

В.С. Іванкова, І.І. Смоланка, Л.М. Барановська,
О.М. Іванкова

ДУ «Національний інститут раку», Київ

Використання короткохвильової індуктотермії та фторафуру у комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози

The use of short-wave inductothermy and Phthorafurum in complex treatment for breast cancer

Summary. The data of conservative treatment of 65 patients with local breast cancer (BC) are reported. The investigation allowed obtaining significant data about increase in the tumor regression in patients with local BC when RT is used against a background of radiomodifiers application.

Key words: short-wave inductothermy, Phthorafurum, complex treatment, breast cancer.

Резюме. Представлены данные консервативного лечения 65 больных местно-распространенными формами рака грудной железы (РГЖ). В результате исследования получены достоверные данные об увеличении регрессии опухоли у лиц с местно-распространенным РГЖ при использовании ЛТ на фоне радиомодификаторов.

Ключевые слова: коротковолновая индуктотермия, фторафур, комплексное лечение, рак грудной железы.

Ключові слова: короткохвильова індуктотермія, фторафур, комплексне лікування, рак грудної залози.

Нині при лікуванні злоякісних новоутворів грудних залоз частіше застосовують комплексний підхід. Для ранніх форм раку грудної залози (РГЗ) найбільш ефективним методом лікування є виконання органозберігальних операцій з подальшим проведенням променевої терапії (ПТ), а при місцево-поширених, неоперабельних формах цієї патології перевагу віддають застосуванню системної хемотерапії у поєднанні з променевою та гормональною терапією (ГТ) [1–3].

Численні дані рандомізованих досліджень свідчать про доцільність застосування хемопроменевої терапії (ХПТ) хворим з неоперабельними місцево-поширеними формами РГЗ. Це пояснюється тим, що при одночасному використанні хемотерапії та ПТ підсилюється цитотоксична дія на пухлину [4–6]. Крім того, при такому поєднанні досягається адитивність загального і місцевого ефектів, тобто вплив медикаментозного та променевого компонентів, спрямованих як на первинне вогнище (пухлину), так і на мікрометастази. Разом з тим, клінічний досвід вчених свідчить про недостатній цитотоксичний вплив ХПТ на пухлину у значної кількості хворих на місцево-поширені форми РГЗ, що зумовлене відносною радіорезистентністю (РР) більшості гістологічних форм [7]. У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку додаткових методів і засобів, здатних підсилювати променевий вплив на пухлину і долати первинну й набуту резистентність злоякісних клітин [6–8].

Загальновідомий факт, що практично у кожній пухлині є зони найбільш резистентних гіпоксичних клітин, які втрачають чутливість до дії іонізувального випромінювання. Крім того, чутливість пухлини до опромінення залежить від ступеня її кисневого насичення.

При зниженні парціального тиску кисню у злоякісних клітинах прискорюються процеси репарації ДНК, що зменшує деструктивний вплив опромінення [9].

Згідно з даними літератури, радіочутливість (РЧ) тканини й клітинної популяції може бути змінена рядом факторів, які регулюють розподіл клітин за фазами мітотичного циклу (синхронізація), а чутливість самих клітин при цьому може не змінюватись [9, 10]. До таких факторів відносять застосування групи засобів, здатних підсилювати радіаційне ураження і зменшувати формування радіорезистентності злоякісних клітин — радіомодифікаторів.

Серед модифікаторів променевого ушкодження пухлини фізичної природи широко відомі: радіоадаптація, різноманітні варіанти нетрадиційного фракціонування дози іонізувального випромінювання, локальна гіпертермія тканин пухлини, фотодинамічна терапія, магнітотерапія [9–12].

Запропонована також значна кількість хемічних радіосенсибілізуювальних засобів, серед яких важливу роль відіграють: гіпербарична оксигенація пухлинних клітин; застосування електронакцепторних сполук — препаратів групи нітроїмідазолу; короткочасної індукованої гіперглікемії; хемотерапевтичних цитостатичних препаратів (блеоміцин, поліплатинен, метотрексат, паклітаксел, гідроксикарбамід, 5-фторурацил (5-FU) та інших з різними механізмами радіосенсибілізуювальної дії [9, 10, 13, 14]. Можливе одночасне поєднання кількох технологій радіомодуляції — полірадіомодифікація [9, 10, 15].

