

## Порівняльна характеристика якості життя хворих з місцево-розповсюдженим раком молочної залози після проведення регіонарної та внутрішньовенної хіміотерапії

Ю. В. Думанський<sup>1</sup>, О. В. Бондар<sup>2</sup>, О. І. Ткаченко<sup>2</sup>, Є. А. Столярчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, м. Красний Лиман,  
<sup>2</sup>Університетська клініка Одеського національного медичного університету

## Comparative characteristics of quality of life in patients, suffering locally-spread mammary gland cancer after conduction of regional and intravenous chemotherapy

Yu. V. Dumanskiy<sup>1</sup>, O. V. Bondar<sup>2</sup>, O. I. Tkachenko<sup>2</sup>, Ye. A. Stoliarchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Krasnyi Lyman,  
<sup>2</sup>Odessa National Medical University

### Реферат

**Мета.** Дослідження якості життя (ЯЖ) хворих з неоперабельними формами місцево-розповсюдженого (МР) раку молочної залози (РМЗ) до та після проведення неoad'ювантних курсів системної поліхіміотерапії (СПХТ) та селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ) у комбінації з СПХТ.

**Матеріали і методи.** Комплексне лікування на базі Донецького обласного протипухлинного центру та Університетської клініки Одеського національного медичного університету проведено 154 хворим із МР РМЗ Т4А-ДН0-3М0 за період з 2000 по 2017 р. Всіх хворих розподілили на дві групи. До групи 1 (контрольна) включено 65 пацієток з неоперабельними формами МР РМЗ, яким як неoad'ювантний курс проведена СПХТ; до групи 2 (досліджувана) – 89 пацієток з неоперабельними формами МР РМЗ, яким як неoad'ювантний курс проведена СВАПХТ.

**Результати.** Протягом періоду лікування спостерігали хвилеподібну динаміку показника ЯЖ, яка вказувала на однозначну перевагу СВАПХТ над СПХТ. За показником якості здоров'я (ЯЗ) між групами сформувалася гранична статистично достовірна різниця на користь регіонарної поліхіміотерапії (ПХТ).

**Висновки.** Дослідження ЯЖ є надійним, інформативним і економічним методом оцінки стану здоров'я хворого як на груповому, так і на індивідуальному рівні. В онкологічних дослідженнях оцінка ЯЖ є важливим критерієм оцінки ефективності лікування і має прогностичне значення. Оцінка ЯЖ в клінічних дослідженнях покращує якість самого дослідження.

**Ключові слова:** місцево-розповсюджений рак молочної залози; комплексне лікування; внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія; системна поліхіміотерапія; якість життя.

### Abstract

**Objective.** Investigation of quality of life (QL) in patients, suffering inoperable forms (locally-spread) of mammary gland cancer (MGC), before and after conduction of neoadjuvant courses of systemic polychemotherapy (SPCHTH) and selective intraarterial polychemotherapy (SIAPCHTH) in combination with SPCHTH.

**Materials and methods.** Complex treatment was conducted in 154 patients, suffering locally-spread MGC T4A-DN0-3M0 in a period 2000 – 2017 yrs, on base of Donetsk Regional Antitumoral Centre and The University Clinic of Odessa National Medical University. All the patients were divided into two groups. To Group I (control) were included 65 patients, suffering inoperable forms of a locally-spread MGC, to whom as a neoadjuvant course a SPCHTH was conducted; and to the Group II (investigating) – 89 patients, suffering inoperable forms of locally-spread MGC, to whom a SIAPCHTH was conducted as a neoadjuvant course.

**Results.** Through the period of treatment a wave-like dynamics of the quality of life index was observed, which indicated a definite advantage of SIAPCHTH over SPCHTH. A limited statistically trustworthy difference in favor of regional polychemotherapy was formed between the Groups of patients in accordance to the quality of life index.

**Conclusion.** Investigation of quality of life constitutes a secure, informative and economic method of estimation of a patient state of health on the groupings and the individuals levels. In oncological investigations the QL assessment constitutes an important criterion of the treatment efficacy estimation and has a prognostic significance. Estimation of quality of life in clinical investigations improves the investigation quality itself.

**Keywords:** locally-spread mammary gland cancer; complex treatment; intraarterial polychemotherapy; systemic polychemotherapy; quality of life.

