

Р.В.Сенютович, Л.І.Бізер

НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОРАДІОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, РЕЗИСТЕНТНОГО ДО СХЕМИ CMF

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. - проф. Р.В.Сенютович)
Буковинського державного медичного університету

Резюме. У 19 жінок з місцево – поширеним раком молочної залози (МПРМЗ) після першого малоефективного курсу неoad'ювантної хіміотерапії (НХТ) за схемою CMF проведено повторний курс цієї ж хіміотерапії (АХТ) з променевою терапією. Загальні регресії відмічено в 13 з 19 хворих.

Ключові слова: рак молочної залози, неoad'ювантна хіміотерапія, неoad'ювантна хіміопроменева терапія.

Вступ. Роботи, проведені ще в 20-ті роки минулого століття, переконливо показали ефективність доопераційної променевої терапії раку

молочної залози в запобіганні місцевим рецидивам, важливість променевого пригнічення агресивності злоякісних клітин, частина яких неминуче

© Р.В.Сенютович, Л.І.Бізер

гематогенно дисемінує під час оперативного втручання. З 80-х років (а в Україні з 90-х років) променева терапія місцево-поширеного раку молочної залози поступово поступається місцем неoad'ювантній хіміотерапії (НХТ), яку вважають більш ефективною з огляду на її системну дію [1-6].

Межі застосування неoad'ювантного опромінення (НПТ) сьогодні не цілком визначені, є тенденція до частішої потреби післяопераційного опромінення при факторах ризику ($T_4N_{1-2}M_0$).

Мета дослідження. Вивчити одночасне застосування поліхіміотерапії та променевої неoad'ювантної терапії у хворих на рак молочної залози.

Матеріал і методи. Проаналізовані ближні результати застосування комбінованої неoad'ювантної хіміотерапії за схемою CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) у 19 жінок з місцево-поширеним раком молочної залози, в яких 1-й курс НПХТ за схемою CMF виявився малоефективним. Результати цієї терапії

Таблиця 1

Деякі показники патологічного процесу в жінок, що одержували неoad'ювантну хіміотерапію

Показники, хвороби	Групи хворих	
	НХТ (CMF) ↓ НХТ+НПТ n=19	НХТ (CMF) ↓ НХТ (CAMF, CAF) n= 12
Середній вік хворих, роки	47,2	51,3
Тривалість хвороби (середня), міс.	7,4	6,3
Локалізація у квадрантах залози:		
зовнішні	9	7
середні	2	1
внутрішні	2	-
вся залоза	6	4
Гістологічний тип пухлин:		
аденокарцинома	13	9
комедокарцинома	1	-
внутрішньопроотоковий інвазивний рак	2	3
інші	3	3
Величина пухлини:		
> 5-7 см	10	6
> 10 см	7	6
Пахвинні вузли:		
N ₀	5	3
N ₁	10	7
N ₂	4	2
Супутні хвороби:		
ожиріння 1 ст.	7	3
ожиріння 2 ст.	2	1
ІХС 1 ст.	2	2

Таблиця 2

Результати першого курсу НХТ хіміотерапії в дослідній та контрольній групах хворих

Показники стану хворих та ускладнень	Групи хворих	
	CMF→ ↓ CMF + НПТ Абс./%	CMF – CAMF (CAF) Абс./%
Повна регресія (CR)	19/0	12/0
Часткова регресія (PR)	19/3 (16%)	12 (1)
Стабілізація (S)	19/15 (84%)	12/11
Прогресування (P)	-	-
Лейкоцити до початку лікування (середня)	5,8	6,7
Лейкоцити після НХТ (середня)	4,1	4,3
Нейтропенія 1ст.	-	-
Нейтропенія 2ст.	1%	1%
Алопеція	0	0
Діарея	0	0
Гіпертермія 1ст.	1%	0
Блювання 1ст.	4%	2%
Пахвинні лімфовузли		
Повна ремісія	-	-
Зменшення	1	1
Без змін	18	11

порівняні з наслідками другого альтернативного курсу хіміотерапії (CAMF, CAF), що включали препарати доксорубіцинового ряду(12 хворих).

