

**Ключові слова:** рак молочної залози, терморадіотерапія, ефективність лікування, виживаність хворих.

# ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**Резюме.** Проведено порівняльну оцінку різних режимів променевої терапії при лікуванні 227 хворих на рак молочної залози. Проаналізовані віддалені (15-річні) результати неоад'ювантного застосування терморадіотерапії та традиційної дрібнофракційної променевої терапії. Встановлено, що застосування гіпертермії як радіосенсибілізатора при крупнофракційному опроміненні дозволяє зменшити вираженість променевих ускладнень, скоротити строки до радикальної операції, підвищує майже на 20,0% виживаність хворих.

Результати суто хірургічного лікування місцево-поширених форм раку молочної залози (РМЗ) завжди були маловтішні [3]. На сучасному етапі розвитку клінічної онкології загально визнане комплексне лікування, що включає передопераційну (неоад'ювантну) протипухлинну терапію, спрямовану на зменшення розмірів первинної пухлини, що дозволяє виконати радикальну операцію, створити умови для підвищення девіталізації пухлинних клітин та запобігти дисемінації останніх [3, 4]. Використання неоад'ювантної променевої терапії (НПТ) призводить до летальних пошкоджень ракових клітин первинної пухлини та її метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, підвищує умови аблястики під час операції [2, 4]. Але час досягнення протипухлинного ефекту при проведенні НПТ за звичайними методиками опромінення (РВД 2–2,5 Гр) є досить тривалим, що може негативно вплинути на віддалені результати лікування; можлива і селекція радіорезистентних пухлинних клітин. Тому задача даного дослідження — підвищення ефективності НПТ на фоні скорочення строків її проведення (за даними матеріалів 9-ї Міжнародної конференції у Сен-Галлені, цей напрямок зараз — пріоритетний) [1]. Шляхи вирішення цієї задачі ми бачили, з одного боку, у підвищенні разової осередкової дози опромінення та зменшенні тривалості проведення курсу передопераційного лікування, з іншого — у посиленні девіталізуючого ефекту НПТ застосуванням засобів радіосенсибілізації (зокрема локальної гіпертермії (ГТ)).

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою вивчення ефективності різних режимів НАПТ та застосування радіосенсибілізаторів, проаналізовані результати лікування 227 хворих на РМЗ (вузлові форми) при T2-3N1-2M0 з гістологічним діагнозом — інфільтруюча аденокарцинома молочної залози. Хворих з іншими гістологічними формами РМЗ у дослідження не включали. Залежно від схем і методів лікування хворих поділено на групи (табл. 1).

Таблиця 1

Схеми лікування хворих на РМЗ з використанням НПТ

Схеми лікування	Кількість хворих
ПТ (дрібні фракції, СВД 40–45 Гр) + О	64
ПТ (крупні фракції, СВД 21–25 Гр) + О	33
ТРТ (ГТ + ПТ крупні фракції, СВД 21–25 Гр) + О	74
ТРТ (ПТ крупні фракції, СВД 21–25 Гр + ГТ) + О	16
Контроль (О без ПТ)	40
Всього	227

О — оперативне лікування, ТРТ — терморадіотерапія.

1-шу групу становили 59 хворих, яким до операції була проведена ПТ за традиційною методикою фракціонування дози (СВД 40–45 Гр — на молочну залозу та 36–40 Гр — на регіонарні зони). 33 хворим проведена ПТ за методикою крупного фракціонування дози (СВД 21–25 Гр) (2-га група). 90 хворим у передопераційний період проведена терморадіотерапія (ТРТ) з мінімальними інтервалами між сеансами. Для посилення протипухлинного ефекту короткострокових курсів ПТ ми вивчали можливості застосування ГТ перед та після опромінення за інтенсивною методикою. 74 хворим (3-тя група) проведено локальну ГТ перед сеансом ПТ. 16 хворим ГТ проведена після сеансу ПТ (4-та група). Контроль результатів лікування — 5-та група (40 хворих), де ПТ до операції не проводили зовсім. Деякою мірою 1-шу та 2-гу групи хворих, яким проведено ізольовану передопераційну ПТ, можна також вважати контрольними до груп хворих, яким проведено ТРТ. Особливо це стосується оцінки ускладнень після лікування та оцінки лікувального патоморфозу, який досліджували з метою визначення пошкоджувальної дії ПТ на фоні ГТ. Безпосередні результати проведеного лікування оцінювали як клінічно, так і шляхом вивчення патоморфозу пухлин у операційному матеріалі.

