

Національний інститут раку, відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Київ

ВИКОРИСТАННЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



І.І. Смоланка, В.Е. Орел, С.Ю. Скляр, І.В. Досенко, О.Ф. Лигирда, Т.С. Головка, А.Д. Лобода

Адреса: Досенко Ірина Вікторівна Київ, вул. Ломоносова, 33/43 Тел.: 0 (44) 257-10-52 E-mail: dosenkoi@gmail.com



Ключові слова: рак грудної залози, гіпертермія, комплексне лікування, неоад'ювантна поліхіміотерапія, органозберігаючі операції, якість життя хворих.

Розроблено спосіб неоад'ювантної поліхіміотерапії з радіочастотною гіпертермією у хворих на місцево-поширений рак грудної залози. Визначено, що використання радіочастотної гіпертермії при неоад'ювантному лікуванні хворих на рак грудної залози дозволило збільшити кількість випадків часткової регресії пухлини на 14,4% та регресії метастатичних лімфовузлів — на 16,2%. Доповнення поліхіміотерапії сеансами радіочастотної гіпертермії дозволило збільшити число органозберігаючих операцій на 14,5%, та провести відновні операції 10,5% хворих.

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) впродовж останніх років займає 1-ше місце серед злоякісних новоутворень у жінок економічно розвинутих країн та залишається актуальною проблемою сучасної клінічної онкології. Згідно з інформаційними матеріалами, що публікують в бюлетені Національного канцер-реєстру 2008–2009 рр., захворюваність на РГЗ в країні становила 65,7, а летальність — 31,7 випадка на 100 тис. жіночого населення [2].

Вже визнано, що РГЗ — системне захворювання, яке вже на ранніх стадіях може супроводжуватись наявністю віддалених мікрометастазів. Тому особлива увага останнім часом приділяється комплексу протипухлинних системних заходів із застосуванням неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) для збільшення кількості радикальних органозберігаючих операцій та можливості проведення реконструктивних операцій з метою підвищення якості життя пацієнток та покращання результатів лікування.

Актуальним на сьогодні є пошук нових методів протипухлинного лікування з використанням модифікуючих факторів, які б посилювали цитостатичну дію хіміопрепаратів та сприяли підвищенню ефективності лікування [1].

В останні 20 років радіочастотна гіпертермія (РГТ) стала загальновизнаним і досить поширеним методом підвищення ефективності лікування пухлин. РГТ застосовують безпосередньо під час або після проведення хіміо- або

променевого лікування при резистентних формах злоякісних новоутворень [6]. Не є винятком і застосування РГТ як компонента неоад'ювантного методу лікування хворих на місцево-поширений РГЗ [3].

Відомо, що для злоякісних пухлин характерна тенденція до зниження швидкості кровотоку, що частково пов'язано зі змінами форми кровеносних судин у пухлині, їх різкими вигинами, звуженнями та розширеннями [4]. Внаслідок цього в пухлинах суттєво знижений інтерстиціальний тиск рідин, що погіршує потрапляння хіміопрепарату до злоякісних клітин [5].

Визнано, що при температурі 38–42 °С в тканинах організму підвищується мікроциркуляція біологічних рідин [8]. Тому поряд із достатньо широким використанням класичної РГТ як синергічного гіпертермічного фактора нагріву пухлин (температура підвищується до 42–46 °С) зараз почали застосовувати і помірну фізіологічну РГТ — магнітотермію (індуктотермію) пухлин до 38–42 °С. В останньому випадку внаслідок дії електричної компоненти електромагнітного поля (ЕМП) ініціюється не лише помірний тепловий фактор впливу, а й дія магнітної компоненти на електронно-транспортні мережі біологічних мембран злоякісних пухлин, що суттєво знижує хіміорезистентність до протипухлинних ліків [7]. Раніше проведені дослідження на резистентних експериментальних моделях пухлин до препаратів до-

ксорубіцину та цисплатину показали, що РГТ, внаслідок опромінення неооднорідним ЕМП, більш суттєво знижує резистентність пухлин. Проте клінічні аспекти РГТ при лікуванні хворих на РГЗ ще не були вивчені.

