

МОДИФІКОВАНА НЕОАД'ЮВАНТНА ПОЛІХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Лобода А.Д., Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Досенко І.В.

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

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

Вступ.

Рак грудної залози (РГЗ) вже тривалий час займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок України та світу. Згідно даних бюлетеню Національного канцерреєстру, в 2009 році в Україні захворюваність на РГЗ становила 65,6 а летальність – 31,7 випадків на 100 тисяч жіночого населення [1]. Постійний ріст захворюваності на РГЗ постійно спонукає науковців на подальшу розробку нових методів лікування цього захворювання.

На сьогодні ефективність лікування хворих на РГЗ оцінюється не лише за показниками захворюваності та смертності, а й за якістю життя пацієнток після проведеного комплексного лікування. Вагому роль у цьому відіграє естетичний результат оперативного втручання. Для збільшення кількості органозберігаючих (ОЗО) та реконструктивних операцій особливий інтерес приділяється комплексу протипухлинних системних заходів із застосуванням неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ). Для підвищення ефективності неоад'ювантної терапії використовують фактори, що модифікують дію цитостатиків, чим посилюють протипухлинну дію хіміопрепаратів та сприяють збільшенню ефективності терапії [2].

Вперше гіпертермію в онкології використали більше 40 років назад, але систематизоване її застосування почалося у 90-х роках ХХ століття. Останнім часом радіочастотна гіпертермія (РГТ) стала загальноновизнаним і досить розповсюдженим методом модифікації. Розроблені різноманітні схеми комбінації РГТ з хіміотерапією та променевим лікуванням при резистентних формах злоякісних новоутворень [3, 4]. Не є виключенням і застосування РГТ в якості компоненту неоад'ювантного методу лікування хворих на місцево поширені форми (МП) РГЗ [5].

В результаті експериментальних досліджень доведено, що швидкість кровотоку в злоякісних пухлинах менша в порівнянні зі здоровою тканиною, що частково пов'язано з патологічною формою кровоносних судин у пухлині, їх вигинами, звуженнями та розширеннями [5]. Така особливість призводить до зниження інтерстиціального тиску рідини та погіршує транспорт цитостатиків до злоякісних клітин [3].

При підвищенні температури в тканинах організму до 38–42 °С пришвидшується мікроциркуляція біологічних рідин, тому поряд із достатньо широким використанням

класичної РГТ ($t = 42\text{--}46^\circ\text{C}$) в якості синергетичного гіпертермічного фактору нагріву пухлин зараз почали застосовувати і помірну фізіологічну РГТ – магнітотермію (індуктотермію), що ініціюється електромагнітним полем (ЕМП). При дії такого поля виникає не лише помірний тепловий фактор, а й дія магнітного компонента [6]. У дослідженні використовується просторово неоднорідне магнітне поле, яке ініціює орієнтацію іонів та диполів біологічних тканин переважно у напрямку градієнтів ізоліній вздовж електрично поляризованих міжклітинних місточків та тубулінових мікротрубочок злоякісних клітин на стадії поділу (рис. 1). Цей ефект селективно пришвидшує активний транспорт препаратів через мембрану в середину злоякісної клітини. Внаслідок чого підсилюється руйнування цитоскелету та органоїдів, зростає вірогідність селективної загибелі злоякісних клітин [7, 8].

