangChien C.C., et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenextomy in surgical staging of endometrial cancer– Gynecol Oncol, 2002; 86:28–33.
24. Kadar N., Malfetano J. and Homesley H. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma confined to the uterus. Obstet Gynecol, 1992; 80:655–659.

25. Kucera H., Vavra N., Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma. Gynecol Oncol, 1990; 38:99–104.
26. Lanciano R.M., Curran W.J, et al. Influence of grade, histologic subtype, and timing of radiotherapy on outcome among p a tie n ts with stage II c a rc in om a of the endometrium. Gynecol Oncol, 1990; 39:368–373.
27. Morrow C.P., Bundy B.N., et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol, 1991; 40:55–65.
28. Nag S., Erickson B., et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48:779–790
29. Seebacher V., Polterauer S., Grimm C., et al. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer. Brit J Cancer, 2010; 102:952–956.
30. Shoff S.M., Newcomb P.A. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol, 1998; 148:234–240.
31. Terry P.D., Rohan T.E., Franceschi S., Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. Lancet Oncol, 2002; 3:470–480.
32. Weiderpass E., Gridley G., Persson I., et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. Int J Cancer 1997;71:360–363.
33. Weiderpass E., Adami H.O., Baron J.A., Magnusson C., Lindgren A., Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control, 1999; 10:277–284.
34. Weiderpass E., Baron J.A., Adami H.O., et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. Lancet, 1999; 353:1824–1828.

Яєчники

35. Aghajanian C., Fennelly D., Shapiro F., et al. Phase II study of “dose-dense” high-dose chemotherapy treatment with peripheral-blood progenitor-cell support as primary treatment for patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol, 1998; 16:1852–1860.
36. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med, 2006; 354:34-43.
37. Bookman M.A., McGuire W.P., Kilpatrick D., et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma. J Clin Oncol, 1996; 14:1895-1902.
38. Choi S.H., Kim S.H., Choi H.J., et al. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma. J Comput Assist Tomogr, 2004, 28:620–627.
39. Dembo A.J., Bush R.S., et al. The Princess Margaret Hospital study of ovarian cancer: Stages I, II, and asymptomatic III presentations. Cane Treat Rep, 1979; 63:249–254.
40. Eifel P.J., Moughan J., Erickson B., et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 60:1144–1153.
41. Hricak H., Gatsonis C., Chi D.S., et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer. J Clin Oncol, 2005; 23:9329–9337.

42. Jodrell D.I., Egorin M.J., Canetta R.M., et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. J Clin Oncol, 1992; 10:520–528.
43. Lanciano R.M., Randall M. Update on the role of radiotherapy in ovarian cancer. Semin Oncol, 1991; 18:233–247.
44. Ledermann J.A., Herd R., Maraninchi D., et al. High-dose chemotherapy for ovarian carcinoma. Ann Oncol, 2001, 12:693-699.
45. Мцbus V., Wandt H., Frickhofen N., et al. High-dose sequential chemotherapy with peripheral blood steam cell support compared with standard dose chemotherapy for first line treatment of advanced ovarian cancer. J Clin Oncol, 2007; 25:4187–4193.
46. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma. J Clin Oncol, 2007; 25:2952–2965.
47. Ozols R.F., Bookman M.A., Young R.C. Intraperitoneal cisplatin therapy in ovarian cancer: Comparison with standard intravenous carboplatin and paclitaxel. Gynecol Oncol, 2006; 103:1–6.
48. Ozols R.F. Ovarian cancer: is dose intensity dead– J Clin Oncol, 2007; 25:4157–4158.
49. Parkin D.M., Bray F., et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005; 55:74–108.
50. Thomas G.M., Dembo A.J., et al. Current therapy for dysgerminoma of the ovary. Obstet Gynecol, 1987; 70:268–275.
51. Young R.C., Walter L.A., et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. New Engl J Med, 1990; 322:1021–1078.

Піхва і вульва

52. Boronow R.C., Hickman B.T., et al. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. Am J Clin Oncol, 1987; 10:171–181.
53. Hacker N.F., Van der Velden. Conservative management of early vulvar cancer. Cancer, 1993; 71:1673–1677.
54. Homesley H.D, Bundy B.N, et al. Assessment of current international federation of gynecology and obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (A Gynecologic Group Study). Am J Obstet Gynecol, 1991; 164:997–1004.
55. Homesley H.D., Bundy B.N., et al. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. Obstet Gynecol, 1986; 68:733–740.
56. Perez C.A., Camel H.M. Long-term follow-up in radiation therapy of carcinoma of the vagina. Cancer, 1982; 49:1308–1315.
57. Petereit D.G., Mehta M.R., et al. Inguinofemoral radiation of NO N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 27:963–967.
58. Russell A., Mesic J., et al. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva Gynecol Oncol, 1992; 47:14–20.
59. Stehman F.B., Bundy B.N., et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992; 24:389–396.

60. Thomas G.M., Dembo A.J., et al. Changing concepts in the management of vulvar cancer. Gynecol Oncol, 1991; 42:9–21.

ПІДРОЗДІЛ 7.10

1. Bacci G. et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. Clin Orthop, 1987; 224:268–276.
2. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol, 2000; 18:4–11.
3. Bacci G., Ferrari S., Mercuri M., et al. Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. J Pediatr Hematol Oncol, 2003; 25: 118–124.
4. Bacci G., Ferrari S., et al. Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. Oncol Rep, 2004; 11:111–120.
5. Bacci G., Forni C., et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. Eur J Cancer, 2004; 40:73–83.
6. Bacci G., Longhi A., Briccoli A., et al. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 65:766–772.
7. Bertoni F., Boriani S., Laus M., Campanacci M. Periosteal chondrosarcoma and periosteal osteosarcoma: two distinct entities. J Bone Joint Surg Br, 1982; 64:370–376.
8. Brostrom L. et al. Can historical controls be used in current clinical trials in osteosarcoma–Analysis of prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1980; 6:1711–1715.
9. Brown A.P., Fixsen J.A., et al. Local control of Ewing's sarcoma. Br J Radiol, 1987; 60: 261–268.
10. Burgert E.O., Nesbit M.E., Garnsey L.A., et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone. J Clin Oncol, 1990; 8:1514–1524.
11. Chaabane S., Bouaziz M.C., Drissi C., et al. Periosteal Chondrosarcoma. AJR, 2009; 192:W1–W6.
12. Cotten A., Ceugnart L., et al.Tumeurs osseuses primitives et pseudotumeurs. In: Cotten A, ed. Imagerie musculosquelettique: pathologies gйnйrales. Paris, France: Masson, 2005:293–333.
13. Craft A.W., Cotterill S.J., Bullimore J.A., et al. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). Eur J Cancer, 1997; 33:1061–1069.
14. Donati D., Yin J., Di Bella C., et al. Local and distant control in non-metastatic pelvic Ewing's sarcoma patients. J Surg Oncol, 2007; 96:19–25.
15. Dosoretz D.E. et al. Radiation therapy for primary lymphoma of bone. Cancer, 1983; 51:44–46.
16. Elomaa I., Blomqvist C.P., Saeter G., et al. Five-year results in Ewing's sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience with the SSG IX protocol. Eur J Cancer, 2000; 36:875–880.
17. Grier H.E., Krailo M.D., et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med, 2003; 348:694–701.

18. Hatano H., Ogose A., Hotta T., Otsuka H., Takahashi H.E. Periosteal chondrosarcoma invading the medullary cavity. Skeletal Radiol 1997; 26:375–378.
19. Hayes F.A. et al. The response of Ewing's Sarcoma to sequential cyclophosphamide and adriamycin induction therapy. J Clin Oncol, 1983; 1:45.
20. Hillmann A., Hoffmann C., Gosheger G., et al. Tumors of the pelvis: Complications after reconstruction. Arch Orthop Trauma Surg, 2003;123:340–344.
21. Horowitz M.E. et al. «Ewing's Sarcoma Family of Tumors.» In Principals and Practice of Pediatric Oncology, 2nd ed., J.B. Lippincott, Philadelphia, 1993.
22. Indelicato D.J., Keole S.R., et al. Impact of local management on long-term outcomes in Ewing tumors of the pelvis and sacral bones. Int J Rad Oncol Biol Phys, 2008; 72:41–48.
23. Kenan S., Abdelwahab I.F., Klein M.J., Hermann G., Lewis M.M. Lesions of juxtacortical origin (surface lesions of bone). Skeletal Radiol, 1993; 22: 337–357.
24. Krasin M.J., et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 60:830–838.
25. La T.H., Meyers P.A., Wexler L.H., et al. Radiation therapy for Ewing's sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 64:544–550.
26. Link M. et al. Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of the extremity: Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. Clin Orthop, 1991; 270:8–14.
27. Link M.P. and Eilber F. «Osteosarcoma.» In Pizzo P.A. and Poplack D.G.: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 2nd ed., J.B. Lippincott, Philadelphia, 1993.
28. Loeffler J.S. et al. Primary lymphoma of bone in children. J Clin Oncol, 1986; 4: 496–501.
29. Major P. Optimal management of metastatic bone disease. Eur J Oncol Nurs, 2007; 11,S32–S37.
30. Mankin H. Advances in diagnosis and treatment of bone tumors. N Eng J Med, 1979; 300:543–545.
31. Marchese V.G., Ogle S., Womer R.B., et al. An examination of outcome measures to assess functional mobility in childhood survivors of osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer, 2004; 42:41–45.
32. Matsumoto K, Hukuda S, et al. Parosteal (juxtacortical) chondrosarcoma of the humerus associated with regional lymph node metastasis: a case report. Clin Orthop Relat Res, 1993; 290:168–173.
33. Murphey M.D., Walker E.A., et al. Imaging of primary chondrosarcoma – radiologic–pathologic correlation. RadioGraphics, 2003; 23:1245–1278.
34. Nagarajan R., Clohisy D.R., Neglia J.P., et al. Function and quality-of-life of survivors of pelvic and lower extremity osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Br J Cancer, 2004; 91:1858–1865.
35. Nesbit N.E. et al. Multimodal therapy for the management of primary nonmetastatic Ewing's Sarcoma of the bone. J Clin Oncol, 1990; 8:1664.
36. Pant R., Moreau P., Ilyas I., et al. Pelvic limb-salvage surgery for malignant tumors. Int Orthop, 2001; 24:311–315.

