

С.І. Голотюк, Ю.К. Вівчаренко, М.І. Гнидюк,
В.А. Живецький, І.С. Голотюк

Івано-Франківський національний медичний
університет,

Івано-Франківський обласний онкологічний
диспансер

Ефективність неoad'ювантної променевої терапії з хемомодифікацією 5-фторурацилом при лікуванні місцево-поширеного раку грудної залози у хворих похилого віку

The efficacy of neoadjuvant radiation therapy with chemomodification using 5-fluorouracil in elderly patients with local breast cancer

Summary. Clinical morphological substantiation of efficacy of chemomodification with intravenous and endolymphatic (EL) administration of 5-fluorouracil (5-FU) and radiation therapy rhythms in elderly patients with breast cancer was substantiated.

The efficacy of medium-fraction RT modified with sensibilizing doses of EL 5-FU was shown to be higher than that of classic RT and RT with intravenous 5-FU administration.

Key words: breast cancer, radiation therapy, chemomodification, 5-fluorouracil.

Резюме. Проведено клініко-морфологічне обґрунтування ефективності хемомодифікації внутрішньовенним і ендолімфатичним (ЕЛ) введенням 5-фторурацилу (5-ФУ) і ритмів лучової терапії (ЛТ) при ліченні місцево-распространеного раку грудної залози у больных похилого віку.

Показано, що ефективність ЛТ в режимі середніх фракцій, модифікованої сенсibiliзуючими дозами 5-ФУ ЕЛ, вище ефективності ЛТ класическої і ЛТ на фоні внутрішньовенного введення 5-ФУ.

Ключевые слова: рак грудной железы, лучевая терапия, хемомодификация, 5-фторурацил.

Ключові слова: рак грудної залози, променева терапія, хемомодифікація, 5-фторурацил.

Рак грудної залози (РГЗ) на сьогодні займає провідне місце у структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення і його рівень неухильно зростає. Якщо в 1998 р. в Україні захворюваність на РГЗ складала 53,7, то в 2008 р. — вже 61,7 на 100 000 жіночого населення. Незважаючи на те що РГЗ належить до візуальних захворювань, в Україні близько 28 % випадків захворювання діагностується в ІІІ стадії, яку прийнято позначати терміном «місцево-поширений рак грудної залози» (МПРГЗ) [1].

При даній стадії захворювання стандартом у світовій та вітчизняній онкології є застосування комплексу протипухлинних засобів, який включає терапію: променево (ПТ), хімічну (ХТ), гормональну (ГТ) та радикальну мастектомію (РМЕ) [2]. Слід ураховувати і те, що на даний час понад 60% хворих на РГЗ складають жінки похилого віку, 65 років і старше. У такому віці проведення системної ХТ обмежується наявністю в значній кількості хворих супутньої патології печінки, нирок, серця. Вищезазначене робить необхідним пошук нових методів проведення неoad'ювантної терапії МПРГЗ, які дозволили б досягти не тільки високої ефективності проведеної терапії, але й забезпечували б низький рівень токсичності [3].

Проте використання ПТ у комплексному лікуванні РГЗ залишається актуальним, особливо при МПРГЗ у пацієнтів

похилого віку. Час реалізації протипухлинного ефекту при проведенні її за звичайними методиками опромінювання, разова осередкова доза (РОД) 2 Гр, є досить тривалим, що може негативно вплинути на віддалені результати лікування за рахунок дисемінації клітин пухлини. Завданням нашого дослідження було підвищення ефективності передопераційної ПТ на фоні зміни режимів її проведення (цей напрямок є пріоритетним, за даними матеріалів 9-ї Міжнародної конференції в Сен-Галлені — U. Veronesi, 2005. Шляхи його вирішення ми бачили у зменшенні тривалості проведення курсу передопераційного лікування та посиленні девіталізуючого ефекту ПТ застосуванням засобів хемомодифікації 5-фторурацилом. Показано, що використання прямого ендолімфатичного (ЕЛ) введення хемопрепаратів, розробленого в Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ), дозволило підвищити терапевтичну концентрацію і знизити частоту загальнотоксичних ускладнень поліхемотерапії солідних пухлин, покращуючи при цьому як безпосередні, так і віддалені результати лікування хворих [4].

