

## Диференційований підхід до комплексного лікування хворих за несприятливих форм місцево–поширеного раку грудної залози

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

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Красний Лиман,

<sup>2</sup>Університетська клініка Одеського національного медичного університету

## Differentiated approach to complex treatment of patients in unfavorable forms of locally–spread mammary gland cancer

Yu. V. Dumanskyi<sup>1</sup>, O. V. Bondar<sup>2</sup>, O. I. Tkachenko<sup>2</sup>, V. Yu. Ermakov<sup>2</sup>, E. A. Stolyarchuk<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>University Clinic of Odessa National Medical University

### Реферат

**Вступ.** Рак грудної залози (РГЗ) є найбільш поширеним захворюванням у структурі онкологічних захворювань у світі. Актуальним є питання розробки методів лікування місцево–поширених форм РГЗ, особливо регіонарної поліхіміотерапії (ПХТ).

**Матеріали і методи.** Проаналізований 15–річний досвід комплексного лікування 285 хворих з приводу місцево–поширеного РГЗ. Проведений порівняльний аналіз ефективності різних методів лікування, в тому числі селективної внутрішньоартеріальної (СВА) та внутрішньовенної (ВВ) ПХТ у поєднанні з променевою (ПТ) і гормональною (ГТ) терапією, а також ендолімфатичної (ЕЛ) ПХТ з мастектомією та системною хіміотерапією.

**Результати.** Встановлено, що хворі, у яких досягнутий повний або частковий ефект лікування (за шкалою RECIST) живуть довше після проведення СВА ПХТ, ніж після проведення ЕЛ ПХТ.

**Обговорення.** Сьогодні не існує оптимального уніфікованого підходу до лікування РГЗ, проте впровадження нових і вдосконалення існуючих методів комплексного лікування, індивідуалізація підходу сприятимуть покращенню безпосередніх та віддалених результатів терапії.

**Висновок.** Результати комплексного лікування місцево–поширеного РГЗ з несприятливими факторами прогнозу із застосуванням СВА і ВВ ПХТ в басейні внутрішньої грудної артерії в поєднанні з ПТ і ГТ кращі, ніж результати ЕЛ ПХТ з виконанням мастектомії та системною хіміотерапією.

**Ключові слова:** місцево–поширений рак грудної залози; комплексне лікування; внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія; ендолімфатична хіміотерапія.

### Abstract

**Introduction.** Mammary gland cancer (MGC) constitutes the most prevalent disease in structure of oncological morbidity in the world. Actual issues of elaboration of treatment of locally spread forms of MGC, and of the regional polychemotherapy especially, are actual nowadays.

**Materials and methods.** Fifteen–year experience of complex treatment of 285 patients, suffering locally spread MGC, was analyzed. Comparative analysis of efficacy of various treatment methods, including selective intraarterial and intravenous polychemotherapy in combination with radiation therapy and hormonal therapy, as well as endolymphatic polychemotherapy with mastectomy and systemic chemotherapy, was performed.

**Results.** It was established, that the patients, in whom complete or partial effect of treatment was achieved (in accordance to RECIST scale) survive more time after conduction of selective intraarterial polychemotherapy, than after conduction of endolymphatic polychemotherapy.

**Conclusion.** Results of complex treatment of locally spread MGC with unfavorable prognostic factors, using selective intraarterial and intravenous polychemotherapy in basin of internal thoracic artery in combination with radiation therapy and hormonal therapy are better, than results of endolymphatic polychemotherapy, using mastectomy and systemic chemotherapy.

**Keywords:** locally–spread of mammary gland cancer; complex treatment; intraarterial polychemotherapy; endolymphatic chemotherapy.

Проблема РГЗ актуальна внаслідок щорічного підвищення захворюваності та виникнення у пацієнок більш молодого віку [1]. РГЗ посідає провідні позиції в структурі захворюваності, тому важлива розробка нових методів лікування хворих. Статистичні дані свідчать про збільшення захворюваності на РГЗ за останні 20 років без тенденції до стабілізації [2, 3]. Захворюваність у 2015 р. становила 70,1 на 100 000 жіночого населення, смертність – 32%. Методики СВА ПХТ, і ЕЛ ПХТ, розроблені в

Донецькому обласному протипухлинному центрі, виявилися високоефективними за наявності як первинних, так і метастатичних пухлинних вогнищ, що дозволило у значній частині пацієнок досягти повної або часткової відповіді пухлини [4 – 6].

