

Султансеитов Ш., Талаева Ш.Ж.

**ЭМЧЕК БЕЗИ РАГЫНЫН ОПТИМАЛДЫК КОМПЛЕКСТУУ ДАРЫЛОО
ХИМИОПРЕПАРАТТАРГА СЕЗГИЧ ЭСКЕ АЛУУ МЕНЕН**

Султансеитов Ш., Талаева Ш.Ж.

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С
УЧЕТОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ХИМИОПРЕПАРАТАМ**

Sh. Sultanseitov, Sh.G. Talaeva

**OPTIMIZING OF COMPLEX THERAPY IN BREAST CANCER REGARDING WITH
SENSIBILITY TO CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS**

УДК:618.19-006.6-03:615.28

Жергиликтүү кеңири таралган эмчек бездин рагы ар кандай химиотерапия режимдери менен дарылоосу жана жыйынтыктары сезгич эске алуу менен көрсөтүлгөн.

Негизги сөздөр: эмчек бези рагы, химиотерапия, аманчылык жыйынтыгы.

Приведены различные режимы химиотерапии (ХТ) и результаты лечения местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ) в зависимости от чувствительности опухоли к химиопрепаратам.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, выживаемость.

There were presented the different regimes of chemotherapy (CT) and the results of the treatment of locally advanced breast cancer (BC), depending on the sensitivity of tumors to chemotherapy drugs.

Key words: breast cancer, chemotherapy, survival.

Введение. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от РМЖ в различных странах. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. 200 тыс. новых случаев РМЖ [2]. В Республике Казахстан (РК) РМЖ также является одной из приоритетных форм злокачественных новообразований, стабильно занимая первое место в структуре злокачественных опухолей всего населения [1]. В среднем в РК ежегодно выявляется около 4000 больных РМЖ, из которых умирают более 1380 женщин. В частности, в 2011 году зарегистрировано 3863 новых случаев РМЖ, что составило 22,7 на 100000 населения среди обеих полов. При первичном обращении 866 женщин имели III-IV- стадии. Смертность от РМЖ на 2013г составил 8,1 случаев на 100000 населения, а 5-ти летняя выживаемость – 51,4% [3].

К началу XXI века стало очевидным, что РМЖ – это гетерогенная опухоль, течение и возможности лечения которой определяются в первую очередь биологическими особенностями опухоли: содержанием рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестеронов), экспрессией Her2, степенью злокачественности, зависящей от пролиферативного индекса, а также распространенностью процесса (стадией заболевания), возрастом и гормональным статусом больной [4, 5].

По статистическим данным в 55,6% случаях при первичном обращении пациенток выявляется местно-распространенная форма РМЖ, и лечение таких пациентов начинают с химиотерапии, которая у большинства пациентов преследует три основные цели: увеличить предпосылки для выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства, определить ответ на проводимое лечение и обеспечить длительную безрецидивную выживаемость [6]. В большинстве случаев комбинация химиопрепаратов таких, как адриабластин + циклофосфан обеспечивают хороший терапевтический эффект. Но в некоторых случаях развивается устойчивость к препаратам [7, 8]. Поэтому с каждым годом внедряются новые режимы химиотерапии (таксаны, антиметаболиты, таргетные препараты) [9].

Цель исследования – оптимизация лечения и увеличение показателей выживаемости больных при раке молочной железы с учетом чувствительности опухоли.

Материал и методы. Материалом исследования явились пациентки с местно-распространенным РМЖ, получившие специальную терапию в Казахском НИИ онкологии и радиологии с 2012 по 2014 гг. Всего в исследование были включены 126 пациенток с местно-распространенным РМЖ. Средний возраст пациенток составил 52 года. Эффективность лечения оценивалась после 2-4 курсов. Больные были рандомизированы на 3 группы в зависимости от схемы и режимов химиотерапии. Первые две группы составили пациентки основной группы (1-я n=50, получивших режим АС, доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² с учетом чувствительности опухоли к цитостатикам и 2-я n=52, получивших режим ПД, паклитаксел 175 мг/м² 1 день, доксорубин 50 мг/м² (или эпирубин 60 мг/м²) 1 день –2-4 курса). Данное исследование было проспективным когортным. Во вторую группу вошли пациентки контрольной группы (n=24), которые получили стандартную схему терапии АС или доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² без учета чувствительности опухоли к цитостатикам (ретроспективный материал).

