

Патоморфоз РШМ при розщепленій ППТ супроводжується більш вираженою імунною клітинною реакцією. Часто спостерігалось розширення судин, лімфотаз, велика кількість у лімф клітинних елементах лімфоїдного ряду. При аналізі якісного складу імунних клітинних інфільтратів привертала увагу велика кількість активованих макрофагів, тучних і плазматичних клітин, лімфоцитів, які встановлюють міжклітинні контакти. Все це свідчить про те, що при використанні розщепленого опромінення активуються імунні клітинні реакції у стромі ушкодженої пухлини. При даному виді опромінення, крім більш виражених процесів, ушкодження судин супроводжується їх новоутворенням і розростанням у грануляційній тканині. Питомий об'єм судин у пухлинах усіх гістотипів при цьому дуже високий. Наявність більш вираженої васкуляризації і, відповідно, оксигенації пухлинних тканин, робить їх сприйнятливішими й для можливого наступного променевого впливу.

Розроблений комбінований спосіб лікування МПРШМ дозволяє досягти позитивної динаміки патоморфозу пухлини шийки матки, що виражається у зменшенні питомого об'єму паренхіми, зменшенні мітотичного та збільшенні апоптотичного індексу. При розщепленні курсу опромінення пухлинні клітини уражуються більше, ніж здорові, оскільки тривалість мітотичного циклу перших довшя, ніж других. При цьому регенерація здорових клітин між етапами опромінення відбувається набагато швидше, ніж пухлинних, і на наступному можливому етапі останні виявляються чутливішими. Зменшення об'єму пухлини після першого етапу опромінення може призвести до збільшення доступу кисню до залишених аноксичних клітин, що підвищує їх радіочутливість до початку другого етапу розщепленого курсу. Зміна режиму фракціонування у бік розщеплення сумарної дози створює умови для підвищення біологічної дії променевої терапії, обмежуючи її величиною толерантності здорових тканин навколо новоутвору.

Література

1. Думанский Ю.В., Семикоз Н.Г., Бондарь В.Г. и др. Оптимизация комбинированного лечения рака шейки матки // *Матер. X з'їзду онкологів України*. – К., 2001. – С. 227.
2. Сухіна О.М., Немальцова О.А., Старенький В.П., Панов О.В. // *Промен. діагност., промен. тер.* – 2005. – № 4. – С. 66–69.
3. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Шевченко Г.М. та ін. // *Там же.* – 2008. – № 2. – С. 37–41.
4. Мечев Д.С., Столярова О.Ю. // *УРЖ.* – 2005. – Т. XIII, вип. 1. – С. 53–57.
5. Іслямова Г.С. *Комбіноване лікування раку шийки матки із застосуванням передопераційної хіміопротекторної терапії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Донецьк, 2004. – 20 с.
6. Сухіна О.М., Немальцова О.А. // *Промен. діагност., промен. тер.* – 2005. – № 3. – С. 58–61.
7. Сухін В.С., Міхановський О.А. // *УРЖ.* – 2008. – Т. XVI, вип. 3. – С. 353–358.
8. Гаспарян Н.А., Пожарский К.М., Жаринов Г.М. и др. // *Вопр. онкол.* – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 439–444.
9. Noordhuis M.G., Eijssink J.J., Roossink F. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 79, № 2. – P. 325–334.
10. Nishio S., Katsumata N., Matsumoto K. et al. // *Oncol. Rep.* – 2008. – Vol. 19. – P. 497–503.
11. Liu J., Li Y., Li S., Wang D. et al. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 626–630.

І.Є. Сєдаков, Н.Г. Семикоз, Д.А. Хилько, І.І. Фєфєлова, В.Г. Теряник, С.Ю. Єрмілова, Ю.В. Тюменцева, Л.В. Чистякова, С.В. Михайлов, Л.І. Шкарбун

Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад «Донецький обласний протипухлинний центр»,

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Хемопротекторне лікування місцево-поширеного раку грудної залози Chemoradiation treatment for local breast cancer

Summary. This analysis of the method of treatment for local breast cancer suggests that complex approach does not reduce the probability and severity of the post-operative complications course but is a highly effective and maximally safe method aimed at inhibition of the growth and dissemination of possible subclinical metastases as well as reduction of the size of the primary tumor, which allows to perform surgery.

