

Резюме. Незадовільні результати лікування хворих на рак голови та шиї привели вчених до розробки нових схем хіміопроменевої терапії (ХПТ) із використанням нетрадиційних режимів фракціонування дози опромінення. Описано технологію променевої терапії (ПТ) у режимі нетрадиційного фракціонування дози опромінення, а також вивчено переносимість методу і проаналізовано безпосередні результати лікування. Перші досліди хрономодульованої конформної ХПТ з використанням режиму гіпофракціонування порівнювали з даними стандартної ПТ. Безпосередні результати конформної хрономодульованої ПТ у режимі гіпофракціонування з модифікацією 5-фторурацилом виявилися значно кращими порівняно з ПТ у режимі традиційного фракціонування. Розроблений метод не посилює частоти тяжких гострих променевих реакцій з боку слизової оболонки орофарингеальної ділянки та хрящів гортані.

Ключові слова: пухлини голови та шиї, хіміопроменева терапія, режим гіпофракціонування.

Summary. Poor results of head and neck tumors management have led scientists to working out of new schemes chemotherapy used simultaneously with altered fractionated radiotherapy. The study described technology of altered fractionated radiotherapy. The acceptability of method and the treatment short-term results are analysed. First experiences of chronomodulated conformal chemoradiotherapy for head and neck tumors with the use of hypofractionation mode were compared with those of standard RT. Immediate results of conformal chronomodulated radiation therapy in the mode of hypofractionation with the modification of 5-fluorouracil significantly higher when compared with RT in traditional fractionation mode. The original method of conformal chronomodulated radiation therapy in the mode of hypofractionation with the modification of 5-fluorouracil did not cause increase of incidence of severe radiation reactions in the mucous membrane of the oropharyngeal area and laryngeal cartilages.

Keywords: head and neck tumors, chemoradiation therapy, mode of hypofractionation.

О. М. ІВАНКОВА, В. С. ІВАНКОВА, І. І. СМОЛАНКА, О. Ф. ЛІГІРДА, О. І. КОСТРИБА

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОРАДІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ПЕРВИННО-НЕОПЕРАБЕЛЬНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

IMPROVING EFFICIENCY OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY OF PRIMARY INOPERABLE BREAST CANCER IN ELDERLY PATIENTS

Рак грудної залози (РГЗ) протягом останніх років займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок практично в усіх економічно розвинутих країнах світу і залишається найактуальнішою проблемою сучасної клінічної онкології. Тенденція до поширення захворюваності та смертності від даної патології, незважаючи на використання мамографічного скринінгу та сучасних методів лікування, потребує нових підходів до вирішення цієї важливої проблеми [1, 4].

В Україні абсолютна щорічна кількість жінок, що захворіли на РГЗ, перевищує 17 тисяч, кількість тих, хто помер, складає від 7500 до 8000. За останні 5 років в країні на рак грудної залози захворіло понад 82 тис. жінок, померло понад 38 тис. За даними Національного канцер-реєстру, у 2012 р. захворюваність на РГЗ в Україні склала 72,5 а смертність — 32,2 випадку на 100 тис. жіночого населення. Хоча в ранній діагностиці РГЗ відзначаються певні успіхи, у понад 20 % хворих на момент встановлення діагнозу реєструють місцево-поширені форми раку грудної

залози (МП РГЗ), які часто є первинно неоперабельними. До МП РГЗ відносять пухлини грудної залози розміром > 5 см; пухлини менших розмірів, які займають більшу частину залози (при малому її розмірі) або пухлини будь-яких розмірів, що поширюються на шкіру, грудну стінку, наявність метастатичного ураження іпсилатеральних надключичних та підключичних лімфатичних вузлів, аксиллярних метастазів, в тому числі фіксованих до оточуючих структур, або у вигляді конгломератів, набряково-інфільтративну форму. Ця категорія хворих потребує довготривалого лікування, яке складається з передопераційної (неoad'ювантної) терапії, оперативного втручання та післяопераційної (ад'ювантної) протипухлинної терапії. Показники 5-річної виживаності при МП РГЗ коливаються від 27 до 60 % і залежать більшою мірою від ступеня первинного розповсюдження пухлинного процесу та адекватності проведеної протипухлинної терапії. Передопераційна протипухлинна терапія, що використовується на першому етапі лікування, дозволяє створити умови для можливості виконання радикального оперативного втручання. Однак поширені форми РГЗ часто виявляються резистентними

© О. М. Іванкова, В. С. Іванкова, І. І. Смоланка,
О. Ф. Лігірда, О. І. Костриба, 2015

до стандартних методик лікування і потребують особливого підходу до терапії [5, 7, 9, 11, 12].