З огляду на викладене та враховуючи обмежену кількість робіт, присвячених застосуванню РГТ при лікуванні РГЗ, було проведено дослідження з визначення доцільності її застосування як модифікатора цитостатичної дії ПХТ. Метою дослідження було підвищити ефективність лікування та покращити якість життя хворих на РГЗ шляхом розробки та оптимізації методик лікування, спрямованих на збереження органу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі проаналізовано результати комплексного лікування 122 хворих на РГЗ ІІВ–ІІІА стадії. Вік хворих, включених у дослідження, коливався від 29 до 65 років. Основна група досліджених (60 пацієнток) включала хворих на РГЗ, при комплексному лікуванні яких у неоад'ювантному режимі застосовували ПХТ на тлі РГТ. 62 пацієнтки контрольної групи отримували комплексне лікування з НПХТ у стандартному режимі. У всіх хворих діагноз був верифікований методом тонкогोलкової або трепан-біопсії.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- жінки віком 18–65 років;
- наявність у пацієнта цитологічно або гістологічно підтвердженого діагнозу РГЗ;
- інформована письмова згода пацієнтки на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватного співробітництва у процесі дослідження;
- стан хворого за ECOG — 0–2.

Критерії невиключення пацієнтів у дослідження:

- період вагітності та годування грудьми;
- гострі запальні та інфекційні процеси;
- системні захворювання крові;
- супутні захворювання, наявність яких здатна істотно вплинути на результати дослідження (серцева недостатність III ступеня, печінкова недостатність, некомпенсовані порушення функцій нирок, підшлункової залози, зовнішнього дихання та ін.);
- наявність іншої пухлини (інше злоякісне новоутворення).

У період набору пацієнтів проводили стандартне клініко-лабораторне обстеження кожної хворої, рентгенологічні дослідження — мамографію в прямій та боковій проекціях, аксило-

графію, комплексне ультразвукове дослідження грудної залози та регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ), комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини, малого тазу, ЕКГ. Розподіл хворих на РГЗ залежно від стадії захворювання був однорідним в обох групах (табл. 1). Дизайн дослідження представлено на схемі.

У дослідження включали хворих на РГЗ ІІВ (Т2–3N0–1M0) та ІІІА (Т2–3N1–2M0) стадії захворювання, що належать до місцево-поширених форм захворювання, при яких раніше органозберігаючі та реконструктивно-відновні операції не проводили, а виконували розширені мастектомії, що значно погіршувало якість життя пацієнтів.

За гістологічною структурою найчастіше виявляли інфільтруючу долькову карциному: у 33 хворих основної групи (55,0±6,4%) та у 36 пацієнток контрольної (58,1±6,3%), р>0,05. Інфільтруюча протокова карцинома діагностована у 14 пацієнток основної

групи (23,3±5,7%), у 15 контрольної (24,2±5,4%), р>0,05. Медулярна карцинома відмічена у 5 (8,3±3,6%) хворих основної та у 5 (8,1±3,5%) пацієнток контрольної групи, р>0,05; слизова карцинома — у 4 (6,7±3,2%) хворих основної та у 6 (9,7±3,7%) контрольної групи, р>0,05. У 3 хворих основної групи (6,7±3,2%) гістологічна структура пухлини в грудній залозі залишилась не визначеною у зв'язку з майже повною регресією після проведеного до операції лікування. Дані розподілу хворих на РГЗ за гістологічною структурою пухлини наведені у табл. 2. Різниця частки хворих за різними морфологічними типами пухлин в обох досліджуваних групах була недостатньою.