За останні роки суттєво змінилися підходи та протоколи діагностики, лікування і реабілітації пацієнтів з РМЗ для різних вікових груп та різних клінічних ситуацій. Проте досі зберігається тенденція до оцінки ефективності проведеного лікування на підставі об'єктивних інтенсивних та екстенсивних статистичних показників загальної ви-

живаності, тривалості безрецидивного періоду та інвалідизації. З появою поняття доказової медицини (evidence-based medicine) та початком формування міжнародної доказової бази світова медична спільнота доходить висновку щодо ірраціональності як багатьох класичних методів лікування, так і методів оцінки досягнутих результа-

тів. З огляду на зростання якості надання допомоги хворим із РМЗ постає необхідність стандартизації та запровадження методів оцінки не тільки кількісної, а й якісної складової комплексного висновку щодо результатів терапії. Тому важливим показником, який необхідно брати до уваги, є ЯЖ пацієнта [1].

У першоджерелі Index Medicus 1977 ЯЖ визначено як фізичне, емоційне, фінансове і духовне благополуччя людини [2]. За рішенням Американського товариства клінічної онкології (АТКО) ЯЖ за своєю значимістю для оцінки результатів протипухлинної терапії важливіший за показник безрецидивної виживаності [3].

Основною перевагою показника ЯЖ є його інтегративна властивість: з його допомогою можна об'єднати ряд непараметричних характеристик, таких як загальний функціональний стан організму, його фізичні, психологічно-емоційні та соціально-когнітивні аспекти, а також суб'єктивну симптоматику, тобто отримати можливість оцінити стан організму до та після втручання з точки зору самого пацієнта, після чого раціоналізувати подальшу лікувальну тактику. По суті, цей показник є асимптотично об'єктивною оцінкою суб'єктивних даних.

Проте природа показника ЯЖ залишається суб'єктивною, що визначає загальну проблему його використання: відсутність вихідних базових орієнтирів та їх референтних значень, складність прямого застосування сучасних статистичних методів обробки інформації, використання як науково-методичний матеріал візуально-аналогових шкал та анкет, склад та послідовність запитань у яких постійно змінюються під впливом результатів досліджень доказової медицини.

Сучасні анкети комплексної оцінки все ще не позбавлені недоліків, пов'язаних з кількісно-якісним перерахунком, проте дають змогу напрацьовувати та структурувати матеріал для подальшої обробки та створювати нові науково-методичні матеріали на основі зворотного зв'язку. В іноземній літературі проблема визначення та використання якісних показників у цілому висвітлена достатньо широко, що пов'язано з перерахованими чинниками. У вітчизняних джерелах найбільш повно розкрито питання психологічного стану жінок лише в контексті очевидних психічних відхилень: стресових розладів, тривожності, депресії.

Сучасна медицина орієнтована на пацієнта (patient oriented), на його потреби, інтереси та переживання. Тому суб'єктивні параметри оцінки результатів лікування мають нарівні з об'єктивними враховуватися в комплексному підході до планування тактики втручання.

Незважаючи на високий рівень зацікавленості широкого ряду дослідників впливом різних методів лікування РМЗ на стан здоров'я та ЯЖ пацієнта до та після виконаного втручання, кількість та масштаб досліджень у цьому напрямку в нашій країні досі залишаються непереконливими. Проблема неоперабельних форм РМЗ є досить актуальною, адже зазвичай пацієнти з цією патологією отримують СПХТ, яка у більшості з них має незадовільний лікувальний ефект, внаслідок чого їх переводять до групи онкохворих, що отримують симптоматичну терапію.

Регіонарна ПХТ (внутрішньоартеріальна, внутрішньовенна, ендолімфатична) є одним із сучасних хірургіч-

них методів вирішення питання селективного підходу до лікування злоякісних новоутворень. У цілому сутність СВАПХТ полягає в катетеризації внутрішньої грудної артерії на боці локалізації утворення та ізольованій потенційованій перфузії ураженої ділянки хіміотерапевтичними препаратами. Радикально відрізняють регіонарний підхід від системного два параметри: підвищення ефективності лікування та зниження негативних побічних ефектів цитотоксичних ліків на організм людини. В результаті аналізу визначено такі характеристики регіонарного методу: зниження загального впливу на органи-мішені (контроль цитологічних та біохімічних показників крові); підвищення ефективності лікування (збільшення частки пухлин, що набули статусу операбельності після проведенного втручання); попередження ускладнень, таких як експансія, метастазування, розпад пухлини, розвиток синдрому інтоксикації, арозивна кровотеча, приєднання вторинної інфекції; збільшення частки радикальних оперативних втручань; скорочення періоду фізичного відновлення; підвищення психологічно-емоційного рівня пацієнтів та збільшення комплаєнсу з лікарем та закладом, що покращує результати лікування та рівні індивідуального та колективного здоров'я населення [4, 5].

