

В.Л. Ганул
 А.В. Ганул
 А.В. Семиволос
 В.Д. Захарычев
 Б.О. Борисюк
 Л.В. Бороров
 О.И. Кобзев
 В.М. Совенко
 А.И. Шевченко

ГУ «Национальный институт
 рака»

Национальная медицинская
 академия последипломного
 образования им. П.Л. Шупика
 МЗ Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого,
 неоадьювантная химиотерапия,
 хирургическое лечение.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IIВ–III СТАДИИ

Резюме. Проведены исследования течения болезни и результатов лечения 264 больных с немелкоклеточным раком легкого IIВ–III стадии. В основной группе (97 пациентов) лечение включало неоадьювантную химиотерапию с последующей операцией, в контрольной (167 пациентов) выполнено самостоятельное хирургическое лечение. Обе группы больных были сопоставимы по демографическим показателям, наличию сопутствующих заболеваний, объему выполненных операций. Не наблюдалось увеличения послеоперационных осложнений и повышения смертности в исследуемой группе. Отмечена тенденция повышения выживаемости больных, получавших неоадьювантную химиотерапию.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) остается наиболее распространенной в мире формой злокачественных новообразований со средним показателем заболеваемости 52,5% в общей структуре злокачественных новообразований и летальности в первый год — 48,7% (в странах ЕС). В Украине общая заболеваемость составляет 38,3% (2007). Немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) регистрируется приблизительно в 80% случаев. При первом обращении у трети больных НМРЛ выявляется III стадия (ст.), что объединяет различные случаи местно-распространенных форм [1]. На сегодня стандартными для НМРЛ IIIA ст. считаются комплексные подходы, которые включают радикальную операцию, химиотерапию (ХТ) и дистанционную радиотерапию. Однако выживаемость больных с распространенными стадиями НМРЛ III (N2) остается достаточно низкой и после радикального лечения, 5-летняя выживаемость не превышает 10–15% [2, 3]. Большое количество клинических исследований в последние десятилетия направлены на изучение действия неоадьювантной ХТ (НХТ) с целью улучшения эффективности лечения распространенной стадии РЛ [4]. Многочисленными рандомизированными исследованиями подтвержден позитивный эффект неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) на основе препаратов платины на выживаемость больных с НМРЛ III ст. [3, 5, 6]. Обоснование использования НХТ перед радикальным местным лечением НМРЛ состоит в том, что доставка химиопрепарата в зону опухоли выполняется через интактные пути кровотока, не поврежденные предшествующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией.

Вместе с тем дискуссионным вопросом является повышение уровня послеоперационных ослож-

нений, связанных с НХТ, да и факт отсрочки операции, особенно при химиорезистентном РЛ [4, 5]. Накопленный опыт последних лет по использованию НПХТ при НМРЛ показывает отсутствие повышения частоты послеоперационных осложнений и летальности по сравнению с самостоятельным хирургическим лечением [7–12]. В то же время считается, что положительный эффект воздействия цитостатиков на отдаленные микрометастазы, возможности ХТ на ранних стадиях заболевания, влияние ее на качество жизни и отдаленные результаты достаточно широко изучаются [13–17].

Эти данные послужили основанием для выполнения нашего исследования, направленного на изучение влияния НПХТ на послеоперационные осложнения, летальность и выживаемость больных с НМРЛ IIВ–III ст. заболевания. В задачи проводимого исследования входило: оценить непосредственные результаты хирургического лечения больных РЛ после НПХТ; оценить ближайшие результаты 1–2-летней выживаемости больных с НМРЛ IIВ–III ст.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены исследования течения болезни и результатов лечения 264 больных с НМРЛ IIВ–III ст., которые находились на лечении за последние 3 года. Для сравнительного анализа все больные были разделены на 2 группы. В контрольную группу включено 167 пациентов, которым выполнены операции; в основную — 97 больных, которым на первом этапе лечения проводили НПХТ, после оценки достигнутого эффекта выполняли операцию. Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

Оперативные вмешательства в радикальном объеме (лоб-, билоб-, пульмонэктомия) выполняли с удалением регионарных лимфатических коллекторов.

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп пациентов		
Характеристика	Контрольная группа (n=167), n (%)	Основная группа (n=97), n (%)
Средний возраст (годы)	59	57
Пол: мужчины	121 (72,5)	78 (80,4)
женщины	46 (27,5)	19 (19,6)
Стадия НМРЛ: IIB	42 (25,2)	29 (29,9)
III A	122 (73,0)	62 (63,9)
III B	3 (1,8)	6 (6,2)
Гистологический тип:		
– плоскоклеточный	122 (73,1)	50 (51,5)
– аденокарцинома	38 (22,7)	38 (39,2)
– железисто- плоскоклеточный	4 (2,4)	3 (3,1)
– железисто- крупноклеточный	–	3 (3,1)
– крупноклеточный	3 (1,8)	2 (2,1)
– гигантоклеточный	–	1 (1,0)

У пациентов основной группы операции выполняли через 3 нед после завершения НПХТ. Объем оперативных вмешательств в исследуемых группах представлен в табл. 2. Как видно из таблицы, не отмечено достоверных отличий ($p > 0,05$) между группами по объему оперативных вмешательств.

Таблица 2

Объем оперативных вмешательств в исследуемых группах

Объем операции	Контрольная группа, n (%)	Основная группа, n (%)
Лобэктомия	51 (30,5)	33 (34,0)
Билобэктомия	20 (12,0)	5 (5,2)
Пулмонэктомия	96 (57,5)	59 (60,8)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных в основной группе был оценен ответ опухоли на проведенную НПХТ. Динамику изменения размеров опухоли, увеличенных лимфоузлов (если они определялись до начала лечения) регистрировали после окончания НПХТ. Оценка эффективности лечения проводили по критериям RECIST, токсичность оценивали по шкале CTC-NCIG. Используемые схемы и режимы НПХТ на основе препаратов платины с препаратами новых поколений показали хорошую эффективность в действии на НМРЛ: объективный клинический эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) зафиксирована у 70,4% пациентов, стабилизация процесса — у 29,6%. Полную регрессию опухоли наблюдали у 5 (5,2%) пациентов (при КТ-обследовании опухоль практически не определялась).

При эффективной НПХТ опухоль и регионарные метастазы уменьшались, что позволило выполнить радикальные вмешательства в случаях, которые до начала лечения считались условно резектабельными; иными словами, проведение НПХТ способствовало повышению операбельности больных. Так, в основной группе из 97 оперированных больных все вмешательства были радикальными. Улучшение операбельности обусловлено эффектом проведенной НПХТ, что согласуется с данными литературы. Согласно нашим данным НПХТ не влияла на пре- и операционные осложнения и летальность больных. Так, частота бронхиальных свищей в контрольной группе составила 6,4%, эмпиемы плевры — 6,4%, в основной

группе — 6,2 и 6,2% соответственно. Послеоперационная летальность в основной группе составила — 2,1%, в контрольной — 2,4%. Наши данные согласуются с данными литературы.

Изучение результатов лечения больных с НМРЛ контрольной и основной групп (медиана продолжительности жизни, 1- и 2-летняя выживаемость) продемонстрировало преимущества проведения НПХТ. Медиана продолжительности жизни в контрольной группе составила 9,4 мес, в случае проведения НПХТ увеличивалась до 14,6 мес ($p < 0,05$). Аналогичная позитивная динамика была и в показателях 1- и 2-летней выживаемости: в контрольной группе — 53,4 и 24,0% соответственно, в основной — 61,5 и 27,5%. Однако статистически достоверной разницы между полученными показателями не было.

НПХТ также повышала абластичность операции, одновременно обеспечивая контроль за прогрессированием процесса. Свидетельством этого является позитивная разница 1-годовой безрецидивной выживаемости в контрольной и основной группах — 48 против 62%.

Согласно результатам исследования гистотип новообразования не влиял на показатели выживаемости радикально оперированных пациентов как в контрольной, так и в основной группе.

Таким образом, на основе проведенного наблюдения использование у больных с НМРЛ IIB–III ст. НПХТ на базе препаратов платины и химиопрепаратов новых поколений оказывает достаточно высокоэффективное действие на первичную опухоль и регионарные метастазы — полная и частичная регрессия опухоли зафиксированы суммарно у 70,4% пациентов. Токсичность использованных химиопрепаратов была достаточно приемлемой, без тяжелых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. НПХТ на базе препаратов платины с гемцитабином или винорелбином, или доцетакселом не влияла на показатели послеоперационных осложнений, послеоперационной летальности, что согласуется с данными других авторов.

2. Предварительные результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у больных, получавших НПХТ, отмечена тенденция к повышению выживаемости.

3. Использование НПХТ на основе препаратов платины и препаратов новых поколений является эффективным методом улучшения непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных с НМРЛ IIB–III ст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mountein CF. Revision in the international system for staging Lung cancer. Chest 1997; 111: 1710–7.
2. Spasova I, Petera J, Hytych V. The role neoadjuvant chemotherapy of stage III non-small cell lung cancer. Neoplasma 2002; 49 (3): 189–96.

3. **Farray D, Mircovich N, Albain KS.** Multimodal therapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23** (14): 3257–69.

4. **Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, et al.** Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) NSCLC. *J Surg Oncol* 1994; **56**: 236–41.

5. **Figlin RA, Piantodos S.** A phase 3 randomized trial of immediate delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; **106**: 310–7.

6. **Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al.** Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery alone in resectable III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; **21**: 1–6.

7. **Eberhardt WE, Albain KS, Pass H, et al.** Induction treatment before surgery non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; **42**: 9–14.

8. **Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, et al.** Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 1105–12.

9. **Glogovsky M, Zmijewski M, Wiodarczyk R, et al.** Morbidity and mortality of pneumonectomy for lung cancer. *Lung cancer* 2005; **49** (2): 60.

10. **Andre F, Grunewald D, Pignon JP, et al.** Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2001; **18**: 2981–9.

11. **Суховерша ОА.** Рак легень IIIA стадії: індивідуалізація лікування та прогнозу. [Автореф дис ... докт мед наук]. Донецьк, 2008. 35 с.

12. **Gralla R, Edelman M, et al.** Evaluating the impact of neoadjuvant chemotherapy and surgery on quality of life (QL) in patients with early stage NSCLC: A prospective analysis of the GINEST. *Lung Cancer* 2005; **49** (Suppl 2): S281.

13. **Sommers E, et al.** Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2005; **49** (Suppl 2): S96.

14. **Gottfried M, Ramlau R, Krzakowski M.** Cisplatin-based three drugs combination (NIP) as induction and adjuvant treatment in locally advanced non-small cell lung cancer: final results. *J Thorac Oncol* 2008; **3** (2): 105–6.

15. **Detterbeck FC, Socinski MA, Gralla RJ.** Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-containing regimens in patients

with early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; **3** (1): 37–45.

16. **Gudbjartsson T, Gyllstedt E, Pikwer A, et al.** Early surgical results after pneumonectomy for non-small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2008; **86** (2): 376–82.

17. **Clamon GH, Parekh KR.** Mortality related to neoadjuvant therapy and surgery for stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008; **9** (4): 213–6.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF NON SMALL CELL LUNG CANCER OF IIB–III STAGE

*V.L. Ganul, A.V. Ganul, A.V. Semivolos,
V.D. Zakharychev, B.O. Borisyuk, L.V. Bororov,
O.I. Kobzev, V.M. Sovenko, A.I. Shevchenko*

Summary. *The results of comparative evaluation of postoperative complications, mortality and survival after radical surgical treatment of 264 patients with non small cell lung cancer (NSCLC) IIB–III stage are presented. The comparison was realized in two groups of patients: survey group (97) — neoadjuvant chemotherapy with subsequent surgery; control group (167) — surgery alone. Both groups were compared by demographic index, concomitant diseases presence, performed surgery volume. There were no increase of postoperative complications and mortality in the survey group. The increase tendency of survival in patients received neoadjuvant chemotherapy was registered.*

Key Words: non small lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, surgery.

Адрес для переписки:

Ганул В.Л.

Київ, ул. Ломоносова, 33/43

ГУ «Национальный институт рака»,

отделение опухолей органов грудной полости

*В.Ф. Чехун
Л.Г. Бучинська
Н.М. Глущенко
Г.І. Соляник
С.П. Сидоренко
Ю.М. Бабич*

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

Ключові слова: система керування базою даних, структура бази даних, геном, протеом, діагностика, терапія.

При проектуванні бази даних (БД) «Особливості функціонального онкогеному» спеціальний акцент зроблено на можливість роботи з нею непрофесійних користувачів персональним комп'ютером. За основу взяті наступні критерії: простота взаємодії користувача з БД; оперативна обробка запитів; захист від помилок та зникнення інформації. Система керування БД (СКБД) виконує функції формування БД, її супроводження в тому числі захист від несанкціонованого доступу, обробки запитів та організації відповідей на них.

Середовищем програмування СКБД є Delphi. Структура БД відповідає стандартам Delphi без залучення інших засобів. Для функціонування системи необхідна операційна платформа Windows і бібліотеки з ресурсів Delphi.

СКБД дозволяє: у будь-який час звертатися до накопиченої інформації і вносити зміни; швидко коригувати розроблені документи як по складу показників, так і по їх значенням; оперативно проводити розрахунки і переглядати їх результати; формувати і видавати проміжні і кінцеві варіанти документів, обмежуючи їх показниками, необхідними для конкретного випадку.

Основним завданням при створенні і використанні БД була розробка єдиної методики збору, обробки, збереження і вибірки (фільтрації) отриманої інформації. Враховувалися наступні принципи створення БД: у межах БД кожен об'єкт є унікальним і має унікальний ідентифікатор; список властивостей об'єкта є універсальним для кожного типу об'єкта; опис ознак, що складають об'єкт, подано в ланцюжковій формі; забезпечення взаємозв'язку між об'єктами.

Робота при створенні електронної БД була розподілена на етапи за ступенем актуальності і послідовності їх виконання, які включали аналіз інформації, розробку структури, програмування, внесення інформації та тестування.

БАЗА ДАНИХ «ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ОНКОГЕНОМУ» ЯК ОСНОВА СУЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2

Резюме. Наведена інформація про систему керування базою даних (СКБД) «Особливості функціонального онкогеному», її структуру та основні властивості. Середовищем програмування СКБД є Delphi без залучення інших засобів. Інформація в базі представлена у вигляді файлів прямого доступу до даних (записів), а також web-сторінок з гіпертекстовими посиланнями.

I. Аналіз інформації. Інформаційна підготовка матеріалів: узагальнення і систематизація теоретичних знань сучасної зарубіжної і вітчизняної наукової літератури, а також результатів власних досліджень співробітників Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Вибір концепції подання інформації.

II. Розробка структури БД. Структура БД включає 4 модулі: **Онкогеном**, **Онкопротеом**, **Діагностика**, **Терапія** (рисунок). Модулі Онкогеном і Онкопротеом включають по одному об'єкту Гени та Протеїни відповідно. Модуль Діагностика включає 3 об'єкти: Діагностика злоякісних новоутворень, Методи лабораторної діагностики, Спадкові форми раку; Модуль Терапія включає 2 об'єкти: Терапія, Засоби терапії.

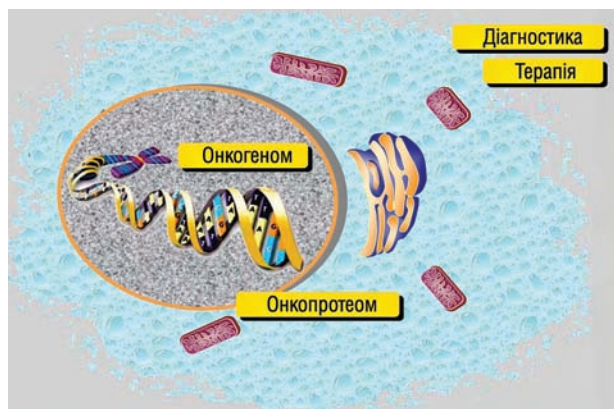


Рисунок. Основні модулі БД

Класифікатори Онкогеном, Онкопротеом, Діагностика і Терапія, які створені на основі класів і підкласів, що включають об'єкти одного і того ж типу були розроблені фахівцями в галузі онкології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Типова структура файла прямого доступа

Запис 1	
Поле 1	– ключ
Поле 2	Ціле
Поле 3	Посилання
.....
Запис 2	
Поле 1	– ключ
Поле 2	Ціле
.....

