

Саркоми грудної залози: ад'ювантні методи лікування

Мета роботи: здійснити ретроспективний аналіз ад'ювантних методів лікування хворих на саркоми грудних залоз (СГЗ), які знаходяться в базі канцер-реєстрів 15 обласних онкодиспансерів України.

Матеріали і методи. За період 2000–2015 рр. зареєстровано 378 випадків сарком грудних залоз під шифрами 3227, 3332, 3235 і 3254 в обласних онкодиспансерах. Для статистичної обробки брали дані лікування 360 жінок хворих на СГЗ.

Лікування: хірургічний метод був застосований у 81 пацієнтки (22,5 %); у 179 хворих (49,7 %) було комплексне лікування: хірургічне + хіміо-променева терапія, 74 пацієнтки (20,6 %) отримали хіміотерапію, променеву терапію або комбінацію цих методів; у 26 хворих (7,2 %) лікування не проводилось через відмову або протипоказання.

Для системного ад'ювантного лікування застосовували CAF, CMF, AC схеми поліхіміотерапії. Променева терапія (ПТ) здійснювалась у неoad'ювантному (36–40 Гр.-екв.) і післяопераційному (40–65 Гр.-екв.) режимах.

Результати досліджень та їх обговорення. Хірургічні методи лікування відіграють основну роль у лікуванні сарком грудної залози; загальна однорічна виживаність становить 80,2 %, трирічна – 51,9 % і п'ятирічна – 43,2 %.

Комбінація хірургічних методів з ад'ювантною хіміо-променевою терапією не мала переваг у виживаності хворих, порівняно з одним хірургічним методом. Загальне однорічне виживання хворих становило 80,4 %, трирічне – 56,4 %, п'ятирічне – 31,3 %. Ад'ювантні методи хіміо-променевої терапії у самостійному режимі не досягають результатів хірургічного лікування. Загальна однорічна виживаність хворих становила 63,5 %, трирічна – 32,4 %, п'ятирічна – 13,5 %, що істотно менше ($p < 0,05$), ніж в групах з хірургічним лікуванням.

Ключові слова: саркоми грудної залози; хіміотерапія; променева терапія; хірургічне лікування.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Саркоми грудних залоз (СГЗ) – це гетерогенна група пухлин неепітеліального походження, що розвиваються із мезенхіми грудної залози. Їх частка від усіх злоякісних пухлин грудної залози становить менше 1,0 % та менше 5,0 % від усіх м'якотканинних сарком [1]. На даний час лікування хворих на саркоми грудної залози проводиться згідно з алгоритмом, що вироблений у результаті контрольованих рандомізованих досліджень для сарком м'яких тканин кінцівок та грудної клітки [1–3]. Часто СГЗ лікують по аналогії із карциномами грудної залози. Очевидно, це хибна тактика, оскільки СГЗ мають відмінності походження, особливості метастазування і тому вимагають окремого підходу до лікування [1, 4]. Наріжним каменем в лікуванні СГЗ є хірургічне видалення пухлини з морфологічно негативними краями резекції [1, 5]. Роль ад'ювантних методів лікування залишається до кінця невизначеною [5–7]. Тому з'ясування місця і значення цих методів у лікуванні хворих на СГЗ є актуальним питанням.

Мета роботи: здійснити ретроспективний аналіз ад'ювантних методів лікування хворих на СГЗ, які знаходяться в базі канцер-реєстрів 15 обласних онкодиспансерів України.

Матеріали і методи. За період 2000–2015 рр. зареєстровано 378 випадків сарком грудних залоз під шифрами 3227, 3332, 3235 і 3254 в обласних

онкодиспансерах: Вінницькому – 26, Волинському – 36, Житомирському – 7, Запорізькому – 27, Івано-Франківському – 6, Львівському – 9, Миколаївському – 9, Одеському – 17, Полтавському – 4, Рівненському – 1, Тернопільському – 197, Херсонському – 25, Хмельницькому – 8, Черкаському – 1, Чернівецькому – 5.