Использован метод иммуногистохимии (ИГХ), который определил фенотип опухоли, а также чувствительность опухоли к цитостатикам.

Показатели выживаемости подсчитаны по методу Каплан-Мейера. Для определения достоверности различия в сравниваемых группах использован t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования.

После проведения соответствующих курсов химиотерапии в рандомизируемых группах были получены следующие результаты. При сравнении основной группы пациенток, получивших ХТ после определения чувствительности к опухоли и контрольной группы, было показано, что по таким показателям, как полная регрессия, стабилизация процесса и прогрессирование заболевания, данные выглядели значительно предпочтительнее (табл.1). Из данной таблицы видно, что полная регрессия наступила у 7 пациенток основной группы, по сравнению с 1 пациентом в контроле. Разность была статистически достоверной ($p < 0,05$). Регрессия опухоли наступила в обеих группах примерно в одинаковом числе случаев (56,0% и 70,8%). Стабилизация опухолевого процесса наступила в 26,0% случаев в основной группе и 20,8% - в контрольной. Несмотря на относительное увеличение числа пациентов в первой группе, из-за малого числа наблюдений в контроле, сравниваемые величины были статистически не достоверными. Прогрессирование заболевания наступило в обеих группах по одному случаю, а в процентном отношении в первом случае количество пациенток с прогрессированием было в два раза меньше. Но статистическая разность не получена ($p > 0,05$).

Таблица 1. Эффективность химиотерапии в группе ХТ с и без определения чувствительности к опухоли

Признаки	Паклитаксел + доксорубицин n=50	Доксорубицин + циклофосфан n=24	Достоверность Р
Полная регрессия	7 (14,0±2,9%)	1 (4,2±4,0%)	t=1,98 p<0,05
Регрессия (> 50%)	28 (56,0±7,0%)	17 (70,8±9,2%)	t=1,31 p>0,05
Стабилизация	13 (26,0±6,2%)	5 (20,8±8,2%)	t=0,52 p>0,05
Прогрессирование	1 (2,0±2,4%)	1 (4,2±4,0%)	t=0,45 p>0,05

В табл. 2 показана эффективность химиотерапии и результаты лечения в группах, получивших ПД (паклитаксел + доксорубицин) и АС (доксорубицин + циклофосфан). При этом отмечено, что оба режима оказались довольно равнозначными в отношении изучаемых признаков. Практически при всех признаках значения совпадали, за исключением такого критерия, как «полная регрессия», которая была несколько выше у пациенток РМЖ при химиотерапии с режимом ПД.

Для больных практически во всех группах наиболее характерными побочными эффектами явились: тошнота с эпизодами рвоты (57,5%), нейротоксичность (25,5%) и нейтопения (30,3%). При применении схемы, включающей паклитаксел,

у 22,6% пролеченных пациенток наблюдались боли в костях 47 (22,6%) и в 29,3% случаях спастические боли в кишечнике с эпизодами диареи.

Таблица 2. Эффективность химиотерапии в группах, получивших ПД и АС

Признаки	Основная группа n=50	Контрольная группа n=24	Достоверность Р
Полная регрессия	4 (7,7±7,2%)	1 (4,2±4,0%)	t=0,42 p>0,05
Регрессия (> 50%)	36 (69,2±1,6%)	17 (70,8±9,2%)	t=0,17 p>0,05
Стабилизация	10 (19,2±7,2%)	5 (20,8±8,2%)	t=0,14 p>0,05
Прогрессирование	2 (3,9±2,6%)	1 (4,2±4,0%)	t=0,06 p>0,05

Через определенное время (4-6 курсов неоадьювантной ХТ) всем пациенткам было выполнено оперативное вмешательство. У 26 (63,4%) удалось выполнить органосохранную операцию, из них у 13 (31,7%) больной проведена радикальная мастэктомия (РМЭ) с одновременной реконструкцией эндопротезом. У 15 (36,6%) больных проведена РМЭ, из них 10 больных имели отечно-инфильтративную форму.

