

*М.А. Бланк, О.А. Бланк***Синхронная комбинированная терапия в онкологии**

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Представлены основные принципы и возможности одновременного химиолучевого лечения, включающего внутриопухолевое введение антибластомных фармагентов в сочетании облучением первичных опухолей костей с мягкоткаными компонентами, метастатического поражения костей, опухолей мягких тканей, а также поверхностно расположенных опухолей и метастазов. На примере 23 больных показана высокая эффективность синхронной комбинированной терапии (СКТ). В работе обоснована возможность использования низких суммарных доз ионизирующего излучения с целью значительного повышения локальной цитотоксичности противоопухолевых препаратов непосредственно в опухолевом очаге. Предлагаемый вариант СКТ позволяет получить выраженный локальный эффект при минимальной системной токсичности.**

**Ключевые слова:** синхронная комбинированная химиолучевая терапия, локальная химиотерапия, внутриопухолевое введение, паллиативное лечение

Благодаря успехам хронобиомедицины появилась возможность развития методов синхронной комбинированной терапии (СКТ), предполагающей рациональное сочетание во времени хирургического, лучевого и лекарственного подходов [1]. В рамках предлагаемой статьи мы ограничимся рассмотрением одного из вариантов СКТ, а именно одновременного внутриопухолевого введения лекарственных агентов и облучения очага. Оценка возможностей этого метода в решении локальных онкологических проблем и явилась целью представляемой работы.

**Материалы и методы**

С 1995 г. мы опробовали методику СКТ в лечении костных метастазов, первичных новообразований костей с мягкоткаными компонентами, поверхностно расположенных метастазов и первичных злокачественных новообразований, а также в паллиативной терапии метастазов и рецидивов, развившихся в зонах, подвергшихся радикальной лучевой терапии (ЛТ). Чаще всего СКТ использовалась для лечения опухолей с низкой чувствительностью к лучевой и химиотерапии, а также для лечения рецидивов относительно радиочувствительных новообразований в случаях, когда

толерантность окружающих тканей к облучению была почти исчерпана в процессе первичного лечения [5].

Таким образом, синхронная комбинированная терапия была проведена 23 пациентам с диагнозами рак молочной железы—6 человек, лимфомы—4, рак прямой кишки—3, опухоли костей—3, опухоли мягких тканей—3, рак легкого, рак почки, рак кожи и рак слюнной железы—по 1 человеку. Количество курсов СКТ составило от 1 до 4 на одного пациента. Локализация опухолевых очагов: позвонки, кости таза, мягкие ткани конечностей, передняя грудная стенка, мягкие ткани подчелюстной области. Тринадцать пациентов к моменту начала лечения имели разной степени выраженности болевые синдромы, 9—двигательные нарушения (парезы, плегии), 10—нарушения чувствительности и 11—нарушения функции тазовых органов, в соответствии с уровнем поражения позвоночника.

Подготовка и проведение СКТ состоят из 5 этапов. На I этапе производили визуализацию опухолевого очага, оценивали возможность и безопасность пункционного доступа. Этой цели оптимально соответствует рентгеновская компьютерная томография. Использование металлического инструментария в процессе СКТ делает невозможным применение магнитно-резонансной томографии, несмотря на несомненно большую информативность этого исследования в некоторых клинических ситуациях. Визуализацию пальпируемых поверхностно расположенных опухолевых очагов можно осуществлять с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Этот же метод применим для контроля положения иглы в ситуациях, когда возможен пункционный доступ к узлам, расположенным вдали от жизненно важных анатомических образований.

Полученные данные позволяли перейти ко II этапу—планированию лучевой терапии и предлучевой подготовке, которые традиционно включали в себя изготовление топометрической схемы, формирование дозиметрического плана и разметку пациента для максимально точного воспроизведения условий облучения. Внедрение в клиническую практику конформной ЛТ позволило не только обеспечивать оптимальный характер распределения дозы в опухолевом узле и здоровых органах и тканях, но также точно оценивать объем патологического очага.

На III этапе производили повторную визуализацию патологического очага при помощи КТ или УЗИ с целью определения направления и глубины введения пункционной иглы, осуществляли пункцию опухолевого узла и контроль положения иглы. Конец иглы устанавливали дистально в очаг для обеспечения введения препарата «на выходе». В основном использовались иглы типа Spinocan 0,53x88мм/25Gx31/2", однако, для пункции поверхностно расположенных узлов использовались обычные иглы для внутримышечных инъекций.