Текстові файли. Текстовий формат обраний як найбільш компактний для простого і швидкого зчитування і корекції даних. Він використовується у випадках, коли немає необхідності пошуку в тексті і відсутні гіперпосилання на інші джерела. Так, наприклад, у текстовому вигляді представлені зміст і анотації до літературних джерел.

Гіпертекст — документ (текст), що містить гіперпосилання, які відображені безпосередньо у вихідному (первинному) документі можуть бути активовані натисненням на фрагмент тексту або на зображення чи кнопку. Ця процедура забезпечує перехід на частину поточної сторінки чи іншу сторінку. Текстовий матеріал організовано таким чином, що він утворює систему текстових одиниць, які представлені не в лінійній (одновимірній) послідовності, а у вигляді множинності зв'язків та переходів як в межах цього документа, так і на інші лінійні тексти. Це надає можливість переглядати матеріал у будь-якій послідовності. Тобто, гіпертекст — основний формат представлення текстової інформації при наявності переходів на місця всередині тексту або по посиланню на інші джерела. Вміст редагується довільним текстовим редактором із включенням тегів, що відповідають мові HTML 4.0.

Дані, за якими робиться пошук у БД, наведені у вигляді таблиць, де рядки відповідають об'єктам, а стовпці параметрам об'єкта.

Для програмної реалізації зафіксована послідовність полів (колонок) таблиці і визначено тип величин у полях. Кожна таблиця представлена у файлі прямого доступу (табл. 2).

Таблиця 2

Файли прямого доступу у БД

№ п/п	Ідентифікатор	Призначення
Профільні частини БД		
1	OncoGen.ipd	Файл прямого доступу до даних ОНКОГЕНОМ
2	OncoPro.ipd	Файл прямого доступу до даних ОНКОПРОТЕОМ
3	Diagnos.ipd	Файл прямого доступу до даних ДІАГНОСТИКА
4	Terapi.ipd	Файл прямого доступу до даних ТЕРАПІЯ
Джерела даних		
5	TGost	Державні стандарти, нормативні документи
Довідники, книги, статті		
6	TFamile	Дані про авторів
7	TBooks	Параметри джерела (книги, статті)
8	TKeyWord	Ключові слова

Таким чином, розроблена загальна структура та відповідна електронна оболонка БД та її автоматизована система керування, яка надає можливість оперативного доступу до своєчасної

III. Програмування. У програмі реалізовані типові технології побудови БД, включаючи адміністрування, каталогізацію, систематизацію і пошук. Такий підхід забезпечує функціонування трьох типів автоматизованих робочих місць (АРМ), які з'єднані через блок даних: Адміністратор, Каталогізатор, Користувач. **АРМ АДМІНІСТРАТОР** являє собою робоче місце фахівця, який виконує системні операції над БД, що спрямовані на підтримку їх в актуальному стані. **АРМ КАТАЛОГІЗАТОР** являє собою робоче місце працівника, що виконує усі функції по формуванню (поповненню і коригуванню) даних у БД. В умовах локальних обчислювальних мереж (ЛОМ) система, при необхідних налаштуваннях, забезпечує функціонування цього АРМ із будь-якого робочого місця. **АРМ КОРИСТУВАЧ** являє собою робоче місце користувача. Воно призначене для пошуку, перегляду, друку, занесення у файл знайденої користувачем інформації для подальшого використання в розрахункових блоках. В умовах ЛОМ система забезпечує одночасний пошук інформації необмеженою кількістю користувачів.

При написанні програмного коду у модулях щодо генів і їх білкових продуктів була вирішена проблема розробки сталої структури зв'язків між окремими об'єктами. Програмно БД реалізована на файльовій основі. Зв'язок між файлами забезпечує СКБД.

Усі інформаційні масиви в БД укомплектовано набором HTML-файлів, що визначають форму розміщення інформації у відповідних web-полях за наступними назвами: **гени**: локалізація, мРНК/праймери, експресія, ізоформи, білковий продукт; **протеом**: кодуєчий ген, структура білка, експресія, мішені, біологічні властивості; **діагностика**: класифікація TNM, ВООЗ, фенотип, генетичні особливості, алгоритм діагностики, прогностичні маркери; **методи лабораторної діагностики**, зокрема моноклональні антитіла для медико-біологічних досліджень: експресія антигенів, що виявляються цими моноклональними антитілами та сфери використання; **спадкові форми раку**: клініко-морфологічні ознаки, генетичні особливості, спектр асоційованих новоутворень, алгоритм діагностики, прогностичні маркери, профілактика; **терапія**: основні принципи, засоби терапії.

Файлова структура БД являє собою систему, у якій використані файли наступного формату: **Файли прямого доступу**. Згідно з правилами формування типів даних в Delphi типова структура файла прямого (індексно-послідовного) доступу має такий вигляд (табл. 1.).

Така структура файлу дозволяє визначити всі поля для об'єкта-запису по заданому ключу. Файли прямого доступу використовуються в програмі для пошуку і вибірки необхідних локальних параметрів.

ОБМЕН ОПЫТОМ

і важливої інформації користувачам, а також забезпечує можливість підготовки інформаційних і довідкових матеріалів у галузі медико-біологічних досліджень. Розроблена система БД призначена для збору, збереження, модифікації інформації та пошуку відповідей на запити користувачів. Вона може використовуватися як сучасна комп'ютерна технологія для інформаційного обслуговування та автоматизації наукових досліджень. На сьогодні БД функціонує в ЛОМ інституту, але може працювати при необхідних налаштуваннях і на автономних персональних комп'ютерах типу IBM PC у середовищі Windows 95.../NT/XP.

Система БД продовжує розвиватися, проводиться робота по удосконаленню структури об'єктів відповідно до сучасних вимог користувачів, створюється довідкова система (допомога), а також велика увага приділяється ергономіці, а саме забезпеченню продуктивності роботи користувача з інтерфейсом.

Робота виконана при підтримці гранта НАН України «Особливості функціонування онкогеному» П-01-02, № реєстр. 0102U003228.

DATABASE «FEATURES OF FUNCTIONAL ONCOGENOMICS» AS THE FOUNDATION OF MODERN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER. REPORT 2

V.F. Chekhun, L.G. Buchynska, N.M. Glushchenko, G.I. Solyanik, S.P. Sidorenko, Yu.M. Babich

Summary. *The structure, basic properties and management of database «Features of functional oncogenomics» are described. The structure of database corresponds to the standards of programming language Delphi without using other methods. Information in database is presented in a form of the both direct files (records) and web pages with hypertext link.*

Key Words: Database management system (DBMS), database structure, genome, proteome, diagnostics, therapy.

Адреса для листування:

Чехун В.Ф.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

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

Я.В. Шпарик

Львівський державний
онкологічний регіональний
лікувально-діагностичний
центр, Львів, Україна

ГОРМОНОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: АКЦЕНТ НА СТЕРОЇДНІ ІНГІБІТОРИ АРОМАТАЗИ

Ключові слова: рак молочної залози, гормонотерапія, інгібітори ароматази, ексеместан (Аромазин), ефективність.

Резюме. Проаналізовано результати рандомізованих міжнародних досліджень щодо ефективності паліативної, неад'ювантної та ад'ювантної гормонотерапії хворих на рак молочної залози (зокрема застосування ексеместану (Аромазину)).

Історія гормонотерапії (ГТ) хворих на рак молочної залози (РМЗ) має вже понад 100 років, упродовж яких для лікування цього захворювання застосовували різні хірургічні втручання на ендокринних органах (видалення яєчників, гіпофіза, навіть операції на гіпоталамусі), а також гормональні засоби (естрогени, андрогени, прогестини). Ці методи лікування були відкриті емпірично і застосовувалися задовго до того, як були з'ясовані механізми їх дії. Такі механізми (зокрема роль естрогенових та прогестероно-вих рецепторів) були відкриті у другій половині ХХ ст., що дало можливість запровадження лікарського засобу нового типу — блокатора рецепторів статевих стероїдних гормонів тамоксифену (ТАМ). Цей препарат широко застосовують від середини 1970-х років, він продемонстрував свою ефективність як у паліативній, так і в ад'ювантній і неад'ювантній ГТ РМЗ. ТАМ має значно менше побічних ефектів порівняно із засобами, які застосовувалися раніше (згадані вже естрогени, андрогени, прогестини). Проте наприкінці 1990-х років деякі побічні ефекти ТАМ (зокрема підвищення ризику розвитку пухлин матки, тромбози), а також пошуки ефективніших засобів призвели до того, що в лабораторіях кількох відомих фармацевтичних компаній синтезували нове покоління засобів ГТ РМЗ. Ці засоби блокують активність ферменту ароматази, що відповідає за синтез естрогенів з андрогенів у жінок у постменопаузальний період. Ще за кілька десятиліть до того був відомий препарат (аміноглютетимід), який серед інших своїх фармакологічних ефектів

мав і таку дію. Але його виражена токсичність (унаслідок дуже високого блокування синтезу стероїдних гормонів — не лише естрогенів, але й кортикостероїдів) перешкождала широкому запровадженню цієї групи лікарських препаратів у клінічну практику. Врешті-решт унаслідок зусиль різних фармацевтичних компаній у широку клінічну практику запроваджено третє покоління інгібіторів ароматази (ІА) — летрозол (Femara®, Novartis), анастрозол (Arimidex®, AstraZeneca), ексеместан (Aromasin®, Pfizer).

Загалом можна констатувати, що ці засоби мають приблизно однакову ефективність, хоча відомі і відмінності між ними. Зокрема, вони відрізняються за хімічною структурою — перших два ІА (летрозол і анастрозол) є так званими нестероїдними (не мають хімічних аналогій зі стероїдами), а ексеместан стероїдним (схожий за хімічною структурою на стероїдні гормони, наприклад андрогени). Як наслідок — ексеместан пригнічує каталітичний центр ароматази незворотно, тоді як після припинення дії нестероїдних інгібіторів активність ароматази відновлюється. Звідси надія клініцистів на те, що ці відмінності можуть мати певне клінічне значення.

Упродовж останнього десятиліття ефективність Аромазину вивчали в багатьох великих міжнародних дослідженнях, результати яких опубліковано у провідних медичних журналах світу. Аналіз цих досліджень свідчить, що нині Аромазин є препаратом, який безпечно та ефективно можна застосовувати у різних категорій хворих на РМЗ.

Друга лінія паліативної ГТ. У 1990-х роках стандартом ГТ у хворих, які отримували ТАМ,

Таблиця 1

ІА проти мегестролу ацетату (МА): підсумок

Показник	Anastrozole (AN) 1 мг vs MA		Letrozole (LET) 2,5 мг vs MA		Exemestane (EXE) 25 мг vs MA
	Дослідження 1 [15]	Дослідження 2 [16]	Дослідження 3 [17]	Дослідження 4 [18]	Дослідження [1]
Кількість пацієнтів, n	135 vs 125	128 vs 128	174 vs 189	199 vs 201	366 vs 403
CR + PR ¹ , %	AN = MA	AN = MA	LET > MA	LET = MA	EXE = MA
Тривалість ефекту	NR	NR	LET > MA	LET = MA	EXE > MA
TTP ² , міс	AN = MA	AN = MA	LET = MA	LET = MA	EXE > MA
TTF ² , міс	AN = MA	AN = MA	LET > MA	LET = MA	EXE > MA
Загальна виживаність	AN = MA	AN = MA	LET = MA	LET = MA	EXE > MA

¹CR = повна регресія (complete response), PR = часткова регресія (partial response); ²TTP = час до прогресування (time to tumor progression), TTF = час до припинення лікування (time to treatment failure).

були прогестини (зокрема МА). Тому перші рандомізовані дослідження ефективності ІА стосувалися саме порівняння з цими засобами. У 2000 р. опубліковані результати міжнародного дослідження, в якому проаналізовано результати лікування майже 800 хворих (приблизно порівну в обох групах). З'ясувалося, що безпосередній ефект Аромазину був вищим, ніж мегестролу (15,0 проти 12,4%). Дуже важливою була статистично достовірна різниця показників медіани загальної виживаності — у групі Аромазину вона не була досягнута, а в групі мегестролу становила 123,4 тиж (р = 0,039) (рис. 1). Так само достовірною була різниця показників медіани тривалості ефекту (повної чи часткової регресії, а також стабілізації ≥ 24 тиж; 60,1 проти 49,1 тиж; р = 0,025), часу до прогресування (20,3 проти 16,6 тиж; р = 0,037) і часу до припинення лікування з причини як прогресування, так і ускладнень (16,3 проти 15,7 тиж; р = 0,042). Обидва медикаменти відносно добре переносилися, однак серйозні побічні ефекти (III і IV ступінь) частіше траплялися в групі мегестролу (17,1 проти 7,6%; р = 0,001) [1]. Слід зазначити, що підсумковий аналіз порівняння ІА проти мегестролу у другій лінії ГТ демонструє, що Аромазин за більшістю клінічних показників має відчутні переваги (табл. 1) [2].

Дуже важливими щодо ГТ другої лінії у хворих на РМЗ для клініцистів є результати дослідження EFECT (Evaluation of Faslodex versus Exemestane Clinical Trial), які опубліковано 2008 р. У цьому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчалися підходи до лікування пацієнток, у яких прогресування хвороби виникло на тлі прийому нестероїдних ІА (причому майже 60% з них, крім того, отримували й інші типи ГТ, зокрема ТАМ). Проаналізовано майже 700 хворих. Ефект Аромазину порівнювався з ефектом «чистого» антиестрогена фульвестранту, який нині є одним з визнаних стандартів лікування прогресуючого на тлі ГТ РМЗ. Медіана часу до прогресування в обох групах становила 3,7 міс. Безпосередня ефективність і переносимість також були однаковими [3].

Перша лінія паліативної ГТ. Логічним було після успішного застосування Аромазину у другій лінії паліативної ГТ (після ТАМ) порівняти його з ТАМ як першу лінію гормонального лікування метастатичного РМЗ. Таке дослідження проводилося під егідою авторитетної EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). У ньому брали участь і українські онкологи (в одному з центрів залучено 4 хворих). Усього лікували 371 пацієнтку у 79 дослідницьких центрах світу. Загальний ефект лікування був кращим у групі Аромазину (46 проти 31%; р = 0,005). Медіана часу до прогресування була тривалішою в групі Аромазину (9,9 проти 5,8 міс; р = 0,028), що було особливо помітним на ранніх етапах лікування [4]. Порівняння з іншими

ІА за даними рандомізованих досліджень подано в табл. 2 [2].

Таблиця 2

Показник	ІА у першій лінії ГТ хворих на РМЗ			
	ІА проти ТАМ			
	AN vs TAM [19]	AN vs TAM [20]	LET vs TAM [21]	EXE vs TAM [4]
Кількість хворих, п	171 vs 182	340 vs 328	458 vs 458	182 vs 189
Загальний ефект, %	21 vs 17	33 vs 33	32 vs 21*	46 vs 31*
Клінічна користь, %	59 vs 46*	56 vs 56	49 vs 38*	56 vs 42
Медіана ТТР, міс	11,1 vs 5,6*	8,2 vs 8,3	9,4 vs 6,0*	9,9 vs 5,8
Медіана ТТФ, міс	7,6 vs 5,4	6,0 vs 6,0	9,0 vs 5,7*	—

*Різниця статистично достовірна.

