

УДК: 618.19-006.6+615.28.032.13

Г.В. БОНДАР, І.Є. СЄДАКОВ, Н.Г. СЕМИКОЗ, В.М. СМИРНОВ, Д.В. ТРУХІН, Є.Ю. ХЛОПУШИН
*Донецький обласний протипухлинний центр, Донецьк***ВАРІАНТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ДЕСТРУКТИВНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Наведений спосіб лікування хворих на місцево-розповсюджений, у тому числі деструктивний, рак грудної залози полягає у проведенні комплексного (паліативного) лікування з використанням регіонарної селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії і кріодеструкції пухлини. Отримані результати лікування продемонстрували перевагу у порівнянні із застосуванням традиційних методів лікування даної патології.

Ключові слова: деструктивні форми раку молочної залози, комплексне і паліативне лікування

Вступ. Актуальність розробки нових методів лікування хворих на рак грудної залози (РГЗ) сьогодні ні в кого не викликає сумнівів. На жаль, статистичні дані свідчать про неухильний ріст захворюваності на РГЗ за останні 20 років без тенденції до стабілізації [1, 2]. Показники захворюваності (69,8 випадку на 100.000 жіночого населення в 2011 р.) і смертності (32,0 %) в Україні наближаються до рівня країн Європейського Союзу.

Особлива увага приділяється розробці нових методів лікування хворих на РГЗ з місцево-розповсюдженими формами захворювання або при наявності вираженої супутньої патології, яка не дозволяє виконувати радикальні хірургічні втручання.

Мета роботи. Покращити безпосередні і віддалені результати лікування хворих з місцево-розповсюдженими, у тому числі деструктивними, формами РГЗ, підвищити якість їхнього життя.

Матеріали та методи. В основу цього дослідження були покладені дані про 136 хворих з місцево-розповсюдженими і метастатичними формами РГЗ, зі стадіями T4a-cN0-2M0-1, лікування яким було проведено в Донецькому обласному протипухлинному центрі протягом 1997–2007 рр.

У ході проведення дослідження для адекватного аналізу результатів лікування за розглянутими методиками були сформовані дві групи хворих. До першої дослідної групи увійшли 92 пацієнтки (у тому числі з T4c – 12 хворих), в яких програма комплексного лікування включа-

ла: проведення трьох-чотирьох циклів селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ПХТ) з інтервалом в 21 день, оцінку ефекту, потім проводилася променева терапія на грудну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку в режимі класичного фракціонування дози. Катетеризація внутрішньої грудної артерії здійснювалася через верхню надчеревну (патент України № 29318 від 01.07.2000; патент Російської федерації № 2169014 від 20.06.2001). Мастектомія у хворих дослідної групи виконувалася тільки при наявності неконтрольованої кровотечі з пухлини (у 16 з 92 хворих, на різних етапах лікування). Також для контролю кровотечі з пухлини пацієнткам з деструктивними формами раку грудної залози в дослідній групі виконувалась програмна кріодеструкція екзофітного компонента (рис. 1). Кріодеструкція виконувалася на апараті Кріоелектроніка 4 (КРІОПУЛЬС) при температурі -185°C , тиску в апараті 2,5 атм. та експозиції 20–30 хв. Застосовувалися стандартні поверхневі аплікатори, діаметром від 1 до 4,5 см. В результаті виникло поле кріодеструкції, діаметром 3,5–6 см і глибиною 3–4 см. Кожне раневе ложе піддавалося дворазовій кріообробці. Рана закривалася місцевими сорбентами. При великій пухлинній поверхні кріодеструкція виконувалась у кілька етапів, піддавалися кріодеструкції найбільш кровото-чіві зони.



Рис. 1. Кріодеструкція екзофітного компонента пухлини

При виконанні мастектомії у частини хворих даної групи катетеризували перфоруєчу гілку внутрішньої грудної артерії (ВГА) для подальшої ВАПХТ за розробленою у Донецькому обласному протипухлинному центрі оригінальною методикою (патент України № 29318 від 01.07.2000). Курси внутрішньоартеріальної ПХТ проводили за схемою CMF, CAF або CAMF. Кількість курсів визначали, виходячи з оцінки ефективності лікування, загального стану пацієнок, наявності і ступеня вираження місцевих і системних ускладнень. Зазвичай, достатньо було 2-3 цикли для досягнення ефекту в неoad'ювантному режимі. При відсутності ефекту до схеми ПХТ включали антрацикліни (1-2 цикли) [3, 4, 5].

