

6. Kos J., Nielsen H.J., Krasovec M. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 1998. – Vol. 4. – P. 1511–1516.
7. Bhuvaramurthy V., Govindasamy S. // *Mol. Cell. Biochem.* – 1995. – Vol. 144. – P. 35–43.
8. Nishida Y., Kohno K., Kawatama T. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1995. – Vol. 56. – P. 357–361.
9. Kominami E., Yeno T., Muno D., Katanuma N. // *FEBS.* – 1991. – Vol. 287, № 1/2. – P. 189–192.
10. Чорна В.І. // *Доповіді Національної академії наук України.* – 1999. – № 2. – С. 172–176.
11. Чорна В.І. *Цистеїнові катепсину в умовах променевого ураження та злоякісного росту: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук.* – К., 2001. – 298 – С. 76–77.
12. Bradford M.M. // *Anal. Biochem.* – 1976. – Vol. 72. – P. 248–254.
13. Qian K., Chan S., Gong Q. et al. // *Biomed-Biochim. Acta.* – 1991. – Vol. 50, № 4/6. – P. 531–540.
14. Чорна В.І., Лянна О.Л., Лутай Н.В. та ін. // *Матеріали XI з'їзду онкологів України.* – Судак, 2006. – С. 65.
15. Mohamed M., Sloane B. // *Nature.* – 2006. – Vol. 6. – P. 764–775.
16. Friedrichs B., Tepel C., Reinheckel T. et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 11. – P.1733–1745.

В. Макидон, В. Жовмир, А. Станислав, С. Кябуру
 Інститут онкології Молдови, Кишинев,
 Республіка Молдова

Симультанная термохимиорадиотерапия в предоперационном лечении рака грудной железы Simultaneous thermochemoradiation therapy in pre-operative treatment for breast cancer

Summary. The effect of combination of large-fraction radiation therapy, local and total chemotherapy with local electromagnetic therapy was investigated. The question of necessity of complex pre-operative treatment for breast cancer, non-prolonged but locally aggressive courses of treatment is discussed.

Key words: breast cancer, radiation therapy, local and total chemotherapy, local UHF-hyperthermia.

Резюме: Вивчено ефект поєднання великофракційної променевої терапії, місцевої і загальної хемотерапії з локальною електромагнітною гіпертермією. Дискутується питання про необхідність комплексного передопераційного лікування раку грудної залози, про непролонговані, але місцево агресивні курси лікування.

Ключові слова: рак грудної залози, променеве лікування, локальна і загальна хіміотерапія, локальна СВЧ-гіпертермія.

Ключевые слова: рак грудной железы, лучевое лечение, локальная и общая химиотерапия, локальная СВЧ-гипертермия.

Каким бы ранним не был рак грудной железы (РГЖ) с клинической точки зрения, биологически он будет поздним. Около 30 % больных во время выявления опухоли уже имеют клинически определяемые отдаленные метастазы. Из оставшихся 70 % около половины могут быть успешно излечены только локальными методами. Остальные 30–35 % больных имеют уже оккультные микрометастазы, 60 % — либо клинические определимые либо доклинические микрометастазы. Не являются исключением случаи РГЖ изначально высокоагрессивные, с бурным ростом, ранним и множественным метастазированием [1], а также присутствием лекарственной резистентности (Ж. Голдие, 1979), которая развивается при кле-

точной популяции 10^3 – 10^6 задолго до того, как опухоль может быть диагностирована клинически 10^9 (около 1 см). При первоначальном лечении таких опухолей будет достигнут хороший лечебный эффект, но затем последует рецидив, так как резистентный клон начнет активно развиваться, и произойдет репопуляция опухоли. Тот факт, что мутантные резистентные клоны появляются рано и становятся доминирующими, тогда как чувствительные клетки разрушаются, означает, что пролонгированные курсы не могут быть эффективнее коротких.

