

REFERENCES

1. Maio MDi, Gridelli C, Gallo C. Chemotherapy-induced neutropenia: a useful predictor of treatment efficacy? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(3):114-5.
2. Rogowski W, Jereczek-Fossa B, Tomczak-Halaburda J. Does the correlation between chemotherapy-induced leukopenia with response in locally advanced breast cancer exist? *Reports of practical oncology and chemotherapy.* 2003;8(2):264-5.
3. Eskander RN, Tewari KS. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review. *Journal of Hematological Malignancies.* 2012;2(3):63-73.
4. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT. Neutropenia during adjuvant chemotherapy of breast cancer is not a predictor of outcome. *Acta Oncol.* 2009;48(8):1204-6.
5. Shitara K, Matsuo K, Oze I, Mizota A, Kondo C, Nomura M, et al. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(2):301-7.
6. Cameron DA, Massie C, Kerr G. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast. *Br J Cancer.* 2003;89(10):1837-42.
7. Ozols R, Bundy B, Greer B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Burger R, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3194-200.
8. Ishitobi M, Komoike Y, Motomura K, Koyama H. Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Oncology.* 2010;78(3-4):213-9.
9. Han Y, Yu Z, Wen S. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):483-90.
10. Moschetta M, Scardapane A, Lorusso V. Role of multidetector computed tomography in evaluating incidentally detected breast lesions. *Tumori.* 2015;101(4):455-60.

Стаття надійшла до редакції
21.03.2016



УДК 616.33-006-089:615.277:615.849-036.8

**М.І. Хворостенко,
І.М. Бондаренко,
К.В. Баранніков *,
Ю.М. Хворостенко,
А.В. Прохач**

ДОЦІЛЬНІСТЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА АД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра онкології та медрадіології
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровск, 49044, Україна
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика *,
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of oncology and medical radiology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education *
Dorogozhitskay st, 9, Kyiv, 04112, Ukraine
e-mail: oncology@dsma.dp.ua

Ключові слова: рак шлунка, хірургічне лікування, комбінований метод, ад'юванта хіміотерапія, віддалена виживаність

Key words: gastric cancer, surgical treatment, combined method, adjuvant chemotherapy, remote survival

Реферат. Целесообразность лучевой терапии и адъювантной полихимиотерапии при хирургическом лечении рака. Хворостенко М.И., Бондаренко И.Н., Баранников К.В., Хворостенко Ю.М., Прохач А.В. Проведен анализ эффективности различных методов лечения больных раком желудка. Дополнительные к оперативному вмешательству методы противоопухолевого воздействия - предоперационная лучевая терапия (комбинированное лечение), адъювантная полихимиотерапия - позволили улучшить выживаемость у больных местно-распространенным раком желудка по сравнению с только хирургическим методом. На ранних стадиях рака желудка оперативное вмешательство может быть единственным и окончательным методом лечения. Показатели отдаленной выживаемости при применении рутинных схем лечения (операция и облучение) или адъювантной полихимиотерапии улучшились в 1,5 - 2 раза, были самыми высокими в группе с комбинированной лучевой терапией (5-летняя выживаемость - 25%). Улучшение резекционных методик при раке желудка в сочетании с появлением таргетных, иммуномодулирующих препаратов, возрастающие возможности высокоточного лучевого оборудования также улучшают отдаленные результаты лечения. Таким образом, усовершенствование методов лечения рака желудка требует поиска и применения новых современных режимов системного и комбинированного лечения.

