

Ю.О. Тимовська
В.М. Півнюк
Г.П. Олійніченко
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України

Київська міська онкологічна
лікарня, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної
залози, медикаментозна
резистентність, антрациклінові
антибіотики, ліпосомальна
форма, безпосередні результати.

ПЕРВИННА МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ У ХВОРИХ З МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИМ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ПОДОЛАННЯ

Резюме. Встановлено частоту, з якою відзначають первинно резистентні до антрациклінових антибіотиків пухлини у хворих з місцево-розповсюдженим раком молочної залози, та наведено дані щодо успішного застосування ліпосомального доксорубіцину в схемах неоад'ювантної поліхіміотерапії з метою подолання первинної медикаментозної резистентності.

ВСТУП

Антрациклінові антибіотики (АНА) з 80-х років ХХ ст. увійшли в клінічну практику як найбільш активні цитостатичні агенти в лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ). Після виявлення переваги антрацикліновмісних схем поліхіміотерапії (ПХТ) над традиційними (СМФ), їх віднесено до першої лінії терапії при первинному і метастатичному РМЗ [1].

Первинна системна ПХТ (неоад'ювантна) вже понад 15 років є невід'ємною частиною комплексного лікування хворих з місцево-розповсюдженим РМЗ (МР РМЗ) [2]. У випадках, коли первинна пухлина в молочної залозі (МЗ) перевищує 30 мм, існує підвищений ризик дисемінації пухлинних клітин [3]. У таких випадках проводять курси ПХТ перед хірургічним втручанням для підвищення ефективності лікування [4–8]. Збільшення кількості радикальних оперативних втручань при МР РМЗ призводить до покращання віддалених результатів. В останні роки під радикальними оперативними втручаннями розуміють не лише радикальні мастектомії (РМЕ), але й органозберігаючі операції (ОЗО) [9, 10]. Найбільше дослідження останніх років, присвячене вибору об'єму оперативного лікування хворих після неоад'ювантної ПХТ (НПХТ), — GEPARDUO TRIAL [11] — демонструє залежність між відповіддю на НПХТ та можливістю проведення ОЗО. При об'єктивному ефекті $\leq 50\%$ та розмірі пухлини після НПХТ 22,3 мм усім хворим проведено РМЕ, оскільки не можна було досягти інтраопераційно гістологічно підтверджених «чистих» країв резекції. Пацієнтки, в яких не було відповіді на 2 цикли НПХТ (66%), мають менше шансів на достатнє зменшення первинної пухлини та проведення ОЗО і після 4 циклів НПХТ. Подібні результати отримані також у дослідженні NSABP B-27, у рамках якого пацієнткам 3 груп була проведена НПХТ за різними АНА-вмісними схемами. Динаміку з боку чутливих пухлин відзначали вже після 2 курсів НПХТ.

У таких хворих можна досягти покращання безпосередніх результатів шляхом збільшення кількості курсів до оперативного етапу лікування; в інших — зміною схеми хіміотерапії (ХТ) [12]. Для визначення рекомендацій щодо кількості курсів НПХТ у пацієнток з первинно-чутливим до НПХТ РМЗ було проведено дослідження GEPARTRIO STUDY [13]. Збільшення курсів НПХТ призводило до збільшення повних регресій пухлини, оцінених за системою RECIST, лише на 5% і не збільшувало частоту повних патоморфологічних регресій. У 0,6% відзначене прогресування хвороби на фоні збільшення курсів НПХТ та у 8% змін у розмірі первинної пухлини отримати не вдалося.

Ці міжнародні дослідження присвячені проблемі покращання безпосередніх результатів у хворих з первинно-чутливим до ПХТ РМЗ. Але на сьогодні немає однозначної відповіді на питання, скільки курсів НПХТ необхідно проводити у випадку первинно-резистентного РМЗ. Ще у 1988 р. американське протиракове товариство в результаті аналізу значних контингентів хворих оголосило результати, що в 50% випадків первинних пухлин є природна резистентність до ХТ, яка стає на перешкоді до досягнення оптимальних безпосередніх та віддалених результатів [14]. Згодом було доведено, що первинна медикаментозна резистентність до АНА-вмісних схем ПХТ має місце в 47–53% РМЗ [15, 16]. Роботи, присвячені механізмам виникнення медикаментозної резистентності до цитостатиків загалом та АНА зокрема [16–18], постійно привертають увагу наукової спільноти. Для покращання безпосередніх результатів лікування поряд з НПХТ застосовують імунотерапію, гіпертермію, суперселективну внутрішньоартеріальну ХТ та препарати різних груп, як модифікатори резистентності (верапаміл, аміодарон, глюконат кальцію та ін.) [19–22]. Також застосовують протипухлинні препарати інших груп (таксани, препарати платини, вінкаалкалоїди,