Серед 378 хворих на СГЗ жінок було 371 (98,1 %), чоловіків – 7 (1,9 %), вік пацієнтів від 18 до 91 року. Для статистичної обробки взято інформацію про лікування 360 жінок, які відповідали критеріям включення у дослідження.

Лікування: хірургічний метод (мастектомії) був застосований у 81 пацієнтки, що склало 22,5 % від усіх хворих; у 179 хворих (49,7 %) було комплексне лікування: хірургічне + хіміо-променева терапія; 74 пацієнтки (20,6 %) отримали лише хіміотерапію, променеву терапію або комбінацію цих методів; у 26 пацієнток (7,2 %) лікування не проводилось через відмову або протипоказання.

За морфологічною характеристикою більшість становили ангіосаркоми (50,5 %), далі – фібросаркоми (24,3 %), саркоми без уточнення гістотипу (22,0 %), лейоміосаркоми (2,1 %) та інші (1,1 %). Загалом морфологічна верифікація сарком ґрунтувалась на основі гістологічної та цитологічної діагностики і зовсім незначно (у 13–15 % випадків) застосовувались імуногістохімічні методики.

Для аналізу отриманих результатів були використані дескриптивні статистичні методи.

Результати досліджень та їх обговорення.
Променева терапія. Неoad'ювантні курси ПТ в крупнофракційному режимі отримала 41 пацієнтка (11,4 %) із доведенням середньої вогнищевої дози (СВД) 36–40 Гр.-екв. на пухлину та регіонарні лімфовузли. Післяопераційну ад'ювантну ПТ отримали 125 (34,7 %) хворих, СВД 40–65 Гр.-екв. в режимі дрібного фракціонування дози. У 18 пацієнток ПТ застосовувалась як самостійний метод паліативного лікування.

Поліхіміотерапія (ПХТ). Для системного лікування застосовувались САФ, СМФ та АС схеми хіміотерапії. Неoad'ювантна ПХТ була призначена 38 (10,6 %) хворим. З них, 21 пацієнтка отримала один цикл ПХТ, 12 пацієнток – 2 цикли, інші – до 6 циклів.

Післяопераційна ПХТ була проведена у 117 хворих (32,5 %). 34 пацієнток отримали один цикл ПХТ, 23 пацієнтів – 2 цикли, 24 пацієнтів – 3 цикли, 10 пацієнтів – 4 цикли, 8 пацієнтів – 5 циклів, окремі пацієнти отримували до 15 циклів ад'ювантної ПХТ.

У 22 (15,6 %) хворих, які не були оперовані, ПХТ застосовувалась в паліативному режимі. Кількість проведених циклів ПХТ в даній групі – від 1 до 16. Комбінована хіміо-променева терапія була застосована у 34 (9,4 %) хворих, які не були оперовані з тих або інших причин.

Щоб оцінити ефективність ад'ювантних методів було сформовано 4 групи хворих: група I (81 пацієнтка) – хірургічні методи лікування, група II (179 пацієнток) – комплексне лікування: хірургічне + хіміо-променева терапія, група III (74 пацієнтки) – ПХТ, ПТ або комбінація цих методів; група IV (26 пацієнтів) – симптоматична терапія (табл. 1).

Результати загальної виживаності хворих показали, що хірургічний метод відіграє основну роль у лікуванні СГЗ. У групі I, де було лише хірургічне втручання, одно- і трирічна виживаність становила 80,2 % і 51,9 % відповідно. В групі II, де операція комбінувалась із хіміо-променевою терапією, показники подібні – 80,4 % та 56,4 %. Тобто, вплив ад'ювантних методів терапії на виживаність пацієнтів у перші три роки виявився мінімальним.

У хворих III групи, де застосовувались лише ад'ювантні методи лікування (без операції), загальна однорічна виживаність становила 63,5 %, а трирічна 32,4 %, що істотно менше ($p < 0,05$), ніж в групах з хірургічним лікуванням.