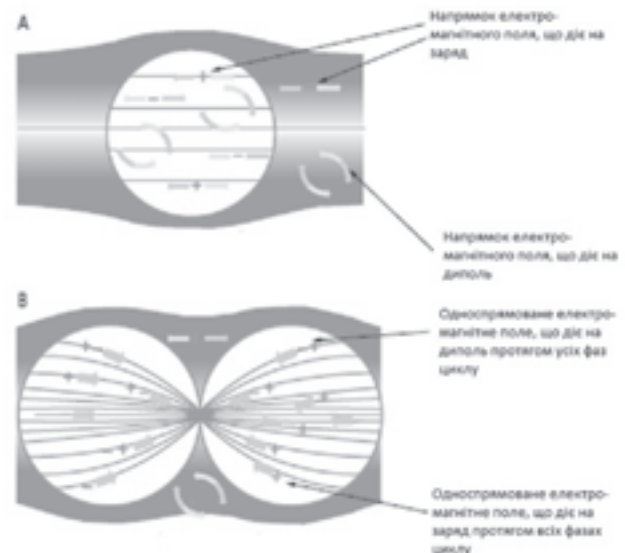


Рис. 1. Змінне електромагнітне поле всередині і навколо клітини у стані спокою (А) і в процесі поділу (В).

Клінічні аспекти РГТ при лікуванні хворих на РГЗ ще не були досконально вивчені, ефективність гіпертермії в онкології досліджена недостатньо. Враховуючи значну розповсюдженість хіміорезистентних форм пухлин та обмежену кількість робіт, присвячених застосуванню РГТ при лікуванні РГЗ, було проведено дослідження з визна-

чення доцільності її застосування в якості модифікатора цитостатичної дії ПХТ.

Мета дослідження: вивчити можливість підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих на рак грудної залози шляхом розробки та оптимізації методик лікування, спрямованих на збереження органу.

Матеріали та методи

У роботі проаналізовані безпосередні результати комплексного лікування 127 хворих на місцево поширений (МП) РГЗ ІІБ – ІІА стадії. Вік хворих, що були включені у дослідження, коливався від 29 до 65 років. Основна група досліджених (63 пацієнтки) складалася з хворих на МП РГЗ, при комплексному лікуванні яких в неoad'ювантному режимі застосовували ПХТ на фоні РГТ. Контрольна група (64 пацієнтки) отримувала комплексне лікування з НПХТ в стандартному режимі. У всіх випадках діагноз був верифікований методом тонкогільної біопсії або трепан-біопсії.

Кожній хворій проводилося стандартне клініко-лабораторне обстеження, рентгенологічні дослідження – мамографія в прямій та боковій проекціях, аксиліографія, комплексне УЗД грудної залози та ділянкових лімфатичних вузлів (ЛВ), комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини, малого тазу. Розподіл хворих на РГЗ в залежності від стадії захворювання був однорідним в обох групах. За гістологічною структурою різниця відсотків хворих за різними морфологічними типами пухлин в обох досліджуваних групах була недостовірною.

Після встановлення та верифікації діагнозу всі хворі були рандомізовані на дві групи: хворі контрольної групи отримали чотири курси НПХТ за схемою FАС (циклофосфамід 500 мг/м², флуорурацил 500 мг/м², доксорубицин 50 мг/м²) з інтервалом в 3 тижні. Хворим основної групи проводили чотири курси НПХТ за схемою FАС з інтервалом у 3 тижні, але на фоні РГТ, яка проводилася за допомогою апарату “Магнітерм” фірми “Радмір” (Україна, свідоцтво про реєстрацію № 7714/2008 від 11 квітня 2008 року) (рис. 2).

Після повного клінічного обстеження хворим на РГЗ основної групи спочатку проводилося внутрішньовенне введення хіміопрепаратів за схемою FАС, після якого безпосередньо проводився сеанс РГТ. При проведенні сеан-



Рис. 2. Апарат “Магнітерм” фірми “Радмір”

су РГТ аплікатор апарату “Магнітерм” розташовували у ділянці пухлини, сеанс проводили при вихідній потужності апарату 65 Вт протягом 30 хвилин. Під час сеансу РГТ підвищення температури шкіри у зоні дії ЕМП не перевищувало 4 °С. На мал. 3 приведена типова укладка хворої на РГЗ під час проведенні сеансу РГТ.

