

І.І. Смолянка
 А.О. Ляшенко
 І.В. Досенко
 О.Д. Лобода
 О.М. Іванкова
 О.А. Супруненко
 Д.Е. Риспаєва
 І.І. Смолянка (мол.)

Національний інститут раку,
 МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: набряковий рак молочної залози, внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, хірургічне лікування, комплексне лікування.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НАБРЯКОВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ СЕЛЕКТИВНОЇ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

Дотепер лікування набрякового раку молочної залози (НРМЗ) становить серйозну проблему, а його результати незадовільні. Останнім часом запропоновано багато методик інтенсифікації лікування пацієнток з НРМЗ, однак суттєвих зрушень у показниках як відповіді пухлини на лікування, так і загальної та безрецидивної виживаності (ЗВ, БРВ) не досягнуто. **Мета:** розробка методу неoad'ювантного лікування пацієнток з НРМЗ, який би дозволив збільшити частоту регресії пухлини, підвищити безрецидивну та загальну виживаність хворих. **Об'єкт і методи:** розроблено й апробовано метод комплексного лікування хворих на НРМЗ з використанням строго селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ). Проаналізовано результати комплексного лікування 212 хворих на НРМЗ стадії ІІІБ. 1-ша (основна) група включала 71 пацієнтку, при лікуванні яких використано СВАПХТ; 2-га — 70 пацієнток, яким проведено внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію (ВАПХТ) через внутрішню грудну артерію; 3-тя (контрольна) — 70 пацієнток, у яких використано системну неoad'ювантну поліхіміотерапію. Вперше шляхом СВАПХТ здійснено інфузії препаратів таксанового ряду. Кількість курсів хіміотерапії варіювала від 4 до 8 з інтервалом 21 день. У кожній групі оцінювали безпосередні результати неoad'ювантного лікування, ЗВ і БРВ. При відсутності безпосереднього ефекту хворі отримували неoad'ювантну радіотерапію (по 2,5 Гр, сумарно 65 Гр). Через 3 тиж після проведення останнього курсу за відсутності ознак прогресування захворювання виконували радикальну мастектомію, при якій в основних групах пацієнток обов'язковим було досягнення чистоти країв резекції. **Результати:** використання неселективної ВАПХТ підвищує частоту часткових регресій на 11,9% ($0,05 < p < 0,1$), повних регресій — на 1,4% порівняно з контрольною групою; використання СВАПХТ — відповідно на 19,8% ($p < 0,05$) і 4,2%. У групі СВАПХТ вірогідно вищою ($p < 0,05$) порівняно з контролем була і частота стабілізації процесу. Медіана 5-річної ЗВ для хворих з ВАПХТ становила 33 міс, для хворих зі СВАПХТ — 48 міс. Проведення ВАПХТ не підвищувало токсичність лікування, не призводило до збільшення післяопераційних ускладнень та не мало побічних ефектів, які впливали б на результати лікування. **Висновок:** отримані результати вселяють помірний оптимізм і, можливо, стануть базисом для подальшого удосконалення методик лікування хворих на НРМЗ.

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок більшості країн світу. Найбільшою проблемою є за давнені форми і агресивні варіанти перебігу РМЗ, які мають несприятливий прогноз. Серед останніх — набряковий рак молочної залози (НРМЗ), що становить лише 5–6% всіх випадків РМЗ, але являє собою найнесприятливішу його форму. Для пацієнток з НРМЗ характерною ознакою є виникнення набряку, який уражує більше ніж третину залози. Притаманне також вира-

жене ураження регіонарних лімфатичних колекторів: регіонарні пахвові лімфатичні вузли (ЛВ) залучаються в 95%, а надключичні — в 40% випадків. Прийнято розрізняти дифузну (істинно набрякову) й вузлову форму НРМЗ. У першому випадку спостерігається набряк без солідної пухлини, у другому — пухлинний вузол з набряком навколишніх тканин [1–3].