Число больных РГЖ, у которых с помощью химиотерапии удастся добиться полного исчезновения метастазов, ограничено 5–10 %, а при трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток — 50 %. Среднее время до появления лечебного эффекта обычно составляет 7–14, изредка — до 18 недель. Средняя продолжительность лечебного эффекта 6–12 мес., максимальная — более 15 лет. Скорее всего, это относится и к первичным опухолям. Интересно, что между 1970 и 1980 гг. не зарегистрировано дальнейшего увеличения медианы выживаемости или значений показателей 5-летней выживаемости, несмотря на то, что в это время стала активно использоваться интенсивная химиотерапия [2]. Мы думаем, что, в какой-то мере, эта проблема остается актуальной и по сей день. Чувствуется наличие резистентного клона, который, невзирая на усилия онкологов, не поддается никакому лечению.

Значительное место в арсенале противоопухолевых средств и методов занимает и лучевая терапия. Наиболее значимое исследование в указанном направлении было выполнено на экспериментальных моделях и большой группе чернобыльских ликвидаторов [3]. Установлено, что индивидуальная радиочувствительность обусловлена генетически, и по этому признаку популяции животных (и человека) состоят из 14–20 % радиорезистентных, 10–20 % — радиочувствительных и 7–10 % сверхрадиочувствительных особей. Предельные различия в радиочувствительности могут быть многократными. Результаты этих исследований заставляют вспомнить значительно более ранние данные об индивидуальных различиях радиочувствительности кожи человека, которая может составлять ± 30 % [4].

До сих пор не удалось найти какого-то универсального подхода в терапии злокачественных новообразований. Успехи в этом направлении связаны, в основном, с применением и совершенствованием мультимодальной терапии. Хотя нет единого, стандартного мнения о методах терапии РГЖ, к лечению заболевания надо относиться со всей ответственностью. С нашей точки зрения это означает, что при операбельном РГЖ должно проводиться комплексное, предоперационное лечение, по возможности максимально агрессивное и, естественно, в кратчайший срок.

Один из компонентов мультимодальной терапии — ионизирующие излучения. Мало у кого вызывает

сомнение то, что использование пред- или послеоперационного облучения приводит к снижению частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов. Совершенно логичным был поиск возможности сокращения сроков дооперационного лучевого воздействия за счет увеличения разовых опухолевых доз с соответствующим уменьшением суммарной дозы и укорочением интервала между окончанием облучения и операцией. Целью предоперационного облучения операбельных форм рака является, в основном, разрушение радиочувствительных опухолевых популяций, несущих наибольшую опасность диссеминации во время операции в зоне оперативного вмешательства и по лимфатическим и кровеносным сосудам, и девитализация большей части радиоустойчивых раковых клеток. Было установлено, что этого эффекта можно достичь однократным облучением опухоли в дозе 14 Гр [5]. В наших исследованиях при интенсивном предоперационном облучении ограничили дозу на первичную опухоль грудной железы до 18 Гр, проводимых каждый день по 6 Гр. Подмышечные лимфатические узлы облучались ежедневно по 5 Гр, суммарная очаговая доза 15 Гр. Это позволило сократить продолжительность курса предоперационной лучевой терапии с 4 недель до 3 дней.

При наличии метастатических регионарных лимфатических узлов проводилось дополнительное, послеоперационное облучение зон регионарного метастазирования (надключичная и парастернальная области) в дозе 40–45 Гр. Доза на подмышечные лимфоузлы увеличилась до 45–50 Гр. Облучение проводилось на гамма-терапевтической установке РОКУС.

Мы использовали системную и локальную химиотерапию как компонент мультимодальной противоопухолевой терапии. Системную химиотерапию проводили доксорубицином в дозе 30 мг/м² с внутривенным введением в первый день лечения, перед крупнофракционной лучевой терапией. Локальную полихимиотерапию (возможность воздействия на опухоль повышенными концентрациями цитостатика с ограничением его поступления в другие органы) проводили спустя три часа после облучения опухоли тремя химиопрепаратами, разбавленными физиологическим раствором NaCl 0,9%-го — 40 мл с добавлением лидокаина 2%-го — 6 мл: в первый день — циклофосфаном — 1000 мг/м², на второй день опухоль инфильтрировали метотрексатом — 40 мг/м², на третий день — местно вводили фторурацил — 750 мг/м². Локальную химиотерапию проводили вокруг опухоли с двух сторон. Разновидность, режим и дозы введенных химиопрепаратов, по нашему мнению, обеспечивают достаточный эффективный противоопухолевый эффект. Локальную химиотерапию проводили сразу перед воздействием на опухоль локальной СВЧ-гипертермией. В постоперационном периоде, спустя две недели, выполняли адьювантную химиотерапию в зависимости от стадии заболевания (pTN) — 3–6 курсов полихимиотерапии по схеме ЦМФ.