IV этап—введение противоопухолевого лекарственного средства. В работе были использованы препараты группы флеомицинов (Блеоцин или Блеомицетин), митомидинов (Митомидин С) и антрациклиновые антибиотики (Адриабластин) в дозах, не превышавших разовую суточную дозу для каждого конкретного лекарственного средства. Предварительно препарат разводился в 1-5 мл жирорастворимого рентгеноконтрастного вещества, в зависимости от раз-

меров опухолевого узла. В качестве рентгеноконтрастных веществ в разное время мы применяли Липиодол, Йодлипол, Этиотраст [2, 3, 4] Введение производилось медленно, с постепенной тракцией иглы к поверхности с целью максимальной инфильтрации опухолевой ткани. После этого осуществлялся контроль распределения противоопухолевого препарата в очаге при помощи КТ или УЗИ. Максимальное число внутритуморальных введений за курс СКТ составило 3.

V этап—облучение опухолевого узла. В технологии СКТ задачей лучевой терапии является создание среды с высоким содержанием свободнорадикальных соединений, в которой локальная цитотоксичность противоопухолевого препарата резко возрастает. Локальная дистанционная лучевая терапия проводилась на аппарате Рокус-М, а также на линейных ускорителях электронов с граничной энергией 5МэВ, 15 МэВ и 20 МэВ. Выбор конкретного аппарата определялся возможностью создания удовлетворительного дозного распределения в тканях и доступностью оборудования в данный период времени. В зависимости от клинической ситуации разовая доза облучения составляла 1–5 Гр, суммарная—от 2 до 57 Гр. Ритм облучения 1-5 раз в неделю. После интратуморального введения противоопухолевого препарата сеанс облучения осуществляли в течение первых 15-20 минут. В большинстве случаев ЛТ проводили через прямоугольные поля, однако, после внедрения в рутинную практику конформного облучения 2 курса СКТ провели этим способом.

**В результате** использования СКТ определены возможные осложнения лечения. В большинстве случаев интратуморальное введение противоопухолевых лекарственных средств сопровождалось умеренной локальной болезненностью. Половина пациентов в течение первых 1-3 суток после введения отмечала усиление локальной боли, купировавшейся без применения наркотических анальгетиков. В случаях использования флемицинов иногда наблюдалась кратковременная гипертермия, о возможности которой больные были предупреждены [5, 6].

Учитывая щадящий характер ЛТ, вне зависимости от особенностей применявшихся методик (облучение через прямоугольные поля, через поля сложной конфигурации или конформное облучение), различий в переносимости лечения и выраженности отдаленных постлучевых осложнений мы не наблюдали.

Обобщение результатов СКТ в столь разнородной группе пациентов показало отсутствие прогрессирования на фоне лечения—во всех наблюдениях, стабилизацию процесса у 5 больных, частичный или полный регресс опухолевого узла в 8 и 10 случаях соответственно. Наилучший эффект был получен при лечении лимфом и метастазов рака молочной железы. Продолжительность жизни после СКТ составила от 3 до 156 мес. К настоящему времени умерло 15 больных, в 13 случаях причиной смерти явилась генерализация опухолевого процесса, в 2—неопухолевые заболевания, причем локальный контроль сохранялся у всех пациентов. Восемь пациентов живы: 6 без признаков заболе-

вания, 1—в состоянии стабилизации опухолевого процесса при минимальных клинических проявлениях болезни. Через 20 месяцев после синхронной комбинированной терапии у одной пациентки выявлено умеренное увеличение опухоли, в настоящее время планируется продолжение лечения.

Наиболее демонстративно целесообразность СКТ доказана результатами лечения 8 так называемых «спинальных» больных. В эту подгруппу вошли 5 пациентов с первичным поражением позвоночника и 3—с поражением позвоночника метастазами рака молочной железы (2 наблюдения) и почки (1 наблюдение). Первичные опухоли в 2 случаях были представлены неходжкинскими злокачественными лимфомами, а в 3—саркомами мягких тканей (ангиосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома). К моменту начала лечения все они были глубоко инвалидизированы за счет двигательных нарушений, нарушения функции тазовых органов и болевого синдрома. Проведение СКТ позволило купировать болевой синдром или значительно уменьшить его выраженность во всех случаях. Восстановления двигательной функции и функции тазовых органов не произошло только у одного больного раком почки, у которого в процессе первичного лучевого лечения метастатического поражения позвоночника в другом учреждении была превышена предельная толерантная доза облучения спинного мозга, и развились поздние лучевые осложнения. Эта же причина резко ограничивала возможности СКТ, вследствие чего разовая доза облучения была снижена до 1 Гр, суммарная—до 3. Непосредственным эффектом проведенной синхронной комбинированной терапии явилась стабилизация локального роста метастаза, сохранявшаяся на протяжении всех 3 месяцев жизни этого больного. У остальных 7 пациентов двигательные функции и функции тазовых органов были восстановлены. Все пациенты получили возможность обслуживать себя, помогать близким. Три пациента, не достигшие пенсионного возраста, вернулись к работе и ведут активный образ жизни.

