

В.І. Тарутінов
С.Ю. Складар

Інститут онкології, Київ

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

Ключові слова: рак молочної залози, внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, результати лікування.

Резюме. Розроблена нова методика лікування хворих на місцево-поширений рак молочної залози (РМЗ) з використанням неоад'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ). У 64 хворих виявлені вузлові форми РМЗ, у 9 — набрякові. Об'єктивний клініко-рентгено-ангіографічний ефект відзначений у 92,2% хворих. Застосування передопераційної ВАПХТ у хворих з вузловими формами РМЗ поліпшує показники виживаності, покращує якість життя хворих, скорочує строки до проведення радикального лікування. Аналіз результатів свідчить, що застосування ВАПХТ у передопераційний період під час комбінованого лікування РМЗ підвищує результати 3-річної виживаності на 16,9% порівняно з такими у хворих, яким до операції проводили традиційну променево-терапію, та на 8,6% — курс системної ПХТ.

ВСТУП

Останнім часом у всьому світі підвищуються частота захворювання та смертність від раку молочної залози (РМЗ), який займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок. В СНД щорічно реєструється 510 000 пацієнток, які захворіли на РМЗ. В Україні захворюваність на РМЗ у 2000 р. склала 54,1 випадку на 100 000 жіночого населення [1]. Із числа тих, хто захворів, у 41% виявлено рак III—IV стадії. Смертність від РМЗ за останні 10 років поступово зростає, що підвищує актуальність розроблення нових, більш ефективних методик протипухлинної терапії. Середнє число загублених років життя однією померлою складає 20,6 року, що становить 53% від усіх збитків продуктивних груп жіночого населення України [1].

До місцево-поширеного РМЗ, який реєструється в Україні в 48% із всіх випадків РМЗ, належать пухлини, які за розмірами згідно з TNM відносяться до T3—T4, за наявністю регіонарних метастазів — до N2—N3. Сучасний стандарт лікування полягає у застосуванні 4—6 циклів неоад'ювантної хіміотерапії (НХТ) за схемами, до яких входить доксорубіцин [2—4], в комбінації з операцією і опромінюванням, що дозволяє досягти 5-річної виживаності у 50 % хворих [5, 6]. На наш погляд, ефективність тієї чи іншої схеми лікування залежить від урахування всіх факторів, що визначають прогноз захворювання, максимальної індивідуалізації лікування.

Головним критерієм ефективності протипухлинного лікування є показники виживаності

пацієнток. Як відомо, прогностичними факторами виживаності при РМЗ є передусім характеристики самої первинної пухлини [6]. Відомо близько 60 факторів прогнозу, з яких практичне значення мають, розміри пухлини, відсоток ураження регіонарних лімфатичних вузлів, стан гормональних рецепторів у пухлині, її проліферативна активність. Введення до схеми комбінованого лікування курсів НХТ дозволяє виділити ще один прогностичний фактор — ступінь відповіді злоякісного утворення на протипухлинну терапію. За даними літератури, кращі показники виживаності відзначені у разі досягнення повної регресії пухлини. Важливе також здобуття повної патогістологічної відповіді на проведену терапію. НХТ дозволяє зруйнувати клоногенні клітини первинної пухлини, які є джерелом метастазування, та пригнічує виділення пухлиною субстанцій. НХТ спрямована на системну дію препаратів на пухлинний процес та вивчається в рамках її дії тільки на пухлину та її метастази. Токсичні прояви системної НХТ — ускладнення або побічні прояви, які заважають проведенню протипухлинної терапії в необхідних для руйнуючої дії дозах. З одного боку, НХТ сама по собі виявляє протипухлинний ефект, з іншого — токсично діє на організм в цілому, знижуючи його протипухлинну резистентність, імунітет тощо, через що інколи може мати сприятливий вплив на результати лікування. Цього не відбувається під час регіонарної ХТ, коли препарат підводиться до ділянки, в якій локалізується пухлина, якою і

може бути внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія (ВАПХТ). У разі первинно нерезектабельних пухлин молочної залози ВАПХТ, що діє головним чином місцево, не має альтернативи. Недостатній терапевтичний ефект системного введення хіміопрепаратів, їх дія не тільки на пухлинну, а й на неуряжені тканини, висока токсичність ХТ при внутрішньовенному введенні зумовили необхідність використання методів регіонарної ХТ. Проведення ВАПХТ шляхом селективної катетеризації судин, які живлять пухлину та її регіонарні метастази, має значні переваги перед системною НХТ [7, 8].

