

«УПЛОТНЕННАЯ» АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ – НОВАЯ СТРАТЕГИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эджаз Ахмад Малик

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В данной исследовательской работе проведено сравнение 3-х методов адьювантной химиотерапии («уплотненной» химиотерапии в 2-х режимах, и стандартной) в лечении больных раком молочной железы.

Цель: оценить эффективность «уплотненной» адьювантной химиотерапии в лечении больных раком молочной железы

Ключевые слова: рак молочной железы, «уплотненная» химиотерапия, адьювантная химиотерапия.

«ТЫГЫЗДАЛГАН» АДЬЮВАНТТУУ ХИМИОТЕРАПИЯ – ЭМЧЕК БЕЗДЕРИНИН РАК ООРУСУН ДАРЫЛООНУН ЖАНЫ СТРАТЕГИЯСЫ

Эджаз Ахмад Малик

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Бул изилдөө ишинде эмчек безинин рак оорусу менен ооруган оорулууларды дарылоодо колдонулган адьюванттык химиотерапиянын («тыгыздалган» химиотерапия 2 режимде, жанаистандарттуу) 3 методуна салыштыруу жүргүзүлдү.

Негизги сөздөр: эмчек безинин рагы, «тыгыздалган» химиотерапия, адьюванттуу химиотерапия.

«DOSE-DENSE» ADJUVANT CHEMOTHERAPY – IT IS A NEW STRATEGY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

Ajaz Ahmed Malik

I.K Ahunbaev Kyrgyz State Medical Academy
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. This research work compared three methods of adjuvant chemotherapy (“dose-dense” chemotherapy in 2 modes, and standard method) in the treatment of breast cancer patients .

Objective: To evaluate the effectiveness of a “dose-dense” adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer patients

Keywords: breast cancer, “dose-dense” chemotherapy, adjuvant chemotherapy.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. В мире ежегодно регистрируют более 1 млн. женщин с впервые выявленным РМЖ, и каждый год более 600 тыс. больных погибают от этого заболевания.

В последние годы подходы к лечению РМЖ претерпели значительные изменения. Эти изменения коснулись преимущественно ранней диагностики рака молочной железы и подходов к химиотерапии.

Современная стандартная химиотерапия лишь незначительно увеличивает безрецидивный интервал у больных РМЖ. У больных с местно-

распространенным заболеванием 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 13% до 45%, а 10-летняя – от 10% до 30%. Метастатический РМЖ остается неизлечимым заболеванием. В течение 2 и 5 лет от момента диагностики живут в среднем 30% и 5% соответственно [1].

Наиболее распространенные направления исследований, направленные на улучшение результатов лечения больных РМЖ, - это испытания новых лекарственных средств и новых дозовых режимов химиотерапии. Однако ни одна из этих двух стратегий пока существенно не улучшила выживаемость этой группы больных [2].

Термин dose-dense chemotherapy (химиотерапия с сокращенными интервалами или «уплотненная» химиотерапия) подразумевает введение более высокой дозы цитостатиков с сокращенными интервалами между введениями. Предполагается, что при повышении частоты введения противоопухолевых препаратов и уменьшении интервала времени между введениями (в течение которого опухоль способна возобновить свой рост), будет увеличен цитотоксический эффект препарата.

Плотность дозы – термин, подразумевающий введение большей дозы цитостатика с укороченным интервалом между введениями. Такое частое введение препаратов приводит к тому, что у опухолевых клеток нет возможности возобновить свой рост, и количество погибших опухолевых клеток, таким образом, увеличивается. Главными препятствиями при таком режиме являются, прежде всего, гематологическая токсичность. К счастью, введение в клиническую практику колониестимулирующих факторов дает возможность избежать тяжелых побочных эффектов, связанных с цитопенией.

В 1964 г. Skipper и Schabel описали экспоненциальный характер роста опухолевых клеток и показали способность к формированию резистентных к лекарственным влияниям клонов клеток, используя в качестве модели линию мышины лейкемии L1210 [12]. В 1971 г. Skipper развил математическую модель и попытался объяснить роль химиотерапии в кинетике роста клеток РМЖ. По его модели доза вводимой химиотерапии необратимо повреждает всегда определенную фракцию опухолевых клеток [13].

Основываясь на клинических данных, свидетельствующих о том, что у больных ранним или местно-распространенным РМЖ, не смотря на проводимую химиотерапию, все равно возникает рецидив, Nortoni Simon [14] сделали вывод о том, что в промежутке между курсами химиотерапии опухолевые клетки способны к возобновлению своего роста. Они предположили, что для повышения эффективности химиотерапии необходимо разработать такие методы, которые не позволили бы опухолевым клеткам возобновить свой рост в промежутке между циклами химиотерапии и увеличили бы количество погибших клеток путем введения максимальных доз цитостатиков

[14, 15].

Химиотерапия с сокращенными интервалами между введениями – новая концепция химиотерапии, которая, возможно, изменит результаты лечения больных РМЖ к лучшему. Первые результаты клинических исследований, изучающих эту концепцию, доказали, что это направление химиотерапии является перспективным вариантом противоопухолевого лечения.

Материалы и методы

В нашей работе проведено исследование 245 больных раком молочной железы в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст 45 лет), находившихся на лечении в «Fortisinternationaloncologyhospital» (Delhi, India).

Больные распределены на группы по возрастам, стадиям заболевания, молекулярному типу опухоли, гистологическому строению.

В возрасте от 25 до 35 лет – 29 пациентов (11,8%), от 36 до 45 лет – 69 (28,2%), от 46 до 55 лет – 80 (32,6%), от 56 до 65 лет – 67 больных (27,4%).

