

ВПЛИВ АД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ НА 10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І-ІІ СТАДІЇ

**В.Є. Чешук¹, В.М. Дроздов², О.П. Перепелиця², В.В. Зайчук¹,
О.В. Пономарьова¹, Г.О. Вакуленко¹, І.Б. Щепотін¹**

¹ Національний медичний університет

² Київська міська онкологічна лікарня

Резюме. Проведений ретроспективний аналіз 10-річних результатів лікування хворих на рак молочної залози І–ІІ стадії. Виживаність цих хворих знижується протягом всього 10-річного періоду спостереження і є найвищою у пацієнток віком до 40 років. Відмічено позитивний вплив ад'ювантної поліхіміотерапії на виживаність хворих з T1N1M0 та T2N1M0 стадією захворювання.

Ключові слова: рак молочної залози, ад'ювантна поліхіміотерапія, виживаність хворих.

ВЛИЯНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА 10-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ І-ІІ СТАДИИ

**В.Е. Чешук, В.М. Дроздов, О.П. Перепелица,
В.В. Зайчук, О.В. Пономарева,
Г.О. Вакуленко, И.Б. Щепотин**

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 10-летних результатов лечения больных раком молочной железы І–ІІ стадии. Выживаемость этих больных снижается на протяжении всего 10-летнего периода наблюдения и самая низкая у пациенток в возрасте до 40 лет. Отмечено положительное влияние адъювантной полихимиотерапии на выживаемость больных с T1N1M0 и T2N1M0 стадией заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная полихимиотерапия, выживаемость больных.

INFLUENCE OF ADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY ON THE 10 YEARS SURVIVING OF PATIENTS WITH BREAST CANCER І-ІІ STAGES

**V.E. Cheshuk, V.M. Drozdov, O.P. Perepelitca,
V.V. Zaychuk, O.V. Ponomareva,
G.O. Vakulenko, I.B. Shepotin**

Summary. In our retrospect analysis of 10 years surviving of patients with breast cancer І–ІІ stages — surviving of this patients decrease in the course of whole 10 years period, lowest index — in group under 40 years. Was indicated positive influence of adjuvant polychemotherapy on the surviving of patients with breast cancer (T1N1M0 and T2N1M0).

Key words: breast cancer, adjuvant polychemotherapy, surviving of patients.

Адреса для листування:

Чешук Валерій Євгенович
03115, Київ, вул. Верховинна, 69
Київська міська онкологічна лікарня

ВСТУП

Результати лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) в великій мірі залежать від особливостей застосування ад'ювантної поліхіміотерапії. Оскільки не рідко РМЗ на ранніх стадіях має системний характер розвитку більше уваги приділяють системній терапії, тому що прогноз залежить від життєздатності окульних метастазів [1, 2].

Відомо, що у багатьох хворих на РМЗ існують мікрометастази і саме цим зумовлена необхідність додаткового лікування за допомогою хіміотерапії вже при первинному виявленні пухлини для продовження безрецидивного періоду та тривалості життя хворих [3, 4].

Згідно консенсусу, досягнутому у Сент-Галені (2001), для підвищення ефективності лікування показаннями для призначення ад'ювантної хіміотерапії: наявність метастазів у лімфатичних вузлах, у випадку відсутності метастазів — молодий вік хворих (до 35 років), розмір пухлини (інвазивного компоненту) більше 2 см, помірний та низький ступінь диференціації пухлини, відсутність

експресії рецепторів естрогенів та прогестерону в клітинах [5].

Одним з найперспективніших напрямків покращання безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на РМЗ є оптимізація цитостатичної терапії [6–10].

Мета дослідження — вивчення впливу ад'ювантної поліхіміотерапії на результати комплексного лікування хворих на РМЗ І–ІІ стадії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений ретроспективний аналіз виживаності 410 пацієнток з РМЗ І–ІІ стадії, які були проліковані в Київській міській онкологічній лікарні у 1992–1993 рр.

Хворим в залежності від стадії захворювання проводили комбіноване або комплексне лікування. Усім пацієнткам провели один із видів хірургічного лікування: мастектомія за Пейті-Дайсоном (51% пацієнток) або за Холстедом (41,8%), операція Маддена (2,9%), ампутація молочної залози (3,1%) або органозберігаюча операція (1,2%).

При комбінованому та комплексному лікуванні променевою терапією застосовували в якості передопераційного і післяопераційного або тільки післяопераційного методу. Передопераційне опромінення проводили за методом 1-, 3- або 5-денного курсу; доза опромінення становила, відповідно, 13 Гр (у 96 хворих), 21 Гр (у 14) і 29 Гр (у 20). Передопераційну терапію отримали 156 пацієнтів. Передопераційну променевою терапією 26 хворим провели повним курсом за методом дрібного фракціонування. Післяопераційну променевою терапію парастернальних, підключичних та надключичних лімфовузлів з дозою опромінення 40–45 Гр провели 256 пацієнткам. Передопераційну хіміотерапію не застосовували в цьому дослідженні.