Abstract. Expediency of radiation therapy and adjuvant polychemotherapy in surgical treatment of cancer. Khvorostenko M.I., Bondarenko I.N., Barannikov K.V., Khvorostenko Y.M., Phokhach A.V. The analysis of the effectiveness of different methods of treatment of patients with gastric cancer have been conducted. In addition to surgery methods of antitumor action – preoperative radiation therapy (combination therapy), adjuvant chemotherapy allowed to improve survival in patients with locally advanced gastric cancer as compared with surgical method only. On the early stages of gastric cancer surgery may be the only and final treatment. Indicators of long-term survival in usage of routine treatment options (surgery and irradiation) or adjuvant chemotherapy improved by 1.5-2 times, and were the highest in the group with combined radiotherapy (5-year survival rate - 25%). Improvement of resection procedures in gastric cancer in combination with appearing of targeted, immunomodulatory drugs, increasing possibility of high-precision equipment improve long-term results as well. Thus, improvement of treatment methods of gastric cancer requires search for and application of new advanced modes of systemic and combined treatment.

Рак шлунка є важливою медико-соціальною проблемою. За даними Національного канцер-реєстру України № 16 за 2015 р., захворюваність на рак шлунка становила 24% від загальної, смертність – 18,2%, і посідає III місце в структурі онкозахворюваності. Абсолютна більшість хворих, близько 70%, починають лікування з III-IV стадією, що визначає високі показники летальності на першому році з моменту встановлення діагнозу – 59,8% [7].

Основним методом лікування вважається хірургічний. Незважаючи на розширення об'єму оперативного втручання, він має умовно радикальний характер. У 60-70% випадків, після так званих радикальних операцій, протягом року настає генералізація процесу [10]. Невтішні результати зумовлені мікрометастазами, які є на момент операції і не виявляються клінічно, видаленими пухлинними комплексами і дисемінацією ракових пухлин під час операції, в тому числі і при лімфодисекції [3]. При ранніх стадіях раку серед радикально прооперованих хворих – це 20-35%, частота метастазування в лімфатичні вузли знаходиться в межах 10-20% [4]. Методом молекулярного аналізу показано, що після операції в крові у 33,3% виявляються пухлинні клітини порівняно з 8,8% до операції [8]. Після оперативного втручання при раку шлунка, який не проростає серозну оболонку, і лімфодисекції Д2

в змивах очеревини до початку операції в жодного хворого не виявили злоякісних клітин, після операції вони були при T_{2a} в 27%, T_{2b} – 46% [5].

Незадовільні результати хірургічного лікування визначають актуальність не тільки вдосконалення хірургічної техніки втручання, а й підвищення його ефективності за рахунок ад'ювантної і неоад'ювантної променевої та медикаментозної терапії.

Передопераційна променева терапія покращує показники 5-річної виживаності при місцево-поширеному раку шлунка на 10-12%, сумісна з різними за об'ємом оперативними втручаннями, включаючи розширену лімфодисекцію, і не впливає на частоту ускладнень після операції [1,9]. Метою ад'ювантної хіміотерапії є вплив на мікрометастази раку шлунка, які залишилися після хірургічного видалення первинної пухлини і макрометастазів, головним чином, у лімфатичних вузлах. Дослідження при застосуванні хіміотерапії в ад'ювантному режимі свідчать про необхідність подальшого пошуку оптимальних схем, засобів та режимів лікування [2]. Більш вражаючі результати представили дослідження двох рандомізованих груп з хірургічним і хіміо-променевим лікуванням в ад'ювантному режимі, яке покращило результати 3-х і 5-річної виживаності – 52% і 35% [2].

Рандомізовані дослідження показали вірогідне покращення результатів лікування хворих на рак шлунка при застосуванні передопераційної хіміотерапії, з доброю переносимістю [6].

Мета роботи – визначити доцільність доповнення хірургічних втручань при раку шлунка променевою терапією та ад'ювантною хіміотерапією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено аналіз загальної виживаності в трьох групах хворих на рак шлунка: до першої увійшло 478 хворих, пролікованих лише хірургічним методом, до другої групи - 116 хворих, яким після оперативного втручання проведена хіміотерапія. Метод лікування визначали залежно від результатів обстеження до та після операції (ендоскопічних, рентгенологічних, УЗ і КТ-досліджень, а також даних морфологічного висновку). Третю групу склали 178 хворих, яким до операції застосована передопераційна променева терапія (комбінований метод). Вона виконувалась усім хворим, які не мали протипоказань (кровотеча з пухлини в анамнезі, анемія, виражений астеничний синдром, кахексія).