Key words: local breast cancer, multimodality therapy, neoadjuvant therapy, endolymphatic polychemotherapy, small-fraction radiation therapy, irradiation, subclinical metastases, surgery.

Резюме. Проанализированный опыт лечения местно-распространенного рака грудной железы свидетельствует о том, что комплексный подход не снижает вероятности и тяжести течения послеоперационных осложнений, однако является высокоэффективным и максимально безопасным методом, прежде всего направленным на угнетение роста и распространенности возможных субклинических метастазов, а также уменьшение размеров первичной опухоли, что позволяет выполнить оперативное лечение.

Ключевые слова: местно-распространенный рак грудной железы, комплексное лечение, неoadъювантная химиотерапия, эндолимфатическая полихимиотерапия, мелкофракционная лучевая терапия, субклинические метастазы, оперативное лечение.

Ключові слова: місцево-поширений рак грудної залози, комплексне лікування, неoad'ювантна хемотерапія, ендолімфатична поліхемотерапія, дрібно-фракційна променева терапія, субклінічні метастази, оперативне лікування.

Рак грудної залози (РГЗ) займає перше місце серед усіх онкологічних захворювань у жінок репродуктивного віку і третє — серед загальної популяції всього населення, поступаючи за частотою раку легень і шлунка. За даними ВООЗ, щорічна кількість зареєстрованих нових випадків РГЗ у світі наближається до мільйона. Більш ніж у 56% вперше захворілих жінок виявлено III і IV стадії процесу. Тому пошук нових способів лікування РГЗ нині є актуальною проблемою.

До місцево-поширених форм раку грудної залози (МПРГЗ) відносять пухлини великого розміру (понад 5 см у діаметрі), які займають велику частину грудної залози (ГЗ), або первинні пухлини будь-якого розміру, які інфільтрують шкіру груди, що супроводжується появою виразок, набряку або сателітів. До цієї групи так само належать пухлини, які поширюються на грудну стінку, з фіксованими або спаяними паховими лімфатичними вузлами або клінічно визначуваними внутрішніми грудними чи підключичними лімфовузлами.

Останнім часом прогрес у терапії МПРГЗ пов'язують із широким застосуванням комплексного лікування, яке включає оперативні, хемопротекторні дії, внаслідок чого при I стадії захворювання досягають виликівання в 80–

93 % випадків, при II стадії — 70–78 % і при III — у 40–55 %.

У лікуванні МПРГЗ загальноприйнятою є стратегія проведення неoad'ювантної хемотерапії (ХТ) з подальшою операцією і/або променевою терапією (ПТ) і курсами ад'ювантної хемо- і гормонотерапії. Враховуючи високу вірогідність наявності субклінічних метастазів при МПРГЗ, генералізація процесу в більшості випадків відбувається практично одночасно з місцевим зростанням пухлини, що значно погіршує прогнози і є основною причиною смерті хворих.

Метою комплексного лікування МПРГЗ є руйнування первинної пухлини, а також дія на можливі субклінічні метастази.

Перший етап комплексного лікування МПРГЗ дозволяє перевести неоперабельну форму раку в операбельну і запобігти розвитку віддалених метастазів.

Одним із перспективних напрямів на першому етапі комплексного лікування МПРГЗ є проведення неoad'ювантної ХТ, потім курсу дрібно-фракційної ПТ. Поєднане застосування обох методів забезпечує максимальний ефект.

Проведено аналіз історій хвороби, амбулаторних карт 92 пацієток з МПРГЗ, що отримали комплексне лікування в Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ) у 1999–2005 рр., з яких першу групу склали 81 хвора з первинно-неоперабельними формами РГЗ (Т4a-dN0-2M0), другу — 11 з первинно-неоперабельною формою РГЗ, неоперованих. Діагноз підтверджений морфологічно, а також інструментальними методами обстеження. Здебільшого (79,01 %) жінки були в пременопаузі. Середній вік хворих даної групи склав 55–60 років.