У хворих IV групи, де було симптоматичне лікування (без операції і без ад'ювантної терапії), однорічна виживаність склала 46,2 %, а трирічна всього 7,7 %, що істотно менше ($p < 0,05$), ніж в групі ад'ювантного лікування.

Загальна 5-річна виживаність пацієнток в групі I була вищою, порівняно з II групою – відповідно 43,2 % і 31,3 %. Це пояснюється тим, що в II групі було більше хворих з III стадією СГЗ, чому й призначали ад'ювантні методи лікування. Показник 5-річної виживаності третьої групи хворих значно нижчий (13,5 %, $p < 0,05$), порівняно з групами хірургічного лікування. У четвертій групі пацієнтів до п'яти років не дожив ніхто.

Результати лікування хворих на СГЗ у вітчизняних онкодиспансерах подібні до результатів західних клінік. Так, за даними Pencavel et al. (2011) у 63 хворих на СГЗ після хірургічного лікування (мастектомії, секторальні резекції) дворічна і 5-річна виживаність становила 71,0 % і 42,0 % відповідно [8].

Автори Lahat et al. (2012) вказують на те, що ПТ застосовують для покращення локального контролю при пухлинах низькодиференційованих (G3-4) та більших за 5 см (T2) й у випадках, коли не досягнуто негативних країв резекції [9]. Необхідно прагнути досягнути чистих країв резекції, оскільки застосування ПТ не може компенсувати неадекватне хірургічне втручання. Однак за умови радикально виконаної операції, ПТ може з успіхом застосовуватися для покращення місцевого контролю над хворобою. Немає рекомендацій щодо профілактичного опромінення зон регіонарного лімфовідтоку в пацієнтів на СГЗ. Неoad'ювантна променева терапія ще немає достатньо об'єктивних даних на підтримку цього методу лікування [1, 6, 9].

Щодо ад'ювантної хіміотерапії в лікуванні хворих на СГЗ, то деякі автори вважають, що во-

Таблиця 1. Загальна виживаність хворих на СГЗ залежно від методів лікування

Виживаність хворих	Групи хворих			
	I, n=81	II, n=179	III, n=74	IV, n=26
1-річна, %	65 80,2 %	144 80,4 %	47 63,5 %	12 46,2 %
3-річна, %	42 51,9 %	101 56,4 %	24 32,4 %	2 7,7 %
5-річна, %	35 43,2 %	56 31,3 %	10 13,5 %	0 0 %

на збільшує як безрецидивну, так і загальну виживаність пацієнтів, і рекомендують застосовувати ад'ювантну ПХТ хворим на первинні СГЗ із низьким ступенем диференціації та розміром пухлини > 5 см. Адже розмір пухлини більше 5 см асоціюється з більшим ризиком системного ураження та гіршим прогнозом для пацієнта [1, 4, 5, 8].

Разом з тим, існує ряд інших ретроспективних досліджень, які вказують на те, що відповідь на хіміотерапію є обмеженою [4], а застосування цитостатиків не впливає на виживаність пацієнтів. Вибір хіміотерапевтичних препаратів базується на досвіді їх застосування для лікування хворих на саркоми м'яких тканин інших локалізацій. Традиційно до схеми ПХТ входять доксорубіцин, іфосфамід або таксани [1, 2]. Деколи СГЗ дають хорошу відповідь на доцетаксел [9], особливо, коли мова йде про ангіосаркому у пацієнтів, що раніше отримували хіміотерапію з антрациклінами. Монохіміотерапія доцетакселем та ПТ можуть бути призначені, якщо пухлина інфільтрує шкіру або грудну стінку [1, 7].

