

УДК [618.19-006.6-033.2:611.71]-08

А. В. Жильчук<sup>1</sup>, В. В. Проценко<sup>2</sup><sup>1</sup> Обласний онкологічний диспансер, Рівне<sup>2</sup> ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

## ЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ЧИННИКІВ ДЛЯ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЗОКРЕМА З МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ КІСТОК

**Мета роботи** — проаналізувати зв'язок між рівнями фактора некрозу пухлини (ФНП) та С-реактивного білка (С-РБ) в периферійній крові (ПК) і ШОЕ у хворих на рак молочної залози (РМЗ), в яких констатовано прогресування захворювання з метастатичним ураженням кісток, та визначити тактику лікування цієї категорії хворих.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено під час лікування 33 хворих на РМЗ. Вивчали наявність дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) та біологічну активність цитокінів (ФНП і колоніестимулювального фактора (КСФ)) у кістковому мозку (КМ) та ПК хворих для встановлення кореляційного зв'язку між цими показниками і характером перебігу пухлинного процесу (ремісія або прогресування). З урахуванням зазначених показників хворим проводили відповідне лікування. Окрім поліхіміотерапії та променевої терапії, застосовували бісфосфонати, антибіотики та протизапальні нестероїдні препарати. До початку та після закінчення лікування досліджували рівні ФНП, С-РБ у ПК та ШОЕ.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що основними медикаментозними чинниками, які сприяли зменшенню ШОЕ та вмісту С-РБ у ПК, були антибіотики та нестероїдні протизапальні препарати, які мало впливали на динаміку зниження рівня ФНП, тоді як застосування золедронової кислоти суттєво зменшувало вміст ФНП у ПК. Ступінь зниження рівнів ФНП і С-РБ у ПК та ШОЕ був різним залежно від варіанта лікування.

**Висновки.** Наявність ДПК у КМ у хворих на РМЗ та високий рівень ФНП і КСФ у КМ та ПК є чинниками високого ризику прогресування захворювання та виникнення кісткових метастазів. У хворих на РМЗ, зокрема з метастатичним ураженням кісток, традиційне лікування (поліхіміотерапія, променева терапія та бісфосфонати) слід доповнювати протизапальною терапією (антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати).

■ **Ключові слова:** рак молочної залози, метастатичне ураження кісток, фактор некрозу пухлини.

Рак молочної залози (РМЗ) — одна з головних проблем сучасної клінічної онкології, оскільки частота цього захворювання залишається однією з найвищих у структурі злоякісних новоутворень жіночого населення економічно розвинених країн [3, 6].

Незважаючи на досягнення клінічної онкології, смертність від РМЗ продовжує неухильно зростати у більшості країн світу, за винятком країн Західної Європи та Північної Америки, де смертність від РМЗ зменшується за рахунок впровадженого скринінгу та застосування системної терапії. Широке використання медикаментозних засобів спричинило дискусію щодо того, чи потрібно всіх без винятку хворих, у котрих вперше діагностовано РМЗ, лікувати з використанням широкого

спектра найефективніших, але найагресивніших засобів хіміотерапії.

Окрім стандартних прогностичних (клінічне та патоморфологічне стадіювання захворювання, розміри пухлини, статус регіонарних лімфовузлів) та стандартних предиктивних (статус рецепторів стероїдних гормонів, рівень експресії HER-2/neu) чинників, вивчають нові та нестандартні маркери прогнозу негативного перебігу захворювання, які можуть бути підставою для корекції лікувальних схем з метою поліпшення ефективності системної терапії у пацієнток з високим ризиком рецидиву злоякісного процесу.