Діагностика НРМЗ базується на загальноприйнятих методах клініко-інструментальних досліджень і цитологічної верифікації. Обов'язковим є виконання

мамографії. Для уточнення діагнозу виконують доплерівське сканування, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, позитронно-емісійну томографію [4]. Гістологічна верифікація діагнозу передбачає проведення трепан-біопсії з наступним мікроскопічним дослідження пунктату. При відсутності пухлинного вузла (істинно набрякова форма НРМЗ) виконують пункційну біопсію метастатичних ЛВ.

Лікування хворих на НРМЗ — завдання, складність вирішення якого визначається системністю пухлинного процесу. Загальноприйнято починати таке лікування з неoad'ювантною поліхіміотерапією (НАПХТ), яка, за деякими даними [2], дозволяє підвищити 5-річну загальну виживаність (ЗВ) до 31–35%. Можливості хірургічного методу, особливо в сенсі реконструктивних втручань, є досі предметом дискусії [5]. Використання комплексного методу лікування (комбінації хіміо-, радіотерапії та хірургічного лікування), за деякими даними [1, 6, 7], збільшує 5-річний показник ЗВ до 41–50%. Відзначено, що зростання показника ЗВ корелює з досягненням регресії пухлини у відповідь на неoad'ювантне лікування. Лікувальна тактика для хворих на НРМЗ підсумована у 2015 р. в консенсусі Міжнародного онкологічного конгресу у Сент-Галлені (рис. 1).



Рис. 1. Лікування хворих на НРМЗ (StGallen, 2015)

Однак до цього часу не узгоджено, якою має бути лікувальна тактика у пацієнок, для яких неoad'ювантна терапія виявилася неефективною, а особливо у тих, у яких на фоні неoad'ювантного лікування констатована пролонгація РМЗ. Таких пацієнок переводять на резервні схеми поліхіміотерапії (ПХТ), а при їх неефективності призначають неoad'ювантну радіотерапію. При неефективності останньої призначається симптоматичне лікування. Таким чином, проблема

підвищення ефективності лікування хворих на НРМЗ і, перш за все, неoad'ювантного лікування в даний час зберігає актуальність.

Пропонувалися різні методики оптимізації НАПХТ. Найбільш відомі: використання високодозової хіміотерапії на тлі підтримки колонієстимулюючим фактором, проведення ПХТ на фоні гіпертермії, використання метрономних режимів ПХТ [3, 8–10]. Однак жоден з них не зміг суттєво вплинути на поліпшення результатів лікування.

Метою нашої роботи була розробка методу неoad'ювантного лікування пацієнок з НРМЗ, який би дозволив збільшити кількість регресій пухлини, підвищити безрецидивну виживаність (БРВ) та ЗВ.

Протягом останніх років у нашій клініці для лікування при НРМЗ використовували методику неoad'ювантною внутрішньоартеріальною ПХТ (ВАПХТ), причому її продовжували активно розробляти, внесено низку істотних удосконалень.

Як відомо, при НРМЗ спостерігається перебудова кровоносної та лімфатичної судинної мережі. Кровоносні судини пухлини здебільшого дефектні: різко деформовані і позбавлені м'язового шару. Їх просвіти заповнені пухлинними емболами, які проникають і в судини лімфатичного русла, спричиняючи характерну картину «набряку». Використання гіпертермії, запропоноване низкою авторів [8], в таких умовах несе ризик підсилення дисемінації ракових емболів. Як відомо, відповідь пухлини на неoad'ювантну терапію багато в чому визначається дозою лікарських препаратів і експозицією їхньої дії на пухлину. Підвищення ефективності лікувального ефекту шляхом загальної ескалації дози в разі РМЗ не виправдано, що доведено рядом досліджень [11]. Методом вибору поліпшення результатів неoad'ювантною терапією є збільшення часу впливу лікарських речовин на пухлину. Одним з факторів слабкої реакції пухлини на НАПХТ є низька концентрація хіміопрепаратів та обмежений час їх впливу на пухлину. Таким чином, неодмінною умовою ефективного неoad'ювантного лікування є підвищення концентрації хіміопрепаратів в ураженій залозі і подовження часу їхньої дії. Цього можливо досягти зміною шляху доставки лікарських речовин з внутрішньовенного на внутрішньоартеріальний (НАПХТ на ВАПХТ). У результаті в молочній залозі концентрація хіміопрепаратів в разі перевищує аналогічну при внутрішньовенній інфузії.