Неоад'ювантна ГТ. Цікавим для клініцистів, але порівняно мало вивченим є розділ неоад'ювантної ГТ. Більшість проведених дотепер клінічних досліджень порівняно невеликі за обсягом і їх висновки ще не стали основою для беззаперечних клінічних рекомендацій (зокрема щодо тривалості такого лікування). Зрозуміло, що якщо Аромазин ефективніший від ТАМ у різних категоріях хворих на РМЗ, то цього ж можна чекати і при неоад'ювантній ГТ.

На конференції ASCO (American Society of Clinical Oncology) у 2009 р. японські клініцисти повідомили про результати неоад'ювантної ГТ при II–IIIА стадії РМЗ. Вони виходили зі встановленого раніше факту, що така терапія тривалістю 24 тиж ефективніша, ніж 8- чи 16-тижнева. Якщо лікування упродовж 16 тиж було ефективним (або принаймні досягалася стабілізація), то лікування продовжували до 24 тиж. Із 116 пацієнток 109 отримали повний курс 24-тижневої терапії. Загальна ефективність сягала 53%. На початку лікування 14 хворих потребували проведення мастектомії, тоді як після ГТ така необхідність залишилася лише для 5 хворих [5]. У подібному дослідженні італійських онкологів (у нього включали лише жінок віком старше 70 років) 117 пацієнток отримували 24-тижневу терапію Аромaziном. Об'єктивний ефект становив 69,6%. У хворих, у яких спостерігали ефект, медіана розміру пухлини зменшилася від 4,81 до 2,12 см. Із 40 пацієнток, яким на початку лікування планувалася мастектомія, необхідність у такій обширній операції збереглася лише в 35 [6].

Ад'ювантна ГТ (після ТАМ). Як відомо, упродовж понад 20 років стандартом ГТ при РМЗ був ТАМ, причому вже понад 10 років як чітко з'ясовано, що тривалість такого лікування повинна сягати 5 років. Спроби поліпшити результати лікування продовженням його тривалості були невдалими — навпаки, 10-річне лікування виявилось гіршим за результатами, ніж 5-річне. Тому ще в середині 1990-х років почали вивчати так звану продовжену ад'ювантну ГТ, коли після 5 років застосування ТАМ його змінювали на ІА.

Про перший значний успіх повідомили канадські онкологи ще в 2003 р. (дослідження MA.17), коли з'ясувалося, що додаткова 5-річна терапія летрозолом після 5-річного застосування TAM поліпшувала віддалені результати. Слід зауважити, що відома американська група онкологів NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) проводила дослідження B-33, яке аналогічне за дизайном до MA.17, але після 5-річної терапії TAM планувалося проводити 5-річну терапію Аромасином. Дослідження B-33 розпочалося у 2001 р., а наприкінці 2003 р., коли повідомили результати дослідження MA.17, американські онкологи з етичних мотивів перевели всіх хворих, які отримували плацебо, на лікування Аромасином. Але навіть у такому нетривалому порівнянні Аромасину і плацебо з'ясувалося, що безрецидивна виживаність у групі Аромасину мала чітку тенденцію до поліпшення [9]. Висновки дослідження MA.17 стали основою для широкого застосування концепції «switch» (змінної) терапії, коли застосування TAM обмежують 2–3 роками, а потім пропонують застосувати ІА упродовж такого ж часу. Однією з перших про успіх у цьому напрямку повідомила група IES (Intergroup Exemestane Study) у найавторитетнішому з медичних часописів світу «The New England Journal of Medicine» у 2004 р. Аналізувалися результати лікування майже 5 тис. хворих (медіана спостереження — 30,6 міс). За цей час прогресування або смерть спостерігали у 183 хворих з групи Аромасину і у 266 — з групи TAM, у тому числі контралатеральний РМЗ розвинувся у 20 і 9 пацієнток відповідно. Таким чином, ризик прогресування захворювання при зміні TAM на Аромасин зменшувався на 32% [7]. Результати спостереження за пацієнтками упродовж 55,7 міс опубліковані в іншому авторитетному медичному журналі «Lancet» у 2007 р. У групі Аромасину спостерігалось достовірно менше випадків прогресування чи смертей — 354 проти 455 у групі TAM ($p = 0,0001$). У групі Аромасину померло менше хворих — 222 проти 261 ($p = 0,08$). Таким чином було підтверджено попередні позитивні результати (рис. 2) [8].

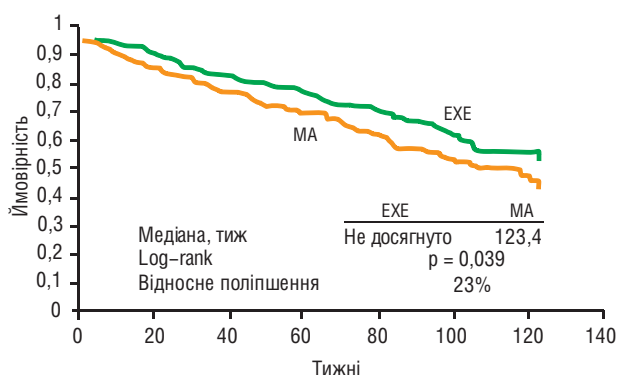


Рис. 1. Аромазин (EXE) проти мегестролу (МА): поліпшення загальної виживаності [1]

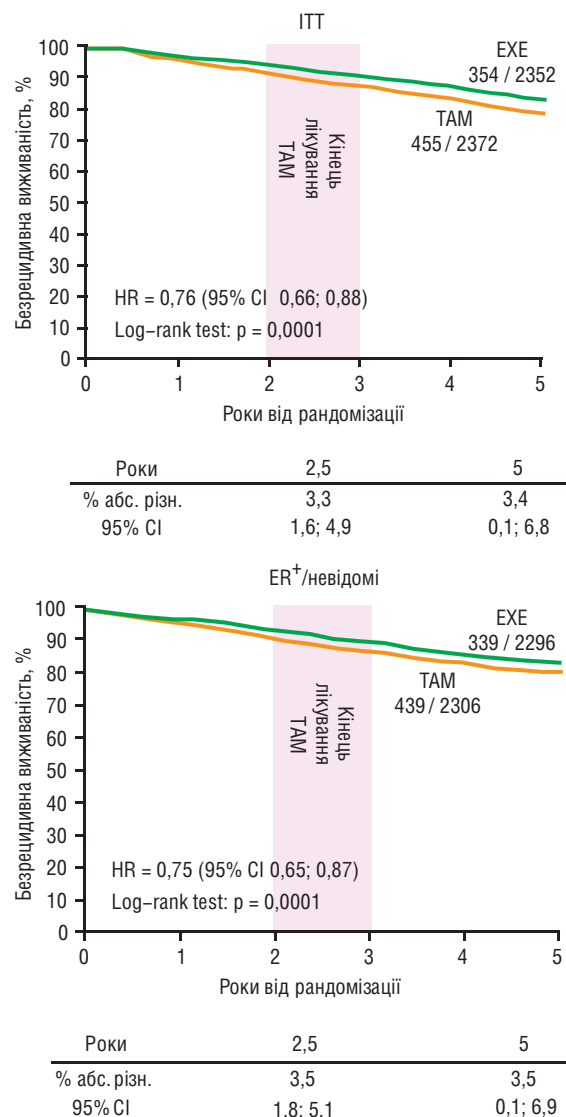


Рис. 2. Дослідження IES (Intergroup Exemestane Study) (через 55,7 міс): безрецидивна виживаність [8]

Примітки: ITT — з наміром лікування (intent to treat); ER⁺ — позитивні рецептори естрогенів (estrogen receptor-positive); HR — коефіцієнт ризику (hazard ratio); CI — довірчий інтервал (confidence interval).

Перспективною ділянкою досліджень є ефективність послідовного застосування Аромасину (2–3 роки) на початковому етапі ад'ювантної ГТ, а вже потім TAM (ще 3–2 роки). Це дає можливість максимально вплинути на ту значну частину рецидивів, пік яких припадає на 2-й рік після оперативного втручання.

Ад'ювантна ГТ (замість TAM). У грудні 2008 р. на авторитетній конференції з РМЗ у Сан-Антоніо (США) повідомлені перші результати дослідження TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter), у якому порівнювали ефект 5-річної ад'ювантної терапії TAM або Аромасином. Результати аналогічних порівняльних досліджень щодо летрозолу і аримідексу публікувалися раніше. У TEAM проаналізовано результати спостереження упродовж 2,75 року за понад 10 тис. пацієнток (це найбільше на сьогодні дослідження, в якому порівнювали ІА з TAM). Слід

зауважити, що дослідження розпочалося у 2001 р., коли ще не були відомі результати IES. Тому у 2004 р., коли з'ясувалося, що для поліпшення результатів лікування через 2–3 роки ад'ювантної терапії ТАМ слід переходити на Аромазин, дизайн дослідження ТЕАМ з етичних мотивів було змінено і 750 хворих після початкової терапії ТАМ почали отримувати Аромазин. Це ускладнило аналіз результатів, але не завадило показати, що терапія Аромaziном знижує відносний ризик прогресування на 11%, а час до розвитку віддалених метастазів є тривалішим на 19% порівняно з групою ТАМ. Цікавою з клінічної точки зору була гіпотеза, що Аромазин ефективніший від ТАМ у хворих з негативними прогестероновими рецепторами. Вона не підтвердилася (так само як і для летрозолу, але на відміну від аримідексу), але потребує поглибленого аналізу. Разом з тим беззаперечним є те, що відсутність рецепторів до прогестерону є несприятливим прогностичним фактором [10]. На цьогорічній конференції в Сан-Антоніо будуть повідомлені результати 5-річного аналізу спостереження за хворими.

Вплив на кісткову тканину. Як правило, кожен наступний препарат для лікування злоякісних пухлин є ефективнішим від попередніх. Нерідко поряд з вищою ефективністю нижчою є токсичність нових засобів. Загалом це спостереження справедливе при порівнянні ТАМ з ІА. Про вищу ефективність свідчить чимало клінічних досліджень, у яких брало участь десятки тисяч хворих на РМЗ. Проте клініцистів турбують деякі несприятливі ефекти, які супроводжують лікування усіма ІА, у тому числі Аромaziном. Серед цих ефектів найбільше уваги приділяють впливу на мінеральну щільність кісток. Порівняно з плацебо Аромазин сприяв суттєвішій втраті мінеральної щільності кісток, але негативні зміни зменшуються після припинення лікування [11]. У рамках згаданого раніше дослідження ТЕАМ грецькі онкологи з'ясували, що вже через 6 міс лікування Аромaziном мінеральна щільність хребців знижується на 2,6%, а згодом ще на 0,2% за наступних 6 міс. ТАМ, навпаки, сприяє підвищенню цього важливого показника — на 0,5% упродовж перших 6 міс лікування, а згодом залишається на цьому рівні [12]. Зрозуміло, що головною небезпекою зміни цього показника є підвищення ризику переломів кісток, що справді підтверджено для хворих, які лікуються ІА. На щастя, онкологам уже відомі засоби, які можуть запобігти цьому ускладненню. Це бісфосфонати (зокрема золедроновна кислота). Емпірично рекомендують застосовувати цей препарат кожні 6 міс і при лікуванні Аромaziном. На черзі клінічні дослідження в цьому напрямку.

Вплив на ліпіди крові. У багатьох дослідженнях з'ясовано, що нестероїдні ІА мають несприятливий вплив на лабораторні і клінічні показники, які стосуються ліпідів крові. Висловлюються побоювання щодо обмеження можливостей застосування медикаментів цього типу в деяких

груп хворих. У рамках кількох досліджень, де порівнювалася клінічна ефективність ТАМ та Аромазину, проводився аналіз впливу цих препаратів на ліпіди крові. Суттєвих негативних ефектів не виявлено [13, 14].

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, Аромазин є високоефективним засобом для паліативної та ад'ювантної ГТ хворих на РМЗ. Позитивна дія цього засобу доведена в багатьох клінічних, у тому числі великих міжнародних рандомізованих дослідженнях, у які залучено понад 20 тис. пацієнтів.

2. Переносимість Аромазину дуже хороша, хоча слід звернути увагу на ймовірність негативної дії на кісткову тканину і підвищення ризику переломів кісток.

3. На черзі дослідження ефективності комбінацій Аромазину з іншими засобами, які б підвищували його ефективність. Це стосується перш за все деяких препаратів цілеспрямованої молекулярної дії, які, як сподіваються, можуть продовжити тривалість ефекту ГТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, *et al.* Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 1399–411.
2. Deeks ED, Scott LJ. Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs* 2009; **69** (7): 889–918.
3. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, *et al.* Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1664–70.
4. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, *et al.* Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4883–90.
5. Sato N, Masuda N, Saji S, *et al.* Neoadjuvant exemestane for 24 weeks in postmenopausal women with hormone receptor positive stage II or IIIA breast cancer (JFMC34-0601). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 15s (suppl; abstr 591).
6. Mustacchi G, Mansutti M, Sacco C, *et al.* Neo-adjuvant exemestane in elderly patients with breast cancer: a phase II, multicentre, open-label, Italian study. *Ann Oncol* 2009; **20** (4): 655–9.
7. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, *et al.* Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; **350** (11): 1081–92.
8. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **369** (9561): 559–70.
9. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, *et al.* Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; **26** (12): 1965–71.
10. Bartlett JMS, Brookes CL, Billingham LJ, *et al.* A prospectively planned pathology study within the TEAM trial

confirms that progesterone receptor expression is prognostic but is not predictive for differential response to exemestane versus tamoxifen. 2008 San Antonio Breast Cancer Symposium. December, 2008.

11. **Geisler J, Lønning PE, Krag LE, et al.** Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006; **42** (17): 2968–75.

12. **Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al.** Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol* 2009; **20**: 1203–9.

13. **Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, et al.** The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, «Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients». *Ann Oncol* 2004; **15** (2): 211–7.

14. **Markopoulos C, Polychronis A, Dafni U, et al.** Lipid changes in breast cancer patients on exemestane treatment: final results of the TEAM Greek substudy. *Ann Oncol* 2009; **20** (1): 49–55.

15. **Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al.** Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; **16** (2): 453–61.

16. **Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al.** Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001; **19** (14): 3357–66.

17. **Jonat W, Howell A, Blomqvist C, et al.** A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; **32A** (3): 393–5.

18. **Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, et al.** A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer* 1997; **79** (4): 730–9.

19. **Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al.** Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; **18** (22): 3758–67.

20. **Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, et al.** Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; **18** (22): 3748–57.

21. **Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Yan, et al.** Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; **21** (11): 2101–9.

HORMONOTHERAPY OF PATIENTS WITH BREAST CANCER: ACCENT ON STEROIDAL AROMATASE INHIBITORS.

Ya. V. Shparyk

Summary. *The lecture presents the data of randomized international studies concerning palliative, neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy of patients with breast cancer (in particular with application of exemestane (Aromasine)).*

Key Words: breast cancer, hormone therapy, steroidal aromatase inhibitors, exemestane (Aromasine), effectiveness.

Адреса для листування:

Шпарик Я.В.

79031, Львів, вул. Гашека, 2А

Львівський державний онкологічний

регіональний лікувально-діагностичний центр

E-mail: yshparyk@ukr.net

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®

Для лікування мастопатії, мастодинії та ПМС

Біль у молочних залозах, дратівливість, зміни настрою

- ✧ Відновлює гормональний баланс
- ✧ Усуває біль та напруження у молочних залозах
- ✧ Не містить гормонів
- ✧ Входить до стандартів лікування мастопатії

Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004



Р. п. № UA/6239/02/01 від 15.08.08
Р. п. № UA/6239/01/01 від 16.04.07
Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією!
Зберігати в недоступному для дітей місці.
Реклама лікарського засобу.