Разом з тим, оптимального радіомодифікатора досі не знайдено, що зумовлює подальший пошук засобів, які можуть селективно підвищити РЧ клітин пухлини. Керування радіочутливістю шляхом поєднання радіомодифікаторів фізичної і хемічної природи, на наш погляд, заслуговує більш детального дослідження.

Метою роботи стало клінічне вивчення ефективності хемопроменевого лікування хворих на місцево-поширені форми РГЗ при застосуванні фторафуру та індуктотермії (магнітотермії).

Об'єктом досліджень були 65 хворих на РГЗ з IIIA — IIIB стадією пухлинного процесу із супутньою кардіоваскулярною та/або тяжкою ендокринною чи нирковою патологією у стані субкомпенсації, які мали протипоказання для проведення курсу системної ПХТ. Першу, основну, групу склали 35 хворих на місцево-поширені форми РГЗ (T1-4N0-3M0), які отримували курс дистанційної променевої терапії (ДПТ) за радикальною програмою на фоні цитостатичного препарату «Фторафур» (800 мг зранку і 400 мг увечері) з метою радіомодифікації. Одночасно один раз на тиждень перед початком ДПТ хворим як протипухлинну неoad'ювантну терапію проводили короткохвильову індуктотермію (ІТ) на апараті «Магнітерм» («Радмір», Україна) за допомогою індуктивного аплікатора, який випромінював просторово неоднорідне електромагнітне поле з підвищеною магнітною компонентою. Опромінювання злоякісних

пухлин проводили протягом 30 хвилин при вихідній потужності апарата 50 Вт та частоті 27,12 МГц. Температура, яку вимірювали на поверхні зони опромінення за допомогою інфрачервоного термометра FTD (Medisana, Німеччина), змінювалася в середньому з $36,12 \pm 0,18$ °C до сеансу до $39,15$ °C після нього. Електромагнітне опромінення та нагрівання пухлини супроводжувалося збільшенням кровотоку і оксигенації в пухлині.

Лікування доповнювали антиестрогенною гормонотерапією (ГТ). Пацієнтки у менопаузальному періоді приймали антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг або тореміфен у дозі 60 мг на добу перорально). Хворим у пременопаузі проводили медикаментозну кастрацію андрогенами (омнадрен 1,0 мл 2 рази на місяць внутрім'язово). У 17 хворих, у зв'язку з резектабельністю пухлини, перший етап лікування був передопераційним. Їм проведено хірургічне втручання в об'ємі радикальної мастектомії з подальшим патогістологічним вивченням видаленої карциноми грудної залози.

До другої, контрольної групи, увійшли 32 хворі на місцево-поширений РГЗ (T2-4N0-2M0), які проходили курс лікування у 1996–1998 рр. (архівний матеріал інституту). Цим пацієнткам проведено тільки курс ДПТ за радикальною програмою і антиестрогенну ГТ. Частині (10) жінок після першого етапу ДПТ виконано хірургічне втручання в об'ємі радикальної мастектомії з наступним патогістологічним вивченням видаленої пухлини грудної залози.

Розподіл хворих на РГЗ за поширеністю пухлинного процесу наведено у таблиці.

Середній вік хворих першої групи становив $65,4 \pm 3,5$ року, наймолодшій пацієнтці було 48 років, а найстаршій — 72. Хворим другої групи (контрольної) було від 50 до 75 років і середній вік склав $62,0 \pm 3,1$ року.

Дистанційну променеву терапію проводили за радикальною програмою за розщепленою методикою на

апараті РОКУС — сумарну осередкову дозу (СОД) підводили за два етапи з перервою на 2 тижні. На першому етапі ДПТ опромінювали грудну залозу та шляхи регіонарного лімфовідтоку (аксилярні, над-, підключичні та, за необхідності, парастернальні лімфатичні вузли) разовою осередковою дозою (РОД) 2,0–2,5 Гр 5 разів на тиждень, до СОД 40–44 Гр на кожне поле.

Аксилярні, над- і підключичні лімфатичні вузли опромінювали з одного поля на боці ураження. Променеве лікування грудної залози здійснювали з двох полів (латерального і медіального) при тангенційному спрямуванні пучка іонізуючого випромінювання. На другому етапі променевої терапії СОД на грудну залозу доводили до 60 Гр з урахуванням дози, підведеної на першому етапі ДПТ.

