

ХПТ виникли токсичні прояви з боку гепатобіліарної системи: підвищення за межі норми загального білірубину, печінкових ферментів — аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, а також лужної фосфатази. Проте, ці зміни не перевищували II ступеня гепатотоксичності за критеріями EORTC/RTOG (таблиця). Призначення хворим гепатотропних препаратів «Гепасол НЕО 8%» та «Гепабене» на фоні проведення ХПТ сприяло відновленню нормального рівня цих показників і підтриманню їх у межах фізіологічних значень. Разом з тим, ефективнішим виявилось використання гепасолу НЕО 8%, з подальшим вживанням гепабене у хворих 1-ї групи, ніж застосування тільки препарату «Гепабене» у хворих 2-ї контрольної групи, у яких нормалізація біохімічних показників крові відбувалася повільніше, а їх рівень залишався на верхній межі норми (див. таблицю).

Ефект відцитостатичної терапії, згідно з даними моніторингових досліджень, був однаково вираженим у хворих обох груп. Майже повну регресію пухлинного утвору грудної залози (від 70 до 90%) відзначено у 3 із 15 (20,0%) хворих 1-ї групи. У пацієнок контрольної групи цей показник становив 16,7% (у 2 з 12 хворих). Часткову регресію пухлини, більш ніж на 50%, зареєстровано в 12 з 15 (80,0%) жінок 1-ї групи і 10 з 12 (83,3%) хворих на РГЗ контрольної групи.

Отже, застосування препарату «Гепасол НЕО 8%» з подальшим використанням препарату «Гепабене» у хворих на РГЗ під час проведення ХПТ сприяє ефективному відновленню нормального рівня і підтриманню у межах фізіологічних значень основних біохімічних показників сироватки крові, які відображають функціонування гепатобіліарної системи. Таким чином, використання гепатотропних препаратів під час проведення ХПТ зменшує негативний вплив цитостатичної терапії на клітини печінки і прискорює реабілітацію хворих.

Література

1. Мечов Д.С., Івчук В.П. // *Промен. діагност., промен. терап.* — 2005. — № 4. — С. 58–61.
2. Іванкова В.С., Смоланка І.І., Орел В.Е. та ін. // *Там же.* — 2008. — № 1. — С. 72–75.
3. Звягинцева Т.Д., Глуценко С.В. // *Здоров'я України.* — 2010. — № 1. — С. 46–47.
4. Лапшин А.В. // *РМЖ (Болезни органов пищеварения).* — 2006. — № 1. — С. 43–48.
5. Layrargues G.P. // *Metabol. Brain. Dis.* — 2007. — Vol. 16. — P. 27–35.

В.С. Іванкова, І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр,
О.М. Іванкова, Л.М. Барановська,
О.Ю. Столярова, О.Ф. Лігірда, М.І. Кротевич
*Національний інститут раку МОЗ України,
Київ*

Шляхи підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози

The ways of improving efficacy of treatment for primarily inoperable breast cancer

Summary. The purpose of the work was to improve the efficacy of multimodality treatment for primarily inoperable breast cancer. Multimodality treatment was administered to 74 patients with local primarily inoperable IIB-IIIb breast cancer. Thirty-six patients (main group) were administered multimodality treatment against a background of radio-modification with fluoropyrimidines. The controls (38 pati-

ents) were delivered 4 courses of neoadjuvant polychemotherapy according to FAC protocol (cyclophosphan 500 mg/m², 5-fluoruracil 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m²), followed by a course of distant radiation therapy.

The results of treatment were more pronounced in patients from the main group. The indices of relapse-free survival tended to increase in patients of this group.

Key words: breast cancer, chemoradiation therapy, radio-modifiers, fluoropyrimidines, relapse-free survival.