Мета дослідження — клініко-морфологічне обґрунтування різних способів хемомодифікації шляхом внутрішньовенного та ЕЛ введення 5-фторурацилу та ритмів ПТ при лікуванні МПРГЗ у хворих похилого віку.

З метою вивчення ефективності застосування хемомодифікації при неoad'ювантній ПТ були проаналізовані результати лікування 150 хворих віком 65–76 років із МПРГЗ ІІІ стадії T2-3N1-2M0, які перебували в умовах Івано-Франківського онкодиспансеру у 1995–2006 роках. В дослідження включали тільки хворих з гістологічним діагнозом інфільтруюча аденокарцинома грудної залози.

Залежно від методу і схеми лікування пацієнтів було поділено на 3 групи. Схеми з використанням неoad'ювантної ПТ та розподіл хворих на групи представлені в табл. 1.

Таблиця 1
Схеми лікування хворих на РГЗ
з використанням ПТ

Група хворих	Схема лікування	Кількість хворих
1	ПТ + МЕ	30
2	ПТ + 5-ФУ в/в + МЕ	50
3	ПТ + 5-ФУ ЕЛ + МЕ	70
Разом	—	150

Отже, першу групу склали 30 хворих, яким до операції була проведена тільки ПТ за традиційною методикою фракціонування дози (СОД 40–45 Гр на грудну залозу та 36–40 Гр на регіонарні зони).

До 2-ї групи ввійшли 50 хворих (ПТ + 5-ФУ в/в), яким перед сеансом ПТ внутрішньовенно болюсно вводили 250 мг 5-ФУ (курсова доза 5-ФУ становила сумарно 3,2–3,5 г). Через 40 хвилин після введення цитостатика проводили дистанційну ПТ з двох зустрічних полів щоденно 5 разів на тиждень (РД 3 Гр, СОД 30–36 Гр).

На першому етапі лікування 70 хворим (3-тя група) проводили катетеризацію лімфатичних судин стегна за розробленою у ДОПЦ методикою [4]. 5-ФУ (РД 0,5–0,75 г, сумарна — 4,5–7,5 г) вводили ендолімфатично протягом 3–4 годин, а через 21–23 години після завершення інфузії на цьому фоні проводили дистанційну гамма-терапію (РОД 4 Гр, СОД 36–40 Гр). Зазначені сеанси чергувалися в такій послідовності 20–24 доби.

Після закінчення неoad'ювантної ПТ як у класичному режимі, так і на фоні модифікації 5-ФУ була перерва в лікуванні до 3 тижнів з метою досягти затихання гострих

Ступені регресії пухлини у хворих на РГЗ при застосуванні ПТ ізольовано та на фоні хемомодифікації 5-фторурацилом

Ступінь регресії	Ізольована ПТ		ПТ + 5-ФУ в/в		ПТ + 5-ФУ ЕЛ	
	кількість хворих	%	кількість хворих	%	кількість хворих	%
Повна	2	5,8	4	8,5	9	13,1
Виражена	6	21,3	14	28,3	31	45,1
Часткова	12	38,3	20	40,1	23	33,9
Стабілізація процесу	10	34,6	12	23,7	7	9,9
Разом	30	100	50	100	70	100

променевих реакцій та утворення циторедуктивного ефекту. РМЕ та післяопераційне лікування проводили за традиційними методиками та схемами ад'ювантної терапії залежно від ступеня поширеності РГЗ. 71,8 % хворих виконана РМЕ за Пейті, 20,6 % — за Маденом, в 8,7 % — за Холстедтом.