МкАТ) та їх комбінації з Ана для збільшення відсотку об'єктивних відповідей, що призводить до суттєвого збільшення вартості лікування та посилення токсичних проявів. Крім того, доведено, що існує перехресна резистентність [16] до хіміопрепаратів інших груп у пухлинах, резистентних до Ана. Підвищення дози та інтенсифікація режимів введення Ана неодмінно призводить до посилення токсичності проведеного лікування.

Для зменшення токсичних ефектів [23–25] Ана розроблено їх ліпосомальні форми: ліпосомальний даунорубіцин, ліпосомальний доксорубіцин (ЛД). При вивченні застосування ЛД у моно- та у ПХТ при лікуванні метастатичного РМЗ у багатоцентровому міжнародному клінічному дослідженні TLC D-99 [25, 26] виявили не тільки зменшення токсичного ефекту, але й вищу ефективність [27]. В інших дослідженнях продемонстрували збільшення кількості об'єктивних відповідей при МР РМЗ при застосуванні ЛД [28, 29]. Дослідженню цього явища було присвячено ряд експериментальних робіт [30, 31]. На основі цих даних зроблено висновок, що застосування ЛД є доцільним при резистентних до вільного доксорубіцину пухлинах, що знайшло підтвердження в проведеному нами pilot-study, де виявили ефективність ЛД у пацієнтів з первинним та метастатичним резистентним до доксорубіцину РМЗ [32]. Ці дані послужили основою для детального клінічного дослідження, метою якого було визначення чутливості до ЛД у первинно резистентних до вільного доксорубіцину пухлинах у хворих з МР РМЗ. Основним завданням було визначення, чи впливає заміна вільного доксорубіцину на ЛД на безпосередні результати лікування.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні брали участь 389 хворих з МР РМЗ (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл хворих, які отримували НПХТ, за віком та стадією процесу

Вік хворих, років	Стадія процесу				Усього	
	T ₂ N ₁ M ₀		T ₃ N ₀ M ₀			
	n	%	n	%	n	%
30–39	25	80,6	6	19,4	31	100
40–49	82	89,1	10	10,9	92	100
50–59	136	92,5	11	7,5	147	100
60–69	79	66,4	40	33,6	119	100

Хворих з ІВ T₂N₁M₀ — 322 (82,7%), хворих з ІВ T₃N₀M₀ — 67 (17,3%). Середній вік пацієнток становив 53,85 ± 9,73 року. Середній розмір первинної пухлини (за даними мамографії (ММГ)) до початку лікування 39,93 ± 12,73 мм (від 25 до 75 мм). У хворих репродуктивного віку більша частина пухлин була діаметром > 5 см; у хворих літнього віку такі пухлини становлять 1/3 усіх пухлин ІВ стадії (різниця статистично достовірна; $\chi^2 = 18,22$; $p < 0,01$).

Після 2 курсів НПХТ за схемою САФ проведено контрольну ММГ для визначення регресії первинної пухлини та оцінку відповіді на терапію за допомогою критеріїв RECIST [11, 13, 33, 34]. Прогресування процесу (збільшення розмірів первинної пухлини > 25%) визначено у 7 (1,8%), стабілізацію

(зменшення < 30%) — у 120 (30,8%), часткову регресію (зменшення > 30%) — у 142 (36,5%), повну регресію (пухлина не визначалася) — у 17 (4,4%) пацієнток. В окрему групу (динаміка відсутня) виділено 103 (26,5%) пацієнтки, у яких змін у розмірі пухлини не було (за системою RECIST такі випадки розцінюють як стабілізацію). До групи первинно резистентних до НПХТ за схемою САФ віднесли хворих з прогресуванням, стабілізацією та відсутністю динаміки процесу. Частка первинно-резистентних до Ана-вмісних схем ПХТ становила 230 (59%) від загальної вибірки.