Ніжна турбота про Ваші груди



BIONORICA®
The **phytoneering** company

Представництво компанії «Біонорика АГ» (Німеччина) в Україні:
м. Київ, вул. Мініна, 9, офісний поверх, окремий вхід
Тел.: (044) 296-22-03/-04/-05; факс: (044) 451-83-09
E-mail: office@bionorica.com.ua

Л.Н. Корицкая

Отделение биотехнических
проблем диагностики
Института проблем
криобиологии и криомедицины
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: молочная
железа, мастопатия,
фиброаденоматоз,
гиперпролактинемия, лечение,
рак молочной железы,
вторичная профилактика,
Мастодинон.

МАСТОДИНОН: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ С ЦЕЛЮ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, ВКЛЮЧАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Резюме. Проанализированные данные, обосновывающие применение препарата Мастодинон («Бионорика АГ», Германия) при лечении пациенток с гиперплазиями (фиброаденоматозом) молочных желез. Рассмотрены результаты применения препарата в клинической практике. Показаны эффективность и безопасность лечения Мастодиномом независимо от возраста пациенток, в том числе при гинекологических заболеваниях (включая миому матки), климактерических нарушениях, при масталгии, связанной с приемом гормональных контрацептивов, при хронической неспецифической патологии гепатобилиарной системы.

Данные литературы свидетельствуют о неуклонном росте практически во всех странах, включая Украину, частоты заболевания молочных желез (МЖ). Одна из наиболее многочисленных групп таких заболеваний — фиброаденоматоз (ФАМ) МЖ. В настоящее время не вызывает сомнений утверждение, что наличие ФАМ является наиболее значимым фактором риска развития рака МЖ (РМЖ) [1, 2, 21]. То есть, все больше женщин оказывается в числе лиц, имеющих повышенный риск заболевания РМЖ. Таким образом, успешное лечение больных ФАМ МЖ, являясь вторичной профилактикой РМЖ, предполагает снижение заболеваемости РМЖ. А это является одной из наиболее актуальных задач клинической онкологии, поскольку, несмотря на постоянное совершенствование специальных методов лечения при РМЖ, 5-летняя выживаемость остается недостаточно высокой.

Анализ результатов научных исследований, проведенных к 70-м годам XX ст., позволил выделить различные патогенетические формы ФАМ МЖ, что обусловило разработку соответствующих схем лечения и существенно повысило эффективность последнего [1, 3–5]. Возможности дальнейшего повышения эффективности лечения сопряжены с уточнением роли патогенетических факторов, механизмов реализации их действия и поиском лекарственных средств, наиболее адекватно воздействующих на патогенез заболевания.

Еще на ранних этапах изучения ФАМ МЖ отмечали связь между развитием доброкачественных за-

болеваний МЖ и повышением уровня полипептидного гормона — пролактина (Прл). Акцент на роли Прл в этиопатогенезе ФАМ МЖ обусловлен физиологической ролью этого гормона в процессах жизнедеятельности ткани МЖ.

Основной формой Прл является молекула, состоящая из 199 аминокислот, с молекулярной массой 23 кДа, обладающая высокой рецептор-связывающей и биологической активностью. Ген Прл, состоящий из 5 экзонов и 4 интронов, расположен в 6-й хромосоме, имеет единое происхождение и сходную структуру с геном гормона роста [6, 7], подвержен посттранскрипционным и посттрансляционным модификациям, в результате которых появляются разнообразные формы Прл [8].

Важно отметить, что преобладание той или иной формы гормона при сходном содержании общего иммунореактивного Прл в сыворотке крови объясняет нередкое несоответствие уровня Прл клиническим проявлениям у больных с галактореей и нарушениями менструального цикла. Клиника гиперпролактинемии (ГП), однако, зависит не только от строения молекул гормона, но и от особенностей его синтеза и секреции. В организме существует множество клеток, синтезирующих Прл. В основном он синтезируется в ацидофильных клетках (пролактотрофы) передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29% всего клеточного состава аденогипофиза и концентрируются главным образом в его задне-латеральной области [9]. В гипофизе существу-

ют маммосоматотрофы, промежуточные клетки, которые в присутствии эстрогенов дифференцируются в лактотрофы. Эти предшественники еще до превращения в лактотрофы также могут вырабатывать Прл [6]. Выявлено, что существуют разные группы лактотрофов: дофамин (ДА) — зависимые лактотрофы и лактотрофы, более чувствительные к тиреотропин-рилизинг-фактору [10]. Получены данные о Прл-секретирующей способности клеток плаценты, эндометрия в лютеиновой фазе и миометрия, шишковидной железы, МЖ, Т-лимфоцитов, эпителиоцитов тонкого кишечника, клеток рака легкого и почек [11]. Время полужизни гормона в плазме крови — 30–40 мин. Однако его биологический эффект сохраняется значительно дольше, так как гормон надежно связывается с лактогенными рецепторами; время полужизни связанного Прл составляет 2 дня. Поэтому биологическая активность Прл определяется не только его количеством, но и состоянием рецепторов в органах-мишенях [11].

Секреция Прл находится под контролем ряда гормонов и иных физиологически активных веществ. Многочисленные исследования показали, что лактотрофы обладают высокой спонтанной секреторной активностью, поэтому они постоянно находятся под влиянием гипоталамуса, который вырабатывает различные ингибирующие факторы, основной из которых — ДА, оказывающий прямое воздействие на гипофизарные лактотрофы [12]. Вырабатываясь в области срединного возвышения, ДА по нейронам тубероинфундибулярной системы поступает через портальную систему к лактотрофам аденогипофиза, где связывается с D_2 -рецепторами, расположенными на мембранах лактотрофов и представленными двумя изоформами [13]. Взаимодействуя с каждой из изоформ рецепторов, ДА вызывает подавление активности аденилатциклазы с последующим снижением уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, уменьшение транспорта кальция через кальциевые каналы, нарушение метаболизма фосфоинозиотида и, следовательно, снижение секреции Прл [14]. При уменьшении количества D_2 -рецепторов на поверхности клеточной мембраны нарушается подавление синтеза Прл и возникает гиперпролактинное состояние. ДА — не единственный ингибитор секреции пролактина. Некоторые исследователи считают, что ДА тормозит примерно $\frac{2}{3}$ секретируемого Прл, оставшуюся часть блокируют другие нейротрансмиттеры. Рядом исследователей выявлено, что глюкокортикоиды также подавляют секрецию Прл, в том числе негипофизарного. Однако влияние всех этих веществ на секрецию Прл существенно меньше, чем у ДА. Так как секреция Прл мультифакторна, существуют также и различные гормоны и нейротрансмиттеры, которые ее стимулируют. Среди них тиреотропин-рилизинг-

гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон, серотонин, эндогенные опиоиды, гистамин, окситоцин, ангиотензин и др. [14]. К стимуляторам секреции Прл, в том числе и негипофизарной (в частности децидуального Прл), относят также инсулин [15]. Тиреоидные гормоны обладают как стимулирующим, так и тормозящим эффектом на секрецию Прл [16]. Эстрогены также оказывают выраженное влияние на секрецию Прл, они стимулируют рост и дифференцировку лактотрофов, усиливают экспрессию гена Прл, синтез, хранение и секрецию Прл как путем прямого воздействия на ген, ответственный за синтез гормона, так и, вероятно, вследствие уменьшения количества рецепторов к ДА на пролактотрофах [11, 17, 18]. Описаны более 80 биологических функций Прл. Он обладает способностью повышать в клетках содержание ДНК, РНК, активность фосфатаз, снижать содержание аминокислот в крови, ускорять синтез белка, снижать скорость его деградации, концентрацию глюкозы, потребление кислорода, оказывать иммуномодулирующее действие, усиливать пролиферацию клеток и т. д. Прл обладает большим количеством действий, чем все гипофизарные гормоны в совокупности [14, 19, 21]. В связи с этим ГП сопровождается самыми разнообразными клиническими проявлениями.

Учитывая роль нарушений гормональной регуляции репродуктивной системы в патогенезе РМЖ, отдельного упоминания заслуживает влияние Прл на эту систему. Практически сразу после открытия Прл было замечено, что его высокий уровень подавляет стероидогенез и секрецию лютеинизирующего гормона, что приводит к ановуляции и аменорее, причем характер нарушения менструального цикла напрямую связан со степенью ГП: чем выше уровень Прл, тем тяжелее нарушения менструального цикла — от нарушения регулярности цикла до аменореи [17, 19, 20].

Наиболее важным свойством Прл является влияние на формирование и жизнедеятельность МЖ. В комплексе с другими гормонами он контролирует развитие МЖ (маммогенез), оказывает метаболические эффекты и стимулирует лактацию; специфично стимулирует синтез протеинов, липидов и углеводов молока. Перестраивает метаболизм организма в целом для обеспечения энергетических и пластических потребностей лактации. Повышенный уровень Прл является хроническим стимулятором МЖ [7, 9, 14]. Описана также способность Прл увеличивать количество рецепторов эстрадиола в тканях МЖ [18].

Различают ГП физиологическую, патологическую и вызванную приемом фармакологических средств. **Физиологическими причинами** являются: физические упражнения, сон, медицинский манипуляции, гипогликемия, психологический стресс, период беременности, кормление грудью (акт сосания), раздражение соска молочной железы, по-

ловой акт (у женщин), прием белковой пищи. **Патологическая ГП**, по данным ВОЗ, развивается при органических или функциональных нарушениях в системе гипоталамус — гипофиз. Ее первичные (интракраниальные) формы связаны с опухолями гипофиза, его травматическими повреждениями, опухолевыми или воспалительно-инфильтративными заболеваниями гипоталамуса, хронической внутримозговой гипертензией. Вторичные (висцеральные) формы ГП отмечают при эндокринопатиях, нейрогенных нарушениях, при эктопической продукции Прл (карцинома бронхов, гипернефроз, РМЖ, хроническая почечная недостаточность, повреждения внутримозговых рецепторов при частых выскабливаниях, травмы грудной клетки в области МЖ). Отдельно выделяют **лекарственную ГП**, возникающую в результате приема ингибиторов рецепторов ДА (нейролептики, противорвотные средства), ингибиторов синтеза ДА (метилдопа, леводопа), препаратов, тормозящих метаболизм ДА и его секрецию в срединном возвышении (опиаты, морфин, героин, кокаин), антидепрессантов (амитриптилин), антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин), анестетиков, средств, истощающих запасы ДА (резерпин), стимуляторов серотонинергической системы (амфетамины, галлюциногены), антагонистов кальция (верапамил), эстрогенов (оральные контрацептивы) [14, 21].

По данным многочисленных исследований выявлено, что патологическое повышение уровня Прл играет особую роль в этиопатогенезе многих форм ФАМ МЖ как фактор, оказывающий непосредственное влияние на процессы в самих МЖ, а также индуцирующий дисфункцию яичников, что в свою очередь неблагоприятно отражается на морфофункциональном состоянии МЖ [3, 7, 9, 22]. Повышенное содержание Прл в сыворотке крови пациенток, как правило, сопровождается чувством нагрубания, отечностью, болезненностью в МЖ (масталгией). Степень выраженности этих жалоб пропорциональна степени повышения уровня Прл. Отмечена связь циклической масталгии с риском развития РМЖ [18]. У больных с ГП ультразвуковое исследование МЖ выявляет расширение протоков МЖ с образованием кист, разрастанием соединительной ткани и эпителия протоков.

Перечисленные сведения однозначно обуславливают необходимость применения средств, ингибирующих секрецию Прл, в патогенетическом системном лечении при ФАМ МЖ. В последние годы для лечения эндокринных расстройств все шире применяют средства природного, в частности растительного происхождения. Особого внимания заслуживают препараты, обеспечивающие селективное рецептор-модулирующее действие. К таким препаратам, как свидетельствуют результаты многочисленных клинических исследований и наш собственный многолетний опыт (начиная

с 2000 г.) лечения пациенток с ФАМ МЖ [25], относится растительный допаминиметик в форме лекарственного препарата Мастодинон («Бионорика АГ», Германия).

Мастодинон разработан в соответствии с концепцией фитониринга, представляющей замкнутый цикл производства фитопрепаратов: от селекции семян и соответствующей подготовки почвы для выращивания максимально стандартизованных растений до разработки мельчайших деталей всех звеньев производственного процесса с целью получения препаратов с максимально прогнозируемым биологическим эффектом [14, 21, 23]. Согласно многократно обоснованным исследованиям содержащиеся в фитопрепаратах компоненты экстрактов *Vitex agnus castus* (плоды Авраамова дерева или Витекса Священного) обладают уникальной природной способностью связывать допаминергические рецепторы. Оригинальные препараты *Agnus castus* BNO 1095 высочайшего качества из отборного сырья с плантаций «Бионорики» с запатентованным допаминергическим действием имеют химическую структуру дитерпенов. Допаминергический эффект этих компонентов заключается в дозозависимом сдерживании образования циклического аденозинмонофосфата лактотрофами передней доли гипофиза и тем самым ингибировании синтеза Прл. Помимо Авраамова дерева в состав препарата Мастодинон включены в гомеопатических разведениях экстракты стеблелиста василистникового (*Caulophellum thalictroides*, применяют при менструальных расстройствах), фиалки альпийской (*Suclamen*, назначают при головной боли, нервных и психических расстройствах, менструальных нарушениях), грудושника горького (*Ignatia*, назначают при нервных расстройствах, психовегетативных кризах), касатика разноцветного (*Iris*, применяют для лечения мигрени) и тигровой лилии (*Lilium tigrinum*, применяют при повышенной раздражительности, дисменорее). Состав Мастодинона подобран таким образом, чтобы не только достичь снижения уровня Прл, но и оказать лечебное воздействие на иные причины и механизмы, способствующие обострению ФАМ МЖ и риска развития РМЖ (гинекологические заболевания с нарушением синтеза женских стероидных гормонов, заболевания нервной системы с изменением психоэмоциональной сферы и вегетососудистыми нарушениями). Существующие формы выпуска Мастодинона — капли или таблетки, дают возможность индивидуального выбора схемы лечения. Важно отметить, что препарат можно применять без учета дней и фазы менструального цикла, хорошо переносится, пригоден для долговременной терапии. Мастодинон рекомендуют обычно по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в день. Курсы приема наиболее часто длятся 3–6 мес с повтором через 1–2 мес. Эффект, как правило, наступает через 2 мес.

Как уже отмечено выше, эффект применения Мастодиона, несомненно, обусловлен в основном его ингибирующим влиянием на секрецию Прл, эстроген-прогестероновое соотношение, а также седативным воздействием на нервную систему. Это обуславливает его наиболее частое применение в комплексной терапии доброкачественных заболеваний МЖ — ФАМ. Данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности применения Мастодиона при этих заболеваниях. По данным различных авторов эффективность достигает 45–96% случаев в зависимости от формы ФАМ [1, 2, 18, 21, 23]. Согласно Приказу МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г., препарат Мастодинон входит в стандарт лечения пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ [24].

Наш опыт применения Мастодиона при лечении больных с ФАМ МЖ [25] подтверждает целесообразность его использования и показывает, что **наиболее высокая эффективность выявлена при определенных клинических проявлениях этого заболевания:** структурных — изменениях кистозного характера, расширенных молочных протоках, пастозности железистой ткани; субъективных жалобах — болезненности (масталгии), нагрубании (распираний) МЖ, невротических состояниях; при выявлении повышенного уровня Прл в сыворотке крови (или тенденции к его повышению, то есть если показатели его содержания находятся у верхних границ нормы); при наличии у больных сопутствующих гинекологических заболеваний, сопровождающихся лютеиновой недостаточностью.