Резюме. Целью работы было повышение эффективности комплексного лечения больных первично неоперабельным раком грудной железы. Проведено комплексное лечение 74 больных местно-распространенным первично неоперабельным раком грудной железы (IIB–IIIb ст. заболевания): 36 пациенток (основная группа) — комплексная терапия с использованием традиционного химиолучевого лечения на фоне радиомодификаторов (фторпиримидинов) и 38 пациенток (контрольная группа) — 4 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме FAC (циклофосфан 500 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м²), после чего — курс дистанционной лучевой терапии.

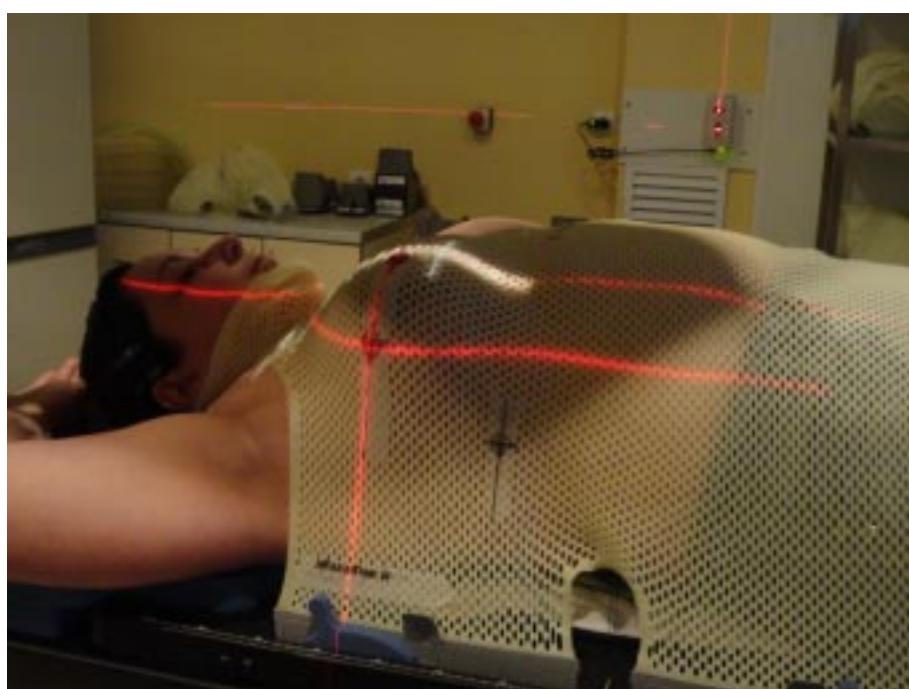
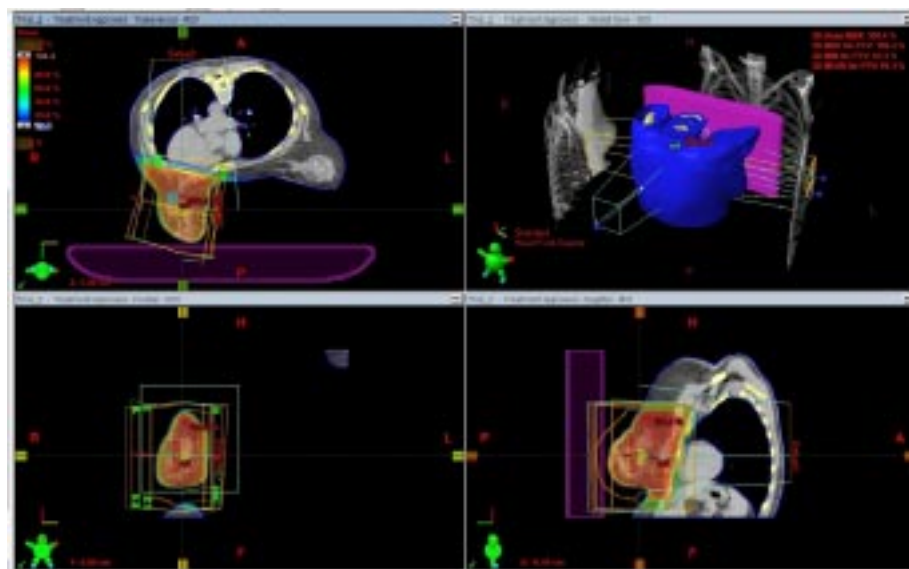
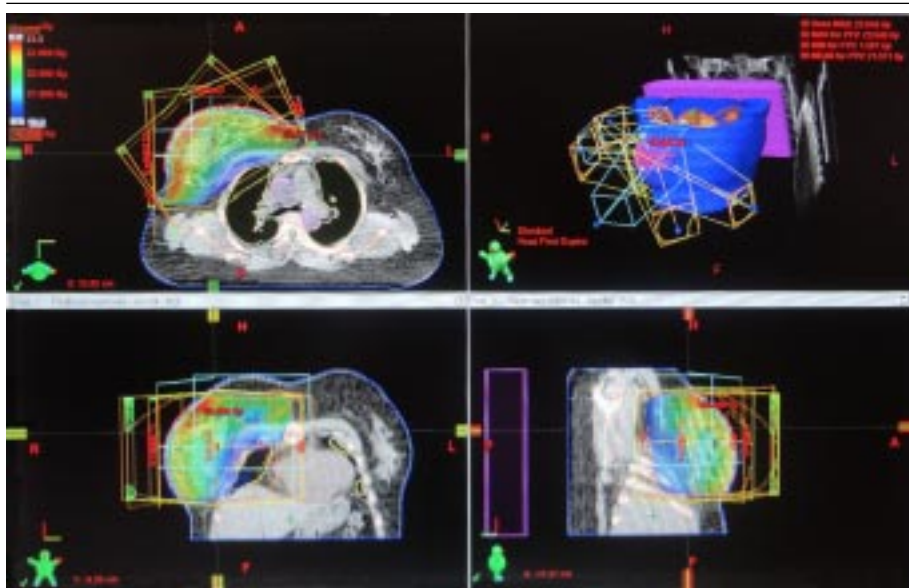
Результаты лечения были более выраженными у больных основной группы. Показатели безрецидивной выживаемости имели тенденцию к вероятному увеличению у больных этой же группы.