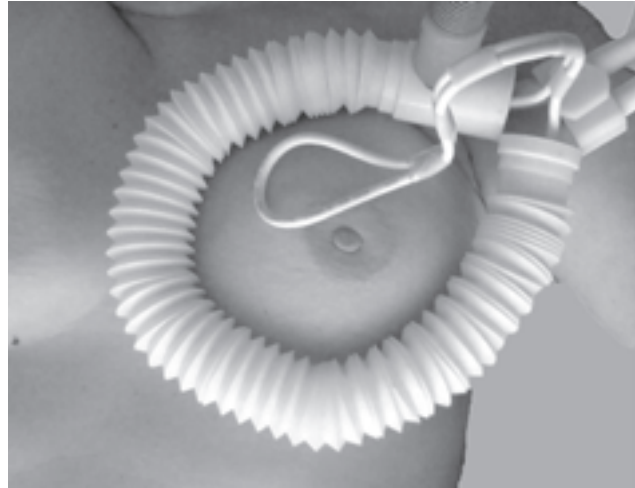


Рис. 3. Типова укладка хворої на РГЗ під час проведенні сеансу РГТ

З метою оцінки ефективності НПХТ та оптимізації ультразвукових досліджень (УЗД) хворих на МП РГЗ з використанням апарату “Магнітерм” всім пацієнтам проводили комплексне ультразвукове дослідження грудних залоз (ГЗ) і ділянкових ЛВ. Для оцінки зміни інтенсивності кровотоку в пухлині після проведення сеансу РГТ проводили імпульсну доплерографію. УЗД проводили на цифровому доплерівському ультразвуковому діагностичному комплексі “ULTIMA” в масштабі реального часу. Під час дослідження вимірювали параметри кровотоку навколо пухлини. Дослідження проводили в два етапи. Перший етап обстеження включав дослідження до початку проведення лікування, другий – після закінчення сеансу РГТ.

Через 3 тижні після останнього курсу ПХТ проводили мамографічне та УЗД ГЗ та ділянкових ЛВ з метою аналізу результатів лікування хворих обох груп, після чого проводили радикальне оперативне втручання та подальше ад'ювантне лікування згідно з стандартами лікування МОЗ України. Оцінка ефективності НПХТ проводилася за критеріями RECIST з використанням мамографії у фронтальній та сагітальній проекціях та УЗ дослідження, в залежності від відсотка регресії пухлини оцінювалися 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 меж резекції під час операції). У випадках стабілізації чи прогресування хвороби пацієнтам була виконана мастектомія за Маденом з або без одномоментної реконструкції ГЗ. У випадках повної чи часткової регресії пухлини та досягненні чистоти меж резекції, пацієнткам була виконана ОЗО – квадрантсектомія з ділянковою лімфо-

дисекцією, при розташуванні пухлини в центральному квадранті чи 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 (Response evaluation criteria in solid tumor) та морфологічних даних. Статистичний аналіз вірогідності отриманих даних проводили за допомогою *t*-критерію Стьюдента, використовуючи комп'ютерну програму Statistica 6.0 з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини за критерієм Колмогорова-Смірнова. 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 досліджень та їх обговорення

Безпосередні результати лікування оцінювали у 127 хворих на МП РГЗ через 3 тижні після закінчення НПХТ. Всі пацієнтки досліджуваної групи приймали курси НПХТ у визначений строк, перерв в лікуванні не відмічено. При аналізі показників гематологічної токсичності та зміни функції печінки та нирок у досліджуваних не було виявлено достовірних відмінностей між основною та контрольною групами хворих. Виявлені зміни показників гемопоезу, функції печінки не були лімітуючими факторами для застосування поряд з класичною схемою FАС схеми FАС з сеансами РГТ при проведенні неoad'ювантної терапії в комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ.

За даними клініко-рентгенологічного дослідження, повна регресія (ПР) пухлин характеризувалась зменшенням її розмірів до встановлення нормальної зональної анатомії, однорідністю УЗ-сигналу. набряк та інфільтрація шкіри, кровоносна мережа пухлин протягом лікування повністю зникали. ПР пухлин виявлено у 4 (6,3±3,1%) пацієнток основної групи та у 2 (3,1±2,2%) хворих контрольної групи ($p>0,05$).

