

Присташ Ю.Я., Савран В.В., Савран В.Р.

ВПЛИВ ПАРАМЕТРІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОТОКОЛУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНО ХІМІОТЕРАПІ РАКУ МОЛОЧНО ЗАЛОЗИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВПЛИВ ПАРАМЕТРІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОТОКОЛУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНО ХІМІОТЕРАПІ РАКУ МОЛОЧНО ЗАЛОЗИ – У хворих на рак молочно залози pT-2 pN1 M0 стадії (5-те видання системи TNM) проведено ретроспективний аналіз ефективності ад'ювантно хіміотерапії двома модифікаціями протоколу ЦМФ, які відрізнялись способом введення циклофосфану. У контрольній групі (35 осіб) хворі отримували препарат внутрішньом'язово із розрахунку 100 мг/м² з 1-го по 14-й день кожного циклу, в дослідній (20 пацієнтів) – із розрахунку 600 мг/м² внутрішньовенно тільки в 1-й і 8-й дні циклу. Актуальним методом вивчено 5-річне безрецидивне виживання. При внутрішньом'язовому введенні циклофосфану воно складало 70,4 %, внутрішньовенному – 34,1 %. У роботі обговорюються можливі причини низької ефективності ад'ювантно хіміотерапії схеми ЦМФ на основі внутрішньовенного введення циклофосфану (редукція сумарно дози, фармакодинаміка препарату).

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – У больных раком молочной железы pT1-2 pN1 M0 стадии (5 издание системы TNM) проведен ретроспективный анализ эффективности ад'ювантной химиотерапии двумя модификациями протокола ЦМФ, которые отличались способом введения циклофосфана. В контрольной группе (35 чел.) больные получали препарат внутримышечно из расчёта 100 мг/м² с 1 по 14 день каждого цикла, в исследуемой (20 пациентов) из расчёта 600 мг/м² внутривенно только в 1 и 8 дни цикла. Актуальным методом изучена 5-летняя безрецидивная выживаемость. При внутримышечном введении циклофосфана она составила 70,4 %, внутривенном – 34,1 %. В работе обсуждаются возможные причины низкой эффективности ад'ювантной химиотерапии схемы ЦМФ на основе внутривенного введения циклофосфана (редукция суммарной дозы, фармакодинамика препарата).

INFLUENCE OF THERAPEUTIC PROTOCOL PARAMETERS ON EFFICIENCY OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER – Efficacy of two modifications of standard protocols of adjuvant chemotherapy with CMF has been analyzed retrospectively on breast cancer patients pT1-2 pN1 M0 stage (5 edition TNM). Drug administration, doses, and a regimen were main parameters studied. Intramuscular administration of 100 mg/m², everyday on the 1-14 days was a control group including 35 patients, and intravenous administration of 600 mg/m² once on the 1st and 8th day of the cycle was an experimental group including 20 patients. 5-year free from relapse survival of patients has been 70,4 % with intramuscular administration and 34,1 % with intravenous administration. Additionally, the study has been analyzed possible causes of the lower efficacy of intravenous administration, such as a dose reduction, and pharmacodynamics of the drug.

Ключові слова: рак молочно залози, ад'ювантна хіміотерапія, схема ЦМФ, циклофосфан внутрішньом'язово або внутрішньовенно, безрецидивне виживання.

Ключевые слова: рак молочной железы, ад'ювантная химиотерапия, схема ЦМФ, циклофосфан внутримышечно пролонгировано против циклофосфан внутривенно интермитирующе, безрецидивная выживаемость.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, CMF cycle, comparison of intramuscular, prolonged administration of CMF against intravenous intermittent one, free from relapse survival.

