

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська, О.Ю. Столярова, О.М. Іванкова, Т.В. Хруленко

Лікування хворих на рецидивні та метастатичні форми раку грудної залози

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 15.09.2023

Прийнято до друку 29.09.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31112

Мета дослідження — вивчення ефективності хіміопроменевого лікування хворих з рецидивними та метастатичними формами раку грудної залози (РГЗ). **Матеріали та методи.** У статті охарактеризовані можливість та ефективність застосування хіміопроменевої терапії (ХПТ) у 53 хворих на рецидивні та метастатичні форми РГЗ, яким в анамнезі проведений курс лікування за радикальною програмою (комбіноване або хіміопроменеве на тлі гормонотерапії) з приводу місцево-поширеного РГЗ. **Результати.** Залежно від локалізації рецидиву, метастазів і тактики лікування хворі розподілені на 3 групи: 12 пацієнткам 1-ї групи з локальними рецидивами в ділянці грудної залози (ГЗ) проводили дистанційну променеву терапію (ДПТ) і 4 курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою TP (паклітаксел 175 мг/м² + карбоплатин 250 мг/м²). Хворим 2-ї групи з метастазами в головний мозок (15 хворих) призначали темозоломід у радіомодифікуючій дозі 75 мг/м² щоденно протягом курсу ДПТ на нейрокраніум, а після 4-тижневої перерви — 6 курсів темозоломід у режимі монотерапії за стандартною схемою. Хворим 3-ї групи з метастатичним ураженням скелета (26 пацієнток) проведена ДПТ на тлі застосування бісфосфонатів. **Висновки.** Представлені методики ХПТ хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ мають помірну токсичність і сприятливий профіль безпеки, що позитивно відображається на якості життя цих пацієнтів.

Ключові слова: рак грудної залози; хіміотерапія.

ВСТУП

Протягом тривалого часу РГЗ стабільно посідає 1-ше місце серед інших онкологічних захворювань у жінок. Щорічно у світі реєструють більш ніж 2 млн нових випадків РГЗ та понад 5,2 млн смертей від цього захворювання [1].

Сучасне лікування хворих на РГЗ передбачає комплексний індивідуалізований підхід, що включає хірургічний етап, системну медикаментозну та променеву терапію (ПТ). Близько 300 000 жінок з РГЗ I та II стадій щорічно в усьому світі піддаються хірургічному органозберігаючому лікуванню. Разом з тим частота місцевого рецидиву у збереженій залозі становить від 2 до 10% протягом 5 років та від 5 до 20% протягом 10 років [2]. При місцево-поширених формах пухлин у більшості хворих рано чи пізно діагностують ознаки прогресування хвороби. Частота розвитку локальних рецидивів достатньо висока і може досягати до 75% випадків протягом 5 років після проведеного радикального лікування пухлини [3, 4].

Загальна 5-річна виживаність хворих на РГЗ з медіальною локалізацією пухлини становить 66,3%, а з латеральною локалізацією пухлини — 74,2%. Ризик розвитку рецидиву РГЗ при I стадії захворювання (T1N0M0) сягає 25%, а при II стадії (T2N0M0) розвиток рецидиву РГЗ можливий у 30–35% [2]. Виникнення локальних рецидивів РГЗ і гематогенних метастазів пухлини зумовлює якість і тривалість життя пацієнток, тому необхідний пошук нових підходів до лікування місцево-поширеного РГЗ.

За останні 30 років у системному лікуванні РГЗ відбулися зміни концепцій. Передопераційна терапія загалом призначалася для терапії локальних пухлин на пізніх неоперабельних стадіях. Після 1990-х років варіанти терапії стали дещо іншими, оскільки основним завданням стало знищення ранніх дисемінованих мікрочасточок до розвитку множинної резистентності до лікарських засобів [5–8]. Проте, незважаючи на широке використання системної хіміотерапії (ХТ), показники повної патогістологічної відповіді, безрецидивної та загальної виживаності й сьогодні залишаються незначними у пацієнтів з місцево-поширеною формою захворювання [6, 8].

Вочевидь, необхідна оптимізація одночасно системного і локального підходу до лікування місцево-поширеного первинно неоперабельного РГЗ. Удосконалення режимів ХТ,

додавання таксанів у схеми лікування дещо поліпшили показники. Однак для пацієнтів з місцево-поширеними процесами, які залишаються неоперабельними після неоад'ювантної системної терапії, для зниження ризику виникнення локального рецидиву прийнятим підходом є застосування ПТ [9–11].