Всем больным со II и III стадией заболевания проведено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии и органосохраняющей операции.

Из 245 больных 88 (35,9%) пациентам (1 группа) проведен «уплотненный» курс адьювантной химиотерапии: 4 цикла АС + 4 цикла Паклитаксел 175 мг/м² 1-15 дни; 62 (25,3%) больным (2 группа) – 4 цикла химиотерапии в режиме АС + паклитаксел 85 мг/м² еженедельно в течение 12 недель; 95 (38,8%) больным (3 группа) – 4 цикла химиотерапии в режиме АС + 4 цикла в режиме Паклитаксел 175 мг/м² 1-21 дни (стандартная химиотерапия).

Результаты

У пациенток, получивших химиотерапию в «уплотненном» режиме наблюдали значимое увеличение частоты безрецидивного периода по сравнению со стандартной схемой лечения.

Химиотерапия по «уплотненной» схеме сопровождалась невысокой частотой побочных эффектов (анемия и тромбоцитопения), частота нейтропении и инфекций была одинаковой. У больных, получивших химиотерапию в стандартном режиме, частота побочных эффектов была более выражена.

Таб. 1

4-х летний безрецидивный период в группе больных, получивших «уплотненную» адьювантную химиотерапию по схеме: 4 цикла АС + 4 цикла Паклитаксел 175 мг/м² 1-15 дни

Возраст	Стадия	Число пациентов	Органсохр. хирургия	мастэктомия	4 –лет. безрецидивный период
25-35	II	8	7	1	95%
25-35	III	3	1	2	100%
36-45	II	18	7	11	85%
36-45	III	9	1	8	90%
46-55	II	14	5	9	94%
46-55	III	15	1	14	95%
56-65	II	11	-	11	92%
56-65	III	10	-	10	80%
Итого		88	22	66	92%

Таб. 2

4-х летний безрецидивный период в группе больных, получивших «уплотненную» адьювантную химиотерапию по схеме: 4 цикла химиотерапии в режиме АС + паклитаксел 85 мг/м² еженедельно в течение 12 недель

Возраст	Стадия	Число пациентов	Орган сохр. хирургия	мастэктомия	4 –лет. безрецидивный период
25-35	II	4	4	-	96%
25-35	III	3	1	2	97%
36-45	II	10	4	6	91%
36-45	III	7	1	6	84%
46-55	II	10	5	5	92%
46-55	III	10	1	9	89%
56-65	II	07	2	5	94%
56-65	III	11	-	11	83%
Итого		62	18	44	91%

Таб. 3

4-х летний безрецидивный период в группе больных, получивших «уплотненную» адьювантную химиотерапию по стандартной схеме

возраст	стадия	число пациентов	Орган сохр. хирургия	мастэктомия	4 –лет. безрецидивный период
25-35	II	07	5	2	86%
25-35	III	05	1	4	81%
36-45	II	12	5	7	82%
36-45	III	11	3	8	74%
46-55	II	17	8	9	84%
46-55	III	14	1	13	77%
56-65	II	12	3	9	83%
56-65	III	17	-	17	72%
Итого		95	26	69	80%

Закключение

Наши результаты подтверждают эффективность и безопасность «уплотненной» химиотерапии, как способа послеоперационной адъювантной химиотерапии. «Уплотненная» химиотерапия характеризовалась одинаковой переносимостью по сравнению со стандартным лечением, но улучшала клинические результаты лечения больных РМЖ.

Литература:

1. Bonnadona G, Valagussa P, Moliterni P. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20-years of follow-up. *New Engl J Med* 1995;332: 901-906.
2. Hamilton A and Hortobagyi G. Chemotherapy: What progress in the last 5 years. *J ClinOncol* 2005; 23: 1760-1775.
3. Piccart-Gebhart M. Mathematics and Oncology: A Match for Life? *J ClinOncol* 2003; 21: 1425-1428.
4. Blume KG, Thomas ED. A review of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000, 6: 1-12.
5. Gutierrez-Delgado F, Maloney DG, Press OW, et al. Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 455-61.
6. Gutierrez-Delgado F, Maloney DG, Holmberg LA, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with Hodgkin's disease, a comparison of two high-dose chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 2003, 32:279-85.
7. Gutierrez-Delgado F, Holmberg LA, Hooper H, et al. High-dose busulfan, melphalan and thiotepa as consolidation for non-inflammatory high-risk breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:51-59.
8. Hrynyuk WM, Bush H. The important of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J ClinOncol* 1984; 2: 1281-1288.
9. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT. Dose and dose

intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer: The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1205-1211.

10. Gutierrez-Delgado F, Titov D, Tjulandin SA and Garin AM. Drug dose delivery and treatment outcome relationship in standard bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumor patients. *Neoplasma*. 1999; 46:190-5.
11. Norton L. Conceptual and Practical implications of breast tissue geometry: Toward a more effective, less toxic therapy. *The Oncologist* 2005; 10: 370-381.
12. Skipper HE, Schabel FM, Wilcox X. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII: On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964; 35: 1-111.
13. Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer* 1971; 28: 1479-1499.
14. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 163-169.
15. Norton L, Simon R, Brereton J, et al. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature*; 1976: 542-555.
16. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-1733.
17. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273: 542-547.
18. Bonadonna G, Zambetti M, Moliterni A et al. Clinical relevance of different sequencing of doxorubicin and cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in operable breast cancer. *J ClinOncol* 2004; 22: 1614-1620.
19. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J ClinOncol* 2003; 21: 1431-1439.