Введення цитостатиків безпосередньо в пухлину через судини, які її живлять, — новий методичний підхід і перспективний напрямок ХТ. Введення цитостатика внутрішньоартеріально в регіонарну для пухлини судину дозволяє підвищити концентрацію його в ділянці пухлини і знизити загальнотоксичну дію на організм [9–13].

Проте клінічний досвід застосування внутрішньоартеріальної інфузії цитостатиків незначний і ґрунтується головним чином на використанні інтраопераційного способу катетеризації судин, які живлять пухлину, і за методичним рівнем не відповідає сучасним вимогам спрямованої та контрольованої ХТ. Ангіографічні методи сприяють посиленню місцевого контролю за станом пухлини, який змінюється внаслідок девіталізації пухлинних клітин у зоні ураження, та на шляхах регіонарного крово- і лімфовідтоку після цитостатичної дії хіміопрепаратів, так і при ішемізації — «виключення» ділянки пухлинного ураження з системного кровотоку, вдаючись до хімічної облітерації судинного русла, що створює найбільш оптимальні умови абластики під час хірургічного втручання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сеанс ВАПХТ проводили у два етапи. Перший етап складався з рентгенохірургічної операції та ангіографічного дослідження пухлини і метастазів (за методикою, розробленою проф. О.Г. Югриновим, катетеризацію судин виконували О.Г. Югринов та В.В. Тельний). Ендоваскулярне втручання здійснювали в стерильних умовах рентгенохірургічного кабінету. Катетеризували: внутрішню грудну артерію, бокову грудну артерію, поверхневу грудну артерію, підлопаткову артерію та грудну гілку грудоакроміальної артерії. Другий етап сеансу ВАПХТ проводили у відділенні пухлин молочної залози: через катетер за допомогою дозувача ліків ДДВ-1 вводили хіміопрепарати. За один сеанс вводили доксорубіцин у дозі 30 мг/м², та цисплатин — 40 мг/м². Інфузували цитостатик, розчинений у 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, зі швидкістю 2–2,5 мл за 1 хв протягом 3–4 год 1 раз на добу впродовж 2–3 діб. Через 3 тиж за даними клінічного обстеження, мамо-

графії, ультразвукового дослідження (УЗД) оцінювали найближчі результати ВАПХТ, визначаючи тактику подальшого лікування.

За наведеною схемою лікували 73 хворих на РМЗ. Один курс ВАПХТ проведено 60 хворим; два курси — 11; три курси — 1; шість курсів — 1. У 64 хворих виявлено вузлові форми РМЗ (Т4N1–2M0 — у 19), у 9 — набрякову форму РМЗ. Хворих у віці від 35 до 60 років було 81,3%, до 24 років — 1,6%, від 25 до 34 років — 6,2%, старше 60 років — 10,9%. РМЗ Т2N1M0 діагностовано у 2 хворих, Т2N2M0 — у 12, Т3N1M0 — у 10, Т3N2M0 — у 21, Т4N1–2M0 — у 19; Іа стадія пухлинного процесу — у 2 (3,1), Іб — у 10 (15,6%), ІІа — у 33 (51,6%), ІІб — у 19 (29,7%) (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих з вузловими формами РМЗ, яким проведено ВАПХТ, за TNM та стадією