Хворих з відсутністю динаміки поділили на 2 групи методом рандомізації. Основна група — 37 хворих, яким було проведено ще 2 курси НПХТ за схемою САФ із заміною вільного доксорубіцину на ЛД. Контрольна група — 66 хворих, яким продовжено НПХТ проведенням ще 2 курсів САФ (табл. 2). Основна та контрольна групи не мали відмінностей за такими ознаками, як вік ($p > 0,05$), розмір пухлини до початку лікування ($p > 0,05$) та після 2 курсів НПХТ, стадією процесу ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Характеристика хворих основної та контрольної групи

Група	Кількість хворих, n	Вік хворих, років	Розмір пухлини до НПХТ, мм	НПХТ	Стадія процесу ІВ, n (%)	
					T ₂ N ₁ M ₀	T ₃ N ₀ M ₀
Основна	37	53,85 ± 5,3	39,99 ± 12,76	2 САФ	32 (86,5)	5 (13,5)
Контрольна	66	51,33 ± 5,7	43,4 ± 12,78	2 САФ	47 (71,2)	19 (28,8)

Усім 389 хворим проведено оперативне лікування. При патоморфологічному дослідженні визначали гістологічний варіант РМЗ, ураження метастазами лімфатичних вузлів (ЛВ), ступінь диференціації пухлини (табл. 3). Як видно з табл. 3, статистично значимих відмінностей за розподілом за ступенем диференціації пухлини між групами не відзначали ($p > 0,1$ для всіх рангів G). Ступінь лікувального патоморфозу (ЛП) оцінено за Г. Лавніковою (1978).

Таблиця 3

Ступінь диференціації пухлини у пацієнток в основній та контрольній групі

Група	Ступінь диференціації G, n (%)				Усього, n (%)
	1	2	3	Невідомий	
Основна	1 (2,7)	26 (70,3)	6 (16,2)	6 (10,8)	37 (100,0)
Контрольна	2 (3,0)	53 (80,3)	7 (10,6)	3 (6,1)	66 (100,0)

При імуногістохімічному дослідженні визначали рецепторний статус пухлини для встановлення типу РМЗ. При рівні експресії рецепторів естрогенів і прогестерону (ER/PR) < 5% вважали, що ці рецептори відсутні [36]. Експресію Her-2/neu рівня 0 чи 1+ вважали за негативний результат, при 2+ було проведено її визначення також за методом FISH, при рівні експресії 3+ випадок вважали позитивним [37]. Базальний тип РМЗ (тричі негативний) характеризується відсутністю експресії ER/PR та Her-2/neu. Деякі дослідники вважають за потрібне підтвержувати базальний тип визначенням експресії цитокератинів СК 5/6 та СК 5/14 [38, 39], але більшість вважають, що назви «базальний» та «тричі негативний тип» для клінічної практики є синонімами, та

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

не рекомендують визначати рутинно цитокератини [36, 39, 40, 41]. Ми використовували класифікацію PM3, яка включає 4 типи: базальний (Б: ER-, PR-, Her-2/neu-), люмінальний А (Люм А: ER+, PR+, Her-2/neu-), люмінальний В (Люм В: ER+, PR+, Her-2/neu+), Her-2/neu-позитивний (ER-, PR-, Her-2/neu 2+). При повній патоморфологічній регресії пухлини тип PM3 встановити не вдалося. В основній групі Б тип був у 20 (64,5%) хворих, Люм А — у 9 (29,1%), Люм В — у 1 (3,2%), HER-2/neu позитивний — у 1 (3,2%). У контрольній групі відповідно у 27 (42,9%), 21 (33,3%), 7 (11,1%) і 8 (12,7%) пацієнтів (рис. 1). В основній та контрольній групі суттєвих відмінностей за частотою, яка властива тому чи іншому типу PM3, не знайдено ($\chi^2 = 9,33$ при $n^1 = 4$, $p > 0,05$).