Відомо, що різні гістотипи сарком мають неоднакову чутливість до хіміопрепаратів: ангіосаркома більш чутлива до таксану і паклітакселу, міксоїдна ліпосаркома має кращу відповідь на доксорубіцин [9, 10]. Щодо неоад'ювантної хіміотерапії, то вона може розглядатися як засіб, який зменшує пухлину, що допомогло би досягнути негативних країв резекції під час операції, оскільки відомо, що негативні краї резекції мають більше значення для загальної виживаності та ризику місцевого рецидивування, ніж обсяг хірургічного втручання. Хоча доцільність застосування неоад'ювантної хіміотерапії вважається спірною [4, 6]. Оскільки м'якотканинні саркоми відносно нечутливі до хіміотерапії (частота відповіді на хіміотерапію коливається від 20 до 40 %), то існує загроза, що за час проведення неоад'ювантної хіміотерапії пухлина стане нерезектабельною [1, 10]. Отже, роль хіміотерапії в лікуванні СГЗ ще до кінця не з'ясована.

Таргетна терапія. Саркоми належать до пухлин, в розумінні канцерогенезу яких досягнуто певного прогресу. Протягом останніх років відкрито декілька нових сигнальних шляхів, які дозволяють краще розуміти біологію пухлини (mTOR-, IGF- and Hedgehog pathways, Notch signalling pathway). Ці відкриття, а також виявлення специфічних хромосомних транслокацій, впровадження нових середників на зразок онколітичних вірусів, невпинний розвиток знань про ангіогенез призвели до впровадження нових варіантів лікування даних пухлин [1, 2, 11].

Таргетна терапія сарком на сьогодні включає антиангіогенні препарати, mTOR-інгібітори, IGFR-інгібітори, що застосовують як окремо, так

і в комбінаціях. За останні роки проблема ангіогенезу стала однією з найбільш вивчених у біології пухлини, в т. ч. сарком. Препарати, що впливають на ангіогенез, можна поділити на дві групи: низькомолекулярні інгібітори VEGF-R (імаїніб, сунітініб, сорафеніб, пазопаніб, дазатініб) і анти-VEGF-R-антитіла (бевацизумаб).

Інша група препаратів, що використовуються для лікування сарком, пов'язана із впливом на mTOR-сигнальний шлях. mTOR – це протеїнкіназа, яка відіграє ключову роль у регуляції росту, диференціації та проліферації клітин. Таргетним препаратом до mTOR є гарамусін (RAP, sirolimus; гарамуне): його антипроліферативний ефект пов'язаний, головним чином, зі здатністю зупиняти клітинний цикл у G1 фазі. З протипухлинною метою використовуються аналоги RAP: temsirolimus, everolimus, ridaforolimus [4, 11].

Встановлено, що інсуліноподібний фактор росту (IGFR-1) експресується у пацієнтів із різними типами сарком. З метою блокади сигнального шляху IGFR відбувається пошук адекватних терапевтичних засобів. Обнадійливі результати демонструють препарати моноклональних антитіл, зокрема сixutumumab, який проходить клінічні випробування [11].

Таким чином, аналіз власних досліджень та наукових публікацій показав, що ад'ювантні методи лікування хворих на СГЗ ще не достатньо розроблені, не мають чітко сформованих показань і протипоказань, а оцінка результатів лікування в основному представлена ретроспективними даними. В останнє десятиріччя увага акцентується на ад'ювантному застосуванні таргетних препаратів, які, як передбачається, можуть самостійно або в комбінації з цитостатиками покращити результати хірургічного лікування СГЗ.

Висновки. Радикальні хірургічні втручання з чистими краями резекції відіграють основну роль у лікуванні сарком грудної залози з 80,2 % однорічною, 51,9 % трирічною і 43,2 % п'ятирічною загальною виживаністю.

Хірургічне лікування у комбінації з ад'ювантною хіміо-променевою терапією не мало переваг у виживаності хворих, порівняно з одним хірургічним методом. Загальне однорічне виживання хворих становило 80,4 %, трирічне – 56,4 %, п'ятирічне – 31,3 %.

