

*П.П. Носа**В.І. Тарутінов**В.Е. Орел**К.О. Галахін**О.Г. Югринов**М.Й. Данко**В.В. Тельний**Н.М. Дзятковська**Інститут онкології**АМН України, Київ, Україна*

РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕХАНОХІМІЧНО МОДИФІКОВАНОГО ДОКСОРУБІЦИНУ

Ключові слова: рак молочної залози, поліхіміотерапія, механохімічна модифікація, доксорубіцин.

Резюме. Наведені результати комбінованого лікування 36 хворих на рак молочної залози II–IV стадій з використанням в схемах поліхіміотерапії (ПХТ) механохімічно модифікованого (МХМ) доксорубіцину (ДР), модифікацію якого здійснювали на мікрівібромліні з інтенсивністю підводу механічної енергії 20 Вт/г. Встановлено, що використання МХМ ДР зумовлювало більшу регресію первинної пухлини та зменшення розмірів лімфовузлів, а також послаблювало побічні ефекти в найближчі дні після лікування порівняно із застосуванням немодифікованого ДР.

ВСТУП

На сьогодні антрациклінові антибіотики вважаються одними з найефективніших препаратів у лікуванні хворих на метастатичний рак молочної залози (РМЗ) [1, 2]. У той же час сучасні протоколи лікування місцево-поширеного РМЗ, які включають 2–4 цикли ПХТ, до складу яких входить ДР, в комбінації з операцією та променевою терапією дозволяють досягти 5-річної виживаності лише 50% хворих [3, 4].

Механізми цитотоксичної дії ДР пов'язують з перекисним окисленням мембранних ліпідів та білків клітин. Разом з цим аглікон ДР інтеркалює між парами основ ДНК, зв'язується з ними і в результаті дії вільних радикалів порушує структуру макромолекул та індукує апоптоз. Проведені протягом останніх років дослідження показали, що ДР призводить до зміни ступеня суперспіралізації ДНК пухлинних клітин, що веде до порушення синтезу ДНК та РНК [5].

Проблемними питаннями при використанні в схемах ПХТ ДР є резистентність пухлин, яка виникає, зокрема, за рахунок Р-глікопротеїну, та достатньо висока токсичність препарату [5, 6]. Разом з цим відомо, що фізико-хімічні властивості антибіотиків модифікують за допомогою механохімічного впливу [7–9]. Механохімічна модифікація ДР у твердому стані не змінює його первинної структури. В механохімічно модифікованому (МХМ) препараті виникають заряджені дислокації, що підвищує ступінь іонізації його розчину та активує утворення цитотоксичних вільнорадикальних продуктів в пухлинних клітинах. На карциномі Герена показано, що протипухлинна дія МХМ ДР в середньому на 64% більша, ніж офіційного препарату. При внутрішньоартеріальній ПХТ хворих на рак ободової кишки встанов-

лено, що МХМ ДР порівняно з немодифікованим збільшує кількість одониткових розривів ДНК пухлинних клітин [10]. Метою даної роботи, що виконувалась у 1998–1999 рр. та є фрагментом НДР «Розробити медико-інженерну технологію механохімічної модифікації біологічно активних речовин для застосування в комбінованому лікуванні онкологічних хворих» (тему затверджено Проблемною комісією АМН і МОЗ України з онкології), було вивчення впливу МХМ ДР на безпосередні результати комбінованого лікування хворих на РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано результати лікування 36 хворих на РМЗ II–IV стадій у віці від 26 до 58 років. Із них 24 хворим проводили внутрішньоартеріальну (ВА), 12 — внутрішньовенну (ВВ) ПХТ. Характеристика хворих наведена в табл. 1. До основних груп (1-ї та 2-ї) входили пацієнтки, яким проводили ВА або ВВ ПХТ із застосуванням МХМ ДР; до контрольних (1А та 2А) — хворі, яким проводили лікування за аналогічними методами та схемами, але використовували офіційний препарат ДР.