Мета дослідження: визначення ЯЖ хворих з неоперабельними формами РМЗ до та після проведення неoad'ювантних курсів СПХТ та СВАПХТ.

### **Матеріали і методи дослідження**

Проведено комплексне лікування на базі Донецького обласного протипухлинного центру та Університетської клініки Одеського національного медичного університету 154 хворих з РМЗ Т4А-DNO-3MO за період з 2000 по 2017 р. Усі хворі пройшли анкетування на різних етапах передопераційного лікування. Вибірка стандартизована за віковими та клінічними параметрами. Хворі були у віці від 28 до 74 років, середній вік – 54,2 року. Серед пацієнток 120 (78%) мали працездатний вік. Усіх хворих розподілили на дві групи. До групи 1 (контрольна) включено 65 (42%) пацієнток з неоперабельними формами РМЗ, яким як неoad'ювантний курс проведена СПХТ, до групи 2 (досліджувана) – 89 (58%) пацієнток з неоперабельними формами РМЗ, яким як неoad'ювантний курс проведена СВАПХТ. Перед операцією проведено в середньому від 2 до 4 курсів ПХТ. Від усіх хворих отримано письмову добровільну згоду на участь у дослідженні згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

За кінцеву мету лікування обрано переведення пухлини з неоперабельного стану до стану, за якого можливо виконати радикальний об'єм оперативного втручання.

Вивчали ЯЖ хворих у рамках Міжнародного протоколу Європейської організації дослідження і лікування раку за допомогою анкети для опитування European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), що апробована в численних іноземних дослідженнях та відповідає критеріям надійності, обґрунтованості та результативності.

У використаній редакції анкети 30 запитань розподілені на групи: запитання загального характеру – ЯЖ та ЯЗ, шкали функціонального стану (фізичного, емоційного, рольового, соціального та когнітивного) та шкали симптоматики. Відповіді на запитання підлягали лінійній трансформации, в результаті чого референтні значення результатів розміщені в діапазоні 1 – 100 балів. Для функціональних шкал 0 балів мали результати, що відповідали найгіршій оцінці, 100 балів – найкращій. Для симптоматичних шкал в 0 балів оцінено найменший прояв симптому, 100 балів – найбільший.

Вивчали динаміку ЯЖ у хворих із РМЗ у залежності від виду специфічного протипухлинного впливу на таких етапах лікування: до початку специфічного протипухлинного лікування; після неoad'ювантного курсу СПХТ; після неoad'ювантного курсу СВАПХТ у комбінації з СПХТ.

Анкетування пацієнток проводили безпосередньо перед початком ПХТ (впродовж 1 тиж) та через 10 – 14 днів після проведення першого, другого, третього та четвертого курсів ПХТ. Зазначені контрольні точки були визначені як оптимальні для оцінки функціональних і симптоматичних змінних. Анкетування проводили серед 100% пацієнтів обох груп на початковому етапі та припиняли після досягнення резектабельного стану пухлини.

Протокол застосування схеми САМФ у режимі СВАПХТ: циклофосфан (1-й, 4-й, 7-й дні – 600 мг); метотрексат (2-й, 5-й, 8-й дні внутрішньоартеріально – 10 мг/год); доксорубіцин (9-й день внутрішньовенно – 80 мг); фторурацил (3-й день – 800 мг, 6-й, 9-й дні – 600 мг).

Сумарні курсові дози хіміопрепаратів відповідали розрахунковим за критеріями BSA.

Обробку даних проводили за допомогою стандартних статистичних функцій програми MS Excel. Для порівняння показників ЯЖ у групах дослідження використаний непараметричний показник – коефіцієнт  $\chi^2$  Пірсона, для дослідження динаміки – показники росту. Статичні параметри порівняння: розрахункове значення ступінь свободи = 1; p-level = 0,05;  $\chi^2 = 3,841$ .

