

СИСТЕМИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОМЕНЕВОЇ ТА ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

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

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РАДІОМОДИФІКАТОРІВ

У статті показано ефективні методи хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворих на місцевопоширені форми раку грудної залози (МПРГЗ) з використанням радіомодифікуючих засобів (фторафур і комплекс мікроелементів) під час проведення променевого лікування. Курс ХПТ за радикальною програмою проведено 106 хворим на МПРГЗ. Усі хворі на 1-у етапі лікування отримували 4 курси поліхіміотерапії за схемою FAC. Хворим 1-ї основної групи (34 пацієнтки) курс променевої терапії (ПТ) проводили на тлі цитостатичного препарату фторафур у радіомодифікуючій дозі 1200 мг на добу per os. Пацієнткам 2-ї основної групи (36 хворих) протягом курсу ПТ з метою радіомодифікації призначали комплекс мікроелементів (КМ), що міститься у препараті «Краплі Береш Плюс» у дозі 1 крапля на 1 кг ваги тіла в 3 прийоми per os (у середньому по 20 крапель 3 рази на день) щоденно до початку сеансу опромінення: о 8-й, 11-й та 14-й годині з подальшим проведенням сеансу ПТ з 15-ї до 19-ї години. Хворі контрольної групи (36 хворих) отримували курс ПТ відповідно до стандартів. Наведені дані свідчать про більшу ефективність ХПТ хворих на місцевопоширені форми РГЗ в основних групах, де використовували радіомодифікатори (фторафур та КМ) під час ПТ.

Ключові слова: рак грудної залози, хіміопроменева терапія, радіомодифікація, фторафур, комплекс мікроелементів.

В статье показаны эффективные методы химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных с местнораспространенными формами рака молочной железы (МРРГЖ) с использованием радиомодифицирующих средств (фторафур и комплекс микроэлементов) во время проведения лучевой терапии. Курс ХЛТ по радикальной программе проведен 106 больным с МРРГЖ. Все пациентки на 1-м этапе лечения получали 4 курса полихимиотерапии по схеме FAC. Пациенткам 1-й основной группы (34 больных) курс лучевой терапии (ЛТ) проводили на фоне цитостатического препарата фторафур в радиомодифицирующей дозе 1200 мг в сутки per os. Пациенткам 2-й основной группы (36 больных) в течение курса ЛТ с целью радиомодификации назначали комплекс микроэлементов (КМ), который содержится в препарате «Капли Береш Плюс» в дозе 1 капля на 1 кг массы тела в 3 приема per os (в среднем по 20 капель 3 раза в день) ежедневно до начала сеанса облучения: в 8, 11 и 14 часов с последующим проведением сеанса ЛТ с 15 до 19 часов. Больным контрольной группы (36 больных) курс ЛТ проводили в соответствии со стандартами. Представленные результаты свидетельствуют о большей эффективности ХЛТ больных МРРГЖ в основных группах, где использовали радиомодификаторы (фторафур и КМ) во время ЛТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиолучевая терапия, радиомодификация, фторафур, комплекс микроэлементов.

Investigation of efficiency of chemical-radiation therapy of patients in order to diagnose mammary gland cancer using radio modifiers

The article describes effective methods of chemoradiotherapy of patients with locally advanced forms of breast cancer using radiomodified agents (ftorafur and microelements' complex) during the radiotherapy. 106 breast cancer patients have been conducted the chemoradiotherapy. At the first treatment stage all patients received four courses of polychemotherapy on the modified scheme FAC. Patients of the first main group (34 patients) was conducted radiotherapy on the background of cytostatic agent ftorafur at radiomodifying doses 1200 mg daily per os. Patients of the second main group (36 patients) were put on the complex of microelements — the drops «Beresh Plus' before an irradiation session, in the dose of 1 drop for 1 kg bodyweight three times a day per os (on the average 20 drops triple a day) at 8, 11 and 14 o'clock followed by radiotherapy from 15 till 19 o'clock. Patients of the control group (36 patients) received radiation therapy according to the standards of care. Obtained data indicate more efficacy of chemoradiotherapy of patients with locally advanced forms of breast cancer in the main groups, where radiotherapy was followed by using radiomodified agents (ftorafur and microelements' complex).

Key words: breast cancer, chemoradiotherapy, radiomodification, ftorafur, microelements' complex.