Ключевые слова: рак грудной железы, химиолучевая терапия, радиомодификаторы, фторпиримидины, безрецидивная выживаемость.

Ключові слова: рак грудної залози, хемопроменева терапія, радіомодифікатори, фторпіримідини, безрецидивна виживаність.

На сучасному етапі більшість учених-онкологів сходяться на думці про доцільність комплексного підходу в лікуванні хворих на місцево-поширений рак грудної залози (РГЗ), що включає проведення системної протипухлинної терапії та оперативного втручання [1–3]. Передопераційна хемопроменева терапія (ХПТ) сприяє зниженню частоти виникнення місцевих рецидивів та мікрометастазів у лімфатичних вузлах і судинах опромінених зон. Поєднане застосування хемо- та променевої терапії (ПТ) пов'язане з відносною резистентністю раку грудної залози (РГЗ) до опромінення в результаті великих розмірів новоутвору, гетерогенності пухлинних клітин, наявності гіпоксичних і аноксичних зон у пухлині, де клітини перебувають в стані спокою [4–6]. Крім того, при поширених процесах наявність мультицентричних вогнищ раку — це, з найбільшою часткою вірогідності, джерело місцевих рецидивів пухлини. Отже, виникає необхідність пошуку додаткових факторів, здатних підсилувати променеве ушкодження пухлини та долати первинну й набуту резистентність злоякісних клітин грудної залози. Такі фактори називають хемо- та радіомодифікаторами [7–9]. Використання останніх в онкології розглядається як один із можливих шляхів підвищення ефективності ПТ злоякісних новоутворів, яким притаманна відносна резистентність до опромінення. Крім того, радіомодифікація ефективніша при лікуванні радіорезистентних пухлин внаслідок радіобіологічних особливостей своєї дії.