Ефективність хемопроменевого лікування грудної залози визначали за ступенем її регресії. Моніторинг ефективності лікування проводили за допомогою клінічних обстежень, сонографічних та мамографічних досліджень у динаміці (до лікування, після першого етапу ХПТ та після її завершення). В подальшому контрольні обстеження здійснювали через місяць після закінчення лікування та кожні наступні 2 місяці протягом року. Дані ультразвукового дослідження (УЗД) та мамографії дозволяли об'єктивно оцінити розміри пухлини, її структуру та наявність кальцифікатів. Застосування комплексного УЗД в режимах КДК (енергетичного та імпульсного доплерівського картування) надавало додаткову інформацію про стан регіонарних лімфатичних вузлів та особливості васкуляризації пухлини.

Токсичність лікування оцінювали за шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту раку (CTC NCI) та рекомендаціями EORTC/RTOG (European Organization for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group).

Усі хворі задовільно переносили розроблені методи ХПТ. Заплановане лікування, як правило, прово-

Розподіл хворих на РГЗ у дослідній та контрольній групах за клінічними стадіями і за TNM (BOOЗ)

Стадія	TNM	Група хворих		P
		1-ша (Фторафур + ДПТ + ГТ)	2-га (ДПТ)	
		кількість хворих (M ± m,%)	кількість хворих (M ± m,%)	
II B	T2N1M0	5 (14,3 ± 5,9)	5 (15,6 ± 6,4)	$p_{1-2} > 0,05$
	T3N0M0	3 (8,6 ± 4,7)	3 (9,4 ± 5,2)	
	Разом	8 (22,9 ± 7,1)	8 (25,0 ± 7,6)	
III A	T2N2M0	4 (11,4 ± 5,4)	—	$p_{1-2} > 0,05$
	T3N1M0	9 (25,7 ± 7,4)	8 (25,0 ± 7,6)	
	T3N2M0	1 (2,9 ± 2,8)	2 (6,2 ± 4,3)	
	Разом	14 (40,0 ± 8,3)	10 (31,2 ± 8,2)	
III B	T2N3M0	—	—	$p_{1-2} > 0,05$
	T4N1M0	10 (28,5 ± 7,6)	10 (31,2 ± 8,2)	
	T4N2M0	3 (8,6 ± 4,7)	4 (12,5 ± 5,8)	
	T4N3M0	—	—	
	Разом	13 (37,1 ± 8,2)	14 (43,7 ± 8,8)	

дили у повному обсязі. Прояви загальної токсичності (нудота, блювання, слабкість, підвищена стомлюваність) у хворих основної групи були більш виражені порівняно з контрольною, проте не перевищували II ступеня. При проведенні тільки ПТ не було жодного випадку блювання. На слабкість та підвищену стомлюваність скаржилися близько половини хворих усіх груп протягом першого етапу ПТ. Загально-токсичні прояви I ступеня були відзначені у 22 з 35 (62,9 %) пацієнтів, II ступеня — у 9 з 35 (25,7 %). У контрольній групі токсичність I ступеня спостерігали у 17 з 32 (53,2 %), II ступеня — у 6 з 32 хворих (18,8 %).

Впродовж всього терміну лікування спостерігали тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну у хворих усіх груп, яке не перевищувало II ступеня токсичності. Необхідно відзначити, що частина хворих мала анемію I ступеня ще до початку лікування. Короткочасне зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові (II ступінь токсичності) спостерігали після курсу ХПТ лише у 7 з 35 пацієнток основної групи (20,0 %). У контрольній групі лейкопенія II ступеня токсичності мала місце у 7 з 32 (21,9 %). Декілька пацієнток із основної групи одразу після сеансу індуктортермії відмічали зменшення болей, поліпшення загального стану.

Слід зазначити, що застосування хемотерапії та індуктортермії не призвело до підвищення частоти і тяжкості променевиx дерматитів. Проте всім хворим призначали профілактичні місцеві заходи до початку ПТ, що в подальшому сприяло розвиткові переважно лише помірно виражених дерматитів.