Після встановлення та верифікації діагнозу всі пацієнти були рандомізовані на дві групи: хворі контрольної групи отримали 4 курси НПХТ за схемою FAC (циклофосамід 500 мг/м², флуороурацил 500 мг/м², доксорубіцин 50 мг/м²) з інтервалом у 3 тиж. Хворим основної групи проводили 4 курси НПХТ за схе-

Таблиця 1. Розподіл хворих на РГЗ залежно від стадії захворювання

Стадія захворювання	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
ІІВ (Т2–3N0–1M0)	38 (63,3±6,2)	42 (67,7±5,9)	>0,05
ІІІА (Т2–3N1–2M0)	22 (36,7±6,2)	20 (32,3±5,9)	>0,05
Всього	60 (100,0)	62 (100,0)	—

Таблиця 2. Розподіл хворих на РГЗ залежно від гістологічної структури пухлини

Гістологічна структура пухлини	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
Інфільтруюча долькова карцинома	33 (55,0±6,4)	36 (58,1±6,3)	>0,05
Інфільтруюча протокова карцинома	14 (23,3±5,7)	15 (24,2±5,4)	>0,05
Слизова карцинома	4 (6,7±3,2)	6 (9,7±3,7)	>0,05
Медулярна карцинома	5 (8,3±3,6)	5 (8,1±3,5)	>0,05
Не визначена	4 (6,7±3,2)	0	—
Всього	60 (100,0)	62 (100,0)	—

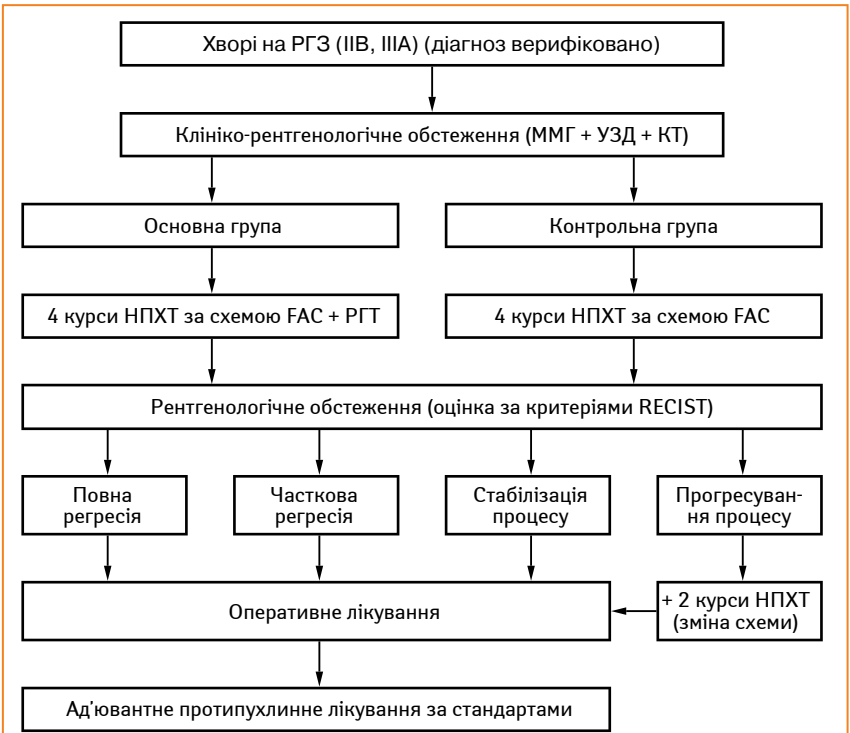


Схема. Дизайн дослідження. КТ — комп'ютерна томографія

мою ФАС з інтервалом у 3 тиж, але на тлі РГТ, яку проводили за допомогою апарата вітчизняного виробництва «Мангітерм» фірми «Радмір» (Україна, свідоцтво про реєстрацію № 7714/2008 від 11 квітня 2008 р.) (рис. 1).



Рис. 1. Апарат вітчизняного виробництва «Мангітерм» фірми «Радмір»

Після повного клінічного обстеження хворим на РГЗ основної групи спочатку вводили внутрішньовенно хіміопрепарати за схемою ФАС, після якого проводили сеанс РГТ. Під час сеансу РГТ аплікатор апарату «Мангітерм» розташовували у ділянці пухлини, сеанс проводили при вихідній потужності апарата 65 Вт протягом 30 хв. Під час сеансу РГТ підвищення температури шкіри у зоні дії ЕМП не перевищувало 4 °С. На рис. 2 наведено типове положення хворої на РГЗ під час сеансу РГТ.

