

В.С. Жильчук
 А.Л. Воронцова
 Г.І. Максим'як
 П.М. Якимчук
 Л.І. Созонюк
 В.Б. Давидюк
 Ю.В. Чижкевич
 С.А. Левковський

Рівненський обласний
 онкологічний диспансер, Рівне,
 Україна

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

Ключові слова: рак молочної
 залози, інтерферон,
 органозберігаюче лікування.

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) залишається одним із найбільш поширених онкологічних захворювань. Низька ефективність існуючих профілактичних заходів і проблеми ранньої діагностики, неухильний ріст захворюваності та смертності від РМЗ визначають цю проблему як одну з провідних у клінічній онкології [15]. На сьогодні не викликає сумніву, що тривалість життя хворих на РМЗ прямо не залежить від об'єму проведеного радикального лікування: віддалені результати після класичних радикальних мастектомій і органозберігаючих операцій на відносно ранніх стадіях захворювання практично ідентичні [17]. Протягом останніх років розробляються нові підходи, пов'язані з переглядом хірургічного лікування в бік зменшення об'єму оперативного втручання без порушення принципів радикалізму [6, 8, 22]. Основу таких підходів перш за все складають чіткі уявлення про показання до проведення певного об'єму хірургічного лікування при РМЗ. Аналіз власного досвіду, одержаного на значному клінічному матеріалі Рівненського обласного онкологічного диспансеру з 1985 р., свідчить, що показанням до проведення радикальної мастектомії (РМЕ) за Холстедом є лише поширення пухлинного процесу на грудні м'язи; питома вага цього оперативного втручання, за нашими даними, складає 34%, хоча існує тенденція до збільшення кількості операцій типу Маддена — Очинклосо, які мінімально порушують функцію плечового пояса (рис. 1, 2). Щодо органозберігаючого лікування хворих на РМЗ, то ми, як і багато інших фахівців [6], все частіше віддаємо перевагу саме цьому методу: адже ідентичність віддалених результатів традиційних мастектомій та органозберігаючих оперативних втручань вже не викликає сумніву [9, 15, 19]. На значному клінічному матеріалі (180 орга-

АД'ЮВАНТНА ЦИТОКІНО- ТА ХІМІОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ

Резюме. Визначено можливість покращити результати органозберігаючого лікування 121 хворої на рак молочної залози шляхом включення в традиційні схеми ад'ювантного лікування рекомбінантного інтерферону альфа-2b: кількість рецидивів зменшилась з 18 до 5, кількість виникнення метастазів — з 24 до 8, 3- і 5-річна виживаність зросла на 4,8 і 11% відповідно. Наведено інформацію про механізм поліпотентної дії інтерферону, яка обґрунтовує використання цього цитокіну в комплексній терапії хворих онкологічного профілю.

нозберігаючих операцій) ми дійшли висновку, що показанням для проведення органозберігаючого лікування є наявність уніцентричної пухлини, розміщеної в зовнішніх квадрантах молочної залози у пацієнок із стадією захворювання T1–2N0–1M0. На нашу думку, наявність метастазів в аксиллярних лімфатичних вузлах не слід вважати протипоказанням до проведення органозберігаючого лікування: адже об'єм оператив-

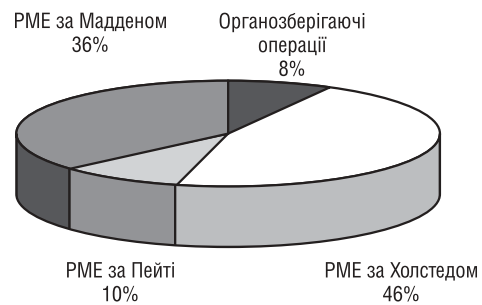


Рис. 1. Питома вага органозберігаючих операцій у хворих на РМЗ в Рівненському обласному онкологічному диспансері (1985–1992 рр.)

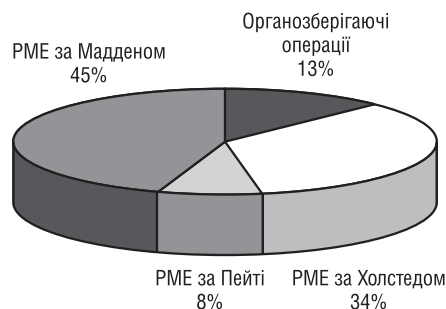


Рис. 2. Питома вага органозберігаючих операцій у хворих на РМЗ в Рівненському обласному онкологічному диспансері (1993–2000 рр.)

