

анальних резекцій прямої кишки зі збереженням природнього пасажу по кишечнику. У зв'язку з переходом пухлини на анальний канал 9 (6,5 %) хворим виконана черевно-промежинна екстирпація прямої кишки, решті виконані симптоматичні операції із-за розповсюдженого пухлинного процесу.

Для попередження розвитку гнійно-септичних ускладнень 87 (63,1 %) хворим ендолімфатична антибіотикотерапія була продовжена у післяопераційному періоді. В результаті лікування післяопераційний період перебігав рівно у 104 (73,4 %) хворих, ускладнення запального характеру спостерігались у 19 (13,7 %), померло від їх прогресування 8 (5,8 %) хворих.

При виконанні складних, великих і комбінованих операцій іноді виникають різного роду ускладнення (перфорація пухлини або стінки кишки, розтин параректального абсцесу, резекції сусідніх органів з розтином отвору), які створюють реальну загрозу великого інфікування черевної порожнини з подальшим розвитком гнійно-септичних ускладнень. У зв'язку з цим нами широко використовувався метод ендолімфатичної антибіотикотерапії у 149 хворих з пухлинами прямої кишки також при розвитку інтраопераційних ускладнень під час хірургічних втручань. Катетеризацію лімфатичних судин виконували у найближчому післяопераційному періоді з метою проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії у ранньому післяопераційному періоді. У зв'язку з регіонарною дією антибіотиків паралельно з ендолімфатичним методом введення здійснювалось парентеральне введення їх у половинних добових дозуваннях. Після проведення комбінованого методу антибіотикотерапії (ендолімфатичний і парентеральний) післяопераційні гнійно-септичні ускладнення розвинулись лише у 17 (12,3 %) хворих, що свідчить про високу ефективність запропонованої методики.

При розвитку післяопераційних ускладнень гнійно-септичного характеру у 159 хворих, котрі перенесли різні види резекцій прямої кишки, до проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії брались одразу після їх діагностування. У 56 (35,2 %) хворих відзначались абсцеси і нагноєні гематоми малого таза, у 29 (18,2 %) – нагноєння післяопераційної рани, у 25 (15,7 %) – гнійні параректальні норичі, у 19 (11,9 %) – розлитий гнійний перитоніт. Сполучення різних гнійно-запальних процесів серед хворих з післяопераційними ускладненнями мали місце в 54 (33,9 %) випадках. Антибіотикотерапію у хворих з розвинутими післяопераційними ускладненнями гнійно-септичного характеру проводили з заміненням препаратів та їх комбінації з урахуванням чутливості до них виділеної біогенної флори з осередків запалення. Проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії комбінувалось з місцевими протизапальни-

ми заходами, спрямованими на санацію гнійного осередку.

Після проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії в усіх хворих загальний стан покращувався, знижувалась температура тіла до нормальних цифр, значно зменшувалась місцева больова реакція, купіювались явища інтоксикації. Значно швидше відбувалось відмежування і санація пресакральних абсцесів та нагноєних гематом малого таза, післяопераційні рани очищувались у більш коротші терміни (5-7 днів) і добре гранулювали.

Відомо, що протизапальна антибактеріальна терапія традиційними методами, яка проводиться хворим зі злویкісними пухлинами прямої кишки, ускладненими розлитими гнійними і каловими перитонітами, що розвинулись у післяопераційному періоді через різні причини, є мало-ефективною і супроводжується високою летальністю – до 76 %. При проведенні 19 хворим з наявністю даних ускладнень комплексної протизапальної терапії з використанням прямої тривалої ендолімфатичної антибіотикотерапії одужання спостерігалось у 15 (78,9 %) випадках, летальне завершення від прогресування гнійно-септичних ускладнень – у 4 (21,1 %).

ВИСНОВКИ Таким чином, використання прямої тривалої ендолімфатичної антибіотикотерапії з метою профілактики та лікування бактеріальних запальних ускладнень, що виникли як протягом хвороби, так і під час хірургічного втручання у хворих зі злویкісними пухлинами прямої кишки, є надійним і високоефективним способом лікування, який може бути рекомендований для широкого застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарь Г.В., Яковец Ю.И., Башеев В.Х. и др. Эндолимфатическая антибиотикотерапия воспалительных осложнений рака ободочной кишки // Клини. хирургия. – 1990. – №2. – С. 32-33.
2. Борота А.В. Эндолимфатическая антибиотикотерапия в одноэтапном хирургическом лечении больных с воспалительными осложнениями рака ободочной кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.07. – Донецк, 1994 – 21 с.
3. Кутяков М.Г., Баскаков В.А., Ермолаев В.А. Осложненный рак толстой кишки // Хирургия. – 1997. – №4. – С. 79-81.
4. Лохвицкий С.В., Альбертон И.Н., Жаугашева С.К. и др. Клинико-фармакологическое обоснование прямой эндолимфатической терапии // Актуальные вопросы клинической лимфологии. – Андижан, 1989. – С. 51-52.
5. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В. и др. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
6. Спиженко Ю.П. Лимфатическая система в условиях воспаления и хирургической агрессии // Клини. хирургия. – 1990. – №5. – С. 44-46.
7. Федоров В.Д., Одарюк Т.С., Амелин В.М. и др. Хирургическое лечение больных раком прямой кишки, осложненным воспалительным процессом // Хирургия. – 1987. – №7. – С. 75-79.
8. Цыб А.Ф., Хмелевский Я.М., Словентатор В.Ю. и др. Эндолимфатическая антибактериальная терапия гнойно-септических послеоперационных осложнений у онкологических больных // Хирургия. – 1987. – С. 138-141.