37. Papagelopoulos P.J., Galanis E.C., Mavrogenis A.F., et al. Survivorship analysis in patients with periosteal chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res, 2006; 448:199–207.
38. Provisor A. et al. Treatment of non-metastatic osteogenic sarcoma of the extremities with pre-and postoperative chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol, 1987; 6:217.
39. Robinson P., White L.M., Sundaram M., et al. Periosteal chondroid tumors: radiologic evaluation with pathologic correlation. AJR, 2001; 177:1183–1188.
40. Rosen G. et al. Pre-operative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of post-operative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to pre-operative chemotherapy. Cancer,1982, 49:1221–1230.
41. Schuck A., Ahrens S., Paulussen M., et al. Local therapy in localized Ewing's sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 55:168–177.
42. Smith J. Radiation-induced sarcoma of bone. Clin Radiol, 1982; 33:205–221.
43. Sucato D.J., Rougraff B., McGrath B.E., et al. Ewing's sarcoma of the pelvis. Long-term survival and functional outcome. Clin Orthop Relat Res, 2000; 193–201.
44. Suit H.D. Ewing's sarcoma: Surgical resection as a prognostic factor. Int J Radiat Oncol Bio Phys, 1988; 15:43–52.
45. Weinberg J, Miller TT, Handelsman JE, et al. Periosteal chondrosarcoma in a 9-year-old girl with osteochondromatosis. Skeletal Radiol, 2005; 34:539–542.
46. Weisenburger T.H. et al. Multidisciplinary «limb salvage» treatment of soft tissue and skeletal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981; 7:1495–1499.
47. Wilkins R.M. et al. Ewing's sarcoma of bone. Cancer, 1986; 58: 2551–2555.
Yock T.I., Krailo M., Fryer C.J., et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma. J Clin Oncol, 2006; 24:3838–3843.

ПІДРОЗДІЛ 7.11

1. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. J Clin Oncol, 2004; 22:3139–3148.
2. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J., et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 2003; 21:3431–3439.
3. Armitage J.O. and Wen B. Chemotherapy in patients who fail radiotherapy for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 13:1351–1354.
4. Armitage J.O. and Cheson B.D. Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol, 1988; 6:1335–1347.
5. Aziz N.M., Rowland J.H. Trends and advances in cancer survivorship research: Challenge and opportunity. Semin Radiat Oncol, 2003; 13:248–266.
6. Bethge W., Guggenberger D., Bamberg M., et al. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. Ann Hematol, 2000; 79:114–118.
7. Boivin J.F. and O'Brien K. Solid cancer risk after treatment of Hodgkin's disease. Cancer, 1988; 61: 2541–2546.
8. Boivin J.F., Hutchison G.B., et al. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkins disease. Cancer, 1992; 69:1241–1247.

9. Bonadonna G. and Valagussa P. Influence of clinical trials on current treatment strategy for Hodgkin's Disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 19:209–218.
10. Cannelos G.P., Anderson J.R., et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. N Eng J Med,1992; 327:1478–1484.
11. Carabell S.C., Chaffey J.T., Rosenthal D.S., et al. Results of total body irradiation in the treatment of advanced non-Hodgkin's lymphomas. Cancer, 1979; 43:994–1000.
12. Carde P., Burgers J.M.V., et al. Clinical stages I and II Hodgkin's disease: A specifically tailored therapy according to prognostic factors. J Clin Oncol, 1988; 6:239–252.
13. Castellino S.M., Casillas J., Hudson M.M., et al. Minority adult survivors of childhood cancer. J Clin Oncol, 2005; 23:6499–6507.
14. Chapman R.M., Sutcliffe S.B. and Malpas J.S. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease. A prospective study. JAMA, 1981; 245:1323–1328.
15. Chen J.L., Osborne B.M., Butler J.J. Residual fibrous masses in treated Hodgkin's disease. Cancer, 1987; 60:407–413.
16. Chen R.C., Chin M.S., Ng A.K., et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2010; 28:136–141.
17. Chera B.S., Olivier K., Morris C.G., et al. Clinical presentation and outcomes of lymphocyte predominant Hodgkin disease at the University of Florida. Am J Clin Oncol, 2007; 30:601–606.
18. Cohen P.J. and Jaffe E.S. Current methods used in the diagnosis and classification of malignant lymphomas. Cancer Updates Volume 1, Number 8, 1987.
19. Coia L.R. and Hanks G.E. Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: An analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's disease and seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15:29–35.
20. Coiffier B., Gisselbrecht C., et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: Description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. J Clin Oncol, 1991; 9:211–219.
21. Dabaja B., Cox J.D., and Buchholz T.A. Radiation therapy can still be used safely in combined modality approaches in patients with Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2007; 25: 3–5.
22. Demark-Wahnefried W., Aziz N.M., Rowland J.H., et al. Riding the crest of the teachable moment: Promoting long-term health after the diagnosis of cancer. J Clin Oncol, 2005; 23:5814–5830.
23. Desser R.K., Golomb H.M., et al. Prognostic classification of Hodgkin's disease in pathologic stage III, based on anatomic considerations. Blood, 1977; 49:883–893.
24. DeVita V.T., and Hubbard S.M. Hodgkins disease. N Eng J Med, 1993 328:560–565.
25. Diehl L.F., Hopper K.D., et al. The pattern of intrathoracic Hodgkin's disease assessed by computed tomography. J Clin Oncol, 1991; 9:438–443.
26. Dores G.M., Metayer C., Curtis R.E., et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol, 2002; 20:3484–3494.

27. Fisher R.I., Gaynor E.R. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med, 1993; 328:1002–1006.
28. Fletcher B.D., Kauffman W.M., Kaste S.C., et al. Use of 11-201 to detect untreated pediatric Hodgkin disease. Radiology, 1995; 196:851–855.
29. Fletcher B.D., Xiong X., Kauffman W.M., et al. Hodgkin disease: use of Tl-201 to monitor mediastinal involvement after treatment. Radiology, 1998; 209:471–475.
30. Friedman D.L., Constine L.S. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Compr Canc Netw, 2006; 4:249–257.
31. Frezzato M., Castaman G., Rodeghiero F. Fulminant sepsis in adults splenectomized for Hodgkin's disease. Haematologica, 1993; 78 (Suppl. 2):73–77.
32. Ganz P.A. Why and how to study the fate of cancer survivors: Observations from the clinic and the research laboratory. Eur J Cancer, 2003; 39:2136–2141.
33. Giordano S.H., Kuo Y.F, Freeman J.L., et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2005; 97:419–424.
34. Girinsky T., van der Maazen R., Specht L., et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: Concepts and guidelines. Radiother Oncol, 2006; 79:270–277.
35. Gronbaek M., Becker U., Johansen D., et al. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. BMJ, 1998; 317:844–847.
36. Guermazi A., Brice P., de Kerviler E., et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. RadioGraphics, 2001; 21:161–179.
37. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med, 1998; 339:1506–1514.
38. Hawkins M.M., Robison L.L. Importance of clinical and epidemiological research in defining the long-term clinical care of pediatric cancer survivors. Pediatr Blood Cancer, 2006; 46:174–178.
39. Heidenreich P.A., Hancock S.L., Vagelos R.H., et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. Am Heart J, 2005; 150:977–982.
40. Heidenreich P.A., Schnittger I., Strauss H.W., et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 2007; 25:43–49.
41. Hoppe R.T., Coia L.R., et al. Hodgkin's disease. Patterns of Care Study Newsletter, 3, 1990–1991, available from American College of Radiology, Philadelphia, PA.
42. Hoppe R.T. Early-stage Hodgkin's disease: A choice of Oncol, 1991; 9:897–901.
43. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: a model for interdisciplinary cancer management. Cancer, 2002; 8: 425–431.
44. Horning S.J., Hoppe R.T., et al. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. New Engl J Med, 1981 304:1377.
45. Horning S.J., Hoppe R.T., et al. Vinblastine, Bleomycin, and Methotrexate: An effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 1988 6:1822–1831.
46. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA, 2003; 290:2831–2837.

47. Jochelson M., Mauch P., Balikian J., et al. The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 1985; 3:637–640.
48. Joly F., Henry-Amar M., Arveux P., et al. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors. J Clin Oncol, 1996; 14:2444–2453.
49. Jones S.E., Miller T.P. and Connors J.M. Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. J Clin Oncol, 1989; 7:1186–1191.
50. Kinsella T.J., Trivette G., et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 1989 7:718–724.
51. Klimo P. Chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Updates, 1988; 2, No 9.
52. Koontz B.F., Kirkpatrick J.P., Clough R.W., et al. Combined-modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 2006; 24:605–611.
53. Krikorian J.G., Portlock C.S. and Mauch P.M. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: A review. (Review Article) J Clin Oncol, 1986; 4:1551–1562.
54. Laskar S., Gupta T., Vimal S., et al. Consolidation Radiation After Complete Remission in Hodgkin's Disease Following Six Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy: Is There a Need– J Clin Oncol, 2004; 22:62–68.
55. Lee W.-K., Lau E.W.F., Duddalwar V.A., et al. Abdominal Manifestations of Extranodal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings. AJR, 2008; 191:198–206.
56. Leibenhaut M.H., Hoppe R.T., et al. Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 1989; 7: 81–91.
57. Leopold K.A., Canellos G.P., et al. Stage IA-IIB Hodgkin's disease: Staging and treatment of patients with large mediastinal adenopathy. J Clin Oncol, 1989; 7:1059–1065.
58. Longo D.L., Glatstein E., et al. Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. J Clin Oncol, 1989; 1:1295–1302.
59. Longo D.L., Russo A., et al. Treatment of advanced-stage massive mediastinal Hodgkin's disease: The case for combined modality treatment. J Clin Oncol, 1991; 9:227–235.
60. Longo D.L., Glatstein E., et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of earlystage Hodgkin's disease: Seven-year results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol, 1991; 9:906–917.
61. Luker G.D., Siegel M.J. Mediastinal Hodgkin disease in children: response to therapy. Radiology, 1993; 189:737–740.
62. Maor M.H., Velasquez W.S., et al. Stomach conservation in stage IE and HE gastric non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 1990; 8:266–271.
63. Mauch P., Tarbell N., et al. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: Prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. J Clin Oncol, 1988; 6:1576–1583.
64. Mauch P., Ng A., Aleman B., et al. Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term