Гистологический материал после оперативного вмешательства был подвергнут исследованию на лечебный патоморфоз. Был использован метод Лушников Е.Ф., где дистрофические изменения структур в опухолевом узле оценивались от 1 до 4 степени. Первая степень (дистрофия отдельных клеток) отмечалась в 11 и 9 случаях в группах, получавших АС и ПД, соответственно. Степень II (очаги некроза с дистрофией клеток) были в 18 и 15 случаях, и III степень (поля некроза с выраженной дистрофией клеток и единичными атипичными клетками) – в 16 и 18 случаях, соответственно. Тотальный некроз (IV степень), что называется полным лечебным патоморфозом – соответственно в 7 и 10 случаях.

У больных группы, получавших химиотерапию на основе таксанов лечебный патоморфоз, оцененный 3-4 степенью наблюдался у 28 (53,8%), в то время как при лечении по схеме АС (Адриабластин + циклофосфан) лишь у 16 (32,0%) больных.

При изучении выживаемости больных в различных группах больных были получены следующие результаты. В группе пациенток, получивших лечение по схеме АС согласно чувствительности опухоли до настоящего времени (окт. 2016 г.) все больные живы (100%). Тем не менее, у 2 (4,0%) из 50 больных в течение 4-6 мес. после операции наступило прогрессирование процесса, у одной из них выявлены метастазы в легких, у другой в контрлатеральную молочную железу. Эти пациентки вновь получают химиотерапию. В группе ПД одна (1,9%) больная умерла спустя 12 месяцев после окончания комплексного лечения от метастазов в легких и плевру с развитием дыхательной недостаточности. У 4 (7,7%) из 52 больных в различные

сроки после проведенного комплексного лечения появились метастазы в легких и головном мозге.

Необходимо отметить, что из всех больных обеих групп, у которых наступило прогрессирование процесса (7) у 3 больных фенотип опухоли соответствовал люминальному В типу с гиперэкспрессией Her2, у 2 больных люминальный с высокой пролиферативной активностью без гиперэкспрессии Her2, и у 2 - тройной негативный фенотип опухоли.

Таким образом, безрецидивная выживаемость составили в группе АС 96% и в группе ПД – 90,4%.

Заключение. Традиционные схемы химиотерапии, содержащие доксорубин, циклофосфан и паклитаксел, были эффективными при распространенном раке молочной железы. Свидетельством этого явились положительные изменения при изучении лечебного патоморфоза, исследовании на чувствительность опухоли, а также улучшение показателей выживаемости. При этом отмечено уменьшение времени прогрессирования болезни, увеличение продолжительности жизни. Было показано, что иммуногистохимический тип опухоли является важным прогностическим критерием, влияющим на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Литература

1. Аманов А.Т. Медико-социальные проблемы демографических процессов в Республике Казахстан и управленческие модели их реализации. //Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2015. №3. С. 81-83.
2. Лекарственная терапия рака молочной железы. Под редакцией Н.И. Переводчиковой и М.Б. Стениной. Москва, 2014, С.45.
3. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 г. Статистические материалы. – Алматы, 2012.
4. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. //Nature. 2000. – V.406. – P.747–752.
5. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. //Proc Natl Acad Sci U S A. 2003. N100. P.8418–8423.
6. Bonnefoi H., Litiere S., Piccart M., et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. //Ann Oncol. 2014. 25. P.1128–36.
7. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S., et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. //Breast. 2003. V.12. P.320–327.
8. von Minckwitz G., Untch M. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. //J Clin Oncol. 2012. V.30. P.1796–1804.
9. Tran B., Bedard P.L. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. //Breast cancer research: BCR. 2011. V.13. P.221.

Рецензент: д.м.н., профессор Анкудинова С.А.