### Обсуждение

Используемый нами вариант синхронной комбинированной терапии основан на максимально возможной индивидуализации подхода к каждому конкретному пациенту. Предлагаемый метод позволяет создавать длительно сохраняющуюся высокую концентрацию лекарственного противоопухолевого вещества и резко усиливать его локальную цитотоксичность за счёт повышения концентрации свободнорадикальных соединений

в опухоли, возникающего как следствие лучевой терапии. Внутритропуховое введение фармагента даёт возможность воздействовать на опухолевые очаги независимо от степени их васкуляризации. Применение жирорастворимых рентгеноконтрастных веществ в качестве носителя лекарственного средства гарантирует визуализацию его распределения в тканях злокачественного новообразования.

Роль лучевой терапии в данной комбинации зависит от характера и объёма лечения, предшествовавшего синхронной комбинированной терапии. Щадящее минимальное лучевое воздействие на зоны, подвергавшиеся прежде облучению в радикальной дозе, потенцирует цитотоксический эффект лекарственного препарата, не приводя к развитию серьёзных постлучевых осложнений. Суммарная доза облучения, предпринимаемого впервые, может составлять  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  от радикальной, однако, локальная модификация ионизирующего излучения введенным интратуморально фармагентом приводит к увеличению противоопухолевого эффекта. Это расширяет возможности воздействия на злокачественные опухоли, резистентные к лучевой и лекарственной терапии, проводимых последовательно, а не синхронно. Нереализованная доля радикальной дозы облучения при необходимости может быть использована в последующих курсах СКТ в случаях возникновения локального рецидива основного заболевания, что обеспечивает определённый терапевтический резерв на перспективу.

В заключение можно отметить, что наш скромный клинический опыт доказывает возможность существенного расширения эффективности лечения больных, признанных неоперабельными и даже инкурабельными. В результате проведения СКТ был достигнут, как минимум, симптоматический эффект, и были купированы осложнения, существенно ухудшавшие качество жизни больных. В ряде случаев лечение, запланированное с паллиативной целью, приводило к полному регрессу опухолевого узла и при отсутствии регионарного распространения или диссеминации злокачественного новообразования позволяло ввести пациентов в ремиссию. СКТ оправдала наши ожидания не только в реализации радикальных программ лечения, как было показано в предыдущих работах, но и при решении локальных проблем, часто возникающих при паллиативном лечении онкологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бланк М.А., Бланк О.А. Хронобиомедицина для онкологии. — СПб: НИКА, 2010. — 120 с.
2. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): Научно-практическое издание /

гл. ред.: А.М.Гранов, М.И.Давыдов. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. — 344 с.

3. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Симптоматическая терапия в онкологии / под ред. М.Л.Гершановича и В.А.Филова. — СПб: НИКА, 2007. — 288 с.
4. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства. / под ред. М.Л. Гершановича, М.А.Бланка. — СПб: НИКА, 2011. — 656 с.
5. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Осложнения противоопухолевой терапии. / под ред. М.Л.Гершановича и М.А.Бланка. — СПб: «Роза ветров», 2013. — 376 с.
6. Стуков А.Н., Бланк М.А., Семиглазова Т.Ю. и др. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича / под ред. А.Н.Стукова, М.А.Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. — СПб.: Издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017. — 512 с.

*M.A. Blank, O.A. Blank*

#### **Synchronous combined therapy in oncology**

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies  
St. Petersburg

There are presented the main principles and possibilities of simultaneous chemoradiotherapy, including intra-tumoral administration of antitumor drugs in combination with irradiation of primary bone tumors with soft tissue components, metastatic damage of bones, soft tissue tumors as well as superficial tumors and metastases. On the example of 23 patients the high efficiency of synchronous combined therapy is showed. The possibility of using low total doses of ionizing radiation in order to significantly increase the local cytotoxicity of antitumor drugs directly in the tumor focus is substantiated. The proposed variant of synchronous combined therapy makes it possible to obtain a pronounced local effect with minimal systemic toxicity.

Key words: synchronous combined chemoradiotherapy, local chemotherapy, intratumoral administration, palliative treatment