Стадія	TNM	Абсолютна кількість хворих	%
Іа	T2N1	2	3,1
ІІа	T2N2	12	18,8
ІІб	T3N1	10	15,6
ІІа	T3N2	21	32,8
ІІб	T4N1–2	19	29,7
Всього		64	100

Для подальшого порівняння результатів лікування та ефективності різних методів лікування вибрані пацієнтки одного віку, з РМЗ однакової стадії, яким у доопераційний період як неоад'ювантну терапію здійснювали курс системної ХТ та курс променевої телегамматерапії за методом дробного фракціонування. Курс системної НХТ проведено 72 хворим, вони були розподілені за стадією РМЗ та TNM (табл. 2). Вік хворих — від 24 до 62 років.

Таблиця 2

Розподіл хворих, яким проведено системну НХТ, залежно від стадії РМЗ та за TNM

Стадія	TNM	Абсолютна кількість хворих	%
Іа	T2N1	4	5,6
ІІб	T3N1	30	41,7
ІІа	T2–3N2	28	38,9
ІІб	T4N1–2	10	13,8
Всього		72	100

До схеми системної НХТ вводили препарати: доксорубіцин у дозі 30 мг/м² (сумарна доза — до 100 мг), метотрексат — 30 мг/м² (до 100 мг), флуороурацил — 600 мг/м² (до 2000 мг) та циклофосфамід — 500 мг/м² (до 2000 мг).

Всім хворим після передопераційних методів лікування в середньому через 3 тиж виконували операцію (мастектомію за П'єті або Холстедом) при вузлових формах РМЗ. Видаляли молочну залозу з пухлиною, малий і вели-

кий грудні м'язи, всі групи регіонарних лімфатичних вузлів — підкрильцеві, підключичні та підлопаткові.

Через 2–3 тиж після операції хворим обох груп починали проводити променеви терапію на зони міжрегіонарного лімфовідтоку (апарат «Рокус») в дозі 36–40 Гр на кожне поле. Залежно від локалізації первинної пухлини опромінювали надключичну, підкрильцеву та парастернальну зони. Після цього проводили курси системної ад'ювантної ПХТ за схемами CMF — 4–6 курсів протягом 1 року після операції залежно від ступеня первинного ураження та показників периферичної крові й імунітету. Ефективність системної НХТ та ВАПХТ оцінювали за зміною розмірів пухлини (за результатами клінічного, рентгенологічного досліджень, даними мамографії, сонографії в динаміці) та шляхом морфометрії (вивчення патоморфозу видаленої пухлини).

Для аналізу результатів ефективності НХТ у хворих на РМЗ з архівного матеріалу була сформована група хворих з аналогічним ступенем поширення пухлинного процесу (II–IIIб стадія) у віці від 24 до 66 років, у яких є відомості про результати 3-річної виживаності. До 1997 р. хворим на РМЗ у передопераційний період проводили променеви терапію за методикою дробного фракціонування, через 3 тиж виконували операцію. Післяопераційне лікування було таке ж, як і у хворих інших груп (табл. 3).

РМЗ IIб та IIIа стадії виявлено у більшості хворих, яким проводили дистанційну променеви терапію за методикою дробного фракціонування (відповідно у 32 та 42,7%); IIб та IIIа стадії — у 41,7 і 38,9% відповідно, яким здійснювали системну ПХТ; IIб, IIIа і IIIб — у 15,6; 51,6 та 29,7%, яким проводили ВАПХТ.

Отже, у хворих дослідної групи, які у доопераційний період отримали ВАПХТ, був більш поширений пухлинний процес, а внаслідок цього — і найгірший прогноз щодо виживаності. Більшість цих хворих первинно вважалися неоперабельними і були направлені до Інституту онкології із місцевих та обласних диспансерів як «запущені» та проблемні в плані лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати комбінованого лікування з ВАПХТ вивчали за допомогою ангіографічних, клінічних, рентгенологічних, морфометричних методів. Ознаками регресії були: зменшення розмірів пухлини та регіонарних метастазів, відсутність набряку шкіри, зникнення фіксації молочної залози до грудної стінки. Оцінювали найближчі результати через 3 тиж після закінчення лікування (за класифікацією ВООЗ) за такими показниками, як повна та часткова регресія пухлини, стабілізація та прогресування процесу (табл. 4).