З метою оцінки ефективності НПХТ у хворих на місцево-поширений РГЗ з використанням апарату «Мангітерм» проводили комплексне УЗД грудної залози і регіонарних лімфатичних вузлів. Для оцінки зміни інтенсивності кровотоку у пухлині після сеансу РГТ проводили імпульсну доплерографію у 10 пацієнтів. УЗД здійснювали на цифровому доплеровському ультразвуковому

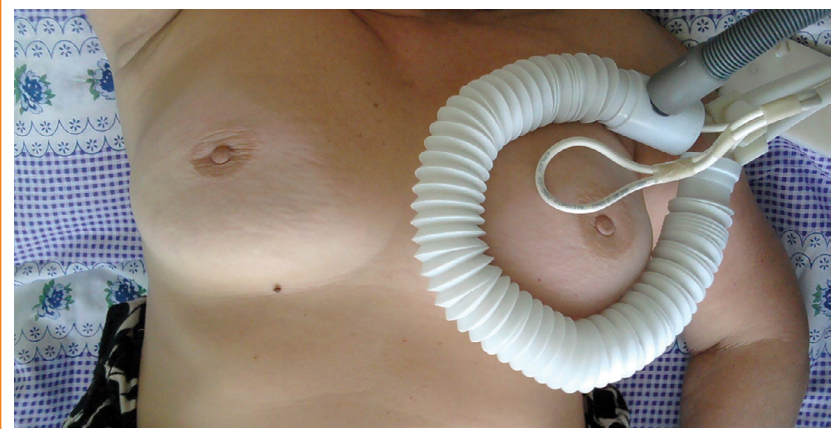


Рис. 2. Типове положення хворої на РГЗ під час сеансу РГТ

діагностичному комплексі «ULTIMA» (Радмір, Україна) в масштабі реального часу. Під час дослідження вимірювали параметри кровотоку навколо пухлини. Дослідження проводили в два етапи. Перший етап обстеження включав безпосередні дослідження до початку лікування, другий — після закінчення сеансу РГТ.

Інтенсивність кровотоку оцінювали за наступними параметрами: максимальна систолічна (S) і мінімальна діастолічна (D) швидкість. Зміну показників кровотоку визначали як відношення відповідних показників:

$$\Delta S = S/S_0, \Delta D = D/D_0,$$

де S_0 — амплітуда швидкості систолічного кровотоку до проведення індуктотермії;

S — амплітуда швидкості систолічного кровотоку після проведення індуктотермії;

D_0 — амплітуда швидкості діастолічного кровотоку до проведення індуктотермії;

D — амплітуда швидкості діастолічного кровотоку після проведення індуктотермії;

ΔS — зміна швидкості систолічного кровотоку;

ΔD — зміна швидкості діастолічного кровотоку.

Через 3 тиж після останнього курсу ПХТ проводили мамографічне та УЗД грудної залози та регіонарних ЛВ з метою аналізу результатів лікування хворих обох груп, після чого проводили радикальне оперативне втручання та подальше ад'ювантне лікування згідно з рекомендаціями стандартів лікування МОЗ України. Оцінку ефективності НПХТ проводили за критеріями RECIST (Response evaluation criteria in solid tumor) з використанням мамографії у фронтальній та сагітальній проекціях та УЗД, залежно від рівня регресії пухлини оцінювали такі параметри: повна, часткова регресія, стабілізація процесу або прогресування.

Обсяг оперативного втручання обирали на підставі отриманих даних клінічної ефективності передопераційної терапії з урахуванням результатів інтраопераційного визначення меж резекції (проведення експрес-біопсії країв резекції під час операції). У разі стабілізації чи прогресування хвороби пацієнтам була виконана мастектомія за Маденом з або без одномоментної реконструкції грудної залози. При повній чи частковій регресії пухлини та досягненні чистоти меж резекції пацієнтам була проведена органозберігаюча операція — квадрантектомія з регіонарною лімфодисекцією або (при розташуванні пухлини в центральному квадранті чи за наявності мультицентричних вогнищ мікрокальцинатів) — підшкірна мастектомія з одномоментним ендопротезуванням. Хворим, у яких інтраопераційно не було досягнуто чистоти меж резекції, виконували мастектомію за Маденом або підшкірну мастектомію з одномоментним ендопротезуванням.