Особливу увагу приділяють розробці нових методів лікування хворих з приводу місцево–поширених форм РГЗ з несприятливими факторами прогнозу росту пухлини [7].

Мета дослідження: поліпшити безпосередні й віддалені результати лікування хворих з приводу місцево-поширених форм РГЗ шляхом оптимізації способів введення хімотерапевтичних засобів, провести порівняльну характеристику ефективності способів доставки хіміопрепаратів до пухлинного вогнища.

### **Матеріали і методи дослідження**

Наведені результати обстеження 285 пацієнток з місцево-поширеними формами РГЗ, HER/2–neu позитивними і базальноподібними біологічними підтипами, у стадії T4a–cN0–2M0, яких лікували в Донецькому обласному протипухлинному центрі та Університетській клініці Одеси у 1995 – 2010 рр.

Сформовані дві групи хворих. В основній групі з 221 пацієнтки, у 168 – за даними імуногістохімічного дослідження, діагностовані HER/2–neu позитивні пухлини, у 53 – з базальноподібним біологічним підтипом пухлини. Програма комплексного лікування хворих включала катетеризацію внутрішньої грудної артерії через верхню надчеревну (пат. України 29318 від 01.07.2000) проведення 2 – 3 циклів СВА ПХТ у поєднанні з ВВ ПХТ з інтервалом 21 день, оцінювання ефекту, ПТ на грудну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку в статичному режимі (разова вогнищева доза – РВД – 2 – 2,5 Гр, сумарна – СВД – 40 Гр), інтервал, оцінювання ефекту. Мастектомію виконували тільки після досягнення повної або часткової відповіді пухлини (136 радикальних операцій). Курси СВА ПХТ проводили в режимі безперервної тривалої інфузії (протягом 4 год) за схемою CMF, CAF або SAMF. З огляду на ймовірність виникнення локальних ускладнень на тлі введення деяких хімотерапевтичних агентів (найчастіше доксорубіцину), 50% дози препарату вводили внутрішньовенно. Інфузію хіміопрепаратів у режимі СВА ПХТ за схемою CMF здійснювали за допомогою дозатора лікарських речовин: циклофосфан – 1, 4, 7-й дні по 150 мг/год (600 мг); метотрексат – 2, 5-й дні – внутрішньоартеріально по 10 мг/год (40 мг), 8-й день внутрішньовенно 40 мг; фторурацил – 3-й день – 200 мг/год (800 мг), 6, 9-й дні – по 150 мг/год (600 мг).

Протокол застосування схеми CAF у режимі СВА ПХТ: циклофосфан 1, 4, 7-й дні по 150 мг/год (600 мг); доксорубіцин – 2, 5-й дні внутрішньоартеріально по 5 мг/год, 8-й день внутрішньовенно 40 мг; фторурацил – 3-й день 200 мг/год (800 мг), 6, 9-й дні 150 мг/год (600 мг).

Протокол застосування схеми SAMF у режимі СВА ПХТ: циклофосфан – 1, 4, 7-й дні по 150 мг/год (600 мг); метотрексат – 2, 5, 8-й день внутрішньоартеріально по 10 мг/год; доксорубіцин – 9-й день внутрішньовенно 80 мг; фторурацил – 3-й день 200 мг/год (800 мг), 6, 9-й дні 150 мг/год (600 мг).

Сумарна курсова доза хіміопрепаратів відповідала розрахунковій за критеріями BSA.

Кількість циклів хімотерапії визначали на підставі оцінювання ефективності лікування солідних пухлин за шкалою RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), загального стану пацієнток, наявності й вираженості місцевих і системних ускладнень. У середньому проведені 2 – 3 цикли CMF для досягнення ефекту в неoad'ювантному режимі. За відсутності ефекту до схеми хімотерапії включали антрацикліни [4, 8, 9]. У ході роботи

використана методика оцінювання ефективності терапії. В усіх спостереженнях пухлини оцінені як вимірювані. Визначали найбільший розмір усіх вогнищ ураження, суму розмірів до лікування розглядали як базовий розмір і порівнювали з такою після лікування. При оцінці лікувального ефекту зважали на динаміку об'єктивного стану пацієнток і результати клініко-лабораторних досліджень, проводили динамічну трепанобіопсію для оцінювання патоморфозу пухлини під впливом ПХТ.