Результати дослідження та їх обговорення.
З 1996 року в клініці прийнята стандартна схема лікування МПРМЗ: НХТ→ операція - АХТ. НХТ починається завжди зі схеми CMF (14 денної). Циклофосфан вводиться внутрішньовенно. Результат хіміотерапії оцінюється в кінці курсу і перед початком наступного курсу методом морфометрії. На основі оцінки результату першого курсу вибирають метод проведення другого етапу лікування, знову схема CMF чи інші схеми поліхіміотерапії (ПХТ), з антрациклінового ряду. Протягом останніх 4 років у 19 жінок за відсутності адекватної загальної регресії пухлини (більш ніж 50%) як другий етап неoad'ювантного лікування було застосоване проведення хіміотерапії знову ж таки за схемою CMF, але в поєднанні з променевою терапією.

Показником неадекватності хіміотерапії вважали стабілізацію процесу(зменшення пухлини менше, ніж на 50%).

Променеву терапію проводили з чотирьох полів: 2 - на молочну залозу, пахвову ділянку і надключичну в разовій дозі 2 Гр., 5 разів на тиждень, до сумарної дози 45 – 50 Гр. Характеристики пацієнтів в двох групах хворих представлені в таблиці 1.

Результати проведення першого курсу неoad'ювантною хіміотерапії (регресії пухлини та ускладнення) представлені в таблиці 2.

Повної регресії пухлин у дослідній групі не було досягнуто в жодній хворій, часткова регресія - у 16%, стабілізація – у 84%. У другій групі – контрольній, часткова ремісія була досягнута в меншому ступені – 8,3%. Незначний вплив виявила первинна хіміотерапія на стан лімфатичних вузлів, зменшення яких відмічено в одному випадку в обох групах. У той же час відмічено добру переносимість хворими хіміотерапії – практична відсутність нейтропенії та інших ускладнень.

Результати другого етапу лікування МПРМЗ, у двох групах хворих після CMF+НПТ та другого альтернативного курсу неoad'ювантною хіміотерапії – CAMF, CAF, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати другого етапу лікування місцево-поширеного раку молочної залози

Показники пухлини і стану хворої	Групи хворих	
	CMF→ CMF + НПТ	CMF → CAMF (CAF)
Повна ремісія	19/2	12/0
Часткова ремісія (більше 50%)	19/11	12/6
Стабілізація (<50% > 25%)	19/3	12/4
<25%	19/3	12/2
Прогресування	0	0
Зменшення пухлини		
<1см	1	1
<2см	5	3
<5см	3	2
>5см	7	6
Лімфовузли (оперативні дані)		
позитивні		
>5	-	-
3-4	3	2
2	2	4
негативні	14	6
Нейтропенія 1 ст.	4	3
2 ст.	2	1
Блювання 1 ст.	3	4
2 ст.	-	-
Анемія 1 ст.	-	1
Гіпертермія 1 ст.	2	2
2 ст.	-	-
Аритмія	1	2
Вживання		
1- річне	19/2 (10,5%)	12/1 (8,3%)
2- річне	12/3 (25%)	9/2 (22%)
3- річне	10/2 (20%)	4/1 (25%)
Ускладнення операції		
нагноєння рани	-	-
тривалість лімфорей до 14 днів	4	9
14-21 днів	12	2
> 21 дня	3	1
Загострення хронічного холециститу	1	1
Безрецидивне 3- річне виживання	8/4	4/2
Місцеві рецидиви	-	-

Після другого етапу лікування (НХТ схема CMF+НПТ) загальна ремісія збільшилася до 13 з 19 хворих (до 68%), у двох хворих променева терапія з НПХТ сприяла повній ремісії. Зменшення пухлини менше, ніж на 25% спостерігали всього в 3 із 19 хворих. Загалом зменшення пухлини в групі часткових ремісій до розміру 2см і менше спостерігали в 5 хворих (це створює можливість проведення органозберігаючих операцій). Особливо ефективно було поєднання променевої терапії із ПХТ (CMF) в ліквідації метастазів у пахвинних лімфатичних вузлах (2-й курс НПХТ + ПТ – негативні вузли у 14 хворих).

