

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СИСТЕМНО-СЕЛЕКТИВНОЇ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ



І.І. Смоланка, О.Г. Югрінов,
І.В. Досенко, А.О. Ляшенко,
О.А. Супруненко, А.Д. Лобода

Адреса:
Ляшенко Андрій Олександрович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Tel.: (044) 257-10-52
E-mail: Loboda83@ya.ru

Ключові слова: місцево-поширеній рак грудної залози, комплексне лікування, неоад'ювантна поліхіміотерапія, внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, органо-зберігаючі операції, безпосередні результати лікування.

Проведено аналіз безпосередніх результатів лікування 105 хворих на місцево-поширеній рак грудної залози. Розроблено методику комплексного лікування пацієнтік з місцево-поширенним раком грудної залози із застосуванням у неоад'ювантному режимі поліхіміотерапії за схемою CAP (системно-селективна). Оцінено зміни гематологічних показників у хворих на рак грудної залози в динаміці застосування неоад'ювантної поліхіміотерапії, проведено оцінку її токсичності. Застосування розробленої методики у пацієнток з місцево-поширенним раком грудної залози не погіршує показників гемопоезу та самопочуття хворих, сприяє зменшенню токсичних проявів хіміотерапії, що дозволяє провести комплексне протипухлинне лікування в повному обсязі та збільшити на 14,6% кількість оперативних втручань порівняно з контролем.

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) практично в усіх країнах світу є основною онкологічною патологією у жінок. Щорічно у світі реєструють майже 1 млн нових випадків РГЗ. Кожен рік в Україні близько 16 тис. жінок захворюють на дану патологію [1].

Роль неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) при лікуванні хворих на місцево-поширеній (МП) РГЗ важко переоцінити, адже об'єктивний клінічний ефект усіх існуючих схем та режимів НПХТ, за даними різних авторів, коливається в межах від 60 до 80% [3, 8]. Переваги НПХТ при МП РГЗ незаперечні, але залишається актуальним питання щодо розробки оптимальних схем та режимів неоад'ювантного лікування.

Особливої актуальності набуває застосування НПХТ у хворих на МП РГЗ з оглядом на перспективу проведення органозберігаючого хірургічного втручання у жінок молодого віку, що суттєво позначається на якості життя та соціальній реабілітації пацієнток [1, 6].

Стандартом у проведенні НПХТ у хворих на МП РГЗ вважають системну (внутрішньовенну) медикаментозну терапію. На сьогодні існує до 30 різноманітних схем поліхіміотерапії. На сучасному етапі використовують багатокомпонентні схе-

ми НПХТ, які проявили більш високу ефективність порівняно з монотерапією, а саме: AC, FACVP, CMFA, CMFAV, AVCF, VAM, VCAF, CAMP, CAF, CAP, AT, TAC тощо [2, 5]. На початковому етапі лікування потрібно застосовувати весь арсенал існуючих засобів з метою максимальної інтенсифікації лікувального процесу з проведенням не менше 3–6 курсів хіміотерапії — до отримання максимальної відповіді первинної пухлини та метастатично уражених лімфатичних вузлів (ЛВ).

При значному підвищенні ефективності лікування суттєвим недоліком системної НПХТ є велика частка ускладнень. Загальна токсичність (дія на організм у цілому), негативний вплив на функціональну активність печінки та нирок, кардіотоксичний вплив, мілосупресивна дія, пригнічення імунного статусу не завжди дозволяють проводити комплексне лікування в повному обсязі та у визначені строки [3]. Тим більше, що при системній НПХТ відбувається часткова інактивація хіміопрепаратів, що погіршує безпосередні результати лікування [6, 9, 10].

Для запобігання вищезазначених негативних наслідків хіміотерапії та для підвищення її ефективності в останні роки застосовують селективну внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію (ВАПХТ) [7].

Опухоли грудної железы

На рис. 2 також представлено результати лікування хворих на МП РГЗ.

За даними клініко-рентгенологічного дослідження, у хворих на МП РГЗ IIIБ стадії ПР пухлини виявлено у 2 ($12,50 \pm 8,27\%$) пацієнтів основної групи та не виявлено у хворих контрольної. ЧР пухлини відзначено у 6 ($37,50 \pm 12,10\%$) хворих основної групи та у 4 ($33,33 \pm 13,61\%$) контрольної ($p > 0,05$). Стабілізацію процесу зареєстровано у 7 ($43,75 \pm 12,40\%$) пацієнтів основної групи та у 6 ($50,43 \pm 14,43\%$) контрольної ($p > 0,05$). Прогресування процесу в основній групі виявлено у 1 ($6,25 \pm 6,05\%$) пацієнтки, а в контрольній групі — у 2 ($16,67 \pm 10,76\%$) хворих (табл. 6, рис. 3).