Безпосередні результати дослідження ефективності проведеного лікування оцінювали клінічно і шляхом визначення патоморфозу пухлин у серійних препаратах із операційного матеріалу. Для морфологічної характеристики променевого патоморфозу ми використали розроблені критерії, представлені у праці Т. П. Якимової та Н. М. Таран (1995) [5]. Ступінь лікувального патоморфозу оцінювали за Г. А. Лавніковою (1976).

Ступінь регресії пухлини оцінювали за «Керівництвом ВООЗ за звітом про результати терапії раку» (1979). При оцінці безпосередніх результатів лікування враховувались ускладнення, викликані впливом ПТ та хемопроменевої терапії.

Віддалені результати лікування оцінювали за частотою трирічних строків безрецидивної виживаності.

Безпосередні результати лікування в групі із застосуванням модифікаторів оцінювали за параметрами зменшення пухлини визначенням об'ємної частки життєздатної пухлинної паренхіми (ОЧЖПП) та наявності/відсутності ускладнень лікування.

Слід зазначити, що застосування ПТ на фоні 5-ФУ в/в приводило до підвищення випадків пригнічення гемопоезу. Лейкопенії I–II ступеня ми спостерігали у 26 (53,6 %) хворих, III ступеня — у 4 (9 %) хворих. Вказані зміни тривали у 5 % хворих більше 21-ї доби після закінчення курсу ПТ на фоні 5-ФУ в/в, що іноді затримувало проведення РМЕ.

Наші дані узгоджуються з результатами, отриманими іншими дослідниками [6]. При проведенні ПТ на фоні ЕЛХТ ми не відмічали випадків лейкопенії III ступеня, лейкопенію I–II ступеня спостерігали у 17 (13 %) хворих.

Нами також визначено, що ЕЛ введення хемопрепаратів дозволяє підводити цитостатики безпосередньо до пухлини і метастатично змінених лімфовузлів при мінімальній загальнотоксичній дії на організм [7]. При застосуванні ПТ на фоні 5-ФУ в/в повна регресія пухлини виявлена у 4 (8,5 %) хворих, виражена регресія (зменшення пухлини на 50 % при клініко-сонографічному дослідженні та ОЧЖПП у межах 10–14 %) — у 14 (28,3 %), часткова регресія (зменшення пухлини на 30 % при ОЧЖПП у межах 15–20 %) — 20 (40,1 %) хворих. Аналіз морфоструктурних змін у пухлинах після реалізації ефекту під дією 5-ФУ ЕЛ+ПТ показав, що картина IIIA ступеня лікувального патоморфозу спостерігалась у 45,1 % радикально прооперованих хворих, в 13,1 % випадків констатована повна регресія пухлини. При застосуванні лише передо-

Таблиця 3

Оцінка лікувального патоморфозу пухлин РГЗ після неоад'ювантної терапії

Метод і схема лікування	Кількість хворих	ОЧЖПП (M ± m, %)	P
1. ПТ + МЕ	30	39,4 ± 2,9	p1-2 < 0,05; p1-3 < 0,01
2. ПТ + 5-ФУ в/в + МЕ	50	24,5 ± 3,1	p2-3 < 0,01
3. ПТ + 5-ФУ ЕЛ + МЕ	70	18,5 ± 2,8	p3-2 > 0,05; p1-3 < 0,01

операційної ПТ за традиційною методикою така патоморфологічна картина визначалась в 21,3 та 5,8 % випадків відповідно (табл. 2).

Таким чином, отримані дані наочно показують, що безпосередня ефективність ПТ при ендолімфатичній хемомодифікації 5-ФУ найвища (об'єктивний ефект при ізольованій ПТ склав 66,4 %, при ПТ на фоні 5-ФУ в/в — 77,3 %, на фоні 5-ФУ ЕЛ — 90,1 %).