Системна ендолімфатична поліхемотерапія (ПХТ) в неoad'ювантному режимі була проведена у 81 пацієтки віком від 30 років і більше. Найчастіше, в 45 (55,5 ± 5,5 %) випадках, відзначені вторинно-інфільтративна, первинна набряково-інфільтративна, з виразками шкіри або сателітами в шкірі залози, форми раку (Т4b). Пухлини з поширенням на передню грудну стінку (Т4a) зареєстровані у 18 (12,4 ± 3,7 %) пацієток. Новоутвори з обома переліченими ознаками (Т4c) зустрічалися в 21 (22,2 ± 4,6 %) випадку. Найрідше, у 8 (9,9 ± 3,3 %) хворих досліджуваної групи було встановлено запальну форму захворювання (Т4d).

Переважає більшість пацієток — 80 (88,9 ± 3,5 %) отримали по 2–3 курси неoad'ювантної ендолімфатичної поліхемотерапії, 1 курс отримали 7, 4 курси — 5 пацієток. У всіх випадках застосовували схему СМФ. Використання прямого ендолімфатичного введення хемопрепаратів, розробленого в ДОПЦ, дозволило підвищити терапевтичну концентрацію і знизити частоту загальнотоксичних, а також місцевих уражень хемотерапії, що ускладнюють проведення передопераційної дрібно-фракційної ПТ, поліпшуючи при цьому як безпосередні, так і віддалені результати лікування хворих. Величезний досвід використання даного методу введення хемопрепаратів при різних нозологічних формах онкологічних захворювань, а це більше 25000 катетеризацій лімфатичних судин, і зокрема — при лікуванні МПРГЗ, демонструє безпосередній лікувальний ефект у 76 % випадків.

Після проведення курсів ендолімфатичної ПХТ до схеми комплексного лікування включали дрібно-фракційний курс ПТ — опромінювання ГЗ і зон регіонарного метастазування. Найчастішою променевою реакцією в даному випадку є пошкодження шкірних покривів, оскільки підведені дози опромінення відповідають межі толерантності здорових тканин і часто перевищують осередкову. Тому питання про операцію вирішується після перерви в лікуванні, щоб запобігти розвитку ранніх післяпроменевих ре-

акцій організму і дати час для його відновлення після лікування. Не менш ніж через 3–4 тижні після закінчення ПТ, у разі позитивного ефекту, вирішується питання щодо проведення операції, з подальшою хемогормонотерапією.

Поєднання неoad'ювантної ендолімфатичної ПХТ і ПТ з гормонотерапією дозволило у 81 пацієтки виконати модифіковані мастектомії.

У прогностично несприятливих випадках: за наявності інфільтративної форми, з набряком шкіри, і первинної пухлини, що займає більше 50 % грудної залози, ПТ проводили в повному об'ємі, в якій включали первинний осередок і зони лімфовідтоку. Так, частота місцевих і регіонарних рецидивів після ПТ у дозі 40–45 Гр склала 43 %, після ПТ в дозі 60–70 Гр — на 5 % вище. У хворих на РГЗ за наявності метастазів в надключичні лімфатичні вузли при комбінованому опроміненні за вищеописаною методикою, з 2–3 циклами ХТ, вірогідно підвищується виживаність.

Одинадцять пацієткам із МПРГЗ не проводили оперативного лікування у зв'язку з наявністю супутніх захворювань і через відсутність ефекту в лікуванні первинного осередку. Їм проводили ПТ за радикальною програмою, що складається з 2 етапів. На першому етапі ГЗ опромінювали в РОД 2 Гр, СОД 46–50 Гр, на пахвові, парастернальні і надключичні лімфовузли — РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, у разі діагностованих і/або верифікованих лімфовузлів СОД складала 44–46 Гр. Таким же чином використовували методуку з підведенням на грудну залозу РОД 2,5 Гр, СОД 45 Гр, на шляху лімфовідтоку РОД 2,5 Гр, СОД 40 Гр. Сумарна осередкова доза на основу грудної залози складала 60 Гр, і РОД 2 Гр до СОД 4 Гр локального опромінення пухлини ГЗ (що загалом склало 64 Гр за два його етапи з урахуванням перерви в лікуванні), на зони регіонарного лімфовідтоку — 44–46 Гр, за два етапи — з огляду на перерву в лікуванні, яка складала, як правило, 3–4 тижні, залежно від наявності місцевої і загальної променевої реакції організму.

