

УДК 616-006:616-08:615.25

© В.М. Ефетов, Т.С. Ефетова, 2012.

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЖЕЛЕЗИСТЫХ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ РАКАХ

В.М. Ефетов, Т.С. Ефетова*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

ABOUT EFFICIENCY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY TO FERROUS AND SQUAMOUSCELL CANCERS

V. M. Efetov, T. S. Efetova

SUMMARY

Heterogeneity of ferrous and squamouscell cancers, showing up in polymorphism and polymetabolism of tumour cells. It determines the action of chemotherapy to sensible clones of tumour cells only. The cells of insensitive clones continue to be divided and spread. The application of neoadjuvant chemotherapy in resectable cases, even at its efficiency, increases probability of appearance of metastases due to delay of surgical treatment. Comparative study of 473 patients with BC II and III stages (after neoadjuvant chemotherapy and short course of r-therapy which does not detain an operation) by method of randomization was performed. It shows increasing of 5-years-old survivability at radiation with $67,6\pm 4,6\%$ to $86,0\pm 3,5\%$ and considerable diminishing of percent of patients with metastases with $26,9\pm 3,2\%$ to $13,0\pm 2,4\%$.

Authors suggest to applicate chemotherapy at squamouscell and ferrous cancers in adjuvant period only.

ПРО ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЗАЛІЗИСТИХ І ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКАХ

В.М. Єфетов, Т.С. Єфетова

РЕЗЮМЕ

Гетерогенність залізістих і плоскоклітинних раків, що виявляється в поліморфізмі і поліметаболізмі визначає вибірковість дії хіміопрепаратів лише на чутливі до них клони пухлинних клітин. Клітини резистентних клонів продовжують ділитися і метастазувати. Затримка в операбельних випадках хірургічного втручання при вживанні неoad'ювантної хіміотерапії, навіть при її ефективності, збільшує вірогідність появи метастазів. Порівняльне вивчення методом рандомізації виживаності 473 хворих на рак молочної залози II і III стадій після неoad'ювантної хіміотерапії і передопераційною крупнофракційною г-терапії, яка не затримує операції, показало збільшення 5-річної виживаності при променевому лікуванні з $67,6\pm 4,6\%$ до $86,0\pm 3,5\%$ і значного зменшення відсотка хворих, уражених у віддаленому періоді метастазами з $26,9\pm 3,2\%$ до $13,0\pm 2,4\%$.

Автори пропонують проводити хіміотерапію у разі плоскоклітинних і залізістих раках лише в ад'ювантному режимі.

Ключевые слова: гетерогенность опухолей, полиметаболизм, резистентность клеток, выживаемость, метастазирование, неoad'ювантная химиотерапия.

Достигнуть желаемых успехов в химиотерапии (ХТ) железистых и плоскоклеточных раков мешает множество препятствий, исходящих как от принимающего организма так и от самой опухоли.

Препятствия со стороны организма реципиента такие, как побочные эффекты, токсичность препаратов, непереносимость, иммунодепрессия и другие, хорошо изучены и широко освещены в литературе. Мы их касаться не будем.

Основных препятствий со стороны опухоли два. Это – нечувствительность опухолевых клеток в определенных фазах клеточного цикла. Его пытаются преодолеть полихимиотерапией, многокурсовым лечением, а также попытками синхронизации опухолевых циклов [10,11]. Однако, морфологически доказанный полный эффект наблюдается лишь в единичных случаях, а эффективность за исключением рака яичников редко превышает 50% [10,11]. Кроме того,

нам неизвестна продолжительность клеточного цикла каждой конкретной опухоли, которая варьирует в значительных пределах. Поэтому интервалы между курсами ХТ приходится устанавливать по стандарту, исходя из срока восстановления нормальных тканей, поврежденных лечением, что к смене фаз клеточного цикла не имеет никакого отношения.

Эффективность ХТ оценивается по изменению размеров опухоли: если она уменьшается, лечение считается эффективным, продолжение ее роста свидетельствует об отсутствии эффекта и, если размеры опухоли не изменились, говорят о стабилизации процесса. Такая оценка эффективности основана на рассмотрении опухоли как единого гомогенного образования. На самом деле в процессе прогрессии опухоли она становится гетерогенной [10], состоящей из разных клонов клеток, отличающихся между собой морфологически и по биохимическим процессам.