Таблиця 3

Розподіл хворих, яким у передопераційний період проводили променеви терапію, за TNM та залежно від стадії РМЗ

Стадія	TNM	Абсолютна кількість хворих	%
IIa	T2N1	28	9,1
IIб	T3N1	99	32,0
IIIa	T2N2 T3N2	132	42,7
IIIб	T4N1 2	50	16,2
Всього		309	100

Таблиця 4

Відповідь пухлини на лікування (ВАПХТ) у хворих на РМЗ

Кількість	Відповідь пухлини на лікування (ВАПХТ)			
	CR	PR	SD	PD
64	6 (9,4%)	22 (34,4%)	31 (48,4%)	5 (7,8%)
9	4 (44,5%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)

Примітки: CR — повна регресія пухлини; PR — часткова (більше ніж 50%) регресія пухлини; SD — стабілізація захворювання (регресія пухлини менше ніж 50% або відсутність змін розмірів); PD — прогресування захворювання.

Для об'єктивної оцінки відповіді пухлини на НХТ враховували: повну регресію пухлини, регресію більше ніж на 50%, стабілізацію процесу або зменшення пухлини до 50% та нижче.

Безпосередній об'єктивний клініко-рентгеноангіографічний ефект ВАПХТ відзначений у 59 (92,2%) хворих з вузловими формами РМЗ та у 88,9% — з набряково-інфільтруючими формами.

За даними морфометричного аналізу (наведений проф. К.О. Галахіним) встановлено, що обсяг життєздатної паренхіми (оцінка патоморфозу) значно відрізняється у хворих, яким здійснювали ВАПХТ та системну НХТ (табл. 5).

Таблиця 5

Оцінка об'ємної частки життєздатної пухлинної паренхіми після проведення різних режимів ХТ

Режим хіміотерапії	Кількість хворих	Об'ємна частка життєздатної пухлинної паренхіми, %
ВАПХТ	64	26,2±6,4
Системна НХТ: один курс	63	70,8±8,9
два курси	9	48,4±7,1

Застосування ВАПХТ з приводу РМЗ до операції сприяє достовірному зменшенню кількості життєздатних пухлинних клітин внаслідок їхньої загибелі в порівнянні з даними морфометрії у пацієнтів, яким до операції проводили 1 або 2 курси системної ПХТ. Отже, показники девіталізації пухлинної тканини кращі після застосування ВАПХТ, ніж після системної ПХТ. Більшість хворих на місцево-поширений РМЗ були визнані первинно неоперабельними. Використання методу ВАПХТ дозволило провести радикальну операцію у 52 (78,7%) із них вже після 1–2 курсів ВАПХТ.

Під час проведення ВАПХТ первинним хворим на РМЗ ми не відзначали ознак системної токсичності, зокрема мієлосупресії. Алопеція зафіксована у 41,6% хворих, які приймали доксорубіцин. Під час системного введення ХП мієлосупресія виникла у 55,5%, алопеція при введенні доксорубіцину — у 86,1% хворих. Ознаки стоматиту, порушень функцій печінки та нирок не виникали. Токсичних реакцій на проведення ВАПХТ з боку серцево-судинної та нервової систем організму хворих не відмічено. Диспепсичні явища відзначалися тільки протягом 1–2 дб у разі застосування ВАПХТ, близько 1 тиж після кожного введення хіміопрепаратів.

Гіперемію шкіри в зоні локалізації пухлини виявлено у 18 хворих, некроз шкіри в зоні регіонарної інфузії хіміопрепаратів — у 5. Ці явища повністю зникали після мастектомії та консервативного лікування у хворих, яким у подальшому проводили хіміопротерапію.