survivors of Hodgkin's disease: July 9–16, 2003, Bellagio, Italy. Eur J Haematol Suppl, 2005; 68–76.
65. McDonald J.A., Mandel M.G., Marchbanks P.A., et al. Alcohol exposure and breast cancer: Results of the women's contraceptive and reproductive experiences study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004; 13:2106–2116.
66. Miller T.P. Therapy of localized non-Hodgkin's lymphomas. Cancer PPO, 1989; 3, No. 6.
67. Monsfield C.M., Fabian C., et al. Radiation consolidation following MOP-BAP for stages III and IV Hodgkins disease. Int J Rad One Bio Phys, 1991; 21:191.
68. Ng A.K., Bernardo M.P., Weller E., et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. J Clin Oncol, 2002; 20:2101–1088.
69. Ng A.K., Mauch P.M. Late complications of therapy of Hodgkin's disease: Prevention and management. Curr Hematol Rep, 2004; 3:27–33.
70. Ng A.K., Li S., Recklitis C., et al. Health practice in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. Int. J. Radiation Oncol Biol. Phys., 2008; 71:468–476.
71. Nogova L., Reineke T., Brillant C., et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2008; 26:434–439.
72. Noordijk E.M., Carde P., Dupouy N., et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2006; 24:3128–3135.
73. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Hudson M.M., et al. Health care of young adult survivors of childhood cancer. Ann Fam Med, 2004; 2:61–70.
74. Physical activity for everyone: recommendation. Centers for Disease Control and Prevention.
75. Available online at: http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/recommendations/index.htm. Accessed October 19, 2007.
76. Piro A.J., Weiss D.R. and Heilman S. Mediastinal Hodgkin's disease: A possible danger for intubation anesthesia. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1976; 1 415–419.
77. Portlock C.S. and Rosenberg S.A. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. Annals o f Internal Med, 1979; 90:10–13.
78. Regula D.P., Hoppe R.T. and Weiss L.M. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's Disease. N Engl J Med, 1988; 318:214–219.
79. Rehwald U., Schulz H., Reiser M., et al. Treatment of relapsed CD20 Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated. Blood, 2003; 101:420–424.
80. Robison L.L. Cancer survivorship: Unique opportunities for research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004;13:1093.
81. Robison L.L. The Childhood Cancer Survivor Study: a resource for research of long-term outcomes among adult survivors of childhood cancer. Minn Med, 2005; 88:45–49.
82. Rosenberg S. Exploratory laparotomy and splenectomy for Hodgkin's disease: A commentary. (Editorial) J Clin Oncol, 1988; 6:574–575.
83. Ruffer J.U., Flechtner H., Tralls P., et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. Eur J Cancer, 2003; 39:2179–2186.

84. Savage K., Hoskins P., Klasa R., et al. ABVD chemotherapy is essential for optimal treatment of limited stage nodular lymphocyte Hodgkin lymphoma. Haematologica, 2007; 92:27–28.
85. Schimpff S.C., Diggs C.H., et al. Radiation-related thyroid dysfunction: Implications for the treatment of Hodgkin's disease. Annals of Internal Med, 1980; 92:91–98.
86. Schulz H., Rehwald U., Morschhauser F., et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood, 2008; 111:109–111.
87. Shahidi M., Kamangari N., Ashley S., et al. Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. Radiother Oncol, 2006; 78:1–5.
88. Surbone A., Longo D.L., et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: Significance and management. J Clin Oncol, 1988; 6:1832–1827.
89. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status. J Natl Cancer Inst, 2005; 97:1601–1608.
90. Travis L.B., Gospodarowicz M., Curtis R.E., et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst, 2002; 94:182–192.
91. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M., et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. JAMA, 2003; 290: 465–475.
92. Tsai H.K., Mauch P.M. Nodular lymphocytepredominant Hodgkin lymphoma. Semin Radiat Oncol, 2007; 17:184–189.
93. van Grotel M., Lam K.H., de Man R., et al. High relapse rate in children with non-advanced nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL or nodular paragranuloma) treated with chemotherapy only. Leuk Lymphoma, 2006; 47:1504–1510.
94. Waxman A.D., Eller D., Ashook G., et al. Comparison of gallium-67-citrate and thallium-201 scintigraphy in peripheral and intrathoracic lymphoma. J Nucl Med, 1996; 37:46–50.
95. Wiernik P.H. Chemotherapy of Hodgkin's disease. Cancer Updates, 2nd ed., V. 2, No. 8, 1988.
96. Wijlhuizen Th.J., Vrints L.W., et al. Grades of nodular sclerosis (NSI-NSII) in Hodgkin's disease: Are they of independent prognostic value– Cancer, 1989; 63:1150–1153.
97. Wilder R.B., Schlembach P.J., Jones D., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. Cancer, 2002; 94:1731–1738.
98. Wirth A., Yuen K., Barton M., et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Cancer, 2005; 104:1221–1229.
99. Wylie B.R., Southee A.E., Joshua D.E., et al. Gallium scanning in the management of mediastinal Hodgkin's disease. Eur J Haematol, 1989; 42:344–347.
100. Yeazel M.W., Oeffinger K.C., Gurney J.G., et al. The cancer screening practices of adult survivors of childhood cancer. Cancer, 2004; 100:631–640.
101. Young R.C., Longo D.L., et al. The treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting aggressive combined modality treatment. Seminars in Hematology, 1988; 25:11–16.
102. Ziegler J.L. Burkitt's lymphoma. N Engl J Med, 1981; 305:735–745.

РОЗДІЛ 8

1. Allen J.C. Management of primary intracranial germ cell tumors of childhood. Pediatr Neurosci, 1987; 13: 152–161.
2. Anghelescu D. L., Burgoyne L. L., Liu W., et al. Safe anesthesia for radiotherapy in pediatric oncology: st. Jude children's research hospital experience, 2004–2006. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 2008; 71: 491–497.
3. Atra A., Pinkerton C.R., Bouffet E, et al. Acute neurotoxicity in children with advanced stage B-non-Hodgkin's lym.phoma and B-acute lymphoblastic leukaemia treated with the United Kingdom children cancer study group 9002/9003 protocols. Eur J Cancer, 2004; 40: 1346–1350.
4. Berry M.P., Jenkin R.D.T., Keen C.W. Radiation treatment for medulloblastoma: A 21-year review. J Neurosurg, 1981 55: 43–52.
5. Bleyer W.A. Acute lymphoblastic leukemia in children. Advances and prospectus. Cancer, 1990; 65: 689–695.
6. Breslow N., Churchill G., Beckwith J.B., et al. Prognosis for Wilms' tumor patients with nonmetastatic disease at diagnosis: Results of the Second National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol, 1985 3:521–532.
7. Brett C.M., Wara W.M., Hamilton W.K. Anesthesia for infants during radiotherapy: An insufflation technique. Anesthesiology, 1986; 64: 402–405.
8. Brodeur G.M., SeegerR.C., Barrett A., et al: International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. International conference on neuroblastoma staging and response criteria. J Clin Oncol, 1988; 6: 1874–1881.
9. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., et al.: Revision of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol, 1993; 11: 1466–1477.
10. Broniscer A., Ke W., Fuller C.E., et al. Second neoplasms in pediatric patients with primary central nervous system tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Cancer, 2004; 100: 2246–2252.
11. Cade S. Soft tissue tumors: Their natural history and treatment; president's address, *Proc. Roy. Sot. Med.*, 1951; 44: 19.
12. Casey W.F., Price V., Smith H.S. Anaesthesia and monitoring for paediatric radiotherapy. J R Soc Med, 1986; 79: 454–456.
13. Cohen M.D. A rational approach to the radiologic evaluation of children with Wilms' tumor. Cancer, 1982; 50: 887–892.
14. Cook J. D., Krabbenhoft K. L., and Songe R. Radiation therapy of solitary benign cystic-appearing lesions involving the long bones of children, Atner. J. Roentgen., 1958; 80: 505–511.
15. Crist W.M. and Kun L.E. Common solid tumors of childhood. New Engl J Med. 1991; 324: 461–471.
16. D'Angio G.J. Radiotherapy for solid tumors. In Welch K., Randolph J.D., Ravitch M.M., et al (eds): Pediatric Surgery, 4th ed, pp.249–256. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986.

17. D'Angio G.J. et al. Treatment of Wilms' tumor: Results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer, 1989; 64: 349–360.
18. D'Angio G.J., Rorke L.B., Packer R., et al: Key problems in the management of children with brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 18: 805.
19. D'Angio G. J. Pediatric Tumors: An Overview. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997; 1413–1416.
20. Deer T.R., Rich G.F. Propofol tolerance in a pediatric patient. Anesthesiology, 1992; 77: 828–829.
21. Deutsch M., Thomas P., Boyett J., et al. Low stage medulloblastoma: A Children's Cancer Study Group (CCSG) and Pediatric Oncology Group (POG) randomized study of standard vs. reduced neuraxis irradiation (Abstr). Proc Am Soc Clin Oncol, 1991; 10: 124.
22. Duffner P.K., Horowitz M.E., Krischer J.P., et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. N Engl J Med, 1993; 328: 1725–1731.
23. Dutton S.C., Plowman P.N. Paediatic haemangiomas: the role of radiotherapy. Br J Radiol, 1991; 64: 61–269.
24. El-Dessouky M., Azmy A.F., Raine P.A., Young D.G. Kasabach-Merritt syndrome. J Pediatr Surg, 1988; 23: 109–111.
25. Enjolras O., Riche M.C., Merland J.J., Escande J.P. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. Pediatrics, 1990; 85: 491–498.
26. Evans A.E. et al. Do infants with stage IV-S neuroblastoma need treatment? Arch Dis Child, 1981; 56: 271–274.
27. Fitzpatrick E.L., Cote D.N. Hemangiomas of the head and neck. J La State Med Soc, 1995; 147: 291–295.
28. Fletcher B. D., Xiong X., Kauffman W. M., et al. Hodgkin Disease: Use of Tl-201 to Monitor Mediastinal Involvement after Treatment. Radiology, 1998; 209: 471–475.
29. Fortney J.T., Halperin E.C., Hertz C.M., et al. Anesthesia for pediatric external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 44: 587–591.
30. Green D.N., Finklestein J.Z., Breslow N.E., et al. Remaining problems in the treatment of patients with Wilms' tumor. Ped Clin of N Amer, 1991; 38: 475–487.
31. Jeffries G. Radiotherapy and children's anaesthesia. Anaesthesia, 1988; 43: 416–417.
32. enkin D., Angyalfi S., Becker L., et al. Optic glioma in children: Surveillance, resection or irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 25: 215–225.
33. Ikeda H., August C., Goldwein J., et al. Sites of relapse in patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation in relation to preparatory «debulking» treatments. J PedSurg, 1992; 27: 1438–1441.
34. Kalifa C., Grill J. The therapy of infantile malignant brain tumors: current status? J Neurooncol, 2005; 75 (3): 279–285.
35. Kaste S.C., Rodriguez-Galindo C., Furman W.L., et al. Imaging aspects of neurologic emergencies in children treated for non CNS malignancies. Pediatr Radiol, 2000; 30(8): 558–565.