Проведення ПТ як самостійного лікування хворих з пухлиною Т4 не збільшує тривалості життя хворих, п'ятирічна виживаність не перевищує 30 %, при поширеності процесу на лімфатичні вузли, відповідної N3, — близько 20 %.

Утруднюється опромінювання грудних залоз у зв'язку з рухливістю органа і безліччю конституційних особливостей. Твердо регламентується необхідність створення умов для абсолютної відтворюваності протягом усього курсу опромінювання. Ретельна індивідуальна передпроменева і дозиметрична підготовка припускає урахування численних показників: локалізації пухлинного осередку в залозі, розташування лімфатичних колекторів, а також конституційних особливостей організму.

Передпочатком курсу ПТ проводиться планування лікування з урахуванням синтопії органів і анатомічних особливостей. Передпроменева підготовка охоплює рентгено-топометричне дослідження ГЗ, регіонарних лімфовузлів, складання топографо-анатомічної карти поперечного перетину тіла на трьох рівнях, необхідної для подальшого клініко-дозиметричного планування лікування. Розмір полів опромінювання ГЗ і регіонарних лімфовузлів вибирають індивідуально, залежно від розміру локалізації пухлини, зон інфільтративного проростання і ступеня диференціювання.

Дозний розподіл при цьому показує, що шар легеневої тканини одержує 25 % від дози в пухлині; ребра — 25–30 %; доза в зоні соска вища за дозу в осередку на 25–30 %, що слід вважати припустимим з урахуванням тенденції зростання пухлини до периферії. Найбільшу складність становить індивідуальне, залежно від розміру локалізації пухлинок. Розрахунок дози в мішенях здійснюють з урахуван-

ням глибини їх залягання. Так, група надключичних лімфовузлів разом з лімфовузлами нижньої половини шії опромінюється з одного переднього поля.

Концентрована ПТРГЗ випромінюванням прискорювача наближує методику опромінювання до оптимальної, з огляду на те, що характер просторового розподілу доз гальмівного випромінювання прискорювача дозволяє проводити передопераційне опромінювання вибраного об'єму тканин при мінімальній кількості полів і максимальному зниженні променевого навантаження на здорові органи і тканини.

Зіставлення результатів застосування гальмівного випромінювання енергією 6 МеВ і дистанційної гамма-терапії дозволило встановити їх рівноцінність за критерієм протирадіаційної ефективності і виявити зниження частоти виражених постпроменевих реакцій та ускладнень у разі застосування прискорювальної техніки. Багатоцільова колімація пучка і системна портальна візуалізація створюють умови для точного об'ємного планування опромінювання відповідно до поширеності патологічного осередку і контролю полів опромінювання безпосередньо в процесі укладання хворого на лікувальному апараті. Система тривимірного планування, поєднана з діагностичним рентгенівським комп'ютерним томографом, дозволяє отримати докладне анатомо-топографічне зображення новоутвору і навколишніх тканин з подальшою індивідуалізацією статичного або рухомого опромінювання. Кожне з полів формується відповідно до конфігурації патологічного осередку. При цьому в процесі терапії можливий зсув пелюсток колімаційного пристрою зі створенням наближеного до ідеального варіанту розподілу поглинутих доз радіації. Точність формування кожного з полів можна перевірити не тільки до початку лікування, але і під час кожного із сеансів безпосередньо на лінійному прискорювачі.

Продовження хвороби зареєстровано у 16 (19,8%) пацієнтів в терміні від 5 до 60 місяців після завершення комплексного лікування. Локорегіонарні рецидиви в зоні післяопераційного рубця виявлені в 1 (1,2%) пацієнтки. Лімфогенне метастазування пухлини — в 1 (1,2%) жінки в надключичні гомолатеральні лімфатичні вузли. Також в 1 (1,2%) випадку зареєстроване ураження контралатеральної ГЗ. У решті випадків діагностовано віддалені метастази. Метастатичне ураження кісток скелета мало місце в 12 (6,2%) пацієнток, ураження гомолатеральної легені зареєстровано в 1 (1,2%) хворої, контралатеральної — також в 1 (1,2%), плеврит на гомолатеральному боці діагностовано в 1 (1,2%) жінки, як і на контралатеральному. Ураження печінки, при локалізації первинної пухлини у правій ГЗ, зареєстровано у 5 (2,5%) пацієнток, а при лівобічному ураженні в 1 (1,2%). Метастази в головний мозок виявлено в 1 випадку.