Первинною метою при лікуванні хворих на метастатичний РГЗ є досягнення тривалого задовільного рівня якості життя хворих. Терапевтична тактика відносно рецидивних і метастатичних форм РГЗ зумовлені: тривалістю інтервалу між лікуванням первинної пухлини і виникненням рецидиву, локальним чи дисемінованим характером ураження, загальним станом хворої, віком і менструальним статусом, вмістом рецепторів стероїдних гормонів у пухлині, наявністю мутацій у генах *BRCA 1* і *BRCA 2*, ступенем диференціювання пухлини, попередньою хіміо- й гормонотерапією та відгуком на неї [12–17].

Сьогодні існує безліч методик системної терапії дисемінованих і рецидивних захворювань грудної залози, проте жодна з них повністю не забезпечує задовільних результатів, тому визначення тактики лікувальних заходів при рецидивах РГЗ є актуальною задачею сучасної онкології.

Мета дослідження — вивчення ефективності ХПТ хворих з рецидивними та метастатичними формами РГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За останні 15 років у відділенні радіоонкології проведено лікування 53 жінок з рецидивним і метастатичним РГЗ, які в анамнезі отримали курс лікування за радикальною програмою (комбіноване або хіміопроменеве на тлі гормонотерапії) з приводу місцево-поширеного процесу T₁₋₃N₀₋₂M₀. Залежно від локалізації рецидиву і метастазів та тактики лікування хворі розподілені на 3 групи: жінки 1-ї групи мали локальні рецидиви в ділянці ГЗ (12 пацієнток), їм проводили ДПТ та 4 курси ПХТ за схемою TP (паклітаксел 175 мг/м² + карбоплатин 250 мг/м²), зважаючи на кумулятивну дозу антрациклінів, що входили до складу попередньо проведених курсів ПХТ (переважно за схемою AC). Пацієнткам 2-ї групи, у яких виникли метастази в головний мозок (ГМ) (15 хворих), призначали цитостатичний препарат темозоломід у радіомодифікуючій дозі 75 мг/м² щоденно протягом курсу ДПТ на нейрокраніум,

а після 4-тижневої перерви — 6 курсів темозоломіду в режимі монотерапії кожні 28 днів у дозах: 1-й цикл — 150 мг/м² на добу протягом 5 днів, 2-6-й цикли — 200 мг/м² на добу протягом 5 днів. Хворі 3-ї групи мали метастатичне ураження скелета (26 пацієнток). Пацієнткам цієї групи проведена ДПТ на тлі застосування бісфосфонатів (золедронова кислота 4 мг × 1 р/міс).

Хворим усіх груп за наявності позитивних стероїдних рецепторів у пухлині проводили гормонотерапію (ГТ) — жінки у пременопаузі отримували гозерелін у дозі 3,6 мг × 1 р/міс підшкірно, а в постменопаузальний період — антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг на добу). Частині хворих ГТ проводили інгібіторами ароматази (летрозол 2,5 мг/добу).

Середній вік хворих 1-ї групи становив 59,4 ± 14,8 (від 41 до 72) років, хворих 2-ї — 56,6 ± 13,2 (від 40 до 71) років, хворих 3-ї — 61,3 ± 9,7 (від 50 до 75) років. У всіх хворих діагностована цитологічно або гістологічно верифікована аденокарцинома різного ступеня диференціювання (переважно помірно диференційована).

Діагностику метастатичного ураження кісток проводили з використанням рентгенологічних та/або радіоізотопних методів досліджень. Для остеосцинтиграфії застосовували ^{99m}Tc-пірофосфат з активністю 370–550 МБк. Дослідження проводили через 3–4 год після введення радіофармапрепарату на гамма-камері «Тамара» або «MG9200». Для математичної обробки даних використовували програму «Microsegams». Оцінювали рівномірність розподілу радіофармапрепарату (РФП), ознакою метастатичного ураження вважали накопичення пірофосфату в окремих ділянках більше 150%. У подальшому контрольні обстеження здійснювали через 1,5–2 міс (рентгенологічні) і через 3–6 міс (радіоізотопні) після закінчення лікування та кожні наступні 2 міс протягом року.

