

припущення, що чутливість нормальних тканин при ПТ зумовлена індивідуальними генетичними особливостями пухлиноносія і її можна визначати на основі технології *in vitro* (дослідження культур соматичних клітин людини) [17]. В радіобіології та експериментальній радіаційній онкології для оцінки відповіді різних клітин на дію ІВ широко використовується тест на клоногенну здатність або визначення фракції клітин, що вижили після опромінення в дозі 2 Гр (SF2) [18]. В останні роки багато досліджень присвячено можливості оцінки і прогнозуванню ІР за допомогою вивчення інтенсивності процесів репарації двониткових розривів ДНК, апоптозу, активності систем детоксикації ксенобіотиків з використанням різних методичних підходів [19, 20]. Проте жоден із запропонованих методів [21, 22] досі не знайшов широкого застосування в онкологічній практиці.

Література

1. Turesson I., Carlsson J., Brahme A. et al. // *Acta Oncol.* – 2003. – Vol. 42. – № 2. – P. 92–106.
2. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. Індивідуальна радіочутливість людини. – К.: Логос. – 2006. – 126 с.
3. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. *Клиническая радиобиология.* – М.: Медицина, 1992. – 313 с.
4. Гриневич Ю.Я., Дьоміна Е.А., Іванкова В.С. // *Промен. діагн., промен. тер.* – 2006. – № 1. – Повідомлення 3. – С. 61–68.
5. Волегов А.И. *Устойчивость организма к злокачественным опухолям.* – М.: Медицина, 1987. – 218 с.
6. *Канцерогенез: Руководство / Под. ред. Д.Г. Заридзе.* – М.: Медицина, 2004. – 574 с.
7. Пилипенко М. І. // *УРЖ.* – 1999. – Т. VII, вип 2. – С. 195–199.
8. *Лучевая терапия в лечении рака. Практич. рук-во.* – Лондон; Вайнтхайм; Токио, 2000. – 338 с.
9. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. *Радиобиология человека и животных.* – М.: Высш. шк., 2004. – 540 с.
10. Цыб А.Ф., Ульяненко С.Е., Мардынський Ю.С. *Нейтроны в лечении злокачественных новообразований.* – Обнинск.: БИСТ, 2003. – 110 с.
11. Гриневич Ю.А., Деміна Е.А. *Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Под ред. А.А. Ярилина.* – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.
12. Грабський Ю.В. и др. *О возможности создания центра нейтронной терапии на базе действующего комплекса установок 12 ЦНИИ МО РФ // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Сб. тез. междунар. научн. конф.* – СПб.: Фолиант, 2011. – С. 161–162.
13. Гриневич Ю.А., Барабой В.А. *Новообразовательный процесс и стрессовая патология.* – К.: Логос, 2010. – 156 с.
14. Leong T., Borg M., McKay M. // *Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 206–209.
15. Rosen E.M., Fan S., Rockwell S., Goldberg I.D. // *Cancer Invest.* – 1999. – Vol. 17. – № 1. – P. 56–72.
16. Alapetite C., Cosset J.M., Bourguignon M.H., Masse R. // *Q.J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 44, № 4. – P. 347–354.
17. Brock W.A. // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43, № 3. – P. 473–474.
18. Tam K.F., Ng T.Y., Liu S.S. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 96, № 3. – P. 765–770.
19. Almodovar M., Guirado D., Nunez I. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 327–333.
20. Barber J.B., West C.M., Kiltie A.E. et al. // *Radiat. Res.* – 2000. – Vol. 153. – P. 570–578.
21. Peters L., McKay M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 49. – P. 501–504.
22. Dikomey E., Borgmann K., Peacock J., Jung H. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 56. – P. 1194–1200.

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська,
О.М. Іванкова, Н.П. Доценко, Г.А. Приказюк
Національний інститут раку, Київ

Підходи до хіміопроменевого лікування хворих на рецидивні та метастатичні форми раку грудної залози

Approaches to chemoradiation therapy of patients with relapses and metastases of brain cancer

Summary. A possibility and efficacy of chemoradiation therapy (CRT) in patients with relapses and metastases of breast cancer (BC) with the history of radical treatment (combination or chemoradiation therapy with hormone therapy) for local BC is shown. The treatment was differentiated depending of the disease localization. The patients with local relapses in the area of the breast were administered distance radiation therapy (DRT) and 4 courses of polychemotherapy (PCT) by TC protocol (Neotaxel 175 mg/m² + Carboplatin 250–300 mg/m²). The patients with metastases to the brain were administered Temodal in radiomodifying dose of 75 mg/m² per day during the course of DRT to the neurocranium, after 4 week break the patients were administered 6 courses of Temozolomide as monotherapy by the standard protocol. The patients with metastases to the skeleton were administered DRT with bisphosphonates administration. The described techniques of CRT for relapses and metastases of breast cancer are moderately toxic and demonstrate a favorable profile of safety, which positively influences the quality of life of these patients.