Обговорюється можливість використання як маркерів прогнозу перебігу захворювання таких

показників «рідкої біопсії», як наявність дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) у кістковому мозку (КМ) та периферичній крові (ПК) [4]. Згідно з результатами досліджень, наявність ДПК у пунктатах КМ у поєднанні з високим рівнем біологічної активності фактора некрозу пухлин (ФНП) у пунктаті КМ ( $> 72$  пкг/мл) і ПК ( $> 72$  пкг/мл), а також макрофагального колонієстимулювального фактора (М-КСФ) у КМ ( $> 512$  од/мл) та ПК ( $> 300$  од/мл) дає змогу прогнозувати високу ймовірність виникнення рецидиву злоякісного захворювання та розвиток метастазів не лише в кістках, а і в інших тканинах та органах [5]. Доведено, що наявність понад 5 пухлинних клітин у 7,5 мл крові асоціюється з несприятливим прогнозом. Визначення ДПК дає змогу виявити хворих з високим ризиком розвитку рецидивів та метастазів пухлини, до лікування яких необхідно застосувати відповідні підходи. ФНП, або кахектин-поліпептид, складається з 157 амінокислот, синтезується макрофагами, натуральними кілерами, злоякісними клітинами, В- і Т-лімфоцитами, гранулоцитами, фібробластами, гранульозними клітинами тощо [16]. ФНП — важливий компонент гострої запальної реакції та імунної відповіді. Цитокін секретується у відповідь на грам-позитивні та грам-негативні бактерії та продукти їх життєдіяльності, віруси, мікоплазми, імунні комплекси. Немає єдиної думки щодо впливу ФНП на злоякісні пухлини. В низці експериментальних досліджень доведено протипухлинну дію ФНП щодо одних типів пухлин та індукцію туморогенезу — для інших [4, 14]. Іноді ФНП діє як стимулятор проліферації [2, 5, 14], впливає на ангиогенез [3, 18], в інших випадках він бере участь у процесі апоптозу [17, 18].

Велику кількість публікацій у вітчизняній та зарубіжній літературі присвячено аналізу досліджень діагностичної та прогностичної значущості С-реактивного білка (С-РБ) при широкому спектрі запальних процесів, для моніторингу ефективності терапії різних захворювань, оцінки ризику судинних патологій тощо [16]. За даними дослідження, опублікованого в журналі *Breast Cancer Research (BioMed Central)*, встановлено, що підвищений рівень С-РБ асоційований із несприятливим прогнозом у хворих на РМЗ [13]. Отже, зміна рівня С-РБ характеризує загальний стан здоров'я і тривалість життя. Це може бути приводом для зміни тактики лікування, що поліпшить виживаність хворих на РМЗ [12].

Щодо можливого впливу на клітинну проліферацію інтерес становить гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ). Встановлено, що пухлина, яка продукує три цитокіни та більше, має значно гірший прогноз, особливо коли поєднуються продукція клітинами пухлини ангиогенних цитокінів VEGF та секреція Г-КСФ [15]. Таким чином, пухлини, які продукують Г-КСФ, мають досить агресивний перебіг, для них харак-

терний несприятливий прогноз, що слід урахувати під час планування лікування хворих на РМЗ.

Згідно із сучасним трактуванням біології РМЗ, хворі, навіть на ранніх стадіях, можуть мати віддалені мікрометастази, що свідчить про системний характер захворювання [11], тому медикаментозна терапія хворих на РМЗ останніми роками стала невід'ємною складовою загальної стратегії боротьби з ранньою патологією. Інакше кажучи, саме медикаментозний чинник — це важливий компонент комплексного лікування [7, 8]. Це стало можливим завдяки зміні уявлень про біологічне середовище та природу патологічного процесу, а також новому розумінню механізмів метастазування, закономірностей росту пухлини [10]. З 1920-х до кінця 1960-х років в онкології застосовували методи локального впливу на пухлину молочної залози — хірургічний, променеви та їх поєднання [1, 9].

Донедавна вважали, що наявність метастазів у кістках свідчить про значне поширення пухлинного процесу, що унеможливило радикальний підхід до лікування. Застосування комплексних методів лікування, зокрема поліхіміотерапії та променевої терапії у поєднанні з бісфосфонатами, часто призводить до гальмування розвитку метастатичного процесу, а в деяких випадках — до повного зникнення метастазів у кістках [2, 6].