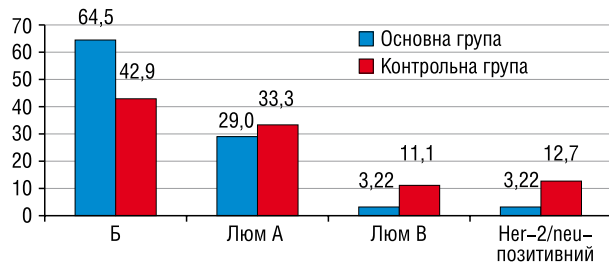


Рис. 1. Розподіл хворих основної та контрольної групи за типом PM3

Математичну обробку результатів для визначення їх достовірності та оцінки статистичної значимості відмінностей у характеристиках груп проводили з використанням критерію Пірсона χ^2 , критерію достовірності t, U-критерію Манна — Уїтні та критерію Фішера ϕ [7, 11, 13, 33].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як зазначалося, після 2 курсів НПХТ усім 389 хворим було проведено контрольну ММГ: середній відсоток гальмування пухлинного росту був $29,13 \pm 26,94$ ($p > 0,1$), що вказує на високу гетерогенність відповіді на НПХТ. Хворим основної та контрольної групи після 2 додаткових курсів НПХТ була проведена доказова ММГ, для оцінки ступеня регресії первинної резистентної пухлини. Як видно з табл. 4, середній розмір пухлини у хворих основної групи після проведеної терапії був меншим, ніж у хворих контрольної групи в 1,6 раза ($p > 0,05$).

Таблиця 4
Ступінь регресії пухлини в основній та контрольній групі

Група	Усього		Ступінь регресії пухлини		
			Середній розмір пухлини, мм		Середній відсоток гальмування
	n	%	до НПХТ	після НПХТ	
Основна	37	100	$39,99 \pm 12,76$	$20,35 \pm 10,15$	$50,25 \pm 20,14$
Контрольна	66	100	$43,40 \pm 12,78$	$33,70 \pm 16,75$	$22,00 \pm 19,99$

Середній відсоток гальмування пухлинного росту в основній групі був вищим; розрахунок за допомогою U-критерію Манна — Уїтні показав, що різниця в ефективності (відсоток гальмування пухлинного росту) застосування ЛД та його вільної форми статистично значима ($U = 308$; $p < 0,001$). Тобто, на гальмування пухлинного росту суттєво впливає форма цитоста-

тика; отримані в основній групі результати не можуть бути пояснені природною дисперсією ознаки.

Проведено оцінку безпосередніх результатів на основі критеріїв системи RECIST (табл. 5). У хворих основної групи не відзначали прогресування пухлинного процесу, тоді як у контрольній групі у 6% мало місце збільшення первинної пухлини $\geq 25\%$ ($p < 0,05$). Відсутність динаміки в основній групі зафіксовано на 24,6% випадків менше, ніж у контрольній ($p < 0,01$). Стабілізацію відзначали в основній групі в 13,5%, у контрольній — у 25,8% ($p > 0,05$). Повну регресію у хворих основної та контрольної групи відзначали з різницею, яка не є статистично значимою ($p > 0,05$).

Таблиця 5

Показники гальмування пухлинного росту на основі критеріїв RECIST в основній та контрольній групі

Група	Кількість хворих, n (%)	Відповідь за критеріями системи RECIST, n (%)				
		П	ВД	С	ЧР	ПР
Основна	37 (100,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	5 (13,5)	30 (81,1)	1 (2,7)
Контрольна	66 (100,0)	4 (6,0)	18 (27,3)	17 (25,8)	26 (39,4)	1 (1,5)

П — прогресування; ВД — відсутність динаміки; С — стабілізація; ЧР — часткова регресія; ПР — повна регресія.

Такий показник як достатній рівень відповіді на терапію складається з показників часткової та повної регресії. Ми визначили частку хворих з достатнім рівнем відповіді: в основній групі цей показник становив 83,8% та перевищував результат, отриманий в контрольній групі, на 42,9% ($p < 0,01$) (рис. 2). Ці результати були порівняні за допомогою критерію Фішера. В основній групі достовірно частіше відзначають достатній рівень відповіді на проведену терапію, ніж у контрольній ($\phi = 4,5$; $p < 0,001$).

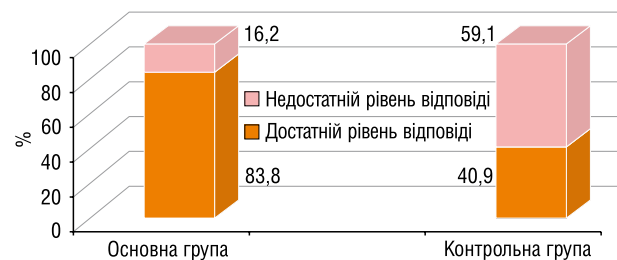


Рис. 2. Розподіл хворих основної та контрольної групи за рівнем відповіді на проведену терапію