Окремим завданням була розробка селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ). На початковому етапі роботи установку катетера для внутрішньоартеріальної інфузії здійснювали тільки в систему внутрішньої грудної артерії. Доставка хіміопрепаратів була селективною відносно всієї залози, але не враховувала локалізацію пухлини по квадрантах і переважних джерел кровопостачання. Як відомо, в кровопостачанні молочної залози істотну роль відіграють три судини: внутрішня грудна, підлопаткова (торакодорсальна) і латеральна грудна артерії. При цьому кровотік у внутрішніх квадрантах, як пра-

вило, пов'язаний з внутрішньою грудною, а в зовнішніх квадрантах — з підлопатковою і латеральною грудною артеріями. Згідно з розробленим методом перед проведенням СВАПХТ виконували діагностичну ангіографію. При цьому виявляли судину, яка живить пухлину, залежно від її локалізації. Встановлювали катетер і подальшу ПХТ проводили строго в системі цієї судини.

Не менш важливим завданням було вдосконалення способу ВАПХТ при істинно набрякових формах НРМЗ. При цьому характерна відсутність солідної пухлини, тканина залози уражається дифузно. Розвивається вторинний набряк і раковий лімфангоїт внаслідок закупорки судин залози пухлинними емболами. Розроблено методику проведення ВАПХТ, при якій доставка хіміопрепаратів здійснювалася по системах двох судин, окремо — для внутрішніх і окремо — для зовнішніх квадрантів ураженої залози. Це досягалося одночасним встановленням двох катетерів у внутрішню грудну і в підлопаткову (рідше — латеральну грудну) артерії.

Більш складним завданням було подовження інтервалу часу взаємодії хіміопрепаратів з пухлиною. Ми розробили і апробували методику пролонгованих інфузій, при яких доставка по внутрішньоартеріальному катетеру хіміопрепаратів здійснюється за допомогою апарата «Інфузомат».

Важливим моментом була розробка ВАПХТ на основі таксанів. Характерно, що в доступних нам публікаціях не описані випадки внутрішньоартеріального введення доцетакселу при НРМЗ. Час, доза і умови проведення внутрішньоартеріальної інфузії доцетакселом стали оригінальною розробкою.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі проаналізовано результати комплексного лікування 212 хворих на НРМЗ стадії ШБ. Вік пацієнток, включених в дослідження, становив від 24 до 72 років. 1-ша група (71 пацієнтка) включала хворих на НРМЗ, при комплексному лікуванні яких використовували СВАПХТ. 2-га група — 70 пацієнток, яким проводили ВАПХТ через внутрішню грудну артерію. Контрольну (3-тю) групу становили 70 пацієнток з НРМЗ, яким комплексне лікування проводили з використанням системної НАПХТ. Дотримувалися принципу однорідності груп за основними параметрами; значущих відмінностей між групами з урахуванням віку та супутньої патології також не відмічали. У всіх хворих діагноз був верифікований методом трепан-біопсії.

Хворі проходили лікування в Національному інституті раку Міністерства охорони здоров'я України. Дослідження виконували відповідно до принципів проведення біомедичних досліджень, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації. Пацієнти були проінформовані та дали згоду на використання хірургічного матеріалу в дослідницьких цілях.

Проводили стандартне клініко-лабораторне обстеження кожної хворої: мамографію в прямій і бічній проекціях, аксиліографію, ультразвукове досліджен-

ня грудних залоз і регіонарних ЛВ, комп'ютерну томографію грудної, черевної порожнини і малого таза, загальний і біохімічний аналіз крові, аналіз сечі, коагулограму і електрокардіограму. Дизайн дослідження представлений на рис. 2.