До складу комплексного лікування включали ад'ювантну хіміотерапію, яку проводили на 7–9 день після операції, всього 4–6 курсів за стандартними схемами ЦМФ або ДЦМФ.

Хворих розподілили на 4 групи, з урахуванням стадії (поширеності) процесу (Міжнародна класифікація TNM, 5 видання, 1997 р.), а також кожен з них на підгрупи, з урахуванням об'єму проведеного лікування: підгрупа а — хворі, які отримали комплексне лікування, підгрупа б — хворі, які отримали комбіноване лікування (табл. 1).

У хворих на РМЗ досліджували 3-, 5- і 10-річну виживаність. У 14 (3,4%) пацієнток ми не змогли визначити результат лікування в зв'язку із зміною ними місця проживання. У 10 (2,4%) хворих смерть наступила не від прогресування РМЗ, а від інших супутніх захворювань.

Для оцінки статистичної значимості даних розраховані середні показники виживаності перевіряли за критерієм Ст'юдента. Попередньо за критерієм Фішера виконали перевірку гіпотези про рівність дисперсій. В залежності від результатів перевірки використовували різні

формули для розрахунку критеріального значення критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основна кількість хворих була у віці від 40 до 70 років, середній вік $54,0 \pm 1,1$ року. Найнижчою 10-річна виживаність була у хворих на РМЗ віком до 40 років (табл. 2).

Статистично значимих відмінностей виживаності між пацієнтками інших вікових категорій не виявили. Найвищою була 10-річна виживаність у хворих віком від 41 до 50 років, нижчою — у пацієнток у віці більше 71 року. Це пов'язано з низьким рівнем загальної середньої тривалості життя жінок в Україні, значна частина яких після 70 років помирає від серцево-судинних захворювань.

Результати 10-річної виживаності хворих на РМЗ безпосередньо залежали від поширеності процесу (стадії захворювання) (табл. 3).

В хворих 1-ї групи не виявили статистично значущих відмінностей середньої тривалості життя в залежності від об'єму лікування. Хворим підгрупи 1а ад'ювантну хіміотерапію проводили в основному за схемою ЦМФ, схем з антрацикліновими антибіотиками не застосовували. Кількість курсів хіміотерапевтичного лікування була в межах 4–6, що зумовлено різною сприйнятливостю хворих. В цій підгрупі хворих середня тривалість життя становила 8,13 року, в той час як у хворих підгрупи 1б, які не отримували хіміотерапевтичного лікування, вона була 7,29 року (статистично значима відмінність лише для рівня значущості $\alpha=0,1$; $p>0,05$).

У хворих 2-ї групи отримали протилежні дані, а саме, зниження середньої тривалості життя пацієнток, яким проводили ад'ювантну хіміотерапію — 7,24 року проти 7,54; але ці показники статистично значимо не розрізняються.

Таблиця 1

Розподіл досліджуваних хворих на РМЗ за стадією, віком та об'ємом лікування

Показник	Група хворих								Усі хворі	
	1-ша		2-га		3-тя		4-та		1–4-та	
Стадія процесу (TNM)	T1N0M0		T2N0M0		T1N1M0		T2N1M0			
Кількість хворих	139		85		77		109		410	
Середній вік хворих, років	$55,1 \pm 1,9$		$54,0 \pm 2,4$		$51,1 \pm 2,2$		$54,7 \pm 2,1$		$54,0 \pm 1,1$	
Об'єм лікування (підгрупа хворих)	1а	1б	2а	2б	3а	3б	4а	4б	1а–4а	1б–4б
Кількість хворих	83	56	50	35	58	19	95	14	286	124

Таблиця 2

10-річна виживаність хворих на РМЗ різних вікових категорій, абс. число (%)

роки	Кількість хворих	10-річна виживаність хворих
29–40	47 (10,8)	17 (36,2 $\pm$ 7,1)
41–50	116 (26,7)	78 (67,2 $\pm$ 4,4)*
51–60	118 (27,2)	65 (55,1 $\pm$ 4,6)*
61–70	105 (24,2)	56 (53,3 $\pm$ 4,9)*
71 і більше	24 (5,5)	12 (50,0 $\pm$ 10,4)

Примітка. * — $p<0,05$ в порівнянні з хворими віком 29–40 років.

В 3-ї групі отримали статистично значимі відмінності середньої тривалості життя між підгрупами хворих — 6,57 року у хворих, які отримували ад'ювантне хіміотерапевтичне лікування і 4,56 року у хворих, яким післяопераційну хіміотерапію не проводили.

У хворих 4-ї групи також була більшою тривалість життя ($p<0,05$) за умови проведення ад'ювантної хіміотерапії.

Таким чином, виявлено збільшення виживаності хворих на РМЗ з метастазами в лімфатичних вузлах за умови проведення післяопераційної хіміотерапії. Отримані результати узгоджуються з такими іншими дослідниками [6, 7], які вважають показанням для призначення хіміотерапії хворим на РМЗ наявність метастазів у лімфатичних вузлах, що призводить до кращих ($p<0,05$) результатів лікування саме цієї категорії пацієнток [8, 9].