Частковий клініко-рентгенологічний ефект після проведення 1 курсу системної ПХТ відзначено лише у 25,9% хворих. У 8 хворих проведено 2 курси системної НХТ за схемою АСМР з інтервалом між ними 2 тиж. Хворі оперовані після 2 курсів ХТ, частковий клініко-рентгенологічний ефект підвищився до 58,9%. Для оцінки ефективності лікування з приводу РМЗ вивчено 3-річну виживаність хворих дослідних груп. Для аналізу дані співставлені з результатами лікування хворих на РМЗ, яких раніше лікували за допомогою традиційних методів (курс променевої терапії в режимі дробного фракціонування) (табл. 6).

До останнього часу при РМЗ як неоад'ювантний метод використовували променевою терапію з метою підвищити операбельність пухлини, поліпшити умови абластики. Але застосування фракціонування у класичному режимі, крім позитивних якостей, має й негативні, такі, як затримка строків оперативного втручання, що створює умови для розвитку віддаленого метастазування РМЗ, внаслідок чого погіршуються показники виживаності хворих.

Особливо актуально це у зв'язку з теоретичними посиланнями щодо динаміки росту РМЗ: пухлина молочної залози — системне захворювання, тому лікувати треба весь організм, а не тільки локальні прояви злоякісного процесу. Променева терапія триває в середньому 1 міс, шкіра молочної залози і аксиллярної зони набуває нормального вигляду через 1–1,5 міс, тому виконання операції затримується приблизно на 3 міс після верифікації діагнозу і проведення пункційної біопсії пухлини. Все це може стимулювати ріст віддалених метастазів, вірогідність яких за наявності великої первинної пухлини досить висока. Метод протипухлинної НХТ порівняно недавно стали застосовувати у передопераційний період, впливаючи на пухлинний процес в цілому і, як підтверджують отримані результати, достовірно більш ефективний, ніж довготривала променева терапія у передопераційний період.

Результати дослідження свідчать про те, що методика комбінованого лікування РМЗ з використанням ВАПХТ може зайняти значне місце

Таблиця 6

Результати лікування хворих на РМЗ залежно від методів лікування

Стадія	Результати лікування хворих на РМЗ залежно від методів лікування					
	ВАПХТ		Системна ХТ		Променева терапія	
	Кількість хворих	3-річна виживаність, %	Кількість хворих	3-річна виживаність, %	Кількість хворих	3-річна виживаність, %
IIa	2	100	4	100	28	79,4
IIб	10	100	30	93,3	99	86,8
IIIa	33	90,9	28	78,0	132	79,5
IIIб	19	94,7	10	80,0	50	72,2
Всього/середній %	64	96,4	72	87,8	309	79,5

Отримані дані свідчать про те, що застосування передопераційної ВАПХТ у хворих з вузловими формами РМЗ поліпшує показники виживаності порівняно з результатами лікування за допомогою традиційних методів.

Отже, аналіз результатів свідчить, що застосування ВАПХТ у передопераційний період під час комбінованого лікування з приводу РМЗ вірогідно поліпшує результати 3-річної виживаності (в середньому на 16,9%) порівняно з такою у групі хворих, яким до операції проводили традиційну променевою терапію чи один курс системної ПХТ (на 8,6%).

в комплексі протипухлинних заходів. При вузлових формах РМЗ ВАПХТ можна використовувати як НХТ до операції з метою переведення нерезектабельних форм захворювання в операбельні і подальшого радикального лікування раку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко З.П., Гулак Л.Е., Горюх Е.А. та ін. (2000) Рак в Україні 1998–2000. Захворюваність. Смертність. Виживання. Діагностика і лікування. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ, 110 с.
2. Лешагин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. (1996) Рак молочної залози. Медицина, Москва, 148 с.

