



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75763 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61N 5/00

A61K 31/16

A61K 31/435

A61K 31/505

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

(21) 20040604679

(22) 15.06.2004

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Бондарук Ольга Сергіївна, Іванкова Валентина Степанівна, Удатова Тетяна Вадимівна, Барановська Лідія Михайлівна

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(56) Безпосередні та найближчі результати хемопроменевої терапії із застосуванням антрациклінів при лікуванні місцевопоширеного раку грудної залози / О.С. Бондарук, В.С. Іванкова, М.Ф. Гавриленко, Л.М. Барановська, Т.В. Удатова, О.Б. Князева, І.М. Репецька, Т.Г. Підлубна, Т.С. Головка, С.Ф. Редкоусова, А.Р. Палюх, Н.П. Доценко // Укр. радіол. журн. - 2003. - 11, N 2. - С. 153-156.

Можливості променевої терапії злоякісних пухлин на сучасному етапі / В.С. Іванкова // Укр. радіол. журн. - 2003. - 11, N 4. - С. 476-480.

(57) Спосіб консервативного лікування хворих на поширений рак молочної залози, що включає дис-

2

танційну променевою терапію, поліхіміотерапію та гормонотерапію, який **відрізняється** тим, що на першому етапі опромінюють молочну залозу разовою дозою 2,0-2,1 Гр до сумарної – 40-44 Гр, паралельно здійснюють опромінення аксілярних, над- та підключичних, парастернальних лімфатичних вузлів разовою дозою 2,2-23 Гр до сумарної – 40-45 Гр на кожне поле, сумарну дозу на уражені супраклавікулярні лімфатичні вузли доводять до 46-48 Гр, на другому етапі сумарну дозу на молочну залозу доводять до 60-62 Гр при разовій дозі – 2,0-2,1 Гр; а курси поліхіміотерапії з внутрішньовенним введенням в 1-й та 8-й дні курсу доксорубіцину у дозі 30 мг/м²; циклофосфаміду – 700 мг/м²; флуороурацилу – 500-600 мг/м² проводять за наступною схемою: 2 курси перед променевою терапією, один курс під час перерви між двома етапами, а наступні 1-3 курси – після закінчення опромінення; під час проведення гормонотерапії вводять тамоксифен або тореміфен у дозі 20 або 60 мг відповідно.

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема - до терапії злоякісних пухлин і може бути використана при лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ).

Незважаючи на зростання онкологічної настороженості населення, поширення апаратів для маммографії та ультразвукового дослідження, відсоток поширених форм раку молочної залози на момент встановлення діагнозу залишається високим. Неоднозначним щодо тактики лікування є клінічний випадок, коли має місце ізольоване метастатичне ураження іпсилатеральних супраклавікулярних лімфатичних вузлів. Ізольоване ураження даної групи лімфатичних вузлів (без інших метастатичних вогнищ) зустрічається у 2-8% хворих з місцево-поширеним

та первинне дисемінованим раком молочної залози [1, 2]. Згідно з класифікацією TNM (tumour-node-metastasis) з 1987 по 2002 рік пацієнти з ураженням супраклавікулярних лімфатичних вузлів визначались як хворі з M1 (відповідно IV стадія поширеності процесу) [3]. У відповідності з останньою редакцією TNM від 2003 року у цієї категорії хворих визначається стадія N1C поширеності хвороби [4]. На теперішній час не існує чіткої стратегії лікування цього контингенту хворих.

Нещодавно був проведений аналіз віддалених результатів лікування трьох когорт хворих на рак молочної залози - визначались показники загальної та пухлинно-специфічної 20-річної виживаності у хворих з ізольованим ураженням супраклавікулярних лімфатичних вузлів, наявності

(13) C2

(11) 75763

(19) UA

інших вогнищ метастатичного ураження та хворих з ІПВ стадією поширеності процесу [1]. Був зроблений висновок, що пацієнти з ізолюваним ураженням супраклікальних лімфатичних вузлів потребують більш радикального лікування, ніж хворі з дисемінованим процесом, при наявності ураження паренхіматозних органів та кісток.

Аналогічні дані отримані при проведенні ретроспективного порівняльного аналізу ефективності лікування 670 хворих з місцево-поширеним раком молочної залози та хворих з ізолюваним ураженням супраклікальних лімфатичних вузлів [2]. Результати цього дослідження продемонстрували, що при проведенні комплексного лікування, яке включало неоад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) із застосуванням антрациклінів, хірургічне втручання та післяопераційну променевою терапію (ПТ) (50 Гр, в тому числі й на надключичну ямку), що у хворих на місцево-поширений рак молочної залози та у хворих на метастатичний рак молочної залози з ізолюваним ураженням іпсилатеральних супраклікальних лімфатичних вузлів спостерігаються порівнювані значення результатів лікування.

