

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ
МЕТОДІВ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІО-ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ
У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНІ ФОРМИ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**С. І. Голотюк¹, М. І. Гнидюк¹, В. А. Живецький²,
І. С. Голотюк², С. С. Горошко²**

¹Івано-Франківський національний медичний університет;
курс онкології; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

²Івано-Франківський обласний онкологічний диспансер;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Медична, 17

Проведено клініко-морфологічне вивчення ефективності неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) та променевої терапії із хеморадіомодифікацією 5-фторурацилом при лікуванні місцево поширеного реку грудної залози. Встановлено, що ефективність НПХТ препаратами антрациклінового ряду вища ніж, за схемою CMF. Проведення ПТ в режимі середніх фракцій у хворих похилого віку, модифікованою сенсibiliзуючими дозами 5ФУ, ефективніше класичної ПТ.

Ключові слова: рак грудної залози, неоад'ювантна хіміотерапія, променева терапія, хеморадіомодифікація, 5-фторурацил.

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) на сьогоднішній день займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення і характеризується неухильним ростом. Якщо в 1998 році в Україні захворюваність на РМЗ становила 53,7, то в 2010 році – вже 69,8 на 100 тис. жіночого населення. Біля 28% випадків захворювання діагностується в III стадії, яку прийнято позначати терміном місцево-поширений рак грудної залози (МП РГЗ). При РГЗ показник хворих, які не прожили 1-го року, в 2011 р. усе ще залишається високим і становить 11,3% [7].

При МПРГЗ стандартом світової та вітчизняної онкології є застосування неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ), оперативного втручання та ад'ювантної протипухлинної терапії. Показники 5-річної виживаності при МП РГЗ коливаються від 27 до 50% та більшим чином залежать від адекватності проведеної протипухлинної терапії [1, 3, 4, 5]. Метою проведення неоад'ювантного лікування є зменшення розмірів первинної пухлини; визначення чутливості пухлини до цитостатиків з метою планування адекватної ад'ювантної ПХТ [2, 4]. Слід враховувати і те, що на даний час більше 60% хворих РГЗ становлять жінки похилого віку, старше 65 років. В такому віці проведення системної хіміотерапії обмежується наявністю в значній кількості хворих супутньої патоло-

гії печінки, нирок, серця. Вище вказане робить необхідним пошук нових методів проведення нелад'ювантної терапії МП РГЗ, які дозволили б досягти не тільки високої ефективності проведеної терапії, але й забезпечували б низький рівень токсичності. [6]

Використання променевої (ПТ) у комплексному лікуванні РГЗ залишається актуальним, особливо при МПРГЗ у пацієнтів похилого віку. Підвищення ефективності передопераційної ПТ ми бачили в зменшенні тривалості проведення курсу передопераційного лікування, та посиленні девіталізуючого ефекту застосуванням хеморадіомодифікації шляхом доведеного введення 5-фтор урацилу(5-ФУв/в) .

Матеріали і методи

З метою визначення ролі та місця НПХТ при комплексному лікуванні пацієнтів із РГЗ, проаналізовано перебіг захворювання та результати лікування 285 хворих на РГЗ ІІБ–ІІІ стадії (віком від 32 до 65 років). З метою вивчення ефективності застосування хеморадіомодифікації при нелад'ювантній ПТ, були проаналізовані результати лікування 80 хворих віком 65-76 років із МПРГЗ ІІІ стадії Т2-3 N1-2 Mo, які лікувалися в умовах клінічного мамологічного центру та хіміотерапевтичного відділення обласного клінічного онкологічного диспансеру у 2000-2006 рр. Схеми лікування з використанням нелад'ювантної хіміопрменевої терапії та розподіл хворих на групи, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Схеми лікування хворих на РГЗ з використанням ПТ.

Групи хворих	Стадії	Схеми лікування	К-сть хворих
1	ІІБ-ІІІ	СМФ	85
2	ІІІА-Б	АС. FАС	105
3	ІІБ-ІІІ	Радикальна МЕ	95
4.	ІІІА-Б	ПТ + МЕ	30
5	ІІІА-Б	ПТ + 5ФУ в/в + МЕ	50