Результати морфометричних досліджень свідчать, що кожний із застосованих методів ПТ справляв виражену протипухлинну дію, оскільки резидуальний вміст структурно збережених пухлинних клітин після їх застосування був вірогідно меншим, ніж у контрольній групі (табл. 3).

Найкращі показники девіталізації пухлини отримано в групі з комбінацією ПТ та 5-ФУ ЕЛ, завдяки якому показник ОЧЖПП у пухлині був вірогідно меншим порівняно з таким у групах 1 (ПТ) та 2 (ПТ + 5-ФУ в/в).

Гістологічне дослідження доводить, що під впливом ПТ + 5-ФУ ЕЛ змінювався клітинний склад стромы; реакція сегментоядерних гранулоцитів при пригніченій фібробластичній реакції змінювалася на масивні лімфоцитарні інфільтрати з імунокомпетентних клітин в осередках фібриноідного некрозу, що вказувало на присутність у цих ділянках пухлини білків, які руйнуються, а також денатурованих змін ДНК.

Віддалені результати лікування МП РГЗ залежно від методів протипухлинної терапії представлені в табл. 4.

Отримані результати вказують на те, що при застосуванні ПТ в режимі середніх фракцій із застосуванням ЕЛ хемомодифікації 5-ФУ, ефект був кращим, ніж у пацієнт, яким ПТ застосовували традиційним методом та модифікацією 5-ФУ в/в.

Відомо, що при постійному інтенсивному надходженні в пухлину циркулюючого в крові 5-ФУ він здатний синхронізувати поділ клітин аденокарцином у найбільш чутливий до опромінення фазі мітозу. Ендолімфатична інфузія 5-ФУ забезпечує такі умови [8]. Високий ступінь лікувального патоморфозу, виявленого при застосуванні ЕЛХТ–5-ФУ, підтверджує таку можливість. Слід також відзна-

Таблиця 4

Вживаність пацієнток без рецидиву і метастазів через 3 роки після закінчення радикального лікування МП РГЗ

Метод лікування	Кількість хворих	Вживаність хворих	
		абс.	М ± m, %
1. ПТ + МЕ	30	12	58,2 ± 9,4
2. 5-ФУ в/в + ПТ + МЕ	50	33	66,9 ± 8,4
3. 5-ФУ ЕЛ + ПТ + МЕ	70	52	74,9 ± 7,8
Разом	150		

чити існування зворотної взаємозалежності між ступенем лікувального патоморфозу і вираженістю клінічного ефекту, які ілюструють віддалені результати лікування хворих окремими методами протипухлинної терапії.

З огляду на викладене можна зробити такі висновки. Ефективність ПТ в режимі середніх фракцій, модифікованої сенсibiliзуючими дозами 5-ФУ, введеного ендолімфатично, вища від ефективності класичної променевої терапії та ПТ на фоні внутрішнього введення хемодифікатора. Результати дослідження клінічної ефективності та токсичності хемодифікації при різних способах введення 5-ФУ показали нижчу токсичність і вищу терапевтичну ефективність ПТ та збільшення тривалості життя хворих при ендолімфатичному введенні 5-фторурацилу.

Використання ПТ із ендолімфатичною хемодифікацією 5-ФУ значно пригнічує проліферативну активність пухлин та поліпшує результати класичного методу ПТ на 16% і може бути альтернативою, оскільки має значний економічний ефект та зменшує перебування хворих у лікарні, порівняно із традиційними методами неoad'ювантної хемопроменевої терапії хворих на МП РГЗ похилого віку.