Променева терапія в лікуванні хворих на метастатичний рак молочної залози грає роль паліативного впливу або симптоматичного лікування (при больовому синдромі внаслідок ураження кісток або нервових корінців) та при лікуванні невідкладних станів (синдром верхньої порожнистої вени, компресія спинного мозку). В цих випадках проводять короткі курси дистанційної променевої терапії (ДПТ) разовою вогнищевою дозою 2,5-3 Гр до сумарної - 30-40 Гр. Ізолюване ураження іпсилатеральних супраклікальних лімфатичних вузлів є досить рідкісним, але важливим явищем серед хворих на рак молочної залози, коли, незважаючи на маніфестацію прогресування хвороби, залишається шанс на радикальне лікування. Тому в подібних випадках потрібне застосування дози опромінення більшої за 30-40 Гр [5], тож тактика ПТ відрізняється від такої при інших метастатичних вогнищах.

На теперішній час не існує стандартних схем лікування хворих на метастатичний рак молочної залози з ізолюваним ураженням іпсилатеральних супраклікальних лімфатичних вузлів, хірургічне втручання як правило не проводиться, в той же час опромінення супраклікальної ямки проводиться досить часто [5, 6]. Крім того, не має проспективних досліджень, які доводять переваги даного терапевтичного впливу.

За прототип винаходу може вважатися клінічне дослідження виконане Pergolizzi S. та співавт. [S. Pergolizzi, N. Settineri, A. Santacaterina, P. Spadaro, R. Maisano, N. Caristi, V. Adamo, C. De Renzis, M. Mesiti, S. Cascinu. Ipsilateral supraclavicular lymph nodes metastases from breast cancer as only site of disseminated disease. Chemotherapy alone vs. induction chemotherapy to radical radiation therapy // Annals of Oncology. - 2001. - Vol. 12, N 8. - P. 1091-1095], присвячене лікуванню хворих на рак молочної залози з ізолюваним ураженням іпсилатеральних супраклікальних лімфатичних вузлів із застосуванням поліхіміотерапії або з індукційної поліхіміотерапії в комбінації з ради-

кальною променевою терапією на область супраклікальної ямки. Тридцять сім хворих на рак молочної залози з цитологічне верифікованим ураженням іпсилатеральних супраклікальних лімфатичних вузлів були розподілені на дві групи:

пацієнткам першої проводили 6 курсів поліхіміотерапії, пацієнткам другої - 3 курси поліхіміотерапії з послідуною променевою терапією на область супраклікальної ямки до "радикальної" дози 50-60 Гр. В обох групах хіміотерапія проводилась за схемою CMF (циклофосфамід, метотрексат, флуороурацил), якщо в анамнезі хворим ПХТ не проводилось; якщо первинна ПХТ включала антрацикліни, то застосовували схеми FAC-FEC (флуороурацил, доксорубіцин/епірубіцин, циклофосфамід); якщо первинна ПХТ включала антрацикліни - ПХТ проводили також за схемою CMF. В залежності від рецепторного статусу хворим проводили або не проводили гормонотерапію. При середньому терміні спостереження 8,75 років локорегіональний рецидив спостерігався у 8% хворих (2 пацієнтки 1-ї групи та 1 - 2-ї). Всі хворі 1-ї групи померли від прогресування основного процесу, тривалість безрецидивного періоду становила 7 місяців, середня тривалість життя - 28 місяців. В 2-й групі ці показники становили 20 та 41 місяць відповідно. Стабілізація процесу (супраклікальні лімфатичні вузли) була досягнута у 83,8% хворих, місцева прогресування діагностовано у 13,5% хворих 1-ї групи та у 2,7% - 2-ї. Показник 5-річної безрецидивної виживаності становив 5% серед хворих 1-ї групи та 21% - 2-ї; загальної - 17% і 36% відповідно.

Позитивним в прототипі є збільшення тривалості як безрецидивного періоду, так і рівня виживаності хворих при застосуванні хіміопроменевої терапії у порівнянні з тільки хіміотерапією.

Недоліком цього способу є недостатня ерадикація первинного вогнища, тобто пухлини в самій молочної залозі у хворих на первинне дисемінований рак молочної залози, що збільшує вірогідність виникнення локорегіональних та віддалених метастазів.