Наиболее наглядно это проявляется клеточным и структурным полиморфизмом. На гистологических препаратах одной и той же опухоли обнаруживаются очаги аденокарциномы, участки солидного рака, поля скirrosного строения. Клетки опухоли имеют различную величину, разные ядерно-плазматические соотношения и разную структуру. Но основные, наиболее существенные различия клонов заключаются в их биохимических, ферментативных процессах – в их метаболизме. По аналогии с полиморфизмом это следует называть «полиметаболизмом». Гетерогенность опухоли признается всеми авторами.

Что же происходит в течение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ)? Те клоны, в метаболизм клеток которых химиопрепараты включаются, погибают или прекращают делиться. А те клоны, в метаболизме которых химиопрепарат не участвует, резистентны к его действию. Они в процессе ХТ продолжают делиться и метастазировать. Таким образом, ХТ ведет в конечном итоге к отбору резистентных клонов. Ввиду того, что в опухоли присутствуют и чувствительные к ХТ и толерантные клоны клеток, стабилизацию опухолевого процесса следует рассматривать как динамическое равновесие, при котором число погибающих клеток восполняется за счет размножения толерантных. При преобладании числа гибнущих чувствительных клеток над процессами пролиферации резистентных, опухоль уменьшается в размерах, при преобладании пролиферирующих клонов над погибающими, опухоль продолжает расти. Суть в том, что всегда в гетерогенной опухоли, вне зависимости от эффективности ХТ, в процессе ее проведения какая-то часть клеток, большая или меньшая, продолжает делиться и метастазировать. Разве можно считать эффективностью продолжающийся рост устойчивых клонов и их метастазирование, даже если они в меньшинстве? Исключением являются те случаи, когда в результате НАХТ достигается морфологически подтвержденное полное исчезновение опухолевых элементов – полная регрессия. Но эти счастливые случаи не превышают 10-12%. Мы считаем НАХТ неприемлимой при операбельных опухолях, т.к. она задерживает операцию на 3-4

месяца, увеличивая вероятность появления гематогенных метастазов. В операбельных случаях ХТ следует проводить в адьювантном режиме, когда основной очаг опухоли и регионарные метастазы удалены, и целью лечения является повреждение опухолевых клеток, циркулирующих в крови, и проблематичных микрометастазов.

Визуальная оценка эффективности адьювантной химиотерапии (АХТ), когда опухоль уже удалена, становится невозможной. Она определяется только по выживаемости больных. Имеются работы сравнивающие по этому признаку эффективность АХТ с НАХТ. По данным американских исследований НАХТ увеличивает выживаемость больных при II и III стадии немелкоклеточного рака легкого всего на 4-6%, в то время как АХТ на 13-15% [9].

Основную причину худших результатов НАХТ мы видим в избирательности действия на клетки опухоли, что в конечном счете приводит к затягиванию срока хирургического лечения на 3-4 месяца, в течение которого даже при эффективной НАХТ толерантные клоны клеток продолжают размножаться и метастазировать. Не даром Европейское Общество Медицинской Онкологии в операбельных случаях рака молочной железы (РМЖ) рекомендует начинать лечение с хирургического вмешательства [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все изложенные соображения были основаны на проведенном нами рандомизированном исследовании разных методов неоадьювантной терапии РМЖ. В исследование были включены 473 пациентки узловыми формами рака молочной железы II и III стадии (T1-3 N0-2 M0) – операбельные случаи. 192 пациентки подвергнуты неоадьювантной гамматерапии в крупнофракционном режиме (К?гТ) в течение 5 дней, 281 – 3 курсам полиХТ (СМФ или АС). Из них у 88 больных (31,3±2,7% НАХТ была неэффективной, им дополнительно применялась гамматерапия в мелкофракционном режиме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты по выживаемости приведены в таблице 1.