36. Keidan I., Perel A., Shabtai E.L., et al. Children undergoing repeated exposures for radiation therapy do not develop tolerance to propofol: Clinical and bispectral index data. Anesthesiology, 2004; 100: 251–254.
37. Kun L.E., Moulder J.E. General principles of radiation therapy. In Pizzo P.A., Poplack D.G. (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology, pp 233-262. Philadelphia, JB Lippincott, 1989.
38. Kun L.E. Brain Tumors in Children. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997; 1417–1441.
39. Kuskonmaz B., Unal S., Gumruk F, et al. The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukem.ia patients excluding leukemic infiltration. Leuk Res, 2006; 30: 537–541.
40. Lo Nigro L., Di Cataldo A., Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. Med Pediatr Oncol, 2000; 35: 449–455.
41. Mandell L., Fereshteh G., Tamar P., et al. Radiocurability of microscopic disease in childhood rhabdomyosarcoma with radiation doses less than 4,000 cGy. J Clin Oncol. 1990; 8(9): 1536–1542.
42. Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P., et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. J Clin Oncol, 2009; 27 (14): 2356–2362.
43. Mitsuhashi N., Furuta M., Sakurai H., et al. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 39: 467–473.
44. Moleski M: Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Arch Clin Neuropsychol, 2000; 15: 603–630.
45. Nathan P.C., Patel S.K., Dilley K., et al. Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: A report from the Children's Oncology Group. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007; 161: 798–806.
46. Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M., et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst, 2006; 98 (21): 1528–1537.
47. Nesbit M.E. Advances in the management of solid tumors in children. Cancer, 1990; 65: 696–702.
48. Nordberg V.B., Sundberg J. Indications and methods for radiotherapy of cavernous hemangiomas. Acta Radiol Ther, 1963; 1: 257.
49. Ogino I., Torikai K., Kobayasi Sh., et al. Radiation Therapy for Life- or Function-threatening Infant Hemangioma. Radiology 2001; 218: 834–839.
50. Panigrahy A., Blьml S.. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). J Child Neurol, 2009; 24 (11): 1343–1365.
51. Parisi M.T., Fahmy J.L., Kaminsky C.K., Malogolowkin M.H. Complications of cancer therapy in children: a radiologist's guide. RadioGraphics, 1999; 19(2): 283–297.

52. Pollack I.F. Diagnosis and treatment of childhood brain tumors: current perspectives. J Child Neurol, 2009; 24(11): 1464–1465.
53. Pui C.H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet, 2008; 371:1030–1043.
54. Raney R.B., et al. Prognosis of children with soft tissue sarcoma who relapse after achieving a complete response: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I. Cancer, 1983; 52: 44–50.
55. Rorke L.B., Gilles F.H., Davis R.L., et al. Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. Cancer, 1985; 56: 1869–1886.
56. Schweisguth O. Solid Tumors in Children. John Wiley & Sons, New York, NY, 1982.
57. Seeger R.C. et al. Neuroblastoma: Clinical perspectives, monoclonal antibodies, and retinoic acid. Ann Int Med, 1982; 92: 873–884.
58. Seiler G., de Vol E., Khafaga Y., et al. Evaluation of the safety and efficacy of repeated sedations for the radiotherapy of young children with cancer: A prospective study of 1033 consecutive sedations. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001; 49: 771–783.
59. Simpson J.R. Natural history of cavernous haemangiomata. Lancet, 1959; 2: 1057–1059.
60. Steinherz P.G. Radiotherapy vs intrathecal chemotherapy for CNS prophylaxis in childhood ALL. Oncol,1989; 3: 47–55.
61. Sutow W.W., Vietti T.J. and Fernbach D.J., eds. Clinical Pediatrics Oncology, 3rd ed., C.V. Mosby, St. Louis, MO, 1984.
62. Thomas P.R. M., Tefft M., et al. Results of two radiation therapy randomizations in the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer, 1991; 68: 1703–1707.
63. Thomas P.R.M. Wilms' Tumor. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997; 1442–1448.
64. Triche T.T., Cavazzana A.O. Pathology in pediatric oncology. In Pizzo P.A., Poplack D.G. (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology, pp 93-125. Philadelphia, JB Lippincott, 1989.
65. Turner C.D., Rey-Casserly C., Liptak C.C., Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. J Child Neurol, 2009; 24: 1455–1463.
66. Ullrich N.J. Inherited disorders as a risk factor and predictor of neurodevelopmental outcome in pediatric cancer. Dev Disabil Res Rev, 2008; 14: 229–237.
67. Ullrich N.J. Neurologic sequelae of brain tumors in children. J Child Neurol, 2009; 24: 1446–1454.
68. Vбzquez E., Delgado I., Sбnchez-Montacez A,et al. Side Effects of Oncologic Therapies in the Pediatric Central Nervous System: Update on Neuroimaging Findings. RadioGraphics, 2011; 31: 1123–1139.
69. Williams I. G. Radiation Therapy of Cancer in Childhood. In: Fletcher G.H. Textbook of Radiotherapy. Sec. ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1973, 545–560.

РОЗДІЛ 9

1. Armstrong B.A. and Perez C.A. Role of irradiation in the management of superior vena caval syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 13: 531–539.
2. Chen J.C. and Bongard F. A contemporary perspective on superior vena caval syndrome. Am J Surg, 1990; 160: 207–211.
3. Christian E., Adamietz I.A., Willich N., et al. Radiotherapy in oncological emergencies: Final results of a patterns of care study in Germany, Austria and Switzerland. Acta Oncol, 2008; 47: 81–89.
4. Helms S. and Carlson M. Cardiovascular emergencies. Semin Oncol, 1989; 16: 463–470.
5. Hoskin P.J., Grover A., Bhana R. Metastatic spinal cord compression: Radiotherapy outcome and dose fractionation. Radiother Oncol, 2003; 68: 175–180.
6. Khimji T. and Zeiss J. MRI versus CT and US in the evaluation of a patient presenting with superior vena caval syndrome. Clin Imaging, 1992; 16: 269–291.
7. Kramer J. Spinal cord compression in malignancy. Palliative Med, 1992; 6: 202–211.
8. Maranzano E. and Latini P. Radiation therapy in metastic spinal cord compression. Cancer, 1991; 67: 1311–1317.
9. Maranzano E., Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 32: 959–967.
10. Patchell R., Tibbs P.A., Regine W.F., et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. Lancet, 2005; 366: 643–648.
11. Prasad D., Schiff D. Malignant spinal cord compression. Lancet Oncol, 2005; 6: 15–24.
12. Rades D., Karstens J.H., Alberti W. Role of radiotherapy in the treatment of motor dysfunction due to metastatic spinal cord compression: Comparison of three different fractionation schedules. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 54: 1160–1164.
13. Rades D., Stalpers L.J.A., Veninga T., et al. Evaluation of Five Radiation Schedules and Prognostic Factors for Metastatic Spinal Cord Compression. J Clin Oncol, 2005; 23: 3366–3375.
14. Rades D., Fehlauer F., Schulte R., et al. Prognostic Factors for Local Control and Survival After Radiotherapy of Metastatic Spinal Cord Compression. J Clin Oncol, 2006; 24: 3388–3393.
15. Spain R. and Whittlesey D. Respiratory emergencies in patients with cancer. Semin Oncol, 1989; 16: 471–489.
16. Sundaresan N. and Ziagiancinto G. Treatment of neoplastic spinal cord compression: Results of a prospective study. Neurosurg, 1991; 29: 645–650.
17. Turner S. and Marosszeky B. Malignant spinal cord compression, a prospective evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 26: 141–146.
18. Varettoni M., Corso A,, Zappasodi P., et al. Infiltration of the Spinal Cord in a Patient With Multiple Myeloma. J Clin Oncol, 2008; 26: 4207–4208.
19. Willson J. and Masaryk T. Neurologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol, 1989; 16: 490–503

20. Barbera L., Zhang-Salomons J., Huang J., et al. Defining the need for radiotherapy for lung cancer in the general population: Acriterionbased, benchmarking approach. Med Care, 2003; 41: 1074–1085.
21. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. Int J Rad One Biol Phys, 1992; 23: 217–221.
22. Berk L. Prospective trials for the radiotherapeutic treatment of bone metastases. Am J Hosp Palliat Care, 1995; 12: 24–28.
23. Blitzer P.H. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. Cancer, 1985; 55: 1468–1472.
24. Coia L., Hanks G., Martz K., et al. Practice patterns of palliative care for the United States 1984-1985. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 14: 1261–1269.
25. Chow E., Wong R., Hruby G., et al. Prospective patient-based assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases in an outpatient radiotherapy clinic. Radiother Oncol, 2001; 61: 77–82.
26. Chow E., Davis L., Holden L., et al. A comparison of radiotherapy outcomes of bone metastases employing international consensus endpoints and traditional endpoints. Supportive Cancer Therapy, 2004; 1: 173-178.
27. Chow E., Harris K., Fan G., Tsao M., Sze W. M. Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review. Clin Oncol. 2007; 25: 1423–1436.
28. Christian E., Adamietz I.A., Willich N., et al. Radiotherapy in oncological emergencies: Final results of a patterns of care study in Germany, Austria and Switzerland. Acta Oncol, 2008; 47: 81–89.
29. DeAngelis L., Delattre J. and Posner J. Radiation induced dementia in patients cured of brain metastases. Neurology, 1989; 39: 789–796.
30. Diener-West M., Dobbins T. and Phillips T. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG 7916. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16: 669–673.
31. Epstein B., Scott C., et al.: Improved survival duration in patients with unrestricted solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 Gy and greater: Results of RTOG 85-28. Cancer, 1993; 71: 1362–1367.
32. Esco R., Palacios A., Pardo J., et al. Infrastructure of radiotherapy in Spain: A minimal standard of radiotherapy resources. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 56: 319–327.
33. Fairchild A., Harris K., Barnes E, et al. Palliative Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer: A Systematic Review. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 4001–4011.
34. Greco A. et al. Advanced poorly differentiated cancer of unknown primary site. Recognition of a treatable syndrome. Ann Int Med, 1986; 104: 547–553.
35. Gupta T., Sarin R. Palliative radiation therapy for painful vertebral metastases: a practice survey. Cancer, 2004; 101: 2892–2896.
36. Huang J., Zhou S., Groome P., et al. Factors affecting the use of palliative radiotherapy in Ontario. J Clin Oncol, 2001; 19: 137–144.
37. Kaasa S., Brenne E., Lund J., et al. Prospective randomized multicentre trial on single fraction radiotherapy (8 Gy X 1) versus multiple fractions (3 Gy X 10) in the treatment of painful bone metastases: Phase III randomized trial. Radiother Oncol, 2006; 79: 278–284.