В основу винаходу поставлено задачу - удосконалити спосіб консервативного лікування хворих на поширений рак молочної залози (з ізолюваним ураженням іпсилатеральних супраклікальних лімфатичних вузлів) шляхом застосування дистанційної променевої терапії на область молочної залози, регіонарних лімфоколекторів, включаючи лімфатичні вузли супраклікальної ямки, у поєднанні з поліхіміотерапією та гормонотерапією, що дозволить збільшити цитотоксичний вплив як на первинну пухлину, так й на метастатичні вогнища, та, відповідно, підвищити ефективність лікування.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

Перед початком дистанційної променевої терапії з інтервалом в чотири тижня проводяться два курси поліхіміотерапії. Застосовується наступний дозовий режим - «модифікована» CAF: доксорубіцин - 30 мг/м² (внутрішньовенне в 1-й та 8-й дні), циклофосфамід - 700 мг/м²

(внутрішньовенне в 1-й та 8-й дні), флуороурацил - 500-600 мг/м² (внутрішньовенно в 1-й та 8-й дні). Враховуючи досить велике дозове навантаження, можливість розвитку ускладнень, які потребують переривання курсу опромінення, не слід проводити 2-й курс ПХТ паралельно з опроміненням.

Третій блок «модифікованої» САФ проводить-ся протягом перерви між 1-м та 2-м етапами опромінення. Наступні блоки ПХТ проводять кожні 4 тижні. Загальна кількість блоків ПХТ складає від 4 до 6.

Усім хворим також проводять гормонотерапію. Жінки в менопаузі отримують антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг на добу або торемифен у дозі 60 мг на добу).

Променеве лікування місцево-поширених форм РМЗ включає в себе опромінення первинного вогнища (молочна залоза) та шляхів регіонарного лімфовідтоку (аксілярні, над- і підключичні та парастернальні лімфатичні вузли).

Молочна залоза опромінюється з двох полів, латерального і медіального, при тангенційному направленні пучка опромінення (поділком молочної залози на поля служить вертикальна лінія, яка проходить через сосок). Зовнішнє (латеральне) поле включає латеральний відділ молочної залози від аксілярної лінії; внутрішнє (медіальне) поле - від парастернальної лінії ураженої сторони. Аксілярні, над- та підключичні лімфатичні вузли опромінюються двома або одним фігурним полем, парастернальні лімфатичні вузли опромінюються з одного поля на стороні ураження.

Променева терапія проводиться за радикальною програмою за розщепленою методикою (за два етапи з перервою 12-14 діб). ДПТ розпочинається через 2-3 доби після закінчення другого курсу ПХТ. Разова вогнищева доза (РВД) опромінення на молочну залозу становить 2,0-2,1 Гр. На першому етапі сумарна вогнищева доза (СВД) на молочну залозу становить 44 Гр; паралельно здійснюється опромінення аксілярних, над- та підключичних, парастернальних лімфатичних вузлів до СВД 40-45 Гр на кожне поле при РВД 2,2-2,3 Гр, СВД на уражені супраклавікулярні лімфатичні вузли становить 46-48 Гр. На другому етапі СВД на молочну залозу доводять до 60-62 Гр з урахуванням дози, отриманої на першому етапі.

Прикладами реалізації заявленого винаходу можуть вважатись наведені витяги з історій хвороб двох хворих.

1. Хвора Г., 62 роки. Історія хвороби № 2700

Рак лівої та правої молочної залози Т4N2M1, набряково-інфільтративна форма, двостороннє метастатичне ураження іпілатеральних супраклавікулярних лімфатичних вузлів, стадія IV, клінічна група II.

Цитологічний висновок № 1868 від 18.04.01 - елементи залозистої карциноми.

Лікування було розпочато з курсу поліхіміотерапії за схемою «модифікована» САФ: доза доксорубіцину становила 100 мг, циклофосфамиду - 2400 мг, 5-фторурацилу - 2000 мг, які вводились в 1-й та 8-й дні. Через 1 місяць було проведено повторний курс ПХТ в аналогічному дозовому режимі. Через 2 доби після закінчення ПХТ та проведення контрольних інструментальних