Усіх 389 хворих було прооперовано. Перед нами не стояло завдання будь-яким способом збільшити кількість ОЗО. Останніх проведено 69 (17,7%), РМЕ — 320 (82,3%). При плануванні ОЗО враховували критерії, визнані як обов'язкові: розмір первинної пухлини до початку лікування ≤ 40 мм, відсоток гальмування пухлинного росту $\geq 50\%$, розмір первинної пухлини після НПХТ ≤ 20 мм. Усім хворим, яким планували ОЗО, інтраопераційно було проведено експрес-гістологічне дослідження по визначенню пухлинних елементів у краях резекції. Тільки хворим, у яких вдалося досягти «чистих» країв резекції, були виконані ОЗО за умови задовільного косметичного результату [35]. Розподіл за характером проведеного оперативного втручання в групах хворих, які отримували НПХТ з приводу МР PM3, подано в табл. 6. Як видно з табл. 6, основна та контрольна групи відрізняються за частотою прове-

дення ОЗО: в основній групі цей показник достовірно перевищує такий у контрольній (19 та 6% відповідно; $\chi^2 = 5,52$; $p < 0,05$). Частота ОЗО в основній групі була тотожна такий (20,3%) у групі хворих з первинно-чутливими до НПХТ пухлинами.

Таблиця 6
Оперативні втручання в групах хворих з МР РМЗ, які отримували НПХТ

Група	Кількість, n	Об'єм оперативного втручання, n (%)	
		РМЕ	Квадрантектомії
Хворі, які отримали 2 курси НПХТ	286	228 (79,3)	58 (20,3)
Хворі, які отримали > 2 курсів НПХТ:			
основна	37	30 (81,0)	7 (19,0)
контрольна	66	62 (94,0)	4 (6,0)

Після проведеного патоморфологічного дослідження встановили гістологічний варіант та ступінь диференціації пухлини, метастатичне ураження ЛВ, ступінь ЛП за Г. Лавніковою. У 27 (7,0%) з 389 пацієнтів на місці первинної пухлини та ЛВ виявили тотальний фіброз з гіалінозом, що було трактовано як V ступінь ЛП; з них хворих основної групи — 6, контрольної — 1. У 2 хворих контрольної групи на місці первинної пухлини також виявили фіброз з гіалінозом, але у ЛВ виявили поодинокі комплекси пухлинних клітин. Гістологічний варіант пухлини та ступінь диференціації в усіх цих випадках встановити не вдалося. Ступінь ЛП може бути критерієм рівня відповіді на терапію; достатнім рівнем вважають II–III ступінь ЛП. Було проаналізовано досягнення різного ступеня ЛП у первинних пухлинах у хворих, які в рамках нашого дослідження отримували НПХТ (табл. 7).

Таблиця 7
Ступінь ЛП у групах хворих з МР РМЗ, які отримували НПХТ

Група	Ступінь ЛП, n (%)			Усього, n (%)
	0–I	II–III	IV–V	
Хворі, які отримали 2 курси НПХТ	151 (52,8)	87 (30,4)	48 (16,8)	286 (100,0)
Хворі, які отримали > 2 курсів НПХТ:				
основна	11 (29,7)	19 (51,3)	7 (19,0)	37 (100,0)
контрольна	42 (63,6)	19 (28,8)	5 (7,6)	66 (100,0)

Як видно з табл. 7, частка первинно-резистентних випадків після 2 курсів НПХТ, встановлених на основі критерію ЛП, становить 52,8% (151 хвора), що відповідає показнику, визначеному за системою RECIST ($p > 0,05$). При порівнянні показників хворих основної та контрольної групи виявили, що відсутність патоморфологічної регресії пухлини в основній групі відзначають на 33,9% рідше, ніж у контрольній ($p < 0,01$), а ЛП II–III ступеня на 22,5% частіше ($p < 0,05$). Повну патоморфологічну регресію пухлини в основній групі відзначали частіше, ніж у контрольній (19 проти 7,6%; $p > 0,1$), але ця різниця статистично не значима при такій кількості спостережень. Загалом достатній рівень відповіді на терапію частіше був досягнутий у хворих основної групи ($\phi = 2,9$; $p < 0,01$).

На основі імуногістохімічного дослідження розподілили пухлини залежно від типу РМЗ (табл. 8). Отримані результати співпадають з даними літератури [36].