У другій групі хворих, де другий етап лікування становили схеми з антрацикліновими препаратами частота регресій збільшилася до 50% (пухлини діаметром менше 5 см у двох пацієнтів). Значно нижчою була ефективність другого курсу НХТ в усуненні метастазів у пахвинних лімфовузлах – негативні вузли в 50%. Практично обидва методи не відрізнялися за частотою післяопераційних ускладнень, за винятком післяопераційної лімфореї, яка була тривалішою після проведення доопераційного опромінення.

Як видно із представлених даних, безпосередні результати другого курсу хіміотерапії CMF з променевою терапією виявилися дещо кращими, ніж повторного курсу хіміотерапії за схемою CAMF, CAF. Особливо це помітно в усуненні збільшених лімфатичних вузлів. Менша активність НХТ на зменшення кількості метастазів у пахвинні лімфатичні вузли порівняно з променевою терапією була нами відмічена раніше.

Більший ступінь регресії пухлини після ПХТ і НХТ створює можливість проведення органозберігаючих операцій. Зростання цитостатичного ефекту після променевої терапії з ПХТ цілком зрозумілий – це комбінація принципово різних механізмів пошкодження ДНК злоякісних клітин.

Віддалених результатів комбінованого застосування НХТ і ПХТ ми поки що не маємо, але 3-річні дані свідчать, що спалахів метастазування після повторної хіміотерапії за схемою CMF з променевою терапією не відбулось.

Вважаємо, що це залежить від більшої чутливості мікрومتастазів до хіміотерапії пухлини (у нашому випадку за схемою CMF) порівняно з основною пухлиною.

Ми застосували поєднання НХТ і НПТ у жінок відносно молодого віку, без супутніх захворювань, які добре перенесли перший курс

НХТ. Наскільки така тактика оправдає себе в групі хворих старшого віку з МПРМЗ, її переносимість, невідомо. Чекають на свою оцінку віддалені результати.

Висновки

1. У жінок із місцево-поширеним раком молочної залози після малоефективного курсу неoad'ювантної хіміотерапії за схемою CMF раціональне проведення неoad'ювантного лікування комбінованим поєднанням поліхіміотерапії за тією ж схемою і неoad'ювантної променевої терапії.

2. Регресія пухлини і метастазів у пахвинні лімфатичні вузли після поєднання неoad'ювантної хіміотерапії за схемою CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) і променевою терапією більша, ніж після другого альтернативного курсу неoad'ювантної хіміотерапії за схемами CAMF або CAF.

Перспективи подальших досліджень. Продовження пошуку оптимальних схем лікування раку молочної залози.

Література

1. Адамян А.Т., Пушкарєв С.В., Слонинська Е.М. Возможности использования НАХТ в лечении больных раком молочной железы// Актуал. пробл. совр. онкологии. – 1991. - № 8. – С. 144-150.
2. Білінський Б.Т. Про критерії для вибору тактики лікування хворих на рак молочної залози. – Львів, 1998. – С. 5-7.
3. Возный Э.К., Бяков М.Ю., Добровольская Н.Ю. Определение индивидуальной чувствительности к цитостатикам при раке молочной железы// Вопр. онкол. – 1995. – Т.41, № 2. – С. 129-130.
4. Ганцев Ш.Х., Малєєв М.Т. Оценка эффективности НАХТ рака молочной железы // Труды симп. «Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы». – Орел, 1998. – С. 24-25.
5. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Принципиальные подходы и современные технологии лучевой терапии // Вопр. онкол. – 1998. - № 3. – С.496-499.
6. Rivkin S.E., Green S., Netch B. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group Study // J. Clin. Oncol – 1989. – V.7, №9-P. 1229-1238.

NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY OF BREAST CANCER, RESISTANT TO THE CMF REGIMEN

R.V.Seniutovych, L.I.Bizer

Abstract. A repeated course of the same chemotherapy (ACT) combined with radiation therapy was carried out in 19 women with locally advanced breast cancer (LABC) following the first ineffective course of nonadjuvant chemotherapy (NAC) according to the CMF regimen. General regressions were marked in 13 out of 19 patients.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2005. – Vol.9, №3. - P.120-123

Надійшла до редакції 10.02.2005 року