Механохімічну модифікацію ДР у всіх клінічних дослідженнях здійснювали на мікрівібромліні «ММВЕ-0,005» («Гефест», Росія). ДР вміщували у камеру з 5 кульками. Умови механічного оброблення: частота 35 Гц, амплітуда 9 мм, тривалість 5 хв. Інтенсивність підводу механічної енергії складала 20 Вт/г, яка виключала можливість термолізу ДР. Після модифікації препарат відразу розчиняли.

Хворим 1-ї та 1А груп з метою виявлення основних судин, які живлять пухлину, виконували ангіографію за допомогою контрастних речовин: Ультравіст («Schering», Німеччина), Омніпак («Nycomed», США).

Характеристика хворих та методи їх лікування

Група (кількість хворих)	Вік, роки	Стадія TNM	Методи введення препаратів та схеми	Інші методи лікування
1-ша (14)	26-58	T3N1-2M0	в/а: цисплатин 50-100 мг, МХМ ДР 30-50 мг в/в: АСМФ, СМФ	Хірургічний, променева терапія, гормонотерапія
1А (10)	36-51	T3N0-2M0	в/а: цисплатин 50-100 мг ДР 30-50 мг в/в: АСМФ, СМФ	Хірургічний, променева терапія, гормонотерапія
2-га (7)	38-56	T2-4N0-2M1	в/в: VAM, VAMP (вінкристин 8-10 мг, МХМ ДР 80-100 мг, метотрексат 80-100 мг, цисплатин 60-100 мг)	Променева терапія, гормонотерапія
2А (5)	42-58	T2-4N0-2M1	в/в: VAM, VAMP (вінкристин 8-10 мг, ДР 80-100 мг, метотрексат 80-100 мг, цисплатин 60-100 мг)	Променева терапія, гормонотерапія

Після цього хворим під місцевою анестезією та контролем рентгенотелевізійного апарата «Televis-Angio-2» («General Electric», США) встановлювали внутрішньоартеріальний атромбогенний катетер F6, F7, провідник № 35 («Cordis», США). ВА ПХТ проводили через катетер, хіміопрепарати вводили за допомогою дозаторалікарських речовин «ДЛВ-1» (Росія). За один сеанс в перший день вводили цисплатин (20-40 мг/м²), на другий день — ДР (30 мг/м²). ВВ ПХТ проводили за загальною методикою.

В середньому через 3 тиж по закінченні ВА ПХТ виконували мастектомію за Пейті або Холстедом, квадрантектومیю з видаленням малого грудного м'яза та регіонарних лімфовузлів. Через 2-3 тиж після операції проводили променеву терапію на апараті «Рокус-М» (Росія) на зони регіонарного лімфовідтоку (СВД 40 Гр на кожне поле). По закінченні променевої терапії здійснювали 4-6 курсів ВВ ПХТ за схемами СМФ, АСМФ протягом 1-2 років після операції (з інтервалами від 28 до 90 днів) залежно від ступеня первинного ураження, показників периферичної крові та імунного статусу.

Хворим, у яких не виконували хірургічного лікування, проводили ВВ ПХТ за схемами VAM, VAMP протягом 85-90 днів та променеву терапію на зони метастазів (СВД до 35 Гр). Всім хворим проводили також гормонотерапію за схемами [11].

Для морфологічних досліджень використовували оптичний мікроскоп «POLYVAK» (Австрія). Мікропрепарати виготовляли з тканин пухлин РМЗ (центральна, проміжна і периферійна зона первинної пухлини). Разом із встановленням гістологічного діагнозу проводили аналіз та облік кількісного складу в РМЗ об'ємних частинок життєздатних і девіталізованих пухлинних компонентів за допомогою сітки Автандилова [12] в модифікації [13].

Ефективність проведеної ВА ПХТ та ВВ ПХТ оцінювали через 1-3 міс після лікування [4] на основі клінічних, ультразвукових та рентгенологічних досліджень (комп'ютерної томографії, рентгенографії, рентгеноскопії) та даних радіоізотопного обстеження [4].

Токсичність ПХТ визначали згідно з рекомендаціями ВООЗ і Міжнародної протиракової спілки.