При частковій регресії (ЧР) відзначали зменшення пухлини більше ніж на 30% у порівнянні з початковими даними, відбувалася її структурна перебудова, але ще залишалися гіпоехогенні ділянки, відзначалося зменшення

розмірів ЛВ. ЧР пухлини виявлена у 31 (49,2±6,3%) хворих основної групи та у 23 (35,9±6,0%) – контрольної ($p<0,05$). Стабілізацію процесу виявлено у 24 (38,1±6,1%) пацієнток основної групи та у 35 (54,7±6,2%) – контрольної ($p<0,05$). Прогресування пухлинного процесу виявлене у 4 пацієнток (6,3±3,1%) основної, у 5 (7,8±3,4%) – контрольної групи (рис. 4).

Регресію метастатично уражених ділянкових ЛВ відмічали у 35 пацієнток (55,6±6,3%) основної групи та у 26 хворих (40,6±6,1%) контрольної групи ($P<0,05$).

Після аналізу відповіді на неoad'ювантне лікування проводилося оперативне втручання. При позитивному ефекті лікування можливим було проведення ОЗО, при стабілізації процесу – переважно проводились мастектомії за Маденом, при прогресуванні – більш розширені операції.

ОЗО були виконані у 37 хворої (58,7±6,2%) основної групи, в контрольній групі – у 29 хворих (45,3±6,2%), ($p<0,05$). Реконструкція ТРАМ-клаптем виконана у 5 (7,9±3,4%) хворих основної групи та у 3 (4,7±2,6%) пацієнток в контролі ($p>0,05$). Підшкірна мастектомія з одночасним ендопротезуванням виконана у 12 (19,0±4,9%) хворих основної групи та у 5 (7,8±3,4%) пацієнток контрольної групи ($p<0,05$).

Наводимо клінічний приклад: хвора В.Л.Ю., 1954 р.н., лікувалася з приводу раку лівої грудної залози Т2N1M0, ст. ІБ, кл.гр. ІІ у відділенні пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку (НІР) з 08.06.11 по 10.09.11 (№№ історій хвороб 5612, 7523, 8517, 9437). Пацієнтка вперше звернулася у НІР зі скаргами на наявність ущільнення у лівій грудній залозі, яке виявила близько 3-х місяців назад. При клінічному дослідженні: у верхньо-зовнішньому квадранті лівої грудної залози пальпується щільна, пухлина 4,5 x 3 см в діаметрі. Регіонарні лімфатичні вузли збільшені до 1,5 см. До початку лікування хворій було виконано мамографію (ММГ), УЗД грудних залоз та регіонарних ЛВ, КТ дослідження внутрішніх органів з метою виключення віддаленого метастазування. На ММГ та УЗД (03.06.11) відмічено: у верхньо-зовнішньому квадранті лівої грудної залози виявляється пухлина до 4,5 см. у діаметрі, округлої форми, з рівним контуром, високої щільності, неоднорідної структури, навколо утворення посилена васкуляризація. Висновок: рак лівої грудної залози (рис. 5).

Діагноз верифіковано за допомогою пункційної біопсії №5132/10– залозистий рак.

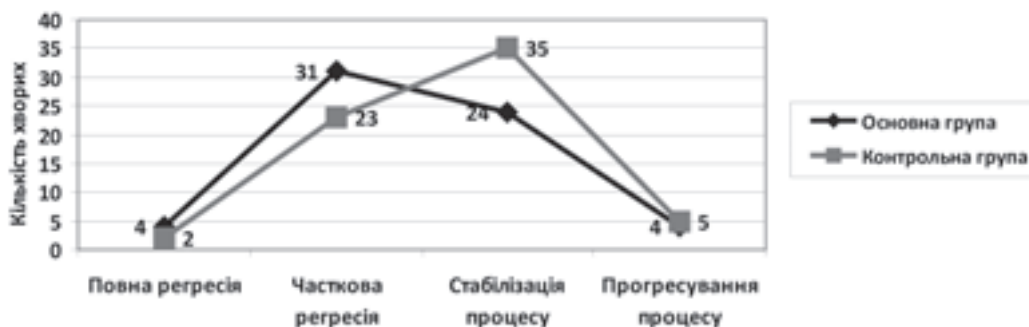


Рис. 4. Безпосередні результати лікування хворих на рак грудної залози за критеріями RECIST

