

<sup>1</sup>Д.В. Окунцев, <sup>2</sup>Н.И. Крутилина,  
<sup>1</sup>Л.В. Пышняк, <sup>3</sup>Н.Н. Антоненкова,  
<sup>2</sup>Л.Б. Пархоменко, <sup>1</sup>Т.В. Платошкина,  
<sup>2</sup>Аль-аква Абдульмажид Мохсен

<sup>1</sup>УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,

<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

<sup>3</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск

## Послеоперационная ИМРТ в режиме гипофракционирования с интегрированным бустом в ложе опухоли больных раком грудной железы I–II стадий

## Post-operative IMRT in hypofractionation mode with integrated boost to the tumor bed in patients with stage I–II breast cancer

**Summary.** Twenty-two patients with stage I-II breast cancer were performed IMRT in hypofractionation mode with integrated boost to the tumor bed after radical surgery. Acute radiation reactions and complications were not observed during the radiation therapy.

**Key words:** breast cancer, hypofractionation, radiobiological planning.

**Резюме.** Двадцати двум хворим на рак грудної залози I–II стадій після радикальної резекції було проведено ИМРТ у режимі гіпофракціонування з інтегрованим бустом у ложі пухлини. У процесі променевої терапії гострих променевих реакцій і ускладнень не було.

**Ключові слова:** рак грудної залози, гіпофракціонування, радіобіологічне планування.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, гипофракционирование, радиобиологическое планирование.

Рак грудной железы (РГЖ) занимает третье место в структуре общей онкологической заболеваемости в мире и первое место среди женщин в развитых странах, составляя 25–30% всех случаев рака. Проблема РГЖ в последние два десятилетия приобретает все большую актуальность, что обусловлено неуклонным ростом данной патологии во всем мире [1, 2].

Органосохраняющее или консервативное лечение РГЖ — одно из самых перспективных направлений в онкологии. На сегодняшний день можно считать доказанным, что нет никаких различий в выживаемости женщин, которым выполнялась стандартная мастэктомия, и пациенток, получивших комбинированное лечение — различные варианты резекции грудной железы (ГЖ) с послеоперационной лучевой терапией (ЛТ) [3–5].

Органосохраняющее лечение РГЖ предполагает послеоперационную ЛТ в режиме стандартного фракционирования дозы (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр 5 сеансов в неделю; суммарная очаговая доза (СОД) 50 Гр с последующим дополнительным бустом на ложе опухоли до СОД 66 Гр). Однако после такого лечения РГЖ наблюдаются местные острые лучевые реакции кожи и острый пульмонит, а также ухудшение косметического эффекта в отдаленные сроки наблюдения: деформация оставшейся ГЖ, ат-

рофия кожи, явления лучевого фиброза в легких [6]. Кроме того, по мнению Vichert-Toft M., теоретически можно ожидать канцерогенный отсроченный эффект ЛТ у молодых женщин, однако прямых доказательств этого предположения пока не получено. Обсуждается возможность увеличения смертности пациенток от сердечно-сосудистых заболеваний в результате неблагоприятного влияния радиации на миокард, особенно при облучении левой грудной железы [7]. Нельзя не учитывать и того, что стандартная послеоперационная ЛТ занимает около 7 недель, что удлиняет общее время лечения, потенцируя психическую травму, которая негативно отражается на самоощущении женщины в быту и обществе. Это выглядит еще более удручающе, если учесть, что отмечается рост заболеваемости РГЖ в молодом возрасте, а заболевшие трудоспособные женщины составляют 60 % всех случаев. Все это отражается на качестве жизни данной категории больных [8, 9].

Одним из способов улучшения непосредственных и отдаленных результатов послеоперационной ЛТ является разработка альтернативных радиобиологически обоснованных ускоренных режимов фракционирования дозы.

Основные принципы радиобиологии изложены WITHERS H. R. (1975) и представляют собой попытку объяснения механизма эффектов, возникающих в нормальных тканях и опухолях в результате фракционированного облучения [10–12]. Согласно изложенным принципам, процесс репарации клеток от сублетальных и потенциально летальных повреждений начинается во время самого облучения, заканчивается в течение 6–8 часов после лучевого воздействия и зависит от величины РОД. Различия между скоростью восстановления нормальных и опухолевых клеток увеличиваются при подведении большого количества малых РОД. Максимальное увеличение различий наблюдается при бесконечно большом количестве бесконечно малых РОД.

Доказано, что в процессе ЛТ нормальные и опухолевые ткани значительно различаются в скорости репопуляции. Для опухолей характерна ускоренная репопуляция — более быстрое размножение клеток после начала облучения. Резервом для ускоренной клеточной репопуляции является сокращение длительности клеточного цикла, меньший выход клеток из цикла в фазу покоя G0 и снижение величины фактора потери клеток, который в опухолях может достигать 95%. В результате облучения происходит обогащение клеточной популяции клетками, находившимися во время сеанса в радиорезистентных фазах цикла, что обуславливает процесс десинхронизации опухоли.