Клиническими проявлениями лечебного воздействия препарата Мастодинон являются: *снижение уровня Прл в сыворотке крови; уменьшение гиперпластических изменений в железистой ткани МЖ, определяемое по данным рентгенологических и ультразвуковых исследований (снижение гиперэхогенности железистого компонента (уменьшение отека ткани); сужение протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них; уменьшение количества мелких кист; уменьшение образования соединительнотканых компонентов); устранение или уменьшение болей и нагрубаний (распираний) в МЖ; нормализация менструального цикла (устранение недостаточности желтого тела и нормализация эстроген-прогестероновых соотношений, восстановление регулярности менструального цикла и ослабление выраженности дисменореи и предменструального синдрома); устранение нейровегетативных расстройств и улучшение психического статуса* (благодаря чему повышается работоспособность, уменьшается раздражительность, чувство тревоги, головная боль, улучшается настроение, нормализуется сон).

Показано, что Мастодинон действует не только на процессы в МЖ, но и опосредованно оказывает нормализующее влияние при нарушениях менструальной функции, ановуляции, бесплодии — через

гормональную регуляцию яичникового стероидогенеза. Применение Мастодиона в комплексной терапии при различной гинекологической патологии с сопутствующим ФАМ МЖ, а также у пациенток с климактерическими нарушениями (получавших заместительную гормональную терапию) с целью профилактики нарушений, вызывающих масталгию и нагрубание, выявило значительную эффективность препарата (уменьшались или устранялись боль, нагрубание, вегетососудистые и психопатологические проявления). Отмечали также положительную сонографическую динамику состояния МЖ: к концу лечения (через 3 мес) достоверно уменьшалось количество мелких (до 5 мм) кист, проявлялась тенденция к уменьшению среднего диаметра больших (5–10 мм и более) кист [26]. Комплексное лечение при мастопатии у пациенток в менопаузе, включающие сочетанное применение Мастодиона и фитоселективного модулятора эстрогенных рецепторов Климадинона («Бионорика АГ», Германия), показало высокую эффективность и хорошую переносимость. В частности, в отношении МЖ такое лечение позволило добиться стабилизации процесса по данным УЗИ мониторинга, отсутствия клинической симптоматики у трети пациенток через 12 мес после лечения, стабилизации заболевания более чем у 40%, снижения частоты рецидивирования у 22% пациенток, имеющих как узловые (после оперативного лечения), так и диффузной формы мастопатии [31].

Показано, что включение Мастодиона (по 30 капель или 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 мес двумя курсами с перерывом 1–2 мес) в комплексное лечение пациенток с ФАМ МЖ и аденомиозом на фоне патологии гепатобилиарной системы (дискинезия желчевыводящих путей, стазоз печени, хронический некалькулезный холецистит, хронический неспецифический реактивный гепатит) позволяет купировать масталгию, нагрубание МЖ, уменьшить выраженность тканевого и кистозного субстрата в ткани МЖ, способствует восстановлению нормального двухфазного менструального цикла, при этом нормализовались биохимические показатели крови, характеризующие функциональное состояние печени, а также иммунологические показатели [27]. Эти данные заслуживают отдельного внимания, учитывая роль гепатобилиарных нарушений в развитии и течение РМЖ [4].

На основании проведенных исследований высказано мнение о целесообразности применения Мастодиона не только для лечения, но и для первичной профилактики патологии МЖ у пациенток в пубертатный период. Немаловажным аргументом в пользу такой точки зрения является то, что девушки и их родители охотно приступают к лечению, предварительно узнав о негормональном характере Мастодиона, поскольку очень часто опасаются побочных проявлений от приема

гормонов [28]. В практике детских и подростковых гинекологов препарат Мастодинон достаточно успешно применяется в целях устранения супрафизиологического уровня Прл у девушек с мастодинией, с доброкачественными заболеваниями МЖ, с нарушением менструального цикла по типу олигоменореи и аменореи, с предменструальным синдромом [22]. Большой интерес представляют данные, свидетельствующие о высокой эффективности применения Мастодинона, многостороннем его действии и предотвращении с его помощью побочных осложнений со стороны МЖ (боль, нагрубания, уплотнения) и ГП, сопутствующих приему эстроген-гестагенных препаратов (комбинированных гормональных контрацептивов), у сексуально активных молодых женщин, в том числе в подростковом и юношеском возрасте [14]. Кроме того, согласно данным этих авторов все пациентки к концу приема препарата отметили уменьшение чувства тревоги и раздражительности, улучшение настроения и нормализацию сна.

В исследовании [29] на основании данных 9-месячного мониторинга пациенток, которым по поводу миомы матки была выполнена ее экстирпация без придатков, продемонстрирована эффективность применения Мастодинона в реабилитационный период с целью профилактики возникновения патологии МЖ.

Мастодинон широко применяют гинекологи при лечении предменструального синдрома. В рекомендациях по алгоритму лечения этого состояния указывается, что одним из важных механизмов регуляции нейроэндокринных нарушений при предменструальном синдроме является нормализация обмена ДА. Мастодинон (по 20–30 капель или 1 таблетке 3 раза в день) посредством связывания с D₂-рецепторами способствует нормализации нейрохимического баланса в туберо-инфундибулярной системе в центральной нервной системе [30]. В связи с этим авторы рекомендуют при его назначении исходить не только из наличия абсолютного повышения сыровоточного уровня Прл, но и руководствоваться такими клиническими проявлениями, как головная боль, головокружение, дезориентация, тошнота, рвота центрального генеза и/или масталгии.

Мастодинон удобен в применении, хорошо переносится пациентками.

Таким образом, выбрав Мастодинон, правильно учтя патогенетические особенности этапа фиброаденоматозного заболевания МЖ, исключив вероятность побочных осложнений со стороны желудка, при успешном устранении причины обострения ФАМ (гинекологические заболевания, заболевания нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, психоэмоциональной сферы, синуситов, прием лекарственных средств, повышающих уровень Прл, и др.) врач имеет безусловную возможность обеспечить высокую эф-

фективность лечения фиброаденоматозных проявлений в МЖ пациентки, устранить жалобы на боль, нагрубание, уплотнения в МЖ, улучшить состояние психоневрологического статуса и обеспечить наиболее продолжительный период ремиссии. В комплексе перечисленные эффекты являются важной составляющей вторичной профилактики развития РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лютягин ВП. Мастопатия. Рус мед журн 2000; 8 (11): 468–72.
2. Смоланка П, Ляшенко АО. Фіброзно-кістозна мастопатія. Жіночий лікар 2007; 1: 8–18.
3. Самунджан ЕМ, Горевая АН, Картавова НС, Корицкая ЛН, Некрасов ПЯ. Дисгормональные гиперплазии молочной железы. Киев: Наук думка, 1979. 160 с.
4. Хаецкий ИК, Корицкая ЛН. Ретиноиды, гепатобилиарные нарушения и опухоли молочных желез. Доктор 2003; 4: 53–5.
5. Прилепская ВН, Швецова ОБ. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. Гинекология 2000; 6: 201–4.
6. Иловайская ИА, Марова ЕИ. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции. Акуш гинекол 2000; 5: 42–5.
7. Йен СК, Джаффе РБ. Репродуктивная эндокринология (в 2 т). Москва: Медицина, 1998. Т 1. 432 с.
8. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. Endocr Rev 1995; 16: 354–69.
9. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология. Москва: Медицина, 2000. 478 с.
10. Kaluzny M, Bolanowsky M. Hyperprolactinemia: etiology, clinical symptoms and therapy. Postepy Hig Med Dosw 2005; 59: 20–7.
11. Булатов АА, Макаровская ЕЕ, Макарова ЕИ. Связывание пролактина в сыворотке крови при различных формах гиперпролактинемии. Пробл эндокринол 1998; 44 (2): 32–5.
12. Вознюк НЕ, Старикова ЛГ, Хоружая ВА. Пролактинемия и гиперпролактинемия. Вестн нов мед технол 2000; VII (2): 97–100.
13. Crumeyrolle–Arias M, Latouche J, Jammes H, et al. Prolactin receptors in the rat hypothalamus: autoradiographic localization and characterization. Neuroendocrinol 1993; 57: 457–66.
14. Уварова ЕВ, Болдырева НВ. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин. Рус мед журн 2007; 15 (1): 1–7.
15. Andersen JR. Decidual prolactin. Studies of decidual and amniotic prolactin in normal and pathological pregnancy. Dan Med Bull 1990; 37: 154–65.
16. Ozava H, Kurosuni K. Morphofunctional study on prolactin-producing cells of the anterior pituitaries in adult male rats following thyroidectomy, thyroxine treatment and/or thyrotropin — releasing hormone treatment. Cell Tissue Res 1993; 272: 41–7.
17. Lee MS Ben-Rafael Z, Meloni F, et al. Effects of prolactin on steroidogenesis by human luteinized granulosa cells. Fertil Steril 1986; 46: 32–6.
18. Синицын ВА, Руднева ТВ. Лечение больных с фибронокистозной мастопатией, сопровождающейся болевым синдромом. Рос вестн акуш-гинекол 2006; 2: 60–2.
19. Овсянникова ТВ. Гиперпролактинемия. Медицина для всех 1997; 1 (2): 19–21.
20. Потемкин ВВ. Синдром гиперпролактинемии. Рос мед журн 1997; 5 (1): 55–8.

21. Применение мастодиона для профилактики и лечения пициенток с дисгормональными гиперплазиями молочной железы. Онкология 2007; **9** (4): 347–52.

22. Уварова ЕВ, Кулаков ВИ. Современные проблемы репродуктивного здоровья девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2005; **1**: 27–30.

23. Практическая маммология: новые возможности фармакотерапии. Здоров'я України 2006; **8** (141): 2.

24. Профілактика та діагностика дисгормональних захворювань молочної залози. Наказ МОЗ України № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Мед аспекти здоров'я жінки 2007; **1** (4): 54–7.

25. Корицкая ЛН, Ялгут СИ, Тарутинов ВИ и др. Опухоли молочной железы. Киев: Книга плюс, 2003. 208 с.

26. Татарчук ТХ, Венцовская ИБ, Ефименко ОА. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога. Новости мед фармац 2007; **5** (209): 9–11.

27. Чибисова ИВ. Опыт применения препарата Мастодинон у больных с мастопатией и аденоматозом на фоне патологии гепатобилиарной системы. Здоровья женщины 2006; **3** (27): 197–200.

28. Гуркин ЮА. Современный взгляд на лечение девочек и девушек, страдающих патологией молочных желез. Журн акушер женск болезн 2000; **XLIX** (3): 21–4.

29. Бугайцов СГ, Рыбин АИ, Супрун АЕ. Профилактика патологических изменений молочных желез у пациенток после операции по поводу миомы матки. Онкология 2007; **9** (2): 129–32.

30. Татарчук ТХ, Венцовская ИБ, Шевчук ТВ и др. Алгоритм диагностики и лечения предменструального синдрома. Репродуктивное здоровье женщины 2004; **4** (20): 31–4.

31. Седаков ИЕ, Александров АИ, Денисенко ЯВ и др. Опыт лечения при мастопатии у женщин в менопаузе. Онкология 2008; **10** (4): 429–32.

PATHOPHYSIOLOGIC AND CLINICAL RATIONALE FOR MASTODYNON APPLICATION FOR PURPOSES OF PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF BREAST DISORDERS, INCLUDING MALIGNANCIES

L.N. Koritskaya

Summary. *The paper analyzes data providing rational for the use of Mastodynon («Binorica AG», Germany) in the treatment of patients with breast hyperplasia (fibroadenomatosis) as well as findings dealing with its application in clinical practice. Mastodynon is shown to be efficient and safe regardless of the patient's age, including in the presence of gynecological diseases (such as hysteromyoma), climacteric disorders, mastalgia associated with hormonal contraceptives, and chronic non-specific hepatobiliary disorders.*

Key Words: breast, mastopathy, fibroadenomatosis, hyperprolactinemia, treatment, breast cancer, secondary prevention, Mastodynon.

Адрес для переписки:

Корицкая Л.Н.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт проблем криобиологии
и криомедицины НАН Украины,
отделение биотехнических проблем
диагностики

С.М. Пащенко
Є.В. Волконітіна

Запорізька медична академія
післядипломної освіти,
Запоріжжя, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, біопсія сторожового лімфатичного вузла.

ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ КОНСЕРВАТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1. ВИЯВЛЕННЯ СТОРОЖОВОГО ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА

Резюме. Проаналізовані дані фахової літератури щодо застосування для діагностики метастатичного ураження пахвових лімфатичних вузлів біопсії сторожового лімфатичного вузла. Акцентована увага на особливості методів їх виявлення. Обговорені методологічні підходи для точної діагностики метастатичного ураження лімфатичних вузлів, що відкриває шлях до обґрунтованих хірургічних втручань на системі лімфовідтоку.

Останні десятиріччя характеризуються зменшенням обсягів хірургічного втручання у хворих з початковими формами раку молочної залози (РМЗ). Хірургія РМЗ розвинулася від радикальних абляційних процедур до органозберігаючих операцій. Важливим аспектом консервативної хірургії при РМЗ є індивідуалізація операцій на шляхах лімфовідтоку на основі ідентифікації метастазів (Мт) у аксілярні лімфатичні вузли (ЛВ), оскільки присутність Мт в останніх є найбільш важливим фактором прогнозу довгострокової виживаності пацієнток з первинним РМЗ [30]. Поряд з визначенням Мт у ЛВ після аксілярної лімфаденектомії (ALND) все більшого поширення отримує менш інвазивний, але точний метод оцінки пахвових ЛВ — біопсія сигнального (сторожового) ЛВ (SLNB) [6, 12]. На сьогодні SLNB стала стандартом діагностики Мт у аксілярних ЛВ [15], її використання зросло з 26,8% у 1998 р. до 65,5% у 2005 р. [5].

Показано, що SLNB дозволила підвищити виживаність хворих на РМЗ: пацієнтки, у яких виконували SLNB, мали кращу загальну і безрецидивну виживаність порівняно з тими, у яких проводили ALND [23]. Поліпшення результату лікування може бути пов'язане з тим, що у не вражених пухлинним процесом регіонарних ЛВ розвиваються імунологічні захисні реакції. Зокрема, у негативних ЛВ суттєво збільшується кількість дендритних клітин порівняно з позитивними [21]; водночас в уражених сигнальних ЛВ (SLN) відзначено більш високий вміст ІЛ-10 (імуносупресивний фактор) порівняно з нечасовими [51].

Надзвичайно важливим є питання точності методу SLNB, оскільки існує індивідуальна мінливість міграції пухлинних клітин у регіонарні ЛВ залежно від анатомічних особливостей судинних магістралей, що може впливати на кількість і послідовність залучення перших ЛВ. Може бути кілька ЛВ, що прямо дренують пухлину. По-друге, накопичення ЛВ мітки залежить не тільки від його анатомічно-

го розміщення, але й від кількості лімфатичних судин, які входять до нього, здійснюючи лімфовідтік від пухлини. По-третє, має значення показник лімфовідтоку; однією з причин його зменшення є блокада ЛВ Мт. Крім того, при використанні радіоізотопного методу викривлення інформації про розміщення SLN залежить не тільки від концентрації в ньому радіонуклідів, але й від відстані до гаммакамери. Проблеми при виявленні SLN можуть бути пов'язані і з екстракапсулярним розширенням, яке зростає зі збільшенням розміру Мт, з ураженням не-SLN або з Мт-навантаженням усіх аксілярних ЛВ [8]. Поряд з виявленням аксілярних SLN в останні роки спостерігається тенденція поширення методики оцінки внутрішніх ЛВ, особливо при локалізації пухлини у внутрішніх квадрантах молочної залози [4]. Встановлення уражених Мт внутрішніх ЛВ дозволяє прогнозувати системний характер перебігу РМЗ.

Для виявлення SLN на сьогодні вважають оптимальним поєднання використання 1% розчину метиленового синього та/або радіоактивного колоїду [10, 29]; у деяких клініках допускається використання тільки барвника [34]. Мітки вводять у паренхіму молочної залози поряд з пухлиною (на відстані 2 мм від краю пухлини через численні ін'єкції), контролюючи пальпаторно або за допомогою сонографії. Ефективні також субареоларні ін'єкції, що дозволяють знизити кількість хибнонегативних показників. Вважають, що при субареоларній ін'єкції препарати потрапляють у лімфатичні сплетіння й оптимально поширюються по лімфатичній системі молочної залози [46, 53]. Таке введення найбільш доцільне при мультицентричних пухлинах [11].