ного втручання на лімфатичній системі ідентичний такому при інших радикальних операціях. Протипоказаннями для виконання органозберігаючих операцій є звичайно великий розмір пухлини (більше ніж T1–2), поширення пухлинного процесу на шкіру та підлегли тканини, мультицентричний ріст пухлини або її локалізація в центральній частині молочної залози.

Разом з тим, доцільність зменшення об'єму хірургічного втручання при РМЗ стала предметом гострих дискусій з приводу можливості виникнення локального рецидиву пухлинного процесу в оперованому органі [10, 18], хоча, за даними багатьох досліджень, суттєвої різниці в частоті виникнення локальних рецидивів при проведенні органозберігаючого лікування і традиційних мастектомій не виявлено [6, 7, 9].

Інший аспект проблеми підвищення ефективності лікування хворих на РМЗ, зокрема, при органозберігаючих методах хірургічного втручання, пов'язаний із ад'ювантним застосуванням поліхіміотерапії (ПХТ), променевої терапії (ПТ), імунно- та цитокінотерапії, гормонотерапії тощо. Увагу дослідників привертає білок інтерферон (ІФН), відкритий у 1957 р. [20] як противірусний цитокін. Доведення антиканцерогенної дії ІФН [1] стало початком існування гіпотези про участь останнього у формуванні протипухлинної резистентності організму [2]. У світлі сучасних відомостей про роль ІФН у канцерогенезі не виключено, що гальмуючий вплив цитокіну на етапі ініціації пухлинного процесу зумовлений його участю в регуляції (інгібіції) експресії онкогенів та інших ділянок геному, відповідальних за злоякісну трансформацію клітин [26]. Це гальмування проявляється на рівні як стабілізації ендогенних, так і інтеграції екзогенних ДНК-послідовностей в ІФН-контактних клітинах і в усіх випадках супроводжується зниженням експресії зазначених генів [25]. Наведені дані, а також раніше встановлена здатність ІФН супресивно впливати на виникнення хромосомних аберацій, мутацій [24] та інших порушень у геномі свідчать про причетність ІФН до геномстабілізуювальних процесів. Участь ІФН в регуляції та експресії клітинних генів (у тому числі і онкогенів) може відігравати вирішальну роль не тільки на етапі ініціації пухлинного процесу, але й на етапі пухлинної прогресії (формування високометастатичних клонів [27], розвитку резистентності пухлинних клітин до протипухлинних препаратів, зумовленої, як відомо, генетичними факторами [11]). Отже, застосування цитокінів цього класу за певними схемами дає можливість запобігти розвитку хіміорезистентності пухлин до цих препаратів [16]. Аналізуючи обґрунтованість включення ІФН у комплексні схеми лікування хворих на РМЗ, слід зазначити, що можливі механізми антиметастатичної дії цього цитокіну пов'язані як з імунологічними, так і з неімунологічними факторами, що виводить ІФН за межі суто імунomodulatory засобу. Серед імунологічних механізмів переважають здатність ІФН стимулювати цитолітичну активність макрофагів, природних кілерних клітин та Т-лімфоцитів, які, однак, не завжди можуть забезпе-

чити антиметастатичну резистентність організму внаслідок фенотипічної диверсивності пухлинних клітин. ІФН за цих обставин виявляється саме тим засобом, який спроможний «обійти» наведену перешкоду: обмежуючи генетичну нестабільність у популяції пухлинних клітин, він запобігає процесу формування і селекції клітин з високими метастатичними потенціями і здатністю «ухилитися» і від імунного нагляду [5], і від пошкоджувального впливу хіміотерапевтичних засобів. Щодо неімуноопосередкованих ефектів ІФН, то слід зазначити, що він може виконувати роль природного протектора від негативних наслідків операційного стресу, зокрема, від надмірної продукції фактора некрозу пухлин (ФНП), який за певних умов здатен підвищувати метастатичний потенціал пухлинних клітин [12]. Не опосередкована імунною системою і роль ІФН як негативного фактора росту [21]. За даними проведених нами клініко-експериментальних досліджень, зокрема, встановлено, що включення ІФН-альфа-2b в комплексні схеми лікування хворих на рак яєчника, меланому шкіри або увеальну меланому супроводжується накопиченням у крові інгібіторів пухлинної проліферації, що було виявлено *in vitro* при дослідженні кінетики проліферації клітин лінії ЛСК [4]. Можна припустити, що зазначений феномен зумовлений не самим ІФН, а стимульованою ним продукцією певних інгібіторів клітинної проліферації або конкурентними співвідношеннями з позитивними факторами росту [21]. Щодо результатів досліджень, проведених на моделях гетеротрансплантації пухлин людини під капсулу нирки мишей [3], то виявлено безпосередній рістінгібуючий ефект цитокіну: ІФН як видоспецифічний білок людини, використаний у даних експериментах, не міг спрацювати опосередковано в організмі миші. Обговорюючи можливі механізми антиметастатичної дії ІФН, слід розглянути не тільки достатньо відомі (антипроліферативний, імунomodulatory, антимутагенний), але й малодосліджені ефекти цього цитокіну. Йдеться про взаємозв'язок ІФН з апоптозом, індукцію якого у пухлинних клітинах можна розглядати як один із найперспективніших підходів до попередження метастатичного процесу [13]. Така стратегія виглядає тим більше обґрунтованою, що в експериментальних дослідженнях [14] було доведено здатність ІФН посилювати *in vitro* цитотоксичну дію протипухлинних агентів, зокрема, ФНП та вінбластину на клітини різних пухлинних ліній (U-937, K-562, HEp-2, LL, L-12120, MM-4 та ін.) завдяки активації в них апоптозу. Було також чітко встановлено, що індукція диференціювання в клітинах U-937 за допомогою форболового ефіру різко знижує чутливість клітин до індукції апоптозу, а ІФН за цих обставин не підсилює зазначений процес [14]. Одержані дані ще раз свідчать про важливу регуляторну роль ІФН у підтриманні клітинного гомеостазу в організмі і про наявність тонких механізмів підсилення індукції апоптозу саме в пухлинних клітинах. Існують і інші неімунні механізми протипухлинної та антиметастатичної дії ІФН: це антиангіогенний