38. Kachnic L., Berk L. Palliative single-fraction radiation therapy: How much more evidence is needed? J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 786–788.
39. Kong W., Zhang-Salomons J., Hanna T.P., et al. A populationbased study of the fractionation of palliative radiotherapy for bone metastasis in Ontario. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 69: 1209–1217.
40. Kraeber-Bodere F., Campion L., Rousseau C., et al. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: Efficacy in relation to the degree of bone involvement. Eur J Nucl Med, 2000; 27: 1487–1493.
41. Loeffler L., Kooy H., Wen P., et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. J Clin Oncol, 1990; 8: 576–582.
42. Lutz S., Spence C., Chow E., et al. Survey on Use of Palliative Radiotherapy in Hospice Care. J Clin Oncol, 2004; 22: 3581–3586.
43. Maher J., Coia L.R., et al. Treatment strategies in advanced and metastatic cancer: Differences in attitude between the USA, Canada and Europe. Int J Rad One, 1992; 23: 239–244.
44. Moller T.R., Brorsson B., Ceberg J., et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. Acta Oncol, 2003; 42: 387–410.
45. Nieder C., Grosu A.L., Andratschke N., et al. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 66: 1446–1449.
46. Nieder C., Pawinski A., Haukland E., et al. Estimating need for palliative external beam radiotherapy in adult cancer patients. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. , 2010; 76: 207–211.
47. Nielsen O.S. Palliative radiotherapy of bone metastases: There is now evidence for the use of single fractions. Radiother Oncol, 1999; 52: 95–96.
48. Porter A.T., McEwan A.J.B., et al. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of Strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Rad One, 1993; 25: 805–813.
49. Roos D.E., Turner S.L., O'Brien P.C., et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Radiation Oncology Group, ROG 96.05). Radiother Oncol, 2005; 75: 54–63.
50. Salazar O.M., Rubin P. and Hendrickson F. Single-dose half-body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final RTOG report. Cancer, 1986; 58: 29–36.
51. Shakespeare T.P., Thiagarajan A., Gebski V. Evaluation of quality of radiotherapy randomized trials for painful bone metastases. Cancer, 2005; 103: 1976–1981.
52. Silberstein E.B. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. Semin Nucl Med, 2005; 35: 152–158.
53. Tong D., Gillick L. and Hendrickson F.R. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the RTOG study. Cancer, 1982; 50: 893–899.

54. van der Hout W.B., van der Linder Y.M., Steenland E., et al: Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: Cost-utility analysis based on a randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2003; 95: 222–229.
55. van der Linden Y.M., Lok J.J., Steenland E., et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: A further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 59: 528–537.
56. Williams M.V., James N.D, Summers E.T., et al. National survey of radiotherapy fractionation practice in 2003. Clin Oncol, 2006; 18: 3–14.
57. Wu J.S., Wong R.K., Lloyd N.S., et al: Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases: An evidence-based practice guideline. BMC Cancer, 2004; 4: 71–77.
58. Zelefsky M., Sher H., et al. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: A comparison of single dose and fractionated regimens. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 17: 1281–1285.

РОЗДІЛ 10

1. Abrams R.D. The patient with cancer: His changing pattern of communication. N Engl J Med, 1966; 274: 317.
2. Abse D.W., Wilkins M.N., van duCastle R.L., et al. Personality and behavioral characteristics of lung cancer patients. J Psycho-som Res, 1974; 18:101.
3. Anderson H., Bosaeus I., Nystrom C. Bile salt malabsorption in the radiation syndrome. Acta Radiol, 1978; 17: 312.
4. Blachburn G.L., Bothe A. Assessment of malnutrition in cancer patients. Cancer Bull, 1978; 30: 88.
5. Bounous G., LeBel E., Shuster J., et al. Dietary protection during radiotherapy. Strahlentherapie, 1975; 149: 476.
6. Cassileth B.R., Lusk E.J., Strouse T.B., et al. A psychological analysis of cancer patients and their next of kin. Cancer, 1985; 55: 72.
7. Copeland E.M., Souchon E.A., MacFadyen B.V., et al. Intravenous hyperalimentation as an adjunct to radiation therapy. Cancer, 1977; 39: 609.
8. Daly T.E. Dental care in the irradiated patient. In Fletcher G.H. (ed): Textbook of Radiotherapy, 2nd ed, pp 157—165. Philadelphia, Lea & Febiger, 1973.
9. Davis M.S. Variations in patients' compliance with doctors' advice: An empirical analysis of patterns of communications. Am J Pub Health, 1968; 58: 274.
10. De Mulder P.H.M., Seynaeve C., Vermoreker J.B. et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind cross over study. Ann Intern Med, 1990; 113: 834?840.
11. Dewys W.D., Becc C., Lavin P.T. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J Med, 1980; 69: 491.
12. Dewys W.D. Anorexia as a general effect on cancer. Cancer, 1979; 43: 2013.

13. Diamond N.H., Whittington R., Lichtenberg P., et al: Shared control in the practice of radiation oncology. In Torpie R.J., Liegner L.M., Chang C.H., et al. (eds): Radiation Therapy and Thanatology, p 98. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1984.
14. Dilly S.G., Friedman C, Yocum K. Contribution of dexamethasone to antiemetic control with granisetron is greatest in patients at high risk of emesis. Proc Am Soc Clin Oncol, 1994; 13: 436.
15. Dinwoodie W. R., LaPerriere J. A., Rodriguez C., et al. Pain Management: In Decision making in oncology: Evidence-based management. Churchill Livingstone Inc. 1997; 385?397.
16. Fletcher G.H. (ed): Textbook of Radiotherapy, 3rd ed, pp 92-102. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980.
17. Forester B., Kornfield D.S., Fleiss J.L. Psychotherapy during radiotherapy: Effects on emotional and physical distress. Am J Psychiatry, 1985; 142: 22.
18. Gandara D.R. Progress in the control of acute and delayed emesis induced by cisplatin. Eur J Cancer, 1991; 27: 509?511.
19. Gesser E., Sheehan G. Nutritional Support for the Cancer Patient. In Decision making in oncology: Evidence-based management. Churchill Livingstone Inc. 1997; 363–376.
20. Good R.A., Fernandes G., West A. Nutrition, immunity and cancer: A review. Clin Bull, 1979; 9: 3.
21. Gralla R.J., Itri L.M., Pisko S.E. et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med, 1981; 305: 905–909.
22. Gralla R.J. Adverse Effects of Treatment. Chapter 63. In DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 4th Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1993.
23. Granisetron Study Group: The antiemetic efficacy and safety of granisetron compared with metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving fractionated chemotherapy over 5 days. J Cancer Res Clin Oncol, 1993; 119: 555–559.
24. Grunberg S.M., Gala K.V., Lampenfeld M., et al. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind crossover study. J Clin Oncol, 1984; 2: 782–787.
25. Grunberg, S.M., Deuson, R.R., Mavros, P., et al. Incidence of chemotherapyinduced nausea and emesis after modern antiemetics. Cancer, 2004; 100: 2261–2268.
26. Hainsworth J., Harvey W., Pendergrass K., et al. A single-blind comparisons of intravenous ondansetron, a selective serotonin antagonist with intravenous metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting associated with high-dose cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol, 1991; 9: 721–728.
27. Halpert C.R., Zahyma D. Nutritional intervention in the oncologist's office: a team approach. Oncology Suppl, 1993; 7: 79.
28. Headley D.B. Premorbid psychological factors of cancer. Biol Psychol Bull, 1977 5: 1.
29. Heber D., Tchckmedyian N.S. Nutritional assessment of the cancer patient in the office. Oncology Suppl, 1993 7: 71.

30. Heron J.F., Goedhals L., Jordan J.P. et al. Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: a double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. Ann Oncol, 1994; 5: 579–584.
31. Hesketh P.J., Harvey W.H., Harker H.G. et al: A randomized double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. J Clin Oncol, 1994; 12: 596–600.
32. Hesketh P., Beck T., Uhlenhopp M. et al. Adjusting the dose of intravenous ondansetron plus dexamethasone to the emetic potential of the chemotherapv regimen. J Clin Oncol, 1995; 13: 2117–2122.
33. Holland J. Psychological aspects of oncology: Symposium on psychiatry in internal medicine. Med Clin North Am, 1977; 61: 737.
34. Huang A. K. Infections in the patient with cancer. In Decision making in oncology: Evidence-based management. Churchill Livingstone Inc. 1997; 399–405.
35. Inagaki J., Rodriguez V., Bodey G.P. Causes of death in cancer patients. Cancer, 1974; 33: 568.
36. Kastenbaum R., Aisenberg R. The Psychology of Death. New York, Springer-Verlag, 1972.
37. Kris M.G., Gralla R.J., Clark R.A. et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. J Clin Oncol, 1985; 3: 1379–1384.
38. Kris M.G., Gralla R.J., Clark R.A. et al. Antiemetic control and prevention of side effects of anti-cancer therapy with lorazepam or diphenilhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone: a double-blind randomized trial. Cancer, 1987; 60: 2816–2822.
39. Kris M.G., Gralla R.J., Lyson L. et al. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. J Clin Oncol, 1989; 7: 108–114.
40. LeShan L., Worthington R.E. Personality as a factor in the pathogenesis of cancer: A review of the literature. Br J Med Psycol, 1956; 29: 49.
41. Lindley C.M., Hirsch J.D., O'Neill C.V. et al. Quality of life consequences of chemotherapv induced emesis. Qual of Life Res, 1992; 1: 331–340.
42. Lippincott R.C. The physician's responsibility to the dying patient: Symposium on therapeutic problems. Med Clin North Am, 1972; 56: 677.
43. Markman M., Sheilder V., Ettinger D.S. et al. Antiemetic efficacy of dexamethasone: randomized double-blind crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med, 1984; 311: 549–552.
44. MASCC, 2004. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Antiemetic guidelines. Available at: http://www. mascc.org/, accessed 30th January 2005.
45. McCrae J.D. Assessment and nutrition management of the patient receiving home nutrition support, p. 30. In: Suggested Guidelines for Nutrition and Metabolic Management of Adult Patients Receiving Nutrition Support. 2nd ed. The American Dietetic Association, Chicago, 1993.