Рис. 2. Дизайн обстеження хворих на НРМЗ

За гістологічною структурою найчастіше виявляли інфільтруючу протокову карциному: у 38 ($53,5 \pm 2,4\%$) пацієнток 1-ї, 42 ($59,1 \pm 6,3\%$) — 2-ї та 36 ($50,7 \pm 1,3\%$) — 3-ї групи. Інфільтруючу часточкову карциному відзначено у 24 ($33,8 \pm 1,4\%$) пацієнток 1-ї групи, 20 ($28,1 \pm 5,2\%$) — 2-ї та 21 ($29,5 \pm 3,4\%$) — 3-ї групи. Медулярну карциному діагностовано у 7 ($9,8 \pm 3,4\%$), 6 ($8,4 \pm 2,4\%$) та 9 ($12,7 \pm 1,7\%$) пацієнток відповідно. У решти 9 пацієнток визначити гістологічну структуру не було можливості.

Пацієнткам 1-ї групи проводили СВАПХТ: спочатку здійснювалася діагностична ангіографія. При цьому визначали судину (або судини), що живлять пухлину. Далі виконували установку катетера (катетерів), через які вводили хіміопрепарати. З місцевого кровотоку препарати потрапляли в системний кровотік. Повторно досягаючи ураженого органа, вони забезпечували ефект «другого проходження». У 2-й групі пацієнток хімотерапію проводили в такому ж форматі (ВАПХТ), але без визначення цільової судини. Серійне ангіографічне дослідження проводили в умовах автоматичного введення рентгеноконтрастної речовини

з таким розрахунком, щоб зареєструвати зображення таргетних артерій в артеріальній, капілярній і паренхіматозній фазах контрастування. Після динамічної серійної ангіографії застосовували автоматичний режим дигітальної субтракційної ангіографії. Ангіограми виконували в прямій, правій та лівій косих проекціях.

Виконували вибірний пошук таргетних артерій в певній послідовності. Зокрема, для пухлин, що локалізувалися в медіальних квадрантах або в центральній частині органа, дослідження починали із зондування внутрішньої грудної артерії на відповідному боці. За локалізації пухлини в зовнішніх квадрантах молочної залози проводили зондування бокової грудної або підлопаткової артерії. Якщо при діагностичній ангіографії контрастували додаткові нетипові джерела кровопостачання пухлини, то прищільну ВАПХТ виконували на основі використання техніки катетеризації найвищої грудної артерії, реберно-шийного або щитошийного стовбура.

Застосовували пункційну черезшкірну техніку катетеризації периферичних судин. Зазвичай користувалися правим трансфеморальним доступом. Пункцію пахової артерії з відповідного боку застосовували головним чином в разі невдачі пошуку обраних артерій шляхом пункції стегнової артерії.

Трансфеморальна селективна катетеризація внутрішньої грудної артерії. Катетер F-5 «Cobra»-3 або правий коронарний JR 4,5 фірми «Cordis» заводили в дугу аорти і просували на 2–3 см в підключичну з відповідного боку. Устя внутрішньої грудної артерії відшукували по передньонижньому півколі судинної магістралі на рівні груднино-ключичного зчленування. За провідником катетер просували на глибину 3–4 см і залишали у вільному стані в стовбурі судини.

Трансфеморальна селективна катетеризація латеральної грудної артерії. Катетер F-5 «Cobra»-3 «Cordis» правим трансфеморальним доступом проводили у відповідну підключичну артерію і залишали в її дистальному відділі. Устя латеральної грудної артерії відшуквали по нижньому контуру судинної магістралі на рівні переднього відрізка II ребра. При ангіографічному дослідженні артерія слідувала косо вниз майже уздовж бокової грудної стінки і розгалужувалася в тканинах молочної залози та грудних м'язях.

