

# ОНКОЛОГІЯ

© М.В. Ігнат, А.В. Русин, В.І. Ігнат, М.Ф. Рішко, 2104

УДК 618.19 – 006.6 – 053.86: 615.357 (477.87)

М.В. ІГНАТ<sup>1</sup>, А.В. РУСИН<sup>1</sup>, В.І. ІГНАТ<sup>2</sup>, М.Ф. РІШКО<sup>1</sup>

*Ужгородський національний університет<sup>1</sup>, Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер<sup>2</sup>, Ужгород*

## НЕОАД'ЮВАНТНА ГОРМОНОТЕРАПІЯ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНОГО ГОРМОНОЗАЛЕЖНОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

В Закарпатському обласному клінічному онкологічному диспансері розроблено метод неoad'ювантної гормонотерапії місцево-розповсюдженого гормонозалежного раку грудної залози у жінок репродуктивного віку, що включає в себе застосування агоністу лютеїнізуючого гормона рилізінг-гормона (Золадекс) у поєднанні із антиестрогеном (Тамоксифен), що зумовлює повну медикаментозну блокаду яєчників. При обстеженні пацієнтів з гормонозалежним раком грудної залози у пременопаузі, які отримували гормонотерапію протягом 4 місяців, виявлено, що повної регресії пухлини не відзначали в жодній з пацієнток. Часткову регресію в діапазоні від 32% до 64% спостерігали у 51 пацієнтки (92,7%). Стабілізацію процесу виявили у 4 пацієнток (7,3%). Регресію пухлини понад 50% досліджено у 39 пацієнток (70,9%). Прогресування пухлинного процесу не спостерігали. Отримані результати свідчать, що проведення неoad'ювантної гормонотерапії з використанням Золадексу і Тамоксифену дозволило досягти значної регресії пухлини у більшості пацієнток, що відповідно уможливило виконання органозберігаючих операцій у 90% хворих. Побічних реакцій застосованих препаратів у жодному випадку не спостерігали.

**Ключові слова:** неoad'ювантна гормонотерапія, рак грудної залози, репродуктивний вік

**Вступ.** Рак грудної залози (РГЗ) – найпоширеніше онкологічне захворювання серед жіночого населення. За даними ВООЗ, кожного року у світі реєструють більше 1,2 млн нових випадків РГЗ та понад 400 тис. жінок помирають від нього. Найвищі показники захворюваності відзначені в економічно розвинених країнах Європи, у США, Канаді, Австралії (75,0–120,0 на 100 тис. населення), найнижчі – в країнах Сходу. За даними Національного канцер-реєстру, у 2013 р. в Україні зареєстровано 15 745 нових випадків захворювання, загальна кількість померлих жінок від РГЗ склала 7902 [1]. Постійне зростання показників захворюваності на РГЗ підтверджує актуальність досліджень цієї проблеми.

Враховуючи кількість осіб, котрі захворіли у репродуктивному (38,2%) та працездатному (39,4%) віці, актуальним на сьогодні є не тільки підвищення ефективності протипухлинної терапії, а й покращання якості життя хворих на РГЗ, тому важливим у сучасному комплексному лікуванні цього захворювання є питання збереження органа [1]. Проте, незважаючи на успіхи в ранній діагностиці РГЗ, майже у 25% хворих на момент встановлення діагнозу реєструються місцево-поширені форми захворювання (МП РГЗ), а саме: пухлини грудної залози розміром >5 см; пухлини менших розмірів, що займають більшу частину залози (при

малому її розмірі), або пухлини будь-яких розмірів, що поширюються на шкіру, на грудну стінку, або супроводжуються метастазами в підпахвинні, внутрішні грудні та надключичні лімфатичні вузли на боці ураження [1, 2, 4]. Ця категорія хворих потребує довготривалого лікування [4, 6], яке складається із передопераційної (неoad'ювантної) протипухлинної терапії (поліхіміотерапії або гормонотерапії), оперативного втручання та післяопераційної (ад'ювантної) протипухлинної терапії [2, 4–6]. Показники 5-річної виживаності при МП РГЗ коливаються від 27 до 50% та більшою мірою залежать від ступеня первинного розповсюдження пухлинного процесу та адекватності проведеної протипухлинної терапії [1, 3, 4, 5–8].

Водночас, погляди різних авторів на той чи інший метод протипухлинного лікування не збігаються, дискутуються питання використання неoad'ювантної терапії: все ще не визначено оптимальні режими введення та кількість курсів поліхіміотерапії (ПХТ), гормонотерапії (ГТ), методи та режими променевої терапії (ПТ). До теперішнього часу не вироблено чіткої тактики протипухлинного лікування при місцево-поширених (МП) та набряково-інфільтративних (НІФ) формах РМЗ [3, 8, 9].

Актуальним залишається удосконалення органозберігаючого лікування та розширення показань до його застосування.