Ефективність ХПТ хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ визначали за ступенем регресії патологічного вогнища за допомогою клінічних обстежень, ультразвукового дослідження (УЗД), маммографії, а також магнітно-резонансної (МРТ) і рентгенівської комп'ютерної томографії (КТ) у динаміці (до лікування та після його завершення). Токсичність лікування оцінювали за шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту раку (CTC National Cancer Institute — NCI) та рекомендаціями Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) та the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

ДПТ хворих усіх груп здійснювали на лінійному прискорювачі електронів «Clinac 2100 CD». Опромінення локальних рецидивів пухлин ГЗ хворим 1-ї групи проводили разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр × 5 р/тиж, до сумарної осередкової дози (СОД) 50 Гр і розпочинали через 3 тиж після курсу ПХТ. Хворим 2-ї групи ДПТ метастатичних вогнищ ГМ проводили на весь нейрокраніум початковою РОД 0,5 Гр, з поступовим її збільшенням до РОД 2 Гр і досягненням СОД 40–50 Гр. Частині хворих застосовували паліативний режим ПТ РОД 3 Гр до СОД — 30 Гр. За наявності солітарного вогнища опромінення продовжували локально до СОД 50–60 Гр. Курс ДПТ проводили на фоні застосування глюкокортикостероїдів, сечогінних і знеболювальних препаратів. Пацієнткам 3-ї групи ДПТ проводили за наступною методикою — СОД 30 Гр при РОД 3 Гр і режимі фракціонування 5 р/тиж. Розміри і кількість полів опромінення залежали від локалізації та поширеності метастатичних вогнищ. Хворим з ураженням кісток таза проводили опромінення всього таза до СОД 40–50 Гр при РОД 2 Гр. За наявності патологічних переломів кісток скелета ці ділянки опромінювали в першу чергу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Запропоновані методики ХПТ пацієнтки всіх груп перенесли задовільно. Призначення хворим адекватної дезінтоксикаційної та супутньої гепато- і кардіотропної терапії дозволяло провести курс лікування без перерви. Застосування дексаметазону, антиеметиків (переважно специфічних блокторів

5HT₃-серотонінових рецепторів — ондансетрон, тропісетрон) під час ХТ у хворих 1-ї та 2-ї груп дозволяло ефективно запобігати розвиненню нудоти і блювання в переважній більшості хворих. Блювання I ступеня виявляли у 3 з 12 пацієнток 1-ї групи, а блювання II ступеня відзначали у 2 хворих з 1-ї групи. При проведенні ДПТ хворим 3-ї групи застосування метоклопраміду для усунення нудоти I–II ступеня було потрібне в разі опромінення кісток таза і попереково-крижового відділу хребта. При опроміненні інших локалізацій метастатичних вогнищ відмічали епізоди нудоти, при яких не було потреби у призначенні антиеметиків. Про помірну токсичність запропонованих методик ХПТ свідчать результати біохімічних аналізів крові: у незначній кількості хворих 1-ї та 2-ї груп відзначали тимчасове підвищення рівня креатиніну сироватки крові та білірубину. Протягом лікування спостерігали підвищення активності ферментів печінки — аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази у хворих усіх 3 груп, але ці зміни не перевищували II ступеня токсичності за критеріями EORTC/RTOG. Дані біохімічних досліджень і результати аналізів сечі в динаміці спостереження хворих підтвердили відсутність нефротоксичності внутрішньовенного застосування бісфосфонатів у хворих 3-ї групи. Упродовж всього терміну ХПТ відмічали тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну і лейкоцитів у хворих усіх груп, яке не перевищувало II-го ступеня токсичності. Лише в одній хворій 1-ї групи зафіксовано короткочасний епізод лейкопенії III ступеня.

За даними комплексного УЗД, у хворих 1-ї групи вже після I курсу ПХТ виявили зменшення кількості судинних сигналів у вогнищі локального рецидиву пухлини, але без змін його розмірів, що свідчить про зменшення кровотоку. Після закінчення ДПТ і 4 курсів ПХТ у хворих 1-ї групи клінічно й інструментально відзначали підтверджений позитивний ефект лікування: часткова регресія пухлинного утворення на 50–70% зареєстрована у 8 з 12 жінок, а майже повну регресію локального рецидиву пухлини (90%) — у 2 з 12 жінок. Так, сумарний позитивний ефект лікування (повна та часткова регресія пухлини) у 1-ї групі зареєстрований у 10 хворих, у 2 жінок — стабілізація процесу. Отже, використання схеми ПХТ із застосуванням таксанів і платини поєднано з дистанційним опроміненням і гормонотерапією є ефективним лікувальним комплексом при локальних рецидивах РГЗ.