У хворих, у яких була відсутня динаміка після 2 курсів НПХТ (первинно-резистентні випадки), переважає Б тип РМЗ: 54,1% в основній групі та 40,9% у контрольній, що перевищує частоту, характерну для цього типу РМЗ у загальній популяції, на 15,0–28,2% ($p < 0,05$). Це вказує, що Б тип РМЗ у половині випадків є первинно-резистентним до Ана-схем ПХТ.

Таблиця 8

Типи РМЗ у хворих з місцево-розповсюдженим пухлинним процесом, які отримували НПХТ

Група	Тип РМЗ, n (%)					Усього, n (%)
	Б	Люм А	Люм В	Her-2/неу-позитивний	Невідомий	
Хворі, які отримали 2 курси НПХТ	74 (25,9)	124 (43,4)	27 (9,4)	41 (14,3)	20 (7,0)	286 (100,0)
Хворі, які отримали > 2 курсів НПХТ:						
основна	20 (54,1)	9 (24,3)	1 (2,7)	1 (2,7)	6 (16,2)	37 (100,0)
контрольна	27 (40,9)	21 (31,8)	7 (10,6)	8 (12,2)	3 (4,5)	66 (100,0)

У попередніх дослідженнях було встановлено, що ЛП є важливою прогностичною ознакою, показники виживаності залежать від його ступеня при однакових типах РМЗ. Проаналізовано дані про досягнення достатнього ступеня ЛП після НПХТ при різних типах РМЗ (табл. 9).

Таблиця 9

Залежність ступеня ЛП при різних типах РМЗ від проведеної НПХТ

Тип РМЗ	Ступінь ЛП	Група, n (%)		
		Хворі, які отримали 2 курси НПХТ	Хворі, які отримали > 2 курсів НПХТ	
			Основна	Контрольна
Б	0–I	37 (50,0)	7 (40,9)	22 (81,5)
	II–III	28 (37,8)	12 (54,6)	5 (18,5)
	IV–V	9 (12,2)	1 (4,5)	0 (0,0)
	Усього	74 (100,0)	20 (100,0)	27 (100,0)
Люм А	0–I	79 (63,7)	4 (44,4)	12 (57,2)
	II–III	36 (29,0)	5 (55,6)	7 (33,3)
	IV–V	9 (7,3)	0 (0,0)	2 (9,5)
	Усього	124 (100,0)	9 (100,0)	21 (100,0)
Люм В	0–I	13 (48,2)	0 (0,0)	3 (42,9)
	II–III	10 (37,0)	1 (100,0)	4 (57,1)
	IV–V	4 (14,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Усього	27 (100,0)	1 (100,0)	7 (100,0)
Her-2/неу-позитивний	0–I	24 (58,6)	0 (0,0)	5 (62,5)
	II–III	14 (34,1)	1 (100,0)	3 (37,5)
	IV–V	3 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Усього	41 (100,0)	1 (100,0)	8 (100,0)

У хворих основної групи з Б типом РМЗ 0–I ступінь ЛП визначено на 40,6% рідше, ніж у контрольній ($p < 0,01$). II–III ступінь ЛП після 2 курсів НПХТ відзначали у 37,8% пацієнток з первинно-чутливим РМЗ. У хворих, які не мали динаміки після 2 курсів НПХТ та були віднесені до основної групи, досягти достатнього ступеня ЛП вдалося в 54,6%, що на 36,1% перевищує відповідний показник контрольної групи ($p < 0,01$). Таким чином, заміна вільного доксорубіцину на ЛД у хворих з Б типом первинно-резистентного до Ана-вмісних схем РМЗ є ефективною з метою досягнення достатньої патоморфологічної регресії ($\chi^2 = 10,06$; $p < 0,01$). Збільшення кількості однотипних курсів не призводить до покращання безпосередніх результатів лікування пацієнток з Б типом РМЗ ($p > 0,05$).