46. Mennie A.T., Dailey V. Aspirin in radiation induced diarrhea. Lancet, 1973; 1: 1131.
47. Molassiotis A. Managing nausea and vomiting after cancer treatments: patients still suffer unnecessarily. Eur J Oncol Nursing, 2005; 9: 4–5.
48. Navari R.M., Kaplan H.G., Gralla R.J. et al. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-HT3 receptor antagonist in the prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. J Clin Oncol, 1994; 12: 2204–2210.
49. Navari R.M., Madajewicz S., Anderson M., et al. Oral ondansetron for the control of cisplatin-induced delayed-emesis: a large, multicenter, double-blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo. J Clin Oncol, 1995; 13: 2408–2416.
50. Nolte M.J. Prevention and Treatment of Nausea and Vomiting. In: Decision making in oncology: Evidence-based management. Churchill Livingstone Inc. 1997; 377–384.
51. Page C.P., Ryan J.A., Haff R.C. Continual catheter administration of an elemental diet. Surg Gynecol Obstet, 1976; 142: 184.
52. Rainey L.C. Effects of preparatory patient education for radiation oncology patients. Cancer, 1985; 56: 1056.
53. Rotman M., Torpie R. J.. Supportive Care in Radiation Oncology. In: Perez C.A., Brady L.W., eds. Principles and practice of radiation oncology. 2nd ed. Philadelphia, Pa: J.B. Lippincott Co. 1992; 1508–1516.
54. Saunders C.M. The Management of Terminal Disease. In The Management of Malignant Disease Series, vol 1. London, Edward Arnold Publishers, 1978.
55. Skipper A. Monitoring and complications of parenteral nutrition, p. 351. In: Dietitian's Handbook of Enteral and Parenteral Nutrition. ASPEN, Rockville, MP, 1989.
56. Theologides A. Anorexia producing intermediary metabolites. Am J Clin Nutr, 1976; 29: 552.
57. Winkler M.F., Lyson L.K. Assessment and nutrition management of the patient receiving parenteral nutrition support, p. 24. In: Suggested Guidelines for Nutrition and Metabolic Management of Adult Patients Receiving Nutrition Support. 2nd ed. The American Dietetic Association, Chicago, 1993.
58. Roila F., Tonato M., Cognetti F. et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. J Clin Oncol, 1991; 9: 675–678.
59. Abbatucci J.S., DeLozier T., Quint R., et al. Radiation myelopathy of the cervical spinal cord. Time, dose, and volume factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1978;4:239–248.
60. Adams M.J., Hardenbergh P., Constine L.S., et al. Radiation-associated cardiovascular disease. Crit Rev Oncol Hematol, 2003; 45:55–75.
61. Adams M.J., Lipsitz S.R., Colan S.D., et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. J Clin Oncol, 2004;22:3139–3148.
62. al-Abany M., Helgason A.R., Cronqvist A.K., et al. Toward a definition of a threshold for harmless doses to the anal-sphincter region and the rectum. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005;61: 1035–1044.
63. Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J., et al. Longterm cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol,2003;21:3431–3439.

64. Andersen B.L., Tewfik H.H. Psychological reactions to radiation therapy: Reconsideration of the adaptive aspects of anxiety. J Pers Soc Psych, 1985; 48: 1024–1032.
65. Anderson V., Godber T., Smibert E., et al. Neurobehavioural sequelae following cranial irradiation and chemotherapy in children: An analysis of risk factors. Pediatr Rehabil, 1997;1:63–76.
66. Andreyev H.J. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: The past, the present and the future. Clin Oncol, 2007;19:790–799.
67. Anscher M.S., Chen L., Rabbani Z., et al. Recent progress in defining mechanisms and potential targets for prevention of normal tissue injury after radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 62:255–259.
68. Anscher M. S. The Irreversibility of Radiation-Induced Fibrosis: Fact or Folklore? J Clin Oncol., 2005,23, 8551–8552.
69. Astreinidou E., Roesink J.M., Raaijmakers C.P., et al. 3D MR sialography as a tool to investigate radiation-induced xerostomia: Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 68:1310–1319.
70. Baeksgaard L., Sшrensen J.B. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 51:187–192.
71. Barcellos-Hoff M. How do tissues respond to damage at the cellular level– The role of cytokines in irradiated tissues. Radiat Res, 1998;150:S109–S120.
72. Bath L.E., Critchley H.O., Chambers S.E., et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence. Br J Obstet Gynaecol, 1999; 106:1265–1272.
73. Bath L.E., Anderson R.A., Critchley H.O., et al. Hypothalamicpituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. Hum Reprod 2001;16:1838–1844.
74. Bentzen S.M., Skoczylas J.Z., Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. Int J Radiat Biol, 2000;76:453–462.
75. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., et al. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. Br J Surg, 2008; 95: 206–213.
76. Blanco A.I., Chao K., El Naqa I., et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005;62: 1055–1069.
77. Blomlie V., Rofstad E.K., Talle K., et al. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with MR imaging. AJR, 1996; 167:1205–1210.
78. Bluemke D. A., Fishman E. K, Scott W. W. Skeletal Complications of Radiation Therapy. RadloGraphlcs, 1994; 14:111–121.
79. Borger J.H., Hooning M.J., Boersma L.J., et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: The role of irradiated heart volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007;69:1131–1138.
80. Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004;60:1013–1015.

81. Brown M.W., Brooks J.P., Albert P.S., et al. An analysis of erectile function after intensity modulated radiation therapy for localized prostate carcinoma. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007; 10:189–193.
82. Bruheim K., Guren M.G., Skovlund E., et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76:1005–1011.
83. Bruheim K., Guren M.G., Dahl A.A., et al. Sexual function in males after radiotherapy for rectal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010;76:1012–1017.
84. Bruner D.W. Maintenance of body image and sexual function. In: Bruner D.W., Moore-Higgs G., Haas M., eds: Outcomes in Radiation Therapy: Multidisciplinary Management. Sudbury, MA: Jones & Bartlett: 2001; 611–636.
85. Bruner D.W., Berk L. Altered body image and sexual health. In: Yarbro C.H., Frogge M.H., Goodman M., eds: Cancer Symptom Management. Ed 3. Sudbury, MA: Jones & Bartlett: 2004; 596–603.
86. Chang D.T., Schellenberg D., Shen J., et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer, 2009;115:665–672.
87. Chen Y., Williams J., Ding I., et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. Semin Radiat Oncol, 2002; 12:26–33.
88. Choi G.B., Shin J.H., Song H.Y., et al. Fluoroscopically guided balloon dilation for patients with esophageal stricture after radiation treatment. J Vascular Intervent Radiol, 2005;16:1705–1710.
89. Coderre J.A., Morris G.M., Micca P.L., et al. Late effects of radiation on the central nervous system. Radiat Res, 2006;166:495–503.
90. Cohen E.P., Robbins M.E. Radiation nephropathy. Semin Nephrol, 2003;23:486–499.
91. Coia L.R., Myerson R.J., Tepper J.E. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995;31:1213–1236.
92. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): Version 3.0 / National Institute of Health, National Cancer Institute. — 2003. — 71 p.
93. Correa C.R., Litt H.I., Hwang W.T., et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. J Clin Oncol, 2007;25:3031–3037.
94. Crestani B., Valeyre D., Roden S., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. Am J Respir Crit Care Med, 1998;158:1929–1935.
95. Critchley H.O., Wallace W.H., Shalet S.M., et al. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. Br J Obstet Gynaecol, 1992;99: 392–394.
96. Dawson L.A., Kavanagh B.D., Paulino A.C., et al. Radiation-associated kidney injury. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: S108–S115
97. Deasy J.O., Moiseenko V., Marks L., et al. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: S58–S63.
98. Deimling G.T., Kahana B., Bowman K.F., et al. Cancer survivorship and psychological distress in later life. Psychooncology, 2002; 11: 479–494.

99. Delanian S., Porcher R., Rudant J., et al. Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. J Clin Oncol, 2005; 23:8570–8579.
100. Demirci S., Nam J., Hubbs J.L., et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 2009; 73: 980–987.
101. Dische S., Saunders M.I. Complexity and simplicity in the measurement and recording of the adverse effects of cancer treatment. Radiother. Oncol., 2003; 66: 249–251.
102. Donovan D.J., Huynh T.V., Burdom E.B., et al.. Osteoradionecrosis of the cervical spine resulting from radiotherapy for primary head and neck malignancies. J. Neurosurg Spine, 2005;3: 59–164.
103. Dornfeld K., Simmons J.R., Karnell L., et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet and speech-related quality of life. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007;68:750–757.
104. Eisbruch A., Kim K.M., Terrell J.E., et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001;50:695–704.
105. Emami B., Lyman J., Brown A., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 21:109–122.
106. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med, 1985;312:152–158.
107. Epstein, J.B., Robertson, M., Emerton, S., et al. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. Head and Neck, 2001; 23: 389–398.
108. Feng F.Y., Kim H.M., Lyden T.H., et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia:Early dose–effect relationships for the swallowing structures. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 68:1289–1298.
109. Feng M., Hanlon A.L., Pisansky T.M., et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007;68:1417–1423.
110. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med, 2003; 349:2091–2098.
111. Fuller C.D., Schillerstrom J.E., Jones W.E., et al. Prospective evaluation of pretreatment executive cognitive impairment and depression in patients referred for radiotherapy. Int. J. Rad Oncol Biol. Phys., 2008;72:529–533.
112. Gagliardi G., Constine L. S., Moiseenko V., et al. Radiation dose–volume effects in the heart. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,2010; 76: S77–S85.
113. Giordano S.H., Kuo Y., Freeman J.L., et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2005; 97:419–424.
114. Goldstein I., Feldman M., Deckers P., et al. Radiation associated impotence: A clinical study of its mechanism. JAMA, 1984; 25: 903–910.

115. Goldstein H.M., Rogers L.F., Fletcher G.H., et al. Radiological manifestations of radiation-induced injury to the normal upper gastrointestinal tract. Radiology, 1975;117:135–140.
116. Goldstein H.M. Esophagus, stomach, and duodenum. In: Libshitz HI, ed. Diagnostic roentgenology of radiotherapy change. Baltimore: Williams & Wilkins,1979; 69–83.
117. Graham M.V., Purdy J.A., Emami B., et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 45:323–329.
118. Green D.M., Peabody E.M., Nan B., et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol, 2002; 20:2506–2513.
119. Grigsby P.W., Russell A., Bruner D., et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31: 1281–1299.
120. Hancock S.L., Donaldson S.S., Hoppe R.T. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol, 1993; 11: 1199–1203.
121. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA, 1993; 270: 1949–1955.
122. Hancock S.L., McDougall I.R., Constine L.S. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31:1165–1170.
123. Hara R., Itami J., Komiyama T., et al. Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. Chest 2004; 125:340–344.
124. Harris E.E., Correa C., Hwang W.T., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breastconservation treatment. J Clin Oncol, 2006; 24:4100–4106.
125. Hauer-Jensen M., Kong F.M., Fink L.M., et al. Circulating thrombomodulin during radiation therapy of lung cancer. Radiat Oncol Investig, 1999; 7:238–242.
126. Heflin L.H., Meyerowitz B.E., Hall P., et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 854–856.
127. Herold D.M., Hanlon A.L., Hanks G.E. Diabetes mellitus: A predictor for late radiation morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 43:475–479.
128. Huang E.H., Pollack A., Levy L., et al. Late rectal toxicity: Dosevolume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:1314–1321.
129. Huang E.Y., Sung C.C., Ko S.F., et al. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 69:732–739.
130. Hocevar-Boltezar I., Zargi M., Strojan P. Risk factors for voice quality after radiotherapy for early glottic cancer. Radiother Oncol, 2009; 93:524–529.
131. Hooning M.J., Botma A., Aleman B.M., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2007; 99:365–375.
132. Huh S.J., Kim B., Kang M.K., et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic irradiation in uterine cervix cancer. Gynecol Oncol, 2002; 86:264–268.

133. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA, 2003; 290: 2831–2837.
134. Jackson A., Skwarchuk M.W., Zelefsky M.J., et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49:685–698.
135. Jenkins C., Carmody T.J., Rush A.J. Depression in radiation oncology patients: A preliminary evaluation. J Affect Disord, 1998; 50:17–21.
136. Jensen K., Lambertsen K., Grau C. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: Frequency, intensity, and correlation with dose and volume parameters. Radiother Oncol, 2007; 85:74–82.
137. Joiner M.C., Johns H. Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. Radiat Res, 1988; 114: 385–98.
138. Jones L.W., Haykowsky M.J., Swartz J.J., et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. J Am Coll Cardiol, 2007; 50:1435–1441.
139. Katayama N, Sato S., Katsui K, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. Int J Radiat Oncol Biol. Phys., 2009; 73:1049–1054.
140. Kavanagh B.D., Pan C.C., Dawson LA., et al. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 2010; 76: S101–S107.
141. King V., Constine L.S, Clark D., et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996; 36:881–889.
142. Kirkpatrick J.P., Van Der Kogel A.J., Schultheiss T.E. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.,2010; 76: S42–S49.
143. Klimo P., Thompson C.J., Kestle J.R., et al. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. Neuro Oncol, 2005; 7:64–76.
144. Kocak Z., Evans E.S., Zhou S.M., et al. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 62:635–638.
145. Komaki R., Meyers C.A., Shin D.M., et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 33:179–182.
146. Kong F.M., Ten Haken R., Eisbruch A., et al. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: An update on radiation pneumonitis and fibrosis. Semin Oncol, 2005; 32:S42–S54.
147. Koong A.C., Christofferson E., Le Q.T., et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:320–323.
148. Kwon J.W., Huh S.J., Yoon Y.C., et al. Pelvic Bone Complications After Radiation Therapy of Uterine Cervical Cancer. AJR, 2008; 191:987–994.
149. Lamb M.A. Effects of cancer on the sexuality and fertility of women. Semin Oncol Nurs, 1995; 11: 120–127.

150. Leopold K.A., Ahles T.A., Walch S., et al. Prevalence of mood disorders and utility of the PRIME-MD in patients undergoing radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 42: 1105–1112.
151. Li Y.Q., Ballinger J.R., Nordal R.A., et al. Hypoxia in radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. Cancer Res, 2001; 61:3348–3354.
152. Lund M.B., Ihlen H., Voss B.M., et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: An echocardiographic study. Heart, 1996; 75:591–595.
153. Lundin B., Bjцrkholm E., Lundell M., et al. Insufficiency fractures of the sacrum after radiotherapy for gynaecological malignancy. Acta Oncol,1990; 29:211–215.
154. Mak A.C., Rich T.A., Schultheiss T.E., et al. Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994; 28:597–603.
155. Marks L.B., Carroll P.R., Dugan T.C., et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31:1257–1280.
156. Marks L.B., Hollis D., Munley M., et al. The role of lung perfusion imaging in predicting the direction of radiation-induced changes in pulmonary function tests. Cancer, 2000; 88:2135–2141.
157. Marks L.B., Yu X., Vujaskovic Z., et al. Radiation-induced lung injury. Semin Radiother Oncol, 2003; 13:333–345.
158. Marks L. B., Bentzen S. M., Deasy J. O., et al. Radiation dose–volume effects in the lung. Int. J. Rad Oncol Biol. Phys., 2010; 76: S70–S76.
159. Mayo C., Yorke E., Merchant T. E. Radiation associated brainstem injury. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: S36–S41.
160. Mayo C., Martel M. K., Marks L. B., et al. Radiation dose–volume effects of optic nerves and chiasm. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: S28–S35.
161. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in nonsmall-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 63:5–24.
162. Merchant T.E., Chitti R.M., Li C., et al. Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy in infratentorial ependymoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010; 76:496–503.
163. Meyers C.A., Geara F., Wong P.F., et al. Neurocognitive effects of therapeutic irradiation for base of skull tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 46:51–55.
164. Meyers C.A., Wefel J.S. The use of the Mini-Mental State Examination to assess cognitive functioning in cancer trials: No ifs, ands, buts, or sensitivity. J Clin Oncol, 2003; 21:3557–3558.
165. Michalski J. M., Gay H., Jackson A., Tucker S. L., Deasy J. O. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: S123–S129.
166. Monga U., Tan G., Ostermann H., et al. Sexuality in the head and neck cancer patient. Arch Phys Med Rehab, 1997; 78: 298–304.

167. Onishi H., Shirato H., Nagata Y., et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer. J Thoracic Oncol, 2007; 2: S94–S100.
168. Paszat L.F., Vallis K.A., Benk V.M., et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. Radiother Oncol, 2007; 82:294–300.
169. Pan C.C., Kavanagh B.D., Dawson L. A., et al. Radiation-associated liver injury. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: S94–S100.
170. Paris F., Fuks Z., Kang A., et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. Science,2001; 293:293–297.
171. Paskett E. D. Breast Cancer–Related Lymphedema: Attention to a Significant Problem Resulting From Cancer Diagnosis. J Clin Oncol, 2008; 26: 5666–5667.
172. Paszat L.F., Mackillop W.J., Groome P.A., et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology and End-Results cancer registries. J Clin Oncol,1998; 16:2625–2631.
173. Patel D.A., Kochanski J., Suen A.W., et al. Clinical manifestations of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. Cancer, 2006; 106:718–725.
174. Peeters K.C., van de Velde C.J., et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23:6199–6206.
175. Peeters S.T., Lebesque J.V., Heemsbergen W.D., et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 64:1151–1161.
176. Prosnitz R.G., Marks L.B. Radiation-Induced Heart Disease: Vigilance Is Still Required. J Clin Oncol, 2005; 23: 7391–7394.
177. Qiao W-B., Zhao Y-H., Zhao Y-B., et al. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury. World J Gastroenterol, 2005; 11: 2626–2629.
178. Rademaker J., Schoder H., Ariaratnam N. S., et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. AJR, 2008; 191: 32–37.
179. Rancati T., Wennberg B., Lind P., et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy. Radiother Oncol 2007;82:308–316.
180. Rancati T., Schwarz M., Allen A. M., Feng F., Popovtzer A, Mittal B, Eisbruch A, Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 2010; 76: S64–S69.
181. Recht A. Which Breast Cancer Patients Should *Really* Worry About Radiation-Induced Heart Disease — And How Much– J Clin Oncol, 2006; 24:4059-4061.
182. Roach M., Nam J., Gagliardi G., EL Naqa I., Deasy J. O., Marks L. B., Radiation dose–volume effects and the penile bulb. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76:S130–S134.
183. Robinson J.W., Moritz S., Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:1063–1068.
184. Rose-Ped A.M., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. Cancer Nursing, 2002; 25:461–467.

185. Rubin P., Casarett G.. Clinical Radiation Pathology, V. 1 and 2. Philadelphia: WB Saunders;1968.
186. Rubin P., Finkelstein J.N., Shapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1992; 24:93–101.
187. Rubin P., Johnston C.J., Williams J.P., et al. A perpetual cascade of cytokines post irradiation leads to pulmonary fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1995; 33:99–109.
188. Saarilahti K., Kouri M., Collan J., et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. Radiother Oncol, 2006; 78:270–275.
189. Sampath S., Schultheiss T.E., Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 63:876–884.
190. Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med, 2008; 358:1250–1261.
191. Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K., et al. Radiation response of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31:1093–1112.
192. Schultheiss T.E., Lee W.R., Hunt M.A., et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 37:3–11.
193. Shah R., Vattoth S., Jacob R., et al. Radiation Necrosis in the Brain. RadioGraphics, 2012; 32:1343–1359.
194. Shipley W.U., Bae K., Efstathiou J.A., et al. Late pelvic toxicity following bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: Analysis of RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99–106. Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 49th Annual Meeting, Los Angeles, CA. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007; 69:S8.
195. Shweiki D., Itin A., Soffer D., et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature,1992; 359:843–845.
196. Sinard R.J., Tobin E.J., Mazzaferri E.L., et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000; 126:652–657.
197. Singh J.P., Evans J.C., Levy D., et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). Am J Cardiol, 1999; 83:897–902.
198. Singh A.K., Lockett M.A., Bradley J.D. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 55:337–341.
199. Skwarchuk M.W., Jackson A., Zelefsky M.J., et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose-response. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 47:103–113.
200. Smets E.M., Visser M.R., Willems-Groot A.F., et al. Fatigue and radiotherapy: Experience in patients undergoing treatment. Br J Cancer, 1998; 78: 899–906.
201. Smolarz K., Malke G., Voth E., et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. Thyroid, 2000; 10: 425–429.

202. Stone R., Fliedner M.C., Smiet A.C. Management of oral mucositis in patients with cancer. Eur J Oncology Nursing, 2005; 9: S24–S32.
203. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. J Natl Cancer Inst, 2007; 99: 206–214.
204. Takeda K., Nemoto K., Saito H., et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 62:626–629.
205. Takigawa N., Segawa Y., Saeki T., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:751–755.
206. Tell R., Sjodin H., Lundell G., et al. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 39:303–308.
207. Timmerman R.D., Park C., Kavanagh B.D.. The North American experience with stereotactic body radiation therapy in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol, 2007; 2:S101–S112.
208. Timmerman R., Galvin J., Michalski J., et al. Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using stereotactic body radiation therapy in lung cancer. Acta Oncol, 2006; 45:779–786.
209. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C., et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early stage lung cancers. J Clin Oncol, 2006; 24:4833–4839.
210. Turesson I., Nyman J., Qvarnstrom F. et al. A low-dose hypersensitive keratinocyte loss in response to fractionated radiotherapy is associated with growth arrest and apoptosis. Radioth .Oncol, 2010; 94: 90–101.
211. Van den Belt-Dusebout A. W., Nuver J., de Wit R., et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 5-Year Survivors of Testicular Cancer. J Clin Oncol, 2006; 24:467-475.
212. Verheij M., Dewit L.G., Olmos RA, et al. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994; 30: 677–683.
213. Vistad I., Kristensen G.B., Fossa S.D., et al. Intestinal malabsorption in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009; 73:1141–1147.
214. Viswanathan A.N., Yorke E.D., Marks L.B., et al. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,2010; 76: S116–S122
215. Vujaskovic Z., Marks L., Anscher M. The physical parameters and molecular events associated with radiation-induced lung toxicity. Semin Radiat Oncol, 2000; 10:296–307.
216. Wallace W.H., Shalet S.M., Crowne E.C., et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. Clin Oncol, 1989; 1:75–79.
217. Welzel G., Fleckenstei K., Schaefer J., et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2008; 72:1311–1318.

