

А.І. Шевченко<sup>1</sup>, О.В. Шмикова<sup>1</sup>, О.М. Воробйов<sup>2</sup>, М.О. Воробйов<sup>1</sup>

### Результати хронохіміотерапії у хворих на місцеворозповсюджений рак молочної залози

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер

**Ключові слова:** місцеворозповсюджений рак молочної залози, радіотермометрія, хронохіміотерапія.

У статті вперше описано застосування радіотермометрії у хворих на місцеворозповсюджений рак молочної залози з метою вивчення біоритмів пухлинної тканини та результати хронохіміотерапії у порівнянні з традиційним введенням хіміопрепаратів.

#### Результаты хронохимиотерапии у больных местнораспространенным раком молочной железы

А.И. Шевченко, Е.В. Шмыкова, О.Н. Воробьев, Н.О. Воробьев.

В статье впервые описано применение радиотермометрии у больных местнораспространенным раком молочной железы с целью изучения биоритмов опухолевой ткани и результаты хронохимиотерапии в сравнении с традиционным введением химиопрепаратов.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак молочной железы, радиотермометрия, хронохимиотерапия.

*Патология.* – 2010. – Т.7., №1. – С.

#### Results of chronochemotherapy in patents with advanced and metastatic breast cancer

A.I. Shevchenko, O.V. Shmikova, O.N. Vorobyov, N.O. Vorobyov.

Application of Radiothermometry in patents with advanced and metastatic breast cancer with the purpose of biorhythms tumor tissue studying and results of chronochemotherapy in comparison with traditional chemomedications introduction is described in the article for the first time.

**Key words:** advanced and metastatic breast cancer, radiothermometry, chronochemotherapy.

*Pathologia.* 2010; 7(1):

Рак молочної залози — найпоширеніше онкологічне захворювання у жінок. В Україні щорічно виявляється близько 15533 хворих на рак молочної залози, а показники захворюваності складають 61,3 випадків на 100000 населення і щороку 9 тисяч помирають від цієї хвороби [5].

Незважаючи на вагомі досягнення у ранній діагностиці раку молочної залози, 25–30% серед вперше виявлених хворих посідають пацієнти з поширеним та занедбаним раком. Так, серед хворих з перше в житті встановленим діагнозом на I-II стадії припадає 73,1%, на III – 16,3% і на IV – 8,2%.

Основними методами лікування хворих на рак молочної залози є комбіноване, хірургічне і комплексне. При комплексному лікуванні поряд з операцією і променевим лікуванням використовується ад'ювантна або неoad'ювантна хіміотерапія [1,10]. Особливу групу складають хворі з місцево-розповсюдженим і занедбаним раком молочної залози. Як пише А.З. Довгалюк [3], єдиної схеми лікування таких хворих немає. Застосовують різноманітні варіанти комплексної терапії, основною складовою яких є хіміотерапія. Середня тривалість життя після хіміотерапевтичного лікування, за даними Н.Г.Семікоз [6], складає 7–14,7 міс.

Роботи, присвячені вивченню мітотичного режиму пухлин різних локалізацій [4,9], свідчать про можливість підвищення ефективності хіміотерапевтичного лікування шляхом застосування протипухлинних ліків з урахуванням добових біоритмів пухлинних клітин. Впровадження хронохіміотерапії у клініку гальмує невивченість цього

аспекту біологічних властивостей пухлинних клітин у людей. Роботи в цьому напрямку поодинокі [7,11].

У 1975 році Barrett A. et al. [8] був застосований тепловий метод дослідження молочної залози, який отримав назву радіотермометрії, або мікрохвильової радіометрії. Він ґрунтується на оцінці інтенсивності теплового випромінювання внутрішніх тканин у мікрохвильовому (дециметровому) діапазоні довжини хвиль, яке є пропорційним їх термодинамічній температурі.

На відміну від давно відомої інфрачервоної термографії, яка візуалізує температуру шкірних покривів, радіотермометричний (РТМ) метод вимірює температуру тканин на глибині до 3–5 см. Метод заснований на вимірюванні власного електромагнітного випромінювання тканин у радіодіапазоні. Оскільки інтенсивність випромінювання прямо пропорційна температурі внутрішніх тканин, можна говорити, що РТМ-метод дозволяє вимірювати внутрішню температуру [2].

**Мета роботи:** за допомогою радіотермометрії вивчити добові біоритми температури пухлин у хворих на місцеворозповсюджений рак молочної залози та покращити безпосередні і віддалені результати хіміотерапевтичного лікування хворих з цієї патологією за рахунок впровадження хронобіологічного підходу до його планування.