**Мета роботи** — проаналізувати зв'язок між рівнями фактора некрозу пухлини та С-реактивного білка у периферійній крові і швидкістю осідання еритроцитів у хворих на рак молочної залози, в яких констатовано прогресування захворювання з метастатичним ураженням кісток, та визначити тактику лікування цієї категорії хворих.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено із залученням 33 хворих на РМЗ, які проходили лікування. Пацієнтів розподілили на дві групи: 1-ша — 14 хворих, які перебували на стадії ремісії, 2-га — 19 хворих, котрі перебували на стадії прогресування захворювання.

Вік пацієнток — від 30 до 75 років (середній вік —  $(52,9 \pm 9,5)$  року). За менструальним статусом 5 (15,2%) хворих перебували в пременопаузі, 18 (54,5%) — у перименопаузі та 10 (30,3%) — у менопаузі.

За гістологічною структурою переважали інфільтративно-протокові (21 (63,6%)) та інфільтративно-часточкові (7 (21,2%)) форми пухлини, решта форм траплялися значно рідше.

Виявлення ДПК у КМ та ФНП і КСФ у КМ і ПК проводили спільно з відділом експериментальних клітинних систем Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України.

Досліджували наявність ДПК у КМ та біологічну активність цитокінів ФНП і КСФ у КМ та ПК для встановлення кореляційного зв'язку між цими

показниками і характером перебігу пухлинного процесу (ремісія або прогресування).

Зразки КМ отримували шляхом проведення стерильної пункції в ділянці нижньої третини груднини, зразки ПК — з ліктьової вени. З пунктату КМ та зразків ПК отримували плазму для визначення рівня біологічної активності цитокінів. Із зразків КМ виділяли моноклеари у градієнті щільності фіколу (РАА, Австрія), які використовували для приготування серії цитоспінових препаратів для імуноцитохімічного дослідження. Всі зразки КМ та ПК хворих на РМЗ отримували до терапії і хірургічного втручання. Імуноцитохімічне визначення ДМК у КМ проводили з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) проти панцитокератину людини (клон АЕ1/АЕ3, Дако, Німеччина). Рівень експресії відповідних маркерів оцінювали класичним методом за шкалою H-score (McClelland R. A., 1991):

$$S = A + 2B + 3C,$$

де S — показник H-score, значення якого — від 0 (білок не експресується) до 300 (сильна експресія у 100 % клітин); А, В, С — частка клітин із забарвленням слабкої, помірної та сильної інтенсивності відповідно.

Біологічну активність ФНП, КСФ-1 у зразках КМ та ПК хворих на РМЗ визначали в клітинах тест-систем *in vitro* з використанням чутливих фактор-залежних специфічних ліній клітин (L929a — клітини зі сполучної тканини миші для визначення рівня ФНП, М-NFS-60 (клітини мієлолейкозу мишей) — для КСФ-1).

Рівень ФНП у КМ та ПК понад 72 пкг/мл вважали високим та оцінювали як позитивний (+) щодо прогресування захворювання, менше ніж 72 пкг/мл — як негативний (–), вміст М-КСФ понад 300 од./мл у КМ і понад 512 од./мл у ПК вважали позитивним щодо прогресування захворювання, менше, ніж зазначені величини, — негативним.

Вказані значення використано для формування груп високого та низького ризику прогресування захворювання.