Все це свідчить про актуальність і необхідність раком грудної залози в пременопаузі віком від 38 подальшої розробки та оптимізації лікувальних про-до 52 років. Середній вік склав 47 років. Усім хворим при РМЗ, створення чітко сформульованих і об-рим була проведена неoad'ювантна гормонотера-грунтованих принципів застосування численних чин-пів із застосуванням агоністу ЛПРГ (Золадекс) у ників протипухлинного впливу, які, зокрема, мають поєднанні з антиестрогеном (Тамоксифен) – повна базуватися на визначенні індивідуального прогнозу медикаментозна блокада яєчників.

перебігу захворювання. Вагомість проблеми обумов-лена також високою питомою вагою осіб працездат-ного віку як серед тих, котрі захворіли, так і серед померлих від РМЗ, що має соціально-економічне та народно-господарче значення для України [1, 2, 7].

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність неoad'ювантної (передопераційної) гормонотерапії у хворих на рак грудної залози у пременопаузі, визначити об'єктивну відповідь пухлини на лікування (часткова або повна регресія; зменшення стадії хвороби).

Визначити вплив неoad'ювантної гормонотерапії на частоту виконання органозберігаючих операцій.

**Матеріали та методи.** За період із 2010 року по 2013 року у ЗОКОД ліковано 55 пацієнтів із

Схема лікування:

Золадекс – 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів.

Тамоксифен – 20 мг 1 раз на добу.

Курс лікування – 4 місяці.

На основі клінічних та інструментальних методів обстеження (УЗД молочних залоз та регіонарних лімфовузлів до і після неoad'ювантної гормонотерапії; рентгенографія або КТ органів грудної клітки; УЗД органів черевної порожнини; УЗД органів малого тазу; огляд гінеколога; трепан-біопсія пухлини молочної залози; визначення гістологічного типу пухлини, ступеня її диференціації, імуногістохімічне визначення рівнів рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR) та онкобілка (HER-2/neu)) всі пацієнти поділені за TNM класифікацією (табл.1).

Таблиця 1

Характеристика хворих, котрі включені у дослідження

Характеристика	Кількість пацієнток	
	Абсолютне число	%
Віковий діапазон	38-52 роки	
Середній вік	47 років	
Стадія РГЗ		
T2N0M0	6	11
T2N1M0	38	69
T3N0M0	11	11
Рецепторний статус		
ER +++ PR+++	41	74,5
ER +++ PR++	14	25,5
Експресія Her2/neu		
0	15	27,2
+	12	21,8
++	28	51
Ступінь диференціації		
G1	21	38,2
G2	34	61,8

**Результати досліджень та їх обговорення.** Відповідь пухлини на лікування оцінюється як: прогресія, стабілізація, часткова відповідь, повна відповідь. За шкалою RECIST 1.0. за прогресію вважають появу нового вогнища пухлини, збільшення загальної суми найбільших діаметрів маркерних вогнищ більше/рівно ніж на 30%, безсумнівна прогресія немаркерних вогнищ. Стабілізацією вважають збільшення суми максимальних розмірів маркерних вогнищ менше 30% або зменшення менше ніж на 20% за умови відсутності появи нових пухлинних вогнищ та відсутності безсумнівної прогресії не маркерних вогнищ або їх зникнення. Зменшення суми максимальних розмірів маркерних пухлинних вогнищ більше/рівно ніж на 20% за умови відсутності нових вогнищ пух-

лини та/або відсутності безсумнівної прогресії немаркерних вогнищ або їх зникнення. Повне зникнення усіх пухлинних вогнищ, включаючи як маркерні, так і немаркерні, розцінюється як повна відповідь пухлини на лікування.

При обстеженні пацієнтів із гормонозалежним раком грудної залози у пременопаузі, які отримали гормонотерапію протягом 4 місяців, виявили, що повної регресії пухлини не спостерігали в жодному випадку. Часткову регресію в діапазоні від 32% до 64% виявлено у 51 пацієнтки (92,7%). Стабілізація процесу простежувалася у 4 пацієнток (7,3%). Регресія пухлини понад 50% виявлена у 39 пацієнток (70,9%). Прогресування пухлинного процесу не спостерігалось (табл.2).

Оцінка ефекту неoad'ювантної гормонотерапії за критеріями RECIST

Відповідь пухлини на лікування	Кількість пацієнок	
	Абсолютне число	%
Повна регресія	Не спостерігали	
Часткова регресія (32% - 64%)	51	92,7
Стабілізація	4	7,3
Прогресування	Не спостерігали	

Зменшення пухлини в розмірі та відсутність прогресування дозволили виконати органозберігаючі операції на грудній залозі із підпахвинною лімфодисекцією та одномоментною екстирпацією матки з додатками або одномоментною двобічною резекцією яєчників у 50 пацієнок

(90,9%). Радикальну мастектомію за Маденом та одномоментною екстирпацією матки з додатками або одномоментною двобічною резекцією яєчників виконано у 4 пацієнок (7,3%). Відмовилася від операції 1 пацієнтка (1,8%) (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл пацієнок за об'ємом операції

Вид операції	Кількість пацієнок	
	Абсолютне число	%
Органозберігаюча операція з одномоментною двобічною оваректомією або екстирпацією матки з додатками	50	90,9
Радикальна мастектомія за Маденом з одномоментною двобічною оваректомією або екстирпацією матки з додатками	4	7,3
Відмова від операції	1	1,8

Отримані результати свідчать, що проведення неoad'ювантної гормонотерапії з використанням Золадексу і Тамоксифену дозволило досягти значної регресії пухлини у більшості пацієнок, що відповідно дало можливість виконати органозберігаючі операції у 90% хворих. Побічних реакцій застосованих препаратів у жодному випадку не зареєстровано.