Дрижак В.І.

ГОРМОНЫ І ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ГОРМОНЫ І ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – В лекції аналізується роль деяких гормональних порушень у розвитку раку молочної залози (РМЖ) та наводяться результати гормонотерапії поширених та метастатичних форм РМЖ. Подана коротка характеристика та можливості лікарських препаратів основних чотирьох груп, які застосовуються в лікуванні РМЖ: антиестрогенів, прогестинів, інгібіторів ароматази та агоністів гонадотропін-релізинг гормонів.

ГОРМОНЫ И ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – В лекции анализируется роль некоторых гормональных нарушений в развитии РМЖ и приводятся результаты гормонотерапии распространенных и метастатических форм РМЖ. Подана краткая характеристика и возможности лекарственных препаратов основных четырех групп, которые

применяются в лечении РМЖ: антиэстрогенов, прогестинов, ингибиторов ароматазы и агонистов гонадотропин-релизинг гормонов.

HORMONES AND HORMONOTHERAPY OF CANCER OF MILK GLAND – In the article the author analyzes the role of some hormonal disorders in development of breast cancer and the results of hormonal therapy in advanced and metastatic forms of breast cancer. The basic principles of treatment of breast cancer with remedies of four main groups: antiestrogens, progestational agents, aromatase inhibitors and agonists of gonadotropin-releasing hormones have been discussed.

Ключові слова: рак молочної залози, гормони, гормонотерапія.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормоны, гормонотерапия.

Key words: breast cancer, hormonal therapy.

Аналіз статистичних даних за останні два десятиріччя свідчить про інтенсивний ріст захворюваності на рак молочної залози (РМЗ) і смертності від нього. В структурі онкологічної захворюваності жінок він посідає перше місце і цей показник коливається у межах 57-58 на 100 тис. жіночого населення України. Слід підкреслити, що у переважній більшості хворих РМЗ діагностується у пізніх стадіях, а 15-20 % хворих з I-II стадіями хвороби після лікування гинуть від віддалених метастазів. Все це диктує необхідність посилення усіх ланок протипухлинної боротьби, починаючи з профілактичних і діагностичних заходів і закінчуючи підвищенням ефективності лікування.

Успіхи експериментальної онкології, ендокринології, біохімії та інших суміжних дисциплін дозволили дійти висновку, що на виникнення і перебіг РМЗ великий вплив мають ендокринні порушення в жіночому організмі, зокрема дисфункція взаємно зумовленої діяльності гіпофіза, надниркових залоз, щитоподібної, підшлункової залоз і особливо яєчників. Регулюючий вплив на функцію зазначених гормонів здійснюють гіпоталамус і кора головного мозку.

Як відомо, молочна залоза є ідеальною мішенню для дії різних гормонів, а РМЗ, принаймні значна частина його, належить до гормонозумовлених і гормонозалежних пухлин. Слід наголосити, що на загал лише 35-40 % хворих на РМЗ реагують на гормональну терапію. Більшість причин і механізмів резистентності ракових клітин до ендокринних впливів залишаються невідомими. Тому визначення індивідуальних особливостей концентрації гормонів і їх взаємодію в організмі надзвичайно важливе, по-перше, з точки зору оцінки ролі гормонів у патогенезі РМЗ і його перебігу, а по-друге, дозволяє певною мірою визначити показання до оптимальних варіантів гормональної терапії хворих на РМЗ. Врахування особливостей гормонального статусу хворих на РМЗ помітно зросло після появи усвідомленого підходу до ендокринних методів лікування на основі визначення плазматичних рецепторів естрогенів і прогестерону.

Естрогени. Більшість дослідників вважають, що вирішальне значення в розвитку РМЗ мають гормони яєчників: надмірна стимулююча дія естрогенів і порушення взаємовідношення між естрадіолом і прогестероном. В останні роки накопичується все більше даних про те, що естрогени здатні виступати не лише як промотори, але й як ініціатори в механізмі канцерогенезу завдяки їхньому ДНК – пошкоджувальному ефекту [1-2]. Пошкодження ДНК і мутації відбуваються під впливом продуктів метаболізму класичних естрогенів – катехолестрогенів [2-3].