ВСТУП

Використання променевої терапії (ПТ) — одного з основних компонентів лікування РГЗ — обмежується толерантністю навколишніх тканин і відносною радіорезистентністю (РР) місцевопоширених пухлин, зумовленою гетерогенністю їх клітинного складу, насамперед за рахунок перебування злоякісних клітин у різних фазах життєвих циклів (асинхронізація клітинної популяції) [1–3]. Пошук ефективних засобів і методів впливу на поширені форми РГЗ для підвищення ефективності хіміопроменевого лікування хворих і нині залишається перспективним напрямком.

Одним з ефективних шляхів подолання РР пухлини є збільшення радіочутливості (РЧ) її клітин за рахунок використання радіомодифікаторів. Цікавими є модифікатори, здатні впливати на РЧ злоякісних клітин залежно від фази мітотичного циклу, у якій ці клітини перебувають під час опромінення. Регулювання розподілу клітин за фазами мітотичного циклу (синхронізація) — один із поширених методів впливу на РЧ клітин злоякісного новоутвору [1]. Численними дослідженнями *in vitro* та *in vivo* доведено радіосенсибілізуючу дію флуороурацилу (5-FU) — цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду — за рахунок значно більшого поглинання урацилу пухлинними клітинами порівняно з нормальним шляхом непрямого пригнічення тимідинсинтетази (ТС). Протипухлинна дія препарату 5-FU на клітини виявляється в резистентній S-фазі їх життєвого циклу і призводить до переходу більшості злоякісних клітин у наступну, радіочутливу фазу циклу — мітоз. Сучасний препарат фторпіримідинового ряду фторафур (тегафур), синтезований для орального використання, дозволяє створювати й підтримувати таку концентрацію 5-FU у плазмі крові, як у разі внутрішньовенних (в/в) пролонгованих інфузіях, запобігаючи розвитку гематологічних ускладнень, пов'язаних з тривалими в/в уведеннями. Максимальна концентрація препарату в крові досягається протягом 4–6 годин після прийому. Особливістю фторафору є активація його метаболітів безпосередньо в пухлинній тканині, яка має для цього фермент — тимідинфосфорилазу (ТФ). Фторафур стає активним агентом тільки після ферментного каскаду перетворень *in vivo* і характеризується селективністю цитотоксичної дії шляхом вибіркової активації ферменту ТФ у злоякісних клітинах, що дозволяє підтримувати постійний рівень 5-FU у пухлині, на відміну від інших тканин, і забезпечує мінімізацію загальних побічних ефектів, сприяє досягненню радіомодифікуючого ефекту шляхом синхронізації клітинного циклу на найбільш радіочутливі фази [4, 5].

Відповідно до закону Бергоньє–Трибондо, найбільш значній цитостатичній дії ПТ піддаються активно проліферуючі злоякісні клітини, тому препарати-радіомодифікатори, здатні модулювати кінетику репопуляції клітин пухлини, залучають до проліферативного процесу клітини, що перебувають у стані спокою, тобто переводять їх у більш радіочутливу фазу життєвого циклу — фазу мітозу, підвищують її РЧ [1, 3]. Одним із таких фармакологічних препаратів є «Краплі Береш Плюс®» (Угорщина) — водний розчин певного

співвідношення комплексу мікроелементів (КМ), зокрема неорганічних іонів, з'єднаних координаційними зв'язками з органічними молекулами-носіями, які підвищують усмоктування елементів та їх надходження до клітини (табл. 1). Результатами попередніх клінічних досліджень, а також експериментальними даними підтверджено імуностимулюючий і радіомодифікуючий вплив даного КМ в організмі пухлиноносія, що підвищує ефективність ПТ [6]. Водночас у зв'язку з відсутністю прямої цитотоксичної дії мікроелементів їх самостійне застосування в онкології неефективне. Слід звернути увагу, що зазначений КМ варто призначати хворим на злоякісні новоутвори тільки під час проведення цитостатичної терапії для підвищення РЧ клітин пухлини і протипухлинної резистентності організму. Доведено, що у фізіологічних концентраціях даний КМ здатний активувати різні метаболічні реакції, підвищувати проліферативний потенціал клітин у певному часовому інтервалі (через 26–28 год) і, відповідно до закону Бергоньє–Трибондо, викликати ефект радіосенсибілізації [6] під час дії на пухлину адекватних доз іонізуючого опромінювання.