Самостійні ад'ювантні методи хіміо-променевої терапії не досягають результатів хірургічного лікування. Загальна однорічна виживаність хворих становила 63,5 %, трирічна – 32,4 %, п'ятирічна – 13,5 %, що істотно менше ($p < 0,05$), ніж в групах з хірургічним лікуванням.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження стосуватимуться вивчення ро-

лі таргетних препаратів у комбінації з цитостатиками для визначення оптимальної схеми ад'ювантної терапії хворих на саркоми грудної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sarcoma of the breast: an update on a rare entity / S. Z. Lim, K. W. Ong, B. K. T. Tan [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2016. – No. 1. – P. 1–9.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2. 2016. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
3. Саркоми м'яких тканин: діагностика та лікування / В. В. Остафійчук, С. І. Коровін, А. Ю. Палівець [та ін.] // *Клінічна онкологія*. – 2017. – № 1 (25). – С. 21–25.
4. Nizri E. Optimal management of sarcomas of the breast: an update / E. Nizri, O. Merimsky, G. Lahat // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2014. – No. 14 (6). – P. 705–710.
5. Al-Benna S. Diagnosis and management of primary breast sarcoma / S. Al-Benna, K. Poggemann, H. U. Steinau // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – No. 122 (3). – P. 619–626.
6. Voutsadakis I. A. Breast sarcomas: current and future perspectives / I. A. Voutsadakis, K. Zaman, S. Leyvraz // *Breast*. – 2011. – No. 20. – P. 199–204.
7. Primary chondrosarcoma of the breast: a case presentation and review of the literature / S. Errathay, M. Fetohi, S. Mahmoud [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – No. 11. – P. 208.
8. Treatment for breast sarcoma: a large, single-centre series / T. Pencavel, C. P. Allan, J. M. Thomas [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – No. 37. – P. 703–708.
9. Lahat G. Sarcomas of the breast / G. Lahat, D. Lev, F. Gerstenhaber // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2012. – No. 12. – P. 1045–1051.
10. Lum Y. W. Primary breast sarcoma / Y. W. Lum., L. Jacobs // *Surgical Clinics of North America*. – 2008. – Vol. 88, No. 3. – P. 559–570.
11. Forscher C. Targeted therapy for sarcomas / C. Forscher, M. Mita, R. Figlin // *Biologics: Targets and Therapy*. – 2014. – No. 8. – P. 91–105.

REFERENCES

1. Lim, S.Z., Ong, K.W., Tan, B. K.T., Selvarajan, S. & Tan, P.H. (2016). Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *J. Clin. Pathol.*, 1, 1-9.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2. (2016). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
3. Ostafiychuk, V.V., Korovin, S.I., Palivets, A.Yu., Kukushkina, M.M. & Krotevych, M.S. (2017). Sarkomy miaklykh tkany: diahnozyka ta likuvannia [Soft tissue sarcomas: diagnosis and treatment]. *Klinichna onkologhiia – Clinical Oncology*, 1 (25), 21-25 [in Ukrainian].
4. Nizri, E., Merimsky, O. & Lahat, G. (2014). Optimal management of sarcomas of the breast: an update. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 14 (6), 705-710.
5. Al-Benna, S., Poggemann, K. & Steinau, H. U. (2010). Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res. Treat.*, 122, (3), 619-626.
6. Voutsadakis, I.A., Zaman, K. & Leyvraz, S. (2011). Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast*, 20, 199-204.
7. Errathay, S., Fetohi, M., Mahmoud, S., Saadim H., Bouchikhim C., & Banani, A. (2013). Primary chondrosarcoma of the breast: a case presentation and review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology*, 11, 208.
8. Pencavel, T., Allan, C.P. & Thomas, J.M. (2011). Treatment for breast sarcoma: a large, single-centre series. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 37, 703-708.
9. Lahat, G., Lev, D. & Gerstenhaber, F. (2012). Sarcomas of the breast. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 12, 1045-1051.
10. Lum, Y.W. & Jacobs L. (2008). Primary breast sarcoma. *Surgical Clinics of North America*, 3, (88), 559-570.
11. Forscher, C., Mita, M. & Figlin, R. (2014). Targeted therapy for sarcomas. *Biologics: Targets and Therapy*, 8, 91-105.