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

[23] і детоксуючий ефекти [14], протекторний вплив на нормальні клітини в умовах застосування цитостатиків та гіпертермії [27] тощо. Усе вищевикладене зумовило доцільність включення ІФН в комплексні схеми органозберігаючого лікування хворих на РМЗ.

Мета даної роботи полягала в спробі покращити результати органозберігаючого лікування хворих на РМЗ шляхом включення рекомбінантного ІФН-альфа-2b в традиційні схеми ад'ювантної терапії (ПХТ, ПТ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження було залучено 121 хвору на РМЗ, яким виконано органозберігаючі операції в об'ємі радикальної секторальної резекції з лімфаденектомією. Вік хворих коливався в межах 28–69 років, стадія захворювання — від T1N0M0 до T2N1M0 (табл. 1); 60 хворих склали основну групу, 61 пацієнтка — контрольну.

За гістологічною структурою пухлини найчастіше був діагностований інфільтративно-протоковий рак (35 хворих контрольної і 36 — основної груп). Інфільтративний часточковий рак спостерігали у 18 і 15 хворих, медулярний рак — у 3 і 4 хворих відповідно. Інші інфільтративні форми РМЗ зустрічалися в поодиноких випадках. У двох хворих (по одній в кожній групі) діагностовано неінфільтративний внутрішньопротоковий РМЗ (табл. 2).

У післяопераційний період після органозберігаючих операцій проводили ПТ на молочну залозу та зони регіонарного метастазування (СВД — 50–55 Гр), а також ПХТ: 4–6 курсів за схемами CMF, CAF, CA. Варіант первинного лікування залежав від гістологічної структури пухлини, ступеня її диференціювання, рівня ураження лімфатичної системи (табл. 3).

Таким чином, хворі основної та контрольної груп були рандомізовані за стадією захворювання, гістологічною структурою пухлини, варіантом первинного лікування та об'ємом хірургічного втручання.

У всіх хворих основної групи наведені схеми традиційного органозберігаючого лікування доповнювали курсами інтерферонотерапії: на 5-ту–7-му добу післяопераційного періоду ІФН-альфа-2b (лаферон) в дозі 6 000 000–9 000 000 ОД вводили в дренаж для зрошення післяопераційної рани. Наступне введення препарату проводили щоденно внутрішньом'язово по 3 000 000 ОД, сумарна доза складала 30 000 000 ОД. Наступні курси лікування ІФН-альфа-2b призначали через 45–60 днів; кількість курсів становила 4–6 залежно від клінічного статусу хворої.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перший і найбільш яскравий ефект включення ІФН-альфа-2b в комплексне органозберігаюче лікування хворих на РМЗ полягав в суттєвому зменшенні кількості локальних рецидивів захворювання (табл. 4, 5): у хворих основної групи останні були виявлені в 6 випадках проти 18 — в контрольній

Таблиця 1

Розподіл хворих за критерієм TNM та стадією процесу

Критерій TNM	Кількість хворих в групах	
	Основна	Контрольна
T1N0M0	14	14
T2N0M0	17	19
T1N1M0	11	13
T2N1M0	18	15
Всього	60	61

