

Рис. 7. Общая кумулятивная выживаемость больных РГ без метастазов в лимфатических узлах шеи

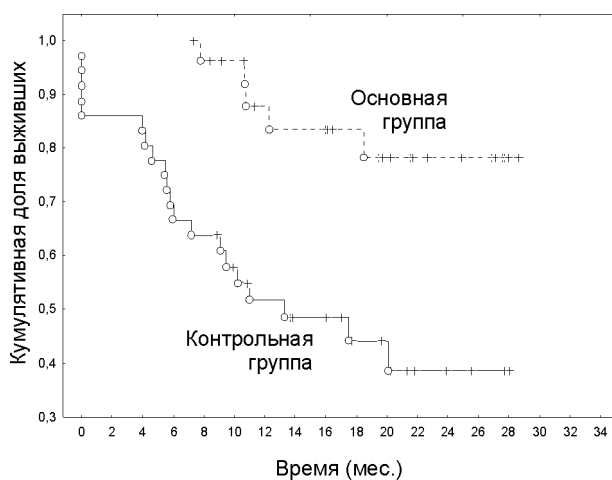


Рис. 8. Безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ без метастазов в лимфатических узлах шеи

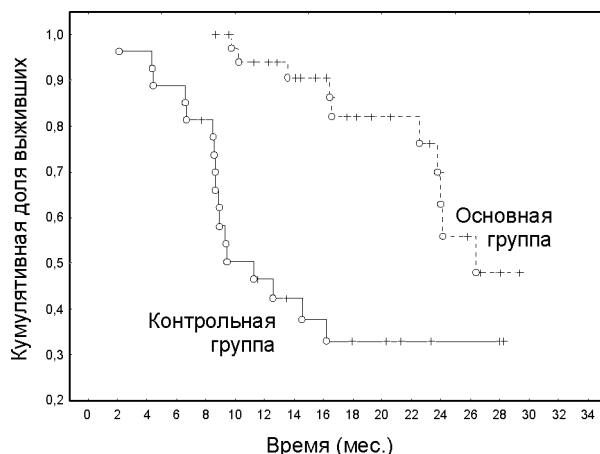


Рис. 9. Общая кумулятивная выживаемость больных РГ с метастазами в лимфатических узлах шеи

Таким образом, применение разработанного метода конформной химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования с постепенным наращиванием дозы излучения в опухоли не сопровождается увеличением частоты и тяжести ранних посттерапевтических реакций со стороны слизистой орофарингеальной зоны и хрящей гортани. Достоверно лучшие результаты химиолучевого лечения были получены при использовании облуче-

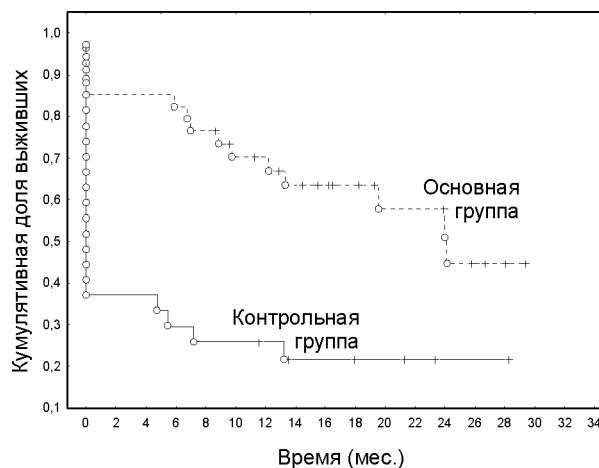


Рис. 10. Безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ с метастазами в лимфатических узлах шеи

ния в режиме ускоренного гиперфракционирования с поэтапным увеличением дозы в опухоли. Наибольшее преимущество данный режим фракционирования показал у больных РГ с IV стадией заболевания и при наличии метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Показатели ближайших результатов химиолучевого лечения больных раком гортани достоверно выше при применении разработанного режима нетрадиционного фракционирования дозы излучения.

Д.С. Мечев, М.М. Фірсова, Н.І. Полякова,  
О.І. Авраменко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,  
Київський міський клінічний онкологічний центр

## Вивчення можливостей золедроновой кислоты як протипухлинного препарату Investigation of zoledronic acid properties as an anti-tumor drug

**Summary.** The authors report the findings of primary clinical trial of zoledronic acid as an anti-tumor (antimetastatic) drug. The monitoring involved 14 women with receptor-positive breast cancer without metastases to the skeleton, who, beginning from 2007, were administered Zometa 2 times a year. The controls were 17 patients with IIA and IIB cancer. Promising results of the treatment which did not demonstrate metastases to the bones after the surgery and adjuvant chemoradiation and hormonal therapy were obtained.