Таблиця 1

Склад препарату «Краплі Береш Плюс®»

НЕОРГАНІЧНІ РЕЧОВИНИ, МГ/МЛ				ОРГАНІЧНІ РЕЧОВИНИ, МГ/МЛ	
Fe	2,0	V	0,12	Гліцерин	6,0
Zn	1,0	Ni	0,11	Натрію едетат	2,4
Mg	0,4	B	0,10	Гліцин	2,3
Mn	0,31	F	0,09	L – (+) — Виннокам'яна кислота	1,6
Cu	0,25	Co	0,025	Бурштинова кислота	0,5
Mo	0,19			L – (+) — Аскорбінова кислота	0,3

Мета роботи: вивчити ефективність використання радіомодифікаторів (препарат Фторафур і комплекс мікроелементів) під час хіміопроменевого лікування хворих на місцевопоширені форми РГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2000–2013 рр. у Національному інституті раку 106 хворим на РГЗ IIIA–IIIB стадії поширеності пухлинного процесу, які мали протипоказання до проведення хірургічного лікування, проведено курс хіміопроменевої терапії (ХПТ) за радикальною програмою. Хворі були розподілені на 2 основні та контрольну групи. *1-шу основну групу* склали 34 хворих на МП РГЗ ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$), які отримували 4 курси ПХТ за схемою ФАС і курс дистанційної променевої терапії (ДПТ) на тлі препарату Фторафур з метою радіомодифікації в дозі 1200 мг на добу (800 мг зранку і 400 мг увечері) *per os* щоденно, крім одного вихідного дня (субота). Сумарна доза препарату за курс променевого лікування становила 42000 мг. Протягом двотижневої перерви між етапами ДПТ пацієнтки Фторафур не приймали. До *2-ї основної групи* включено 36 хворих на МП РГЗ ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$), які отримували 4 курси ПХТ за схемою ФАС і курс ДПТ на тлі КМ, який міститься у препараті «Краплі Береш Плюс®» (архівний матеріал інституту). З метою радіомодифікації КМ призначали за одну добу (24–28 годин) до початку і протягом усього курсу ДПТ у дозі 1 крапля на 1 кг ваги тіла у 3 прийоми *per os* (у середньому по 20

крапель 3 рази на день), під час або одразу після приймання їжі щоденно, крім одного вихідного дня (субота). Для досягнення радіомодифікуючого ефекту КМ застосовували до початку сеансу опромінення: 0 8-й, 11-й та 14-й години з подальшим проведенням сеансу ДПТ з 15-ї до 19-ї години. Протягом двотижневої перерви між етапами ДПТ пацієнтки КМ не приймали. Сумарна доза препарату за курс променевого лікування становила 90–100 мл. 3-ю, контрольну, групу склали 36 хворих на МП РГЗ ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$), які проходили курс лікування згідно зі стандартами: 4 курси ПХТ за схемою ФАС і курс ДПТ. Основні та контрольна групи були схожі між собою за характеристиками, які впливають на прогноз захворювання. Після закінчення курсу ХПТ хворим усіх груп, залежно від менопаузального статусу, було призначено ендокринну терапію.

Середній вік хворих 1-ї групи становив $62,6 \pm 1,7$ (від 49 до 72) років, 2-ї — $63,4 \pm 1,5$ (від 52 до 73) років, 3-ї — $61,8 \pm 1,5$ (від 50 до 71) року. У всіх хворих була цитологічно або гістологічно верифікована аденокарцинома різного ступеня диференціювання (здебільшого помірно диференційована).

За відсутності протипоказань лікування хворих усіх груп починали з проведення 4 курсів ПХТ в/в крапельно за схемою ФАС (5-фторурацил 600 мг/м^2 , доксорубіцин 60 мг/м^2 , циклофосфамід 600 мг/м^2 в 1-у добу). Інтервал між циклами складав 21 добу. ДПТ проводили згідно з радикальною програмою на гамма-терапевтичному апараті ТЕРАТРОН за стандартною розщепленою методикою: разова осередкова доза (РОД) на грудну залозу і шляхи регіонарного лімфовідтоку становила $2,0\text{--}2,2 \text{ Гр}$ 5 разів на тиждень, сумарна осередкова доза (СОД) на шляхи регіонарного лімфовідтоку $40\text{--}44 \text{ Гр}$ (за I етап), на грудну залозу — $60\text{--}64 \text{ Гр}$ за два етапи з перервою 14 діб.