## Результати

Загальний стан пацієнток до проведення неoad'ювантної хіміотерапії був зумовлений об'єктивними (наявність пухлинного новоутворення та його ускладнень: інтоксикаційного синдрому, синдрому пухлинного розпаду, приєднання вторинної інфекції) та суб'єктивними (психологічно-емоційними) чинниками. Показник ЯЖ (рис. 1) у групі 1 та групі 2 суттєво не відрізнявся – ( $54 \pm 11,3$ ) та ( $51 \pm 7,4$ ) бала відповідно (при  $p = 0,05$  показник  $\chi^2 = 0,18$ ).

Після завершення двох курсів хіміотерапії показник ЯЖ знизився в обох групах: до ( $46 \pm 4,3$ ) бала, або на 11,1%, у групі 1 та до ( $48 \pm 5,0$ ) бала, або на 5,9%, у групі 2, проте різниця залишилася статистично незначущою. У 3 (4,6%) пацієнток групи 1 розвинувся виражений інтоксикаційний синдром, після чого вони відмовилися від подальшої участі у дослідженні. Негативна динаміка, на думку авторів, пов'язана з відсутністю очевидного суб'єктивного покращення стану та очікуваного пацієнтками зменшення розміру новоутворення, а також збереженням інтоксикаційного синдрому. Кінцевої мети лікування вдалося досягти у 16 (25%) пацієнток групи 1 та у 41 (46%) – групи 2. Після третього курсу хіміотерапії показник ЯЖ підвищився до ( $52 \pm 2,3$ ) бала, або на 13%, у групі 1 та до ( $68 \pm 3,7$ ) бала, або на 42%, у групі 2 в результаті позитивної оцінки хворими власного загального стану та досягнення очікуваного зменшення розміру пухлини у себе та інших учасниць дослідження. На цьому етапі отримано переконливо достовірні дані на користь регіонарної ПХТ (при  $p = 0,05$  показник  $\chi^2 = 5,333$ ). Резектабельного стану пухлини досягнуто у 30 (46%) пацієнток групи 1 та у 39 (44%) – групи 2. Після четвертого курсу ПХТ показник ЯЖ зменшився на 2 – 4 бали в обох групах – до ( $50 \pm 4,4$ ) та до ( $64 \pm 2,3$ ) бала відповідно, що пояснюється виснаженням пацієнток та незадоволенням ними від систематичного погіршення стану після кожного введення препаратів. Незважаючи на це, статистична різниця на користь СВАПХТ залишилася значущою ( $\chi^2 = 3,998$ ). Клінічний ефект з'явився у 17 (26%) пацієнток групи 1 та у 9 (10%) – групи 2. Резектабельного стану пухлин не досягли у 2 (3%) пацієнток групи 1; їм запропонована система професійної допомоги та підтримки онкохворих, а також симптоматична терапія в умовах онкологічного диспансеру.

За іншим показником загального характеру, а саме ЯЗ (рис. 2), спостерігали відмінну динаміку. До проведення хіміотерапії в середньому своє здоров'я пацієнтки групи 1 оцінили на ( $32 \pm 4,1$ ) бала, групи 2 – на ( $35 \pm 3,7$ ) бала, що не мало статистичної різниці ( $\chi^2 = 0,202$ ). Самі паці-

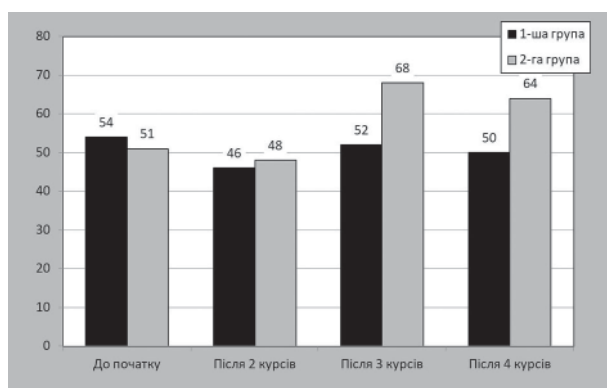


Рис. 1.  
Показник ЯЖ у хворих з РМ РМЗ до та після проведення СПХТ та СВАПХТ.

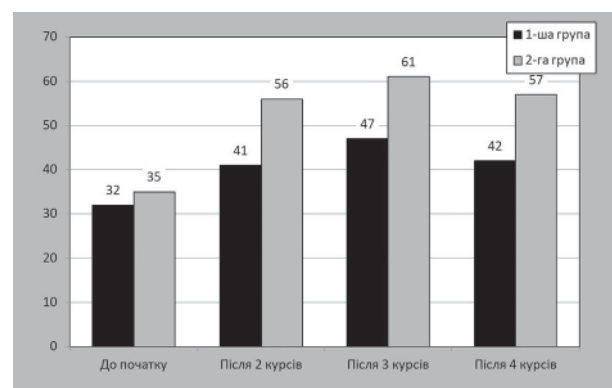


Рис. 2.  
Показник ЯЗ у хворих з РМ РМЗ до та після проведення СПХТ та СВАПХТ.