До контрольної групи увійшли 44 пацієнтки, яким на першому етапі лікування проводилося 4-6 циклів системної ПХТ за схемами CMF, CAF або CAMF, потім виконувалася мастектомія. Потім проводилася променева терапія в режимі класичного фракціонування дози, гормональна терапія.

Під час дообстеження при первинному зверненні в 7 (7,6±3,4 %) пацієнок дослідної групи і в 5 (11,4±4,8 %) пацієнок контрольної групи були виявлені віддалені метастази.

Аналіз вікового складу, розповсюдження пухлинного процесу, гістологічної будови, імуногістохімічного статусу пухлини, наявності супутньої патології хворих показав, що склад контрольної і дослідної груп був однорідним.

Усі пацієнтки були детально ознайомлені із завданнями дослідження, програмою лікувально-діагностичних заходів і дали свою письмову добровільну інформовану згоду на даний вид лікування.

При проведенні дрібнофракційного курсу променевої терапії разова вогнищева доза на грудну залозу становила 2-2,5 Грей, на зони регіонарного

лімфовідтоку – 2 Грея. Сумарна вогнищева доза на грудну залозу становила 47-60 Грей, на зони регіонарного лімфовідтоку – 47-60 Грей.

Гормональне лікування проводили відповідно до сучасних поглядів і підходів до цієї проблеми. За показаннями призначалися антиестрогени, інгібітори ароматази, агоністи релізінг-гормонів. У випадках відсутності в пухлині рецепторів стероїдних гормонів гормональна терапія не проводилася.

Результати досліджень та їх обговорення.

Безпосередні результати паліативного лікування хворих. Оцінка ефекту проведеного лікування проводилася у строки після закінчення неoad'ювантної поліхіміотерапії.

При оцінці лікувального ефекту враховували динаміку об'єктивного стану пацієнок і результати клініко-лабораторних обстежень, виконувалася динамічна трепан-біопсія (оцінка патоморфозу пухлини після проведення ПХТ).

При оцінці ефективності лікування хворих дослідної групи виявлено: повний ефект спостерігався у 6 (6,5±3,1 %) пацієнок, частковий ефект – у 59 (64,1±5,5 %) жінок, стабілізація процесу виявлена у 21 (22,8±4,5 %) випадку, прогресування захворювання – у 6 (6,5±3,1 %) спостереженнях.

У контрольній групі хворих виявлена така ефективність проведеного паліативного лікування: повний ефект виявлений у 3 (6,8±3,8 %) хворих, частковий ефект – у 19 (43,2±7,5 %) випадках, стабілізація процесу виявлена в 10 (22,7±6,3 %) спостереженнях, прогресування захворювання відзначено у 12 (27,3±6,7 %) пацієнок. Розходження розподілів оцінки ефективності лікування хворих для пацієнтів контрольної і дослідної групи за шкалою RECIST є статистично значимим (p=0,02).

Таблиця 1

Ефективність лікування хворих

Ефект за шкалою RECIST	Дослідна група		Контрольна група	
		%±m %		%±m %
Повний	6	6,5±3,1	3	6,8±3,8
Частковий	59	64,1±5,5	19	43,2±7,5
Стабілізація	21	22,8±4,5	10	22,7±6,3
Прогресування	6	6,5±3,1	12	27,3±6,7

Оцінюючи відношення ризиків, можна дійти висновку, що ризик прогресування захворювання для хворих дослідної групи, у порівнянні з контрольною, зменшується у ВР=3,4 (ВІ 1,4-8,4) рази (розходження статистично значиме, p=0,01).

Ефект від проведеного лікування оцінювався за допомогою мамографії.