Введена доза радіофармпрепарату (РФП) може утримуватися у лімфатичній системі 18–24 год, але аналіз результатів можна робити вже через 3–4 год. У жінок похилого віку спостерігають уповільнення течії лімфи, тому в постменопаузальний період процедура може зайняти більше часу. SLN є вузол

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

з найвищою активністю. Після того, як SLN був видалений, у тих випадках, коли залишається підвищений фон лімфатичного басейну, продовжують виявляти додаткові SLN. Оцінку радіоактивності проводять кожні 10 хв протягом 50–60 хв після ін'єкції. Завершитися аналіз ЛВ може через 2–3 год, а в тих випадках, коли використовували частинки РФП великих розмірів аж до 18–25 год. Для підвищення точності виявлення може бути застосоване позиціонування сцинтиграфії шляхом зміни кута нахилу датчика. Вважають, що ЛВ є сигнальним, коли радіоактивність у ньому в 3 рази вища фону. Коефіцієнт накопичення (сума радіоактивності) залежить від багатьох чинників: типу колоїдних частинок РФП, їх стійкості, розміру і поверхневих характеристик (від цього залежить інтенсивність фагоцитозу РФП) [31, 39], розміру ЛВ, кількості та активності в ньому фагоцитуючих клітин, лімфовідтоку. У свою чергу на течію лімфи впливають фізичні вправи, масаж місця ін'єкції, гідратація пацієнта. Оскільки є багато змінних величин, що впливають на лімфовідтік, не дивують складності оцінки SLN датчиком [50].

Виконуючи SLNB з використанням барвника, хірург повинен знайти синій вузол в аксілярній ділянці. Але певні обставини можуть перешкоджати такому виявленню: коли ЛВ захоплений або замінений пухлиною, він може бути тільки слабо пофарбований або не синій зовсім. Це звичайно легко визначається хірургом як обірване синє забарвлення лімфатичного каналу, що веде до ЛВ. SLN може бути гіперплазованим або замінені жировою тканиною; тому лімфа може пройти такий вузол як фільтр, не забарвлюючи його. У цій ситуації забарвлюється більш віддалений від пухлини ЛВ, що може призвести до помилки. Використання тільки барвника не є надійним у хворих з надмірною масою тіла, у випадках великих молочних залоз, а також при здійсненні попередньої біопсії [32]. Для зниження частоти помилок виявлення та ідентифікації SLN використовують альтернативну техніку ін'єкції (субареолярну, інтрадермальну) [53], сполучне використання РФП та барвника [9, 16, 33]. Щоб підвищити ефективність і точність виявлення SLN застосовують також удосконалені РФП; вивчено введення зеленого індігокарміну, який у мінімальній дозі викликає флуоресценцію [43]; запропоновано використання супермагнітного окису заліза для виявлення SLN за допомогою MRI [18].

Узагальнюючи, слід сказати, що використання РФП дозволяє виявити SLN у 92–98% випадків, використання метиленової синьки — в 75–80%, а поєднання цих двох методів — у 99% [22, 50]; частота хибнонегативних результатів за даними різних досліджень — від 5 до 25% [19]. При оцінці SLN поєднане застосування РФП і барвника корисне як для покращання технічного успіху процедури, так і зниження частоти хибнонегативних показників [9, 26]. Проведення підшкірної ін'єкції барвни-

ка дозволяє виявити SLN у 94,6% хворих, субареолярної — у 97,5%; у випадках комбінації двох методів — у 95% [10].

При діагностиці Мт ураження аксілярних ЛВ застосовують також комбінацію ультразвукового методу дослідження (УЗД) та виявлення SLN описаними вище методами [42], що дозволяє підвищити чутливість і особливо специфічність (з 87 до 100%) [1] такої діагностики. Збільшує точність діагностики також поєднання сонографії та тонкоголкової біопсії, що в ряді випадків може виключити проведення SLNB [48]. Хворих з позитивними ЛВ за даними сонографії і прицільного цитологічного дослідження піддаються ALND, у негативних випадках рекомендується SLNB. На підставі ультразвукової оцінки стану аксілярних ЛВ, їх цитологічного дослідження і SLNB обґрунтовують протяжність ALND. Локальна ALND може бути застосована у пацієнтів з низьким ризиком (негативні аксілярні ЛВ при сонографії і прицільному цитологічному дослідженні), у групі високого ризику з позитивною цитологією застосовують стандартну ALND [17]. Важливим для виживаності пацієнток з Мт у SLN є своєчасне, а не відстрочене проведення ALND [15].

Як уже зазначалося, одна з проблем SLN — наявність хибнонегативних результатів. Збільшити точність дослідження можна шляхом мікроскопування зрізів інтенсивно забарвлених ділянок ЛВ [33]. Імовірність хибнонегативних результатів підвищується, якщо перед визначенням SLN проводили біопсію [25]. Аналіз хибнонегативних результатів при використанні УЗД в поєднанні з цитологічним показало підвищення ризику в тих випадках, коли розміри Мт у ЛВ досягали 5 мм. Точність цитологічного дослідження SLN під контролем УЗД також знижується у тих випадках, коли клінічно Мт у ЛВ не визначаються [38].

Важливим питанням є порівняльне вивчення ефективності передопераційної та інтраопераційної сцинтиграфії. За даними одних досліджень перевага інтраопераційного введення у тому, що хворого не повертають в операційну після отримання результатів дослідження, передопераційного — в більш точній оцінці стану ЛВ та виявленні мікроМт [25]. В інших роботах відзначена висока ефективність інтраопераційної детекції SLN: як при параареолярному введенні РФП, так і при застосуванні барвника виявлення SLN відзначали у 99,1% випадків [40].

Проблема SLN пов'язана не тільки з точністю його виявлення, важливо правильно оцінити його структуру при морфологічному дослідженні. Найбільш складним є інтраопераційне гістологічне дослідження. Може бути виконане як цитологічне дослідження SLN, так і дослідження заморожених зрізів [28, 38]. Точність такого дослідження становила 89%, чутливість 68%. У 13,7% випадків спостерігали хибнонегативні результати, у 3,7% — хибнопозитивні [13]. За даними N. Perez і співавторів [37] комбінація заморо-

женої секції та цитологічного дослідження відбитка для інтраопераційної оцінки SLN зумовлювала чутливість 78% і специфічність 100%. При виявленні позитивних SLN має значення частота зрізів. Найбільш часто позитивні ЛВ виявляють у випадках, коли крок дослідження становить 50–100 μm порівняно з 250 μm [7]. У дослідженні К.А. Vanderveen і співавторів [47] порівнювали точність одного і кількох зрізів; виявлено, що ефективність оцінки Мт у SLN не відрізнялася, однак виявлення мікроМт було низьким в обох групах хворих.

Інтраопераційне вивчення SLN здійснюють шляхом забарвлення заморожених зрізів гематоксиліном і еозином, досліджують також мазки відбитки. Для виявлення мікроМт може бути використаний імуногістохімічний (ІГХ) метод. Комбінація двох або більше методів поліпшує чутливість інтраопераційної оцінки SLN. Недолік інтраопераційного обстеження — те, що він не виявляє Мт у деяких пацієнтів, що вимагає післяопераційної оцінки SLN [2, 28]. Тому інтраопераційне дослідження SLN рекомендують доповнювати післяопераційним. Це зменшує ризик хибнонегативних результатів [45]. При ІГХ-дослідженні SLN з метою виявлення мікроМт визначають експресію цитокератину 19, а також використовують ланцюгову полімеразну реакцію (RT-PCR) [3, 20]. За допомогою цих методів у 400 пацієток Мт в SLN були виявлені у 148 (38,5%), з них мікроМт у 12,2% та у 87,8% макроМт [35]. ІГХ-дослідження дуже важливе у хворих з негативними SLN. Це зумовлено тим, що в 5,1% випадків при негативних SLN виявляють мікроМт [52], які локалізуються, як правило, в синусах і паренхімі [27]. Відзначено, що додатковий аналіз SLN за допомогою RT-PCR не забезпечує клінічно вагомій інформації. Якщо гістологічне дослідження зрізів SLN дозволило встановити наявність Мт у 26%, то RT-PCR — у 30% випадків [41].

Виявлення мікроМт у SLN має значення для прогнозування перебігу захворювання. Так, у хворих на РМЗ pT1N0M0 віддалені Мт через 15 років після лікування були виявлені в 10 разів частіше, коли регіонарні ЛВ містили мікроМт [44]. МікроМт можуть перебувати в «дрімотному» стані протягом багатьох років. З поганим прогнозом пов'язані мікроМт > 0,2 мм. Значення мікроМт < 0,2 мм залишається все ще не зрозумілим. Проведені багатоцентрові дослідження Z104 і B325 відповіді на питання не дали; це пов'язано з тим, що частина хворих з мікроМт отримувала ад'ювантну терапію [24]. На підставі поведених досліджень можна припустити, що індивідуалізація ад'ювантної терапії дозволить вирішити питання про доцільність ALND у хворих з мікроМт.

Доцільним є порівняльне вивчення мікроМт у ЛВ і кістковому мозку (КМ). Висунута гіпотеза, згідно з якою наявність мікроМт у КМ не корелює з їх вмістом у SLN через відмінності у механізмі розповсюдження. Крім того, експресія ER/PR і HER2/neu не мала прямої кореляції з мікроМт у КМ і SLN. Під-

креслюється, що у пацієнтів з позитивним мікроМт-статусом може бути корисною ад'ювантна терапія [36]. Для вироблення індивідуальних схем лікування важливо також, що мікроМт у КМ не завжди поєднуються з мікроМт у ЛВ [49].

Показано, що близько 23% хворих на РМЗ T1N0M0, яким була виконана тільки мастектомія, кінець-кінцем помирає від прогресування захворювання. Для уточнення прогнозу у хворих з такою стадією захворювання проводили дослідження за допомогою комбінації методів: послідовного секціонування зрізів, ІГХ та RT-PCR. Було виявлено, що присутність мікроМт у регіонарних ЛВ пов'язана з віддаленими Мт, при спостереженні до 15 років останні розвивалися майже у половині випадків [41, 44]. Водночас виживаність таких пацієток була значно кращою, ніж у хворих з Мт у регіонарних ЛВ (N1-2) [14]. Такі результати підтверджують перспективи індивідуалізації ад'ювантного лікування у хворих з виявленими в SLN мікроМт без ALND.

Таким чином, сучасна тактика хірургічних втручання на шляхах лімфовідтоку в хворих з початковими формами РМЗ базується на точному виявленні Мт-ураження ЛВ і обґрунтуванні об'єму хірургічного втручання на системі лімфовідтоку. Проблемною є індивідуалізація показань та протипоказань для відмови від хірургічного втручання на шляхах лімфовідтоку та заміна операції ад'ювантним лікуванням у випадках наявності в SLN мікроМт.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, et al.** Impact of Clinicopathological Factors on Sensitivity of Axillary Ultrasonography in the Detection of Axillary Nodal Metastases in Patients With Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 1025–30.
2. **Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, et al.** Touch Preparation, and Cytological Smear Are Comparable for Intraoperative Examination of Sentinel Lymph Nodes: A Study in 133 Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 173–80.
3. **Cao Q, Wang S, Liu X, et al.** Sentinel lymph node micrometastasis detection using immunohistochemistry and reverse transcription-polymerase chain reaction for cytokeratin 19 in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25** (18S): 11074.
4. **Chen RC, Lin NU, Golshan M, et al.** Internal Mammary Nodes in Breast Cancer: Diagnosis and Implications for Patient Management — A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2008; **17**: 4862.
5. **Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, et al.** Disparities and Trends in Sentinel Lymph Node Biopsy Among Early-Stage Breast Cancer Patients (1998–2005). *J Nat Cancer Inst* 2008; **100** (7): 462–74.
6. **Copeland EM.** Breast Cancer: Specialists Do Make a Difference. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 589–90.
7. **Cserni G.** Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 926–31.
8. **Cserni G.** Axillary sentinel lymph node micrometastases with extracapsular extension: a distinct pattern of breast cancer metastasis? *J Clin Pathol* 2008; **61**: 115–8.
9. **Degnim AC, Oh K, Cimmino VM, et al.** Blue Dye Indicated for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients With a Positive Lymphoscintigram? *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 712–7.

10. **D'Eredita G, Ferrarese F, Cecere V, et al.** Subareolar Injection May Be More Accurate Than Other Techniques for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 942–7.

11. **D'Eredita G, Giardina C, Guerrieri AM, et al.** A Further Validation of Subareolar Injection Technique for Breast Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; **13**: 701–7.

12. **Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al.** Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **95** (3): 279–93.

13. **Fortunato L, Amini M, Farina M, et al.** Intraoperative Examination of Sentinel Nodes in Breast Cancer: Is the Glass Half Full or Half Empty? *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 1005–10.

14. **Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al.** Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009; **20** (1): 41–8.

15. **Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, et al.** Morbidity in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Metastases Undergoing Delayed Axillary Lymph Node Dissection (ALND) Compared with Immediate ALND. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 262–7.

16. **Grube BJ, Giuliano AF.** Modification of the Sentinel Node Technique: It Was a Hit in New York, But Will It Play in Poughkeepsie? *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 3–6.

17. **Hinson JL, Mc Grath P, Moore A, et al.** The Critical Role of Axillary Ultrasound and Aspiration Biopsy in the Management of Breast Cancer Patients with Clinically Negative Axilla. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 250–5.

18. **Imoto S, Kitajima M, Aikou T, et al.** Multi-center prospective study on sentinel node navigation surgery in early breast cancer. *Am Soc Clin Oncol* 2007; **25** (18S): 606.

19. **Israel PhZ.** Axillary Recurrence After a Negative Sentinel Node Biopsy: Editorial Comment. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 9.

20. **Julian ThB, Blumencranz P, Deck K, et al.** Novel Intraoperative Molecular Test for Sentinel Lymph Node Metastases in Patients With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** (20): 3338–45.

21. **Kara PPO, Caner B, Ugur O, et al.** Feasibility of sentinel lymph node detection and analysis of dendritic cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *J Nucl Med* 2006; **47** (Suppl 1): 223.

22. **Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al.** For the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 881–8.

23. **Langer I, Guller U, Hsu Schmitz S, et al.** Sentinel lymph node biopsy is associated with a significantly improved survival compared to level I and II axillary lymph node dissection in node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; **25** (18S): 609.

24. **Lannin DR.** How Many Breast Cancer Cells in a Sentinel Lymph Node are OK. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 553–4.

25. **Lei Wang, Jin-ming Yu, Yong-sheng Wang, et al.** Preoperative Lymphoscintigraphy Predicts the Successful Identification but Is Not Necessary in Sentinel Lymph Nodes Biopsy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 2215–20.

26. **Liu Y, Truini C, Ariyan S, et al.** A Randomized Study Comparing the Effectiveness of Methylene Blue Dye with Lymphazurin Blue Dye in Sentinel Lymph Node Biopsy for the Treatment of Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 2412–7.

27. **Masci G, Di Tommaso L, Del Prato I, et al.** Micrometastasis in sentinel (SLN) and non-sentinel lymph nodes of breast cancer: An update including clinico-pathologic impact and survival. *J Clin Oncol* 2006; **24** (18S): 10602.

28. **Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, et al.** Touch Preparation or Frozen Section for Intraoperative Detection of Sentinel Lymph

Node Metastases From Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 1166–70.

29. **Mc Carter MD, Yeung H, Yeh S, et al.** Localization of the Sentinel Node in Breast Cancer: Identical Results With Same-Day and Day-Before Isotope Injection. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 682–6.

