

О. В. Бондар, І. Л. Маланченко

РОЛЬ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.19-006.6-08

А. В. Бондарь, И. Л. Маланченко

РОЛЬ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель работы — оценить роль неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) в составе комплексного лечения больных местно-распространенным раком молочной железы (МР РМЖ), сравнить результаты лечения в зависимости от схемы и режима ПХТ, проследить эффективность лечения, что определяется степенью патоморфоза опухоли и показателями общей и безрецидивной выживаемости.

Лечение МР РМЖ (или первично иноперабельного РМЖ) складывается из предоперационного лечения, местного лечения (операция или лучевая терапия (ЛТ), или сочетание ЛТ с операцией) и адъювантной терапии.

Предоперационная ПХТ впервые была использована для лечения МР РМЖ с целью перевода процесса в операбельное состояние и увеличения продолжительности жизни пациенток.

Необходимость начинать лечение МР РМЖ с ПХТ продемонстрировали A. Fourquet et al.

Преимущества лечения, включающего на первом этапе ПХТ, представили также V. F. Semiglazov et al.

Таким образом, МР РМЖ является системным заболеванием, следовательно, и успех в его лечении связан с прогрессом и индивидуализацией системной терапии.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, комплексное лечение, неoadъювантная полихимиотерапия, патоморфоз опухоли.

UDC 618.19-006.6-08

O. V. Bondar, I. L. Malanchenko

THE ROLE OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT PATIENTS WITH REGIONAL BREAST CANCER

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The concept of "regional breast cancer" (RBC) includes tumors with different clinical and biological characteristics. This group includes IIIa stage, IIIb stage, IIIc stage and partially IIb stage cancer comply with the TNM classification (6th edition).

Work objective: (a) to evaluate the neoadjuvant polychemotherapy role in the complex treatment of patients with RBC, (b) to compare the treatment results depending on the scheme and regime of polychemotherapy (PCT), (c) to monitor the effectiveness of treatment that is determined by the degree of tumor pathomorphosis and indicators of the overall and disease-free survival.

Application of PCT in the neoadjuvant mode at RBC. RBC treatment (or primary inoperable RBC) includes preoperative (induction) treatment, local treatment (surgery or radiation therapy (RT), or the RT with surgery combination) and adjuvant therapy.

Preoperative chemotherapy was first used for the treatment of regional breast cancer with the goal of the process translation into an operable condition and increase the life expectancy of female patients.

Clinical and morphological forecasting factor. Fixation of tumor to chest wall, tumor ulceration, swelling and redness of the breast skin substantially burden the prognosis of the disease, which allowed C. Haagensen and A. P. Stout to attribute these symptoms to signs of inoperability. According to Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, the most frequent of these symptoms is a skin edema. The presence of skin edema in patients without systemic therapy is accompanied by a 10-year disease-free survival (DFS), that is equal to 0%. The fate of these patients suggests that, with the advent of breast skin edema, the breast cancer becomes a system disease, and its treatment is impossible without systemic therapy.

Pathomorphosis in the neoadjuvant PCT application. For example, as reported by H. M. Kuerer et al., for regional breast cancer patients with complete morphological effect (CME), both in a mammary gland and in lymph nodes, the 5-year DFS made 87%, which is significantly higher than for patients with no CME, — 58% ($p < 0.01$).

Conclusions. With regard to the above, RBC is a systemic disease, and therefore the success in its treatment is associated with the progress and individualization of the systemic therapy.

The presented literature review provides (a) an opportunity to assess the important role of systemic polychemotherapy in the complex treatment of regional breast cancer patients, (b) the difference in treatment results depending on the scheme and mode of polychemotherapy, (c) the efficacy of neoadjuvant treatment, which is determined by the degree of a tumor pathomorphosis and indicators of the overall and disease-free survival.

Key words: regional breast cancer, complex treatment, neoadjuvant polychemotherapy, tumor pathomorphosis.



Вступ

Визначення «місцево-розповсюджений рак молочної залози» (МР РМЗ) включає в себе новоутворення з різними клінічними і біологічними характеристиками. Як правило, під цим терміном розуміють РМЗ за наявності, принаймні, однієї з ознак: розповсюдження пухлини на шкіру молочної залози; розповсюдження пухлини на грудну стінку; метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах; метастази в іпсилатеральних підключичних лімфатичних вузлах; іпсилатеральні аксиллярні метастази, спаяні між собою або фіксовані до інших структур; відносно велика пухлина у невеликій молочної залозі [1]. Під таке визначення потрапляє рак IIIa стадії, IIIb стадії, IIIc стадії і частково IIb стадії за класифікацією TNM (6-та редакція) [1; 2].

За оцінкою G. N. Hortobagyi et al., щороку в світі виявляється 300–350 тис. нових випадків захворювання на МР РМЗ [3].