До контрольної групи включені 64 пацієнтки, з яких у 45 виявлений HER/2–neu позитивний, у 19 – базально-подібний підтип РГЗ.

Програма комплексного лікування хворих включала ЕЛ ПХТ за способом, розробленим у Донецькому обласному протипухлинному центрі (пат. України 33909 від 25.07.2008), для чого здійснювали катетеризацію глибокої лімфатичної судини стегна. Використовували інфузійне введення хіміопрепаратів до лімфатичної системи за допомогою системи для внутрішньовенного краплинного введення, швидкість інфузії становила 0,3 – 0,5 мл/хв, що дозволило уникнути екстравазації розчину хіміопрепарату. Курсову дозу препаратів вводили ендолімфатично протягом 5 – 7 діб, з інтервалом 21 добу проводили 2 – 3 курси ЕЛ ПХТ у поєднанні з внутрішньовенним введенням антрациклінів (після завершення кожного циклу катетер видаляли, при повторному циклі катетеризацію виконували повторно). Оцінювали ефективність лікування за критеріями RECIST. ПТ на грудну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку проводили у статичному режимі (РВД 2 – 2,5 Гр, СВД 40 Гр) з подальшим оцінюванням ефекту. Мастектомію виконували тільки після досягнення повної або часткової відповіді пухлини (36 радикальних операцій). Курси ЕЛ ПХТ проводили в режимі безперервної тривалої інфузії (до 8 год) за схемою CMF, CAF або SAMF. З огляду на ймовірність виникнення локальних ускладнень на тлі введення деяких хімотерапевтичних агентів, інтеркалятор доксорубіцин вводили внутрішньовенно, а антиметаболіти та алкілюючі агенти (метотрексат, фторурацил, циклофосфан) – ендолімфатично.

Інфузію хіміопрепаратів у режимі ЕЛ ПХТ за схемою CMF здійснювали у такий спосіб: циклофосфан – з 2-го по 4-й день 400 мг/м<sup>2</sup>; метотрексат – у 1 і 5-й дні – по 30 мг/м<sup>2</sup>; фторурацил – з 2-го по 4-й день 500 мг/м<sup>2</sup>.

Інфузію хіміопрепаратів за протоколом CAF у режимі ЕЛ ПХТ здійснювали у такий спосіб: циклофосфан – з 2-го по 4-й день 400 мг/м<sup>2</sup>; фторурацил – з 2-го по 4-й день 500 мг/м<sup>2</sup>; доксорубіцин – у 1-й день внутрішньовенно 50 мг/м<sup>2</sup>.

За протоколом SAMF ЕЛ ПХТ здійснювали у такий спосіб: циклофосфан – з 2-го по 4-й день 400 мг/м<sup>2</sup>; метотрексат – у 1-й і 5-й день по 30 мг/м<sup>2</sup>; фторурацил – з 2-го по 4-й день 500 мг/м<sup>2</sup>; доксорубіцин – у 1-й день внутрішньовенно 30 мг/м<sup>2</sup>.

Сумарна курсова доза препаратів для кожної схеми хімотерапії відповідала стандартній, розрахованій за критеріями BSA.

Кількість циклів хімотерапії визначали на підставі оцінювання ефективності лікування, загального стану пацієнток, наявності й вираженості ускладнень. У середньому, пацієнтам проведені 2 – 3 цикли для досягнення

ефекту в неоад'ювантному режимі. За відсутності ефекту до схеми ЕЛ ПХТ включали антрацикліни (1 – 2 цикли) [4, 8, 9].

Клінічний перебіг захворювання та віддалені результати лікування оцінювали за такими параметрами: тривалість життя пацієток без рецидивів і нових метастазів; частота лімфогенного і гематогенного метастазування; скориговані показники п'ятирічного виживання.

Ці показники визначали в цілому в усіх хворих і окремо в контрольній та основній групах.

Під час обстеження при первинному зверненні пацієток основної та контрольної груп метастази не виявлені.

За даними гістологічного дослідження операційного матеріалу в основній групі інфільтруюча карцинома 3-го ступеня злоякісності діагностована у 32 (23,5% ± 2,8%) хворих; інфільтруюча карцинома 2-го ступеня злоякісності – у 23 (16,9% ± 3,5%); протоковий інвазивний рак – у 18 (13,2% ± 2,3%).