30. **Murray D, Staff RT, Redpath TW, et al.** Dynamic contrast enhanced MRI of the axilla in women with breast cancer: comparison with pathology of excised nodes. *Br J Radiol* 2002; **75**: 220–8.

31. **Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BR.** The Definition of a Sentinel Node. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 538–41.

32. **Nos C, Fréneaux P, Guilbert S, et al.** Sentinel Lymph Node Detection for Breast Cancer: Which Patients Are Best Suited for the Patent Blue Dye Only Method of Identification? *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 438–43.

33. **Nos C, Fréneaux P, Louis-Sylvestre Ch, et al.** Macroscopic Quality Control Improves the Reliability of Blue Dye-Only Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 525–30.

34. **Nos C, Lesieur B, Clough KB, et al.** Blue Dye Injection in the Arm in Order to Conserve the Lymphatic Drainage of the Arm in Breast Cancer Patients Requiring an Axillary Dissection. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 2490–6.

35. **Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, et al.** Clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **95** (1): 1–6.

36. **Patel MP, Saha S, Ali S, et al.** Comparative analysis of bone marrow (BM) micrometastasis (M) with sentinel lymph node (SLN) status in early breast cancer (BRCA). *J Clin Oncol* 2007; **25** (18S): 508.

37. **Perez N, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al.** Practical Approach to Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Carcinoma and Review of the Current Methods. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 313–21.

38. **Perhavec A, Besić N, Hočvar M, et al.** Touch Imprint Cytology of the Sentinel Lymph Nodes Might Not Be Indicated in Early Breast Cancer Patients with Ultrasonically Uninvolved Axillary Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 2257–62.

39. **Quan ML, Mc Cready D, Temple WJ, et al.** Biology of Lymphatic Metastases in Breast Cancer: Lessons Learned From Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002; **9**: 467–71.

40. **Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al.** Prospective Multicentric Randomized Study Comparing Periareolar and Peritumoral Injection of Radiotracer and Blue Dye for the Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Sparing Procedures: FRANSENODE Trial. *J Clin Oncol* 2007; **25** (24): 3664–9.

41. **Sakaguchi M, Virmani A, Dudak MW, et al.** Clinical Relevance of Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for the Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 117–25.

42. **Snider HC, Rubin E, Henson R.** Axillary Ultrasonography to Detect Recurrence After Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; **13**: 501–7.

43. **Sevick-Muraca EM, Sharma R, Rasmussen JC, et al.** Nodes in Women With Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 248–54.

44. **Susnik B, Frkovic-Grazio S, Bracko M.** Occult Micrometastases in Axillary Lymph Nodes Predict Subsequent Distant Metastases in Stage I Breast Cancer: A Case-Control Study with 15-Year Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 568–72.

45. **Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al.** One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2007; **13** (15): 4807–16.

46. **Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, et al.** Subareolar Injection of ^{99m}Tc Facilitates Sentinel Lymph Node Identification. *Ann Surg Oncol* 2002; **9**: 77–81.

47. **Vanderveen KA, Ramsamooj R, Bold RJ.** A Prospective, Blinded Trial of Touch Prep Analysis versus Frozen Section for

THE PROBLEMS AND PROSPECTS OF THE CONSERVATIVE SURGERY OF PATIENTS WITH BREAST CANCER. 1. THE EXPOSURE OF THE SENTINEL LYMPH NODE*S.N. Pashchenko, E.V. Volkonitina*

Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 2006–11.

48. **Van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al.** Aspiration Cytology Can Spare Breast Cancer Patients Unnecessary Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; **13**: 31–5.

49. **Wang S, Fan P, Liu X.** Study on micrometastases in sentinel lymph node, peripheral blood and bone marrow from breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; **22** (14S): 690.

50. **Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al.** Masters for the University of Louisville Breast Cancer Study Group The Effect of Prior Breast Biopsy Method and Concurrent Definitive Breast Procedure on Success and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002; **9**: 272–7.

51. **Woo SU, Bae JW, Yang JH, et al.** Overexpression of Interleukin-10 in Sentinel Lymph Node with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 3268–73.

52. **Yang-Guo Fan, Yah-Yuen Tan, Chen-Teng Wu, et al.** The Effect of Sentinel Node Tumor Burden on Non-Sentinel Node Status and Recurrence Rates in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 705–11.

53. **Zogakis ThG, Wetherille RE, Christensen RD, et al.** Intraoperative Subareolar Injection of ^{99m}Tc-Labeled Sulfur Colloid Results in Consistent Sentinel Lymph Node Identification. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**: 167–72.

Summary. *In the review there was analysed the data concerning applications for metastases affection of the axilar lymph nodes of biopsy of sentinel lymph node diagnostics. An attention was paid to the peculiarities of methods of their exposure. There were discussed methodological approaches to the exact diagnostics of the lymph nodes metastases affection, what opens a way to the grounded surgical operations on the system of the lymph flow-out.*

Key Words: breast cancer, biopsy of sentinel lymph node.

Адреса для листування:

Пашенко С.Н.

69000, Запоріжжя, бульв. Центральний, 16, кв. 57

А.Б. Вінницька
 Д.В. Мясоедов
 Ф.Я. Ковнер
 Х. Каштан
 Г.Ю. Федосєєв
 А.В. Жигулін
 П.В. Степанов
 Д.К. Вінницька
 М.В. Сатир
 О.В. Федосєєва

Лікарня сучасної онкологічної
 допомоги («ЛІСОД»)

НМАПО ім. П.Л. Шупика
 МОЗ України, Київ, Україна

Медичний центр ім. Каплана,
 Реховот

Тель-Авівський університет,
 Тель-Авів, Ізраїль

Ключові слова: рак молочної залози, сигнальний лімфатичний вузол, технецій, метиленовий синій, аксилярна лімфатична дисекція, хірургічне лікування.

ВСТУП

В Україні рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок і займає перше місце в структурі злоякісних новоутворень як за показниками захворюваності, так і смертності. У 2007 р. зареєстровано 15 321 новий випадок захворювання на РМЗ, а померло 7556 жінок, що відповідно становить 61,2 та 30,2 (грубі показники) на 100 тис. жіночого населення [1]. Одним з головних чинників, що визначають прогноз хвороби і тактику лікування, окрім розміру пухлини, її рецепторного статусу та ступеня злоякісності є ураження регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) метастазами (Мт) пухлини [2]. Тому стандарт хірургічного лікування РМЗ, навіть при клінічно негативних ЛВ, передбачав обов'язкову аксилярну лімфаденектомію (ЛАЕ) [3]. Цей метод має порівняно невелику кількість місцевих рецидивів (< 3%) [4], проте частота післяопераційних ускладнень досягає 20–30%. Серед ранніх післяопераційних ускладнень широкої аксилярної лімфодисекції (ЛДС) описані uszkodження і тромбоз аксилярної вени, порушення функції плечового суглоба, uszkodження плечового сплетіння з порушенням чутливості шкіри, біль у ділянці грудної

ДОСВІД ДОСЛІДЖЕННЯ СИГНАЛЬНОГО ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ РЕГІОНАРНОЇ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ ТА КЛІНІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ У ХВОРИХ НА РАННІЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Представлено перший досвід клініки «ЛІСОД» у застосуванні біопсії сигнального лімфовузла (СЛВ) для діагностики хворих на ранній рак молочної залози (РМЗ). Ідентифікація, біопсія та морфологічне дослідження СЛВ за допомогою хромолімфографії, лімфосцинтиграфії з радіофармапрепаратом (РФП) та при поєднанні обох методів проведено у 15 хворих, що проходили лікування в клініці «ЛІСОД». Ефективною виявилась ідентифікація СЛВ у 11 (73,3%) хворих, у 4 (26,7%) хворих для оцінки стану регіонарних ЛВ виконана аксилярна лімфодисекція. У 5 (33,3%) хворих виявлене ураження СЛВ метастазами пухлини та виконана лімфодисекція I–III рівня. Показана залежність невдалих спроб ідентифікації СЛВ від локалізації первинної пухлини в молочної залозі та від способу виявлення. Інтраопераційне морфологічне дослідження СЛВ дозволяє провести стадіювання у хворих на ранній РМЗ при клінічно негативних ЛВ і визначити рівень регіонарної лімфодисекції. Встановлено, що при ураженні СЛВ метастазами хірургічне лікування раннього РМЗ слід доповнювати регіонарною лімфодисекцією, а при відсутності метастазів обмежуватися тільки біопсією СЛВ. Дотримання такої схеми дає змогу уникати не виправдано травматичних хірургічних втручань з видалення негативних лімфатичних колекторів і тим самим уникати ускладнень, що значно покращує якість життя хворих та скорочує терміни госпіталізації.

клітки, сероми в зоні операції. Крім того, в середньому у 11% (від 5 до 30%) прооперованих пацієнтів у відстрочений період виникає лімфостаз різного ступеня тяжкості верхньої кінцівки в ділянці оперативного втручання. Щонайменше одне із вищенаведених ускладнень, зумовлених аксилярною ЛДС, виявляють у більш ніж 80% прооперованих хворих [5]. Досить велика кількість післяопераційних ускладнень, а також дані про те, що лише у 30% хворих на ранній РМЗ при морфологічному дослідженні видаленого під час аксилярної ЛАЕ матеріалу виявляли Мт ураження ЛВ [6], спонукали до пошуку альтернативи широкій ЛДС і призвели до впровадження методики ідентифікації сигнального ЛВ (СЛВ) з метою встановлення істинної стадії захворювання та визначення показань до рівня регіонарної ЛАЕ.

Вперше визначення «сигнальний лімфовузол» з'явилося в медичній літературі в публікаціях R.M. Cabanas [7] у контексті дослідження відтоку лімфи та залучення до пухлинного процесу лімфатичного колектора при карциномі статевого члена. «Сигнальним» або «сторожовим» ЛВ називають вузол або групу вузлів (від 1 до 4), які розміщені першими на шляху відтоку лімфи від пухлини.

Дослідження СЛВ при ранньому РМЗ вперше виконав у 1991 р. А.Е. Giuliano [8]. В основу визначення СЛВ покладена концепція, згідно з якою СЛВ є маркером залучення в Мт процес усього лімфатичного колектора. При відсутності Мт у СЛВ імовірність метастазування в інші ЛВ не перевищує 3% [9], і саме тому для вибору оптимальної програми лікування та об'єму оперативного втручання у хворих на ранній РМЗ при клінічно негативних ЛВ на сьогодні широко застосовують видалення та дослідження СЛВ [10, 11]. Водночас слід зазначити, що застосування цього метода можливе лише за відсутності мультицентричного ураження молочної залози [12]. Рандомізовані дослідження довели, що при біопсії СЛВ як етапі хірургічного лікування при ранньому РМЗ частота ускладнень дуже низька, а повернення хворих до звичайної активності настає швидше. Також доведено, що загальна виживаність, безрецидивний період та частота місцевих рецидивів однакові з результатами застосування класичної аксиллярної ЛАЕ при такому ж об'ємі втручання на самій пухлині молочної залози, а якість життя достовірно вища серед жінок, які при хірургічному лікуванні раннього РМЖ перенесли лише біопсію СЛВ [13, 14]. Інтраопераційне дослідження СЛВ дозволяє хірургу уникнути травматичної для пацієнтки, небезпечної багатьма ускладненнями та невиправданої з онкологічної точки зору широкої ЛДС, якщо у хворої відсутнє Мт-ураження аксиллярних ЛВ. Особливо це актуально для пацієнток із супутньою патологією та ожирінням.

Таким чином, визначення стану СЛВ має важливе значення у виборі сучасних підходів до лікування хворих на ранній РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ми пропонуємо на розгляд наш перший досвід досліджень СЛВ при ранньому РМЗ, що проводили у пацієнток клініки «ЛІСОД». Вважаємо за необхідне підкреслити, що планування тактики обстеження і лікування хворих на РМЗ у клініці «ЛІСОД» здійснюється на основі рекомендацій National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2007/2008) [11] та методичних рекомендацій American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2004) [12] про проведення дослідження СЛВ. Згідно з цими рекомендаціями в клініці, що запроваджує цю методику, повинна бути сформована високопрофесійна команда в складі клінічного онколога, хірурга, патолога, лікаря ядерної медицини, мамолога. Необхідне відповідне технічне забезпечення. На початковому етапі, до набуття досвіду принаймні в 20 процедур, біопсія СЛВ повинна обов'язково контролюватися подальшою аксиллярною ЛДС або виконуватися під керівництвом досвідченого в цій царині спеціаліста. Запровадження методики біопсії СЛВ у клініці «ЛІСОД» проходить за участі проф. Х. Каштана, керівни-

ка хірургічної служби клініки «ЛІСОД», завідувача хірургічним відділенням Медичного центру ім. Каплана в м. Реховот, Ізраїль.

У період з березня 2007 по травень 2008 р. в клініці «ЛІСОД» біопсія СЛВ проведена у 15 пацієнток. Методику використовували як етап при операції на молочної залозі (у 11 хворих) або як метод стадіювання РМЖ перед проведенням неoad'ювантної хімотерапії (у 4 хворих). Пацієнток віком від 32 до 67 років (середній вік — 50,7 року) за станом первинної пухлини розподіляли наступним чином: Tis — 1 (6,7%), T1b — 3 (20%), T1c — 5 (33,3%), T2 — 5 (33,3%), T4a — 1 (6,7%). Диагноз карциноми у всіх хворих було підтверджено гістологічно. При цьому інфільтративну протокову карциному виявлено у 14 (93,3%) хворих, протокову карциному *in situ* у 1 (6,7%) хворої. Дослідження СЛВ у хворих із Tis та T4a були проведені на початковому етапі запровадження методики та спричинені в першому випадку сумнівами на доопераційному етапі з приводу реального статусу пухлини (утворення в лівій молочної залозі, що пальпується), а в другому — категоричним небажанням пацієнтки розширювати об'єм оперативного втручання. Зрештою ідентифікацію СЛВ у хворої з T4a виявили неефективною, що примусило нас виконати аксиллярну ЛДС. Гістологічне дослідження видалених при ній ЛВ не виявило Мт пухлини.

Виявлення СЛВ здійснювали наступним чином: за допомогою хромолімфографії (забарвлення) метиленовим синім, за допомогою радіофармпрепарата (РФП) при лімфосцинтиграфії та поєднанням обох методик. Інтраопераційне виявлення СЛВ з використанням метиленового синього (хромолімфографія) проводили шляхом введення в асептичних умовах 1–2 мл стерильного 1% розчину метиленового синього навколо пухлини. Через 15–20 хв спостерігали накопичення препарату в аксиллярній ділянці. Над місцем накопичення препарату виконували розріз шкіри, виділяли та вилучали забарвлений ЛВ (рис. 1) і відсилали його на інтраопераційне патоморфологічне дослідження на заморожених зрізах (так званих frozen section).

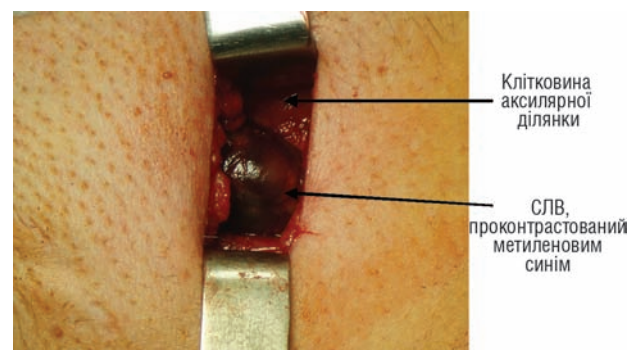


Рис. 1. Хвора С., 44 роки. Забарвлений СЛВ аксиллярної ділянки

Поки хірург виконував втручання на самій молочної залозі — як правило, лампектомію, отримували гістологічний висновок і приймали рішення про подальшу оперативну тактику. У разі відсутнос-

ОБМЕН ОПЫТОМ

ті Мт-ураження СЛВ операційну рану в аксилярній ділянці зашивали, якщо ж Мт виявляли — виконували аксилярну ЛДС. Рану дренивали профільним дренажем з вакуумною аспірацією.