Вік хворих у порівняльних групах становив від 30 до 76 років, чоловіків було більше, ніж жінок. За гістологічною формою превалювала аденокарцинома.

Згідно з класифікацією TNM, хворих, які проліковані хірургічним методом, з I стадією було – 156 (32,6%), II – 157 (32,9%), III – 145 (30,3%), IV – 20 (4,2%); комбінованим методом I ст. – 55(30,9%), II ст. – 86 (48,3%), III – 71 (39,9%), IV – 21(11,8%); хірургічним з хіміотерапією – I ст. – 18 (15,5%), II – 27 (23,3%), III – 67 (57,8%), IV – 4 (3,4%).

За глибиною інвазії хворі, проліковані хірургічним методом, суттєво відрізнялися. Інфільтрація слизового та підслизового шару більше ніж у 2 рази рідше зустрічалась при комбінованому методі, порівняно з хірургічним (14% і 37%) ($p<0,05$), і в 1,5 рази при доповненні хірургічного методу ад'ювантною хіміотерапією (14% і 20,7%) ($p<0,05$). Проростання пухлиною усіх шарів шлунка в групі комбінованого лікування і хірургічного, з хіміотерапією, в 20% випадків спостерігали частіше ($p<0,05$), ніж при хірургічному. Аналогічно по відношенню до метастатичного ураження лімфатичних вузлів. При хірургічному методі в 68,8% хворих метастази в лімфатичних вузлах були відсутні, на відміну від комбінованого, де відсутність метастазів спостерігали в 53,9%, а в групі ад'ювантною хіміотерапії в 45,7% ($p<0,05$).

Локалізація пухлини у верхньому відділі шлунка частіше зустрічалася при комбінованому лікуванні (23,6%), в дистальному в 1,5 рази рідше, ніж у двох інших групах, а ураження більше ніж двох відділів шлунка в 4 рази частіше, ніж при лікуванні іншими методами ($p<0,05$).

В ад'ювантному режимі хіміотерапія проводилась за схемою: 5 фторурацил 425 мг/м² і лейковорін 30 мг/м² 1-5 днів або цисплатин 100 мг/м² у 1-й день і фторурацил 425 мг/м² 1-5 з інтервалом між курсами 28 днів, всього 4-6 курсів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наше дослідження не мало рандомізованого характеру, у зв'язку з чим у групах порівняння були суттєві відмінності за такими прогностичними факторами, як глибина проростання пухлиною стінок шлунка, стадія, локалізація, величина пухлини. З аналізу віддалених результатів були видалені хворі з паліативними операційними втручаннями, померлі в ранньому післяопераційному періоді, хворі, вибулі з-під нагляду, померлі від інших хвороб.

При хірургічному методі 3-х і 5-тирічна виживаність становила 48,3±2,3% і 39,9±2,2%; при комбінованому – 43,8±3,7% і 38,2±3,6%; при хірургічному з хіміотерапією – 38,8±4,5% і 32±4,3% ($p>0,05$). Медіана виживаності становила при хірургічному методі – 1,9 року, комбінованому – 2,3 року, з ад'ювантною хіміотерапією – 2,2 року. Як видно з наведених даних, застосування додаткових протипухлинних методів суттєво не вплинуло на виживаність.

Аналізуючи ефективність методу лікування залежно від стадії, слід зазначити, що додаткові протипухлинні дії дозволили покращити результати лікування при місцево-поширеному раку шлунка, порівняно з хірургічним методом. Після комбінованого лікування 5-річна виживаність майже в 2 рази була вищою, ніж при хірургічному (26,8% і 14,5%). Застосування хіміотерапії покращило результати хірургічного методу в 1,5 рази, однак ці відмінності не достовірні.