Как компонент мультимодальной терапии в комплексном лечении РГЖ мы используем и локальную СВЧ-гипертермию, которая значительно усиливает действие лучевой и лекарственной терапии. Более того, локальную химиотерапию в сочетании с крупнофракционной лучевой терапией и местной гипертермией мы используем с 1990 года. Для создания локальной управляемой СВЧ-гипертермии нами был использован аппарат ПЛОТ (рабочая частота электромагнитного колебания 915 МГц). Излучатели обеспечивают прогрев участков тканей диаметром 2–10 см на глубину до 5–7 см. Измерение температуры производилось с помощью полупроводникового элемента, размещенного на кончике инъекционной иглы, введенной перед сеансом в ложе опухоли. Температура доводилась до терапевтического уровня (42,0–43,5 °С), и поддерживалась неизменной в течение 45 минут. Проводили три сеанса локальной СВЧ-гипертермии.

Данный разработанный комбинированный метод предоперационного лечения РГЖ не должен уменьшить роль хирургического метода. Хирургическое лечение должно быть максимально радикальным с обязательным удалением всех регионарных подмышечных лимфатических узлов. В нашем случае мы использовали два вида операционных вмешательств: органосохраняющие и мастэктомию по Мадену.

Больным РГЖ, I–IIb ст., 49 человек, средний возраст 41,5 года, было проведено вышеописанное комплексное предоперационное лечение с последующим выполнением органосохраняющих операций. Мы не наблюдали каких-либо осложнений при проведении предложенного метода лечения РГЖ в предоперационном периоде, которые бы как-то влияли на проведение хирургического лечения. Наблюдаемые осложнения в послеоперационном периоде: нагноение раны, несостоятельность швов, не отличались от таковых при традиционных методах терапии. Морфологическое исследование удаленных опухолей выявило выраженный патоморфоз: II степени в 16,3 ± 5,3 % и III — в 83,7 ± 5,3 % случаев. Это свидетельствует о том, что используемый метод лечения приводит к резким дистрофическим изменениям в опухолевых клетках. По данным литературы, рецидивы чаще возникают вскоре после операции и являются, по существу, простым продолжением роста опухоли, успевшей войти в силу после оперативного вмешательства. Наибольшая частота клинического проявления рецидива приходится на первые два — три года после окончания лечения. Мы не наблюдали развития местных рецидивов на протяжении пяти лет. Отдаленные метастазы, к сожалению, при пятилетнем наблюдении отмечены в 6,1 ± 3,4 % случаев, а выживаемость составила 95,9 ± 2,9 %. И это, по нашему мнению, достаточно хороший результат. Данный режим лечения мы считаем самым оптимальным и актуальным, но он не может и не должен рассматриваться как конкурент хирургического метода лечения злокачествен-

ных опухолей, но как его партнер. Данный метод предоперационного лечения может быть использован с уверенностью и при лечении III стадии РГЖ, местных рецидивов — и здесь сразу становится явным ощущение результата лечения.

Больные РГЖ I—IIb ст., 79 человек, до операции получили местную СВЧ-гипертермию в сочетании с общей и местной химиотерапией. Результаты лечения этой группы больных представляют особый интерес, так как впервые применен метод интенсивной предоперационной терапии без сочетания с лучевой терапией. В данной группе семилетняя выживаемость — $82,6 \pm 5,6$ %. Режим проведения местной СВЧ-гипертермии, естественно, можно менять, как и химиопрепараты и их дозы. А для этого должны проводиться дальнейшие исследования.