Key words: chemoradiation therapy, breast cancer, relapses and metastatic forms.

Резюме. Показана можливість і ефективність проведення хіміолучевої терапії (ХЛТ) больним с рецидивними і метастатичними формами раку грудної залози (РГЗ), котрим в анамнезі проведено курс лічення по радикальній програмі (комбіноване або хіміолучеве на фоні гормонотерапії) по поводу местнораспространенного РГЗ. Лічення диференціювали в залежності від локалізації рецидива і метастазів. Пацієнткам с локальними рецидивами в зоні грудної залози проводили дистанційну лучеву терапію (ДЛТ) і 4 курси поліхіміотерапії (ПХТ) по схемі ТР (неотаксел 175 мг/м² + карбоплатин 250–300 мг/м²). Больним с метастазами в головній мозг назначали темодал в радіомодифікуючій дозі 75 мг/м² щодневно на протязенні курсу ДЛТ на нейрокрanium, а после 4-недельного перерыва — 6 курсов темозоломида в режимі монотерапії по стандартній схемі. Пацієнткам с метастатическим поражением скелета провели ДЛТ на фоні примененія бисфосфонатов. Изложенные методики ХЛТ больным с рецидивными и метастатическими формами РГЗ имеют умеренную токсичность и благоприятный профиль безопасности, что положительно влияет на качество жизни этих пациенток.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, рак грудной железы, рецидивные и метастатические формы.

Ключові слова: хіміопроменева терапія, рак грудної залози, рецидивні і метастатичні форми.

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні раку грудної залози (РГЗ), переважно на ранніх стадіях, у більшості хворих на місцевопоширені форми рано чи пізно розвивається рецидив захворювання, що є однією з перших ознак прогресування хвороби. Частота розвитку локальних рецидивів РГЗ залишається досить високою — до 75 % випадків протягом 5 років після проведеного радикального лікування пухлини [1, 2]. Виникнення локальних рецидивів РГЗ і гематогенних метастазів пухлини, у більшості випадків, зумовлює якість і тривалість життя пацієнток. Середня вижи-

ваність після виявлення метастазів коливається від 18 до 30 місяців, залежно від їх локалізації [3].

Первинною метою при лікуванні хворих на метастатичний РГЗ є досягнення тривалого задовільного рівня якості життя хворих. Терапевтична тактика відносно рецидивних і метастатичних форм РГЗ зумовлюється: тривалістю інтервалу між лікуванням первинної пухлини і виникненням рецидиву, локальним чи дисемінованим характером ураження, загальним станом хворої, віком і менструальним статусом, вмістом рецепторів стероїдних гормонів у пухлині, попередньою хіміо- й гормонотерапією та відгуком на неї [2, 4, 5]. Сьогодні існує безліч методик системної терапії дисемінованих і рецидивних захворювань грудної залози (ГЗ), проте жодна з них повністю не забезпечує задовільних результатів. Тому визначення тактики лікувальних заходів при рецидивах РГЗ є актуальним завданням сучасної онкології. Мета дослідження — клінічне вивчення ефективності хіміопроменевого лікування хворих на рецидивні та метастатичні форми РГЗ.