**Key words:** bisphosphonates, zoledronic acid, antimetastatic effect, receptor-positive breast cancer, metastases to the skeleton.

**Резюме.** Приводятся результаты начальных клинических исследований золедроновой кислоты в качестве противоопухолевого (антиметастатического) препарата.

Проведен мониторинг 14 больных женщин с рецептор-позитивным раком грудной железы без наличия метастазов в скелет, которые начиная с 2007 г. принимали препарат «Зомета» 2 раза в год (контрольная группа женщин IIA и IIB стадий — 17 человек). Получены обнадеживающие результаты: наблюдения за больными в течение 1–4 лет не выявили метастазов в кости после операции и адьювантной химиолучевой и гормональной терапии.

**Ключевые слова:** бисфосфонаты, золедроновая кислота, антиметастатический эффект, рецептор-позитивный рак грудной железы, метастазы в скелет.

**Ключові слова:** бісфосфонати, золедроновна кислота, антиметастатичний ефект, рецептор-позитивний рак грудної залози, метастази в скелет.

Наказом МОЗ України № 844 від 07.10.2010 р. затверджено інструкцію для медичного застосування препарату «Зомета» як протипухлинного засобу. При цьому акцентується увага на таких показаннях:

ад'ювантна терапія гормонозалежного рецептор-позитивного раку грудної залози в жінок у передменопаузальному періоді разом з відповідною гормонотерапією;

профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, ускладнення після хірургічних утручань і променевої терапії, компресія хребта), протибольовий ефект;

запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток у жінок з ранньої стадією раку грудної залози (РГЗ) у постменопаузальному періоді при лікуванні інгібіторами ароматази;

лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною.

Починаючи з 2002 р. наш клінічний досвід використання бісфосфонатів («Бонифос», «Аредіа», «Бандронат», «Зомета») в різних схемах лікування метастатичних уражень скелета становить понад 600 хворих [1–3]. Цими дослідженнями встановлено, що золедроновна кислота є найпотужнішим препаратом серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції. Таким чином, як бісфосфонат четвертого покоління, зомета може з успіхом використовуватися для комплексного лікування метастазів раку різних локалізацій у скелет (особливо гормонозалежних пухлин).

Разом з цим, як показує світовий досвід [4, 5], крім інгібіції кісткової резорбції золедроновна кислота справляє пряму протипухлинну дію на клітини мієломи РГЗ завдяки інгібіції (пригніченню) проліферативних клітин та індукції апоптозу, тобто має антиметастатичні властивості.

Нашою метою було привернути увагу онкологів і радіологів до проблеми ад'ювантної терапії хворих на РГЗ, використовуючи пряму протипухлинну (антиметастатичну) дію золедроновної кислоти; запропонувати радіотерапевтам України взяти участь у глибоких, рандомізованих дослідженнях цієї дуже перспективної і цікавої проблеми; представити початковий власний досвід вивчення антиметастатичної дії золедроновної кислоти у хворих на РГЗ.

Починаючи з 2007 р. було проліковано 14 хворих на РГЗ без наявності метастазів у кістки: з ІА стадією (T2N0M0) — 9 і ІБ стадією (T2N1M0) — 5 осіб.

Всі жінки були в передменопаузальному періоді (44–50 років) і з гормонозалежним рецептор-позитивним раком.

Після оперативних втручань хворі отримали курс променевої терапії (ПТ) за радикальною програмою; всім було призначено гормональну терапію: золадекс — 3,6 мг під шкіру 1 раз на місяць і фемара (2,5 мг на добу) або аридекс (інгібітор ароматази) — 1 мг на добу протягом 4–12 місяців.

Контрольна група («сліпий вибір») складалася з 17 хворих аналогічних стадій, які в першому півріччі 2007 р. були прооперовані в Київському міському клінічному онкологічному центрі (КМКОЦ), після операції вони отримували хемопроменеву і гормональну терапію.

Дві пацієнтки лікувалися (інфузійне введення препарату «Зомета» по 4 мг двічі на рік), 3 — в 2008 р., 4 — в 2009 р., 5 хворих — в 2010 р.

Моніторинг 14 хворих впродовж 1–4 років після операції та ад'ювантної хемопроменевої і гормональної терапії показав відсутність у всіх жінок метастатичних

уражень кісток. Показники якості життя за шкалою Карновського у них залишаються на рівні 80–90 балів. Побічні реакції констатовано в 4 хворих: підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові (у 2), нудоту (1), анемію (1).