В історії онкології широко відомі методи модифікації фізичної та хімічної природи. Проте останнім часом все більше використовуються хеморадіомодифікатори, які підсилюють променеву деструкцію пухлинних клітин шляхом порушення механізмів репарації ДНК, впливу на кінетичні процеси (синхронізацію клітинного циклу), девіталізації резистентних до променевого впливу гіпоксичних клітин пухлини. Досягнення сучасної клінічної фармакології сприяли створенню препаратів фторпіримідинового ряду з можливістю перорального прийому. Їх фармакокінетичні властивості дозволяють підтримувати такі ж самі концентрації в плазмі, які при внутрішньовенних пролонгованих інфузіях 5-ФУ [10–12].



Згідно зі стандартами, на першому етапі лікування місцево-поширеного (МП) первинно неоперабельного РГЗ використовується системна протипухлинна терапія, однак результати лікування залишаються невтішними, що спонукає до пошуку нових та вдосконалення існуючих схем комплексного лікування цього захворювання [13–15].

Згідно з протоколом дослідження було проведено комплексне лікування 74 осіб віком 45–72 років, хворих на місцево-поширений РГЗ (ІБ–ІІБ стадії захворювання). До 1-ї групи (основної) увійшло 36 пацієнтів, яким проводилося комплексне лікування з використанням традиційної ХПТ на фоні радіомодифікаторів (фторпіримідинів), при цьому хворим було проведено 4 курси неoad'ювантної поліхемотерапії (НПХТ) за схемою FАС (циклофосфан 500 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м², доксорубіцин 50 мг/м²), після чого — курс дистанційної променевої терапії (ДПТ). Лікування проводили на лінійному прискорювачі електронів (ЛУЕ) Сінас 2100. Перед опроміненням проводили передпроменеву топографічну підготовку на КТ-симуляторі, після цього використовувалась система комп'ютерного планування (рисунки 1–3).

Проводили ДПТ за радикальною програмою (грудна залоза (РВД 1,8–2 Гр, СВД 40–45 Гр) на пахвинні лімфатичні вузли (РВД 1,8–2 Гр, СВД 40 Гр), парастернальну та надключичну ділянки (РВД 1,8–2 Гр, СВД 40–45 Гр), курс ДПТ проводили на фоні цитостатичного препарату «Фторафур» (800 мг зранку і 400 мг увечері) з метою радіомодифікації. До 2-ї групи (контрольної) увійшло 38 пацієнтів, для лікування яких використовували традиційну ХПТ, при цьому було проведено 4 курси НПХТ за схемою FАС та курс ДПТ за радикальною програмою. Розподіл хворих на РГЗ залежно від віку та стадії захворювання був однорідним в обох групах.

Оцінку ефективності хемопроменевої терапії у хворих на РГЗ визначали за ступенем регресії пухлини відповідно до критеріїв RECIST (Response evaluation criteria in solid tumor) та ступеня вираженості лікувального патоморфозу шляхом визначення остаточної частки життє-

Рисунки 1–3. Етапи топографічної підготовки та планування променевої терапії при РГЗ

здатного пухлинного компонента (ОЧЖП). Вираженість лікувального патоморфозу в пухлині, індукованого неоад'ювантною протипухлинною терапією, є важливим прогностичним фактором рецидивування та подальшого перебігу захворювання [12, 16].

Моніторинг ефективності лікування проводили за допомогою клінічних обстежень, сонографічних та мамографічних досліджень у динаміці (до лікування, після першого етапу ХПТ та після її завершення). Дані ультразвукового дослідження (УЗД) та мамографії давали змогу об'єктивно оцінити розміри та структуру пухлини. Застосування комплексного УЗД в режимах КДК (енергетичного та імпульсного доплерівського картування), надавало додаткову інформацію про стан регіонарних лімфатичних вузлів і особливості васкуляризації пухлини. Крім цього, вивчали токсичність протипухлинного лікування при стандартних та модифікованих схемах терапії.