За період з 2005 по 2010 рр. у відділенні клінічної радіоонкології було проведено лікування 53 жінок з рецидивним і метастатичним РГЗ, які в анамнезі отримали курс лікування за радикальною програмою (комбіноване або хіміопроменеве на фоні гормонотерапії) з приводу місцевопоширеного процесу T1-3N0-2M0. Залежно від локалізації рецидиву та метастазів і тактики лікування хворі були розподілені на 3 групи: жінки 1-ї групи мали локальні рецидиви у ділянці ГЗ (12 пацієток), їм проводили дистанційну променеву терапію (ДПТ) та 4 курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою ТР (неотаксел 175 мг/м² + карбоплатин 250–300 мг/м²), зважаючи на кумулятивну дозу антрациклінів, що входили до складу попередньо проведених курсів ПХТ (переважно за схемою FAC). Пацієткам 2-ї групи, у яких виникли метастази у головний мозок (ГМ) (15 хворих), призначали теодалу радіомодифікуючій дозі 75 мг/м² щоденно протягом курсу ДПТ на нейрокраніум, а після 4-тижневої перерви — 6 курсів темозоломіду у режимі монотерапії у дозах: 1-й цикл — 150 мг/м² на добу протягом 5 діб кожні 28 діб, 2–6-й цикли — 200 мг/м² на добу протягом 5 діб. Хворі 3-ї групи мали метастатичне ураження скелета (26 пацієток). Пацієткам цієї групи проведена ДПТ на фоні застосування бісфосфонатів (золедроновна кислота 4 мг × 1 раз на міс.).

Хворим усіх груп за наявності позитивних стероїдних рецепторів у пухлині проводили гормонотерапію (ГТ) — жінки у пременопаузі отримували гозерелін у дозі 3,6 мг × 1 раз на місяць підшкірно, а у постменопаузальному періоді — антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг на добу або тореміфен у дозі 60 мг на добу), частині хворих ГТ проводили інгібіторами ароматази (летрозол, анастрозол).

Середній вік хворих 1-ї групи становив 59,4 ± 14,8 (від 41 до 72) року, 2-ї — 56,6 ± 13,2 (від 40 до 71) року, хворих 3-ї — 61,3 ± 9,7 (від 50 до 75) року. У всіх хворих була цитологічно або гістологічно верифікована аденокарцинома різного ступеня диференціювання (переважно помірно диференційована).

Діагностику метастатичного ураження кісток проводили з використанням рентгенологічних та/або радіоізотопних методів досліджень. Для остеосцинтиграфії застосовували ^{99m}Tc-пірофосфат з активністю 370–550 МБк. Дослідження проводили через 3–4 години після введення радіофармпрепарату на гамма-камері «Тамара» або «MG9200». Для математичного опрацювання даних використовували програму «Microsegams». Оцінювали рівномірність розподілу радіофармпрепарату (РФП), ознакою метастатичного ураження вважали накопичення пірофосфату в окремих ділянках більше 150 %. У подальшому

контрольні обстеження здійснювали через 1,5–2 міс. (рентгенологічні) і через 3–6 міс. (радіоізотопні) після закінчення лікування та кожні наступні 2 міс. протягом року.

Ефективність хіміопроменевого лікування хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ визначали за ступенем регресії патологічного вогнища за допомогою клінічних обстежень, ультразвукового дослідження (УЗД), мамографії, а також магнітно-резонансної (МРТ) і рентгенівської комп'ютерної томографії (КТ) у динаміці (до лікування та після його завершення). Токсичність лікування оцінювали за шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту раку (CTCNCI) та згідно з рекомендаціями EORTC/RTOG.

Дистанційне променеве лікування хворих усіх груп здійснювали на гамма-терапевтичних апаратах «ТЕРАТРОН» або «РОКУС». Опромінення локальних рецидивів пухлин ГЗ хворим 1-ї групи проводили разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр × 5 разів на тиждень, до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр, зважаючи на СОД 60 Гр, підведену на ГЗ під час первинного лікування пухлини і розпочинали на 2-гу добу після курсу ПХТ. Хворим 2-ї групи ДПТ метастатичних вогнищ ГМ проводили з двох зустрічних полів на весь нейрокраніум, початковою РОД 0,5 Гр, з поступовим її збільшенням до РОД 2 Гр і досягненням СОД 30–40 Гр. При наявності солітарного вогнища після 2–3-тижневої перерви опромінення продовжували невеликим полем (розміри полів залежали від розмірів вогнища до початку лікування) до СОД 50–60 Гр. Курс ДПТ виконували на фоні застосування глюкокортикостероїдів, сечогінних і знеболюючих препаратів. Пацієткам 3-ї групи ДПТ проводили за такою методикою — СОД 30 Гр при РОД 3 Гр і режимі фракціонування 5 разів на тиждень. Розміри і кількість полів опромінення залежали від локалізації та поширеності метастатичних вогнищ. Хворим з ураженням кісток таза проводили опромінення всього таза до СОД 40 Гр при РОД 2 Гр. При наявності патологічних переломів ці ділянки опромінювали у першу чергу.

