

і пацієнтам, які отримали стандартне хірургічне лікування. Ранній післяопераційний період у хворих обох груп не мав вірогідних клінічних та лабораторних відмінностей. Усе це доводить безпечність застосування неоад'ювантної хемопротенової терапії в комплексно лікуванні хворих на резектабельний РОК.

Апробована комбінація 5-фторурацилу й гамма-терапії в неоад'ювантному режимі справляла пряму девіталізуючу дію (4–5 ступінь лікувального патоморфозу) та спричиняла при цьому необоротні зміни у тканинах, представлених високо- та помірно диференційованою аденокарциномою (4-й ступінь у $34,87 \pm 7,27$ та 5-й — у $11,63 \pm 4,89$ %); у $25,58 \pm 6,65$ % хворих із високодиференційованою формою аденокарциноми встановлено 3-й ступінь хемопротенового впливу. Шляхом патоморфологічного дослідження злосликих пухлин ободової кишки та аналізу лікувального патоморфозу доведено ефективність неоад'ювантних методів терапії хворих на резектабельний РОК.

Показник виживаності пацієнтів, які отримували НХПТ у випадках диференціації аденокарциноми помірного та високого ступеня, становив $85,71 \pm 5,92$ %. У осіб, які не проходили доопераційного лікування, відповідно при помірному та високому ступенях диференціації аденокарциноми показник виживаності складав $72,22 \pm 7,47$ %. Передопераційне використання неоад'ювантної хемопротенової, радикального хірургічного і, за показаннями, ад'ювантного лікування у хворих на резектабельний РОК зі ступенем поширення T3–4N0M0 збільшує 5-річне виживання ($\Delta 13,33$ %; $p < 0,05$) порівняно із групою хворих аналогічного поширення, яким проведено тільки хірургічне лікування та ад'ювантну хемотерапію за показаннями.

Література

1. Donald W. Kufe, Raphael E. Pollock, Ralph R. Weichselbaum et al. / *Holland-Frei Cancer Medicine, 6th edition – Hamilton – London: BC Decker. – 2003. – 2683 p.*
2. Бюл. нац. канцер-реєстру України / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. – К., 2009. – Вид. № 11. – 123 с.
3. Бондарь Г. В. *Лекции по клинической онкологии* / Г. В. Бондарь, С. В. Антипова – Луганск: ОАО «Луган. обл. типогр.», 2009. – 585 с.
4. Бутенко З. А. // *Онкол. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 141–143.*
5. Колесник Е. А. // *Мед. газета «Здоровье Украины». – 2009. – № 1/2. – С. 3–4.*
6. Бердов Б. А., Евдокимов Л. В. *Возможности лучевой терапии в комбинированом лечении рака ободочной кишки* // VII Рос. онкол. конф. (Москва, 25–27 нояб. 2003 г.) – М., 2003. – С. 95–96.
7. Вінник Ю. О., Чибісов Л. П. // *Клін. хірург. – 2001. – № 1. – С. 31–33.*
8. Галахін К. О., Курик О. Г. *Лікувальний патоморфоз злосликих пухлин травного тракту. – К.: Книгаплюс, 2000. – 176 с.*

¹Ц. Бернштейн, ²А. Небельський,
¹І. Мірошніченко, ¹Є. Гордєєва, ¹Т. Рослякова,
¹А. Чернай, ¹І. Репецька, ¹І. Реут, ¹З. Шкляр,
¹С. Байдо, ¹А. Вінницька, ²А. Кутен

¹ Лікарня сучасної онкологічної допомоги (ЛІСОД), м. Плути, Україна,

² Шпиталь «Рамбам», Хайфа, Ізраїль

Дослідження II фази: прискорене часткове опромінювання грудної залози брахітерапією з високою потужністю дози при використанні внутрітканинного мультикатетерного імплантата

Phase II investigation: partial breast irradiation with high-dose brachytherapy using intratissue multicatheter implant

Summary. Local control, side-effects, and cosmetic results were analyzed in patients with early-stage breast cancer after organ-preserving surgery and adjuvant partial accelerated irradiation of the breast using high dose rate brachytherapy and intratissue multicatheter implant. The patients over 50 with solitary tumors < 3 cm invasive ductal carcinoma, differentiation grade I–III, resection R0, N0 (axillary dissection or investigation of signal lymph node) were included in the study. The irradiation was performed twice a day with a 6-hour interval at a single dose of 4 Gy. Total focal dose of 32 Gy was delivered with 8 fractions. With a mean observation period of 31 months (13–46), a local relapse was diagnosed in one patient (1.7 %). Cosmetic results were assessed as good and excellent. Immediate complications of the treatment were minimal. The method can be indicated in a selected group of patients and cannot be a standard of treatment at present.