Процесс реоксигенации специфичен для опухолей, так как изначально имеется значительная фракция гипоксических клеток. В первую очередь при облучении гибнут хорошо оксигенированные, и потому более чувствительные клетки. Вследствие этого снижается общее потребление опухолью кислорода и, таким образом, увеличивается его поступление в ранее гипоксические зоны. В условиях фракционирования благодаря реоксигенации к концу курса ЛТ приходится иметь дело с более радиочувствительной опухолевой популяцией, чем при однократном лучевом воздействии.

Факторами фракционирования дозы, влияющими на результаты лечения, являются: РОД [13], СОД и число фракций [3, 10], общее время лечения [13, 14] и интервал между фракциями [14].

Поздно реагирующие нормальные ткани, определяющие степень тяжести поздних лучевых повреждений и, в конечном итоге, качество жизни пациентки, подчиняются тем же принципам, но поскольку не имеют компенсатор-

ной пролиферации в течение ЛТ, у них отсутствует зависимость эффекта от общего времени лечения [15]. Результаты исследований показали, что интервал между фракциями является независимым прогностическим фактором для развития серьезных поздних лучевых повреждений и должен быть не менее 6–8 часов [16–18]. Таким образом, уменьшение общего времени облучения приводит к усилению повреждения быстро пролиферирующих нормальных тканей, что выражается в усилении степени тяжести острых лучевых реакций. Частота и степень тяжести поздних лучевых повреждений при этом не увеличивается, однако лучевое повреждение опухоли значительно усиливается [14]. Поэтому с радиобиологической точки зрения режим облучения с более коротким общим временем лечения за счет использования гипофракционирования будет наиболее эффективно воздействовать на опухоль при относительной безопасности поздно реагирующих тканей [19–23].

При использовании послеоперационной ЛТ РГЖ радиационный онколог сталкивается с ограничениями, связанными с толерантностью тканей в зоне лучевого воздействия, таких как жировая ткань, паренхима грудной железы, кожа, ребра и мышцы. Хороший косметический результат, кроме локально-регионарного контроля, является одной из конечных целей сохраняющего лечения. Постлучевая фиброзная трансформация тканей, приводящая к асимметрии или деформации ГЖ и позднему повреждению кожи с выраженной телеангиэктазией, как правило, связана с особенностями облучения. Некроз жировой ткани также может встречаться, но это осложнение локализуется исключительно в области высокой дозы (зона буста или ложа опухоли) и зависит не только от СОД, но и от объема ткани, получившей максимальную дозу. Большинство литературных данных показывают, что частота поздних лучевых повреждений быстро увеличивается, начиная с первого года после облучения, до 5 лет и составляет 10–25% в течение 26 месяцев после завершения ЛТ [24–28].

Нашей целью было разработать новый эффективный метод комбинированного лечения РГЖ I–II стадии с использованием органосохраняющих операций и IMRT в режиме ускоренного гипофракционирования (УГФ) с интегрированным бустом в ложе опухоли для снижения частоты развития поздних лучевых осложнений, достижения значительного экономического эффекта при сохранении эффективности лечения.

Были исследованы 22 пациентки с диагнозом РГЖ I–IIА стадий. Всем женщинам выполнены органосохраняющие

оперативные вмешательства: лампэктомия — 18 больным, квадрантэктомия — 4. В послеоперационном периоде проведена IMRT с использованием режима УГФ дозы излучения с интегрированным бустом в ложе опухоли по предложенной методике.

Методика включает в себя облучение ГЖ (СТV1) и ложа опухоли (СТV2) разовой очаговой дозой 3,2 Гр с добавлением дозы 0,7 Гр на ложе опухоли (буст), два раза в день через 6 часов, 5 раз в неделю, всего 10 сеансов до суммарной очаговой дозы 32,0 Гр на весь объем ГЖ (СТV1) и локально на ложе удаленной опухоли (СТV2) — 39,0 Гр.

При разработке режима облучения учитывалось, что современные цифровые автоматизированные комплексы для дистанционной лучевой терапии позволяют реализовать технологию IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) — способ конформного облучения, который позволяет модулировать интенсивность пучков излучения, что, в свою очередь, делает возможным оптимизировать дозное распределение в опухоли и нормальных тканях. Одним из вариантов IMRT является симультантная ускоренная ЛТ (SMART – simultaneous modulated accelerated radiation therapy), впервые описанная Butler E. B. [29]. Позднее был введен термин «одновременный интегрированный буст (СИБ)» для определения такого способа облучения, при котором на разные мишени подводится различная доза за фракцию [30]. Применение этой методики имеет радиобиологическое преимущество: позволяет сократить время облучения и одновременно увеличить СОД в опухоли.