ВСТУП. У 70-х роках минулого сторіччя для ад'ювантно хіміотерапії (АХТ) хворих на рак молочно залози (РМЗ) італійськими дослідниками запропоновано схему ЦМФ [6], яка набула найбільшого поширення, і сьогодні найкраще вивчена. Вона вважається класичною і включає наступні параметри: циклофосфан – 100 мг/м² орально з 1-го по 14-й день включно; метотрексат – 40 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні циклу; 5-фторурацил – 600 мг/м² в/венно 1-й та 8-й дні; перерва між циклами 28 днів від дати початку попереднього циклу, проводиться 6 циклів ХТ. З огляду на відсутність в Україні пероральної форми циклофосфану в наших лікувальних установах препарат в аналогічній разовій дозі вводився щоденно внутрішньом'язово. Згідно з нашими даними, 5-річні віддалені результати АХТ за цією схемою у хворих на РМЗ ІІБ стадії відповідають ефективності класичного способу [1, 3].

При внутрішньом'язовому введенні циклофосфану хворі на один цикл АХТ додатково отримують 14, а на курс лікування – 84 ін'єкцій. Окрім цього, тривале внутрішньом'язове введення препарату спричиняє болісні інфільтрати. Зрозуміло, що внутрішньовенний варіант схеми ЦМФ краще сприймається хворими, оскільки зменшується кількість ін'єкцій і всі три препарати вводять в одні і ті самі дні. Проте, існують інші варіанти схеми ЦМФ. Так, досить часто застосовують модифікацію з внутрішньовенним введенням циклофосфану (600 мг/м² в 1-й та 8-й дні кожного циклу). Усі інші параметри – схеми ЦМФ залишаються попередніми.

У 90-х роках у хіміотерапевтичному відділі Львівського онкологічного центру апробовано дану схему при АХТ [5]. Априорі ефективність обох варіантів ЦМФ вважається ідентичною, але відсутні конкретні дані про це. В роботі зроблено спробу порівняти дві зазначених модифікацій схеми ЦМФ при її застосуванні з ад'ювантною метою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено ретроспективний аналіз результатів АХТ у 53 хворих на pT1-2 pN1 M0 стадію РМЗ (патогістологічна класифікація, 5-те видання системи TNM).

Через 10-14 днів після мастектомії за Пейті хворим призначали АХТ за протоколом ЦМФ в двох модифікаціях: а) *контрольна група* – 30 хворих, 6 циклів ЦМФ (циклофосфан – 100 мг/м² внутрішньом'язово з 1-го по 14-й день включно; метотрексат – 40 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні циклу; 5-фторурацил – 600 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні; перерва між циклами 28 днів від дати початку попереднього циклу) та б) *дослідна група* – 23 хворих, також 6 циклів ЦМФ, але циклофосфан у разовій дозі 600 мг/м² вводився в/венно у 1-й та 8-й дні кожного циклу; метотрексат – 40 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні циклу; 5-фторурацил – 600 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні; перерва між циклами 28 днів від дати початку попереднього циклу

За такими важливими прогностичними параметрами, як розміри первинної пухлини (pT1-2), ступінь гістологічної диференціації (G) та стан менструальної функції, хворі у лікувальних підгрупах не відрізнялися (табл. 1). В дослідній групі спостереження (циклофосфан – в/венно) порівняно з контрольною на 12 % менше хворих з метастазами РМЗ в 4 і більше регіонарних лімфатичних вузлах. З точки зору пухлинного навантаження на організм, хворих, які отримували АХТ за схемою ЦМФ-в/венно, необхідно розцінювати як пацієнтів з дещо меншим регіонарним поширенням процесу. Рівень гормональних рецепторів та експресію HER-2/nue

Таблиця 1. Характеристика пухлинного процесу хворих на РМЗ залежно від способу введення циклофосфану

Параметри пухлинного процесу	Циклофосфан внутрішньом'язово	Циклофосфан внутрішньовенно
	n – %	n – %
pT1	8-26,7	6-26,1
pT2	22-73,3	17-73,9
pN1bi – 1-3	16-53,3	15-65,2
pN1bii – e 4	14-43,7	8-34,8
G 1	23-76,7	1-4,3
G 2	7-23,3	17-73,9
G 3		5-21,7
Пременопауза	17-56,7	12-52,2
Менопауза	13-43,3	11-47,8
В сь о г о	30	23

рецептора в пухлинах не визначали. АХТ проводили всім хворим незалежно від стану менструальної функції.