У хворих з ранніми формами раку незалежно від методу виживаність майже не відрізнялась. Після комбінованого методу з 22,2% хворих, які померли в перші 3 роки, по 8,3% припадає на I і II роки і 5,6% на третій. Після хірургічного методу з 25% померли в перший рік - 20,8%. Після комбінованого лікування у хворих з II і III стадіями пухлинного процесу 3-річна виживаність на 21% і 5-річна на 24% була вищою, ніж при застосуванні ад'ювантною хіміотерапії.

Залежно від глибини інвазії пухлини, без урахування інших прогностичних чинників (метастази в лімфатичні вузли, розмір пухлини,

локалізація), 5-річна виживаність при інвазії слизового і підслизового шару стінки шлунка після комбінованого методу на 8% була вищою, і на 20% при застосуванні хіміотерапії, порівняно з хірургічним методом (69,5%, 57,7% і 45,8%). Жоден метод не вплинув на 3-х і 5-річну виживаність при інвазії серозного шару. При рТ₃ при хірургічному методі вона становила – 38 і 29,8%, при комбінованому – 30,2 і 21,7%, при поєднанні хірургічного і хіміотерапії – 32,3 і 26%.

Залежно від ураження лімфатичних вузлів найвищі результати виявились у групі з передопераційною променевою терапією (5-річна виживаність становила 25%), операція з ад'ювантною хіміотерапією – 16,8%, лише операція – 15,9% (p<0,05).

Додатковий вплив до хірургічного методу дозволив покращити результати лікування при поєднанні таких несприятливих чинників, як проростання серозного шару і метастазами в лімфатичні вузли. 5-річна виживаність достовірно вища після комбінованого методу, ніж після хірургічного (25±5,1%, і 10,7±3,0%) (t=2,38; p<0,02) Після ад'ювантною хіміотерапії – 18,2%, порівняно з хірургічним – 10,7%, хоча відмінності й недостовірні.

ВИСНОВКИ

1. Хірургічний метод залишається основним засобом лікування раку шлунка. На ранніх стадіях захворювання він може застосовуватись самотійно, бо не доведено переваг від додаткової хіміо-променевої терапії.

2. Застосування комбінованого лікування (операція та опромінення) або ад'ювантною хіміотерапії дозволило покращити віддалені результати хірургічного лікування (3-х і 5-тирічна виживаність) у 1,5-2 рази (p<0,05).

3. Комбіноване лікування було найбільш ефективним у хворих з місцево-поширеними формами раку шлунка (5-річна виживаність – 25±5,1%), після ад'ювантною хіміотерапії – 18,2%, тоді як при лише хірургічному лікуванні – 10,7% (p<0,05).

4. Доповнення резекційних методів лікування раку шлунка розширеною лімфодисекцією, зростаючі технічні можливості сучасного високоточного обладнання для променевої терапії, ад'ювантна хіміотерапія в поєднанні з таргетними та імунomodуючими засобами повинні обов'язково доповнюватись організаційними заходами щодо раннього виявлення раку шлунка і його своєчасного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Отдаленные результаты клинического исследования эффективности пред-и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка / Б.А. Бердов, Ю.С. Мардынский, В.Ю. Скоропад [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 515-520.

2. Теракин А.А. Лечение местно-распространенного рака желудка: роль химиотерапии / А.А. Теракин // Практик. онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 36-40.

3. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized dutch Gastric Cancer Group trial / H.H. Hartring, van de C.J. Velde, H. Putter [et al.] // Clin.Oncol. – 2004. - Vol. 22. – P.2069-2077.

4. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis / V. Pasechnikov, S. Chukov, E. Fedorov [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, N 38. – P. 13842-13862.

5. Marutsuca T. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-Serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrapid Direction sistem for intraperitoneal free cancer

cells and a prophlactic strategy for peritoneal metastasis / T. Marutsuca, S. Shimada, K. Shimori // Clin. Cancer. – 2003. – Vol. 9. – P. 678-685.

6. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Gannigbam, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // N. Engl. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 11-20.