Мета роботи: оцінити роль неoad'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) у складі комплексного лікування хворих на МР РМЗ, порівняти результати лікування залежно від схеми та режиму поліхіміотерапії, визначити ефективність лікування залежно від ступеня патоморфозу пухлини і показників загальної та безрецидивної виживаності.

Застосування поліхіміотерапії у неад'ювантному режимі при МР РМЗ

Лікування МР РМЗ (або первинно неоперабельний РМЗ) складається з передопераційного (індукційного) лікування, місцевого лікування (операція або променева терапія (ПТ), або поєднання ПТ з операцією) і ад'ювантної терапії [4; 5]. Ця тактика, загальноприйнята сьогодні, склалася не відразу.

Раніше МР РМЗ був ідентифікований як неоперабельний. Тут, перш за все, можна посилатися на класичні роботи

C. Haagensen [4]. За його визначенням, операбельність при РМЗ повинна являти собою не просто технічну спроможність повного видалення пухлини, а й можливість досягнення за допомогою операції стійкого регіонарного контролю за хворобою [5].

Передопераційна хіміотерапія вперше була використана для лікування МР РМЗ з метою переведення процесу в операбельний стан і збільшення тривалості життя пацієнток. Перші публікації щодо застосування системної хіміотерапії на передопераційному етапі з'явилися в 60–70-х роках ХХ ст. [6]. Передопераційна хіміотерапія дає можливість не тільки виконати операцію у хворих на МР РМЗ, а і зменшити у деяких випадках обсяг втручань до органозберігаючих, впливати вже на першому етапі лікування на віддалені мікрометастази, які не можуть бути визначені звичайними методами досліджень, зменшити ймовірність метастазування під час проведення операції [6].

Клініко-морфологічні фактори прогнозу

Фіксація пухлини до грудної стінки, виразкова форма пухлини, набряк і почервоніння шкіри молочної залози істотно обтяжують прогноз хвороби, що дозволило C. Haagensen і A. P. Stout зарахувати ці симптоми до ознак інооперабельності [4]. За даними РОНЦ ім. М. М. Блохіна РАМН, найчастіша з цих ознак — набряк шкіри. Наявність набряку шкіри у хворих без системної терапії супроводжується 10-річним безрецидивним виживанням (БРВ), що дорівнює 0 %. Доля цих хворих свідчить про те, що з появою набряку шкіри молочної залози РМЗ стає системною хворобою, і його лікування неможливе без системної терапії [1; 6].

Від локалізованого МР РМЗ відрізняється не тільки ступенем розповсюженості пухлини — при цьому варіанті зростає частота пухлин з несприятливим прогнозом і знижується частота щодо сприятливих ха-

рактеристик. Так, за даними РОНЦ ім. М. М. Блохіна РАМН, частота рідкісних морфологічних форм раку з відносно доброякісним перебігом (слизовий, папілярний, тубулярний і мозковий) при ранньому РМЗ (T1-2N0 M0) становить 11 %, а при МР РМЗ — 2 % [6; 7].

Ад'ювантна терапія при МР РМЗ у більшості випадків проводиться за такими ж схемами, що і при первинно операбельному РМЗ. Проте оптимальна кількість курсів передопераційної хіміотерапії при МР РМЗ не встановлена, зазвичай проводяться 2–4 курси в передопераційному періоді. Усі випадки МР РМЗ належать до варіантів високого ризику рецидиву хвороби, навіть якщо в результаті передопераційного лікування був отриманий позитивний місцевий ефект. При виборі ад'ювантної терапії враховується первинний ступінь розповсюдження хвороби, проведена передопераційна терапія, біологічні характеристики пухлини (PE, RP, HER2 neu) [8].

Незважаючи на те, що комбінація CMF залишається одним з найбільш популярних режимів індукційної хіміотерапії, все більшого поширення набувають комбінації на основі антрациклінів (FAC, FEC, AC, EC) і таксанів (паклітаксел, доксорубіцин або таксотердоксорубіцин) [1].

Необхідність починати лікування МР РМЗ із ПХТ продемонстрували A. Fourquet et al. Автори порівняли ефективність двох послідовностей у проведенні ПХТ і променевої терапії у 390 хворих на РМЗ T2-3N0-1M0. Половина хворих отримували 4 курси ПХТ за схемою CAF, а потім місцеве лікування; решта — спочатку місцеве лікування, потім ПХТ. Чотирирічна виживаність першої підгрупи становила 89 %, другої — 80 % (p=0,046) [9].