У 1989 році G.T. Beatson вперше виконав двобічну оваріоектомію з лікувальною метою у трьох хворих на поширений РМЗ з позитивним лікувальним ефектом у двох з них. З тих пір оваріоектомія плюс андрогенотерапія залишались тривалий час чи не єдиним методом гормонотерапії РМЗ. Аналіз досліджень нашої клініки показав, що у переважній більшості хворих на РМЗ (70 %) як у репродуктивному віці, так і в період менопаузи рівень естрадіолу в крові не відрізнявся від контрольних показників. Лише у 15-20 % хворих виявлені високі рівні естрадіолу в крові. На сьогоднішній накопичений достатній досвід щодо успішного застосування кастрації (як профілактичної, так і "лікувальної") у хворих на РМЗ II-III стадій. Впровадження в клініку за останнє десятиріччя агоністів гонадотропінів – рилізінг гормонів (газерелін, супрефакт, лейпролід) значно зменшило кількість оваріоектомії. Тривале введення золадексу (гозереліну) хворим на РМЗ у передменструальний період призводить до зниження рівнів фолітропіну, лютропіну та естрадіолу до рівнів, характерних для оваріоектомії (фармакологічна кастрація). Тому на сучасному етапі оваріоектомія через побічні негативні ефекти замінюється на фармакологічну кастрацію за допомогою гозереліну. За нашими даними, профілактична кастрація показана не більше, як в одній п'ятій частини хворих на РМЗ із збереженою менструальною функцією та

в менопаузі менше 5 років. Значно частіше вона повинна використовуватись з метою лікування поширених форм РМЗ, рецидивів і метастазів.

В останні роки загострилась проблема атипового, агресивного, непередбачуваного перебігу РМЗ, яка потребує свого розв'язання. У цьому контексті цікавими є дані про можливість ендокринної диференціації ракових клітин молочної залози та роль цього феномену для клініки. Вважається, що РМЗ з наявними ендокринними клітинами має досить агресивний клінічний перебіг і вимагає особливого підходу до лікування. Порівняльний аналіз клінічних особливостей (вік хворих, величина пухлини, наявність регіонарних метастазів) та віддалених результатів лікування на РМЗ залежно від наявності ендокринних клітин у пухлинах показав, що гірший прогноз мають ті пацієнтки, в яких у пухлинах містилось 20-50 % ендокринних клітин. Найгірші показники виживання хворих на РМЗ, в яких зафіксований великий відсоток ендокринних клітин (20-50 %), безперечно, пов'язані з агресивним характером росту і метастазування таких карцином, що, в свою чергу, може відповідати спектру вироблених власне ендокринними клітинами гормонів та біогенних амінів, які є промоторами клітинного росту і сприяють "агресивній поведінці" таких пухлин [4].

Підсумовуючи сказане, можна дійти висновку, що в механізмі виникнення і прогресії РМЗ суттєву роль у частини хворих, може відігравати надмірний (абсолютний чи відносний) вміст у крові естрогенів, які продукуються яєчниками. Виключення функції яєчників є суттєвим компонентом комплексного лікування хворих на поширені форми РМЗ, що дозволяє достовірно збільшити показники п'яти- і десятирічного виживання хворих у передменопаузальний період.

Прогестини. Основним джерелом постачання прогестерону в організмі, як відомо, є жовте тіло яєчників. Головним попередником у біосинтезі прогестерону є прегненолон – продукт перетворення холестерину. Цей процес контролюється лютеотропним гормоном гіпофіза.

Біологічна дія прогестинів (гестагенів) на молочну залозу проявляється, головним чином, у рості і диференціації залозистого епітелію. Разом з тим, вони "перекривають" дію естрогенів, завдяки чому "не допускають" переважання проліферативних процесів на секреторних [5]. Прогестерон, образно кажучи, являє собою своєрідний "запобіжний клапан", який оберігає жіночий організм від надмірного впливу естрогенів. Крім того, прогестини пригнічують секрецію гонадотропінів та володіють прямою цитотоксичною дією. Найвідомішими лікувальними засобами цієї групи є медоксипрогестерону ацетат (МРА) – депо-провера, мегестролу ацетат (МА), а також оксипрогестерону капронат (ОПК). Показаннями до застосування прогестинів є наявність прогестеронових рецепторів у пухлині, а найбільший ефект від лікування отримано у хворих на метастатичний РМЗ менопаузального віку. Численні клінічні дослідження засвідчили, що застосування МРА в дозі 500 мг/добу внутрішньом'язово впродовж 4-х тижнів дозволяє досягнути об'єктивної ремісії приблизно у 40 % пацієнток [6], (табл. 1).