Аденокарцинома ГЖ относится к опухолям со средней скоростью роста ( $T_{pot} < 5$  дней,  $\alpha/\beta = 5$  Гр); рано реагирующие ткани — кожа ( $\alpha/\beta = 10$  Гр); поздно реагирующие ткани — легкие ( $\alpha/\beta = 3,9$  Гр), сердце ( $\alpha/\beta = 2,5$  Гр).

С целью максимального снижения вероятности развития поздних лучевых повреждений кожи и подкожной клетчатки в виде телеангиэктазии с гиперпигментацией и фиброзом тканей СОД в сосудах кожи должна быть  $\leq 40$  Гр (80% от предписанной дозы) [28].

При расчете СОД в органах риска использованы рекомендации группы QUANTEC [31]: максимальная СОД в сердце  $\leq 25$  Гр (50% от предписанной дозы в ткани ГЖ) [32], максимальная СОД в легком  $\leq 20$  Гр (40% от предписанной дозы в ткани ГЖ) [32].

Расчет и сравнение курсов выполнены с использованием LQ-модели. Сравнительный анализ стандартного режима фракционирования и режима УГФ с одновременным увеличением дозы излучения в ложе опухоли проведен с

*Сравнительные данные радиобиологического расчета послеоперационной лучевой терапии с использованием стандартного режима и режима гипофракционирования дозы*

Курс ЛТ	Н фр., n	РОД, Гр	СОД, Гр	Длит. ЛТ, дни	BED, Гр	TDF
Стандартный (ткань ГЖ )	25	2	50	33	49,2	83
Кожа	25	1,6	40	33	29,8	59
Сердце	25	1,0	25	33	34,1	28
Легкие	25	0,8	20	33	18,3	20
Стандартный (ложе опухоли)	33	2	66	45	64,1	108
Режим IMRT (ткань ГЖ)	10	3,2	32,0	5	49,0	80
Кожа	10	2,56	25,6	5	29,9	57
Сердце	10	1,6	16,0	5	26,9	28
Легкие	10	1,28	12,8	5	16,1	20
Режим IMRT (ложе опухоли)	10	3,9	39,0	5	65,8	108

использованием величины биологически эффективной дозы (BED) — доза, которую необходимо было бы подвести, чтобы произвести тот же эффект, как если бы доза подвиглась бесконечно большим количеством бесконечно малых разовых доз (таблица).

На основании расчетных данных можно сделать следующие выводы:

1. Сравнимые режимы фракционирования равнозначны по степени лучевого воздействия на опухоль (BED стандартного курса ЛТ в ложе опухоли равна 64,1 Гр, а при ЛТ в режиме УГФ дозы — 65,8 Гр).

2. Вероятность и интенсивность острых лучевых реакций со стороны кожи также одинакова (BED равна 29,8 Гр и 29,9 Гр соответственно).

3. Вероятность и интенсивность поздних лучевых осложнений со стороны сердца и легких ниже на 7,2 Гр и на 2,2 Гр при ЛТ с использованием нетрадиционного режима фракционирования по сравнению со стандартным курсом.

Таким образом, можно констатировать, что ЛТ в режиме гипофракционирования с интегрированным бустом в ложе опухоли при одинаковом повреждении опухоли не увеличивает риск развития острых лучевых реакций в дерме и снижает риск развития поздних лучевых повреждений легких и сердца, что позволит сократить время курса ЛТ без снижения эффективности лечения.

Включенные в исследование 22 женщины (100%) удовлетворительно перенесли ЛТ. Осложнений в процессе облучения не наблюдалось. Оценка степени тяжести острых лучевых реакций проведена через 3 недели после окончания лучевой терапии. Острая лучевая реакция со стороны легких и сердца отсутствовала у 100% женщин. Острый лучевой дерматит 1-й степени на коже облучаемой ГЖ наблюдался в 68,2% случаев (15 пациенток), у 31,8% (у 7 пациенток) выявлен острый лучевой дерматит 2-й степени. При этом отмечено, что наиболее выраженные проявления острой лучевой реакции кожи имели место в зоне расположения ложа опухоли. Клинически лучевой дерматит проявлялся гиперемией кожи, иногда с гиперпигментацией соска. Ни в одном случае не зарегистрировано острого лучевого некроза ткани грудной железы.

Таким образом, предложенный метод послеоперационной одновременной IMRT в режиме гипофракционирования дозы с интегрированным бустом в ложе опухоли является радиобиологически обоснованным, безопасным и экономически более выгодным за счет сокращения продолжительности лечения. Метод требует дальнейшего всестороннего изучения.