Віддалені результати паліативного лікування хворих. Розгляд випадків продовження захворювання виявив такі результати: у контрольній групі мінімальний строк метастазування – 4,6 місяця, максимальний –

23,2 місяця; у той час як у дослідній групі хворих мінімальне і максимальне значення строку метастазування склали 4,7 місяця і 54,1 місяця. Середній проміжок часу до появи метастазів (медіанне значення) у контрольній групі склав 7,9±2,4 місяця, у той час як у дослідній 14,5±3,5 місяця (розходження не є статистично значимим, p>0,05).

При порівнянні кривих виживання для обох груп пацієнок виявлено статистично значиме розходження (p<0,001 при використанні логрангового критерію з виправленням Йейтса).

Встановлено, що хворі, в яких досягнутий повний або частковий ефект лікування за шкалою RECIST, проживають довше після проведення селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії. Повний або частковий ефект за шкалою RECIST частіше ($p=0,02$) був зареєстрований у хворих дослідної групи, що дозволило досягти в них кращих показників виживання.

Усі пацієнтки з виявленим продовженням хвороби отримали паліативне хіміопроменеве і гормональне лікування. Середня тривалість життя у цих хворих склала 11,4 міс. Найбільша кількість пацієнток з продовженням хвороби (26 жінок) загинула протягом 12 місяців після закінчення паліативного лікування. Наступний пік реєстрації летальності припадав на третій рік спостереження.

Середня тривалість життя хворих дослідної групи склала $50,52 \pm 14,4$ місяця, що значно перевершує статистичні дані вітчизняних і зарубіжних авторів. Показники загального

3-річного виживання хворих дослідної групи склали $77,7 \pm 12,1$ % міс., а 5-річного – $63,0 \pm 14,5$ міс.

У контрольній групі показники загального 3- і 5-річного виживання були вірогідно нижчими – $62,4 \pm 19,3$ % і $44,7 \pm 22,4$ % міс., відповідно.

Висновки.

Результати комплексного лікування місцево-розповсюдженого раку грудної залози за розробленою методикою із застосуванням селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в басейні внутрішньої грудної артерії у поєднанні з променевою і гормональною терапією перевершують результати стандартних програм лікування хворих з місцево-розповсюдженими формами раку грудної залози з виконанням мастектомії, проведенням системної хіміотерапії. Розроблена авторами методика може бути рекомендована до широкого застосування у даній категорії хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность / Е.М. Аксель // Маммология. — 2006. — № 1. — С. 9—13.
2. Бондар Г.В. Первинно-неоперабельний рак молочної залози / Г.В. Бондар, І.Є. Сєдаков, В.Г. Шлопов. — Донецьк: Каштан, 2005. — 348 с.
3. Гарин Л.П. Принципы и возможности современной эндокринотерапии опухолей / Л.П. Гарин. — М., 2000. — 207 с.
4. Сєдаков І.Є. Морфологічні критерії діагностики, оцінка ефективності і прогноз при комбінованому лікуванні місцево-поширеного первинно-неоперабельного раку молочної залози / І.Є. Сєдаков // Укр. мед. альманах. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 133—137.
5. Сєдаков І.Є. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. н.: спец. 14.01.07 „онкологія” / І.Є. Сєдаков. — Донецьк, 2004. — 42 с.
6. Шалімов С.О. Рак в Україні, 2010—2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / С.О. Шалімов // Бюлетень національного канцер-реєстру України. — Київ, 2012. — № 13. — 51 с.
7. Miller W. Endocrine therapy in breast cancer / W. Miller, J. Ingle. — New York, 2002. — 378 p.

G.V. BONDAR, I.Y. SEDAKOV, N.G. SEMIKOZ, V.N. SMIRNOV, D.V. TRUKHIN, E.Y. KHLOPUSHIN

Donetsk Regional Antitumoral Center, Donetsk

METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH THE DESTRUCTIVE FORMS OF BREAST CANCER

A method of care of patients with the locally-advanced and destructive breast cancer, consisting in using of regional selective intraarterial chemotherapy in the schedule of the complex (palliative) treatment, and criodestruction of tumour, is shown. Results of treatment showed an advantage in comparing to application of traditional methods of the breast cancer treatment.

Key words: locally-advanced breast cancer, complex and palliative treatment, destructive forms of breast cancer.

Стаття надійшла до редакції: 25.01.2013 р.