Таблиця 2

Розподіл хворих на РМЗ за гістологічною структурою пухлини

Гістологічна структура пухлини		Група хворих	
		Основна	Контрольна
Неінфільтративні форми РМЗ	Часточковий рак <i>in situ</i>	—	—
	Внутрішньопротоковий рак	1	1
Інфільтративні форми РМЗ	Інфільтративний протоковий рак	36	35
	Інфільтративний часточковий рак	15	18
	Медулярний рак	4	3
	Слизивий рак	1	2
	Тубулярний рак	2	1
	Аденокისტозний рак	1	0
	Світлоклітинний рак	0	1
Всього		60	61

Таблиця 3

Розподіл хворих за варіантом первинного лікування

Варіант первинного лікування	Групи хворих	
	Основна	Контрольна
Операція	10	11
Операція + ПТ + CMF	14	12
Операція + ПТ + CAF	21	24
Операція + ПТ + CA	7	5
Операція + ПТ	8	9
Всього	60	61

Таблиця 4

Виникнення рецидивів, метастазів РМЗ та виживаність хворих (спостереження протягом 3 років)

Стадія РМЗ	Кількість хворих в групах	Рецидиви (абс. число)	Метастази (абс. число)	Кількість хворих, які були живі
T1N0M0	Основна	14	0	14
	Контрольна	14	0	13
T2N0M0	Основна	17	3	16
	Контрольна	19	6	18
T1N1M0	Основна	11	0	10
	Контрольна	13	2	11
T2N1M0	Основна	18	2	16
	Контрольна	15	5	12
Всього	Основна	60	5	56
	Контрольна	61	13	54

Таблиця 5

Виникнення рецидивів, метастазів РМЗ та виживаність хворих (спостереження протягом 5 років)

Стадія РМЗ	Кількість хворих в групах	Рецидиви (абс. число)	Метастази (абс. число)	Кількість хворих, які були живі
T1N0M0	Основна	8	0	8
	Контрольна	14	0	13
T2N0M0	Основна	13	0	12
	Контрольна	18	1	14
T1N1M0	Основна	5	0	4
	Контрольна	12	0	8
T2N1M0	Основна	14	1	11
	Контрольна	15	4	10
Всього	Основна	40	1	35
	Контрольна	59	5	45

(відповідно $10,0 \pm 3,9$ проти $29,5 \pm 5,8\%$, $p < 0,05$). Виникнення метастазів при спостереженні протягом 3–5 років зафіксовано: у 8 випадках в основній групі проти 24 — в контрольній, що складає $13,3 \pm 4,4$

і 39,3 ± 6,3% і 16,3% відповідно ($p < 0,05$). Для порівняльної оцінки ефективності лікування хворих основної та контрольної груп були співставлені також показники їх 3- і 5-річної виживаності.

Доповнення традиційних схем ад'ювантного лікування (ПХТ та ПТ) цитокінотерапією поліпшило показники 3-річної виживаності на 4,8% (93,3 проти 88,5%), а 5-річної — на 11% (87,5 і 76,3% відповідно) (див. табл. 4, 5). Отже, застосування розробленої нами схеми лікування хворих на РМЗ суттєво знижує частоту виникнення рецидивів і метастазів і покращує (на рівні тенденції) показники 3- і 5-річної виживаності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронцова А.Л. Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев: 1971: 37–8.
2. Воронцова А.Л. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности организма. Эксперим онкол 1989; 11: 49–54.
3. Воронцова А.Л., Гаврина Г.Б., Кудрявец Ю.И. и др. Исследование чувствительности опухолевых и метастатических клеток больных раком молочной железы к лекарственным препаратам, интерферону и их сочетанию. Вопр онкол 1989; 35 (11): 1315–8.
4. Воронцова А.Л., Гаврина Г.Б., Кудрявец Ю.И. и др. Сывороточный тест для определения степени риска появления метастазов у онкологических больных. Эксперим онкол 1991; 13: 25–7.
5. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных. Онкология 2000; 2: 16–20.
6. Демидов В.П. Органосберегающие операции при локализованных формах рака молочной железы (T1–2N0M0). Хирургия 1987; (1): 75–80.
7. Демидов В.П., Рыков В.И., Путырский Л.А. и др. Использование углекислого лазера в хирургическом лечении рака молочной железы. Вопр онкол 1992; 38: 42–50.
8. Джумалиева С.И., Андросов Н.С., Цихисели Г.Р. и др. Экономные операции при начальных стадиях рака молочной железы. Вопр онкол. 1988; 34 (7): 771–7.
9. Завизион В.Ф., Коссе В.А., Машталер В.Э. и др. Пути улучшения результатов органосохраняющего лечения больных раком молочной железы. Онкология 2001; 3: 119–25.
10. Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Бугрова И.Л. и др. Эффективность адъювантной лучевой терапии в консервативном лечении ранних стадий рака молочной железы. Вопр онкол 1999; 45 (5): 511–5.
11. Козинец Г.И., Иванова Л.Е., Кузнецова Т.В. и др. Родоначальные клетки гемопоэза при развитии резистентности к карминомицину. Эксперим онкол 1985; 7: 60–4.
12. Кудрявец Ю.И. Модифицирующее влияние рекомбинантного фактора некроза опухолей на метастатический потенциал опухолевых клеток. Эксперим онкол 1990; 12: 43–7.
13. Кудрявец Ю.И., Воронцова А.Л. К стратегии использования интерферона в антиметастатической терапии: усиление лафероном индукции апоптоза в опухолевых клетках. В: Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань. Рівне: Волинські литаври 1996: 10–21.
14. Кудрявец Ю.И. Интерферон-альфа усиливает развитие апоптоза, индуцированного различными чинниками в пухлинних клітинах *in vitro*. Эксперим онкол 2001; 23: 267–73.
15. Летягин В.П. Современные подходы к лечению первичного рака молочной железы. Маммология 1998; (1): 34–7.
16. Лобко Г.Н., Порубова Г.М. Резистентность опухолей. Минск: Наука и техника 1989. 143 с.
17. Ратиани М., Зауташвили З., Янушкевич В. и др. Функционально сберегающие и органосохраняющие операции в