#### Матеріали та методи

Дослідження базується на результатах лікування і наступного спостереження за 215 хворими на місцеворозповсюджений рак молочної залози, виписа-

ними після лікування у хіміотерапевтичному відділенні Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру.

До досліджуваної групи (107 осіб) увійшли хворі, виписані зі стаціонару після хіміотерапевтичного лікування з урахуванням біоритмів пухлин за період з 2007 по 2009 роки. Контрольну групу склали 108 хворих, виписаних після хіміотерапевтичного лікування без урахування біоритмів пухлин у 2006-2009 роках.

Віддалені результати лікування з'ясувались шляхом диспансерного спостереження за хворими, аналізу відомостей з онкологічних кабінетів, а також лікарняних свідоцтв про смерть.

Радіотермометрія (РТМ) молочних залоз виконувалась за допомогою радіотермометра РТМ-01-РЕС виробництва ООО «Фирма РЕС» м. Москва (Сертифікат відповідності Серія ВВ №001153).

**Результати та їх обговорення**

Розподіл хворих по групах за стадіями наведений у таблиці 1.

Таким чином, до досліджуваної групи увійшли хворі на рак молочної залози IIIA стадії (T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0) – 24 особи (22,4%), та IIIB стадії (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) – 83 особи (77,6%).

До контрольної групи увійшли хворі на рак молочної залози IIIA стадії (T1N2M0, T2N2M0, T2N2M0, T3N2M0) – 17 осіб (15,7%), та IIIB стадії (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) – 91 особа (84,3%).

Важливим біологічним критерієм, що віддзеркалює особливості клінічного перебігу раку молочної залози, є його гістологічна будова. На думку багатьох авторів, від гістологічної будови пухлини залежать темпи її росту, ступінь інвазивності і схильність до метастазування, а також значною мірою визначається і прогноз захворювання [1,9,11]. Саме тому морфологічна ідентифікація раку молочної залози має велике практичне значення при вирішенні питань лікувальної тактики.

Розподіл хворих за клінічними та гістологічними формами пухлин у досліджуваній та контрольній групах наведено у табл. 2 та 3.

Таблиця 1

**Розподіл простежених хворих після консервативного лікування за стадією хвороби**

Групи хворих	Всього виписано	Стадія IIIA				Стадія IIIB		
		T1N2 M0	T2N2 M0	T3N1 M0	T3N2 M0	T4N0 M0	T4N1 M0	T4N2 M0
Досліджувана абс. кількість %	107 100	6 5,6	13 12,1	5 4,7	0 0	1 0,9	38 35,5	44 41,2
Контрольна абс.кількість %	108 100	3 2,8	8 7,4	3 2,8	3 2,8	5 4,6	34 31,4	52 48,2
Разом: абс. кількість %	215 100	9 4,2	21 9,8	8 3,7	3 1,4	6 2,8	72 33,5	96 44,6

Таблиця 2

**Частота клінічних форм раку молочної залози серед обстежених хворих**

Групи хворих	Всього простежено	Клінічна форма	
		вузлова	набрякова
Досліджувана абс.кількість %	107 100	24 22,4	83 77,6
Контрольна абс.кількість %	108 100	22 20,4	86 79,6
Разом: абс.кількість %	215 100	46 21,4	169 78,6

Таблиця 3

**Частота гістологічних форм раку молочної залози серед обстежених хворих**

Групи хворих	Всього простежено	Гістологічна форма		
		аденокарцинома	протоковий рак	низькодиференційований рак
Досліджувана абс.кількість %	107 100	88 82,3	3 2,8	16 14,9
Контрольна абс.кількість %	108 100	86 79,7	5 4,6	17 15,7
Разом: абс.кількість %	215 100	174 80,9	8 3,7	33 15,4

Отже, суттєвих відмінностей між обома групами за клінічними та гістологічними формами пухлин не виявлено.

Поліхіміотерапія (ПХТ) проводилась у досліджуваній групі за схемою FАC (5-фторурацил, доксорубіцин, циклофосфан) – у 78,5% хворих, CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) у 21% хворих, таксани використані у 4,7% хворих. Хіміотерапія проводилась відповідно до виявлених добових біоритмів температури пухлини. При цьому, інколи відбувалася зміна схеми ПХТ за потребою згідно результатів вимірювання температур пухлини.

Хірургічне лікування виконано у 2,8% хворих, гормонотерапія – у 8,4% випадків, променева терапія – 4,7% хворих.