Комплексне лікування хворих на місцево-поширений РМЗ із використанням передопераційної ПТ на фоні радіосенсибілізаторів почали застосовувати у відділі пухлин молочної залози Інституту онкології АМН України з 1989 р. Проведені у ті

роки радіобіологічні дослідження в експерименті показали переваги проведення ТРТ і після періоду нетривалих пошуків у 1991–1992 рр. сформувалася остаточна методика лікування хворих на РМЗ [5, 6, 7]. Дистанційну ПТ проводили у радіологічному відділенні Інституту онкології АМН України. Способом опромінення була обрана телегаматерапія на кобальтовій ( $Co^{60}$ ) установці (гамакамера — апарат «Рокус»). Підведення максимальної терапевтичної дози планували на ділянку молочної залози з захопленням навколишніх полів шириною у 2 см. ПТ за методом класичного фракціонування проводили у статичному режимі дрібними фракціями з двох зустрічних полів щодня 5 разів на тиждень. Разова вогнищева доза (РВД) становила 2,5 Гр, СВД — 40–45 Гр. Оперативне втручання виконували через 3 тиж після закінчення ПТ. Така відстрочка забезпечувала практичне значення гострих променевих реакцій, а також являла собою часову експозицію, необхідну для реалізації безпосереднього пухлинорезорбтивного ефекту. ПТ за інтенсивним методом проводили крупними фракціями щоденно 3–4 сеанса. РВД — 6–7 Гр, СВД — 21–25 Гр (апарат «Рокус»). Через 24–48 год після закінчення ПТ проводили радикальну операцію.

У своїх дослідженнях ми застосовували локальну ГТзасновану на надвисокочастотному електромагнітному нагріванні (НВЧ-гіпертермія). Для радіосенсибілізації та підсилення протипухлинного ефекту короткострокових курсів опромінення перед (або після) кожним сеансом ПТ проводили сеанс НВЧ-ГТ з прогріванням пухлинного конгломерату до 43–44 °С. Джерело термічного впливу — серійні терапевтичні НВЧ-апарати «Волна-2» та «Яхта-3». Обидві установки генерують електромагнітне випромінювання частотою 915 МГц і укомплектовані терапевтичними випромінювачами для зовнішнього і внутрішнього нагрівання, а також системами термометрії. Температуру у тканині вимірювали за допомогою гольчатих датчиків до апаратів. Активна площа НВЧ-аплікатора перебільшувала розміри пухлини на 2 см. Тривалість сеансу ГТ — 60 хв. Через 24–48 год після закінчення ТРТ проводили операцію — радикальну мастектомію за відомими методиками (Пейті, Маддена, Холстеда).

Післяопераційне лікування проводили за традиційними схемами ад'ювантної протипухлинної терапії залежно від ступеня поширеності РМЗ.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При використанні інтенсивних методик ПТ на фоні ГТ хворих оперували через 24–48 год після закінчення ТРТ, тому макроскопічного зменшення пухлини та регіонарних метастазів не відзначали. Для визначення ефективності лікування, увагу приділяли вивченню перебігу післяопераційного періоду, лікувального патоморфозу та віддалених результатів.

Переносимість лікування — задовільна. Ніяких виражених побічних ефектів і ускладнень, пов'язаних з проведенням ТРТ, не відзначали. Слід зазначити, що у 11 хворих, які отримували ТРТ, зафіксовано до операції збільшення рухливості пухлин відносно тканин молочної залози.

Практично у всіх хворих при інтенсивній ПТ відзначали незначну ГТ, а також набряк шкіри та тканини молочної залози у термін до 24 год після закінчення курсу, що обмежувались краями поля опромінення. У 2 хворих у першу добу після ТРТ відзначено підвищення загальної температури тіла до 37–38 °С. Ці зміни ні в жодній хворій не перешкодили хірургічному методу лікування. Розріз шкіри проводили за межами поля опромінення, яке добре відрізнялось за візуальними ознаками від неопромінених тканин.