## Литература

1. Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.J. et al. (eds) (2002) *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. ESTRO, Brussels.
2. Lloret M., Aguilar D., Pinar B., Lara P. // *Biocancer*. — 2004. — Vol. 1 — P. 1–34.
3. Fisher B., Anderson S., Bryant J et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1233–1241.
4. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L et al. // *Ibid.* — P. 1227–1232.
5. Bartelink H., Horiot JC, Poortmans P et al. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1378–1387.
6. Голдобенко Г.В., Михина З.П. К проблеме органосохранного лечения больных раком грудной железы ранних стадий // *Матер. V Всерос. съезда онкологов (Казань, 4–7 октября 2000)*. — Казань, 2000. — С. 22–25.
7. Vichert-Toft M. // *Ann. Med.* — 1992. — Vol. 24, № 6. — P. 445–451.
8. Коренькова Е. В., Боровиков А. М. // *Анн. пластич. реконструкт. и эстет. хирург.* — 1997. — № 3. — С. 70–80.
9. Мальгин Е. Н., Братик А. В. // *Маммол.* — 1997. — № 3. — С. 51–55.

10. Withers H.R. // *Cancer*. — 1985. — Vol. 55. — P. 2086–2095.
11. Wheldon T.E. *Mathematical models in cancer research* // *Mathematical models in cancer research*. Ed. Adam Hilger. / IOP Publishing Ltd. — Bristol and Philadelphia, 1988. — 247 p.
12. Ярмоненко С.П. и др. *Клиническая радиобиология*. — М: Медицина. — 1992. — 320 с.
13. Fowler J.F. // *Brit. J. Radiol.* — 1989. — Vol. 62. — P. 679–694.
14. Fowler J.F. et al. // *ASTRO Nov.* 1992. — 501c.
15. Fowler J.F. *The Radiobiology of brachytherapy* // *Brachytherapy HDR and LDR*. / Ed. Martinez, Orton, Mould. — Nucletron. — Columbia. — 1989. — P. 121–137.
16. Fu K.K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32. — P. 577–588.
17. Fu K.K. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 48. — P. 7–16.
18. Fu K.K. et al. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 45, suppl. 3. — P. 145.
19. Fowler J.F. *Fractionation and therapeutic gain* // *The Biological Basis of Radiotherapy*. / ed. G. G. Steel, G. E. Adams and A. Horwich. — Elsevier, Amsterdam. — 1989. — P. 181–207.
20. Fowler J.F. // *Radiother. Oncol.* — 1990. — Vol. 18. — P. 165–181.
21. Fowler J.F. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1984. — Vol. 10. — P. 755–759.
22. Fowler J.F. // *International Congress of Radiation Oncology*. — 1993 (ICRO'93). — P. 126.
23. Wheldon T.E. // *Brit. J. Radiol.* — 1990. — Vol. 63. — P. 114–119.
24. Hammer J., Seewald D.H., Track C. et al. // *Radiol.* — 1994. — Vol. 193. — P. 573–577.
25. Van Limbergen E., Rijnders A., Van der Schueren E. et al. // *Radiother. Oncol.* — Vol. 16. — P. 253–267.
26. Vrieling C., Collette L., Fourquet A. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 55. — P. 219–232.
27. Polgar C., Major T., Fodor J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 60. — P. 1173–1181.
28. Clarke D., Martinez A., Cox R.S. // *Ibid.* — 1983. — Vol. 9. — P. 1807–1813.
29. Bourhis J. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2002. — Vol. 64. — P. 76–93.
30. Brady I.W. et al. // *Cancer*. — 1998. — Vol. 65, № 3, suppl. — P. 610–624.
31. Guest Editor's Introduction to QUANTEC: A Users Guide / B.M. Lawrence et al. // *Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 76, № 3, suppl. — P. 1–2.
32. Gagliardi Giovanna et al. // *Ibid.* — P. 77–85.

Н.Е. Прохач, П.П. Сорочан, І.А. Громакова, В.С. Сухін, О.В. Кузьменко

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

## Супровідна терапія лікопідом та мелатоніном при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки

### Accompanying therapy with Licopid and melatonin at radiation therapy for uterine body cancer

**Summary.** The authors analyze the results of accompanying therapy with Licopid and melatonin of patients with uterine body cancer who were administered post-operative radiation therapy. The accompanying therapy limited the negative effect of radiation therapy on hematological and immune parameters and positively influenced the quality of life of the patients.

**Key words:** uterine body cancer, Licopid, melatonin, immune state, quality of life, radiation therapy.

**Резюме.** Проанализированы результаты сопроводительной терапии ликопидом и мелатонином больных раком тела матки, получавших послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ). Проведение сопроводительной терапии ограничивает негативное воздействие ЛТ на гематологические и