Моніторинг 17 хворих контрольної групи показав у 7 з них (41 %) метастатичні ураження кісток (від 2 до 6 вогнищ) у терміни 1–4 роки.

Як відомо, золедроновна кислота — гетероциклічний бісфосфонат третього покоління, у якого в боковому ланцюжку є 2 атоми азоту, розміщених у протилежних позиціях. Ця особливість визначає високий потенціал золедроновної кислоти порівняно з іншими бісфосфонатами. Встановлено властивість даного препарату інгібувати ріст клітин ендотелію, з чим пов'язують потенціальний ефект. Золедронат також може запобігати появі метастазів унаслідок інгібіції інвазії екстраклітинного матриксу пухлинними клітинами [6]. Ряд праць свідчать, що комбінація цього препарату зі стандартними протипухлинними препаратами (таксани, кселода, тамоксифен, дексаметазон) приводить до синергічного підсилення апоптозу злоякісних клітин [7]. Таким чином, зазначені дані свідчать, що золедронат може потенційно впливати не лише на пухлинний процес, а й на виживаність хворих, яка, згідно з даними R. Coleman [8], становить для РГЗ 19–25 міс. (таблиця).

#### Поширеність кісткових метастазів у пацієнтів з солідними пухлинами

Локалізація пухлини	Частота кісткових у пацієнтів, %	Медіана виживаності після постановки діагнозу кісткових метастазів, міс.
Рак грудної залози	65–75	19–25
Передміхурової залози	65–75	12–53
Легень	30–40	6–7
Сечового міхура	40	6–9
Щитоподібної залози	60	48
Карцинома нирок	20–25	12
Меланома	14–45	6

Важливо також зауважити, що в онкологічних хворих ризик розвитку остеопорозів значно вищий, ніж у популяції, як через дію специфічних речовин, що виробляє пухлина, так і внаслідок прийому гормональних препаратів (андрогенна та естрогенна депривація, прийом глюкокортикоїдів), які впливають на щільність кісткової тканини [8, 9]. Бісфосфонати, які вибірково впливають на метастатично змінену кістку і коригують порушений мінеральний обмін, мають особливе значення для онкологічних хворих з потенційним ризиком кісткового метастазування.

Літературні джерела свідчать, що фармакологічні властивості золедроновної кислоти поширюються далеко за межі використання препарату тільки як бісфосфонату четвертого покоління. Доведено [9–11] на рівні досліджень *in vivo*, що інгібіція остеобластичної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, зменшує («гальмує») пухлинний ріст і справляє антиангіогенну і протибольову дію. На рівні досліджень *in vitro* показано [10] дію препарату:

- інгібіцію остеобластної проліферації;
- цитостатичну дію;
- проапоптостатичну дію на пухлинні клітини;
- синергічний цитостатичний ефект з іншими протипухлинними ліками;
- антиадгезивну та антиінвазивну дію.

У світовій науковій літературі [5, 8, 10] є припущення про зв'язок розвитку остеопорозів з частотою метастазування в кістки у хворих на РГЗ. Можливість кількісної оцінки ступеня остеопорозу при денситометрії ці припущення збільшує. Звідси випливає ще один дуже цікавий і перспективний напрямок досліджень — підтвердження при клінічних спостереженнях зв'язку ступеня остеопорозу з можливим скелетним метастазуванням у таких хворих. При цьому, якщо золедронові кислота входить до комплексу лікувальних засобів терапії остеопорозу, то цей пояснює її антиметастатичну дію.

Наша робота є першою спробою оцінити ефективність препарату «Зомета» як протипухлинного і антиметастатичного засобу лікування хворих на РГЗ.

Представлених результатів (14 хворих порівняно з 17 — контрольної групи) явно замало (і за кількістю і за термінами моніторингу) для вагомих висновків. Отже, цей напрямок досліджень дуже перспективний, потребує спільних зусиль онкологів і радіологів, а експериментальна (зокрема, досліджень *in vitro*) база переконливо свідчить про необхідність всебічної глибокої клінічної оцінки антиметастатичних можливостей препарату «Зомета».

У наступних клінічних дослідженнях слід виділити також і вивчення зв'язку вираженості остеопорозу з частотою метастазування у хворих на рак грудної залози (запобігання розвитку остеопорозу — зменшення вірогідності метастазування у скелет).