Передопераційна ТРТ не виявляла негативного впливу на стан хворих після операції та на загоювання післяопераційних ран. Місцевих і загальних ускладнень не зафіксовано. При дослідженні стану серцево-судинної системи у жодній із жінок досліджуваних груп не відзначали будь-яких визначених змін пульсу, артеріального тиску, електрокардіограми та і т. д., навіть за умов лівостороннього розташування пухлини. Результати дослідження показників систем дихання та виділення у процесі застосування ТРТ вказували, що ГТ не впливала на показники життєво важливих органів та систем. Слід зазначити, що при зменшенні тривалості сеансів ПТ та її сумарної дози значно зменшилась кількість променевих плекситів та індуративних набряків з порушенням функції верхньої кінцівки, протягом 3 років не відзначали розвиток променевих фіброзів, пневмосклерозів.

При застосуванні ПТ у традиційному режимі (безпосередні результати вивчали у 64 хворих) у 15 (25,4 %) хворих наявне довготривале загоювання післяопераційної рани (спричинене серомами у паховій ділянці — 11 (18,6 %) та нагноєнням післяопераційної рани у 4 (6,8%) хворих). До недоліків тривалої передопераційної ПТ відносили також підвищення частоти післяопераційних лімфостазів на боці опромінення до 16,9% (у групах з інтенсивним опроміненням — 6,1%) та розвиток лейкопенії. Після закінчення курсу НПТ за методикою дрібного фракціонування лейкопенію I ступеня виявляли у 12 (20,3%) хворих, II ступеня — у 4 (6,7%). Пригнічення гемопоезу після сеансів ТРТ не відзначали. Тривалість передопераційного періоду зменшилась з 1,5 міс (при традиційній ПТ) до 5 діб (при ТРТ).

Проаналізована на морфологічному рівні ефективність застосування коротких курсів опромінення з використанням крупних фракцій у 33 хворих та ТРТ — у 37 хворих. Гістологічні та морфометричні дослідження проводили під керівництвом проф. К.О. Галахіна. Дані зіставлені з морфометричними результатами проведення ПТ ізольовано за методикою дрібних фракцій у 31 хворій. Виявлено, що після проведення ПТ за традиційною

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

методикою, середня об'ємна частка життєздатної пухлинної паренхіми (ОЧЖПП) становила 39,4, при застосуванні ПТ у режимі крупних фракцій — 47,5%; у контролі (без передопераційної ПТ) ОЧЖПП була достовірно ( $p < 0,05$ ) вищою — 78,6% (табл. 2). При вивченні показників лікувального патоморфозу у пухлині після проведення ТРТ виявили, що найкращі результати отримані в 3-й групі, де ГТ проводили перед ПТ: ОЧЖПП — 24,8%. При проведенні спочатку сеансу ПТ, а потім ГТ, ОЧЖПП становила 42,9% ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2). Враховуючи ці результати у подальшому дослідженні ГТ завжди проводили перед сеансом ПТ.

Таблиця 2

Групи хворих	n	ОЧЖПП (M ± m, %)	p
1-ша	31	39,4 ± 2,9	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} > 0,1$ $p_{1-5} < 0,05$
2-га	33	47,5 ± 3,6	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,1$ $p_{2-5} < 0,05$
3-тя	37	24,8 ± 1,4	$p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,1$
4-та	16	42,9 ± 5,7	$p_{4-5} < 0,05$
5-та	40	78,6 ± 7,7	

Таким чином, результати морфометричних досліджень свідчать, що ТРТ (ГТ + ПТ) має значний суттєвий девіталізуючий вплив на РМЗ. Використання однієї ПТ також приводить до вірогідного зменшення життєздатності ракових клітин, але моно-ПТ менш ефективна порівняно з ТРТ, а період лікування за традиційним режимом ПТ — значно більший. Дані, приведені у табл. 2 також показують, що ефективність при використанні ГТ перед ПТ істотно підвищилась, що дозволяє стверджувати про наявність радіосенсибілізуючого ефекту. При використанні ГТ після ПТ показники лікувального патоморфозу майже не відрізнялися від показників моно-ПТ у традиційному режимі (ОЧЖПП — 42,9 та 39,4% відповідно), тому ми вважаємо схему використання ГТ після ПТ недоцільною.