ентки пояснили таку низьку оцінку психологічним пригніченням та песимістичними прогнозами щодо результатів майбутнього лікування, сформованими під впливом очевидно недостатньої інформованості щодо стану власного здоров'я, з одного боку, та щодо технічних можливостей лікування даної патології – з іншого. Надалі після кожного курсу хіміотерапії між показниками у групі 1 та групі 2 формувалася стійка різниця у 16, 14 та 15 балів відповідно, гранично значуща за коефіцієнтом Пірсона ( $\chi^2 > 3,841$ ) та з коливаннями всередині групи на рівні ( $10 \pm 5$ )%.

### Обговорення

У структурі анкети EORTC QLQ-C30 конкретні запитання симптоматичної шкали є першими, далі – більш загальна шкала функціонального стану, в кінці – два інтегральних показники: ЯЖ та ЯЗ. Аналізуючи анкету у зворотному порядку, можна оцінити складові частини цих інтегральних показників.

Так, щодо результатів оцінки показників загального стану та фізичного здоров'я спостерігали таку динаміку: статистично недостовірні різниця до початку проведення хіміотерапії – ( $63 \pm 6,4$ ) та ( $89 \pm 5,4$ ) бала у групі 1, ( $59 \pm 3,8$ ) та ( $90 \pm 9,6$ ) бала у групі 2 ( $\chi^2$  відповідно 0,366 та 0,053) з погіршенням на 5 – 10 балів після двох курсів ПХТ та подальшим покращенням у діапазоні 10 балів у групі 2 і відсутністю динаміки у групі 1. На думку авторів, ці два значення є ключовими складовими інтегрального показника ЯЗ.

Найменше на хіміотерапію реагував показник когнітивного стану: міжгруповий та внутрішньогруповий неповний диференціал укладався в діапазон 10 балів та не мав статистичних розбіжностей.

Найбільш варіативними закономірно виявилися показники емоційного стану та соціального благополуччя. Якщо за шкалою емоційного стану зміни відбувалися безсистемно, що, безумовно, робить цей параметр найбільш суб'єктивним та найменш надійним для окремої оцінки, проте, як уже зазначалося, необхідним для комплексного підходу, то за шкалою соціальної адаптації зміни мали яскраву позитивну динаміку для групи 2 та більш помірну для групи 1. На думку авторів, ці зміни є найважливішим параметром у складі показника ЯЖ.

Так, при аналізі психологічно-емоційного стану жінок до та під час проведення хіміотерапії відзначали коливання значень широкої амплітуди без зв'язку з зовнішніми чинниками, що є серйозним наслідком недостатньої професійної психотерапевтичної допомоги хворим.

Як уже було вказано, покращення соціальної адаптації (як фізично – за рахунок можливості ліквідувати потенційне джерело деструкції тканин, так і морально – за рахунок позбавлення хворої стигматизації та надання можливості повернутися до звичного життя) та відновлення здоров'я є кінцевою метою комплексного лікування та проміжною для кожного з етапів. На фазі неoad'ювантної терапії пацієнтки не мають змоги оцінити кінцевий результат, проте за допомогою роз'яснень лікаря можна правильно інтерпретувати тенденції загального стану організму та локальні параметри (розмір та розпад пухлини).

До початку хіміотерапії хворі однаково низько оцінювали своє соціальне становище – ( $47 \pm 3,7$ ) бала у групі 1 та ( $51 \pm 5,7$ ) бала у групі 2. Після двох курсів ПХТ в обох групах показники підвищилися: до ( $59 \pm 7,2$ ) бала, або на 25,5%, у групі 1 та до ( $69 \pm 8,9$ ) бала, або на 35%, у групі 2.

Надалі позитивна динаміка зберігалася: у групі 1 підвищення до ( $68 \pm 7,1$ ) бала, або на 15%, після третього курсу та до ( $74 \pm 4,6$ ) бала, або на 8,9%, після четвертого; у групі 2 – до ( $80 \pm 5,3$ ) бала, або 15,9%, після третього курсу та до ( $86 \pm 7,4$ ) бала, або на 7,5%, після четвертого. При цьому об'єктивно спостерігали виражену редукцію локальних симптомів у хворих групи 2 та менш виражену у хворих групи 1.