Вивчено п'ятирічні віддалені результати на підставі скорегованого показника безрецидивного виживання, так звана ІІІ клінічна група (період часу від дати радикальної операції до появи об'єктивно документованого рецидиву або віддалених метастазів). Скорегований показник виживання визначався актуральним методом [10].

Інтенсивність дози (мг/м²/тиждень) та відносна інтенсивність дози цитостатичних препаратів (частка від "стандартно" дози окремого цитостатика чи х комбінації) розраховувалися за методикою W.M. Hryniuk [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Віддалені результати АХТ хворих на РМЗ залежно від особливостей застосування циклофосфану в терапевтичному протоколі ЦМФ наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив схеми АХТ на ефективність лікування хворих на РМЗ

Тривалість спостереження, в роках	Безрецидивне виживання – %	
	6-ЦМФ, циклофосфан – 100 мг/м ² в/м'язово, з 1 по 14 день n = 30	6-ЦМФ, циклофосфан – 600 мг/м ² в/венно, 1 та 8 дні n = 23
1	89,5	80,9
2	86,1	50,6
3	82,7	46,6
4	82,7	38,1
5	70,4	34,1

Після застосування стандартного протоколу АХТ прогресування пухлинного процесу протягом п'яти років після радикальної операції діагностовано у 15 хворих, що становить 23,3 % спостережень. За цей же період диспансерного спостереження невдачі (локально – регіонарні рецидиви та / або віддалені метастази) серед пацієнтів групи 6 ЦМФ-в/венно відмічено в 2,4 раза частіше – у 13 хворих з 23 (56,5 %). Це призвело до зміни показників 5-річного безрецидивного виживання – 70,4 % проти 34,1 %. В контрольній групі (циклофосфан – в/м'язово) виживання хворих у двічі більше ніж в досліджуваній (циклофосфан – в/венно).

П'ятирічне безрецидивне виживання хворих на pT1-2 pN1 M0 стадію РМЗ (5-те видання класифікації TNM) після АХТ за вітчизняним варіантом схеми ЦМФ [1] (циклофосфан внутрішньом'язово) повністю відповідає даним літератури [8]. Ми не очікували отримати такі значні розходження в ефективності АХТ апробованих варіантів терапевтичного протоколу ЦМФ. Адже різниця торкається лише одного цитостатичного препарату – циклофосфану і на перший погляд полягає тільки у різному способі введення засобів. Очевидно, що таку несподіванку необхідно пов'язати з наступними факторами: зміною інтенсивності дози циклофосфану та особливостями механізму його дії на злоякісні клітини.

Інтенсивність дози цитостатиків при внутрішньом'язовому способі введення циклофосфану є аналогічною класичній схемі ЦМФ (циклофосфан орально): циклофосфан – 350 мг/м²/тиждень, метотрексат – 20 мг/м²/тиждень, фторурацил – 300 мг/м²/тиждень. У хворих з внутрішньовенним введенням циклофосфану інтенсивність дози для даного цитостатика становить 300 мг/м²/тиждень, що становить 85 % від даних контролю. Сумарно за шість циклів АХТ хворі дослідно підгрупи отримують на 1200 мг циклофосфану менше. Згідно з даними G. Bonadonna та P. Valagussa [7], зниження дози цитостатичних препаратів відносно запланованих, супроводжується суттєвим зменшенням ефективності АХТ хворих на РМЗ за схемою ЦМФ (100-400-600). Для того, щоб висновок про негативний вплив

зменшення інтенсивності дози внутрішньовенного способу схеми ЦМФ (600-40-600) на ефективність АХТ був обґрунтований, доцільно було би вивчити ефективність схеми, в якій разова доза циклофосфану становила 700 мг/м².