При Люм А типі (хоча він і асоціюється зі сприятливим прогнозом) досягнення достатнього ступеня ЛП дозволяє підвищити рівень абластики при хірургічних втручаннях, підвищити їх радикалізм, що впливає на перебіг хвороби. Тому збільшення відсотку достатнього ступеня ЛП має, на нашу думку, призвести до покращання віддалених результатів лікування та якості життя пацієнток. Після 2 курсів НПХТ II–III ступінь ЛП при цьому типі РМЗ було досягнуто у 29%. При збільшенні кількості курсів НПХТ із заміною вільного доксорубіцину на ЛД, досягти відповідного ступеня ЛП вдалося в 55,6% ($p > 0,05$), тоді як при проведенні додаткових однотипних курсів — у 33,3% ($p > 0,05$); заміна вільного доксорубіцину на ЛД дозволила отримати достатній ступінь ЛП на 22,3% частіше, ніж без зміни препаратів. Але різниця результатів недостовірна ($\chi^2 = 1,81$); це вказує, що хворим з Люм А типом РМЗ недоцільно збільшувати кількість курсів НПХТ з Ана-вмісними схемами, навіть із заміною вільного доксорубіцину на ЛД. У сучасній літературі вказують, що у випадках, коли необхідно проводити неoad'ювантне лікування хворих з Люм А типом РМЗ, терапію вибору має бути адекватна гормонотерапія [2]. При Люм В типі та Her-2/neu-позитивному типі РМЗ можна вважати за доцільне використовувати ЛД, для покращання безпосередніх результатів лікування у хворих з первинно-резистентним РМЗ.

ВИСНОВКИ

1. Явище первинної медикаментозної резистентності до Ана-вмісних схем НПХТ є поширеним серед хворих з МР РМЗ, показник частоти досягає 59%.
2. Застосування ЛД у хворих з первинно-резистентним МР РМЗ призводить до покращання безпосередніх результатів лікування.
3. Збільшення кількості однотипних курсів НПХТ не призводить до покращання безпосередніх результатів лікування таких хворих.
4. При Люм А типі РМЗ недоцільно проводити НПХТ Ана-вмісними схемами.
5. Подолання первинної медикаментозної резистентності у хворих з МР РМЗ ефективно з допомогою ліпосомальних форм доксорубіцину.

ЛІТЕРАТУРА

1. O'Shaughnessy J, Twelves Ch, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7 (Suppl 6): 4–12.
2. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006; 11 (6): 574–89.
3. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br J Cancer* 2006; 94: 427–35.
4. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24 (12): 1940–9.
5. Семглазов ВФ. Соотношение хирургического и системного лечения РМЖ. *Вопр онкол* 2002; 48 (4/5): 505–7.
6. Штегер Г. Адьювантная, неoadьювантная и паллиативная химиотерапия рака молочной железы. *Onco view* 2006; 2: 10–7.

7. Kim R, Osaki A, Toge T. Current and future roles of neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6 (Suppl 3): 223–32.
8. Maraz R, Boross G, Svebis M, et al. Response rates following neoadjuvant chemotherapy and breast preversing treatment in patient with locally advanced breast cancer. *Magy Seb* 2005; 58 (Suppl 4): 225–32.
9. Hortobagyi GN, Singletary E, Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer / Ed: J Harris / In: Diseases of the breast 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2000: 645–60.
10. Kaufman M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600–8.
11. Sibylle L, von Minckwitz G, Raab G, et al. Surgical Procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: Result of the GEPAR DUO Trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1434–42.
12. Харченко ВП, Рожкова НИ. Маммология. Национальное руководство. Москва: Геотар-Медиа, 2009. 324 с.
13. von Minckwitz G, Kummel Sh, Vogel P, et al. Intensified Neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio Study. *J Nat Cancer Instit* 2008; 100 (8): 552–62.
14. Young RC. Mechanisms to improve chemotherapy effectiveness. *Cancer* 1990; 65 (Suppl 3): 815–22.
15. Chintamani, Singh JP, Mittal MK, et al. Role of p-glycoprotein expression in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer — a prospective clinical study. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 61–9.
16. Kroger N, Achterrath W, Hegewisch-Becker S, et al. Current options in treatment of anthracycline-resistant breast cancer. *Cancer Treatm Rev* 1999; 25: 279–91.
17. Чехун ВФ, Шишова ЮВ. Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухоли. *Онкология* 2000; 2 (1–2): 11–6.
18. Shapiro AB, Fox K, Lee P, et al. Functional intracellular P-glycoprotein. *Int J Cancer* 1998; 76: 857–64.
19. Verube S, Diorio C, Verhoek-Offedahl W, et al. Vitamin D, calcium and mammographic breast densities cancer. *Epidemiol Biomark Prev* 2004; 13 (9): 1466–72.
20. Лигирда ОФ, Галахін КО, Смолянка Пта ітн. Модифікована хіміотерапія хворих на місцево-поширений рак молочної залози. *Онкология* 2007; 9 (3): 208–16.
21. Ижатов МТ, Кулакеев ОК, Мадалиходжаев РС. Модифицированная терапия местно-распространенного рака молочной железы. XI з'їзд онкологів України. Матеріали з'їзду. Київ, 2006: 81.
22. Бондар ГВ, Седаков ІЄ, Шлопов ВГ. Первинно-неоперабельний рак молочної залози. Донецьк: Каштан, 2005. 347 с.
23. Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist* 2003; 8 (Suppl 2): 17–24.
24. Кулик ГИ, Пономарева ОВ, Король ВИ і др. Токсичность и противоопухолевая активность липосомальной лекарственной формы доксорубіцину. *Онкология* 2004; 6 (3): 207–10.
25. Wigler N, O'Brien M, Rosso R, et al. Reduced cardiac toxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (CAELIX/ Doxil) vs doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Poster presented at the 38th Ann Meeting of ASCO, Orlando, Florida, May 18–21, 2002.
26. Harris L, Batist G, Belt R, et al. Liposomal-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 25–36.
27. Possinger K, Krocker J, Fritz J, et al. Primary chemotherapy for LABC with gemcitabine (G) as a prolonged infusion, liposomal doxorubicin (M) and docetaxel: results of a phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 40b.