## Література

1. Мечев Д.С., Щербіна О.В., Бабій Я.С. та ін. // УРЖ. — 2002. — Т. X, вип. 2. — С. 13–23.
2. Мечев Д.С., Фірсова М.М., Полякова Н.І. // Там же. — 2009. — Т. XVII, вип. 3. — С. 317–320.
3. Фірсова М.М., Мечев Д.С., Полякова Н.І., Северин Ю.П. // Там же. — 2010. — Т. XVIII, вип. 3. — С. 117–119.
4. Berenson J. // *Oncologist*. — 2005. — Vol. 10, № 1. — P. 52–62.
5. Gnant M., Mineritsch B. et al. // *N. Eng. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 7. — P. 679–691.
6. Guant M., Terpos E. // *Ibid.* — P. 679–691.
7. Coleman R., Winter M. et al. // *Br. J. Cancer*. — 2010. — Vol. 102, № 4. — P. 1099–1105.
8. Coleman R. // *Eur. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 45, № 11. — P. 1909–1915.
9. Sead F., Lipton A. // *Cancer*. — 2008. — Vol. 113, № 1. — P. 193–201.
10. Hirsh V., Major P., Lipton A. et al. // *J. Thorac. Oncol.* — 2008. — Vol. 3, № 3. — P. 228–236.
11. Morgan G., Davies F. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 7. — P. 679–691.

И.И. Минайло, И.Г. Тарутин, О.И. Моисеева,  
Н.А. Артемова

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,  
Минск, Республика Беларусь

## Опыт создания современной службы радиационной онкологии в Республике Беларусь

## The experience of creating of modern service of radiation oncology in republic of Belarus

**Summary.** The results of the work on organizing a modern radiation oncology service in Republic of Belarus as well as cooperation with IAEA on organizing a competence centre for radiation oncology at Republican Research and Practice

Center for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov are reported.

**Key words:** radiation therapy, IAEA, competence centre.

**Резюме.** Представлены результаты работы с организацией современной службы радиационной онкологии в Республике Беларусь та досвід співробітництва з МАГАТЄ зі створення центру компетенції з радіаційної онкології в РНПЦ ОМР ім. М.М. Александрова.

**Ключові слова:** променева терапія, МАГАТЄ, центр компетенції.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, МАГАТЭ, центр компетенции.

Лучевая терапия (ЛТ) для онкологических больных Республики Беларусь используется со дня основания онкологической службы. На протяжении многих лет проводились работы по развитию службы ЛТ, разработке новых методов лучевого лечения, оснащению учреждений республики новым радиотерапевтическим оборудованием. В связи с бурным развитием в последние годы новых технологий ЛТ и появлением высокотехнологического радиотерапевтического оборудования возникла потребность в совершенствовании службы радиационной онкологии республики.

Для создания современной службы радиационной онкологии в любой стране необходимы следующие условия:

- современные сертифицированные аппараты для дистанционного и контактного облучения пациентов;
- современные сертифицированные средства проведения предлучевой подготовки, включая средства компьютерного планирования условий облучения;
- современные методы оценки биологического эффекта облучения;
- современные клинические стандарты проведения ЛТ;
- современные технологические протоколы проведения облучения пациентов;
- современные протоколы контроля качества применяемого оборудования;
- современные протоколы дозиметрических измерений в ЛТ;

подготовленные высококвалифицированные кадры и др. Все эти требования учитывались Международным Агентством по Атомной Энергии при разработке концепции Центров компетенции по радиационной онкологии в 2004–2005 годах. Центром компетенции по радиационной онкологии (ЦКРО) признается учреждение, в котором проводится лучевая терапия онкологическим больным на современном мировом уровне, являющееся образцовой моделью для всех онкологических учреждений страны, а также обучающим и тренировочным центром для всего персонала, занимающегося ЛТ. Доказательством высокого современного уровня оказания радиологической помощи населению своей страны является наличие у Центра компетенции сертификата Международной организации стандартизации ISO 9000.

В каждой стране должен существовать, по крайней мере, один Центр компетенции по радиационной онкологии. Центр должен оказывать любую консультативную помощь в области радиационной онкологии лечебным учреждениям своей страны.

На начальном этапе организации ЦКРО ситуация может соответствовать существующим в стране экономическим условиям, однако учреждение обязано постоянно совершенствовать парк радиотерапевтического оборудования и методы (протоколы) лучевого лечения.

Основные требования, предъявляемые к ЦКРО:

1. В центре компетенции должен работать клинический и технический персонал, имеющий высокую профессиональную подготовку и постоянно ее совершенствующий.