На фоні проведення ПТ усі хворі 2-ї групи відзначали покращення загального стану — зменшення вираженості головного болю, неврологічної симптоматики та ін. Після всього етапу опромінення часткова регресія пухлини діагностована у 8 з 15 хворих, а у 7 пацієнток відзначено стабілізацію процесу з покращанням загального та неврологічного стану. Через 1–2 міс після лікування (при СОД 50–60 Гр на метастатичне вогнище у ГМ) повна регресія пухлини встановлена у 3 з 15 хворих, часткова — у 7 хворих, стабілізація — у 5 з 15 пацієнток 2-ї групи. Тривалість життя хворих становила від 2 міс до 5 років, показник 6-місячної кумулятивної виживаності становив 51%, 12-місячної — 24%, 24-місячної — 16%.

Усі хворі 3-ї групи наприкінці курсу ДПТ відзначали покращення загального стану, підвищення апетиту. Застосування бісфосфонатів у пацієнток 3-ї групи сприяло суттєвому зменшенню вираженості середньої інтенсивності більшового синдрому (з 7–10 доби їх застосування) та гіперкальціємії. При проведенні контрольних рентгенологічних досліджень через 1,5–2 міс після лікування у хворих 3-ї групи відзначали ремінералізацію уражених кісток. Склеротичні репаративні зміни, які проявлялися ущільненням структури кісткового матриксу, виявлені у 19 з 26 хворих. Консолідація патологічних переломів хребців рентгенологічно підтверджена у 15 з 26 пацієнток 3-ї групи. При проведенні контрольних скінтинграфічних досліджень через 2–3 міс після лікування встановили зниження або зникнення патологічного накопичення РФП в ділянках ураження. Нормалізація вмісту РФП у кістках за-

фіксована у 15 з 26 хворих. Разом з тим підвищене (на 40–60%) накопичення РФП в ділянках патологічних переломів хребців зберігалось у 11 з 26 пацієнток 3-ї групи.

У всіх хворих 3-ї групи ремісія перевищувала (18,2±3,1) міс. У 8 хворих цієї групи з помірною поширеністю процесу (не більше 4 метастатичних вогнищ) ремісія становила 24–30 міс. У хворих з ізольованим ураженням скелета цей показник сягав 2–3 років. Отже, застосування бісфосфонатів під час проведення курсу паліативної ДПТ метастатичного ураження кісток (переважно остеолітичні метастази) у хворих на РГЗ не підвищує частоту і тяжкість побічних ефектів опромінення, покращує якість життя хворих, прискорює реалізацію знеболювального ефекту і процеси ремінералізації кісткового матриксу.

ВИСНОВОК

Так, запропоновані методики ХПТ виявляють помірну токсичність і сприятливий профіль безпеки при лікуванні хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ, що позитивно відображається на якості життя пацієнтів — основному параметрі оцінки ефективності лікування цього контингенту хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdel-Rahman, O., ... Murray, C. J. L. (2019). The Global Burden of Disease Cancer. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life — Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, 5(12), 1749–1769. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
2. Litière, S., Werutsky, G., Fentiman, I. S., Rutgers, E., Christiaens, M. R., Van Limbergen, E., ... Bartelink, H. (2012). Breast conserving therapy versus mastectomy for stage II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncology*, 13(4), 412–419. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6.
3. Lukong, K. E. (2017). Understanding breast cancer. The long and winding road. *BBA Clinical*, 7, 64–77. DOI: 10.1016/j.bbaci.2017.01.001.
4. Levy, A., Borget, I., Bahri, M., Arnedos, M., Rivin, E., Vielh, P., ... Bourcier, C. (2014). Loco-regional Control After Neo-adjuvant Chemotherapy and Conservative Treatment for Locally Advanced Breast Cancer Patients. *Breast Journal*, 20(4), 381–387. DOI: 10.1111/tbj.12277.
5. Valachis, A., Mamounas, E. P., Mittendorf, E. A., Hayashi, N., Ishitobi, M., Natoli, C., ... Nilsson, C. (2018). Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis. *Cancer*, 124(14), 2923–2930. DOI: 10.1002/cncr.31518.
6. Баштан, В. П., Жукова, Т. О., Муковоз, В. П., Литвиненко, В. Є., & Айперт, В. В. (2018). Варіант лікування місцево-поширеного первинного раку грудної залози. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(145), 84–87.
7. ESMO Guidelines Committee (2017). Appendix 2: Advanced breast cancer: MCBS eUpdate published online 25 April 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer). *Annals of Oncology*, 28(4), iv145–iv146. doi: 10.1093/annonc/mdx240.
8. Chen, Y., Shi, X.-E., Tian, J.-H., Yang, X. J., Wang, Y. F., & Yang, K. H. (2018). Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(20), e10634. doi: 10.1097/MD.00000000000010634.
9. Riet, F. G., Fayard, F., Arriagada, R., Santos, M. A., Bourcier, C., Ferchiou, M., ... Rivera, S. (2017). Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. *European Journal of Cancer*, 76, 45–51. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.022.
10. Tong, C. W. S., Wu, M., Cho, W. C. S., & ToRecent, K. K. W. (2018). Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, 8, 227.
11. Wickberg, Å., Magnuson, A., Holmberg, L., Adami, H. O., & Liljegren, G. (2018). Influence of the subtype on local recurrence risk of breast cancer with or without radiation therapy. *Breast*, 42, 54–60. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.097.
12. Miles, R. C., Gullerud, R. E., Lohse, C. M., Jakub, J. W., Degnim, A. C., & Boughey, J. C. (2011). Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery: Multivariable Analysis of Risk Factors and the Impact of Young Age. *Annals of Surgical Oncology*, 19(4), 1153–9. doi: 10.1245/s10434-011-2084-6.
13. Maishman, T., Cutress, R. I., Hernandez, A., Gerty, S., Copson, E. R., Durcan, L., & Eccles, D. M. (2017). Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Annals of Surgery*, 266(1), 165–172. doi: 10.1097/SLA.0000000000001930.