Визначення чинників, які впливають на ризик виникнення рецидиву захворювання, проведено за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. Згідно з результатами аналізу, наявність ДПК у КМ та високий рівень активності ФНП та М-КСФ у КМ та ПК хворих на РМЗ свідчить про статистично значущо високий рівень виникнення рецидиву ( $p < 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 1-й групі ДПК у КМ виявлено лише у 2 (14,3 %) пацієнтів, тоді як у 2-й групі — у 10 (52,6 %). У 1-й групі рівень ФНП у КМ та ПК хворих був достатньо низьким ( $< 72$  пкг/мл). Цей цитокін виявлено у 3 (21,5 %) хворих. У 2-й групі ФНП у більшості пацієнтів мав високий рівень активності ( $> 72$  пкг/мл): у КМ — у 85,0 %, у ПК — у

84,2 %. Другий цитокін (М-КСФ) оцінено як позитивний, оскільки він мав високий рівень активності як у КМ, так і у ПК хворих 2-ї групи (відповідно у 88,5 і 89,0 %). У 1-й групі М-КСФ у КМ виявлено у 2 (14,2 %) пацієнтів, у ПК — в 1 (7,1 %).

На особливу увагу заслуговують дані про характер метастатичного процесу в 17 (51,5 %) хворих з прогресуванням захворювання (табл. 1).

Згідно з результатами аналізу, у 12 (70,6 %) пацієнтів з рецидивом РМЗ виявлено метастази у кістках — це статистично значущо частіше ( $p < 0,05$ ), ніж утворення вісцеральних метастазів та метастазів у головному мозку. Це стало приводом для застосування бісфосфонатів у групах хворих з високим ризиком прогресування захворювання.

Проведені дослідження виявили чіткий кореляційний зв'язок між дослідженими показниками (ДПК, ФНП та М-КСФ) і характером перебігу пухлинного процесу. Тому доцільно використовувати ці показники як панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на РМЗ [1]. У наших подальших дослідженнях прогноз ризику виникнення рецидиву захворювання ґрунтувався на визначенні ДПК та ФНП у КМ і ПК.

Лікування хворих на РМЗ розпочинали відразу після встановлення діагнозу. Початкова терапія залежить від багатьох чинників, які дають змогу оцінити потенційний ризик прогресування захворювання.

Лікувальна тактика ґрунтувалася на такому чиннику негативного прогнозу, як наявність або відсутність ДПК у КМ за результатами дослідження стерильного пунктату до початку лікування. Пацієнтів з рецидивом РМЗ розподілили на дві групи: 1-ша група — 9 (52,9 %) хворих, у яких виявили ДПК у КМ, 2-га група — 8 (47,1 %) хворих без ДПК у КМ. Додатково кожна з груп розподілили на дві підгрупи залежно від рівня ФНП у КМ та ПК, оскільки цей цитокін є чинником, який сприяє прогресуванню злоякісних новоутворень.

Першу групу хворих віднесли до когорти пацієнтів з високим ризиком прогресування захворювання. Про це свідчило також те, що рівень ФНП

Т а б л и ц я 1  
Локалізація метастазів у хворих з прогресуванням захворювання

Локалізація метастазів	Кількість
Вісцеральні	3 (17,6%)
Головний мозок	2 (11,8%)
Кісткові	12 (70,6%)*
Усього	17

\* Різниця показників статистично значуща ( $p = 0,05$ ).

у КМ та ПК у більшості пацієнтів цієї групи був високим.

Як первинне лікування в першій групі проведено доопераційну поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою АС (доксорубіцину гідрохлорид у дозі 60 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно струминно протягом 3—5 хв у 1-шу добу, на кожну 14-ту добу — 4 цикли; циклофосфамід — 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на 200—500 мл 0,9 % розчину NaCl або 5 % розчину глюкози протягом 15—60 хв у 1-шу добу, на кожну 14-ту добу — 4 цикли), хірургічне втручання та післяопераційну променеви терапію (ПТ) і гормонотерапію (ГТ).

Другу групу лікували за варіантом АС→Р (доксорубіцину гідрохлорид у дозі 60 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно струминно протягом 3—5 хв у 1-шу добу, на кожну 14-ту добу — 4 цикли; циклофосфамід — 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на 200—500 мл 0,9 % розчину NaCl або 5 % розчину глюкози протягом 15—60 хв у 1-шу добу, на кожну 14-ту добу — 4 цикли; паклітаксел — 175 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на 0,9 % розчину NaCl або 5 % розчину глюкози внутрішньовенно краплинно протягом 3 год, на кожну 14-ту добу — 4 цикли; філграстим — 5 мкг/кг підшкірно 7 діб поспіль (з 3-ї до 9-ї доби протягом 4 циклів введення паклітакселу), хірургічне втручання, застосування бісфосфонатів, ПТ та ГТ після операції.