218. Werner-Wasik M., Scott C., Curran W.J., et al. Correlation between acute esophagitis and late pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer receiving concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy: A multivariate analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) database. Proc ASCO 2002; 21:299a.
219. Werner-Wasik M., Yorke E., Deasy J., et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int. J. Rad Oncol Biol. Phys. , 2010; 76: S86–S93.
220. Wo J.Y., Viswanathan A.N. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2009; 73:1304–1312.
221. Wu Y.-H., Wang H.-M., Chen H. H.-W., et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.,2010; 76:1133–1139.
222. Wu V.W.C., Ying M.T.C., Kwong D.L.W. Evaluation of radiation-induced changes to parotid glands following conventional radiotherapy in patients with nasopharygneal carcinoma. British J Radiol, 2011; 84: 843–849.
223. Yorke E.D., Jackson A., Rosenzweig K.E., et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 63:672–682.
224. Abrahamsen A. F., Andersen A. Nome O, et al. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: The influence of treatment, age and follow-up time. Ann Oncol., 2002; 13: 1786–1791.
225. Alm el-din M. A., Hughes K. S., Finkelstein D. M., et al. Breast cancer after treatment of hodgkin's lymphoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2009; 73, 69–74.
226. Anderson K., Jacobson J.S., Heitjan D.F., et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. Ann Intern Med, 2006; 144: 397–406.
227. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. J Clin Oncol, 2009; 27: 2328–2338.
228. ATACT rialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Lancet, 2002; 359: 2131–2139.
229. Baron J.A., Beach M., Mandel J.S., et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med, 1999; 340: 101–107.
230. Bhatia S., Yasui Y., Robison L.L., et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2003; 21: 4386–4394.
231. Bhojani N., Capitanio U., Suardi N., et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010; 76: 342–348.
232. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Occurrence of Second Cancers in Patients Treated With Radiotherapy for Rectal Cancer. J clin oncol, 2005; 23: 6126–6131.
233. Boorjian S., Cowan J.E., Konety B.R., et al. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer. J Urol, 2007; 177: 883–887.

234. Brennan P., Coates M., Armstrong B., et al. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. Br J Cancer, 2000; 82: 1344–1347.
235. Brenner D.J., Curtis R.E., Hall E.J., et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer, 2000; 88: 398–406.
236. Chaturvedi A. K., Kleinerman R. A., Hildesheim A., et al, Second Cancers After Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix. J. clin oncol, 2009; 27: 967–973.
237. Chavaudra J., Hartman O., de Vathaire F. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. Int J Cancer, 2004; 110: 87–93.
238. Cohen R.J., Curtis R.E., Inskip P.D., et al. The risk of developing second cancers among survivors of childhood soft tissue sarcoma. Cancer, 2005; 103: 2391–2396.
239. Cuzick J: Chemoprevention of breast cancer. Breast Cancer, 2008; 15: 10–16.
240. de Gonzalez D. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. Br. J. Cancer, 2010; 102: 220–226.
241. Dignam J.J., Wieand K., Johnson K.A., et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2003; 95: 1467–1476
242. Dores G.M., Metayer C., Curtis R.E., et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 2002; 20: 3484–3494.
243. Duffield-Lillico A.J., Reid M.E., Turnbull B.W., et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002; 11: 630–639.
244. Elmore J.G., Armstrong K., Lehman C.D., Fletcher S.W. Screening for breast cancer. JAMA, 2005; 293: 1245–1256.
245. Efird J.T., Friedman G.D., Habel L., et al. Risk of subsequent cancer following invasive or in situ squamous cell skin cancer. Ann Epidemiol, 2002; 12: 469–475.
246. Evans D.G., Baser M.E., McGaughran J., et al: Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet, 2002; 39: 311–314.
247. Evans H.S., Newnham A., Hodgson S.V., Moller H. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. Gynecol Oncol, 2003; 90: 131–136.
248. Fowble B., Hanlon A., Freedman G., et al. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001; 51: 679–690.
249. Gao X., Fisher S.G., Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003; 56: 1038–1045.
250. Garber J.E., Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol, 2005; 23: 276–292.
251. Guerin S., Hawkins M., Shamsaldin A., et al. Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood. J.Clin. Oncol., 2007; 25: 2833–2839.
252. Guibout C., Adjadj E., Rubino C., et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. J Clin Oncol, 2005; 23: 197–204.

253. Gustavsson A;, Osterman B;, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncol, 2003; 42: 605–619.
254. Hjalgrim H., Frisch M., Storm H.H., et al. Nonmelanoma skin cancer may be a marker of poor prognosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer, 2000; 85: 639–642.
255. Jenkinson H.C., Winter D.L., Marsden H.B., et al. A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. British Journal of Cancer, 2007; 97: 695–699.
256. Jonat W, Hilpert F, Maass N. The use of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for early breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 2005; 56 Suppl 1: 32–38.
257. Kenney L.B., Yasui Y., Inskip P.D., et al. Breast cancer after childhood cancer. Ann Intern Med, 2004; 141: 590–597.
258. Kim J.S., Lee H., Kim H., et al. Promoter methylation of retinoic acid receptor beta 2 and the development of second primary lung cancers in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2004; 22: 17–25.
259. Kirsh V.A., Hayes R.B, Mayne S.T., et al. Supplemental and dietary vitamin E, в-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst, 2006; 98: 245–254.
260. Knight J.A., Bernstein L., Largent J., et al: Alcohol intake and cigarette smoking and risk of a contralateral breast cancer. Am J Epidemiol, 2009; 169: 962–968.
261. Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, et al: Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. Lancet, 1997, 350: 91–95
262. Lawless S.C., Verma P., Green D.M., et al. Mortality experiences among 15 year survivors of childhood and adolescent cancers. Pediatr Blood Cancer, 2007; 48: 333–338.
263. Lee K-D., Chen S.-C., Chan C. H., et al. Increased Risk for Second Primary Malignancies in Women with Breast Cancer Diagnosed at Young Age. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008; 17: 2647–2655.
264. Li C.I., Malone K.E., Porter P.L., Daling J.R. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. Br J Cancer, 2003; 89: 513–518.
265. Li C.I., Daling J.R., Porter P.L., et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral Breast Cancer. J Clin Oncol, 2009; 27: 5312–5318.
266. Lippman S.M., Lee J.J., Karp D.D., et al. Isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst, 2001; 93: 605–618.
267. Mayne S.T., Cartmel B. Chemoprevention of second cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006; 15: 2033–2037.
268. Meadows A.T. Second tumors. Eur J Cancer, 2001; 37: 2074–2079.
269. Mellemkjaer L., Friis S., Olsen J.H., et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. Int J Cancer 2006; 118: 2285–2292.
270. Meijers-Heijboer H., Geel B., van Putten W.L.J., et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med, 2001; 345: 159–164.
271. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P., et al. Late mortality experience in 5 year survivors of childhood and adolescent cancer. J Clin Oncol, 2001; 19: 3163–3172.

272. Moon K., Stukenborg G.J., Keim J., et al. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. Cancer, 2006; 107: 991–998.
273. Mudie N. Y., Swerdlow A. J., Higgins C. D., et al. Risk of second malignancy after non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2006; 24: 1568–1574.
274. Narod S.A., Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. J Clin Oncol, 2005; 23: 1656–1663.
275. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Ver 1.2006. Prostate cancer early detection [last accessed 2006 March 27].
276. Ng A.K., Bernardo M.V., Weller E., et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy. Blood. 2002; 100: 1989–1996.
277. Park S. M., Lim M. K., Jung K. W., et al. Prediagnosis Smoking, Obesity, Insulin Resistance, and Second Primary Cancer Risk in Male Cancer Survivors: National Health Insurance Corporation Study. J Clin Oncol, 2007; 25: 4835–4843.
278. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005; 353: 1659–1672.
279. Pignone M., Rich M., Teutsch S., et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk. Ann Intern Med, 2002; 137: 132–141.
280. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med, 2002; 346: 1616–1622.
281. Reid M.R., Duffield-Lillico A.J., Sunga A., et al. Selenium supplementation and colorectal adenomas. Int J Cancer, 2006; 118: 1777–1781.
282. Rex D.K., Johnson D.A., Lieberman D.A., et al. Colorectal cancer prevention 2000. Am J Gastroenterol, 2000; 95: 868–877.
283. Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho A.P., et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975–2005. MD http://seer.cancer.gov/ csr/1975_2005/ based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
284. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005; 353: 1673–1684.
285. Rosenberg C.A., Greenland P., Khandekar J., et al. Association of nonmelanoma skin cancer with second malignancy. Cancer, 2004; 100: 130–138.
286. Schaapveld M., Visser O., Louwman M. J., et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment. J Clin Oncol, 2008; 26, 1239–1246.
287. Schonfeld S.J., Gilbert E.S., Dores G.M., et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst, 2006; 98: 215–218.
288. Sharif S., Ferner R., Birch J.M., et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma. J Clin Oncol, 2006; 24: 2570–2575.
289. Smith T.J., Davidson N.E., Schapira D.V., et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol, 1999; 17: 1080–1082.
290. Soerjomataram I., Louwman W.J., de Vries E., et al. Primary malignancy after primary female breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2005; 93: 91–95.

291. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V., et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort. J Clin Oncol. 2000; 18: 498–509.
292. Travis L.B., Hill D., Dores G.M., et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 1428–1437.
293. Travis L.B. The epidemiology of second primary cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15: 2020–2026.
294. Vaittinen P., Hamminki K.. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. Int J Cancer, 2000; 88: 998–1002.
295. Yadav B. S., Sharma S. C., Patel F.D., et al. Nonbreast second malignancies after treatment of primary breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2009, 73, 1489–1492.
296. Yu G.P., Schantz S.P., Neugut A.I., Zhang Z.F. Incidences and trends of second cancers in female breast cancer patients. Cancer Causes Control, 2006; 17: 411–420.

Навчальне видання

Пилипенко Микола Іванович

РАДІАЦІЙНА ОНКОЛОГІЯ

Підписано до друку 25.04.2018 р.
Формат 60х84/8. Ум. друк. арк. 67,5.
Папір офсетний. Друк – цифровий. Наклад 300 прим. Зам.18-33617.

Надруковано у редакційно-видавничому відділі ХНМУ.
61022, м. Харків, пр. Науки, 4.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів
видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.