На рис. 3 також наведено результати лікування хворих на МП РГЗ.

За даними клініко-рентгенологічного дослідження, у хворих на МП РГЗ ПР пухлини виявлено у 5 ($13,89 \pm 5,76\%$) пацієнтів основної групи та у 1 ($3,13 \pm 3,08\%$) хворої контрольної ($p < 0,05$). ЧР пухлини відзначено

у 16 ($44,44 \pm 8,28\%$) хворих основної групи та у 11 ($34,38 \pm 8,4\%$) контрольної ($p > 0,05$). Стабілізацію процесу зареєстровано у 13 ($36,11 \pm 8,01\%$) пацієнтів основної групи та у 14 ($46,88 \pm 8,82\%$) контрольної ($p > 0,05$). Прогресування пухлинного процесу в основній групі виявлено у 2 пацієнтів ($5,56 \pm 3,82\%$), а в контрольній групі — у 6 ($18,75 \pm 6,9\%$) хворих ($p < 0,05$) (табл. 7, рис. 4).

На рис. 4 також подано результати лікування хворих на МП РГЗ.

Після аналізу відповіді на неoad'ювантну терапію проводили оперативне втручання. При позитивному ефекті можливим було проведення органозберігаючого лікування, при стабілізації процесу переважно виконували мастикомію за Маденом, при прогресуванні — більш розширені операції.

Оцінку токсичності лікування проводили згідно з Common Toxicity Criteria NCIC.

При аналізі змін показників гемопоезу та функціональних змін слід зауважити, що:

- I ступінь важкості реєстрували у 11,1% хворих основної та 15,6% контрольної групи, анемію II ступеня — у 16,7% хворих основної групи та у 9,9% в контролі, анемію III ступеня відзначали у 2,8% пацієнтів в контролі.

- Лейкопенію I ступеня тяжкості відзначено в основній групі в 16,7%, у хворих контрольної групи — у 37,5%, лейкопенію II ступеня — у 8,3% хворих основної групи та у 9,4% в контролі.

- Дослідження змін показників гемопоезу, функції печінки та нирок виявило можливість проведення курсів поліхіміотерапії з використанням схеми САР без значних порушень лабораторних показників.

Нудоту, блювання I-II ступеня реєстрували у 47,2% пацієнтів основної та у 75% — контрольної групи на 1–3-ті добу після курсу поліхіміотерапії. Усім пацієнткам як препарати супроводу назначали антиеметичні засоби. Діарею I-II ступеня відзначали у 16,7% хворих в основній групі та у 46,9% в контролі. Аlopецію II-IV ступеня виявлено у 93,5% хворих основної групи та у 93,8% в контролі. Усі пацієнтки основної групи одержували курси НПХТ в зазначеній строк, перерв у лікуванні не відмічено, у 2 пацієнтів у контролі НПХТ відсточено на 2 тиж.

Органозберігаючі операції проведено в 11 ($30,60 \pm 7,68\%$) хворих основної групи, в контрольній групі — у 7 ($21,90 \pm 7,31\%$), ($p > 0,05$). Мастикомію за Маденом виконано в 19 ($52,80 \pm 8,32\%$) пацієнтів основної групи та у 15 ($46,90 \pm 8,820\%$) в контролі ($p > 0,05$). Не прооперовано 6 ($16,70 \pm 6,21\%$) хворих основної групи та 10 ($31,30 \pm 8,19\%$) пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 8).

Таким чином, розроблений метод комплексного лікування хворих на МП РГЗ із застосуванням ВАПХТ довів свою ефективність, доцільність подальшого дослідження та використання.

Таблиця 4. Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ (IIБ стадії) за критеріями RECIST

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST)	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
ПР	2 (25,00 ± 15,31)	1 (9,09 ± 8,67)	p > 0,05
ЧР	4 (50,00 ± 17,68)	4 (36,36 ± 14,50)	p > 0,05
Стабілізація процесу	2 (25,00 ± 15,31)	4 (36,36 ± 14,50)	p > 0,05
Прогресування процесу	0 (0,00)	2 (18,18 ± 11,63)	p > 0,05
Усього	8 (100)	11 (100)	

Таблиця 5. Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ (IIIА стадії) за критеріями RECIST

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST)	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
ПР	1 (8,33 ± 7,98)	0 (0,00)	p > 0,05
ЧР	6 (50,00 ± 14,43)	3 (33,33 ± 15,71)	p > 0,05
Стабілізація процесу	4 (33,33 ± 13,61)	4 (44,44 ± 16,56)	p > 0,05
Прогресування процесу	1 (8,33 ± 7,98)	2 (22,22 ± 13,86)	p > 0,05
Усього	12 (100)	9 (100)	

Таблиця 6. Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ (IIIБ стадії) за критеріями RECIST