Аналіз безпосередніх результатів проведеного лікування базувався на клінічних, рентгенологічних RECIST-критеріях та морфологічних даних. Статистичний аналіз вірогідності отриманих даних проводили за допомогою t -критерію Стьюдента, використовуючи комп'ютерну програму Statistica 6.0. Статистичну обробку даних також проводили в MS Excel 7.0, використовуючи функції описової статистики та двовибірковий t -тест з різними дисперсіями для визначення вірогідності випадкових розбіжностей (p).

РЕЗУЛЬТАТИ

Безпосередні результати лікування оцінювали у 122 хворих на місцево-поширений РГЗ через 3 тиж після закінчення НПХТ.

Всі пацієнтки основної групи отримали курси НПХТ у визначений термін, перерв у лікуванні не відмічено. При аналізі показників гематологічної токсичності та зміни функції печінки та нирок у досліджуваних не було виявлено достовірних відмінностей між пацієнтами основної та контрольної групи. Встановлено зміни показників гемопоезу, функції печінки не були лімітуючими факторами для застосування поряд з класичною схемою ФАС схеми ФАС з сеансами РГТ при проведенні неoad'ювантної терапії в комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений РГЗ.

За даними клініко-рентгенологічного дослідження, повна регресія пухлин характеризувалася зменшенням її розмірів до встановлення нормальної зональної анатомії, однорідністю ультра-

Таблиця 3. Безпосередні результати лікування хворих на РГЗ за критеріями RECIST

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST)	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
Повна регресія	3 (5,0±2,8)	2 (3,2±2,2)	>0,05
Часткова регресія	29 (48,3±6,4)	21 (33,9±6,0)	<0,05
Стабілізація процесу	24 (40±6,3)	34 (54±6,3)	<0,05
Прогресування процесу	4 (6,7±3,2)	5 (8,1±3,5)	>0,05
Всього	60 (100)	62 (100)	

Таблиця 4. Кількісні характеристики внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на РГЗ

Час дослідження	Доплерографічні показники, M±m	
	S/S ₀ , відн. од.	D/D ₀ , відн. од.
До сеансу РГТ	1,07 ± 0,17	1,08 ± 0,27
Після закінчення сеансу РГТ	1,94 ± 0,35*	1,38 ± 0,39

*Статистично значущі відмінності щодо обстеження, проведеного одразу після сеансу РГТ з рівнем значущості $p < 0,05$.