Гістологічними дослідженнями виявлено також, що під впливом ТРТ змінювався клітинний склад строми: реакція сегментоядерних гранулоцитів при пригніченій фібробластичній реакції змінювалася на лимфоїдну; масивні лімфоцитарні у вогнищах фібриноїдного некрозу підтвержували присутність у цих ділянках білків пухлин, що руйнуються, а також денатураційних змін у ДНК, розривів водневих зв'язків.

Після отримання позитивних безпосередніх результатів проведення ТРТ короткими інтенсивними курсами у доопераційний період, нас зацікавив метод ПТ, що дозволяв до мінімуму скоротити тривалість передопераційного лікування. Мова йде про одноразове крупнофракційне опромінення у дозі до 13 Гр на молочну залозу і до 10 Гр — на пахову зону. Дослідження у цьому напрямку базувалися на даних літератури про те, що одноразове опромінення у дозі 13 Гр забезпечує виникнення летальних

ушкоджень в 95,0–99,5% оксигенованих пухлинних клітин, і в 75,0–90,0% аноксигенованих, тобто дає дуже високий ефект [8]. Тривалість доопераційного лікування скорочувалася при даному методі до мінімуму. Для підвищення частоти летальних ушкоджень в аноксигенованих пухлинних клітинах перед опроміненням проводили сеанс ГТ. Операцію виконували на другий день після ТРТ. У групу увійшло 9 хворих, сеанс ПТ було проведено одноразово з попереднім прогріванням пухлини протягом 60 хв. При морфометричному дослідженні ОЧЖПП становила ( $42,6 \pm 6,9\%$ ); тобто була майже такою, як при проведенні тільки ПТ у довготривалому режимі. Водночас результат був гіршим ( $p = 0,05$ ) ніж при проведенні ТРТ (СВД дозі 21–25 Гр). Слід зазначити, що однократне крупнофракційне опромінення разом з ГТ добре переносилось хворими. У жодному випадку не відзначали ускладнень ні з боку загального стану хворих, ні у період загоювання після операційних ран. Умови операції після одноразового впливу ТРТ не відрізнялися від умов на неопроміненні тканинах.

З метою визначення ефективності передопераційної ТРТ проаналізували віддалені результати лікування. Результати зіставляли з групою хворих, які лікувалися за традиційною методикою дрібнофракціонування дози. Спостереження проводили протягом 15 років, тому важливе значення мав вік хворих. Розподіл хворих обох груп за віком представлений у табл. 3.

Таблиця 3

Розподіл хворих на РМЗ, які отримали ТРТ та ПТ, за віком

Доопераційне лікування	Кількість хворих	Вік, роки		
		M ± m	Min	Max
ТРТ	74	52,61 ± 1,15	34	72
ПТ	64	52,08 ± 1,32	31	72

Середній вік і діапазон вікових коливань в обох групах були майже однаковими. Після 10 років спостереження хворі у групі із застосуванням ТРТ частіше помирили не від прогресування процесу, а від інших захворювань. На рисунку представлені дані розподілу хворих, які отримали ТРТ та ПТ, за роками спостереження.

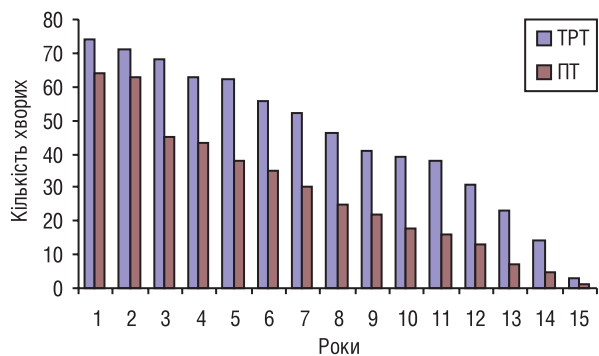


Рисунок. Розподіл хворих на РМЗ, які були живі, за роками спостереження

При аналізі результатів лікування (табл. 4) виявлено, що у перші 2 роки показники виживаності майже не відрізнялися, хоча існує тенденція до їх підвищення у групі з традиційною ПТ.