Таблиця 1. Результати застосування МРА у хворих на РМЗ (цит. за [6])

Кількість хворих	Повна + часткова відповідь, %	Середня тривалість ремісії, міс.	Середня тривалість життя, міс.
58	54	7	16
53	37	5	15
79	25	7	16
188	35	13	–
249	40	9	–
119	50	9	28
129	44	17	20
171	34	8	32

Стандартні дози МА (160 мг/добу перорально) дають можливість отримати позитивний ефект від лікування у 30-40 % хворих (табл. 2).

Таблиця 2. Результати застосування МА у хворих на РМЗ (цит. за [6])

Кількість хворих	Об'єктивна відповідь		Середня тривалість ремісії, міс.
	абс. число	%	
91	32	35	9,6
161	48	30	6,5
49	15	31	10
37	9	24	5
20	5	25	–
124	29	24	22
43	19	44	–
74	23	31	13
46	14	30	–
61	17	25	7,7
48	15	31	7
43	11	26	–
Всього 797	237	29,7	5-22

Антиестрогени. Відкриття в 1962 р. рецепторів естрогенів та інших стероїдних гормонів у пухлинах молочної залози дозволило зрозуміти механізм, за допомогою якого гормони здійснюють свій вплив на орган-мішень. На сьогодні достатньо з'ясована загальна схема дії стероїдних гормонів [7]. Циркулюючий в крові білок-стероїд дисоціює на білок і вільний стероїд, який являє собою біологічно активну частину гормону. Вільний стероїд проникає через мембрану клітини, в цитоплазмі зв'язується з рецептором, а утворений комплекс переходить в ядро і, взаємодіючи з хроматином, викликає кількісні і якісні зміни в транскрипції РНК.

Під антиестрогенами у вузькому значенні слова розуміють нестероїдні антагоністи естрогенів. Ці препарати блокують зв'язування 17β-естрадіолу з цитоплазматичними рецепторами, що призводить до неможливості утворення естроген-рецепторних комплексів в органах-мішенні, а відтак унеможливають синтез ДНК і реплікацію клітин. Не виключений і механізм непрямого впливу антиестрогенів на РМЗ через ендокринну систему. Так, вивчення впливу антиестрогену 2-го покоління – фарестону (торемифену) на рівні гіпоталамуса-гіпофіза показало, що у хворих на поширений РМЗ цей препарат стимулює гонадотропну функцію гіпофіза, активує фолітропін і лютропін. Рівень естрадіолу при цьому значно знижується [8].

Найбільшого поширення у клінічній практиці набув препарат тамоксифен, який і дотепер залишається важливим компонентом терапії хворих на РМЗ з рецепторпозитивними пухлинами. Переважна більшість спостережень свідчить про те, що тамоксифен особливо ефективний у хворих постменопаузального періоду. Семиглазов В.Ф. і співавтори (1998), [9] отримали достовірне збільшення (на 14 %) п'ятирічного виживання хворих на РМЗ у менопаузі в стадії T₁₋₂N₀M₀ при ад'ювантній терапії тамоксифеном у дозі 20 мг/добу протягом 12 міс. Огляд 86 найбільш значних наукових досліджень у світі показав, що загалом об'єктивна позитивна відповідь на застосування тамоксифену у хворих на поширений РМЗ сягає 34 % [10]. На сьогодні для хворих на РМЗ без метастазів у лімфатичних вузлах п'ятирічний період лікування прийнято за стандарт ад'ювантної терапії тамоксифеном. Збільшення тривалості лікування до 10 років або зменшення до 2 років погіршувало результати лікування.

Перевагою тамоксифену є його добра переносимість: припинити лікування вимушені менше 2 % хворих. Однак довготривалість лікування тамоксифеном потребує визначення ступеня ризику появи ускладнень, зокрема пов'язаних з можливою канцерогенною дією препарату. У хворих,

які тривалий час приймали тамоксифен, частіше (у 3-6 разів) розвивається рак ендометрія [11-12].

Найчутливішими до дії тамоксифену виявились метастази в лімфатичні вузли і м'які тканини – ремісія досягалась у 60-77 % хворих. Малочутливими були метастази у внутрішні органи і кістки.

За останніми даними кооперативних досліджень (табл. 3) об'єктивна ремісія в результаті регулярного застосування тамоксифену настає у 32-33 % хворих.