В контрольній групі поліхіміотерапія проводилась за схемою FАC у 82,4% хворих, CMF у 14,8% хворих, таксани використані у 14,7% хворих. При цьому, інколи відбувалася зміна схеми ПХТ за клінічними показаннями.

Хірургічне лікування виконано у 13,8% хворих, гормонотерапія – у 17,6% випадків, променева – 24,1% хворих.

Для виявлення добових біоритмів пухлини хворій проводилася радіотермометрія перед початком курсу поліхіміотерапії і після його проведення чотири рази на добу: о 6.00 ранку, о 12.00 годині, о 18.00, опівночі. Порівнювали добові зміни температури тканин молочних залоз до лікування й після. Наприклад, у хворої С. сумарна термоасиметрія в молочних залозах (різниця температури між пухлиною і здоровою тканиною) до введення хіміопрепаратів складала 3,6°C, а відразу після проведення курсу поліхіміотерапії – 2,9°C (Рис. 1).

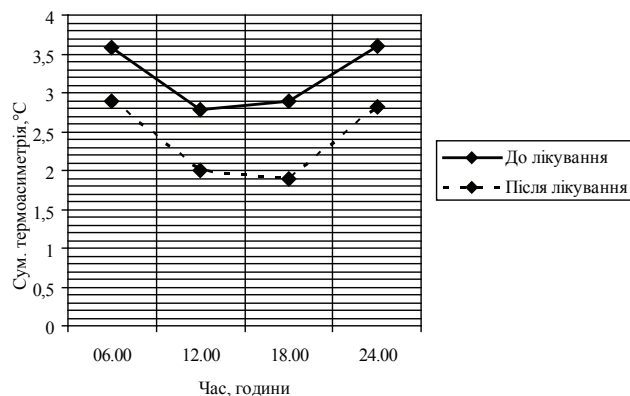


Рис. 1. Зміни добової сумарної термоасиметрії у хворої С.

Таким чином, вплив лікування на пухлину вважався ефективним.

Це давало можливість наступним етапом спеціального лікування провести променеву терапію, а згодом – хірургічне лікування.

Порівняння температурних показників пухлини протягом доби давало змогу виявити пік підвищення температури в ураженій ділянці, завдяки чому введення хіміопрепаратів призначалося на цю годину. Цікаво, що

приблизно у 70% хворих пік температурної активності пухлини молочної залози прийшовся на ранкові години з 6.00 до 12.00, а у приблизно 30% – на час з 18.00 до 24.00 (Рис. 2).

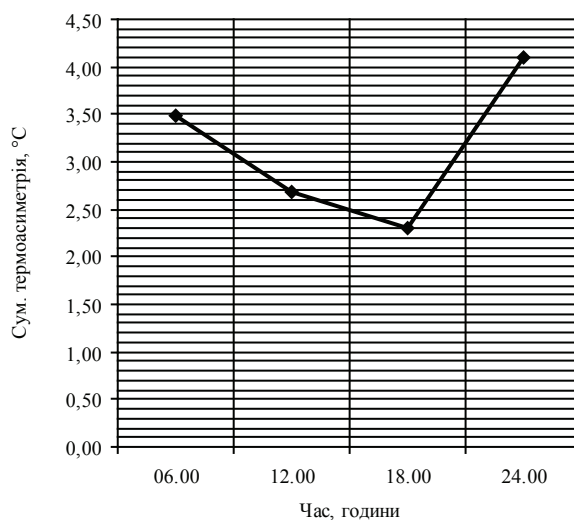


Рис. 2. Зміни добової сумарної термоасиметрії у хворої Г.

Проведено попередній аналіз результатів лікування хворих на місцеворозповсюджений рак молочної залози, результати подані по групах у табл. 4.

У досліджуваній групі смертність до 1 року склала 1,8% проти 18,5% у контрольній групі. При цьому у досліджуваній групі померло від прогресування захворювання 27 хворих (25,2%), у контрольній групі померло 78 хворих (72,2%).

Попередній показник тривалості життя хворих 3 роки і більше склав у досліджуваній групі 27,1%, а в контрольній – 18,5%.

Звертає увагу кращий показник виживаності у хворих з III Б стадією, де значно більше набрякових форм захворювання, проти хворих з III А стадією у досліджуваній і в контрольній групі, і це потребує подальшого вивчення.

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.1» (StatSoft Inc., №АХХR712D833214FAN5).