Таблица 1

Выживаемость больных РМЖ, получавших различную неоадьювантную терапию

Прожили	Крупнофракционная гамматерапия n=192	Эффективная НАХТ n=193	P	Сочетание неэффективной НАПХТ с гамматерапией n=88
Более 3 лет	91,7±2,4%	75,8±3,4%	<0,001	52,1±5,8%
Более 5 лет	86,0±3,5%	67,6±4,6%	<0,01	45,0±6,4%
Более 8 лет	68,1±10,2%	33,3±7,8%	<0,05	27,3±23,0%

КФУТ дала трех и пятилетнюю выживаемость на 20% выше, а восьмилетнюю – на 30%. Такие достоверные различия в выживаемости между КФУТ и, заметьте, эффективной НАХТ, мы объясняем, главным образом, затягиванием срока перед операцией. Что эта пятидневная задержка по сравнению с 3-4 месяцами отсрочки при НАХТ? Наихудшие резуль-

таты получены при сочетании методов из-за еще большей отсрочки.

Чтобы выяснить причину худших результатов НАХТ нами изучена частота поражения метастазами различных органов в отдаленном послеоперационном периоде от предоперационной терапии (таблица 2).

Таблица 2

Частота поражения органов метастазами в зависимости от метода предоперационной терапии

Локализация метастазов	Эффективная НАХТ n=193	Крупнофракционная гамматерапия n=192	Неэффективная НАХТ и гамматерапия n=88
	n %	n %	n %
Печень	9 4,7	10 5,2	15 17,0
Кости	13 6,7	11 5,7	9 10,2
Легкие и плевра	20 10,4	2 1,0	12 13,6
Мягкие ткани, кожа	11 5,7	2 1,0	--
Надключичные лимфоузлы	11 5,7	2 1,0	4 4,5
Прочие органы	2 1,0	4 2,0	3 3,4
Число больных с метастазами	52 26,9±3,2	25 13,0±2,4	35 39,8±5,5

Даже эффективная НАХТ дала статистически достоверные вдвое худшие результаты, чем КФУТ ($P<0,01$), а последовательное применение двух методов – втрое худшие ($P<0,001$). Особенно это сказалось на частоте поражения легких и плевры, мягких тканей, кожи и надключичных лимфоузлов, а при сочетании методов также костей и печени.

В.В. Семиглазов с соавторами [6] приходят к выводу, что улучшение пятилетней выживаемости при НАХТ зависит не от общей эффективности, а от частоты достижения полного клинического и морфологического регресса, а ввиду того, что традиционные режимы НАХТ не позволяют добиться значительного числа полных регрессий, то и не могут существенно изменить отдаленных результатов лечения. В заключении авторы рекомендуют, как оптимальный вариант применение после операции АХТ. К такому же выводу пришли И.И. Смоланко и С.Ю. Скляр [7], о том что применение НАХТ существенно не влияет на отдаленные результаты лечения РМЖ (в пределах 3-6%), а также, что при резистентных опухолях затраты времени на ее проведение может являться причиной генерализации опухолевого процесса. Но НАХТ, за редким исключением полных регрессий, всегда только избирательно, частично эффективна и поэтому всегда чревата метастазированием резистентных клонов, что показано нашим исследованием.

Сторонники НАХТ видят ее преимущество в определении чувствительности опухоли к примененным препаратам с тем, чтобы их использовать при дальнейшем лечении [4,6,7,10]. Но это в корне неверно! Неверно потому, что при дооперационном лечении произошел отбор резистентных клонов. Чувствительных клеток осталось в меньшинстве или совсем не осталось. Опухоль приобрела толерантность, и применение тех же препаратов заведомо обречено на неудачу.

Другим аргументом в пользу НАХТ является возможность увеличения процента органосохраняющих операций [2,4,6,8]. По данным Национального Института Рака на 12-17% [7]. Но большинство их выполнено изначально. И потом это достигается не слишком ли дорогой ценой – уменьшением выживаемости?

В последних стандартах лечения РМЖ рекомендуется уже со IIА стадии начинать с НАХТ, а при отсутствии эффекта менять схему лечения – авось она окажется эффективной. А если нет? Но этот эксперимент, даже при эффективности другой схемы еще больше задержит хирургическую операцию и увеличит вероятность метастазирования.