Всім пацієнткам з виявленим продовженням хвороби проведені курси паліативного опромінювання із включенням хемогормонотерапії. Величина статистичного показника загальної 3-річної виживаності склала 65,6%, п'ятирічної — 49,8%. П'ятирічна загальна виживаність становила у групі з набряково-інфільтративною формою раку 20%, в групі з ІІА стадією — 50%, в групі з ІІВ (без набряку та інфільтрації шкіри) — 23%. Повна морфологічна регресія захворювання не приводила до статистично значущого збільшення тривалості життя як у хворих з ІІА стадією, так і з набряково-інфільтративною формою РГЗ. Дослідники дійшли висновку, що останні належать до групи несприятливого прогнозу, але адекватний підхід до лікування дозволяє досягти ремісії і дещо збільшити тривалість життя.

У результаті проведення 3 курсів неoad'ювантної ПХТ за схемою CMF повна ремісія отримана в 11%, частко-

ва — в 51%, незначна — в 16% хворих, лікування не визнано ефективним у 22% пацієнток.

Проаналізований досвід лікування МП РГЗ свідчить, що комплексний підхід не зменшує ймовірності і тяжкості перебігу післяопераційних ускладнень, але є високоефективним і максимально безпечним методом, в першу чергу спрямованим на пригнічення зростання і поширення можливих субклінічних метастазів та зменшення розмірів первинної пухлини, що дозволяє виконати оперативне лікування.

В.В. Синайко, И.И. Минайло, Э.А. Жаврид, Н.А. Артемова

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Послеоперационная лучевая и химиолучевая терапия с использованием темозоламида у больных глиобластомами

Post-operative radiation and chemoradiation therapy with Temozolamide in patients with glioblastomas

Summary. Combination of post-operative radiation therapy (RT) at a TFD 69 Gy and Temozolamide (TMZ) at a dose of 75 mg/m² 1 hour before irradiation during the first and last 2 weeks of RT followed by administration of 6 courses of TMZ at a dose of 150–200 mg/m² from day 1 to day 5 increased (when compared to post-operative RT) median and 3-year survival of the patients with glioblastoma from 10 to 23 months and from 3 to 28%, respectively (p = 0.002).

Key words: glioblastoma, postoperative radiation (chemoradiation) therapy.

Резюме. Поєднання післяопераційної променевої терапії (ПТ) у СОД 60 Гр і темозоламід (ТМЗ) в дозі 75 мг/м² за 1 годину до опромінювання в перші й останні 2 тижні ПТ із наступним призначенням до 6 курсів ТМЗ в дозі 150–200 мг/м² з 1-го по 5-й день підвищує (порівняно з післяопераційною ПТ) медіану та 3-річну виживаність хворих на гліобластоми з 10 до 23 міс. і з 3 до 28% відповідно (p = 0,002).

Ключові слова: гліобластома, післяопераційна променева (хемопроменева) терапія.

Ключевые слова: гліобластома, послеоперационная лучевая (химиолучевая) терапия.

Результати лікування больних гліобластомами (Grade IV) головного мозку до настоящего времени являются неудовлетворительными. Хирургическое лечение и послеоперационная лучевая терапия (ЛТ) обеспечивают медиану выживаемости только в диапазоне 8–15 мес., а 5-летний период наблюдения переживают единичные пациенты [1–5]. Новый этап в лечении этой категории больных начался с внедрением в клиническую практику темозоламида, применение которого совместно с ЛТ позволило увеличить 2-летнюю выживаемость больных гліобластомой с 10,4% до 26,5% (p < 0,001), а 4-летнюю — с 3,0% до 12,1% [6–7].

Цель исследования — оценить результаты комбинированного и комплексного лечения больных гліобластомами (Grade IV) с применением послеоперационной лучевой и химиолучевой терапии с использованием темозоламида.

В исследовании включено 88 больных с морфологически подтвержденным диагнозом гліобластомы (Grade