Переваги лікування, що включає на першому етапі ПХТ, навели також V. F. Semiglazov et al. У їхньому дослідженні 271 хвора на РМЗ IIb–IIIa стадій були рандомізовані на гру-



пи для проведення: ПХТ за схемою TMF (тіофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил) у поєднанні з променевою терапією (1-ша група зі 137 пацієнтів) або проведення тільки передопераційної променевої терапії (2-га група з 134 пацієнтів). Усім була виконана радикальна мастектомія і проведено 4–6 курсів ПХТ за схемою TMF. Під час морфологічного дослідження повна регресія пухлини спостерігалася у 29 % випадків у 1-й групі та в 19 % — у 2-й [10].

A. Fornasiero et al. 57 хворим на РМЗ III стадії як передопераційне лікування проводили три курси ПХТ епірубіцином 100 мг/м² 1-й день, циклофосфаном по 400 мг/м² з 1-го по 3-й день і Г-КСФ по 5 мкг/кг з 4-го по 12-й день. Періодичність курсів — 14 днів. Клінічний ефект спостерігався у 93 % хворих. Після радикальної мастектомії або квадрантектомії з променевою терапією всі пацієнтки отримували 4 курси ПХТ за схемою CMF. Віддалені результати виявилися дуже добрими — 5-річна БРВ — 68 % [11].

P. Therasse et al. 448 хворим на РМЗ РМЗ проводили ПХТ за однією зі схем: А — циклофосфан 75 мг/м² з 1-го по 14-й день всередину, епірубіцин 60 мг/м² на 1-й і 8-й день внутрішньовенно і 5-фторурацил 500 мг/м² на 1-й і 8-й день — 6 курсів кожні 28 днів; Б — епірубіцин 120 мг/м² у 1-й день, циклофосфан 830 мг/м² у 1-й день і Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно з 2-го по 13-й день — 6 курсів кожні 14 днів. Середній час до прогресування хвороби становив 34 і 33,7 міс., 5-річна загальна виживаність — 53 і 51 % у групах А і Б відповідно. Таким чином, інтенсифікація дози при ПХТ за схемою ЕС не привела до поліпшення результатів лікування [12].

Патоморфоз при застосуванні неoad'ювантної поліхіміотерапії

Найбільш важливими факторами прогнозу і щодо за-

гальної, і щодо безрецидивної виживаності після передопераційної хіміотерапії вважають ступінь терапевтичного патоморфозу в пухлині (ступінь морфологічної регресії пухлини) та кількість уражених лімфатичних вузлів [6].

Наприклад, за даними Н. М. Kuerer et al., у хворих на РМЗ РМЗ з повним морфологічним ефектом (ПМЕ) і в молочній залозі, і в лімфатичних вузлах 5-річна БРВ становила 87 %, що значно більше, ніж у хворих з відсутністю ПМЕ, — 58 % (p<0,01) [8].

Таким чином, клінічна регресія пухлини після передопераційної хіміотерапії та ступінь терапевтичного патоморфозу відображають чутливість пухлини до проведеного лікування. Це дозволяє в резистентних випадках визначити оптимальний підхід до терапії, що проводиться, вже в післяопераційному періоді [2; 6].

Втім, не зважаючи на проведення передопераційної терапії, все одно визначається наявність залишкової пухлини у 70–90 % випадків, що потребує проведення операції та променевої терапії. Молекулярні характеристики пухлини підвищують можливості індивідуалізації лікування.

Висновки

Таким чином, РМЗ РМЗ є системною хворобою, успіх лікування якої пов'язаний з прогресом системної терапії.

Представлений літературний огляд надає можливість оцінити важливу роль системної поліхіміотерапії у складі комплексного лікування хворих на РМЗ РМЗ, відмінність результатів лікування залежно від схеми та режиму поліхіміотерапії, ефективність неoad'ювантного лікування, що визначається ступенем патоморфозу пухлини і показниками загальної та безрецидивної виживаності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Портной С. М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение) : дис. ... д-ра мед. наук / С. М. Портной. — М., 1997. — 306 с.

2. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при местно-распространенном и метастатическом раке молочной железы // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М., 2006. — С. 27–30.

3. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update / G. N. Hortobagyi, M. Kaufmann, A. Goldhirsch [et al.] // J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 1940–1949.

4. Haagensen C. Carcinoma of the breast: criteria of operability / C. Haagensen, A. Stout // Ann. Surg. — 1943. — Vol. 118. — P. 1032–1052.

5. Haagensen C. Carcinoma of the breast. Results of treatment / C. Haagensen, A. P. Stout // Ann. Surg. — 1942. — Vol. 116. — P. 801–815.

6. Шомова М. В. Местно-распространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Шомова М. В. — М., 1999. — 45 с.

7. Летагин В. П. Актуальные вопросы лечения первичного рака молочной железы / В. П. Летагин // Маммология. — 1992. — № 1. — С. 52–56.

8. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIB and III). A surgical perspective / H. M. Kuerer, G. F. Schwartz, A. K. Lange, A. K. Topham // Surg. Oncol. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 4, N 4. — P. 657–669.

9. Primary chemotherapy or primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors / A. Fourquet, F. Campana, S. Scholl [et al.] // International Congress of Radiation Oncology, Kyoto, 21–25 June 1993. — Kyoto, 1993. — P. 112.

10. Семиглазов В. Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, А. Е. Клецель. — СПб., 2006. — 350 с.

11. Neoadjuvant moderately high-dose chemotherapy with rh-G-CSF in locally advanced breast carcinoma / A. Fornasiero, C. Ghiotto, O. Daniele [et al.] // Tumori. — 2001. — Vol. 87, N 4. — P. 223–228.

12. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials / A. G. Taghian, J. H. Jeong, E. P. Mamounas [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 24. — P. 3927–3932.

REFERENCES

1. Portnoy S.M. Breast cancer: (factors of prognosis and treatment). The-



sis for MD. Moscow, "Rossiyskiy onkologicheskiy nauchnyy tsentr im. N.N. Blokhina RAMN", 1997, 306 p.

2. Clinical recommendations of ESMO for diagnosis, treatment and follow-up for locally advanced and metastatic breast cancer. *Minimalnye klinicheskie rekomendatsii Yevropeyskogo obschestva meditsinskoi onkologii (ESMO)* [The minimum clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO)]. Moscow, 2006, 27-30.

3. Hortobagyi G.N., Kaufmann M., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940-9.

4. Haagensen C., Stout A. Carcinoma of the breast: criteria of operability. *Ann. Surg.* 1943; 118: 1032-1052.

5. Haagensen C., Stout A.P. Carcinoma of the breast. Results of treatment. *Ann. Surg.* 1942; 116: 801-815.

6. Shomova M.V. Locally advanced breast cancer (treatment and prognostic factors). Abstract for MD degree, Moscow, 1999, 45 p.

7. Letyagin V.P. Topical issues of treatment of primary breast cancer. *Mammologiya* 1992; 1: 52-56.

8. Kuerer H.M., Schwartz G.F., Lange A.K., Topham A.K. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIB and III). A surgical perspective. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1995; 4: 657-669.

9. Fourquet A., Campana F., Scholl S. et al. Primary chemotherapy or primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors. International Congress of Radiation Oncology 1993. June 21-25. Kyoto, 1993: 112.

10. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel' A.Ye. Non-invasive and invasive breast tumors. St. Petersburg, 2006. 350 p.

11. Fornasiero A., Ghiotto C., Daniele O., Favaretto A.G., D'Amanzo P., Ziade A. Neoadjuvant moderately high-dose chemotherapy with rh-G-CSF in locally advanced breast carcinoma. *Tumors* 2001; 87 (4): 223-228.

12. Therasse P. et al. (2003). Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(24): 3927-3932.

Надійшла 11.04.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Й. Кресюн

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

О. Ф. Дзыгал, Ю. В. Грубнік

КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОНАННЯ ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТУВАННЯ У ХВОРИХ З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

А. Ф. Дзыгал, Ю. В. Грубнік

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Для лечения 98 больных циррозом печени (ЦП) и снижения портальной гипертензии выполняли миниинвазивные операции портокавального шунтирования (ПКШ). Оценивали эффективность выполненных хирургических операций. Селективную декомпрессию портальной системы выполняли посредством создания дистального спленоренального анастомоза, частичную декомпрессию портальной системы устраняли путем создания портокавальных анастомозов.

Данные клинических наблюдений свидетельствуют в пользу выполнения операций ПКШ у больных ЦП, вследствие чего улучшается клиническое состояние пациентов, устраняется декомпрессия портальной системы, снижается количество осложнений и отсутствует летальность. При непосредственном и отсроченном послеоперационном наблюдении у пациентов с ЦП отмечается позитивная динамика выраженности варикозного расширения вен пищевода и портальной гипертензивной гастропатии.

Сделан вывод, что выполнение селективного и парциального ППШ с целью коррекции портальной гипертензии у больных ЦП является эффективным хирургическим способом лечения основного заболевания, гарантирует предупреждение пищеводно-желудочных кровотечений в отдаленном периоде наблюдения и обеспечивает выживаемость у больных с компенсированной или субкомпенсированной функцией печени.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная декомпрессия, варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензивная гастропатия.

UDC 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

O. F. Dzygal, Yu. V. Grubnik

PORTO-CAVAL SHUNTING EFFICACY CRITERIA IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Article is devoted to the improvement of miniinvasive surgical treatment of patients with liver cirrhosis (LC) with portal hypertension.

The aim of the work is the determination of patients with LC and portal hypertension surgical treatment effectiveness throughout the immediate and long-term postoperative period.