Нами проведено спостереження за перебігом захворювання всіх досліджених пацієнток протягом 2 років. Ефективність неоад'ювантної ХПТ оцінювали за допомогою рентгенологічного та сонографічного методів дослідження

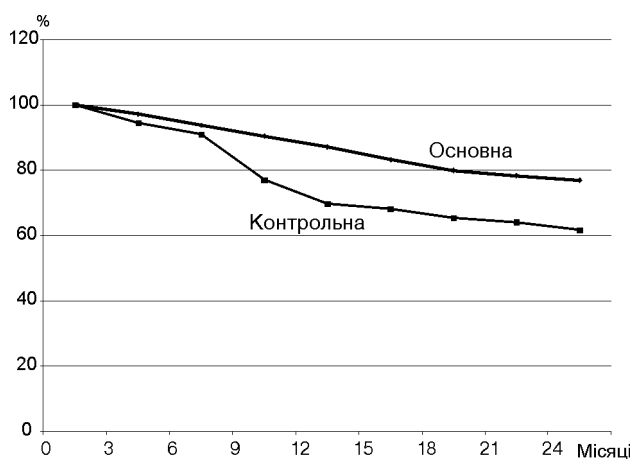


Рисунок 4. Результати безрецидивної виживаності хворих на МП РГЗ при застосуванні різних методик лікування

у динаміці після кожного етапу лікування. Відповідь на нього пухлини оцінювали як повну та часткову регресію, стабілізацію процесу чи його прогресування. Згідно з даними моніторингових досліджень результат лікування був більш вираженим у хворих основної групи, яким проводили неоад'ювантну ХПТ на фоні радіомодифікаторів (фторпіримідинів). У 26 хворих (72,22%) спостерігалась часткова або повна регресія пухлини грудної залози. У пацієнток контрольної групи, яким застосовували традиційні курси ХПТ, повна та часткова регресія була зареєстрована лише у 17 (44,74%) хворих (таблиця 1). Різниця між цими показниками є статистично вірогідною і демонструє кращий контроль над пухлиною при включенні в схему комплексного лікування фторпіримідинів, а саме, препарату «Фторафур».

Загальні та місцеві прояви токсичності оцінювали за критеріями ВООЗ (таблиця 2). У хворих обох груп спостерігалось помірне зниження рівня гемоглобіну та короточасне зменшення кількості лейкоцитів у периферичній крові, що не перевищувало II ступеня токсичності. Випадків тромбоцитопенії не виявлено. Різниця в змінах показників гемопоєзу серед хворих дослідної та контрольної груп не була вірогідною, що не потребувало зниження доз хемо-препаратів. Найчастішим проявом гематологічної токсичності була лейкопенія. Частоту лейкопенії I та II ступеня відмічено в пацієнтів обох груп (61,11 ± 8,12 та 55,26 ± 8,07)% відповідно, при цьому лейкопенія I ступеня зустрічалась у (47,22 ± 8,32)% випадків у хворих основної та у (42,11 ± 8,01)% — контрольної груп, а лейкопенія II ступеня у (16,67 ± 6,21) та (13,16 ± 5,48)% відповідно. Лейкопенії III та IV ступеня тяжкості не виявлено. При аналізі токсичності лікування хворих обох груп суттєвої різниці у частоті побічних дій не зафіксовано.

З боку шлунково-кишкового тракту найчастіше спостерігались нудота, блювання, діарея, що не перевищували I–II ступеня токсичності за даними ВООЗ і усувалися після супровідної терапії.

Таким чином, у всіх випадках токсичність при проведенні методу неоад'ювантної ХПТ із застосуванням фторпіримідинів за розробленою схемою не перевищувала II ступеня і значно не впливала на якість життя пацієнтів, що говорить про безпечність застосування модифікованого режиму при лікуванні первинно неоперабельних хворих на РГЗ.