Література

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О. та ін. *Захворюваність та смертність від злоякісних новоутворень, стан онкологічної допомоги населенню в Україні, 1999–2008 рр.* // Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 10. – К., 2008. – С. 1–16.
2. Лотягин В.Е. и др. *Первичные опухоли молочной железы: Практик. рук-во по лечению.* – М.: Миклош, 2005. – С. 332.
3. Тарутинов В.И. и др. *Молочная железа: рак и предраковые заболевания.* – К., 2006. – 415 с.
4. Бондарь Г.В., Шматков Н.П. *Диагностическая и лечебная катетеризация лимфатических сосудов // Специальные методы диагностики опухолей: Матер. 2-го Всесоюзного симпозиума с участием стран СЭВ.* – М., 1981. – С. 236.
5. Якимова Т.П., Таран Н.М. // УРЖ. – 1995. – Т. III, вип. 3. – С. 223–227.
6. Смолянка І.І., Скляр С.Ю. *Шляхи підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак молочної залози: Монографія.* – К.: Сталь, 2007. – 192 с.
7. Забудкин А.Ф., Попович Ю.А. // *Архив клин. и эксперим. медицины.* – 2000. – Т. 9, № 4. – С. 483–486.
8. Забудкин О.Ф., Лазарев В.Г., Попович А.Ю. *Фармакокинетика 5-фторурацила при эндолимфатическом и внутривенном введении / Шляхи впровадження найбільш ефективних методів обліку та лікування онкохворих: Матер. наук.-практ. конф. – Донецьк, 1993. – С. 106.*

Р.Є. Горovenko, Ю.О. Логвінова, О.І. Возняк, Є.В. Шаповалов, В.В. Ушакевич, В.М. Карлашов
 Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад «Донецький обласний протипухлинний центр»,

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Досвід експлуатації радіотерапевтичного комплексу Varian Medical Systems у Донецькому обласному протипухлинному центрі

The experience of running radiotherapy complex Varian Medical Systems at Donetsk Regional Antitumor Center

Summary. The experience of running the radiotherapy complex at Donetsk Regional Antitumor Center demonstrated that the majority of break-downs occurred not only in electric circuits but also in mechanical connection joints, therefore the engineering service should consist of various specialists for the work with the linear accelerator.

Key words: radiotherapy complex, linear accelerator, radiation therapy, technical service.

Резюме. Опыт, накопленный за годы эксплуатации радиотерапевтического комплекса в Донецком областном противопухлевом центре, показал, что большинство неисправностей приходится не только на электрическую часть, но и на механические узлы, поэтому для обслуживания линейных ускорителей инженерная служба должна состоять из специалистов различного профиля.

Ключевые слова: радиотерапевтический комплекс, линейный ускоритель, лучевая терапия, техническое обслуживание.

Ключові слова: радіотерапевтичний комплекс, лінійний прискорювач, променева терапія, технічне обслуговування.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі в 2006 році встановлено перший в Україні радіотерапевтичний комплекс фірми Varian Medical Systems, який нині з успіхом функціонує. За час експлуатації апаратури було проліковано більше 4000 пацієнтів та проведено понад 50000 сеансів опромінення.

Комплекс призначено для променевої терапії (ПТ) гальмівним випроміненням і електронами у статичному і ротаційному режимах з ручним і автоматизованим управлінням. Прискорювачі забезпечують проведення повних курсів ПТ онкохворих з високою стабільністю радіаційних параметрів. Прискорювач у комплекті з додатковим обладнанням (багатоцелостковий коліматор, портальна візуалізація та ін.) може використовуватися для дистанційної ПТ внутрічерепних утворів невеликого розміру вузьким точковим пучком гальмівного випромінення. Цей метод є більш дешевою альтернативою протонної терапії та деяких інших dich-tech методів.

До складу комплексу входить рентгеносимулятор Acuity, два лінійних прискорювачі Clinac 600C (енергія випромінення фотонів — 6 MeV) і Clinac 2100C/D (енергія випромінення фотонів — 6 і 18 MeV та електронів — 6, 9, 12, 15, 20 MeV), а також спеціалізована система для тривимірного планування на основі знімків КТ та МРТ.

Для візуалізації об'єму пухлини, що піддається опроміненню, та остаточного уточнення положення й розміру терапевтичного поля опромінення, використовують рентгеносимулятор Acuity.