Неoad'ювантне лікування проведено за схемою FAC на тлі магнітотермії (потужність – 50 Вт, КСВ 1,4). Хвора отримала 4 курси модифікованої неoad'ювантної ПХТ за схемою FAC (РГТ проводилася безпосередньо після внутрішньовенного введення цитостатиків протягом 30 хвилин). 09.09.10 виконано контрольну ММГ (рис. 6). Відмічено: при порівнянні з дослідженням від 03.06.10 пухлинний вузол у правій грудній залозі зменшився до 2,5 x 2,0 см, структура його стала менш щільною. Висновок: рак лівої грудної залози, позитивна динаміка, зменшення пухлини на 70 %.

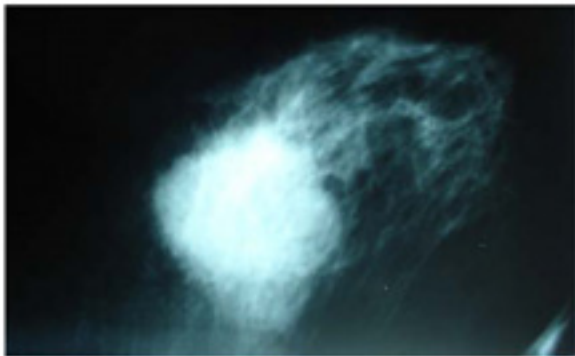


Рис. 5. Рентгенограма хворої В.Л.Ю. до лікування (03.06.11)

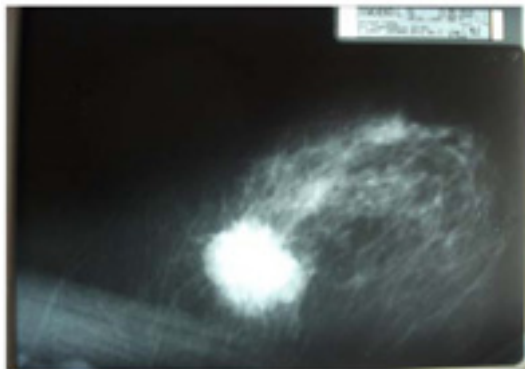


Рис. 6. Рентгенограма хворої В.Л.Ю. після лікування (08.09.11)

14.09.2011 хворій було виконано ОЗО – квадрантecto-мія лівої грудної залози з ділянковою лімфодиссекцією та визначенням чистоти меж резекції. При остаточному патогістологічному дослідженні від 22.09.2011 – інфільтруючий рак грудної залози G III. У межах резекції елементи пухлини не визначаються. У 2 із 9 досліджених ЛВ виявлені метастази раку. При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що пухлина грудної залози є естроген-прогестерон позитивна і негативна на Her2/neu. Хвора кон-сультована хімотерапевтом – рекомендовано проведення ад'ювантної ПХТ за схемою FAC на фоні гормоноте-рапії, за стандартами. В подальшому проводилася променева терапія (СОД – 45 Гр).

Таким чином, отримані результати свідчать про ефек-тивність та перспективність методу модифікованої НПХТ

при комплексному лікуванні хворих на місцево розпов-сюджений РГЗ та доцільність використання НПХТ із зас-тосуванням РГТ.

Висновки

Проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії з викори-станням РГТ при комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ сприяє вірогідному збільшенню об'єктивної відповіді пухлини на лікування (дозволяє збільшити на 13,3 % кількість випадків часткової регресії первинної пухлини та на 14,9 % регресію метастатичних ЛВ).