Повышение температуры резко усиливает всасываемость введенных местно химиопрепаратов, повышая их концентрацию в регионарных лимфатических путях. Это подтверждают экспериментальные данные, полученные А.В. Фурманчуком, который показал, что гипертермия усиливает действие химиопрепаратов более чем в шесть раз [6]. К последним разработкам в области применения химиотерапии в Германии относится метод регионального введения медикаментов, предложенный профессором Айгнером. Цель этого метода — уничтожение опухоли с нанесением минимального вреда пациенту, максимальное избежание побочных токсических эффектов. Введение медикамента осуществляется непосредственно над опухолью или через артерию, кровоснабжающую область новообразования. Максимально достигаемая концентрация цитостатического вещества в опухоли в 30–70 раз выше, чем при обычном внутривенном введении. Кроме того, этот метод позволяет значительно сократить способность опухоли к метастазированию.

Следовательно можно отметить, что вопросы разработки новых методов лечения больных РГЖ представляют огромный практический и научный интерес. Современная онкология имеет тенденцию применения в лечении рака супердозированных и коротких курсов, как радиотерапии, так и химиотерапии. Используя новую аппаратуру и технологию, можно добиться, например, значительного сокращения сроков дооперационного лечения РГЖ и существенно улучшить результаты терапии. Такую возможность представляет использование в онкологии с лечебной целью сверхвысокочастотной электромагнитной гипертермии.

Литература

1. *Gottardi O., Scanzi F., Zurrada S. et al. // The breast cancer. — 1993. — Vol. 2. — P. 33–36.*
2. *Ross M.B., Buzdar A., Smith T. et al. // Cancer. — 1955. — Vol. 3. — P. 341–346.*
3. *Kovalev E.E., Smirnova O.A. Estimation of radiation risk based on the concept of individual variability of radiosensitivity. — Betesda: Arm. Forc. Radiol. Res. Inst. — 1996, 201 p.*
4. *Раевский Б. Дозы радиоактивных излучений и их действие на организм: Пер. с англ. — М.: Медгиз, 1959. — 206 с.*

5. *Голдобенко Г.В., Летагин В.П., Нечушкин М.И. Проблемы лучевой терапии больных раком молочной железы: Учеб. пособие. — М., 1994.*
6. *Фурманчук А.В. Патоморфоз злокачественных опухолей после комплексного лечения с применением гипертермии и гипергликемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — 16 с.*

Ф.Ю. Меметов, Э.Т. Акбаров

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент

Безопасность пациентов и высокая эффективность лучевой и комплексной терапии онкологических больных Patient safety and high efficacy of radiation and complex therapy in cancer patients

Summary. Experimental and clinical material which characterizes safety, efficacy and originality of Lacto FLOR as a medication for prevention and treatment of consequences of radiation and complex therapy of cancer patients is presented.

Key words: radioprotector, safety, radiation lesion, complication, prevention, treatment, malignant tumors.

Резюме. Представлена сукупність експериментального і клінічного матеріалу, який характеризує безпеку, ефективність, оригінальність препарату «Лакто ФЛОР» як лікарського засобу профілактики розвитку і лікування наслідків променевої і комплексної терапії онкологічних хворих.

Ключові слова: радіопротектор, безпека, променево ураження, ускладнення, профілактика, лікування, злоякісні новоутвори.

Ключевые слова: радиопротектор, безопасность, лучевое поражение, осложнение, профилактика, лечение, злокачественные новообразования.

Целью данного сообщения является изложение ключевых аспектов в профилактике токсичности при лучевом и комплексном лечении онкологических больных с использованием отечественного препарата «Лакто ФЛОР» (торговое название ТАФ — transferentio albuminatus factor, передающий белковый фактор).

Лучевая терапия является одним из эффективных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями. Однако ей, даже при соблюдении всех требований проведения, свойственны и негативные аспекты, а именно: побочное действие на организм в целом, отдельные органы, ткани, системы, которое может возникнуть как в ближайшее, так и в более отдаленное время. Для решения этой задачи используют радиопротекторы.

Одним из лекарственных средств, отвечающих требованиям безопасности и эффективности, является названный выше препарат «Лакто ФЛОР».

Этот препарат утвержден Фармакологическим комитетом МЗ РУз 29 декабря 1999 г. (пр. № 64) (Регистр. удостовер. № 003-00 от 25.05.2000 г.) и рекомендован для применения в качестве средства уменьшения побочного действия и усиления эффективности лучевой и/или химиотерапии злокачественных новообразований.