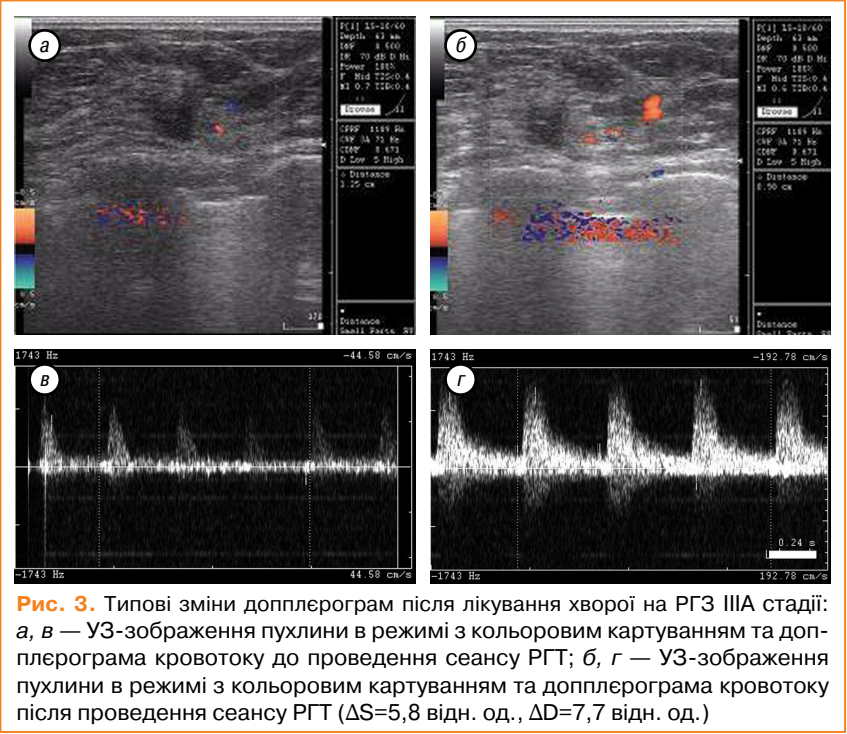


Рис. 3. Типові зміни доплерограм після лікування хворої на РГЗ IIIA стадії: а, в — УЗ-зображення пухлини в режимі з кольоровим картуванням та доплерограма кровотоку до проведення сеансу РГТ; б, г — УЗ-зображення пухлини в режимі з кольоровим картуванням та доплерограма кровотоку після проведення сеансу РГТ ($\Delta S=5,8$ відн. од., $\Delta D=7,7$ відн. од.)

вукового сигналу. Набряк та інфільтрація шкіри та кровоносна мережа пухлин протягом лікування повністю зникли. Повну регресію пухлин виявлено у 3 (5,0±2,8%) пацієнток основної групи та у 2 (3,2±2,2%) хворих контрольної групи ($p > 0,05$).

При частковій регресії відзначали зменшення пухлини більше ніж на 30% порівняно з початковими даними, відбувалася її структурна перебудова, але залишалися гіпоехогенні ділянки, зменшувалися розміри ЛВ. Часткову регресію пухлини виявлено у 29 (48,3±6,4%) хворих основної та у 21 (33,9±6,0%) — контрольної групи ($p < 0,05$). Стабілізацію процесу відмічено у 24 (40,0±6,3%) пацієнток основної та у 34 (54,0±6,3%) — контрольної групи ($p < 0,05$). Прогресування пухлинного процесу встановлено у 4 (6,7±3,2%) основної та у 5 (8,1±3,5%) контрольної групи (табл. 3).

Регресію метастатично уражених регіонарних ЛВ відмічали у 32 пацієн-

ток (53,3±6,4%) основної та у 23 хворих (37,1±6,1%) контрольної групи ($p < 0,05$).

Після аналізу відповіді на неoad'ювантне лікування проводилося оперативне втручання. При позитивному ефекті лікування з'являлася можливість для проведення органозберігаючого лікування, при стабілізації процесу — переважно виконували мастектомію за Маденом, при прогресуванні — більш розширені операції.

Органозберігаючі операції були виконані у 31 хворої (51,7±6,4%) основної та у 23 хворих (37,1±6,1%) контрольної групи ($p < 0,05$). Реконструкція TRAM-клатпом виконана у 4 (6,7±3,2%) хворих основної та у 3 пацієнток (4,8±2,7%) контрольної групи ($p > 0,05$). Підшкірна мастектомія з одночасним ендопротезуванням — у 10 (16,7±4,8%) і 5 (8,1±3,5%) пацієнток основної та контрольної груп відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих результатів лікування хворих на місцево-поширений РГЗ за розробленим методом свідчив,

що в грудній залозі після закінчення сеансу РГТ максимальна систолічна Тшвидкість внутрішньопухлинного кровотоку в невеликих судинах збільшувалася в середньому на 94%. Максимальна діастолічна швидкість також мала тенденцію до збільшення. У 2 пацієнтів, в пухлині яких виявляли судини більшого розміру, підвищення максимальної швидкості систоли становило 3,35 раза, а мінімальної діастолічної — 4,87 раза. В табл. 4 представлені зміни кількісних характеристик внутрішньопухлинного кровотоку в малих судинах після проведення протипухлинної терапії за розробленим методом.

На рис. 3 наведені типові зміни доплерограм після лікування хворої К.Г. з діагнозом РГЗ IIIA стадії (первинна історія хвороби № 3202 від 06.04.2010 р). Дані дослідження свідчать про значне підсилення кровотоку у пухлині після проведення сеансу РГТ. Через 2 тиж після проведення ПХТ на фоні РГТ у хворої відмічали зменшення розмірів пухлини на 50% (історія хвороби № 6276 від 26.06.2010 р.).