Key words: breast cancer, brachytherapy, partial breast irradiation, APBI, HDR BT.

Резюме. Проведен аналіз місцевого контролю, побочних ефектів та косметических результатів у больових ранніми стадіями рака грудної залози після органосохраняючих операцій та ад'ювантного ускореного частичного облучення грудної залози брахітерапією з високою потужністю дози при використанні техніки внутрітканевого мультикатетерного імплантата. Критерії включення в дослідження: вік 50 років і вище, одиночна опухоль максимальним діаметром 3 см, інвазивна протокова карцинома, ступінь диференціації I–III, резекція — R0, N0 (аксиллярна диссекція або дослідження сигнального лімфоузла). Облучення проводилось двічі в день з інтервалом в 6 годин. Разова доза — 4 Гр. Суммарна очагова доза складала 32 Гр. Общее количество фракцій — 8. При среднем сроке наблюдения 31 месяц (13–46) местный рецидив диагностирован у одной больной (1,7 %). Косметические результаты оценены как хорошие и отличные. Непосредственные осложнения лечения были минимальными. Метод показан для строго подобранной группы больных и не является стандартом лечения на сегодняшний день.

Ключевые слова: рак грудной железы, брахитерапия, частичное облучение грудной железы, APBI, HDR BT.

Ключові слова: рак грудної залози, брахітерапія, часткове опромінення грудної залози, APBI, HDR BT.

Протенова терапія (ПТ) всієї грудної залози (ГЗ) після проведеної секторальної резекції (лампектомії) — стандартний метод при органозберігальному підході до лікування ранніх стадій раку грудної залози (РГЗ), і ефективність місцевого контролю при цьому порівнянна з мастектомією [1–6]. Зважаючи на еквівалентність цих

Характеристики пацієнток

Вік, роки	Кількість хворих	
	абс.	%
60–70	31	51,7
70–80	22	36,7
Старше 80	7	11,6
Ступінь диференціації		
G1	28	46,7
G2	27	45,0
G3	5	8,3
pT		
pT1 mic	1	1,7
pT1a	2	3,3
pT1b	25	41,7
pT1c	32	53,3
pN		
pN0	18	30,0
pN0sn	42	70,0
ER/PR		
+/+	44	73,3
+/-	12	20,0
-/+	4	6,7
Her2/neu		
негативний	60	100
Системне лікування		
Хемотерапія и гормональне лікування	21	35,0
Гормональне лікування	36	60,0
Не отримували	3	5,0
Геометрія імплантата		
В одній площині	14	23,3
В двох площинах	21	35,0
В трьох площинах	25	41,7
СОД/фракція/дні		
32Гр /8 /4	60	100

Хірургія і патологічне дослідження операційного матеріалу

Хірургічна частина лікування полягала в лампектомії і дослідженні регіонарних пахвових лімфатичних вузлів у ході дисекції I–II рівнів або дослідженні «сигнального» лімфовузла. Мета лампектомії полягала у видаленні пухлини з «чистими» хірургічними краями і прийнятним післяопераційним косметичним ефектом. Ложе пухлини в більшості випадків маркірували хірургічними «кліпсами» (з 2008 р. — у всіх випадках). Макропрепарат маркірували за прийнятим зразком для просторового позначення хірургічних країв резекції. Спеціальний барвник (India ink) використовували для забарвлення макропрепарату для наступної гістологічної оцінки відстані від пухлини до країв висічення. Гістологічне й імуногістологічне дослідження виконували у відділенні патології шпиталю «Рамбам», Хайфа, Ізраїль (зав. відділення проф. Х. Бен-Іцхак).

двох видів лікування, хворим, які підлягають органозберігальному лікуванню, часто виконують мастектомії через неможливість (з різних причин) проведення щоденної ПТ протягом 5–6 тижнів, за бажанням самих хворих чи внаслідок вибору певного хірурга [7–9]. Як результат, виникла ідея скоротити курс ПТ за рахунок акселерації (прискорення) підведення необхідної дози опромінення і таким чином збільшити кількість жінок, які віддають перевагу органозберігальному лікуванню.