Таблиця 4

Загальна виживаність (%) хворих на РМЗ залежно від застосованих методів передопераційного лікування

Роки	ТРТ	ПТ
1	100,0 ± 0	100,0 ± 0
2	95,95 ± 2,29	98,44 ± 1,55
3	93,22 ± 2,93	68,94 ± 4,35
4	86,37 ± 4,01	67,19 ± 5,87
5	85,00 ± 4,17	59,38 ± 6,14
6	76,77 ± 4,94	54,69 ± 6,22
7	71,29 ± 5,29	46,88 ± 6,24
8	63,06 ± 5,65	39,06 ± 6,10
9	56,21 ± 5,81	34,38 ± 5,94
10	53,47 ± 5,84	28,13 ± 5,62
11	52,10 ± 5,85	25,00 ± 5,41
12	42,50 ± 5,79	20,31 ± 5,03
13	31,53 ± 5,44	10,94 ± 3,90
14	19,19 ± 4,61	7,81 ± 3,35
15	4,11 ± 2,33	1,56 ± 1,55

Починаючи з 3-річного спостереження, виживаність хворих значно краща у групі із застосуванням ТРТ. З 3-річного до 13-річного часового інтервалу спостереження, загальна виживаність у групі з ТРТ вища на 20–25%, що ще раз підтверджує цінність ГТ як радіосенсибілізатора та доцільність проведення ПТ у режимі крупних фракцій на фоні ГТ.

Таким чином, впровадження у комплексне лікування хворих на РМЗ метода ТРТ дозволило без ризику виникнення променевих ускладнень до мінімуму скоротити тривалість передопераційної ПТ та зменшити дозу опромінення не тільки без зниження протипухлинного ефекту, а й з підвищенням віддалених результатів лікування більш ніж на 20%. Неускладнений післяопераційний період, дані морфологічного дослідження, позитивні безпосередні та віддалені результати лікування свідчать про високу ефективність протипухлинної дії ТРТ, що дозволяє рекомендувати її впровадження у практику лікування хворих на РМЗ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Veronesi U. Changing Therapeutics in Breast Cancer. 9<sup>th</sup> International Conference. 2005; 14 (Suppl.1): S1.
2. Коноплянников АГ, Саенко АС. Проблема радиочувствительности и радиорезистентности злокачественных опухолей. Матер 5 Рос онкол конфер, Москва, 27–29 ноября 2001 г. Москва, 2001: 15–8.
3. Семиглазов ВФ. Соотношение хирургического и системного лечения рака молочной железы. Вопр онкологии 2002; 48 (4/5): 505–7.

4. Бильнский БТ, Шпарик ЯВ. Рак молочной железы. В: Справочник по онкологии / Под ред СА Шалимова, ЮА Григневича, ДВ Мясоедова/ Київ: Здоров'я, 2000: 351–66.

5. Барабой ВА, Зінченко ВА, Скляр СЮ та ін. Цитокінетичні критерії оцінки ефективності комбінованої термомпроменевої терапії злоякісних новоутворень. Інформаційні листи по проблемах «Злоякісні новоутворення» та «Медицина радіологія». Київ, 1993: 20–2.

6. Барабой ВА, Зінченко ВА, Скляр СЮ та ін. Експериментальне обґрунтування і клінічна апробація оптимізованих схем терморадіаційної терапії (ТРТ) раку молочної залози, легень та ротової порожнини. Обоснование комплексных методов лечения злокачественных опухолей основных локализаций: Матер науч-практ конф онкол Украины, Керчь, 17–18 июня 1993 г. Киев, 1993. 53–5.

7. Tarutinov VI, Sklyar SY, Galahin KA. Hyperthermia in complex treatment of breast cancer patients // 18<sup>th</sup> international symposium on clinical Hyperthermia (18<sup>th</sup> SCH): Abstract Book. Kiev, 1995: 21–4.

8. Даценко ВС. Эволюция методик предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы. Вопр онкологии 1990; 36 (12): 1448–54.

## DIRECTIONS FOR ENHANCEMENT OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY EFFICACY DURING COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

S. Yu. Sklyar

**Summary.** Comparative evaluation of different radiotherapy conditions during treatment of 227 patients with breast cancer was conducted. Long-term results (after 15 years) of neoadjuvant thermoradiotherapy and traditional small-fractional radiotherapy were analyzed. It was determined that application of hyperthermia as radiosensitizer during large-fractional irradiation allows to decrease radiation induced complications, to cut period before radical surgery, to increase almost on 20.0% patients survivability.

**Key Words:** breast cancer, thermoradiotherapy, efficacy treatment, patients survivability.

### Адреса для листування:

Скляр С.Ю.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Інституту онкології АМН України,

відділення пухлин молочної залози