Вивчення віддалених результатів лікування буде проведено в подальшому.

ВИСНОВКИ

1. Проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії з використанням РГТ при комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений РГЗ сприяє вірогідному збільшенню об'єктивної відповіді пухлини на лікування (дозволяє збільшити на 14,4% кількість випадків часткової регресії первинної пухлини та на 16,2% регресію метастатичних ЛВ).

2. Застосування неoad'ювантної терапії з використанням НПХТ на тлі РГТ дозволяє на 14,5% збільшити проведення органозберігаючих операцій та на 10,5% — реконструктивно-відновних операцій.

3. Додавання сеансів РГТ до НПХТ не збільшує токсичність, не має протипоказань, покращує результати неoad'ювантної протипухлинної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. (2008) Неoad'ювантное и ад'ювантное лечение рака молочной железы. М.: МИА: 287.
2. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2010) Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, № 11: 50–51.
3. Щепотін І.Б., Чешук В.Є., Мотузюк І.М. та ін. (2005) Результати застосування неoad'ювантної поліхіміотерапії комбінації з локальною гіпертермією при лікуванні хворих на рак молочної залози. Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, 3–4: 73–78.
4. Ellegala D.B., Leong-Poi H., Carpenter J.E. et al. (2003) Imaging Tumor Angiogenesis With Contrast Ultrasound and Microbubbles Targeted to $\alpha_v\beta_3$ Circulation. 108: 336.
5. Jain R.K. (1999) Transport of molecules, particles, and cells in solid tumors. Annu. Rev. Biomed. Eng., 1: 241–263.

6. Long G.G., Kimmick B.J., Shelton L.D. et al. (2002) Long-term follow-up of a phase II trial studying a weekly doxorubicin-based multiple drug adjuvant therapy for stage II node-positive carcinoma of the breast // Breast Cancer Res. Treat., 72: 233–243.

7. Orel, V.E., Romanov, A.V. (2010) The Effect of Spatially Inhomogeneous Electromagnetic Field and Local Inductive Hyperthermia on Nonlinear Dynamics of the Growth for Transplanted Animal Tumors, In: T. Evans (Ed), Nonlinear Dynamics, INTECH, Croatia, p. 285–308.

8. Song C.W., Park H.J., Lee C.K. et al. (2005) Implications of increased tumor flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment. International Journal of Hyperthermia, 21(8): 761–767.

Использование радиочастотной гипертермии для повышения эффективности комплексного лечения больных местно-распространенным раком грудной железы

И.И. Смоланка, В.Э. Орел, С.Ю. Скляр, И.В. Досенко,
О.Ф. Лигирда, Т.С. Головки, А.Д. Лобода

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Разработан способ неoadъювантной полихимиотерапии с радиочастотной гипертермией у больных с местно-распространенным раком грудной железы. Установлено, что использование радиочастотной гипертермии при неoadъювантном лечении больных с местно-распространенным раком грудной железы позволило увеличить количество случаев частичной регрессии первичной опухоли на 14,4% и регрессии метастатических лимфоузлов — на 16,2%. Дополнение полихимиотерапии сеансами радиочастотной гипертермии позволило увеличить число органосохраняющих операций на 14,5%, и провести восстановительные операции 10,5% больных.

Ключевые слова: рак грудной железы, гипертермия, комплексное лечение, неoadъювантная полихимиотерапия, органосохраняющие операции, качество жизни больных.

Improving the effectiveness of combined treatment of breast cancer with applying of radio-frequency hyperthermia.

I. Smolanka, V. Orel, S. Skliar, I. Dosenko, O. Lygyrda, T. Golovko,
A. Loboda

**National Cancer Institute,
Kyiv**

Summary. The method of neoadjuvant chemotherapy supplemented with local radio-frequency hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced breast cancer. Using this method in complex therapy of patients with breast cancer increase to 14,4%, partial regression of primary tumor and to 16,2% regression of metastatic lymph nodes. Increase on 14,5% of conserved surgery, and in 10.5% of patients to restorative surgery.

Key words: breast cancer, local hyperthermia, combined treatment, neoadjuvant chemotherapy, conserved surgery, quality of life of patients.