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ

Ступінь регресії пухлини	I група (n=36)		II група (n=38)		p
	абс.	%	абс.	%	
Стабілізація	10	27,78 ± 7,47	21	55,26 ± 8,07	p < 0,05
Часткова і повна регресія	26	72,22 ± 7,47	17	44,74 ± 8,07	p < 0,05

Таблиця 2

Показники гематологічної токсичності у хворих на РГЗ в процесі неоад'ювантного лікування

Токсичність	I група (n=36)		II група (n=38)		p
	абс.	%	абс.	%	
Анемія	16	44,44 ± 8,28	17	44,74 ± 8,07	p > 0,05
I ст.	14	38,89 ± 8,12	14	36,84 ± 7,83	p > 0,05
II ст.	4	11,11 ± 5,24	3	7,89 ± 4,37	p > 0,05
Лейкопенія	22	61,11 ± 8,12	21	55,26 ± 8,07	p > 0,05
I ст.	17	47,22 ± 8,32	16	42,11 ± 8,01	p > 0,05
II ст.	6	16,67 ± 6,21	5	13,16 ± 5,48	p > 0,05

Отже, включення до комплексного лікування хворих на МПРГЗ модифікованої хемопроменевої терапії із застосуванням цитостатичного препарату «Фторафур» дозволило збільшити на 27,5% кількість позитивних відповідей первинної пухлини на неoad'ювантне протипухлинне лікування, а саме випадків часткової та повної регресії.

Крім того, було встановлено, що застосування ХПТ за розробленою технологією при комплексному лікуванні хворих на МПРГЗ не супроводжується розвитком післяопераційних ускладнень, не має протипоказань, не вимагає великих економічних витрат, легко переноситься хворими.

Після проведеної НХПТ оперативне лікування було виконано: в основній групі у 36 хворих (100%), в контрольній групі — у 35 (92,1%). З них органозберігальні операції виконано в 6 пацієнток основної групи (16,7%), та у 4 — контрольній (10,5%). Підшкірну мастектомію з одночасним ендопротезуванням виконано в 1 пацієнтки основної групи.

При вивченні лікувального патоморфозу відмічено, що в дослідній групі часточковий вміст ОЧЖП склав — $(13,02 \pm 2,3)\%$, у контрольній групі — $(31,44 \pm 2,9)\%$ відповідно.

Отримані результати вивчення лікувального патоморфозу свідчать про ефективність та перспективність розробленого методу лікування для хворих на МПРГЗ.

При вивченні показників 2-річної безрецидивної виживаності виявлено тенденцію до вірогідного збільшення її у хворих основної групи, яким проводилась ХПТ на фоні фторпіримідинів (показники виживаності в основній групі — $(76,9 \pm 7,1)\%$, в контрольній — $(61,8 \pm 7,9)\%$ (рисунк 4).

Дані щодо вивчення віддалених результатів лікування є попередніми. Дослідження тривають.

Таким чином, застосування хемопроменевої терапії у поєднанні з фторафуром як модифікатором приводить до вірогідного збільшення відсотка регресій пухлини та поліпшення безрецидивної виживаності хворих на МПРГЗ, не підсилюючи токсичності лікування.