Другой предлагаемый вариант: при отсутствии эффекта от НАХТ применить лучевое лечение, причем «полным курсом», что задержит операцию еще на один – полтора месяца. Но это самый плохой ва-

риант, при котором выживаемость самая низкая. Об этом свидетельствуют приведенные нами результаты. В работе Р.И. Гасанова [3], сравнившего отдаленные результаты дооперационной лучевой терапии II и III стадий РМЖ при «классическом» фракционировании и крупнофракционном, пятилетняя выживаемость соответственно составила 52,6% и 67,5%.

Нам надо срочно пересмотреть стандарты лечения РМЖ и НМРЛ. И если мы хотим как-то до операции снизить жизнеспособность опухолевых клеток, то наилучший вариант – это КФУТ, на что указывает также И.М. Пономарев в докторской диссертации [5], тем более, что повреждающее действие лучевого лечения меньше зависит от фаз клеточного цикла, обладает меньшей избирательностью действия на клоны опухолевых клеток, и приводит к более выраженному патоморфозу [1], и, главное, что очаговую дозу можно дать за пять дней, не задерживая хирургического вмешательства.

ХТ следует применять в операбельных случаях только в адьювантном режиме, когда она более эффективна. Это следует объяснить ее зависимостью от массы опухолевых клеток [10,11], большинство которых будет уже удалено, так как это делается при операбельном раке яичников, органов пищеварения и других.

ВЫВОДЫ

1. Железистые и плоскоклеточные раки представляют собой гетерогенные образования с характерным для них полиморфизмом и полиметаболизмом.
2. Химиопрепараты обладают избирательным действием только на чувствительные клоны опухолевых клеток, что ведет к отбору резистентных клонов, клетки которых в период лечения продолжают делиться и метастазировать.
3. Отбор резистентных клеток определяет приобретенную толерантность опухоли.
4. НАХТ вследствие своей продолжительности и подавления иммунитета повышает вероятность метастазирования.
5. Применение тех же химиопрепаратов, которые оказались эффективными до операции, в адьювантном режиме обречены на неудачу ввиду приобретенной к ним толерантности.
6. С целью подавления активности опухолевых клеток до операции при операбельных опухолях железистого и плоскоклеточного строения предпочтительно лучевое лечение в крупнофракционном режиме ввиду меньшей зависимости его действия от клеточного цикла, меньшей избирательности дей-

ствия на клоны опухолевых клеток, а главное, вследствие несоизмеримо меньшей задержки хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болгова Л.С., Туганова Т.М., Махортова М.Г. Эффективність неoad'ювантної терапії хворих на рак молочної залози за цитологічними, цитогенетичними і молекулярно-біологічними критеріями // Онкологія. 2007. Т. 9. №1. С. 25-28.
2. Ввозный Э.К., Добровольская Н.Ю. 15-летний опыт комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием неоадьювантной химиотерапии // Материалы X Российского онкологического конгресса. Москва, 2006. С. 64.
3. Гасанов Р.И. Сравнительная оценка различных вариантов предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы // Материалы VI съезда онкологов стран СНГ. Душанбе, 2010. С. 142.
4. Донских Р.В., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Неоадьювантное лечение рака грудной железы // Маммология. 2007. №1. С. 34-38.
5. Пономарев І.М. Комбіноване лікування при органозберігаючих операціях ранніх стадій раку грудної залози: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 2008. 42 с.
6. Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Семиглазов В.В. Неоадьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы (значение таксанов) // Здоров'я України. 2009. №1/4 (додатковий). С. 1-7.
7. Смоланка І.І., Скляр С.Ю. Місце неoad'ювантної поліхіміотерапії у комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози // Клиническая онкология. 2011. Т. 1. №1. С. 46-49.
8. Татарченко А.С., Великая В.В. Использование различных схем неоадьювантной полихимиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком грудной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. Прил. 1. С. 193-194.
9. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Ред. русск. перевода: проф. С.А. Тюляндин, к. м. н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова, - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. - 433 с.
10. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. -2-е изд.; доп. - М.: Практическая медицина, 2005. 704 с.
11. Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей / М.И. Давыдов, Г.Л. Вышковский и др.; Под общ. ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. - Москва: РЛС, 2004, 2005. 1456 с.