та лабораторних досліджень розпочинали курс дистанційної променевої терапії за згаданою вище методикою. За перший етап опромінення до правої молочної залози була підведена сумарна доза 44 Гр, на парастернальні та аксілярні лімфатичні вузли - 42 Гр, на супраклавікулярні лімфатичні вузли - 46 Гр. Після закінчення I етапу ДПТ був проведений наступний курс ПХТ. Дерматит III ступеню виник в зоні опромінення аксілярних лімфатичних вузлів, в інших зонах вираженість дерматиту не перевищувала II ступеня. Також лікування ускладнилось короточасним епізодом лейкопенії II ступеню. Через 2 доби після ПХТ продовжили ДПТ - СВД на молочну залозу була доведена до 62 Гр. Хвора також отримувала торемифен в добовій дозі 60 мг щоденно. Внаслідок проведеного лікування була досягнута повна регресія аксілярних та супраклавікулярних лімфатичних вузлів, та часткова регресія (біля 70 %) пухлини молочної залози. Після закінчення опромінення правої молочної залози був розпочатий курс ДПТ на ліву молочну залозу та шляхи регіонарного лімфовідтоку в аналогічному дозовому режимі. Через 2 тижні провели четвертий курс ПХТ. П'ятий (останній) курс ПХТ був проведений після закінчення повного курсу ДПТ на ліву молочну залозу.

Хвора жива по теперішній час без ознак рецидиву захворювання.

2. Хвора П., 1950 року народження. Історія хвороби № 1405 Рак лівої молочної залози Т4N2M1, набряково-інфільтративна форма з розпадом, метастатичне ураження аксілярних та супраклавікулярних лімфатичних вузлів відповідної сторони, стадія IV, клінічна група II.

Цитологічний висновок № 1064 від 20.02.02 - елементи недиференційованої карциноми.

Лікування було розпочато з курсу поліхіміотерапії за схемою «модифікована» САФ: доза доксорубіцину становила 100 мг, циклофосфамиду - 2400 мг, 5-фторурацилу - 2000 мг, які вводились в 1-й та 8-й дні. Через 1 місяць було проведено повторний курс ПХТ в аналогічному дозовому режимі. Через 2 доби після закінчення ПХТ та проведення контрольних інструментальних та лабораторних досліджень розпочинали курс дистанційної променевої терапії за згаданою вище методикою. За перший етап опромінення до правої молочної залози була підведена сумарна доза 40 Гр, на парастернальні та аксілярні лімфатичні вузли - 40 Гр, на супраклавікулярні лімфатичні вузли - 46 Гр. Після закінчення I етапу ДПТ на праву молочну залозу було розпочато опромінення лівої молочної залози. СВД на молочну залозу та шляхи лімфовідтоку становила 42 Гр. На другому етапі СВД на обидві молочні залози була доведена до 60 Гр. Після повного курсу ДПТ був проведений 3-й курс ПХТ. Внаслідок проведеного лікування була досягнута повна регресія аксілярних та супраклавікулярних лімфатичних вузлів, та часткова регресія (60-70 %) пухлини молочної залози. З інтервалом в місяць було проведено ще три курси ПХТ. В якості гормонотерапії застосовували Омнадрен. Лікування ускладнилось лейкопенією III ступеня, променевим дерматитом III ступеня.

Хвора жива по теперішній час без ознак рецидиву захворювання. За розробленою методикою (дистанційна променева терапія, поліхіміотерапія та гормонотерапія) було проведено лікування 11 хворих на поширений рак молочної залози. Інструментальні (мамографія, комплексне ультразвукове дослідження) та клінічні дослідження підтвердили повну регресію метастатичне ураження аксілярних та супраклавікулярних лімфатичних вузлів, повна регресія первинної пухлини відзначена у 6 хворих. При терміні спостереження від 6 місяців до 4 років від рецидиву захворювання померла 1 хвора.

Джерела інформації:

1. Olivetto I.A. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2003. - Vol.21.-P. 851-854

2. Deo S.V.S., Purkayastha J., Shukia N.K. et al. Intent of Therapy in Metastatic Breast Cancer with Isolated Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Spread - A Therapeutic Dilemma // 2002

3. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer, 3rd edition // Philadelphia: Lippincott, 1988. - 145-150.

4. Singletary S.E., Allred C., Ashley P. et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol. 20. - P. 3628-3636.

5. Marcial V.A. The role of radiation therapy in the multidisciplinary management of recurrent and metastatic breast cancer // Cancer. - 1994. - Vol. 74. - P. 450-452.

6. Halverson K.J., Perez C.A., Kuske R.R. et al. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: Univariate and multivariate analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1992. - Vol. 23. - P. 285-291.

7. Pergolizzi S., Settineri N., Santacaterina A. et al. Ipsilateral supraclavicular lymph nodes metastases from breast cancer as only site of disseminated disease. Chemotherapy alone vs. induction chemotherapy to radical radiation therapy // Annals of Oncology. - 2001. - Vol. 12, N 8. - P. 1091-1095 (прототип).