Трансфеморальна селективна катетеризація підлопаткової артерії. Підлопаткова артерія при ангіографічному дослідженні переважно мала типову рентгеноанатомію. Для її катетеризації були придатні ті самі катетери, що і для дослідження латеральної грудної артерії. Ство́бур підлопаткової артерії від місця свого виникнення на рівні переднього відрізка III ребра майже відразу ділився на 3 гілки. Дві з них оточували спереду і ззаду головку плечової кістки та мали висхідний напрямок. Третя гілка, що має назву задньої грудної артерії, майже прямою чиною сходила вниз і потім ділилася на дві приблизно рівні порядкові артерії. Одна з них слідувала ззаду і розгалужувалася в ділянці малого та великого грудних м'язів. Остання порядкова артерія прямувала круто вперед і живила власне тканини молочної залози.

Ретроградна катетеризація пахової артерії (трансаксілярний доступ). Пункцію пахової артерії на відповідному боці виконували в дистальній її третині. Місце пункції вибирали під рентгенівським екраном в проекції нижньомедіального відділу головки плечової кістки. Рука при цьому повинна бути відведена на 120° і зігнута в ліктьовому суглобі. Катетер F-4 «Cobra»-3 довжиною 60 см ретроградним шляхом по провіднику просували на 6–7 см в краніальному напрямку і проводили діагностичну артеріографію. Після визначення максимального джерела кровопостачання пухлини катетер встановлювали в стовбур артерії. При контрастуванні порядкових гілок вирішували питання залишити вихідний відділ катетера в стовбурі судини або максимально просунути його в таргетну артерію.

Кількість курсів ПХТ варіювала від 4 до 8. Мінімально проводили 4 курси з інтервалом 21 день. Хіміотерапевтична схема включала циклофосфамід 600 мг/м², доцетаксел 75 мг/м². Ефективність лікування оцінювали після кожних двох курсів шляхом проведення клінічного огляду, мамографії, пункцій, трепан-біопсії. Клінічно визначали вираженість набряку, динаміку розмірів пухлинного вузла і регіонарних ЛВ на боці ураження. Після виконання мамографії дані показники оцінювали згідно з критеріями RECIST. Виконували пункційну біопсію з декількох точок. Досліджували морфологічні зміни тканини пухлини в кожній пункційній пробі. Оцінювали гістологічну динаміку пухлини, порівнювали патогістологічні зміни з клініко-рентгенологічними. За відсутності позитивної динаміки переходили на резервні схеми, проводили два курси з інтервалом 21 день. Здійснювали контроль лікування за вказаними вище параметрами. При ефективності лікування проводили ще 2 курси ПХТ за тією самою схемою. При відсутності ефекту хворі отримували неоад'ювантну радіотерапію. Уражена залоза і шляхи лімфовідтоку опромінювалися до сумарної дози 65 Гр з разовою дозою 2,5 Гр. Результати променевої терапії оцінювали за критеріями, наведеними вище, через 21 день після останнього сеансу. У 3-й групі неоад'ювантне лікування проводили за вказаними вище схемами системно, внутрішньовенно.

Через 3 тиж після проведення останнього курсу хіміотерапії (СВАПХТ, ВАПХТ або НАПХТ) всім пацієнткам виконували мамографію та ультразвукове дослідження молочних залоз і регіонарних ЛВ для оцінки безпосередніх результатів лікування. При відсутності ознак прогресування захворювання виконували радикальну мастектомію, в іншому випадку призначали курс радіотерапії в сумарній дозі 65 Гр. Важливим моментом, що забезпечував успішність результатів лікування, був адекватний обсяг хірургічного втручання. Загальноприйнятий стандарт оперативного лікування при НРМЗ — радикальна мастектомія. Відомо, що частота локорегіонарного рецидивування при НРМЗ прямо пропорційна чистоті країв видаленої залози. При всіх оперативних втручаннях, що проводилися в основних групах, обов'язковою умовою було дослідження чистоти країв при виконанні радикальних мастектомій. У випадках, які потребували широкого ви-

сінчення країв післяопераційної рани, при виникненні великих шкірних дефектів вдавалися до пластики рани мобілізованими шкірно-м'язовими клаптями з живота або спини. Подальше лікування призначалося після дослідження препаратів та інтерпретації всіх патогістологічних показників.