7. Sugano K. Gastric cancer: pathogenesis, screening, and treatment / K. Sugano // Gastrointest Endosc. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 18, N 3. – P. 513-22.

8. Surgical manueures enhance molecular detection of circulating tumorcells duringgastric cancer surgery / F. Miyazono, S. Natsugoe, S. Nakao [et al.] // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233. – P. 189-194.

9. The impact of radiotherapy on survival inresectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature date / F. Fiorika, F. Cartei, M. Enta [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 2007. – Vol. 33. – P.729-740.

10. Yixing J. Multidisciplinary Management of Gastric Cancer / J. Yixing, A.A. Jaffer // Curr Opin Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26, N 6. – P. 640-646.

REFERENCES

1. Berdov BA, Mardynskiy YuS, Skoropad VYu. [Long-term results of clinical studies of the effectiveness of pre-and intraoperative radiation therapy in the combined treatment of gastric cancer]. Voprosi oncologii. 2006;52(5):515-20. Russian.

2. Teryakin AA. [Treatment of locally advanced gastric cancer: the role of chemotherapy]. Prakticheskaya oncologiya. 2009;10(1):36-40. Russian.

3. Hartring HH, van de Velde CJ, Putter H. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may

benesit? Final results of the randomized dutch Gastric Cancer Group trial. Clin.Oncol. 2004;22:2069-77.

4. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis . World J Gastroenterol. 2014;20(38):13842-62.

5. Marutsuca T, Shimada S, Shimori K. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-Serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrapid Direction sistem for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. Clin. Cancer. 2003;9:678-85.

6. Gannigbam D, Allum WH, Stenning SP. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer .N. Engl. Med. 2006;355:11-20.

7. Sugano K. Gastric cancer: pathogenesis, screening, and treatment. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2008;18(3):513-22.

8. Miyazono F, Natsugoe S, Nakao S. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor cells during gastric cancer surgery. Ann. Surg. 2001;233:189-94.

9. Fiorika F, Cartei F, Enta M. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. Cancer Treat Rev. 2007;33:729-40.

10. Yixing J, Jaffer A. Multidisciplinary Management of Gastric Cancer. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(6):640-6.

Стаття надійшла до редакції
30.03.2016



УДК 618.19-006:576.3:57.015.3:159.923:616-074-08

**И.Н. Бондаренко,
М.Х. Эльхажж,
К.О. Чебанов * ,
А.В. Прохач,
Ю.Н. Бондаренко**

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ ОПУХОЛИ В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

кафедра онкологии и медрадиологии

(зав. – д. мед. н., проф. И.Н. Бондаренко)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

КУ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница № 4» ДОС *

ул. Ближня, 31, Днепропетровск, 49000, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of oncology and medical radiology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

ME «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Hospital N 4» DRC *

Blygnia str., 31, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: oncology@dsma.dp.ua

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярный подтип, гетерогенность, индивидуализация, иммуногистохимическое исследование

Key words: breast cancer, molecular subtype, heterogeneity, individualization, immunohistochemical testing

Реферат. Роль молекулярных подтипов опухоли у формировании персонализированных подходов до лечения рака молочной железы. Бондаренко И.М., Эльхажж М.Х., Чебанов К.О., Прохач А.В., Бондаренко Ю.М. Однією з причин, що негативно впливають на успіх лікування, вважається надзвичайна гетерогенність раку молочної залози (РМЗ). Згідно із сучасними класифікаціями, виділяють 4 молекулярні підтипи (МП). В основі поділу на підтипи лежить імуногістохімічне дослідження рецепторів пухлинних клітин - естрогену (ER), прогестерону (PR), HER2-neu і Ki-67. Вчення про МП пухлини стало основою для індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих з РМЗ. Вивчено, що люмінальний А тип є найпоширенішим і найбільш сприятливим, для його лікування є високоефективною гормонотерапія. Люмінальний В тип, HER2 - позитивний і потрійний