Таблиця 3. Результати лікування хворих на РМЗ тамоксифеном (цит. за [6])

Кількість хворих	Повна + часткова ремісія, %	Стабілізація, %	Прогресування, %
3988	33	20	47
1269	33	18	49
3089	32	21	47

В останні роки клінічні дослідження показали, що у хворих на РМЗ з рецепторпозитивними пухлинами комбіноване застосування тамоксифену і цитостатиків ефективніше, ніж сама гормонотерапія [13]. Особливо це стосується хворих з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. У випадках, коли пухлина прогресує, застосування хіміотерапії у другій лінії після використання тамоксифену збільшує відповідь з 5,5 до 34,7 % [6].

В останні 10 років все частіше застосовується новий антиестроген торемифен (фарестон). Препарат малотоксичний. Особливо важливим для клініцистів є помітне зменшення канцерогенного впливу фарестону на ендометрій порівняно з тамоксифеном [14].

Інгібітори ароматази. Ще у 1957 р. Bulbrook R.D. і Greenwood F.C. виявили, що після оваріоектомії у хворих на РМЗ у репродуктивному віці екскреція естрогенів з сечею помітно зменшувалась, але повністю не припинялась. Було також доведено, що в хворих у період менопаузи не відбувається зниження рівня естрогенів у міру збільшення тривалості менопаузи. Стало зрозумілим, що існують інші джерела і механізми продукції естрогенів. Ними виявились переважно надниркові залози, жирова, м'язова тканини та деякі органи (печінка, мозок). Біосинтез естрогенів відбувається через низку перетворень холестерину. Пригнічення або блокування одного з етапів перетворення призводить до пригнічення або припинення естрогеноутворення.

Вже перший застосований в клініці інгібітор ароматази – аміноглютетимід проявив свою дію на двох рівнях: на рівні надниркових залоз і на рівні тканин та органів. Пригнічуючи ферментні системи, аміноглютетимід гальмує перетворення холестерину в прегненолон у надниркових залозах і, відповідно, блокує продукцію андрогенів андростендіону і тестостерону. На рівні тканин і органів аміноглютетимід пригнічує активність цитохром Р₄₅₀-ароматази та НАДФН-редуктази, відповідальних за конверсію андрогенів в естрогени. Результати численних клінічних досліджень свідчать про ефективність аміноглютетиміду. В огляді, який охоплює 19 досліджень різних медичних установ і включає 1153 хворих на РМЗ, аміноглютетимід викликає об'єктивну відповідь у 32 % випадків [6]. Середня тривалість ремісії становить 13 міс. Найбільш чутливими до гормонотерапії аміноглютетимідом виявились метастази в кістки, м'які тканини і лімфатичні вузли, найменш чутливими – метастази в печінку.

Більшість клініцистів розглядають інгібітори ароматази як препарати другої лінії гормонотерапії хворих на метастатичний РМЗ, що знаходяться в постменопаузі і резистентні до впливу антиестрогенів (первинної або набутої). Так, у хворих, у яких у минулому спостерігався ефект від лікування тамоксифеном, ремісія від застосування аміноглютетиміду наставала майже вдвічі частіше [15].

Видається доцільним використання інгібіторів ароматази при лікуванні надниркової патогенетичної форми РМЗ.

До інгібіторів ароматази першого покоління відноситься стероїдний препарат форместан. Він має більшу специфічну антиароматазну активність і не впливає на надниркові залози. Форместан зменшує концентрацію естрадіолу в крові на 60 %. В останні роки поширення в онкологічній практиці набули препарати летрозол (фемара) і анастрозол (аримедекс).

Летрозол (фемара) – нестероїдний конкурентний інгібітор ароматази, який за здатністю пригнічувати ароматазу *in vitro* у 150-250 разів активніший за аміноглутетимід і 19 разів – за анастрозол (аримедекс). Результати рандомізованого відкритого дослідження, проведеного у 86 центрах з участю 11 країн, які охоплюють 555 хворих на рецидивний чи прогресуючий РМЗ показали, що фемара в дозі 2,5 мг/добу на тлі терапії тамоксифеном, була значно вищою (19 %), ніж після лікування аміноглутетимідом (9 %), [16]. Було також виявлено, що у хворих на РМЗ, рефрактерних до дії тамоксифену, застосування фемари дозволило досягнути регресії ракових вогнищ у 2,5 рази частіше, ніж при лікуванні мегестролу ацетатом – МА. Причому, ремісія була у 3,6 рази тривалішою, а медіана загального виживання у 3,4 рази вищою.

Накопичені у світі клінічні спостереження дозволяють дійти висновку, що летрозол (фемара) є достатньо ефективним у гормонотерапії другої лінії хворих на поширений (метастатичний) РМЗ у менопаузі з невідомим рецепторним статусом пухлини та при вичерпаному або ж первинно відсутньому ефекті від дії тамоксифену [17].