Аналіз безпосередніх результатів проведеного лікування базувався на клінічних, рентгенологічних Recist-критеріях і морфологічних даних; віддалених результатів — на показниках БРВ та ЗВ.

Статистичний аналіз проводили за допомогою t -критерію Стьюдента та комп'ютерної програми Statistica 6.0. Статистичну обробку даних виконували в MS Excel 7.0, використовуючи функції описової статистики і двовибірковий t -тест із різними дисперсіями визначення ймовірності випадкових розбіжностей (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати лікування оцінювали у 212 хворих на НРМЗ через 3 тиж після закінчення ПХТ. Пацієнтки всіх груп отримали курси ПХТ в заплановані терміни, перерв у лікуванні не було. При аналізі гематологічних показників, показників функцій печінки і нирок не було достовірних розбіжностей між пацієнтками досліджених груп. Встановлені зміни показників гемопоєзу, функції печінки не були лімітуючим фактором при проведенні неoad'ювантної терапії в комплексному лікуванні хворих на НРМЗ. Проведення ВАПХТ не підвищувало токсичність лікування, не призводило до збільшення післяопераційних ускладнень та не мало побічних ефектів, які впливали б на результати лікування.

Відповідно до критеріїв Recist, повна регресія характеризувалася зникненням пухлини і відновленням нормальної зональної анатомії залози, усуненням набряку та інфільтрації шкіри внаслідок ракового лімфангоїту. Повну регресію відзначили у 5 пацієнток ($7,0 \pm 1,4\%$) 1-ї групи, 3 ($4,2 \pm 2,6\%$) — 2-ї та 2 ($2,8 \pm 2,3\%$) — 3-ї (контрольної) групи. При частковій регресії відзначалося зменшення розмірів пухлини більше ніж на 30%, зменшувалися розміри регіонарних ЛВ і ступінь набряку. Часткову регресію відзначено відповідно у 35 пацієнток ($49,3 \pm 2,6\%$), 29 ($41,4 \pm 4,2\%$) та 21 ($29,5 \pm 4,1\%$) пацієнтки.

Стабілізація процесу відзначалася при зменшенні розмірів пухлини не більше ніж на 30% або при її збільшенні не більше ніж на 20%. При цьому зберігався набряк і збільшені регіонарні ЛВ. Стабілізацію відмічено у 29 пацієнток ($40,8 \pm 3,7\%$) в 1-й групі, у 33 ($47,1 \pm 3,2\%$) — у 2-й та у 41 ($57,7 \pm 5,2\%$) пацієнтки в 3-й групі. Прогресування захворювання відзначено у 2 пацієнток ($2,8 \pm 2,3\%$) в 1-й групі, у 5 ($7,1 \pm 3,6\%$) — в 2-й та у 7 ($9,8 \pm 3,2\%$) пацієнток в контрольній групі (таблиця).

Зроблені попередні підрахунки показників ЗВ та БРВ через 5 років після лікування (рис. 3, 4). Медіана ЗВ для групи СВАПХТ становила 48 міс, для групи ВАПХТ — 33 міс, для контрольної групи — 24 міс. Медіана 5-річної БРВ для групи СВАПХТ — 14 міс,

для групи ВАПХТ — 10 міс, для контрольної групи — 14 міс. Незважаючи на ідентичні показники медіани БРВ в групах СВАПХТ і контрольної (НАПХТ), в подальшому відбувається різке зниження виживаності в контрольній групі. Так, через 42 міс після лікування кумулятивний показник БРВ в групі СВАПХТ становив 5,3%, в групі ВАПХТ — 4,7%, а в контрольній групі пацієнток без ознак повернення хвороби не було.