Досвід такої терапії РГЗ показує, що місцеві рецидиви здебільшого виникають у місці розташування первинної пухлини чи в безпосередній близькості від неї [10–13]. Рецидиви в інших відділах ГЗ («elsewhere breast recurrence») трапляються тільки в 1–3 % випадків [10–13], а в ділянці первинної пухлини виникають однаково часто як після лампектомії, так і після лампектомії з наступною ПТ усієї ГЗ. Це підтверджує, що роль ПТ всієї ГЗ полягає у зниженні рівня рецидивів тільки в зоні розташування первинної пухлини і що зазначеного результату можна досягти частковим опроміненням цієї зони. Опубліковані останнім часом різними науковими центрами результати 5-річного спостереження підтверджують безпечність і ефективність такого опромінення ГЗ порівняно зі стандартною ПТ [14–18]. Часткове опромінення можна здійснити різними методами: брахітерапією, зовнішнім конформальним опроміненням або інтраопераційно [19–24].

У цій праці ми наводимо досвід часткового опромінення ГЗ після лампектомії у хворих з ранніми стадіями раку. Характеристики пацієнток і параметри лікування було оцінено відповідно до результатів місцевого контролю, побічних явищ і косметичних результатів.

Критерії включення в протокол і характеристика пацієнток

З вересня 2005 р. по вересень 2008 р. 60 жінок з ранніми стадіями РГЗ було включено в цей протокол II фази дослідження в шпиталі «Рамбам», Хайфа, Ізраїль (зав. відділення. проф. А. Кутен). Це були жінки віком 50 і більше років, з єдиною пухлиною ГЗ після лампектомії, проведеної не більш як за 6 тижнів до початку ПТ. Хворі з негативними післяопераційними краями (> 1 мм), у яких ложе пухлини було помічено під час втручання металевими маркерами («кліпсами») або могло бути чітко визначене на післяопераційній комп'ютерній томографії (КТ), гістологічно підтвердженою інвазивною (не лобулярною) карциномою ГЗ без інтенсивного внутріпротокового компонента (за «гарвардськими критеріями»). Понад 25% і DCIS її присутність у прилеглий тканині залози або DCIS з мікроінвазією), з максимальним розміром пухлини до 3 см, відсутністю підозрілих мікрокальцифікатів поза первинним новоутвором на перед-і їх повною відсутністю на післяопераційній мамограмі, pN0 хворі (після аксиллярної лімфаденектомії, при дослідженні більше 6 лімфатичних вузлів чи дослідженні «сигнального» лімфатичного вузла), з позитивними естроген- і прогестеронрецепторами і негативним Her2/neu, які підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні і отримали дозвіл етичного/«гельсінського» комітету шпиталю «Рамбам».

На момент проведення лікування середній вік хворих складав 67 років (50–92), середній розмір пухлини — 1,4 см (0,4–2,5). Характеристики включених в дослідження хворих наведено в табл. 1.

Системне лікування

Показання до системного лікування хворих визначав лікуючий клінічний онколог у кожному конкретному випадку. Системне лікування починали протягом перших двох тижнів після брахітерапії. Хемотерапію за адриаміцином отримали 18 хворих і 3 — за протоколом CMF (цитоксан, метатрексат, 5-фторурацил) з подальшою гормональною терапією. Тільки гормональне лікування (тамоксифен або летрозол) проведено 36 пацієнткам, 3 хворих не отримали будь-якої ад'ювантної терапії.

Брахітерапія — встановлення внутрітканинного імплантата

У об'єм запланованого опромінення включили ділянку проведеної лампектомії, яку визначали за допомогою спіральної КТ з контрастуванням, ґрунтуючись на залишених «кліпсах» і післяопераційних змінах, + 1,5 см навколишньої тканини ГЗ, за винятком тих відділів, де досягти цього було неможливо (грудна стінка, шкіра). За наявності післяопераційної сероми, її всю включали в зону опромінення. Введення гнучких пластикових катетерів проводили під змішаною анестезією за допомогою порожнистих голок-троакарів, проведених крізь рамку з отворами (Nucletron RABBIT template), закріплену на відповідній ділянці ГЗ. Після завершення процедури рамки і голки видаляли, а гнучкі катетери фіксували за допомогою пластикових «гудзиків» і залишали в тканині залози всі 4 дні лікування. Після останньої фракції опромінювання катетери видаляли.

Положення, як і загальна кількість катетерів (у середньому 6–20) і кількість «шарів» імплантата (1–3), визначалися завданням підвести гомогенну плановану дозу на весь об'єм, що підлягає опромінюванню. Геометрія імплантата відповідає вимогам «Паризької системи» планування брахітерапії. Відстань між катетерами і шарами імплантата становила 1,5 см.