Вживаність хворих на РМЗ усіх груп знижувалась впродовж всього терміну спостереження, що зумовлено прогресуванням захворювання (рисунк). В цей період хворим не проводили спеціальне лікування і воно не передбачено сучасними стандартами. Отримані дані свідчать про необхідність перегляду цих стандартів лікування хворих на РМЗ I–II стадії — незважаючи на відсутність явних ознак прогресування захворювання таким пацієнткам доцільно проводити ад'ювантну хіміотерапію і після 5 років спостереження.

За результатами аналізу проведеного дослідження можна сформулювати наступні висновки:

- хворі на РМЗ I–II стадії віком до 40 років мають найнижчий рівень 10-річної виживаності;
- застосування ад'ювантної хіміотерапії у хворих з наявністю метастазів в лімфатичних вузлах сприяє збільшенню їх виживаності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Diel I.J., Kaufman M., Goerner R., Costa S.D., Kaul S., Bastert G.* (1992) Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic factor for distant metastasis. *J. Clin. Oncol.*, 10: 1534–1539.

2. *Stathopoulou A., Vlachonikolis I., Mavroudis D., Perraki M., Kouroussis Ch., Apostolaki S., Malamos N., Kakolyris S., Kotsakis A., Xenidis N., Reppa D., Georgoulas V.* (2002) Molecular Detection of Cytokeratin-19-Positive Cells in the Peripheral Blood of Patients With Operable Breast Cancer: Evaluation of Their Prognostic Significance. *J. Clin. Oncol.*, 20(16): 3404–3412.
3. *Білінський Б.Т., Шнарик Я.В.* (2001) Сучасні проблеми медикаментозної терапії раку грудної залози. Львів, 160 с.
4. *Чешук В.Є., Яремчук О.Я., Зотов О.С.* (1997) Порівняльний аналіз деяких видів поліхіміотерапії у складі комплексного лікування раку молочної залози. *Укр. науково-мед. молодіжний журн.*, 2: 58–59.
5. *Тюлядин С.А., Переводчикова Н.И., Носов Д.А.* (2002) Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Москва, 52 с.
6. *Барышников А.Ю., Степанова Е.В.* (1999) Проблемы лекарственной резистентности. В кн.: Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конф.: 35–38.
7. *Wolmark N., Fisher B.* (1985) Adjuvant chemotherapy in Stage II breast cancer: A brief overview of the NSABBP clinical trials. *World J. Surg.*, 93: 699.
8. *Bonadonna G., Rossi A., Valagussa P.* (1985) Adjuvant CMF chemotherapy in operable breast cancer: Ten years later. *World J. Surg.*, 9: 707.
9. *Hortobagyi G. N.* (2001) Progress in Systemic Chemotherapy of Primary Breast Cancer: an Overview. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs.*, 30: 72–79.
10. *Mincey B. A., Palmieri F. M., Perez E.* (2002) A. Adjuvant Therapy for Breast Cancer: Recommendations for Management Based on Consensus Review and Recent Clinical Trials. *Oncology*, 7(3): 246–250.

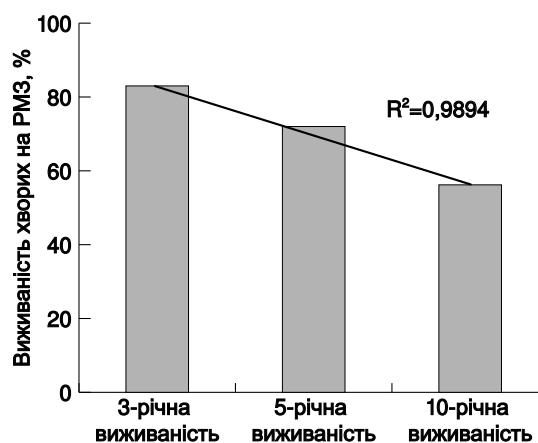


Рисунок. Показники 3-, 5- та 10-річної виживаності хворих на РМЗ I–II стадії

Таблиця 3

10-річна виживаність хворих на РМЗ, абс. число (%)

Група хворих	Підгрупа хворих	10-річна виживаність, %	
1-ша	1а	61 (73,5±4,9)	98 (70,5±3,9)
	1б	37 (66,1±6,4)	
2-га	2а	32 (64,0±6,4)	52 (61,2±5,3)
	2б	20 (57,1±8,5)	
3-тя	3а	35 (60,3±6,5)	37 (48,1±5,7)*
	3б	2 (10,5±7,2)#	
4-та	4а	40 (42,1±5,1)	41 (37,6±4,6)*+
	4б	1 (7,1±7,1)#	
1–4-та	1–4а	168 (58,7±2,9)	228(55,6±2,5)
	1–4б	60 (48,4±4,5)	

Примітки:

* – $p<0,05$ в порівнянні з хворими 1-ї групи; + – $p<0,05$ в порівнянні з хворими 2-ї групи;

– $p<0,05$ в порівнянні з хворими іншої підгрупи цієї ж групи.