лечении первично-операбельного рака молочной железы. Маммология 1998; (1): 45–9.

18. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Бугрова И.Л. и др. Оценка эффективности адъювантной системной терапии в органосохраняющем лечении рака молочной железы T1–2N0M0. Вопр онкол 1999; 45 (5): 516–9.
19. Buchels H.K. Surgical therapy of primary breast carcinoma—options and perspectives. Langenbecks Arch Suuppe Kongressa 1997; 114: 1207–11.
20. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference: I. The Interferon. — Proc Roy Soc Ser B 1957; 147: 258–67.
21. Iacopino F., Ferrandina G., Scambia, *et al.* Interferons inhibit EGF-stimulated cell growth and reduce EGF binding in human breast cancer cells. Anticancer Res 1996; 16: 1919–24.
22. Kurtz J.M., Jaequemier J., Amalric R., *et al.* Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients treated by conservation therapy. Cancer 1990; 65: 1867–78.
23. Lingen T.W., Polverini P.J., Bouck N.P. Retinoic acid and interferon- α act synergistically as antiangiogenic and antitumor agents against human head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res 1998; 58: 5551–8.
24. Makedonov G.P., Alekhina N.I., Tskhovrebova L.V., *et al.* A comparison of efficacy of the anticlastogenic action of interferon and of the radiation-adaptive response. Radiobiologija 1993; 33: 259–64.
25. Sirota N.P., Bezlepkin V.G., Kuznetsova E.A., *et al.* Modifying effect in vivo of interferon alpha on induction and repair of lesion of DNA of lymphoid cells of gamma-irradiated mice. Radiat Res 1996; 146: 100–5.
26. Suzuki N., Suzuki H., Ishizuka T., *et al.* UV-induced mutations affecting codon 12 of the K-ras gene are suppressed by interferon- α in human Rsa cells. Mutat Res 1997; 373: 251–6.
27. Wädler S., Schwartz E.L. Antineoplastic activity of combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: areview. Cancer Res 1990; 50: 3473–86.

ADJUVANT CYTOKINE- AND CHEMOTHERAPY AFTER ORGANOCONSERVING SURGERY IN BREAST CANCER PATIENTS

V.Y. Zhylchok, A.L. Vorontsova, G.I. Maksymjak, P.M. Yakymchok, L.I. Sozoniuk, V.B. Davydiuk, Y.V. Chyshkevich, S.A. Levkovsky

Summary. It is established that outcomes of organoconserving treatment of 121 patients with breast cancer can be improved by way of combining the traditional schedules of adjuvant treatment with recombinant interferon alpha-2b. As a result of this combined treatment, the number of relapses decreased from 18 to 5; that of metastases — from 24 to 8, and the 3- and 5-year survival rates increased by 4,8–11%, respectively. Information is provided about the mechanism of the polypotent effect of interferon. This effect gives grounds for application of interferon alpha-2b in a combined treatment of oncological patients.

Key Words: breast cancer, interferon, organ-conserving treatment.

Адрес для листування:

Воронцова А.Л.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України