Запропоновані методики хіміопроменевої терапії (ХПТ) пацієтки усіх груп переносили задовільно. Призначення хворим адекватної дезінтоксикаційної та супутньої гепато- і кардіотропної терапії дозволяли провести курс лікування без перерви. Застосування дексаметазону, антиеметиків (переважно специфічних блокаторів 5HT₃-серотонінових рецепторів — ондансетрон, тропісетрон) під час ХТ у хворих 1-ї та 2-ї груп дозволяло ефективно запобігати розвитку нудоти і блювання в переважній більшості хворих. Блювання І ступеня спостерігали у 3 з 12 пацієток 1-ї групи, а II ступеня — у 2 хворих з 1-ї групи. При проведенні ДПТ хворим 3-ї групи застосування метоклопраміду для усунення нудоти I–II ступеня було потрібне у разі опромінення кісток таза і попереково-крижового відділу хребта. При опроміненні інших локалізацій метастатичних вогнищ відмічали епізоди нудоти, при яких не було потреби у призначенні антиеметиків. Про помірну токсичність запропонованих методик ХПТ свідчать результати біохімічних аналізів крові: у незначній кількості хворих 1-ї та 2-ї груп відзначали тимчасове підвищення рівня креатиніну сироватки крові і білірубіну. Протягом лікування спостерігали підвищення активності ферментів печінки — аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази у хворих усіх 3 груп, але ці зміни не перевищували II ступеня токсичності за критеріями EORTC/RTOG. Дані біохімічних досліджень і результати аналізів сечі у динаміці спостереження за хворими підтвердили відсутність нефротоксичності внутрішнього застосування бісфосфонатів у хворих 3-ї групи. Впродовж усього терміну ХПТ спостерігали тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну і лейкоцитів у хворих усіх груп, яке не перевищувало II ступе-

ня токсичності. Лише у однієї хворої 1-ї групи мав місце короткочасний епізод лейкопенії III ступеня.

За даними комплексного УЗД у хворих 1-ї групи вже після I курсу ПХТ спостерігали зменшення кількості судинних сигналів у вогнищі локального рецидиву пухлини, але без змін його розмірів, що свідчить про зменшення кровотоку. Після закінчення ДПТ і 4 курсів ПХТ у хворих 1-ї групи клінічно й інструментально відзначали підтверджений позитивний ефект лікування: часткова регресія пухлинного утвору на 50–70 % зареєстрована у 8 з 12 жінок, а майже повна регресія локального рецидиву пухлини (90 %) — у 2 з 12 жінок. Таким чином, сумарний позитивний ефект лікування (повна та часткова регресія пухлини) у першій групі зареєстрований у 10 хворих, у 2 жінок — стабілізація процесу.

Отже, використання схеми ПХТ із застосуванням таксанів і платини у поєднанні з дистанційним опроміненням і гормонотерапією є ефективним лікувальним комплексом при локальних рецидивах РГЗ.

На фоні проведення променевого лікування усі хворі 2-ї групи відзначали покращення загального стану — зменшення головного болю, неврологічної симптоматики та ін. Після першого етапу опромінення (СОД 30 Гр) часткову регресію пухлини було діагностовано у 8 з 15 хворих, а у 7 пацієнток відзначено стабілізацію процесу з покращенням загального та неврологічного стану. Через 1–2 міс. після лікування (при СОД 50–60 Гр на метастатичне вогнище у ГМ) повна регресія пухлини встановлена у 3 з 15 хворих, часткова — у 7 хворих, стабілізація — у 5 з 15 пацієнток 2-ї групи. Тривалість життя становила від 2 міс. до 5 років, показник 6-місячної кумулятивної виживаності становив 51 %, 12-місячної — 24 %, 24-місячної — 16 %.

Усі хворі 3-ї групи наприкінці курсу ДПТ відзначали поліпшення загального стану, підвищення апетиту. Застосування бісфосфонатів у пацієнток 3-ї групи сприяло суттєвому зменшенню середньої інтенсивності больового синдрому (з 7–10-ї доби їх застосування) та гіперкальціємії. При проведенні контрольних рентгенологічних досліджень через 1,5–2 міс. після лікування у хворих 3-ї групи відзначали ремінералізацію уражених кісток. Склеротичні репаративні зміни, які проявлялися ущільненням структури кісткового матриксу, мали місце у 19 з 26 хворих. Консолідація патологічних переломів хребців рентгенологічно підтверджена у 15 з 26 пацієнток 3-ї групи. При проведенні контрольних сцинтиграфічних досліджень через 2–3 міс. після лікування встановили зменшення або зникнення патологічного накопичення РФП у зонах ураження. Нормалізація вмісту РФП у кістках мала місце у 15 з 26 хворих. Разом з цим збільшене (на 40–60 %) накопичення РФП в зонах патологічних переломів хребців зберігалось в 11 з 26 пацієнток 3-ї групи.