Варто зупинитись ще на одному інгібіторі (а точніше – інактиваторі) ароматази – стероїдному препараті екземестан (аромазин). У хворих на РМЗ застосування екземестану в дозі 25 мг протягом 6-8 тижнів призводить до зниження рівня естрадіолу, естрогену і естріолу на 85-95 % [18].

Значний клінічний інтерес представляє порівняльний аналіз ефективності лікування ефективності лікування екземестаном з іншими методами гормонотерапії. У великому міжнародному дослідженні, яке включало 241 хвору на РМЗ, наведені результати лікування екземестаном (25 мг/добу). Із 241 хворої 136 раніше лікувались аміноглутетимідом, 105-метрозолом або анастрозолом. У всіх хворих (241) настала рефрактерність до нестероїдних інгібіторів ароматази. Після лікування екземестаном (аромазином) загальний показник успішного лікування склав 24,3 %.

У двох дослідженнях простежено результати лікування аромaziном у пацієнок, резистентних до тамоксифену і мегестролу ацетату. У першому з них екземестан призначали 87 хворим на РМЗ з метастазами в кістки і внутрішні органи. Позитивний ефект отримано, відповідно, в 11 і 29 % хворих. У другому дослідженні (91 хвора на метастатичний РМЗ) об'єктивна відповідь склала 16 %, а загальний рівень успішного лікування – 30 %.

Таким чином, екземестан ефективний при лікуванні менопаузальних хворих на РМЗ, у яких розвинулась резистентність до попередньої гормонотерапії антиестрогенами, прогестинами і навіть до терапії нестероїдними інгібіторами ароматази.

До важливих досягнень сучасної гормонотерапії РМЗ слід віднести вивчення і застосування синтетичних аналогів – агоністів гіпоталамічного гонадотропного римізінг-гормону (GnRH), постійне введення яких у надфізіологічних дозах приводить до розвитку рефрактерності рецепторів гіпофіза на пульсуючу фізіологічну стимуляцію гонадотропнів і, як наслідок, до різкого зменшення концентрації в крові естрадіолу, прогестерону, тестостерону (до рівня кастрації). Клінічне застосування одного з таких препаратів – золадексу – справило ефект, еквівалентний оваріоектомії у хворих на поширений РМЗ і 35-44 % повних і часткових ремісій, незалежно від віку, морфологічної структури пухлини та її рецепторного статусу [19]. При метастатичних формах РМЗ порівняльний аналіз результатів хірургічної оваріоектомії і

застосування золадексу виявив однакові показники безрецидивного і загального виживання хворих [20].

У клініці онкології Тернопільської державної медичної академії в основу підходів до індивідуального гормонального лікування хворих на РМЗ були покладені результати визначення в крові концентрації низки гормонів, відомості про вік хворих, стан оваріально-менструальної функції, урахування фенотипових ознак пацієнок (маса тіла, особливості вторинних статевих ознак, тілобудови, дані про супровідну патологію тощо), стадії РМЗ, форми росту пухлини та її морфологічної структури, патогенетичної форми РМЗ, результати визначення рецепторів естрогенів, цитологічного дослідження вагінальних мазків. На основі отриманих результатів досліджень був розроблений алгоритм гормонального лікування, який дозволив максимально його індивідуалізувати.

Аналіз п'ятирічного виживання показав, що включення в план комплексного лікування розроблених індивідуальних схем гормонотерапії дозволило підвищити його ефективність і покращити 5-річне виживання хворих на поширені і метастатичні форми РМЗ майже на 20 % (табл. 4 і 5).

Таблиця 4. П'ятирічне виживання хворих на РМЗ залежно від стадії хвороби (гормонотерапія проведена)

Стадія за системою TNM	Кількість пролікованих хворих	Кількість хворих, які прожили 5 років	
		абс.	%
T ₁ N ₀ M ₀	3	3	10
T ₂ N ₀ M ₀	21	20	95,2
T ₁₋₂ N ₁ M ₀	61	49	80,3
N ₃₋₄ N ₀ M ₀	6	6	100
T ₂₋₃ N ₁₋₂ M ₀	69	41	59,4
T ₂₋₄ N ₁₋₂ M ₁	47	17	36,1
Всього:	207	136	65,7

Таблиця 5. П'ятирічне виживання хворих на РМЗ залежно від стадії хвороби (гормонотерапія не проведена)

Стадія за системою TNM	Кількість пролікованих хворих	Кількість хворих, які прожили 5 років	
		абс.	%
T ₁ N ₀ M ₀	72	64	89,2
T ₂ N ₀ M ₀	90	77	85,9
T ₁₋₂ N ₁ M ₀	91	66	71,2
T ₂₋₃ N ₀₋₂ M ₀	115	40	34,7
T ₂₋₄ N ₂ M ₁	20	4	20,0
Всього:	388	250	64,4

На сьогодні ще не вичерпані резерви ад'ювантної і неоад'ювантної терапії РМЗ, а також інтенсивно вивчаються і уточнюються показання до послідовного застосування гормональних препаратів "другої лінії" лікування рецидивного РМЗ.