У багатьох країнах світу швидко збільшується тривалість життя населення і разом з тим росте захворюваність на рак у людей похилого віку. Згідно з класифікацією, прийнятою Європейським бюро ВООЗ (Київ, 1963 р.), вік 60–74 роки вважається похилим, 75–89 років — старечим, а люди віком понад 90 років вважаються довгожителами. Загальний стан здоров'я хворих похилого віку на злоякісні захворювання суттєво відрізняється від стану здоров'я хворих інших вікових груп, що обумовлено, в першу чергу, наявністю супутніх захворювань, які часто стають перешкодою до застосування комплексного лікування в повному обсязі. У зв'язку з цим, передопераційна протипухлинна терапія первинно неоперабельного раку грудної залози у хворих похилого та старечого віку потребує нестандартного та індивідуального підходу [2, 3, 6, 8, 10].

У хворих на місцево-поширені форми раку грудної залози похилого та старечого віку, в яких соматичні хвороби були протипоказанням для проведення передопераційної поліхіміотерапії, а хірургічне лікування на першому етапі лікування було неможливим через місцево поширеність процесу, застосовувалась методика протипухлинного лікування із використанням променевої терапії (ПТ) та хіміопрепаратів фторпіримідинового ряду. Перед початком лікування хворі підлягали загальноклінічному обстеженню, в тому числі для виявлення супутніх захворювань. Крім обов'язкової мамографії, бажаним було застосування комп'ютерної томографії для оцінки стану новоутворення, що підлягає лікуванню та виключення наявності віддалених метастазів.

Під час дослідження проводили спостереження за 53 хворими на місцево-поширений РГЗ (ІІБ–ІІІБ стадій захворювання) віком 65–83 роки. До першої групи (основної) увійшло 27 пацієнок, яким курс дистанційної променевої терапії проводили на фоні прийому цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду. Другій (контрольній) групі — 26 пацієнок — було проведено курс дистанційної променевої терапії за традиційною методикою.

Курс дистанційної променевої терапії (ДПТ) проводився за радикальною програмою — опромінювали грудну залозу (РОД 2 Гр, до СОД 40–45 Гр), пахвинні лімфатичні вузли (РОД 2 Гр, до СОД 40 Гр), парастернальну та надключичну ділянки (РОД 2 Гр, до СОД 40–45 Гр). Курс ДПТ проводили на фоні прийому цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду. Використовували капецитабін у дозі 1000 мг/м² двічі на добу зранку та увечері, який призначали курсами по два тижні з подальшою тижневою перервою або тегафур у дозі 750 мг/м² на добу щоденно впродовж всього курсу променевої терапії (розподіляючи добову дозу на два прийоми) з метою радіомодифікації.

Ефективність хіміопроменевої терапії (ХПТ) у хворих на РГЗ визначали за ступенем регресії пухлини за критеріями RECIST (Response evaluation criteria in solid tumor) та ступенем вираженості лікувального патоморфозу. Моніторинг ефективності лікування

проводили за допомогою клінічних обстежень, сонографічних та мамографічних досліджень у динаміці (до лікування, після першого етапу ХПТ та після її завершення). Дані ультразвукового дослідження (УЗД) та мамографії давали змогу об'єктивно оцінити розміри пухлини та її структуру. Застосування комплексного УЗД у режимах КДК (енергетичного та імпульсного доплерівського картування), надавало додаткову інформацію про стан регіонарних лімфатичних вузлів та особливості васкуляризації пухлини. За ходом дослідження вивчали токсичність протипухлинного лікування при стандартних та модифікованих схемах терапії. Нами проведено спостереження за перебігом захворювання всіх досліджених пацієнок протягом 2 років. Залежно від відсотка відповіді, регресію пухлини оцінювали як повну та часткову. Крім того, оцінювали стабілізацію процесу або його прогресування. Ефект від модифікованої ПТ, згідно з даними моніторингових досліджень, був більш вираженим у групі хворих, де проводили опромінення на фоні фторпіримідинів. У 70,37 % хворих спостерігалась часткова або повна регресія пухлини грудної залози. У пацієнок контрольної групи, де застосовувались традиційні курси ДПТ, показники повної та часткової регресії були значно нижчі (46,15 %).

Таблиця

Безпосередні результати лікування за принципами RECIST

Ступінь регресії	Група				p
	I (основна) (n = 27)		II (контрольна) (n = 26)		
	абс.	%	абс.	%	
Стабілізація	8	29,63 ± 8,79	14	53,85 ± 9,78	p < 0,05
Часткова або повна регресія	19	70,37 ± 8,769	12	46,15 ± 9,78	p < 0,05

Токсичність лікування за розробленою та традиційною схемами оцінювали за критеріями ВООЗ. У хворих обох груп спостерігалось помірне зниження рівня гемоглобіну та короткочасне зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові, що не перевищувало II ступеня токсичності. Випадків тромбоцитопенії не було відмічено. Різниця у змінах показників гемопоезу серед хворих дослідної та контрольної груп не була вірогідною. При продовженні лікування у пацієнтів обох груп збільшувалася кількість проявів анемії та лейкопенії I ступеня, а в деяких випадках — II ступеня, які коригувались застосуванням терапії супроводу. Випадків виявлення анемії та лейкопенії III та IV ступенів тяжкості відмічено не було.