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST)	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
ПР	2 (12,50 ± 8,27)	0 (0,00)	p > 0,05
ЧР	6 (37,50 ± 12,10)	4 (33,33 ± 13,61)	p > 0,05
Стабілізація процесу	7 (43,75 ± 12,40)	6 (50,43 ± 14,43)	p > 0,05
Прогресування процесу	1 (6,25 ± 6,05)	2 (16,67 ± 10,76)	p > 0,05
Усього	16 (100)	12 (100)	

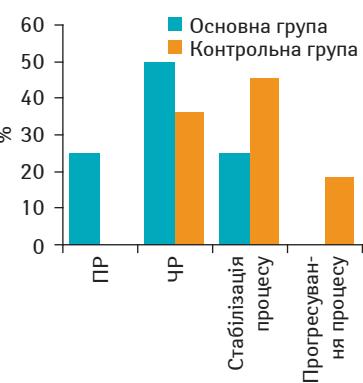


Рис. 1. Безпосередні результати лікування хворих на РГЗ (IIІБ стадії) за критеріями RECIST

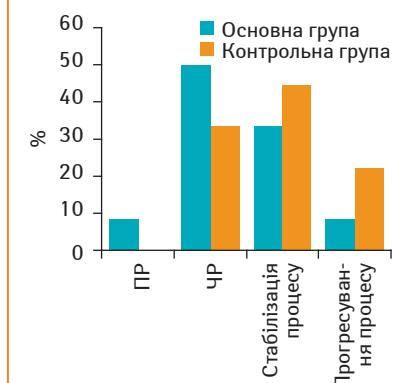


Рис. 2. Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ (IIIА стадії) за критеріями RECIST

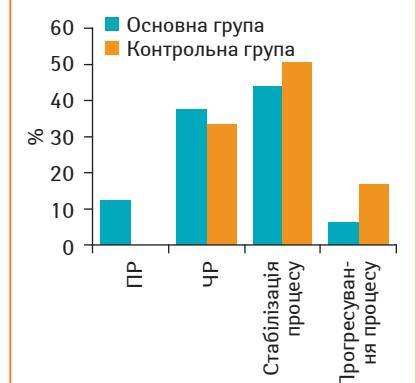


Рис. 3. Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ (IIIБ стадії) за критеріями RECIST

Таблиця 7. Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ (усі стадії) за критеріями RECIST

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST)	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p
ПР	5 (13,89 ± 5,76)	1 (3,13 ± 3,08)	p<0,05
ЧР	16 (44,44 ± 8,28)	11 (34,38 ± 8,4)	p>0,05
Стабілізація процесу	13 (36,11 ± 8,01)	14 (46,88 ± 8,82)	p>0,05
Прогресування процесу	2 (5,56 ± 3,82)	6 (18,75 ± 6,9)	p<0,05
Усього	36 (100)	32 (100)	

Таблиця 8. Перелік оперативних втручань, проведених хворим на МП РГЗ

Групи хворих	Квадранктомія, n (%)	Мастектомія, n (%)	Не прооперовано, n (%)
Основна група	ІІБ (T2–3N0–1M0) 6 (75,00 ± 16,30)	2 (25,00 ± 15,3)	0 (0,00)
	ІІІА (T2–3N1–2M0) 5 (41,70 ± 14,20)	7 (58,30 ± 14,2)	0 (0,00)
	ІІІБ (T4N0–2M0) 0 (0,00)	10 (62,50 ± 12,10)	6 (37,50 ± 12,1)
Контрольна група	Усього 11 (30,60 ± 7,68)	19 (52,80 ± 8,32)	6 (16,70 ± 6,21)*
	ІІБ (T2–3N0–1M0) 5 (45,50 ± 15,01)	6 (54,60 ± 15,01)	0 (0,00)
	ІІІА (T2–3N1–2M0) 2 (22,20 ± 13,90)	5 (55,60 ± 16,60)	2 (22,20 ± 13,90)
	ІІІБ (T4N0–2M0) 0 (0,00)	4 (33,30 ± 13,60)	8 (66,70 ± 13,60)
	Усього 7 (21,90 ± 7,31)	15 (46,90 ± 8,820)	10 (31,30 ± 8,19)*

*p<0,05.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику комплексного лікування хворих на МП РГЗ із застосуванням НПХТ з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків за схемою СР та системного введення антрациклінів, в основі якого лежить катетеризація внутрішньої грудної або підлопаткової артерії.

2. Використання ВАПХТ у комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ сприє збільшенню кількості ПР пухлини на 10,8% (p<0,05) та ЧР — на 10,1% (p>0,05; відзначено зростання прогресування пухлинного процесу у пацієнтів контрольної групи на 13,19% (p<0,05).