Література

1. Тимовська Ю.О., Поліщук Л.З., Новак О.Є., Чехун В.Ф. // *Онкол.* – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 104–108.
2. Coskun U., Gunel N., Onuk E. et al. // *Neoplasma.* – 2003. – Vol. 50, № 3. – P. 210–216.
3. Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 1940–1949.
4. Jameel J.K., Rao V.S., Sawkwell L., Drew P.J. // *Breast.* – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 452–460.
5. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – № 97. – P. 188–194.
6. Peacock J., Ashton A., Bliss J. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 55, № 3. – P. 173–178.
7. Гупоров С.Л. // *Соврем. онкол.* – 2007. – Т. 9, № 1. – P. 54–58.
8. Іванкова В.С., Барановська Л.М., Іванкова О.М., Доценко Н.П. // *УРЖ.* – 2010. – Т. XVIII, вип. 2. – С. 179–182.
9. Мечов Д.С., Івчук В.П. // *Промен. діагност., промен. терап.* – 2005. – № 4. – С. 58–61.
10. Сєдаков І.Е. // *Онкол.* – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 34–38.
11. Семикоз Н.Г., Ладур А.И., Колосов И.В. // *Клин. онкол.* – 2011. – Т. 3, № 3.
12. Сивак Л.А., Лялькін С.А., Майданевич М.М. та ін. // *Онкол.* – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 100–102.
13. Іванов С.Д., Ямшанов В.А., Корытова Л.И. и др. // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 601–607.
14. Летягин В.П. *Первичные опухоли грудной железы: Практик. рук-во по лечению.* – М.: Миклош, 2004. – 332 с.
15. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецьель А.Е. *Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы.* – СПб, 2006. – С. 350.
16. Бондарь Г.В., Сєдаков І.Е., Балашова О.И., Хоменко А.В. // *Морфол.* – 2011. – Т. V, № 1. – С. 13–23.

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко,
Т.В. Хруленко, Л.М. Барановська,
В.Т. Перепечкіна, Г.В. Галяс

*Національний інститут раку МОЗ України,
Київ*

Дослідження ранньої місцевої токсичності брахітерапії раку шийки матки на високоенергетичній гамма-терапевтичній установці Gyne Source

Investigation of early local toxicity of brachytherapy for cervical cancer using high-energy gamma-therapy unit Gyne Source

Summary. Conservative treatment was administered to 70 patients with IВ–IIIВ cervical cancer ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) with the purpose to improve the quality of combination radiation therapy according to the international standards using the developed techniques of complex radiation therapy considering individual planning of ^{60}Co (HDR) brachytherapy. Efficacy of radiation therapy was assessed by the tumor focus regression and degree of local radiation reactions in the “critical organs”. Toxic effects of treatment in the investigated patients did not differ in the number and degree from those in the controls and did not exceed grade II.

Key words: cervical cancer, ^{60}Co (HDR) brachytherapy, combination radiation therapy.

Резюме. С целью повышения качества сочетанной лучевой терапии в соответствии с международными стандартами было проведено консервативное лечение 70 больных раком шейки матки IВ–IIIВ стадий опухолевого процесса ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) по разработанным методам комплексной лучевой терапии с учетом индивидуального планирования курса ^{60}Co (HDR) брахитерапии. Была оценена эффективность лучевой терапии по регрессии опухолевого очага и выраженности местных лучевых реакций со стороны «критических органов». Токсические эффекты лечения по количеству и степени выраженности у больных исследованных групп не отличались от таковых в контрольной и не превышали II степени.

Ключевые слова: рак шейки матки, ^{60}Co (HDR) брахитерапия, сочетанная лучевая терапия.

Ключові слова: рак шийки матки, ^{60}Co (HDR) брахітерапія, поєднана променева терапія.

Сучасна брахітерапія (БТ) на базі новітнього арсеналу технічних засобів методологічних підходів до усіх її складових набула якісно відмінної інтерпретації. Успіхи у створенні діагностичної апаратури, сучасних шлангових гамма-терапевтичних установок та удосконалення систем індивідуального планування стали підґрунтям для розробки технологій високоенергетичної (HDR) БТ, що дозволяють концентрувати терапевтичні дози опромінення безпосередньо у первинному пухлинному осередку з мінімально можливим променевим навантаженням анатомічних структур, розташованих у зоні ризику [1–4].

Аналіз опублікованих результатів ретроспективних і проспективних рандомізованих досліджень свідчить про еквівалентність низькоенергетичної (LDR) та HDR БТ раку шийки матки (РШМ) у сенсі 5-річної загальної виживаності, локального контролю і контролю місцевих токсичних ускладнень за умови радіобіологічної еквівалентності застосованих режимів фракціонування дозових навантажень. Ефективність лікування у середньому сягає 60 %, головним