### Висновки

Радіотермометричне обстеження хворих на рак молочної залози дозволяє визначити добовий біоритм пухлинної тканини і простежити ефективність хіміотерапевтичного лікування;

Проведення хронохіміотерапії дозволяє поліпшити безпосередні і віддалені результати хіміотерапевтичного лікування і зменшити кількість ускладнень.

Отримані попередні результати використання хронохіміотерапії є обнадійливими і потребують подальшого вивчення з метою впровадження хронохіміотерапії у клінічну практику.

Показники виживання хворих із злоякісними новоутвореннями молочної залози IIIA і IIIB стадії контрольної і досліджуваної груп

Групи хворих	Стадія процесу	Тривалість життя			
		до 1 року абс. число / %	1 рік абс. число / %	2 роки абс. число / %	3 роки і > абс. число / %
Досліджувана	IIIA	0 / –	13 / 12,2 P<0,05	8 / 7,6 P<0,05	2 / 1,8 P<0,05
	IIIB	2 / 1,8 P<0,05	36 / 33,6	19 / 17,8	27 / 25,2 P<0,05
Разом: 107 (100%)		2 / 1,8	49 / 45,8 P<0,05	27 / 25,4 P<0,05	29 / 27,0 P<0,05
Контрольна	IIIA	3 / 2,8	6 / 5,6	4 / 3,7	3 / 2,8
	IIIB	17 / 15,7	37 / 34,3	21 / 19,4	17 / 15,7
Разом: 108 (100%)		20 / 18,5	43 / 39,9	25 / 23,1	20 / 18,5

Примітка: P – у порівнянні з контрольною групою

### Література

1. Абашин С. Ю. Неoadьювантна системна терапія в комплексному ліченні метастазованого раку молочної залози / С. Ю. Абашин // Совр. онкология. – 2000. – № 4. – С. 133–135.
2. Анализ применения радиотермометрии для диагностики патологии молочных желез / Гурьева В. Л., Варнакова К. С., Костыркина О. С., Сопотова И. В. // Материалы IV Всерос. науч.-практ. конф. «Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы». – Москва, 17–20 окт. – 2006 г.
3. Довгалюк А. З. Рак молочной железы. Этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации. Пособие для врачей / А. З. Довгалюк. – СПб. : МЕГА-ПРИНТ, 2001. – 203 с.
4. Константинова М. М. Возможности хрономодулирующей терапии в онкологии / Константинова М. М. // VI Рос. онкологическая конференция, г. Москва, 26–28 ноября 2002 г. – Режим доступа: [http // www.rosoncoweb.ru/library/6th\\_conf/16.html](http://www.rosoncoweb.ru/library/6th_conf/16.html).
5. Рак в Україні, 2005-2006 : Бюл. нац. канцер-реєстру України. – К., 2007. – № 8. – 94 с.
6. Тактика лечения больных с метастазированным первичнонеоперабельным раком молочной железы / [Семикоз Н. Г., Трухин Д. В., Александров А. И. и др.] // Запорож. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 73–77.
7. Хрономодуляция как способ повышения эффективности химиотерапии злокачественных опухолей / Н. И. Пилипенко, А. В. Свиначенко, Е. Н. Сухина [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Минск, 25–28 мая 2004 г. – Минск: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч. 1. – С. 131–133.
8. Barrett A. Dedection of breast cancer by microwave radiometre / Barrett A., Myers P. C., Sadowsky N. L. // Radio Sci. – 1977. – Vol 12, e68. – P. 167–171.
9. Gautherie M. Circadian rhythm alteration of skin temperature in breast cancer / Gautherie M., Gros C. // Chronobiologia. – 1974. – Vol. 4. – P. 1–17.
10. Phillips D. M. Сучасне лікування раку грудної залози / Phillips D. M., Balduci L. // Медицина світу. – 1996. – № 2. – С. 53–62.
11. Rosbash M. Circadian rhythms: The cancer connection / Rosbash M., Takanashi J. S. // Nature. – 2002. – Vol. 420, № 6914. – P. 373–374.

### Відомості про авторів:

Шевченко А.І., д.мед.н., професор, зав. кафедрою онкології ЗДМУ.

Шмикова О.В., заочний аспірант кафедри онкології ЗДМУ.

Воробйов О.М., к.мед.н., зав. відділення ЗОКОД.

Воробйов М.О., студент 4-го курсу медичного факультету ЗДМУ.

**Адреса для листування:** Шмикова Олена Володимирівна 69095, м. Запоріжжя, вул. Героїв Сталінграду, б. 10, кв. 89. Тел. моб.: 097-501-10-60