Таким чином, гормональна терапія РМЗ, на сьогодні, є суттєвим компонентом комплексного лікування РМЗ, що дозволяє покращити його ефективність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Экстрагонадные эстрогены и гормональный канцерогенез // Вестн. РАМН. – 1997. – № 8. – С. 54-58.
2. Yager J.D., Lichr I.G. Molecular mechanisms of oestrogen carcinogenesis // Ann.Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1996. – V.36. – P. 203-232.
3. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе // Вопр. онкол. – 1997. – Т.43 (3). – С. 257-262.
4. Ахова О.М., Галахін К.О., Бондар С.В. Эндокринні клітини в карциномах молочної залози та їх можливе прогностичне значення // Онкологія. – 1999. – № 2. – С. 100-103.
5. Сидоренко Л.Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы. – Л.: Медицина, 1986. – 224 с.

6. Намер М. Гормонотерапия больных раком молочной железы с метастазами в период менопаузы // Онкология. – 1999. – № 2. – С. 136-143.
 7. Бассалык Л.С., Муравьева Н.И., Смирнова К.Д. и др. Цитоплазматические рецепторы стероидных гормонов в первичных опухолях молочной железы // Вопр. онкол. – 1982. – № 4. – С. 6-10.
 8. Hellman-Blumberg U., Carner M.G., Wutz G.T., DeGregorio M.W. Instrict reality of tamoxifen and toremifene metabolites with DNA // Breast Cancer Res Treat. – 1998. – V.50. – P. 135-141.
 9. Семиглазов В.Ф., Иванов В.Г., Моисеенко В.М. и др. Адьювантная гормонотерапия рака молочной железы // Вопр. онкол. – 1995. – Т.41. – № 2. – С. 126.
 10. Семиглазов В.Ф. Эффективность адьювантного лечения больных раком молочной железы ранних стадий (I-IIa) // Вопр. онкол. – 1998. – № 2. – С. 137-141.
 11. Fisher B. Commentary on endometrial cancer deaths in tamoxifen-treated breast cancer patients // J.Clin.Oncol. – 1996. – V.14. – P. 1027-1039.
 12. Peto R. Five years of tamoxifen – or more? // J.Natl. Cancer Inst. – 1996. – V.88. – P. 1791-1793.
 13. Fischer B., Dignam J., Wolmark N. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer // J.Cancer Inst. – 1997. – V.89. – P. 1673-1682.
 14. Tominada T., Nomura J., Uchino J. et al. Cyclophosphamide,

adriamycin, 5-fluorouracil and high-dose toremifene for patients with advanced recurrent breast cancer // Japan. J.Clin.Oncol. – 1998. – V.28. – P. 250-264.
 15. Kvinnsland S., Lonning P.E., Dahl O. Treatment of breast carcinoma with aminoglutethimide // Acta radiol. Oncol. – 1984. – V.23, N. 6. – P. 421-424.
 16. Германович М., Чаудди Х., Кампос Д. и др. Летрозол (фемара), новый ингибитор ароматазы для лечения больных распространенным раком молочной железы (по материалам международной группы клинического изучения летрозола по протоколу AR (BC 3)) // Вопр. онкол. – 1999. – С. 361-368.
 17. Bisagni G., Cocconi G., Scaglione F. et al. Letrosol, a new oral non steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study // Ann.Oncol. – 1996. – V.7. – P. 99-102.
 18. Geisler J., King N., Dowset M. et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on vivo aromatisation and plasma aetrogen levels in postmenopausal women with breast cancer // Brit. J. Cancer. – 1996. – V.74. – P. 1286-1291.
 19. Гершанович М.Л., Борисов В.И., Сидоренко Ю.С. и др. Современные возможности и перспективы лекарственной терапии в онкологии // Вопр. онкол. – 1995. – № 2. – С. 116-124.
 20. Taylor C.W., Green S., Dalton W.S. et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical positive metastatic breast cancer: an integroup study // J.Clin.Oncol. – 1998. – V. 16. – P. 994-999.

Чорнобай А.В.