Ефективність запропонованих методів радіомодифікації оцінювали згідно з регресією пухлини з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметра утвору-мішені, зменшення васкуляризації та розмірів регіонарних лімфатичних вузлів, (за даними клінічних та інструментальних методів — мамографічного і комплексного ультразвукового дослідження в режимах енергетичного та імпульсного доплерівського картування, а також наявності/відсутності токсичних проявів лікування. Токсичність лікування оцінювали за шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту раку (CTC NCI) згідно з рекомендаціями EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хіміопроменеве лікування хворих усіх груп переносило задовільно, прояви загальної токсичності не перевищували II ступеня. Протягом курсу ДПТ у всіх пацієнток спостерігали тенденцію до помірного зниження лейкоцитів з мінімальним їх значенням ($2,0 \times 10^9/\text{л}$) у 1-й основній групі. Лейкопенію II ступеня у 1-й основній групі відзначено у 12 ($35,3 \pm 8,3\%$) пацієнток, а в 2-й основній та контрольній групах — у 7 ($19,4 \pm 6,7\%$) хворих.

Застосування радіомодифікаторів під час ПТ у пацієнток основних груп не призводило до розвитку значущої анемії й тромбоцитопенії (не вище I ступеня токсичності). Токсичні прояви з боку гепатобіліарної системи (підвищення за межі норми рівня загального білірубіну, печінкових ферментів — АлАТ, АсАТ, а також лужної фосфатази) у 10 ($29,4 \pm 7,9\%$) хворих 1-ї основної групи та 8 ($22,2 \pm 7,0\%$) пацієнток 3-ї, контрольної, групи не перевищували II ступеня гепатотоксичності за критеріями EORTC/RTOG. Призначення хворим гепатотропних препаратів (Есенціале по 2 капсули 3 рази на добу) сприяло відновленню рівня цих показників до верхньої межі норми.

Застосування радіомодифікаторів у хворих 1-ї та 2-ї основних груп не призвело до підвищення частоти і тяжкості променевих дерматитів: на тлі проведення профілактичних місцевих заходів реєстрували здебільшого катаральні дерматити (I–II ступеня).

Безпосередній ефект ХПТ (регресія та зменшення васкуляризації в пухлині та лімфатичних вузлах, зменшення набряку шкіри), згідно з даними моніторингових досліджень, був більш вираженим у хворих основних груп, де застосовували Фторафур і КМ як радіомодифікатори під час проведення ПТ: сумарний позитивний ефект лікування (сума повної та часткової регресії пухлини) помічене у 28 ($82,3 \pm 6,6\%$) з 34 хворих 1-ї основної групи та 28 ($77,8 \pm 7,0\%$) з 36 хворих 2-ї основної групи, а в 3-й, контрольній, групі — у 23 ($63,9 \pm 8,1\%$) з 36 пацієнток. Випадків прогресування захворювання під час курсу ХПТ не спостерігали в жодному випадку.

ВИСНОВКИ

Використання Фторафур і КМ як радіомодифікаторів у хворих на МП РГЗ підвищує безпосередню ефективність (повну й часткову регресію пухлин) ХПТ і не збільшує її токсичного впливу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барановська Л. М. Роль комплексу мікроелементів у підвищенні ефективності променевої терапії місцевопоширених форм раку молочної залози: експериментальне та клінічне дослідження: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Лідія Михайлівна Барановська. — К., 2006. — 179 с.
2. Гродзинський Д. М. Радіобіологія. — К.: Либідь, 2000. — 447 с.
3. Іванкова В. С. Проблеми резистентності пухлин у радіаційній онкології (клінічні та радіобіологічні аспекти): наук. видання / В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна. — К.: Здоров'я, 2012. — 192 с.
4. Семеняк О. Ю. Реакция непролиферирующих опухолевых клеток на облучение / О. Ю. Семеняк, И. Г. Серебряков, Г. С. Календо // Радиобиология. — 1988. — Т. 28. — Вып. 2. — С. 184–186.
5. Фторафур — первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака / Л. В. Манзюк, Н. И. Преводчикова, В. А. Горбунова [и др.] // Современная онкология. — 2001. — Т. 3. — № 4. — С. 1–5.
6. Фторафур — эффективность, проверенная временем: итоги новых исследований / Н. Г. Семикоз, А. И. Ладур, И. В. Колосов // Клиническая онкология. — 2011. — № 3 (3). — С. 21–23.