Брахітерапія — дозиметрія і проведення опромінювання

Дозиметричне планування за допомогою програми Nucletron PLATO BPS v.14 проводили на ортогональних рентгенологічних знімках імплантата. Індекс гомогенності дози (ІГД) розраховували для кожного випадку відповідно до протоколу 95–17 Американської онкологічної групи радіаційної терапії (RTOG, USA) і підведену дозу розраховували на 85%-ізодози від середньої центральної для всього імплантата (Mean Central Dose) [25]. Індекс гомогенності дози 0,85 був ідеальним, прийнятним вважали індекс 0,75. Розраховували дозу на шкіру і жодного разу вона не перевищувала приписаної лікувальної дози. Опромінювання проводили апаратом Nucletron джерелом ¹⁹²Ir (номінальна потужність 10 Ci) двічі на день з інтервалом 6 годин. Разова доза (РОД) склала 4 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) — 32 Гр, загальна кількість фракцій — 8. Біологічну ефективність дози (BED) розраховували за формулою

$$BED_{HDR} = Nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right],$$

де N — кількість фракцій (8);

d — доза кожної фракції (4 Гр);

a/b — для тканин з пізньою реакцією — 3 Гр і склало 74,7 Гр.

Спостереження і оцінка результатів

Кожну пацієнтку було оглянуто за 2 тижні після завершення брахітерапії, потім — кожні 3 місяці в перший рік спостереження, кожні 4 місяці — у другий і раз на 6

місяців — у подальшому. Мамографію виконували за 6 місяців після завершення лікування, потім — щороку. В період спостереження особливу увагу приділяли як загальному косметичному ефекту, так і косметичним змінам, пов'язаним з проведеною брахітерапією (фіброз, телеангіектазії). Косметичні результати оцінювали два лікарі й самі пацієнтки. Шкалу і критерії оцінки наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Шкала й критерії оцінки косметичних результатів

Фіброз у зоні імплантата

0 — відсутній

1 — помірне ущільнення тканин без видимих змін

2 — виражене ущільнення тканин без таких змін

3 — видимі фіброзні зміни з серйозним порушенням косметики

Телеангіектазія

0 — відсутня

1 — мінімальна, < 2 см²

2 — виражена, > 2 см²

Оцінка косметичних результатів після брахітерапії

0 — відсутність косметичних порушень

1 — наявність таких порушень (фіброз у зоні імплантата ступеня 3 і/або телеангіектазія ступеня 2)

Оцінка загальних косметичних результатів

Відмінний — повна симетрія залоз, відсутність видимих змін на шкірі

Добрий — незначне зміщення соска, видима пігментація шкіри, одиночні телеангіектазії

Невдалий — помітне зміщення соска і асиметрія залоз, ретракція шкіри, виражена гіперпігментація

Поганий — виражене зміщення соска і асиметрія залоз, набряк і фіброз тканин

Місцевий контроль і виживаність

При середньому терміні спостереження 31 місяць (13–46 міс.) місцевий контроль склав 98,3%. Рецидив виник у однієї хворої через 16 міс. після оперативного втручання, в ложі первинної пухлини, що розміщувалася в полі опромінення. Проведено мастектомію, після якої пацієнтка протягом 12 міс. перебуває під спостереженням без ознак активної хвороби. У 3 хворих (5%) через 18, 20 і 27 міс. відповідно виявлено віддалені метастази (у двох — в кістках, і у однієї — в кістках і легенях). Хворі живі й отримують гормональне лікування і бісфосфонати. Загальна виживаність склала 96,7%. Померло двоє хворих з причин, не пов'язаних із РГЗ (одна — від ішемічного інсульту, друга — від мультиформної гліобластоми).

Побічні ефекти

Безпосередні ускладнення лікування були мінімальними: у 3 (5%) осіб імплантатія ускладнилася місцевою гематомою. Одна пацієнтка (1,7%) страждала від тривалих місцевих болів, у 3 (5%) хворих мала місце болісна еритема шкіри. Характер і частість пізніх ускладнень наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Безпосередні ускладнення лікування

Пізнє побічне явище	Ступінь, %			
	I	II	III	Разом
Болі в грудній залозі	5	3	-	8
Гіперпігментація	8	2	1	11
Фіброз	11	5	-	16
Телеангіектазія	5	2	-	7
Жировий некроз	-	-	-	6

Косметичні результати

Оцінка лікувального ефекту	Результат							
	відмінний		добрий		невдалий		поганий	
	Кількість							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перед брахітерапією	37	61,6	20	33,4	2	3,3	1	1,7
Останній візит	33	55	24	40	3	5	0	0
Самооцінка пацієнта								
Перед брахітерапією	41	68,3	14	23,3	4	6,7	1	1,7
Останній візит	48	80	10	16,7	2	3,3	0	0

Косметичні результати

Косметичні результати, оцінено в усіх хворих, включених у це дослідження, і визнано відмінними або добрими в 95 % (57/60) випадків. Детальні дані косметичних результатів лікування подано в табл. 4.