Також проводили періоперативне визначення СЛВ шляхом введення паратуморально РФП з лімфосцинтиграфією. Використовували РФП Nanocis — колоїдний розчин сульфиду ренія $Re^{257}S_7$, мічений ^{99m}Tc з розміром частинок 3–15 nm. Після місцевого знеболення препарат вводили навколо пухлини з чотирьох локусів в об'ємі 2,0 мл загальною активністю 1 mCi (37 MBq). Лімфосцинтиграфію проводили за допомогою гамма-камери (Elsint Varicam, USA) починаючи з 15 хв після введення РФП, потім кожні 30 хв до чіткого визначення ЛВ внаслідок накопичення РФП в аксилярній ділянці (рис. 2).

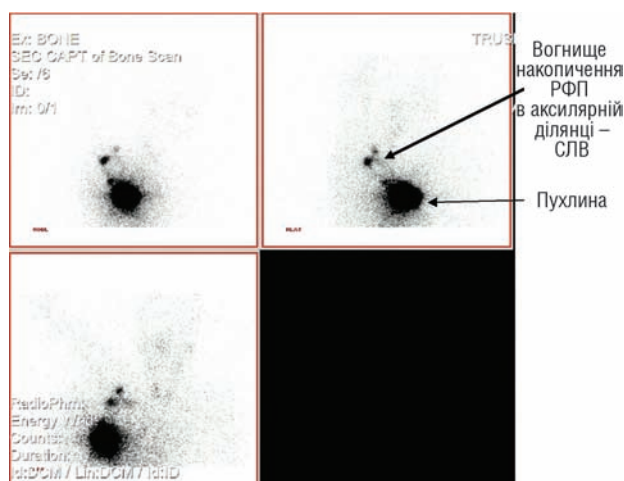


Рис. 2. Хвора К., 40 років. На лімфосцинтиграфії, виконаній через 1 год після паратуморозного введення РФП, чітко візуалізується пухлина та СЛВ

Чітке накопичення РФП спостерігали в середньому через 80–90 хв. У проекції СЛВ, який визначали за накопиченням РФП, маркували шкіру. Пацієнтку переводили в операційну. В зоні маркування виконували розріз шкіри, СЛВ ідентифікували за допомогою ручного гамма-детектора (JPS-Navigator Probe, U.S. Surgical, Norwalk, Conn). (рис.3)



Рис. 3. Ручний гамма-детектор, який використовується в клініці «ЛІСОД»

Вузол виділяли, вилучали та відсилали на патоморфологічне дослідження (рис. 4).

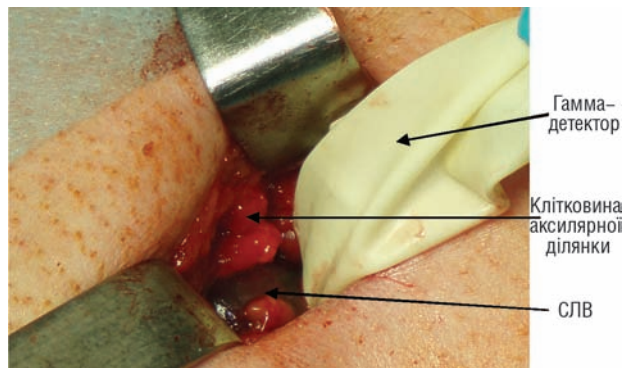


Рис. 4. Хвора К., 40 років. Етап ідентифікації та видалення СЛВ за допомогою ручного гамма-детектора

Виявлення СЛВ проводили також з використанням подвійного методу, шляхом введення РФП та інтраопераційної ідентифікації метиленовим синім. При такому підході спочатку виконували введення РФП за вищеписаною методикою. Потім хвору переводили до операційної, де проводили введення метиленового синього. Через 15–20 хв місце маркування на шкірі співставлялося з місцем накопичення барвника в аксилярній ділянці і в цій ділянці виконували розріз шкіри. За допомогою ручного гамма-детектора, орієнтуючись на забарвлення тканин аксилярної ділянки, ідентифікували СЛВ (рис. 5), який після видалення відправляли на патоморфологічне дослідження.

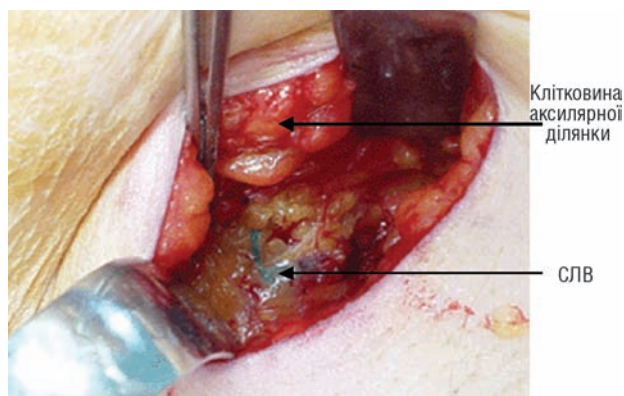


Рис. 5. Хвора Д., 64 роки. Забарвлена ділянка в аксилярній зоні, що співпадає з ідентифікованою за допомогою ручного гамма-детектора активністю

Відповідно до отриманих результатів хірург приймав рішення про подальшу оперативну тактику, зокрема про рівень регіонарної ЛДС. В усіх випадках остаточний патоморфологічний висновок робили тільки після парафінової проводки на підставі дослідження зрізів, забарвлених за рутинною методикою гематоксиліном-еозином та імуногістохімічного дослідження з антитілами до експресії панцитокератину (panCK).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних проведено у 15 хворих. Ефективною виявилась ідентифікація СЛВ у 11 (73,3%) хворих, а аксилярну ЛДС I та II рівня

через недостовірний результат пошуку СЛВ довелося виконати у 4 (26,7%) хворих. Ураження СЛВ констатовано у 5 (33,3%) хворих, причому у всіх — за даними остаточного гістологічного дослідження парафінових блоків, а сама ідентифікація СЛВ була технічно успішною. Лише одній з цих хворих проводили інтраопераційне дослідження СЛВ на заморожених зрізах із псевдонегативним результатом, що в подальшому змусило запропонувати та провести цій хворій ЛДС I, II та III рівня. Іншим 4 хворим проводили біопсію СЛВ як етап стадіювання РМЗ перед проведенням неоад'ювантної хіміотерапії.

Цікавим виявився розподіл хворих з ефективною та неефективною біопсією СЛВ згідно з локалізацією первинної пухлини (табл. 1) та методу виявлення (табл. 2). Наші спостереження свідчать, що вдала ідентифікація СЛВ чітко пов'язана із локалізацією пухлини у верхніх квадрантах молочної залози. Останнє впливає із анатомії лімфовідтоку з молочної залози та збігається з даними літератури [6]. Найбільша кількість вдалих ідентифікацій була у пацієнок із розміщенням первинної пухлини в зовнішньверхньому квадранті молочної залози (85,8%), а найменша — у внутрішньнижньому (33,3%) (див. табл. 1).

Таблиця 1

Ефективність ідентифікації СЛВ залежно від локалізації пухлини

Локалізація пухлини, квадранти	Кількість хворих, n	Кількість невдалих ідентифікацій, n (%)	Кількість вдалих ідентифікацій, n (%)
Зовнішньверхній	7	1 (14,2)	6 (85,8)
Зовнішньнижній	2	1 (50,0)	1 (50,0)
Внутрішньверхній	3	0 (0,0)	3 (100,0)
Внутрішньнижній	3	2 (66,7)	1 (33,3)

З використаних методик ідентифікації СЛВ найефективнішими є методики із застосуванням лімфосцинтиграфії (див. табл. 2).

Таблиця 2

Ефективність ідентифікації СЛВ залежно від застосованої методики

Методика виявлення	Кількість хворих, n	Кількість невдалих ідентифікацій, n (%)	Кількість вдалих ідентифікацій, n (%)
РФП	9	1 (11,1)	8 (88,9)
Хромолімфографія	2	1 (50,0)	1 (50,0)
РФП + хромолімфографія	4	2 (50,0)	2 (50,0)
Усього	15	4 (26,7)	11 (73,3)

Використання РФП самостійно або в комбінації з лімфотропним барвником дає відповідно 88,9 та 50,0% вдалих ідентифікацій.

У випадках виконання ЛДС як альтернативи невдалій ідентифікації СЛВ з метою запобігання сером здійснювали виповнення аксиллярної порожнини м'язовим масивом, що формувався зближенням швами великого грудного, переднього зубчастого та найширшого м'яза спини. При цьому край найширшого м'яза мобілізувався на відстані 6–12 см. Рану дренивали вакуумним дренажем, що видалявся на 2-гу–3-тю добу.

Як правило, труднощі із ідентифікацією СЛВ пов'язані з двома факторами — локалізацією пухлини у нижніх квадрантах залози та власне періо-

дом засвоєння нової методики. Ефективність застосування представленого метода залежить від підготовки всієї команди лікарів, до якої залучені і радіолог, і хірург, і патолог, та значно покращується з набуттям досвіду.

За даними літератури, при використанні методу у хворих на ранній РМЗ з введенням лімфотропного барвника, частота виявлення СЛВ становить від 73,0 до 93,5% [15, 16]. При використанні методу з введенням РФП частота виявлення СЛВ становить від 83,0 до 97,5% [17, 18]. А при одночасному використанні обох методик — від 90,0 до 97,9% [9, 18, 19]. Не зважаючи на те що всі три методи виявлення СЛВ є статистично достовірними та рекомендовані до клінічної практики [6, 20], зараз, згідно з висновками мета-аналізу, золотим стандартом при виявленні СЛВ є так званий подвійний метод, що передбачає преопераційну ідентифікацію СЛВ шляхом введення РФП та інтраопераційне виявлення його шляхом використання метиленового синього [11, 12]. Ці дані загалом збігаються з результатами, отриманими в клініці «ЛІСОД» при запровадженні сучасних методів ідентифікації та визначення стану СЛВ у хворих на ранній РМЗ. Безпосередні результати, отримані нами при лікуванні 15 хворих на РМЗ, вказують на найбільшу ефективність методик із застосуванням лімфосцинтиграфії та РФП. Вони з найбільшою імовірністю дозволяють визначити рівень регіонарної ЛДС, верифікувати стадію захворювання та запобігти ускладненням, притаманним радикальним мастектоміям з обов'язковою ЛДС усіх рівнів регіонарних ЛВ. Дотримання цих принципів дозволяє суттєво покращити якість життя хворих та скоротити терміни госпіталізації. Ми добре розуміємо, що група хворих, які, до речі, цілком свідомо пройшли процедуру біопсії СЛВ, на основі чого була побудована подальша тактика лікування, потребують ретельного контролю з метою оцінки віддалених результатів методу, що пропонується. Звичайно невелика кількість спостережень, наведених у дослідженні, не дозволяє говорити про статистичну достовірність наших даних. Проте вони вказують на необхідність і можливість впровадження цієї нової для України (та й для інших країн пострадянського простору) прогресивної методики, її розвитку і вдосконалення.

ВИСНОВКИ

1. Патоморфологічне (в тому числі інтраопераційне) дослідження СЛВ є сучасним і ефективним методом стадіювання РМЗ та дозволяє визначити показання до аксиллярної ЛДС, яка проводиться тільки у випадках доведеного Мт-ураження.

2. Проведення біопсії СЛВ дозволяє уникнути невинувато травматичних хірургічних втручань при інтактних ЛВ і запобігає виникненню післяопераційних ускладнень, а також покращує якість життя хворих і скорочує терміни госпіталізації.

3. Найбільш ефективним серед методик ідентифікації СЛВ є методики із застосуванням лімфо-сцинтиграфії з РФП, що відповідає даним літератури. Хоча невелика кількість досліджень, виконаних у нашій клініці, не дозволяє поки що говорити про статистичну достовірність наших результатів.

4. Розглянуті методики ідентифікації СЛВ є такими, що довели свою ефективність і широко застосовуються в сучасній світовій клінічній онкології. Це дозволяє рекомендувати їх для впровадження в спеціалізованих онкологічних клініках за умови відповідної підготовки персоналу та існуючих технічних можливостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру України. Київ, 2008; 9: 40.
2. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181–7.
3. Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 593–9.
4. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136–8.
5. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Re Treat* 2006; 95: 279–93.
6. Schwartz GF. Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: current update. *Breast J* 2004; 10: 85–8.
7. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–66.
8. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394–401.
9. Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, et al. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180 (4): 257–61.
10. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569–83.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ ©2007/2008 National Comprehensive Cancer Network.
12. ASCO, <http://www.breastsurgeons.org/officialstmts/sentinel.shtml>
13. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, Randomized Trial Comparing Axillary Resection with Sentinel Lymph Node Dissection: A Description of the Trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (3 Suppl): 208S–10S.
14. Mansfield L, Sosa I, Dionello R, et al. Current management of the axilla in patients with clinically node-negative breast cancer: a nationwide survey of United Kingdom breast surgeons. *Int Semin Surg Oncol* 2007; 4: 4.
15. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818–22.
16. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864–7.
17. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using gamma-probe. *Surg Oncol* 1993; 349: 335–9.

18. Giuliano Mariani, Giuseppe Villa, Marco Gipponi, et al. Mapping Sentinel Lymph Node in Breast Cancer by Combined Lymphoscintigraphy, Blue-Dye, and Intraoperative Gamma-Probe Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. *Cancer* 2000; 15 (3): 245–52.

19. Kim T, Giuliano, Lyaman G. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 4–16.

20. Meintje Hylkje, Edwina Doting. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer and melanoma. Groningen: University Library, 2007. 134 p

ATTEMPT TO ASSESS THE SIGNAL LYMPH NODE IN ORDER TO DETERMINE THE LEVEL OF REGIONAL LYMPHODISSECTION AND CLINICAL STAGING IN PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER

A.B. Vinnytska, D.V. Myasoyedov, F.Y. Kovner, K. Kashtan, G.Y. Fedoseyev, A.V. Zhigulin, P.V. Stepanov, D.K. Vinnytska, M.V. Satir, O.V. Fedoseyeva

Summary. It was a presentation of LISSOD hospital's first experience in application of sentinel lymph node biopsy (SLNB) for early-stage breast cancer diagnostics. Identification, biopsy and morphologic examination of sentinel lymph node (SLN) by taking chromolymphography, lymphoscintigraphy with nuclear tracer, and combining both methods, were performed for 15 patients, who were treated in LISSOD. SLN identification proved to be effective for 11 (73,3%) patients; axillary lymph node dissection (ALND) was performed for 4 (26,7%) patients for estimating the condition of regional lymph nodes. In 5 (33,3%) cases SLN affection with the tumor metastases were detected and ALND of I–III levels was performed. The dependence of unsuccessful attempts of lymph node identification (according to the localization of primary tumor in mammary gland) on the way of detection is shown. Intraoperative morphologic examination of SLN allows to perform staging for patients having early-stage breast cancer under the condition of clinically negative lymph nodes, and to define the level of regional lymph dissection. It is ascertained that under the condition of SLN affection with metastases, surgical treatment of early-stage breast cancer should be complemented with ALND; if there are no metastases it should be only limited with SLNB. Sticking to this scheme gives possibility to avoid unreasonably traumatic surgical interventions on resection of negative lymph collectors, and with this to avoid complications, that significantly improves quality of patients' life and shortens the term of hospitalization.

Key Words: breast cancer, sentinel lymph node, technetium, blue dye, axillary lymph node dissection, surgical treatment.

Адреса для листування:

Вінницька А.Б.

Київська область, Обухівський район,
с. Плюти, вул. Малишка, 27

Лікарня сучасної онкологічної допомоги «ЛІСОД»