Статистичний аналіз достовірності різниці отриманих результатів проводили за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення ВА ПХТ були зареєстровані місцеві реакції у вигляді гіперемії шкіри в зоні локалізації пухлини у 5 хворих основної та у 6 хворих контрольної груп; некроз шкіри в зоні регіональної інфузії хіміопрепаратів відзначали відповідно у 2 та у 3 хворих. Ці явища повністю зникали під час операції та не впливали на час загоювання операційної рани. Аналогічні прояви спостерігали інші автори [1, 6]. Дані аналізу побічної дії лікування представлені в табл. 2. При ВА ПХТ (1-ша та 1А групи) лейкопенію відзначали в основній групі в 1, в контрольній — у 2 випадках. Зміни кількості еритроцитів не зафіксовані. Тромбоцитопенію спостерігали в основній групі в 1, в контрольній групі — у 2 випадках. Зміни на ЕКГ у вигляді часткової блокади лівої або правої ніжки пучка Гіса були відповідно в 1 та 2, нудота — у 2 та 3 випадках. Повне випадіння волосся через 1 міс після введення хіміопрепаратів було відзначено у 2 пацієнток основної та у 7 — контрольної групи. При в/в введенні хіміопрепаратів (2-га та 2А групи) лейкопенію та тромбоцитопенію спостерігали в основній і в контрольній групах (відповідно по 2 та по 3 випадки), еритропенію — лише в контрольній групі (1 випадок). Спостерігали по 3 випадки в основній і в контрольній групі змін на ЕКГ, що були проявами часткового порушення електропровідності або повної блокади лівої чи правої ніжки пучка Гіса. І в основній, і в контрольній групах були зафіксовані нудота (по 3 випадки), а також розвиток флебітів (по 2 випадки), що узгоджується з даними літератури [11]. Алопецію відзначали через 1 міс після закінчення лікування у 4 пацієнток основної та у всіх пацієнток контрольної групи.

Безпосередні результати комбінованого лікування хворих наведені в табл. 3. Регресія первинної пух-

Таблиця 2

Прояви токсичності ПХТ (у %)

Показник токсичності	Група хворих			
	1-ша основна	1А контрольна	2-га основна	2А контрольна
Лейкопенія	7	20	29	60
Тромбоцитопенія	7	20	29	60
Нудота	14	30	43	60
Алопеція	14	70	57	100
Зміни на ЕКГ	7	20	43	60
Флебіт	0	0	29	40

Результати комбінованого лікування хворих на РМЗ (показники в %)

Група хворих	Регресія пухлини > 50%	Регресія пухлини < 50%	Регресія ураження лімфовузлів < 50%	Регресія метастазів < 50%	Стабілізація процесу
1-ша	64	35	85	0	14
1А	40	60	80	0	20
2-га	0	71	57	42	42
2А	0	80	40	40	60

лини більше 50% була відзначена в 9 випадках в 1-й групі та в 4 випадках у групі 1А; регресія первинної пухлини менше 50% встановлена відповідно в 5 та 6 випадках. В 1-й групі в 1 випадку встановлена повна регресія пухлини. Морфологічний аналіз показав, що у хворих після ВА ПХТ з МХМ ДР девіталізація первинних пухлинних клітин була вища на 20% ($p < 0,05$), ніж при застосуванні немодифікованого препарату. Спостерігалось зменшення об'ємної частки вмісту в РМЗ малозміненої пухлинної компоненти паренхіми на 80%, в той час як після використання офіційного препарату цей показник дорівнював 63% [1]. Регресія ураження лімфовузлів виявлена у 12 випадках в основній та у 8 — в контрольній групі. І в основній, і в контрольній групі зафіксовано по 2 випадки стабілізації процесу.

Аналізуючи результати комбінованого лікування з використанням лише в/в введення хіміопрепаратів, можна відзначити зменшення пухлини менше 50% у 5 хворих основної та у 4 — контрольної групи. Більша регресія ураження лімфовузлів зафіксована в основній групі: 4 випадки порівняно з 2 у контрольній, що узгоджується з даними літератури [4, 14]. Регресія метастазів була зафіксована відповідно в 3 та 2 випадках. Стабілізацію процесу спостерігали у 3 пацієнтів основної та у 3 — контрольної групи.

У 2-й групі через 8 міс після початку лікування 1 хвора померла внаслідок хронічної серцевої недостатності.