Застосування неoad'ювантної терапії з використанням НПХТ на фоні РГТ дозволяє на 13,4% збільшити відсоток проведення органозберігаючих операцій та на 14,5 % про-ведення реконструктивно-відновних операцій.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Федоренко З.П. Рак в Україні, 2008-2009. Захво-руваність, смертність, виживаність, показники діяль-ності онкологічної служби [Текст] / Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. // Бюлетень Нац. канцер-реєстру України. К.- 2010. – №11. – С. 55-56.
2. Семиглазов В.Ф. Неoad'ювантне и ад'ювант-ное лечение рака молочной железы [Текст] / Семигла-зов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. //М.: МИА, 2008. – 287 с.
3. Щепотін І.Б. Результати застосування неoad'ю-вантної поліхіміотерапії комбінації з локальною гіпер-термією при лікуванні хворих на рак молочної залози [Текст] / Щепотін І.Б., Чешук В.С., Мотузюк І.М. та ін. // Науковий вісник Національного медичного університе-ту ім. О.О. Богомольця – 2005. – №3-4. – С.73-78.
4. Long G.G. 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 [Text] / Long G.G., Kimmick B.J., Shelton L.D. et al. //Breast Cancer Res. Treat. – 2002. – Vol. 72. – P. 233-243.
5. Ellegala D. B. Imaging tumor angiogenesis with cont-rast ultrasound and microbubbles targeted to $\alpha_v\beta_3$ [Text] / Ellegala D. B., Leong-Poi H., Carpenter J.E.; Klibanov A.L., Kaul S., Shaffrey M.E., Sklenar J., Lindner J. R. //Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 336-341.
6. Orel V.E. The Effect of Spatially Inhomogeneous Electromagnetic Field and Local Inductive Hyperthermia on Nonlinear Dynamics of the Growth for Transplanted Animal Tumors [Text] / Orel, V.E., Romanov A.V. //In: T. Evans (Ed), Nonlinear Dynamics, INTECH, Croatia, – 2010. – P. 285–308.
7. Yoram P. Management of Recurrent or Progressive Glioblastoma Multiforme with Low-intensity, Medium-frequency Alternating Electric Fields. Touch briefings [Text] / Yoram P. // European oncological disease – 2007. – P. 88-89
8. Baish J.W. Scaling rules for diffusive drug delivery in tumor and normal tissues [Text] / Baish J.W., Stylianopoulos T.P., Lanning R.M., Kamoun W.S., Fukumura D.K., Munn L.L., Jain R.K. //Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011. – Vol. 108. – P. 1799-1803

**МОДИФИЦИРОВАННАЯ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Лобода А.Д., Смоланка И.И., Скляр С.Ю.,
Досенко И.В.*

*Национальный институт рака,
г. Киев, Украина*

Резюме. Проанализирована эффективность использования радиочастотной гипертермии в сочетании с неоадъювантной полихимиотерапией при лечении больных местно распространенными формами рака грудной железы. Результаты исследования оценивались по критериям RECIST. Определено, что разработанный метод лечения больных раком грудной железы позволил увеличить количество случаев частичной регрессии опухоли на 13,3%, регрессии метастатических лимфоузлов – на 14,9%, что способствовало увеличению процента проведения органосохраняющих операций на 13,4%, реконструктивно-восстановительных операций – на 14,5%.

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

**MODIFIED NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY
IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY
ADVANCED BREAST CANCER**

*Loboda A., I. Smolanka I., Skliar S., Dosenko I.
National cancer institute,
Kyiv, Ukraine*

Summary: The analysis of the effectiveness of radiofrequency hyperthermia in combination with neoadjuvant polychemotherapy in the treatment of patients with locally common forms of breast cancer is presented. Results of the study were assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). It was determined that hyperthermia has increased the number of cases of partial tumor regression in 13.3% and of metastatic lymph nodes regression of 14.9%, which is increased the percentage of conservative surgery by 13.4%, and reconstructive operations by 14.5%.

Keywords: breast cancer, local hyperthermia, thermochemotherapy, combined treatment, neoadjuvant chemotherapy, conserved surgery, quality of life of patients