У післяопераційний період хворим 2-ї групи лікування доповнили бісфосфонатами за схемою: золедронові кислота у дозі 4 мг внутрішньовенно, кожну 28-му добу протягом 6 міс.

Після проведеного лікування у 12 хворих при обстеженні виявлено метастатичне ураження кісток. Їм було змінено лікувальну тактику: у 6 хворих 1-ї групи проводили ПТ на вогнища ураження в кістках для зняття больового синдрому, застосовували бісфосфонат (золедронові кислота у дозі 4 мг внутрішньовенно, кожну 28-му добу).

У 6 хворих 2-ї групи лікування було доповнено застосуванням антибіотиків (аугментин по 1000 мг перорально двічі на добу протягом 7 діб) та нестероїдного протизапального препарату (НПЗП) «Ксе-

фокаму» по 8 мг перорально двічі на добу протягом курсу ПТ.

До початку лікування проводили дослідження рівнів ФНП та С-РБ у ПК та ШОЕ, а також вмісту СА12-5 у сироватці крові за допомогою хемолюмінесцентного методу.

Аналіз виживаності та збільшення ризику настання рецидиву захворювання проведено за допомогою методу Каплана — Мейєра.

Прогностичну модель для прогнозу перебігу захворювання побудовано за допомогою регресійного аналізу методом Кокса.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеного лікування відзначено суттєве зниження всіх досліджуваних показників (табл. 2).

Привертає увагу те, що ступінь зниження вмісту ФНП і С-РБ у ПК та ШОЕ відрізнявся залежно від варіанта лікування. Так, у 2-й групі (ПТ, бісфосфонат, антибіотик, НПЗП) динаміка зменшення ШОЕ та вмісту С-РБ була більш виразною, тоді як динаміка зниження рівня ФНП у ПК — менш інтенсивною та суттєво не відрізнялася в обох групах, тобто не залежала від варіанта лікування. Отримані результати наводять на думку про те, що основними медикаментозними чинниками, які спричинили зменшення ШОЕ та вмісту С-РБ у ПК, є антибіотики та НПЗП, які мало впливають на динаміку зниження рівня ФНП, тоді як застосування золедронові кислоти суттєво зменшувало вміст ФНП у ПК.

Для визначення інтенсивності зменшення показника побудовано регресійні моделі (табл. 3), які можна представити у вигляді рівняння

$$y = a + b \cdot x,$$

де  $x$  — незалежна змінна (значення показника до лікування);  $y$  — залежна змінна (значення показника після лікування);  $a$  — вільний член (незалежна змінна (значення показника до лікування); при  $x=0$ );  $b$  — кутовий коефіцієнт, тобто величина, на яку збільшується  $y$  при збільшенні  $x$  на одиницю.

Аналіз кутових коефіцієнтів  $b$  та розрахованих показників кореляції показав, що ШОЕ та вміст

Т а б л и ц я 2  
Динаміка вмісту фактора некрозу пухлини і С-реактивного білка в периферійній крові та ШОЕ під впливом лікування у хворих на рак молочної залози

Показник	Етап	1-ша група	2-га група	p
ШОЕ, мм/год	До лікування	47,8 ± 12,8	50,8 ± 15,2	0,491
	Після лікування	41,6 ± 10,5	20,9 ± 8,0	0,001
С-реактивний білок, мг/л	До лікування	27,2 ± 7,6	27,4 ± 10,3	0,938
	Після лікування	19,8 ± 5,9	8,9 ± 2,6	0,001
Фактор некрозу пухлини, пкг/мл	До лікування	221,9 ± 55,3	233,5 ± 56,5	0,517
	Після лікування	86,1 ± 24,9	115,9 ± 41,2	0,009