Зацікавленість проблемою передопераційної системної протипухлинної терапії постійно зростає, тому що неoad'ювантне лікування при РГЗ дозволяє зменшити обсяг хірургічного втручання та створює сприятливі умови для виконання органозберігаючих або відновлюючих операцій у частини хворих [2, 3, 4, 6]. Хірургічний метод лікування ще дотепер залишається найвагомішим компонентом у комплексному лікуванні хворих на РГЗ. За останнє десятиріччя відбулися кардинальні зміни тактики ведення та лікування пацієнок, хворих на РГЗ. Поступово, з розвитком клінічної онкології, хірургічне лікування зменшується за обсягом від радикальних та модифікованих мастектомій до квадрантєктомій та туморектомій (лампектомій). Для запобігання генералізації захворювання зменшення обсягу видалених тканин

при злоякісних пухлинах грудних залоз повинно доповнюватися адекватними системними та локальними протипухлинними заходами. Метою проведення неoad'ювантного лікування є саме зменшення розмірів первинної пухлини та її регіонарних метастазів, що дозволяє перевести первинно нерезектабельний РГЗ у резектабельний [1–3]; підвищення абластики під час операції та зниження ризику розвитку мікрометастазів, дозволяє збільшити загальну та безрецидивну виживаність, покращити якість життя хворих на РГЗ [2, 3].

#### Висновки.

1. Застосування неoad'ювантної гормонотерапії у вигляді комбінації агоніста ЛГРГ та антиестрогена у жінок з гормоночутливим раком грудної залози в пременопаузі дозволяє досягнути значної регресії пухлини і виконати органозберігаючу операцію у 90% пацієнок.

2. Враховуючи отриманий ефект від лікування, неoad'ювантну гормонотерапію можна розглядати як альтернативу неoad'ювантній хімотерапії, яка переважає і в аспекті важкості побічних реакцій, що суттєво впливає на якість життя пацієнок.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бюлетень канцер-реєстра України №14. — Київ, 2013.
2. Вершинина С.Ф. Молочная железа. Онкологические заболевания. Лечение и профилактика / С.Ф. Вершинина, Е.В. Потявина. — Москва, Вектор, 2010. — С.128.
3. Давыдова М.И. Практическая маммология / М. И. Давыдова, В. П. Летагина. — Москва: Практическая Медицина, 2007. — С.272.
4. Джатой Исмаил, Кауфманн Манфред, Пети Жан Ив. Атлас хирургии молочной железы / Исмаил Джатой, Манфред Кауфманн, Ив Пети Жан. — Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009 — С. 144.
5. Семиглазов В.Ф. Неоадьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель. — Санкт-Петербург, Медицинское информационное агентство, 2008. — С. 288.
6. Семиглазов В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов. — Санкт-Петербург: МЕД-пресс-информ, 2009. — С.176.
7. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases / G.T. Beatson // *Lancet*. — 2009. — Vol.2. — P.104—107.
8. Domont J. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: an overview / J. Domont, M. Namer, D. Khayat [et al.] // *Bull Cancer*. — 2004 — Vol. 91(1) — P. 55—62.

M.V. IHNAT<sup>1</sup>, A.V. RUSYN<sup>1</sup>, V.I. IHNAT<sup>2</sup>, M.F. RISHKO<sup>1</sup>

*Uzhhorod national university<sup>1</sup>, Transcarpathian regional clinical oncology department<sup>2</sup>*

**NEOADJUVANT HORMONE THERAPY HORMON-DEPENDENT LOCALLY DISSEMINATED BREAST CANCER IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

In the Transcarpathian regional clinical oncology center developed a method of neoadjuvant hormone therapy hormone-dependent locally disseminated breast cancer in women of reproductive age, which includes the use of agonist luteinizing hormone releasing hormone (Zoladex) in combination with antiestrogens (tamoxifen), which leads to complete drug ovarian blockade. When examined patients with hormone-dependent breast cancer in premenopausal receiving hormone therapy for 4 months found that complete tumor regression was not observed in any of the patients. Partial regression in the range of 32% to 64% was observed in 51 patients (92.7%). Stabilization process found in 4 patients (7.3%). Tumor regression of more than 50% of studies in 39 patients (70.9%). Progression of tumor was not observed. The results suggest that neoadjuvant hormone therapy using Tamoxifen and Zoladex possible to achieve significant tumor regression in most patients, in accordance enables execution organ operations in 90% of patients. Adverse reactions of drugs applied in no way observed.

**Key words:** neoadjuvant hormone therapy, breast cancer, reproductive age

**Стаття надійшла до редакції: 30.04.2014 р.**