У пацієток у період пременопаузи за наявності гормонозалежних пухлин поряд з катетеризацією виконували двобічну тубоваріектомію або застосовували агоністи рилізінг-гормонів; у період менопаузи на підставі даних імуногістохімічних досліджень призначали відповідну ГТ.

У контрольній групі за даними гістологічного дослідження операційного матеріалу інфільтруюча карцинома 3-го ступеня злоякісності виявлена в 11 (30,6% ± 3,6%) хворих; інфільтруюча карцинома 2-го ступеня злоякісності – у 4 (11,1% ± 2,8%), протоковий інвазивний рак – в 1 (2,8% ± 1,4%).

Статистично значущі відмінності частоти різних морфологічних варіантів пухлин ( $p=0,87$ ) та пухлин у стадії N ( $p=0,06$ ) у хворих контрольної та основної груп не виявлені.

За віком, поширенням пухлинного процесу, наявністю супутніх захворювань групи хворих зіставні.

Пацієтки ознайомлені із завданнями дослідження, програмою лікувально-діагностичних заходів, дали письмову добровільну поінформовану згоду на лікування.

Відповідно до протоколу дослідження, до схеми комплексного лікування всіх пацієток включена ПТ [10], яку проводили в радіологічному відділі Донецького обласного протипухлинного центру. Опромінення первинного вогнища і регіонарних зон метастазування здійснювали за допомогою гамма-терапевтичних установок «Рокус» і «Агат» у режимі класичного фракціонування дози.

ГТ проводили відповідно до сучасних поглядів і підходів [11]. Хірургічну або медикаментозну абляцію виконували пацієткам за збереженої менструальної функції та виявлення в пухлині рецепторів стероїдних гормонів, після цього призначали антиестрогенні препарати протягом 2 – 3 років, у подальшому – інгібітори ароматази або продовжували застосування антиестрогенів до 5 років. Антиестрогени або інгібітори ароматази призначали всім пацієткам у період менопаузи, у яких не вивчений гормональний статус пухлини або він був позитивним. За відсутності в пухлині рецепторів стероїдних гормонів гормональну терапію не проводили.

## Результати

Ефект лікування оцінювали через кожні 6 міс після закінчення неоад'ювантної ПХТ з використанням стандартних критеріїв комітету експертів ВООЗ. При цьому оцінювали розміри пухлини і метастазів як похідне двох найбільших перпендикулярних розмірів. Інструментальні дослідження проводили в одному лікувальному закладі, з дотриманням принципів послідовності (однією апаратурою, тими самими фахівцями). Для вимірювання лінійних розмірів пухлин грудної залози використовували медичний штангенциркуль фірми Mesghan, ціна поділу 0,1 мм.

Після проведення неоад'ювантних курсів ПХТ частота ускладнень (лейкопенія) в основній групі становила у середньому ( $3,62 \pm 1,0$ )%, у контрольній ( $3,1 \pm 0,8$ )%.

В основній групі операція за Маденом виконана у 130 (95,6%) хворих, у модифікації Холстеда – у 6 (4,4%); у 18 (13,2% ± 3,5%) хворих виявлений патоморфоз 1-го ступеня, у 33 (24,3% ± 4,9%) – 2-го ступеня, у 41 (30,1% ± 6,3%) 3-го ступеня, у 39 (28,7% ± 5,4%) – 4-го ступеня. У контрольній групі у 33 (91,7%) хворих операцію виконано в модифікації Мадена, у 3 (8,3%) – у модифікації Холстеда. Патоморфоз 1-го ступеня виявлений у 4 (11,1% ± 2,2%) хворих, 2-го ступеня – у 9 (25,0% ± 5,1%), 3-го ступеня – у 10 (27,8% ± 5,2%), у 4 (11,1% ± 2,2%) – відсутній. Частота післяопераційних ускладнень в основній групі становила ( $5,1 \pm 1,5$ )%, у контрольній – ( $8,3 \pm 2,3$ )%, лімфореї – відповідно ( $3,7 \pm 1,1$ )% та ( $2,8 \pm 0,9$ )%; загоєння вторинним натягом – ( $1,5 \pm 0,4$ )% та ( $2,8 \pm 0,9$ )%; крайового некрозу в контрольній групі – ( $2,8 \pm 0,9$ )%.