Серед ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту спостерігали нудоту, блювання, діарею, які найчастіше були зафіксовані на початку лікування. Відмічено, що побічні явища не перевищували I ступінь вираженості, після прийому супровідної терапії (ондансетрон, емесет, мотиліум та ін.) ці явища швидко усувалися та негативного впливу на продовження лікування не мали. Порушення функції печінки та нирок

нами зареєстровано не було. Застосування сучасних симптоматичних лікарських засобів при проведенні протипухлинної терапії знизило глибину та тривалість токсичних ускладнень, що значно покращило загальний стан хворих на РГЗ та дозволило провести комплексне лікування в повному обсязі, без обмеження термінів.

Таким чином, передопераційна протипухлинна терапія первинно неоперабельного раку грудної залози у хворих похилого та старечого віку, в зв'язку з високою частотою супутньої патології, потребує нестандартного та індивідуального підходу.

Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на місцево-поширений та первинно-неоперабельний рак грудної залози можливе за умови поєднаного використання променевої терапії з фторпіримідинами, які, посилюючи деструктивні процеси у пухлині, взаємно доповнюють один одного, що приводить до достовірного збільшення відсотку регресій.

Додаткове введення в схему протипухлинної терапії фторпіримідинів веде до покращення результатів лікування, не підсилюючи його токсичності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондар Г. В. Первинно-неоперабельний рак молочної залози / Г. В. Бондар, І. Є. Седаков, В. Г. Шлопов. — Донецьк : Каштан, 2005. — 347 с.
2. Грибач С. М. Клініко-біологічні особливості перебігу раку молочної залози у хворих похилого віку / С. М. Грибач, Н. В. Бородай, В. Ф. Чехун // Онкологія. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 260–265.
3. Гуторов С. Л. Фторафур. Перспективы применения в современной клинической онкологии / С. Л. Гуторов // Современ. онкология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 54–58.
4. Добровольская Н. Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Ю. Добровольская. — М., 2007. — С. 15.
5. Особенности клиники и морфологического строения опухоли у больных воспалительной формой рака молочной железы / К. Ю. Зернов, В. Ф. Семиглазов, А. А. Божок и др. // Материалы III междунар. ежегод. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». — СПб., 2006. — С. 6.
6. Личиницер М. Р. Клинические рекомендации по лечению больных раком молочной железы в постменопаузе / М. Р. Личиницер, Г. В. Вышинская, В. Ю. Сельчук // Рос. мед. жур. Онкология. — 2005. — Т. 13, № 13. — С. 893–898.
7. Лучевая диагностика заболеваний молочных желез : рук. для врачей / под ред. Г. Е. Труфанова. — СПб., 2006. — С. 143–199.
8. Седаков И. Е. Использование фторафура в комбинированных схемах лечения больных раком молочной железы / И. Е. Седаков // Онкология. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 34–38.
9. Неoadьювантная системная терапия рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, А. Г. Манихас, Т. Ю. Семиглазова и др. — СПб. : Аграф+, 2012. — 109 с.
10. Семикоз Н. Г. Фторафур — эффективность, проверенная временем (итоги новых исследований) / Н. Г. Семикоз, А. И. Ладур, И. В. Колосов // Клини. онкология. — 2011. — № 3.
11. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update / M. Kaufmann, G. N. Hortobagyi, A. Goldhirsch et al. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 1940–1949.
12. Mauri D. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis / D. Mauri, N. Pavlidis, J. P. Ioannidis // J. Natl. Cancer. Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 188–194.

Резюме. Установлено, что проведение неoadьювантной лучевой терапии на фоне химиорадиомодификатора позволило увеличить частоту случаев частичной и полной регрессии опухоли на 24,22 %. Дополнительное введение в схему неoadьювантной терапии фторпириимидинов не усиливало токсичности лечения.

Ключевые слова: рак грудной железы, химиолучевая терапия, радиомодификаторы, фторпириимидины.

Summary. The study demonstrated that the conduct of neoadjuvant radiotherapy on the background of the modifier allowed to increase the frequency of cases of partial and complete tumor response on 24.22 %. Fluoropyrimidines do not increase the toxicity of treatment used as the addition for neoadjuvant therapy regimen.

Keywords: breast cancer, chemoradiotherapy, radiomodifiers, fluoropyrimidines.