Отже, використання МХМ ДР у схемах ПХТ при комбінованому лікуванні хворих на РМЗ порівняно з немодифікованим препаратом призводить до зниження частоти розвитку проявів токсичності та збільшує число випадків регресії пухлини, ураження лімфовузлів та метастазів. Збільшення кількості пацієнток в основних групах та подовження терміну спостереження за ними дозволить більш точно оцінити результати лікування з використанням МХМ ДР.

ЛІТЕРАТУРА

- Югринов ОГ, Тарутинов ВИ, Скляр СЮ, Тельный ВВ. Применение селективной внутриартериальной полихимиотерапии при комбинированном лечении локально-распространенного рака молочной железы. Эксперим онкол 1999; 21: 76–8.
- Koyama H, Nishizawa Y, Wada T, et al. Intraarterial infusion chemotherapy as an induction therapy in multidisciplinary treatment of locally advanced breast cancer. Cancer 1985; 56: 725–9.
- Gorich J, Hasan I, Majadali R, et al. Previously treated, locally recurrent breast cancer: treatment with superselective intraarterial chemotherapy. Radiology 1995; 197: 199–203.
- Morell LE, Lee YJ, Hurley J, Arias M, Miels C, Richman S, Fernandez H, Donofrio KA. A phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. Cancer 1998; 82: 147–50.

5. Hortobagyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. Drugs 1997; 54: 1–7.

6. Twelves CJ, Chaudary MA, Reidy J, et al. Toxicity of intra-arterial doxorubicin in locally advanced breast cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 1990; 25: 459–62.

7. Дубинская АМ. Механохимия лекарственных веществ. Хим-фарм. журн 1989; 6: 755–64.

8. Shakhshneider TP, Vasilenko MA, Politov AA, Boldyrev VV. Mechanochemical preparation of drug-carrier solid dispersions. Journal of Thermal Analysis 1997; 48: 491–501.

9. Орел ВЭ, Тарутинов ВИ, Носа ПП, Данко МЙ, Дзятковская НН, Черныш ВО. Физико-химические свойства и перспективы использования механохимически модифицированного доксорубина (адрибластина) при лечении больных раком молочной железы. В: Материалы доповідей І республіканської науково-практичної конференції «Нове в медикamentозній терапії раку молочної залози», 15–16 жовтня 1998 року, Київ, 1998: 51–6.

10. Орел ВЭ, Кикоть ВА, Приймак ВВ, Дзятковская НН, Данко МЙ. Внутриартериальная полихимиотерапия с использованием механохимически модифицированного доксорубина в комбинированном лечении больных раком ободочной кишки. Эксперим онкол 1998; 20: 147–50.

11. Шпарик ЯВ, Білинський БТ. Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози. Посібник для лікарів. Львів, 1997. 64 с.

12. Автандилов ГГ. Введение в количественную патологическую морфологию. Москва: Медицина, 1980. 215 с.

13. Галахин КА, Ковальчук ЭН, Зотиков ЛА, Скорода ЛВ, Троицкая ИИ, Тарасова ТА. Индуцированный патоморфоз злокачественных опухолей в оценке современных возможностей противоопухолевой терапии. В: Респ науч-практ конф «Эффективность комплексных методов диагностики и терапии опухолей». Полтава, 1992: 6–9.

14. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzeboc P, Dorval T, Garcia-Giralt E, et al. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. Eur J Cancer 1995; 31A: 1969–75.

RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER BY USING OF MECHANOCHEMICAL MODIFIED DOXORUBICIN

P.P. Nosa, V.I. Tarutinov, V.E. Orel, K.O. Galakhin, O.G. Yugrynov, M.Y. Danko, V.V. Telnny, N.M. Dziatkovska

Summary. The aim of the present study was to estimate an effect of polychemotherapy by using of mechanochemical modified (MCM) doxorubicin (DR) in the treatment of 36 breast cancer patients with II–IV clinical stages. The mechanochemical modification was executed by microvibromill with drive intensity of mechanical power 20 W/g. It was determined that MCM DR caused more considerable decreasing of primary tumor and lymph nodes, and also reduced side effects of therapy.

Key Words: breast cancer, polychemotherapy, mechanochemical modification, doxorubicin.