ВИКОРИСТАННЯ ЕНДОЛІМФАТИЧНОГО ВВЕДЕННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ПІД ЧАС НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ВЕРХНЬОАМПУЛЯРНОГО ВІДДІЛУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

ВИКОРИСТАННЯ ЕНДОЛІМФАТИЧНОГО ВВЕДЕННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ПІД ЧАС НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ВЕРХНЬОАМПУЛЯРНОГО ВІДДІЛУ ПРЯМОЇ КИШКИ – Досліджено результати лікування 30 (15 – досліджувана та 15 – порівняльна група) хворих на місцевопоширений рак верхньоампулярного відділу прямої кишки. Всі пацієнти в передопераційному періоді отримали неоад'ювантну ендолімфатичну хіміотерапію за схемою MFP (метотрексат, 5-фторурацил, цисплатин). Одночасно 15 хворих досліджуваної групи отримали ендолімфатичне введення імуномодлятора тімаліну загальною дозою – 80-100 мкг. Всім пацієнтам виконано радикальне хірургічне лікування. При морфологічному дослідженні видалених препаратів пухлин прямої кишки виявлено, що у тих пацієнтів, які додатково до неоад'ювантної ендолімфатичної цитостатичної терапії отримали ендолімфатичне введення імуномодлятора ступінь інфільтрації пухлини лімфоцитами збільшилася до 2-х разів при позитивних змінах (вираженість гіперплазії та наявність синусового гістiocитозу) у регіональних до пухлини лімфоузлах.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ИМУНОМОДУЛЯТОРОВ ВО ВРЕМЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ – Исследованы результаты лечения 30 (15 – исследуемая и 15 – сравнительная группа) больных местнораспространенным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Все пациенты в предоперационном периоде получили неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию по схеме MFP (метотрексат, 5-фторурацил, цисплатин). Одновременно 15 больных исследуемой группы получили эндолимфатическое введение иммуномодлятора тималина общей дозой – 80-100 мкг. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение. При морфологическом исследовании удаленных препаратов опухолей прямой кишки выявлено, что у тех пациентов, которые дополнительно к неоадьювантной эндолимфатической цитостатической терапии получили эндолимфатическое введение иммуномодлятора степень инфильтрации опухоли лимфоцитами увеличилась до 2-х раз при позитивных изменениях (выраженность гиперплазии и наличие синусового гистiocитоза) в региональных к опухоли лимфоузлах.

USAGE OF ENDOLYMPHATIC INJECTION OF IMMUNOMODULATORS DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED UPPER-AMPULLARY RECTAL CANCER – The results of treatment of 30 patients (15 patients of the trial group and 15 ones of control group) with locally advanced upper – ampullary rectal cancer were investigated. All the patients had been undergone preoperative neoadjuvant endolymphatic chemotherapy by MFP scheme (methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin). Simultaneously 15 patients of the trial group were given an immuno-modulator timaline via endolymphatic route, the total dose of 80-100 mkg. All the patients had been undergone radical surgery. During morphological examination of the removed tissue it was discovered that in patients who received endolymphatic immunomodulator besides non-adjuvant

cytostatic therapy, lymphocyte infiltration of the tumor was two times higher and enhanced lymph node sinus hystocytosis was shown in comparison to control group.

Ключові слова: рак прямої кишки, ендолімфатична неоад'ювантна хіміотерапія, імуномодулятори.

Ключевые слова: рак прямой кишки, эндолимфатическая неоадьювантная химиотерапия, иммуномодуляторы.

Key words: rectal cancer, endolymphatic neoadjuvant chemotherapy, immunomodulators.

ВСТУП В Україні захворюваність на пухлини прямої кишки за останні 15 років зросла на 50 % (з 10,4 до 15,7 на 100 тис. населення). Віддалені результати лікування хворих на рак прямої кишки протягом останніх десятиріч не покращуються і показники 5-річної виживаності коливаються від 46-58 %. Однією з основних причин невдач є розвиток місцевих рецидивів пухлин, відсоток яких за даними різних авторів складає від 20 до 35 % [1]. Особливе місце серед пухлин товстої кишки займають новоутворення локалізовані у верхньоампулярному відділі прямої кишки. Не достатня вираженість клінічних симптомів, навіть при поширених стадіях, коли пухлина проростає всі шари кишкової стінки і поширюється на суміжні органи та структури (очеревину, сечовий міхур, матку), відсутність больового синдрому при початкових стадіях хвороби призводить до того, що 70-80 % хворих звертаються за допомогою вже в занедбаних стадіях [2]. Одним з методів покращання віддалених результатів лікування цієї патології є застосування комбінованих та комплексних методик, зокрема з використанням на першому етапі неоад'ювантної ендолімфатичної хіміотерапії. Тепер ні в кого не викликає сумнівів про доцільність та перспективність введення у лімфатичне русло не тільки цитостатиків, а й інфузії імуномодуляторів. Серед реакцій організму, що опосередковують вплив ендолімфальної терапії, значне місце належить імунологічним реакціям. У свій час було показано в експерименті і клініці, що в результаті ендолімфальної терапії збільшується число лімфоцитів, що дають реакцію бласттрансформації і розеткоутворення, тобто активізуються показники Т-клітинного імунітету [3]. У той же час не виключено, що роль депонування хіміопрепаратів