Таблиця 3  
Аналіз інтенсивності зниження показників за допомогою регресійного аналізу

Показник	Тактика А			Тактика В		
	а	б	г	а	б	г
ШОЕ	6,3068	0,2882	0,548	6,679	0,731	0,891
С-реактивний білок	4,700	0,151	0,589	0,102	0,723	0,918
Фактор некрозу пухлини	9,449	0,455	0,544	18,468	0,333	0,499

г – коефіцієнт кореляції.

Таблиця 4  
Динаміка рівня онкомаркера СА15-3 у хворих з високим ризиком прогресування захворювання, од./мл

Системна терапія	До лікування	Після завершення доопераційної системної терапії	Через 6 міс після хірургічного лікування	р
АС	74,4 [59,5; 83,0] (43,1; 143,0)	50,2 [40,1; 80,2] (22,1; 167,7)	63,8 [41,1; 115,1] (21,1; 304,0)	0,019
АС→Р + золедронова кислота	71,0 [60,1; 81,9] (36,9; 186,3)	50,1 [40,2; 61,2] (20,8; 204,8)	39,0 [30,2; 48,4] (19,4; 312,0)	0,001

С-РБ у 2-й групі зменшуються з більшою інтенсивністю. Залежність між початковими та вихідними значеннями була статистично значущо більшою в цій групі.

Наступним етапом дослідили ефективність різних схем медикаментозної терапії. Установлено, що безрецидивна виживаність пацієнтів з наявністю ДПК, котрих лікували за варіантом АС→Р (85,2%), більш ніж удвічі перевищувала показник пацієнтів, яких лікували за схемою АС (40,0%) ( $p = 0,004$ , критерій Пірсона). Аналогічну картину спостерігали у пацієнтів з високим рівнем ФНП у КМ та ПК без ДПК: безрецидивна виживаність пацієнтів, яких лікували за варіантом АС→Р (81,5%), майже вдвічі перевищувала показник пацієнтів, котрих лікували за варіантом АС (42,3%) ( $p = 0,003$ ).

Щодо загальної виживаності, виявлено аналогічну закономірність: трирічна загальна виживаність пацієнтів (наявність ДПК і високий рівень ФНП), яких лікували за схемою АС→Р, становила 92,6%, пацієнтів (без ДПК, високий рівень ФНП), котрих лікували за схемою АС, — 75%, пацієнтів (без ДПК, високий рівень ФНП), яких лікували за схемою АС→Р, — 96,3%, пацієнтів, котрих лікували за схемою АС, — 76,9% ( $p = 0,043$ ). Оскільки показники загальної та безрецидивної виживаності в групі пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання (без ДПК, низький рівень ФНП) є задовільними (76,9 та 100,0% відповідно), лікувальний варіант АС можна розглядати як оптимальний.

Таким чином, лікувальна тактика, яка поєднує послідовну поліхіміотерапію (АС→Р) до прове-

дення оперативного втручання і застосування бісфосфонатів (золедронова кислота у дозі 4 мг внутрішньовенно, кожен 28-му добу протягом 6 міс), є виправданою, оскільки вона суттєво поліпшує показники безрецидивної та загальної виживаності хворих, яких ми віднесли до групи високого ризику прогресування захворювання.

Висока ефективність лікувальної схеми АС→Р + золедронова кислота підтверджується динамікою рівня онкомаркера СА15-3 у хворих з високим ризиком прогресування захворювання (табл. 4), який досліджували тричі (до початку лікування, після завершення доопераційної системної терапії та через 6 міс після хірургічного лікування). Через 6 міс після хірургічного втручання рівень СА15-3 у хворих, яких лікували за схемою АС→Р + золедронова кислота, був статистично значущо нижчим, ніж у хворих, яких лікували за схемою АС ( $p < 0,05$ ).