14. Haffty, B. G., Harrold, E., Khan, A. J., Pathare, P., Smith, T. E., Turner, B. C., ... Alvarez-Franco, M. (2002). Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA 1/2 status. *Lancet*, 359(9316), 1471–1477. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08434-9.

15. van den Broek, A. J., Schmidt, M. K., van't Veer, L. J., Oldenburg, H. S. A., Rutgers, E. J., Russell, N. S., ... Tollenaar, R. A. E. M. (2019). Prognostic Impact of Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy of BRCA1/2 Mutation Carriers Compared With Noncarriers in a Consecutive Series of Young Breast Cancer Patients. *Annals of Surgery*, 270(2), 364–372. doi: 10.1097/SLA.0000000000002804.

16. Huang, X., Cai, X. Y., Liu, J. Q., Hao, W. W., Zhou, Y. D., Wang, X., ... Sun, Q. (2020). Breast-conserving therapy is safe both within BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers with breast cancer in the Chinese population. *Gland Surgery*, 9(3), 775–787. doi: 10.21037/gs-20-531.

17. Holleczeck, B., Stegmaier, C., Radosa, J. C., Solomayer, E. F., & Brenner, H. (2019). Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis — results from a registry-based study from Germany. *BMC Cancer*, 19(1), 520. doi: 10.1186/s12885-019-5710-5.

Treatment of patients with recurrent and metastatic forms of breast cancer

V.S. Ivankova, L.M. Baranovska, O.Yu. Stolyarova,

O.M. Ivankova, T.V. Khrulenko

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Resume. Aims. Study of the effectiveness of chemoradiation treatment of patients with recurrent and metastatic forms of breast cancer. **Materials and methods.** The article shows the possibility and effectiveness of using chemoradiation therapy in 53 patients with recurrent and metastatic forms of breast cancer, who in the anamnesis underwent a course of treatment according to a radical program (combined or chemoradiation on the background of hormone therapy) for locally advanced breast cancer. **Results.** Depending on the localization of recurrence, metastases, and treatment tactics, patients are divided into 3 groups: 12 patients of the 1st group, with local recurrences in the chest area, underwent remote radiation therapy and 4 courses of polychemotherapy according to the TR scheme (paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin 250 mg/m²). Patients of the 2nd group, with metastases in the brain (15 patients), were prescribed temozolomide in a radiomodifying dose of 75 mg/m² daily during the course of remote radiotherapy to the neurocranium, and after a 4-week break — 6 courses of temozolomide in the monotherapy regimen according to the standard scheme. Patients of the 3rd group with metastatic lesions of the skeleton (26 patients) underwent remote radiation therapy against the background of the use of bisphosphonates. **Conclusions.** The presented methods of chemoradiation therapy for patients with recurrent and metastatic breast cancer have moderate toxicity and a favorable safety profile, which positively affects the quality of life of these patients.

Key words: breast cancer; chemotherapy.

Адреса для листування:

Іванкова Валентина Степанівна

03022, м. Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: valentina_ivankova@ukr.net

Correspondence:

Valentina Ivankova

33/43 Yulia Zdanovska str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: valentina_ivankova@ukr.net