## Обговорення

При порівнянні кривих виживаності пацієток в обох групах встановлена статистично значуща відмінність ( $p < 0,001$  при використанні логрангового критерію з використанням Йейтса. Хворі, у яких досягнутий повний або частковий ефект лікування (за шкалою RECIST), живуть довше після СВА ПХТ. Повний або частковий ефект (за шкалою RECIST) частіше відзначали у хворих основної групи, що дозволило досягти кращих показників виживаності.

Усім пацієткам при продовженні хвороби проведена паліативна хіміопроменева і гормональна терапія.

Тривалість життя хворих основної групи становила у середньому ( $3,4 \pm 0,2$ ) року, у контрольній групі – ( $2,8 \pm 0,3$ ) року, що значно переважає дані вітчизняних і зарубіжних дослідників. Показники загальної 3-річної виживаності хворих основної групи становили ( $59,9 \pm 4,5$ ) міс, 5-річної – ( $43,1 \pm 5,5$ ) міс; у контрольній групі відповідно ( $37,8 \pm 6,6$ ) і ( $25,2 \pm 7,0$ ) міс.

## Висновки

1. Результати комплексного лікування місцево-поширеного РГЗ з несприятливими факторами прогнозу за розробленою методикою із застосуванням СВА і ВВ ПХТ в басейні внутрішньої грудної артерії в поєднанні з ПТ і ГТ кращі, ніж результати ЕЛ ПХТ з виконанням мастектомії, проведенням системної хіміотерапії.

2. Розроблена авторами методика може бути рекомендована до широкого застосування у хворих за місцево-поширеного РГЗ.

**References**

1. Meric-Bernstam F. Breast conservation in breast cancer: surgical and adjuvant considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004 Feb;16(1):31–6.
2. Aksel EM. Zlokachestvennie novoobrazovaniia molochnoi zhelezhi: sostoiannie onkologicheskoi pomoshhi, zabolevaemosti i smertnosti. *Mammologiya.* 2006;(1):9–13.
3. Shalimova SO, redaktor. *Rak v Ukraini, 2010–2011. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokazniki diialnosti onkologichnoi sluzhbi.* Biuletен natsionalnogo kancer-reiestru Ukraini. Kiyv, 2012;13:51 s. [In Ukrainian].
4. Syedakov IYe. *Selektivna vnutrishnioarterialna polikhimioterapiia v kompleksnomu likuvanni pervinno–neoperabelnogo raku molochnoi zhalozhi* [[thesis]. Donetsk, 2004. 42 p. [In Ukrainian].
5. Miller W, Ingle J. *Endocrine therapy in breast cancer.* New York, 2002. 378 p.
6. Sedakov IYe. *Miscevo–poshirenii, pervinno–neoperabelnii rak molochnoi zhalozhi: patomorfologichna otcinka effektivnosti kombinovanogo likuvannia.* *Mediko–sotsialni problemi simii.* 2003;8(4):55–61. [In Ukrainian]
7. Semikoz NG, Sedakov YE, Trukhin DV, Aleksandrov AY, Boloban GV, Khlopushin EYu. *Taktika lecheniia bolnikh s mestno–rasprostranennim rakom molochnoi zhelezhi.* *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal.* 2004;(3):115–7. [In Russian].
8. Syedakov IYe. *Morfologichni kriteriia diagnostiki, otcinka effektivnosti i prognoz pri kombinovanomu likuvanni miscevo–poshirenogo pervinno–neoperabelnogo raku molochnoi zhalozhi* *Ukr. med. Almanakh.* 2004;7(3):133–7. [In Ukrainian].
9. Bondar GV, Syedakov IYe, Shlopov VG. *Pervinnoneoperabelnii rak molochnoi zhalozhi.* Donetsk: Kashtan; 2005. 348 p. [In Ukrainian].
10. Merrick HW. 3<sup>rd</sup>, Hager E, Dobelbower RR Jr. *Intraoperative radiation therapy for breast cancer.* *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Oct;12(4):1065–78.
11. Garin AM. *Principi i vozmozhnosti sovremennoi endokrinoterapii opukholei.* Moskva, 2000. 207 p. [In Russian].