3. *Огнерубов Н.А., Лебягин В.П., Поггубная И.В.* (1996) Рак молочной железы: неoadъювантная химиолучевая терапия. ИНФА, Воронеж, 110 с.
4. *Переводчикова Н.И.* (1993) Противоопухолевая химиотерапия. Медицина, Москва, 219 с.
5. *Семглазов В.Ф.* (1997) Разработка новых подходов к лечению рака молочной железы. *Вопр. онкологии*, 43 (1): 22–26.
6. *Шпарик Я.В., Білінський Б.Т.* (1997) Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози. Львів, 65 с.
7. *Koyama H., Nishizawa Y., Wada T. et al.* (1985) Intraarterial infusion chemotherapy as an induction therapy in multidisciplinary treatment of locally advanced breast cancer. *Cancer*, 56: 725–729.
8. *Stephens P.O.* (1990) Intraarterial induction chemotherapy in locally advanced stage III breast cancer. *Cancer*, 66: 645–650.
9. *de Dycker R.P., Shumacher T., Neumann R.L.A.* (1991) Intraarterial locoregional chemotherapy in recurrent chest wall disease of breast cancer: 5-year results (abstr). *Reg. Cancer Treatment*, 4: 11–12.
10. *de Dycker R.P., Timmennann J., Shumacher T.* (1991) Intraarterial induction chemotherapy as primary of T3-breast cancer: 5-year survival results (abstr). *Reg. Cancer Treatment*, 4: 11.
11. *Ainger K.R., Walther H., Muller H., Jansa J., Thiem N.* (1988) Intraarterial infusion chemotherapy for recurrent breast via an implantable system. *Reg. Cancer Treatment*, 1: 102–107.
12. *Carter R.D., Faddis D.M., Krementz E.T., Salven W.A., Puayau F.A., Muchmore J.H.* (1988) Treatment of locally advanced breast cancer with regional intraarterial chemotherapy. *Reg. Cancer Treatment*, 1: 108–111.
13. *de Dycker R.P., Timmermann J., Shumacher T., Shindler A.E.* (1988) The influence of arterial regional chemotherapy on the local recurrence rate of advanced breast cancer. *Reg. Cancer Treatment*, 1: 112–116.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

В.И. Тарутинов, С.Ю. Склад

Резюме. Разработана новая методика лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ) с использованием неoadъювантной внутриартериальной полихимиотерапии (ВАПХТ). У 64 больных выявлены узловые формы РМЖ, у 9 — отечные. Объективный клинико-рентгеноангиографический эффект

отмечен у 92,2% больных. Применение предоперационной ВАПХТ у больных с узловыми формами РМЖ улучшает показатели выживаемости и качество жизни больных, сокращает сроки до проведения радикального лечения. Анализ результатов свидетельствует, что применение ВАПХТ в предоперационный период во время комбинированного лечения РМЖ улучшает результаты 3-летней выживаемости на 16,9% в сравнении с таковыми у больных, которым до операции проводили традиционную лучевую терапию, и на 8,6% — курс системной полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, внутриартериальная полихимиотерапия, результаты лечения.

THE RESULTS OF TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS USING NEOADJUVANT INTRAARTERIAL POLYCHEMOTHERAPY

V.I. Tarutinov, S.Yu. Sklyar

Summary We developed a new method of therapy in patients with locally advanced breast cancer, based upon the use of neoadjuvant intraarterial polychemotherapy (IACT). In 64 patients we diagnosed nodular forms, in 9 — infiltrative forms of breast cancer. The positive clinical, radiological and angiographic effect of therapy was noted in 92,2% of all cases. An application of IACT in patients with nodular forms of breast cancer improved survival and the quality of life; shortened the term before radical mastectomy. The retrospective analysis suggested that three years survival rate in patients who underwent preoperative IACT was 16,9% higher than in patients who received conventional radiation therapy, and 8,6% higher than in those, treated with systemic polychemotherapy.

Key words: breast cancer, intraarterial polychemotherapy, therapy results.

Адреса для листування:

Тарутинов Валерій Іванович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/34
Інститут онкології АМН України