Таким чином, часткове опромінення ГЗ широко застосовується при лікуванні ранніх стадій захворювання. Брахітерапія внутрітканинним імплантатом — технічно простий спосіб цього виду лікування, що забезпечує достатній місцевий контроль з мінімальною токсичністю та відмінними і добрими косметичними результатами. Метод показаний для строго підбраної групи хворих і не є стандартом лікування на сьогоднішній день. Лікування слід проводити в рамках науково-дослідних протоколів до отримання віддалених результатів великого рандомізованого дослідження III фази (NSABP B39-RTOG 0413).

Література

1. Kuske R.R., Bolton J.S. A phase I/II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for stage I and II breast carcinoma. *Radiation Therapy Oncology Group Publication No. 1055*. — Philadelphia: Radiation Therapy Oncology Group, 1995.
2. Fischer B., Anderson S., Tan-Chiu E. et al. // *Cancer Suppl.* — 2001. — Vol. 91. — P. 1679–1687.
3. Fischer B., Anderson S., Redmond C.K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1456–1461.
4. Schmidt-Ullrich R.K., Wazer D.E., DiPetrillo T. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 545–552.
5. National Institutes of Health. Consensus statement: Treatment of early-stage breast cancer. *NIH Consensus Development Conference (June 18–21, 1990)*. — Bethesda: National Institutes of Health, 1990. — Vol. 8, № 6. — P. 1–9.
6. Veronesi U., Salvadori B., Luini A. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31 — P. 1574–1579.
7. Athas W.F., Adams-Cameron M., Hunt W.C. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 269–271.
8. Hevert-Croteau N., Brisson J., Latreille J. et al. // *Cancer.* — 1999. — Vol. 85. — P. 1104–1113.
9. Du X., Freeman J.L., Freeman D.H. et al. // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 54. — P. 474–478.
10. Veronesi U., Luini A., Del Vecchio M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1587–1591.
11. Liljegren G., Holmberg L., Adami H.O. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 717–722.
12. Clark R.M., Whelan T., Levine M. et al. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 88. — P. 1659–1664.
13. Fischer E.R., Sass R., Fisher B. et al. // *Cancer.* — 1986. — Vol. 57. — P. 1717–1724.
14. Ribiero G.G., Dunn G., Swindell R. et al. // *Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 5. — P. 278–283.
15. Vicini F.A., Baglan K.L., Kestin L.L. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1993–2001.
16. King T.A., Bolton J.S., Kuske R.R. et al. // *Am. J. Surg.* — 2000. — Vol. 180. — P. 299–304.
17. Cionini L., Pacini P., Marzano S. et al. // *Lyon Chir.* — 1993. — Vol. 9. — P. 128.
18. Berle L., Lowther D., DiPetrillo T. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 51 (Suppl 1). — P. 5.
19. Kuske R.R. // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 1999. — Vol. 13. — P. 543–558.
20. Vicini F.A., Jaffray D.A., Horowitz E.M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 40. — P. 629–635.
21. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 37. — P. 2178–2183.
22. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al. // *Ann. Oncol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1075–1080.
23. Edmundson G.K., Vicini F.A., Chen P.Y. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52. — P. 1132–1139.
24. Kozak K., Doppke K., Katz A. et al. // *Ibid.* — 2006. — Vol. 65, № 2. — P. 340–346.
25. Kuske R.R., Bolton J.S. A phase I/II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for stage I and II breast carcinoma. *Radiation Therapy Oncology Group Publication No. 1055*. — Philadelphia: Radiation Therapy Oncology Group, 1995.

Н.В. Білосор, Н.А. Мітряєва, В.П. Старенький,
О.М. Тарасова, Т.С. Бакай

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Можливості використання сфінгомієлінази для оцінки ефективності хемопротеневого лікування недрібноклітинного раку легені

Capabilities of sphingomyelinase in assessment of chemoradiation therapy efficacy in non-small-cell lung cancer

Summary. The results of radiation therapy with different fractionation modes and chemomodification with Etoposide for non-small-cell lung cancer (NSCLC) were analyzed. The objective effect proved to be significantly higher at application of accelerated regimens of radiation therapy and was accompanied by statistically significant increase of blood serum sphingomyelinase activity, which is a serous marker of ceramide pathway of apoptosis. It was established that the changes of sphingomyelinase activity in the blood serum correlated with the clinical results and could be used in prognosis and monitoring of chemoradiation therapy efficacy in NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer, radiation therapy, accelerated fractionation modes, objective effect, sphingomyelinase activity.