Таблиця

Безпосередні результати лікування хворих на РМЗ ІІБ стадії

Відповідь пухлини на лікування	1-ша група (СВАПХТ)	2-га група (ВАПХТ)	3-тя група (контрольна)
Повна регресія	5 ($7,0 \pm 1,4\%$)	3 ($4,2 \pm 2,6\%$)	2 ($2,8 \pm 2,3\%$)
Часткова регресія	35 ($49,3 \pm 2,6\%$)*	29 ($41,4 \pm 4,2\%$ **)	21 ($29,5 \pm 4,1\%$)
Стабілізація	29 ($40,8 \pm 3,7\%$)*	33 ($47,1 \pm 3,2\%$)	41 ($57,7 \pm 5,2\%$)
Прогресування	2 ($2,8 \pm 2,3\%$)	5 ($7,1 \pm 3,6\%$)	7 ($9,8 \pm 3,2\%$)
Усього	71 (100%)	70 (100%)	71 (100%)

* $p < 0,05$, ** $0,05 < p < 0,1$ при порівнянні з контрольною групою.

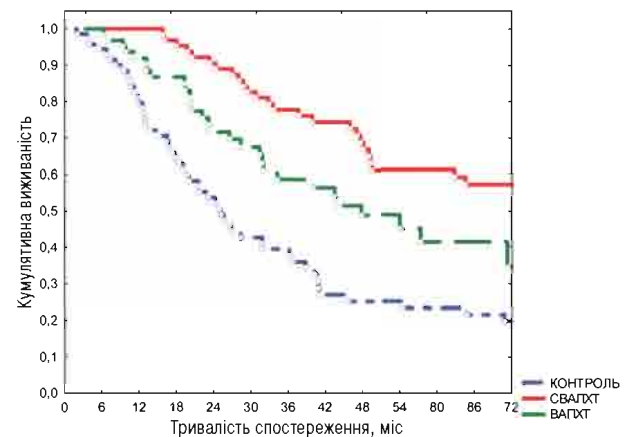


Рис. 3. П'ятирічна ЗВ хворих на НРМЗ

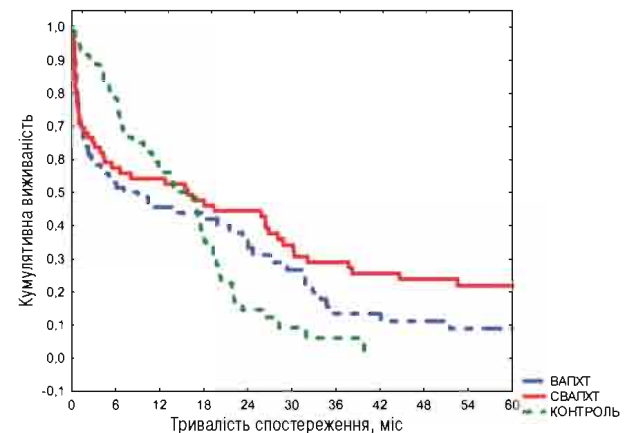


Рис. 4. П'ятирічна БРВ хворих на НРМЗ

ВИСНОВКИ

1. Проведення неoad'ювантної СВАПХТ при комплексному лікуванні хворих на НРМЗ ІІБ стадії збільшувало кількість часткових регресій на 19,8%, повних регресій — на 4,2%, у той час як проведення неoad'ювантної ВАПХТ збільшувало кількість часткових регресій на 11,9%, а повних регресій — на 1,4%.

2. При комплексному лікуванні хворих на НРМЗ ІІБ стадії з проведенням неoad'ювантної СВАПХТ