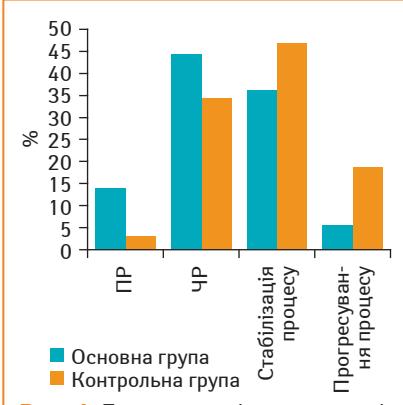
3. Застосування ВАПХТ у хворих на МП РГЗ призводить до достовірного зменшення токсичних проявів поліхіміотерапії.

терапії в процесі лікування, що дозволяє провести НПХТ в повному обсязі.

4. Застосування ВАПХТ у хворих на МП РГЗ основної групи дозволяє провести на 14,6% більше радикальних оперативних втручань порівняно з контрольною групою (p<0,05).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ
ЛІТЕРАТУРИ**

- Бондар Г.В., Седаков І.Є., Шлопов В.Г. (2005) Первинно неоперабельний рак молочної залози. Кащан, Донецьк, 347 с.
- Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Багрова С.Г. и др. (2006) Этюды химиотерапии (пять лет спустя). Литтерра, Москва:154–173.
- Добровольская Н.Ю. (2007) Лекарственная и лучевая терапия в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы. Автореф. дисс. док. мед. наук. Москва: 15.
- Лучевая диагностика заболеваний молочных желез (2006) Руководство для врачей под редакци-

**Рис. 4.** Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ (усі стадії) за критеріями RECIST

ей проф. Труфанова Г.Е. ЭЛБИ, Санкт-Петербург: 143–199.

5. Переводчика Н.И. (2005) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Практическая медицина, Москва: 254–267.

6. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. (2012) Неоадьювантная системная терапия рака молочной железы. Аграф+, Санкт-Петербург, 109 с.

7. Тарацов П.Г., Корытова Л.И., Шачинов Е.Г. (2011) Внутриартериальная терапия рака молочной железы. Вопр. онкологии, 57 (1): 126–131.

8. Bonnefoi H., Diebold-Berger S., Therasse P. et al. (2003) Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? Ann. Oncol., 14: 406–413.

9. Kim T., Lau J., Erban J. (2006) Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. Clin. Breast Cancer, 7(5): 386–395.

10. Kitagawa K., Yamakado K., Nakatsuka A. et al. (2002) Preoperative transcatheter arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer (stage IIIb) for down-staging and increase of resectability. Eur. J. Radiol., 43: 31–36.

Непосредственные результаты комплексного лечения больных местно-распространенным раком грудной железы с применением системно-селективной неоадьювантной полихимиотерапии

И.И. Смоланка, О.Г. Юргинов, И.В. Досенко, А.А. Ляшенко, А.А. Супруненко, А.Д. Лобода

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Проведен анализ непосредственных результатов лечения 105 больных местно-распространенным раком грудной железы. Разработана методика комплексного лечения пациенток с местно-распространенным раком грудной железы с применением неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CAP (системно-селективная). Оценены изменения гематологических показателей у больных раком грудной железы в динамике применения неоадьювантной полихимиотерапии, проведена оценка ее токсичности. Установлено, что использование в комплексном лечении пациенток с местно-распространенным раком грудной железы полихимиотерапии позволяет повысить процент радиально прооперированных больных. Применение разработанной методики у больных местно-распространенным раком грудной железы не ухудшает показателей гемопоэза и самочувствия больных, способствует уменьшению токсических проявлений химиотерапии, что позволяет провести комплексное противоопухолевое лечение в полном объеме и увеличить на 14,6% количество оперативных вмешательств по сравнению с контролем.

Ключевые слова: местно-распространенный рак грудной железы, комплексное лечение, неоадьювантная полихимиотерапия, внутриартериальная полихимиотерапия, органосохраняющие операции, непосредственные результаты лечения.

Immediate results of complex treatment of patients with locally advanced breast cancer using system-selective neoadjuvant chemotherapy

I.I. Smolanka, O.G. Yurinov, I.V. Dosenko, A.A. Lyashenko, A.D. Loboda, A.A. Suprunenko

National cancer institute, Kyiv

Summary. The analysis of the immediate results of treatment of 105 patients with locally advanced breast cancer. The method of complex treatment of patients with locally advanced breast cancer with use of neoadjuvant chemotherapy scheme CAP intraarterial had done. During neoadjuvant chemotherapy the hematological parameters of patients with breast cancer were estimated. The increasing of percentage of radically operated patients, was analyzed. Application of the developed technique in patients with locally advanced breast cancer does not impair hematopoiesis and feeling sick, reduces toxic manifestations of chemotherapy, and increase of 14,6% the number of surgical interventions compared with controls.

Key words: locally advanced breast cancer, complex treatment, neoadjuvant therapy, intraarterial chemotherapy, conservative surgery, immediate results.