Відомо, що оптимальні схеми для різних цитостатичних препаратів варіюють залежно від механізму дії на клітинний цикл. Циклофосфан відноситься до групи цитостатиків не специфічних у відношенні до фази мітотичного циклу [4, 6]. Особливістю дії таких протипухлинних препаратів є залежність ефективності від величини разової дози засобу [2, 4]. Для циклофосфану існує чітка кореляція між разовою дозою препарату (мг/м²) та його концентрацією у плазмі (мікрограмм на мікролітр в хвилину). На підставі цього слід було б прогнозувати кращі результати АХТ при внутрішньовенному введенні препарату. Але ця риса вибірково проявляється лише у відношенні популяції клітин з високою швидкістю росту. Рак молочної залози відноситься до групи пухлин, які кінетично трактуються як "повільно ростучі" [5]. Можливо, що така особливість кінетики РМЗ і зумовлює іншу реакцію клітин пухлини на внутрішньовенний варіант ЦМФ.

Встановлено, що під впливом циклофосфану проходить зниження мітотичного індексу в клітинах пухлини, гальмується синтез ДНК [2, 4], що в свою чергу зумовлює збільшення середньої тривалості фаз S та G2. Характерною особливістю циклофосфану є також той факт, що кращий терапевтичний ефект досягається у тих випадках, коли препарат вводиться під час знаходження клітин пухлини в премітотичній фазі мітотичного циклу [2]. Період підрозпаду циклофосфану в плазмі становить 4-6,5 годин і через 24 години він практично в крові не визначається [7]. Можливо, що перерва між введенням цитостатику, тривалістю в один тиждень є занадто довгою для оптимально реалізації терапевтичного ефекту.

ВИСНОВОК Редукція разової та курсової дози циклофосфану при ад'ювантній хіміотерапії, як і зміна способу та ритму його введення, призводять до погіршення 5-річного безрецидивного виживання хворих на РМЗ. Представлені дані акцентують увагу практичних лікарів на необхідність ретельного виконання вимог апробованих і визнаних за стандарт терапевтичних протоколів протипухлинного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айман Нехме. Влияние параметров терапевтического протокола на эффективность адъювантной химиотерапии рака молочной железы // Лікарська справа – Врачебное дело. – 1999. – № 4. – С. 137-142.
2. Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. – Киев: Наук. думка, 1985. – 268 с.
3. Савран В.Р., Айман Нехме, Савран В.В. Эффективность адъювантной химиотерапии рака грудной железы // Матеріали 1-ї республіканської науково-практичної конференції "Нове в медикаментозній терапії раку молочної залози", 15-16 жовтня 1998 р. – Київ, 1998. – С. 63-64.
4. Система создания противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. Н.Н. Блохина (СССР) и Ч.Г. Зуброда (США). – М.: Медицина, 1977. – 352 с.
5. Шпарик Я.В., Качмар Т.Б., Косенко М.С. та ін. Циклофосфамід – внутрішньом'язово чи внутрішньовенно? // Матеріали 1-ї науково-практичної конференції "Нове в медикаментозній терапії раку молочної залози". 15-16 жовтня 1998 р. – Київ, 1998. – С. 98-99.
6. Bonadonna G., Brusamolino M.P., Valagussa R. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 298. – P. 405.
7. Bonadonna G., Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 304. – P. 10-15.
8. Fox K.R. Adjuvant therapy of node-positive operable breast cancer // In: Breast cancer treatment. A comprehensive guide of management. Ed.: B. Fowk et al. St. Louise: Mosby - Year Book, Inc., 1991. – P. 265-287.
9. Hryniuk W.M. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy // In: Important Advances in Oncology / Ed: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Co., 1988. – P. 121-142.
10. Parkin D.M., Hakulinen T. Analysis of survival // In.: Cancer registration. Principles and methods. Ed.: O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan et al., Lyon: IARC Scient. Publ., 1991. – № 95. – P. 159-176.