У всіх хворих 3-ї групи ремісія перевищувала $(18,2 \pm 3,1)$ міс. У 8 хворих цієї групи з помірною поширеністю процесу (не більше 4 метастатичних вогнищ) ремісія становила 24–30 міс. У хворих з ізольованим ураженням скелета цей показник сягав 2–3 років. Таким чином, застосування бісфосфонатів під час проведення паліативної ДПТ метастатичного ураження кісток (переважно остеолітичні метастази) у хворих на РГЗ не підвищує частоти і тяжкості побічних ефектів опромінення, покращує якість життя хворих, прискорює реалізацію знеболювального ефекту і процеси ремінералізації кісткового матриксу.

Таким чином, запропоновані методики ХПТ демонструють помірну токсичність і сприятливий профіль безпеки при лікуванні хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ, що позитивно відображується на якості життя пацієнтів — основному параметрі оцінки ефективності лікування цього контингенту хворих.

Література

1. Farid G., Rasool M.I. // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2005. — Apr. — Vol. 15 (4). — P. 218–22.
2. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. и др. // *Сибир. онкол. журн.* — 2008. — № 6. — С. 17–20.
3. Mick R., Begg C.B., Antman K.H. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1989. — Vol. 13. — P. 33–38.
4. Norton L. // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21, № 7. — P. 19–24.
5. Henry N.L., Hayes D.F. // *Oncol. (Williston Park).* — 2007. — Oct. — Vol. 21 (11). — P. 1301–1309.

²В.С. Іванкова, ¹Е.А. Дьоміна

¹Національний інститут раку, Київ,

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

Модифікація індивідуальної радіаційної чутливості пухлин Modification of tumor individual radiosensitivity

Summary. The paper covers an urgent issue of radiobiology and radiation oncology, i.e. individual radiosensitivity. Radiobiological and clinical aspects of its formation in the tumor and normal cells and tissues are featured. The influence of various factors on formation of individual tumor radiosensitivity, which should be taken into consideration with the purpose of its modification, is described. The original experimental and clinical findings on the use of one of radiotherapy (RT) modifiers — hyperthermia at multimodality RT for uterine body cancer are reported. It was proven that the use of hyperthermia, chemotherapy and RT resulted in synergism of their antitumor effect. The use of hyperthermia, radio-modifier in combination with RT in cancer patients allows to increase the therapeutic effect of the radiation and increase five-year survival.

Key words: radiation therapy, individual radiation sensitivity, thermoradiotherapy, individual prognosis of radiosensitivity, radioresistance.

Резюме. Стаття посвящена актуальній проблемі радіобіології і радіаційної онкології — індивідуальної радіочувствительності. Розглянуті радіобіологічні та клінічні аспекти її формування со стороны опухолевих і нормальних кліток, тканин. Описано вплив різних факторів на формування індивідуальної радіочувствительності опухолей, которые целесообразно учитывать с целью ее целенаправленной модификации. Приведены результаты собственных экспериментальных и клинических исследований по использованию одного из модификаторов лучевой терапии (ЛТ) — гипертермии при сочетанной ЛТ больных раком тела матки. Доказано, что при использовании гипертермии, химиотерапии и ЛТ происходит синергизм их антибластомного действия. Использование гипертермии, радиомодификатора в сочетании с ЛТ у онкогинекологических больных дает возможность усилить терапевтическое воздействие излучения и повысить пятилетнюю выживаемость.

Ключевые слова: лучевая терапия, индивидуальная радиационная чувствительность, терморадіотерапія, індивідуальне прогнозування радіочувствительності, радіорезистентність.

Ключові слова: променева терапія, індивідуальна радіаційна чутливість, терморадіотерапія, індивідуальне прогнозування радіочувствительності, радіорезистентність.

Променева терапія (ПТ) одна з найбільш наукомістких медичних дисциплін, яка базується на новітніх досягненнях радіобіології, хімії, радіаційної фізики, техніки та ін.