Ефект від цитостатичної терапії, згідно з даними моніторингових досліджень, був більш вираженим у хворих основної групи. Майже повну регресію пухлинного утвору грудної залози (від 70 до 90 %) частіше спостерігали в першій групі хворих, а саме — у 9 з 35 (25,7 %). У пацієнток контрольної групи значення цього показника становило 15,6 % (5 з 32 хворих). Часткова регресія пухлини, понад 50 %, зареєстрована у 13 з 35 (37,1 %) пацієнток, які впродовж лікування крім ПТ отримували фторафур та індуктортермію. В контрольній групі подібний ступінь регресії пухлини спостерігали у 25 % випадків (8 з 32 пацієнток).

Отже, на підставі проведеного дослідження можна зробити такі висновки. Ефективне консервативне лікування хворих на місцево-поширені форми РГЗ можливе за умови використання комплексу цитостатичних засобів, які посилюють деструктивні процеси у пухлині і взаємно доповнюють один одного.

Застосування ПТ у поєднанні з фторафуром та індуктортермією приводить до вірогідного збільшення відсотка повних регресій пухлини, порівняно із застосуванням лише ПТ і ГТ.

Література

1. *Летягин В.П. Первичные опухоли грудной железы: Практик. рук-во по лечению.* — М.: Миклош, 2004. — 332 с.

2. Bonadonna G., Zambetti M., Bumma C. et al. // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, № 7. — P. 1049–1058.
3. Гуров С.Н. Неoadъювантная лучевая и лекарственная терапия при местнораспространенном раке грудной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 151 с.
4. Ragaz J., Jackson S.M., Le N., Plendleith I. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, № 4. — P. 956–962.
5. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. Некоторые аспекты неoadъювантной терапии местнораспространенного рака грудной железы // *Этюды химиотерапии: Юбил. сб.* — М., 2000. — С. 90–98.
6. Иванов С.Д., Ямшанов В.А., Корытова Л.И. и др. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 601–607.
7. Jameel J.K., Rao V.S., Sawkwell L., Drew P.J. // *Breast.* — 2004. — Vol. 13, № 6. — P. 452–460.
8. Peacock J., Ashton A., Bliss J. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, № 3. — P. 173–178.
9. Гродзинський Д.М. *Радіобіологія.* — К.: Либідь, 2000. — 447 с.
10. Мечов Д.С., Гвчук В.П. // *Промен. діагн., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С. 58–61.
11. Исмаил-заде Р.С. // *Онкол.* — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 4–11.
12. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Климанов М.Е. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — № 5. — С. 34–37.
13. Endo M., Shinbori N., Fukase Y. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 83. — P. 127–134.
14. Манзюк Л.В., Преводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. // *Соврем. онкол.* — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 1–5.
15. Козин С.В. Полирадиомодификация при экспериментальной лучевой терапии опухолей с использованием гипергликемии и локальной гипертермии: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1992. — 38 с.

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко,
Л.М. Барановська, Л.Т. Хруленко,
Н.М. Храновська, Г.О. Курило, Т.Г. Підлубна
ДУ «Національний інститут раку», Київ

Дослідження можливості об'єктивної оцінки відгуку місцево-поширених карцином шийки матки на цитотоксичну терапію

Investigation of objective evaluation possibility at local cervical carcinoma response to cytotoxic therapy

Summary. Effective methods of complex conservative therapy for local cervical cancer were worked out at radiation therapy department of National Cancer Institute. Cytotoxic drugs at radiomodifying doses were used in the process of combination radiation therapy.

Key words: uterine cervix cancer, chemoradiation therapy, cytotoxic therapy.

Резюме. В отделении лучевой терапии Национального института рака разработаны эффективные методы комплексной консервативной терапии больных местно-распространенными формами рака шейки матки. Использовано применение цитотоксических препаратов в радиомодифицирующих дозах в процессе сочетанной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, цитотоксическая терапия.

Ключові слова: рак шийки матки, хемопроменева терапія, цитотоксична терапія.

Удосконалення консервативної терапії місцево-поширених форм раку шийки матки (МП РШМ) здійснюється шляхом розробки технологій променевої та хемопроменевої терапії (ПТ та ХПТ), спрямованих на концентрацію деструктивних процесів