#### ВИСНОВКИ

Наявність дисемінованих пухлинних клітин у кістковому мозку у хворих на рак молочної залози, високий рівень фактора некрозу пухлини та макрофагального колонієстимулювального фактора у кістковому мозку та периферійній крові свідчать про високий ризик прогресування захворювання та виникнення кісткових метастазів.

У хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісток традиційне лікування (променева терапія та бісфосфонати) має бути доповнене протизапальною терапією (антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати).

## Література

1. Канаев С. В., Семиглазов В. Ф., Бугрова И. Л., Власов А. Н. Оценка эффективности адьювантной лучевой терапии в консервативном лечении ранних стадий рака молочной железы pT1–2 N0M0 // *Вопр. онкол.* — 1999. — № 5. — С. 511–515.
2. Мерабишвили В. М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // *Вопр. онкол.* — 2013. — Т. 59, № 3. — С. 314–319.
3. Моисеенко В. М., Урманчеева А. Ф., Хансон К. П. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. — Н-Л, 2004. — 703 с.
4. Осинский С. П., Глузман Д. Ф. Диссеминированные опухолевые клетки в крови и костном мозге (молекулярный прогноз в клинической онкологии) // *Онкол.* — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 102–108.
5. Пат. 90143 Україна, А61В 17/00. Панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на рак молочної залози / Ю. Й. Кудрявцев, В. Є. Жильчук, А. Л. Воронцова, Н. І. Семенюк, А. В. Жильчук, Н. О. Безденежных, О. О. Лихова; заявник і патентовласник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України. — № u201315341; заявл. 27.12.2013; опубл. 12.05.2014, Бюл. № 9.
6. Переводчикова Н. И., Стенина М. М. Лекарственная терапия рака молочной железы. — М.: Практика, 2014. — 284 с.
7. Родинов В. В. Индивидуализация терапии рака молочной железы. Новые мишени, инновационные препараты, нестандартные подходы // *Практ. онкол.* — 2013. — Т. 14, № 4. — С. 195–207.
8. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клетель А. Е. Неoadьювантно и адьювантно лечение рака молочной железы. — М.: МИА, 2008. — 286 с.
9. Семиглазов В. Ф., Канаев С. В., Бугрова И. Л. Промежуточные результаты рандомизированного исследования «Оценка роли адьювантной лучевой терапии в органосохраняющем лечении рака молочной железы» // *Вопр. онкол.* — 1998. — № 4. — С. 414–421.
10. Тарутинов В. И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания. — К.: Книга плюс, 2009. — 477 с.
11. Чехун В. Ф., Шербан С. Д. Quo vadis metastasis? // *Онкол.* — 2014. — № 2. — С. 84–90.
12. Allin K. H., Bojesen S. E., Nordestgaard B. G. Base line C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with incident cancer and survival in patients wit cancer // *Breast Cancer Res.* — 2009. — N 27. — P. 2217–2224.
13. Allin K. H., Nordest gaars B. J., Flyger H., Bojesen S. E.. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *BioMed Central // Breast Cancer Res.* — 2011. — N 13. — P. 1–13.
14. Jogan T. F., Gooding W. E., Whiteside T. J. Biologic response modulation by TNF-1 in a phase Ib trial in cancer patients // *J. Immunotherapy.* — 1997. — N 20. — P. 387–398.
15. Ninek S., Reisser C., Dyckhoff G. et al. Expression profiles of angiogenic: growth factors in squamous cell careinomas of the head and neck // *Intern. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 106 (1). — P. 34–44.
16. Paul A., Kerry W. S., Lan L. et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* — 2003. — Vol. 109. — P. 647–655.
17. Plümpe J., Malek N. P., Bock C. T. et al. NF-kappaB determines between apoptosis and proliferation in hepatocytes during liver regeneration // *Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. 173–183.
18. Robac T. *Biologia i farmakologia cytokin.* — Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 1999. — 150 p.