Отримано 06.05.2017

I. Y. GALAYCHUK, L.V. NITEFOR

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

BREAST SARCOMAS: METHODS OF ADJUVANT TREATMENT

The aim of the work: to conduct retrospective analysis of adjuvant treatment methods for patients with breast sarcoma, which are located in the database of cancer registry of 15 regional oncology dispensaries of Ukraine.

Materials and Methods. 378 cases of breast sarcoma were registered for the period of 2000–2015 under the ciphers 3227, 3332, 3235 and 3254 in regional oncological dispensaries. Attention was paid to the treatment of 360 women with breast sarcoma.

Treatment: the surgical method was used for 81 patients (22.5 %); for 179 patients (49.7 %) a complex treatment was used: surgical + chemotherapy and/or radiation therapy, 74 patients (20.6 %) received only chemotherapy, radiotherapy or a combination of these methods; 26 patients (7.2 %) did not receive treatment because of refusal or contraindications.

For systemic chemotherapy the CAF, CMF and AC schemes were used. Radiotherapy applied in neoadjuvant (36-40 Gy) and postoperative (40-65 Gy) regimens.

Results and Discussion. Surgical methods play a major role in treating of breast sarcomas; the overall one-year survival rate is 80.2 %, three years – 51.9 % and five years – 43.2 %. The combination of surgical methods with adjuvant chemotherapy and radiation therapy did not have the benefits of survival in patients, compared with one surgical method. The overall one-year survival rate for patients was 80.4%, three years – 56.4 %, five years – 31.3 %.

Adjuvant methods of chemotherapy and radiation therapy in an independent mode do not reach the results of surgical treatment. The overall one-year survival rate of patients was 63.5 %, three-years – 32.4 %, and five-years – 13.5 %, which is significantly lower ($p < 0.05$), than in surgical treatment groups.

Key words: breast sarcomas; chemotherapy; radiation treatment; surgery.

И. И. ГАЛАЙЧУК, Л. В. НИТЕФОР

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»

САРКОМЫ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АДЬЮВАНТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Цель работы: провести ретроспективный анализ адьювантных методов лечения больных СГЖ, которые находятся в базе канцер-регистров 15 областных онкодиспансеров Украины.

Материалы и методы. За период 2000–2015 гг. зарегистрировано 378 случаев сарком грудных желез под шифрами 3227, 3332, 3235 и 3254 в областных онкодиспансерах. Статистической обработке подверглись данные лечения 360 женщин, больных СГЖ.

Лечение: хирургический метод был применен у 81 пациентки (22,5 %), в 179 больных (49,7 %) было комплексное лечение: хирургическое + химио-лучевая терапия, 74 пациентки (20,6 %) получили химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию этих методов; у 26 пациенток (7,2 %) лечение не проводилось из-за отказа или противопоказаний.

Для системного лечения применялись САЕ, СМФ и АС схемы полихимиотерапии. Лучевая терапия использовалась в неоадьювантном (36–40 Гр.-экв.) и послеоперационном (40–65 Гр.-экв.) режимах.

Результаты исследований и их обсуждение. Хирургические методы лечения играют основную роль в лечении сарком грудной железы; общая годовая выживаемость составляет 80,2 %, трехлетняя – 51,9 % и пятилетняя – 43,2 %.

Комбинация хирургических методов с адьювантной химио-лучевой терапией не имела преимуществ у выживаемости больных, по сравнению с одним хирургическим методом. Общая годовая выживаемость больных составила 80,4 %, трехлетняя – 56,4 %, пятилетняя – 31,3 %.

Адьювантные методы химио-лучевой терапии в самостоятельном режиме не достигают результатов хирургического лечения. Общая однолетняя выживаемость больных составила 63,5 %, трехлетняя – 32,4 %, пятилетняя – 13,5 %, что существенно меньше ($p < 0,05$), чем в группах с хирургическим лечением.

Ключевые слова: саркомы грудной железы; химиотерапия; лучевая терапия; хирургическое лечение.