28. **Srimuninnimit V, Sinlarantana P, Bhothisuwan K, et al.** Phase II study with the combination of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) and cyclophosphamide (CC) in LABC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; **21**: 70a.
29. **Campos S.** Liposomal anthracyclines: adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Oncologist* 2003; **8** (Suppl 2): 10–6.
30. **Шалимов СА, Литвиненко АА, Дудниченко АС и др.** Использование липосомальной формы антибиотиков антрациклинового ряда в лечении экспериментальных форм опухолевых процессов. *Укр хіміотер журн* 2004; **1–2** (19): 65–8.
31. **Dudnichenco AS, Krasnopolsky YuM.** Preparation and pharmacokinetics *in vivo* of liposome-associated anthracyclines and 5-fluorouracil. *Эксперим онкол* 1996; **18** (4): 392–6.
32. **Півнюк ВМ, Тимовська ЮО, Пономарева ОВ та ін.** Використання ліпосомальних форм хіміопрепаратів у хворих на резистентний до доксорубіцину рак молочної залози. *Онкологія* 2007; **9** (2): 120–4.
33. **Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН.** Статистика в науке и бизнесе. Киев: Морион, 2005. 362 с.
34. **Park JOh, Lee SH, Song SYo, et al.** Measuring response in solid tumor: comparison of RECIST and WHO Response criteria. *Jap J Clin Oncol* 2003; **33**: 533–7.
35. **Олійниченко ГП, Захарцева ЛМ, Аникусько НФ и др.** Значение гистологического исследования края резекции ткани при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы. *Онкология* 2008; **10** (4): 443–6.
36. **Spitale A, Mazzola P, Soldini D, et al.** Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol* 2008; **10**: 1093–108.
37. **Клименко СВ, Захарцева ЛМ.** Оценка мутационного статуса гена Her-2/neu в клетках рака молочной железы. *Онкология* 2007; **9** (3): 175–8.
38. **Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, et al.** Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004; **203** (2): 661–71.
39. **Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al.** Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 4429–34.
40. **Kreike B, van Kouwehove M, Horling H, et al.** Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; **9** (5): R65.
41. **Da Silva L, Clarke C, Lakhani SR.** Demystifying basal-like breast carcinomas. *J Clin Pathol* 2007; **60** (12): 1328–32.

PRIMARY DRUG RESISTANCE TO ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS IN PATIENTS WITH LOCALLY DISSEMINATED BREAST CANCER POSSIBILITY ITS OVERCOMING

Yu.O. Timovska, V.M. Pivnyuk, G.P. Oliynichenko, V.F. Chekhun

Summary. *The frequency of primarily resistant to anthracycline antibiotics tumors is assessed in locally disseminated breast cancer patients. Findings are presented dealing with the successful use of liposomal doxorubicin in neoadjuvant polychemotherapy regimens with the view of overcoming primary drug resistance.*

Key Words: breast cancer, drug resistance, anthracycline antibiotics, liposomal form, immediate results.

Адреса для листування:

Тимовська Ю.О.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України