А. В. Жильчук<sup>1</sup>, В. В. Проценко<sup>2</sup><sup>1</sup>Областной онкологический диспансер, Ровно<sup>2</sup>ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев

## ЗНАЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

**Цель работы** — проанализировать связь между уровнями фактора некроза опухоли (ФНО) и С-реактивного белка (С-РБ) в периферической крови (ПК) и СОЭ у больных раком молочной железы (РМЖ), у которых констатировано прогрессирующее заболевание с метастатическим поражением костей, и определить тактику лечения этой категории больных.

**Материалы и методы.** Исследование проведено при лечении 33 больных РМЖ. Изучали наличие диссеминированных опухолевых клеток (ДПК) и биологическую активность цитокинов (ФНО и колониестимулирующего фактора (КСФ)) в костном мозге (КМ) и ПК больных для установления корреляционной связи между этими показателями и характером течения опухолевого процесса (ремиссия или прогрессирование). С учетом упомянутых показателей больным проводили соответствующее лечение. Кроме полихимиотерапии и лучевой терапии, применяли бисфосфонаты, антибиотики и противовоспалительные нестероидные препараты. До начала и после окончания лечения исследовали уровни ФНО и С-РБ в ПК и СОЭ.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что основными медикаментозными факторами, способствующими снижению СОЭ и содержания С-РБ в ПК, являются антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты, которые мало влияют на динамику снижения уровня ФНО, тогда как применение золедроновой кислоты существенно уменьшало содержание ФНО в ПК. Интенсивность снижения уровней ФНО и С-реактивного белка в ПК и СОЭ была разной в зависимости от варианта лечения.

**Выводы.** Наличие ДПК в КМ у больных РМЖ и высокий уровень ФНО и КСФ в КМ и ПК являются факторами высокого риска прогрессирования заболевания и возникновения метастазов. У больных РМЖ, в том числе с метастатическим поражением костей, традиционное лечение (полихимиотерапия, лучевая терапия и бисфосфонаты) следует дополнять противовоспалительной терапией (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты).

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастатическое поражение костей, фактор некроза опухоли.

A. V. Zhylchuk <sup>1</sup>, V. V. Protsenko <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Oncology Center, Rivne

<sup>2</sup>SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

## THE PROGNOSTIC FACTORS VALUE FOR TREATMENT TACTICS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND METASTATIC BONE LESIONS

**The aim** — to analyze the relationship between the level of tumor necrosis factor (TNF) and C-reactive protein (CRP) in the peripheral blood (PB), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in patients with breast cancer (BC), with established disease progression and metastatic bone disease.

**Materials and methods.** The study was carried out while treatment of 33 patients with breast cancer. The presence of disseminated tumor cells (DTC) in the bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) and the biological activity of cytokines: TNF and colony stimulating factor (CSF) in BM and in PB patients were revealed to establish the correlation between these parameters and the tumor process course (remission or progression). The patients received appropriate treatment accordingly. In addition to chemotherapy and X-ray therapy, patients were treated with bisphosphonates, antibiotics and anti-inflammatory non-steroidal drugs. Before and after the treatment the TNF levels, C-reactive protein in peripheral blood and blood ESR were examined.

**Results and discussion.** The study showed that the main medication factors leading to lower rates of ESR and C-reactive protein in the PC are antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs with little impact on the TNF reduction dynamics, and the use of zoledronic acid significantly reduces TNF levels in PB. The decrease in the intensity of TNF indicators, C-reactive protein and ESR in the PB blood was different depending on the treatment version.

**Conclusions.** The presence of the DTC in the BM in patients with breast cancer, high levels of TNF and CSF BM and PB indicates a high risk of disease progression and the metastases emergence. In breast cancer patients with metastatic bone lesions, the traditional treatment (radiation therapy and bisphosphonates) must be supplemented by anti-inflammatory therapy (antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs).

**Key words:** breast cancer, metastatic bone disease, tumor necrosis factor.