Перші 2 групи включали в себе пацієток, у яких комплексне лікування починалося із НПХТ (4 курси з інтервалами у 3 тижні). В третій (контрольний) групі – 95 пацієток – радикальне лікування починалося з радикальна мастектомії. Дві основні групи розрізнялися тим, що одним пацієткам у неoad'ювантному режимі проводили ПХТ за схемою СМФ (1-ша група – 85 хворих), іншим (2-га група – 105 хворих) – ПХТ з препаратами антрациклінового ряду (схеми АС, FАС тощо). Четверту групу склали 30 хворих, яким до операції була проведена тільки ПТ за традиційною методикою фракціонування дози (СВД 40-45 Гр на МЗ та 36-40 Гр на регіонарні зони). До 5 групи увійшли 50 хворих (ПТ + 5 ФУв/в), яким перед сеансом ПТ доведено болюсно вводили 250 мг 5-ФУ (курсова

доза 5-ФУ становила сумарно 3,2-3,5 г). Через 40 хвилин після введення цитостатика проводили дистанційну ПТ з двох зустрічних полів щоденно 5 разів на тиждень (РВД 3 Гр, СВД 30-36 Гр).

Після закінчення неоад'ювантної ПТ як в класичному режимі, так і на тлі радіомодифікації 5-ФУ, надавалася перерва у лікуванні до 3 тижнів з метою затихання гострих променеви реакцій та досягнення циторедуктивного ефекту. Мастектомія (МЕ) та післяопераційне лікування проводилися за традиційними методами та схемами ад'ювантної терапії в залежності від ступеня поширеності РГЗ .

Встановлено, що при лікуванні хворих на РГЗ ІІБ стадією – найкращі показники 5-річної виживаності були в 1-й групі – $86,84 \pm 5,7\%$. У 2-й групі, де застосовувались препарати антрациклінового ряду, 5-річна виживаність становила $82,35 \pm 8,1\%$ ($P_{1-2} ? 0,05$). Показники контрольної групи були найгіршими – $77,55 \pm 4,1\%$ ($P_{1-К} ? 0,05$). Таким чином, при РГЗ ІІБ стадії доцільно застосовування НПХТ за схемою CMF, яка може бути ефективною при низькому та проміжному ризику захворювання та зниженні ризику кардіотоксичності хіміопрепаратів, особливо у хворих із МПРГЗ похилого віку. У випадках високого ризику поганого прогнозу захворювання лікування необхідно починати із використанням препаратів антрациклінового ряду.

У пацієток з РГЗ ІІІ стадії найкращі результати лікування відмічені в групі з використанням в неоад'ювантному режимі антрациклінів (5-річна виживаність становила $65,33 \pm 7,3\%$). Слід відзначити, що при застосуванні схем ПХТ з використанням препаратів антрациклінового ряду частота об'єктивної відповіді пухлини на лікування була значно вищою.

Оцінка результатів лікування в групі із застосуванням 5 ФУв/в проводилась за параметрами зменшення пухлини , визначення об'ємної частки життєздатної пухлинної паренхіми (ОЧЖПП) [8] .

При застосуванні ПТ на тлі 5-ФУв/в повна регресія пухлини виявлена у 4 хворих (8,0 %), виражена регресія (зменшення пухлини на 50% при клініко-сонографічному дослідженні та ОЧЖПП у межах 10-14%) – у 14 хворих (28,0%), часткова регресія (зменшення пухлини на 30% при ОЧЖПП у межах 15-20%) – 20 хворих (40,0%). При застосуванні лише передопераційної ПТ за традиційною методикою така патоморфологічна картина визначалась в 5,8%, та 21,3 та 38,3% випадків відповідно (табл.2).

Результати морфометричних досліджень свідчать, що кожний із застосованих методів ПТ чинив виражену протипухлинну дію, оскільки резидуальний вміст структурно збережених пухлинних клітин після їх застосування був вірогідно меншим, ніж в контрольній групі (табл.3).

Кращі показники девіталізації пухлини отримано в групі з комбінацією ПТ та 5-ФУ, завдяки якому показник ОЧЖПП в пухлині був вірогідно меншим.

Віддалені результати лікування МПРГЗ в залежності від методів протипухлинної терапії представлені в таблиці 4.

Таблиця 2. Ступені регресії пухлини у хворих на РГЗ при застосуванні ПТ ізольовано та на тлі хеморадіомодифікації 5-фторурацилом.