медіана ЗВ становила 48 міс, для групи ВАПХТ — 33 міс, для контрольної групи — 24 міс. Медіана 5-річної БРВ для групи СВАПХТ — 14 міс, для групи ВАПХТ — 10 міс, для контрольної — 14 міс. Через 42 міс після лікування кумулятивний показник БРВ в групі СВАПХТ становив 0,053, в групі ВАПХТ — 0,047, в контрольній групі пацієнок без ознак повернення хвороби не було.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wagnerova M, Andrasina I, Sokol L, *et al.* Efficacy, tolerance and immunohistological analysis (IHA) in the group of 52 patients in inflammatory stage PIB breast cancer (IBC) treated with F-FEC regimen. ASCO Meeting Abstracts 2005; 23: 840.
2. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, *et al.* Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (13): 966–75.
3. Chissov VI, Darialova SL. Essential lectures on clinical oncology. Moscow: Publishing group «GEOTAR-Media», 2000: 361–89 (in Russian).
4. Papalouka V, Gilbert FJ. Inflammatory breast cancer — importance of breast imaging. Eur J Surg Oncol 2018; 44 (8): 1135–8.
5. Patel SA, Nq M, Nardello SM, *et al.* Immediate breast reconstruction for women having inflammatory breast cancer the United States. Cancer Med 2018; 10: 1002.
6. Veyret C, Levy C, Chollet P, *et al.* Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GE-TIS 02 Trial. Cancer 2006; 107 (11): 2535–44.
7. Wingo PA, Patricia MJ, Young JL, Gargiullo P. Population-based statistics for woman diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). Cancer Causes Control 2004; (15): 321–8.
8. Slonimskaya EM, Kolesnikov SV, Karaseva VV. Efficiency of intensive regime of chemotherapy with using high-doses 5-fluoruracil in complex treatment of inflammatory breast cancer. Mammology 1998; (4): 53–8 (in Russian).
9. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2005. Moscow: FSI «P.A. Herzen MSOI», 2007. 256 p. (in Russian).
10. Van der Zee J, Van Rhoon GC. Hyperthermia in clinical oncology. Strahlentherapie und Oncologie 1991; 167: 46–61.
11. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, *et al.* Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? Ann Oncol 2003; 14 (3): 406–13.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BREAST CANCER USING SELECTIVE NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY

I.I. Smolanka, A.O. Liashenko, I.V. Dosenko,
O.D. Loboda, O.M. Ivankova, O.A. Suprunenko,
D.E. Ryspayeva, I.I. Smolanka, Jr
National Cancer Institute,
MH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. To date, the treatment of inflammatory breast cancer (IBC) is a serious problem, and its results are

not satisfactory. Recently, many methods of intensifying the treatment of patients with IBC have been proposed, however, no significant changes have been made in terms of both the response of the tumor to treatment and the overall and relapse-free survival (OS, RFS). Objective: to develop a method of non-adjuvant treatment of patients with IBC that would allow increase the frequency of regression of the tumor, to increase the RFS and OS rate of the patients. Object and methods: the method of complex treatment of patients with IBC with the use of strictly selective intraarterial polychemotherapy (SIPC) was developed and tested. The results of complex treatment of 212 patients with IBC stage IBI were analyzed. The 1st (main) group included 71 patients, in the treatment of which were used SIPC; 2nd — 70 patients who have undergone intraarterial polychemotherapy (IPC) through the internal thoracic artery; 3rd (control) — 70 patients, who used system neoadjuvant polychemotherapy. For the first time, infusions of taxane preparations have been performed via SIPC. The number of courses of chemotherapy varied from 4 to 8 at intervals of 21 days. In each group, the immediate results of neoadjuvant treatment, OS and RFS were evaluated. In the absence of a direct effect, patients received neoadjuvant radiotherapy (2.5 Gy, totaling 65 Gy). Three weeks after the last course, in the absence of signs of disease progression, a radical mastectomy was performed, in which it was essential to achieve the purity of the edges of the resection in the main groups of patients. Results: the use of nonselective IPC increases the frequency of partial regressions by 11.9% (0.05 < p < 0.1), full regression by 1.4% compared with the control group; the use of SIPC — by 19.8% (p < 0.05), and 4.2%, respectively. In the group SIPC the frequency of stabilization of the process was significantly higher (p < 0.05) in comparison with the control. The median 5-year mortality rate for patients with IPC was 33 months, for patients with SIPC — 48 months. Conducting IPC did not increase the toxicity of treatment, did not increase postoperative complications and had no side effects that would affect the outcome of treatment. Conclusion: the results give moderate optimism and may become the basis for further improvement of treatment methods for patients with IBC.

Key Words: inflammatory breast cancer, intraarterial polychemotherapy, surgical treatment, complex treatment.

Адреса для листування:

Ляшенко А.О.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Національний інститут раку МОЗ України

E-mail: artz.doctor@gmail.com

Одержано: 28.03.2018