Щодо симптоматичної шкали, то ми обрали лише ті параметри, що мали високі референтні значення, статистичну значущість та патогенетичний зв'язок з проведеним втручанням: біль, нудота та втрата апетиту, які характеризують локальні та загальні зміни в організмі.

Інтоксикаційний синдром є серйозним та головним побічним ефектом хіміотерапевтичного лікування. Варто зазначити, що об'єктивно симптоми інтоксикації персистують у середньому 5 – 7 днів – після системного введення препаратів та 3 – 5 днів – після регіонарної перфузії.

Завдяки раціональному підбору препаратів для хіміотерапії інтоксикація не досягає виражених масштабів, тому такі параметри, як безсоння, апатія, депресія та загальна втома, не зазнають значних змін. Проте на нудоту та втрату апетиту скаржилися декілька пацієнток із синдромом лізису пухлини до початку хіміотерапії, що визначило в середньому низьку оцінку: ( $13 \pm 1,4$ ) та ( $11 \pm 0,9$ ) бала відповідно у групі 1 і ( $10 \pm 0,9$ ) та ( $11 \pm 1,1$ ) бала відповідно у групі 2. На подальших етапах втрату апетиту та нудоту відзначали майже всі пацієнтки впродовж типових часових проміжків та оцінювали їх як виражені: відповідно ( $64 \pm 4,3$ ) і ( $62 \pm 1,3$ ) бала у групі 1 та ( $45 \pm 5,1$ ) і ( $44 \pm 1,0$ ) бала у групі 2 після двох курсів хіміотерапії; відповідно ( $58 \pm 5,3$ ) і ( $57 \pm 0,4$ ) бала у групі 1 та ( $41 \pm 6,5$ ) і ( $37 \pm 1,4$ ) бала у групі 2 після трьох курсів; відповідно ( $49 \pm 5,7$ ) і ( $51 \pm 1,3$ ) бала у групі 1 та ( $38 \pm 7,0$ ) і ( $30 \pm 1,1$ ) бала у групі 2 після чотирьох курсів. При аналізі виявлено достовірну різницю між параметрами на кожному етапі, що визначає пріоритетність регіонарної хіміотерапії перед системною в лікуванні МР РМЗ.

Окремої уваги заслуговує параметр болю. Загалом він відображає динаміку локального процесу, а отже, корелює з системою досягнення клінічного ефекту (резектабельності пухлини) та майже не відрізняється між групами.

### Висновки

1. Включення оцінки ЯЖ в дослідження є важливим елементом, що сприяє поліпшенню якості наукової роботи.
2. Дослідження ЯЖ є надійним, інформативним і економічним методом оцінки стану здоров'я хворого як на груповому, так і на індивідуальному рівні.
3. В онкологічних дослідженнях оцінка ЯЖ є важливим критерієм оцінки ефективності лікування і має прогностичне значення. Оцінка ЯЖ в клінічних дослідженнях покращує якість самого дослідження.

## References

1. Rak v Ukraini, 2010–2011. Zahvoryuvanist, smertnIst, pokazniki diyalnosti onkologichnoi sluzhbi; Pid redaktsieiu S. O. Shalimova. Biuletен natsionalnogo kantser–reestru Ukraini. Kyiv, 2012;(13):51. [In Ukrainian].
2. Ionova TI, Novik AA, Suhonos YuA. Kachestvo zhizni onkologicheskikh bolnih. Voprosi onkologii. 1998;44(6):749–52. [In Russian].
3. Novik AA, Ionova TI, Kaynd P. Kontsepsiya issledovaniia kachestva zhizni v meditsine. SPb.: Elbi, 1999. 140 p. [In Russian].
4. Sedakov IE. Morfologichni kriterii diagnostiki, otsinka effektivnosti i prognoz pri kombinovanomu likuvanni mistsevo poshirenogo pervinno neoperabelnogo raku molochnoi zalozhi. Ukr med almanah. 2004;7(3):133–7. [In Ukrainian].
5. Bondar GV, Sedakov IE, Shlopov VG. Pervinno neoperabelnii rak molochnoi zalozhi. Donetsk: Kashtan; 2005. 348 p. [In Ukrainian].