Ступінь регресії	Ізольована ПТ		ПТ+5-ФУв/в	
	К-сть хворих	%	К-сть хворих	%
Повна регресія	2	5,8	4	8,0
Виражена регресія	6	21,3	14	28,0
Часткова регресія	12	38,3	20	40,0
Стабілізація процесу	10	34,6	12	24,0
Всього	30	100	50	100

Таблиця 3. Оцінка лікувального патоморфозу пухлин РМЗ після неoad'ювантної терапії

Методи і схеми лікування	п	ОЧЖПП ($M \pm m, \%$)	Р
1. ПТ + МЕ	30	39,4 \pm 2,9	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,01$
2. ПТ +5-ФУв/в + МЕ	50	24,5 \pm 3,1	$p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$

Таблиця 4. Вживаність пацієнток без рецидиву і метастазів через 3 роки після закінчення радикального лікування МП РГЗ

Методи лікування	Число хворих	Вживаність хворих	
		Абс.	$M \pm m \%$
1. ПТ + МЕ	30	12	58,2 \pm 9,4
2. 5-ФУв/в+ПТ + МЕ	50	33	66,9 \pm 8,4
Всього:	80		

Отримані результати вказують на те, що кращими виявились результати при застосуванні ПТ в режимі середніх фракцій із застосуванням хеморадіомодифікації 5 ФУ, ніж у пацієнток, яким ПТ застосовували традиційним методом.

Слід також відзначити існування зворотної взаємозалежності між ступенем лікувального патоморфозу і вираженістю клінічного ефекту лікування, що ілюструють віддалені результати лікування хворих окремими методами протипухлинної терапії

Висновки.

1. При МП РГЗ ІІБ стадії у хворих категорії низького та проміжного ризику та хворим похилого віку достатньо застосовувати в неоад'ювантному режимі схему СМФ, при визначенні поганого прогнозу захворювання бажано застосування схем з препаратами антрациклінового ряду. У пацієнток ІІА-ІІБ стадії комплексне лікування доцільно розпочинати з НПХТ із застосуванням схем з препаратами антрациклінового ряду. Проведення НПХТ дозволяє отримувати інформацію про чутливість пухлини до цитостатиків і, таким чином, уникнути неефективної ад'ювантної терапії.

2. Ефективність ПТ в режимі середніх фракцій, модифікованої сенсибілізуючими дозами 5-ФУ, введеного довенно, вища від ефективності класичної променевої терапії.

3. Використання ПТ із хеморадіомодифікацією 5 ФУв/в значно пригнічує проліферативну активність пухлин та поліпшує результати класичного методу ПТ на 16% і може бути альтернативою, оскільки має значний економічний ефект та зменшує перебування хворих в лікарні порівняно із традиційними методами неоад'ювантної хіміопроменевої терапії хворих МПРГЗ похилого віку.

Література

1. Гарбуков Е.Ю. Неоад'ювантна химиотерапия при раке грудной железы / Е.Ю.Гарбуков, Е.М.Слонимская, И.А.Красулина // Сибирский онкол. журн. – 2005. – Вып.2. – С. 14.
2. Неоад'ювантное лечение рака грудной железы / Р.В.Донских, В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов и др. // Маммология. – 2007. – Вып.1. – С. 34-38.
3. Опухоли грудной железы: Учебное пособие / Ю.В.Думанский, А.В.Борота, Н.Г.Семикоз и др. – Донецк, 2008. – 87 с.
4. Семиглазов В.Ф. Неоад'ювантное и ад'ювантное лечение рака грудной железы / В.Ф.Семиглазов. – Москва, 2008. – 288 с.
5. Татарченко А.С. Использование различных схем неоад'ювантной полихимиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком грудной железы / А.С.Татарченко, В.В.Великая // Сибирский онкол. журн. – 2009. – Прил.1. – С. 193-194.
6. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И.Тарутинов и др. – Киев, 2006. – 415 с.
7. Рак в Україні 2010-2011р.р. / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2012. – №13. – С. 1-8.
8. Якимова Т.П., Таран Н.М / УРЖ. – 1995. – №3. – С. 223-227.

**COMPARISON OF THE EFFICACY OF NEOADJUVANT
CHEMO-RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS
WITH LOCALLY ADVANCED FORMS OF BREAST CANCER**

**S. I. Golotiuk¹, I. S. Golotiuk¹, M. I. Gnudjuk²,
V. A. Zhyvetskiy², S. S. Goroshko²**

¹*Ivano-Frankivs'k National Medical University; Course of oncology;
76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

²*Ivano-Frankivs'k regional dispensary of oncology;
76018, Ivano-Frankivs'k, Medychna str., 17*

A clinical and morphological study of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and rhythms of radiation therapy with chemoradiomodification by 5-fluorouracil in the treatment of locally advanced breast cancer patients was conducted.

Neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines of the CMF scheme and radiation therapy in medium fractions modified by sensitizing doses of 5FU shown to be effective and have higher efficiency than classic radiation therapy.

Key words : breast cancer, radiotherapy, neoadjuvant chemotherapy , chemoradiomodification, 5-fluorouracil.