



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

## ЗАСТОСУВАННЯ ДОБОВИХ БІОРИТМІВ ЗЛОЯКІСНОЇ ПУХЛИНИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ

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

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

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

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

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

Описано застосування радіотермометрії у хворих на місцеворозповсюджений рак молочної залози для визначення добових біоритмів пухлинної тканини при плануванні хронохіміотерапії; подано віддалені результати лікування.

Описано применение радиотермометрии у больных местнораспространенным раком молочной железы для определения суточных биоритмов опухолевой ткани при планировании хронохимиотерапии; представлены отдаленные результаты лечения.

Application of radiothermometry in patents with advanced and metastatic breast cancer with the using of daily circadian rhythms tumor tissue studying and results of chronochemotherapy in comparison with traditional chemomedications introduction is described in the article for the first time.

Аналіз статистичних показників засвідчує неухильне зростання захворюваності на рак молочної залози у всьому світі. В Україні щорічно виявляється близько 15–16 тисяч хворих на рак молочної залози, а показники захворюваності складають 64,6 випадків на 100 тис. населення, щороку близько 9000 хворих помирають від цієї хвороби [8].

У період з 2003 до 2008 року показники захворюваності на рак молочної залози в Україні коливались з тенденцією до збільшення у межах від 64,6 до 72,3 випадків на 100 тис. жінок. Серед тих, хто вперше захворів на рак молочної залози в Україні, III–IV стадії захворювання мали 23,4–27,9% хворих.

Фундаментальні дослідження механізмів виникнення, росту, проліферації, ангиогенезу, метастазування та загибелі пухлини визначили можливі межі використання цитостатиків у стандартних режимах хіміотерапії. В експериментальних дослідженнях використовують різні режими введення хіміопрепаратів: введення цитостатика у максимальній концентрації протягом доби та більше, введення цитостатика багатократно стандартною дозою з короткими інтервалами до 1 тижня, цілодобове введення цитостатика у наднизьких разових дозах протягом курсу лікування, з метою найточнішого потрапляння максимальних доз цитостатиків у пухлину під час найбільшої проліферативної активності її клітин, що запобігає проліферації пухлинних клітин в інтервалах між введенням цитостатиків, знижує ризик набуття резистентності до них [5,13].

Вивчається можливість застосування хіміо- або променевої терапії у години доби найбільшої толерантності до пошкодження активно проліферуючих нормальних тканин організму-носія пухлини, що дає можливість зниження токсичної дії кожного з цих методів протипухлинного лікування [11,15].

Найбільш часто в медичній літературі обговорюється

питання циркадних (добових) біоритмів організму-носія пухлини та його гомеостазу. Вважається, що при виникненні злоякісної пухлини в організмі-носії порушуються циркадні ритми й гомеостаз. Оскільки поняття гомеостазу включає й адекватне співвідношення ритмів зовнішнього і внутрішнього середовища організму, останнє дозволяє з інших позицій подивитись на злоякісний процес, що можна розцінювати як розлад гомеостатичних зв'язків внаслідок десинхронозу. Вважається, що застосування хіміотерапії у час доби найбільшої толерантності до пошкодження активно проліферуючих нормальних тканин дає можливість знизити токсичну дію цього методу протипухлинного лікування. Тому інтенсифікація протипухлинної терапії безпосередньо пов'язана з пошуком шляхів проведення її в максимально толерантних умовах, з урахуванням добових ритмів проліферативної активності нормальних тканин організму-носія пухлини [4].

Теоретичні основи вивчення добових біоритмів у мамології базуються на дослідженнях М. Gautherie [13], проведені протягом 16 років. Грунтуючись на клінічних даних про 85 000 пацієнтів, він щорічно вивчав взаємозв'язок між тепловими аномаліями, фізіологічними процесами, даними рентгенівського й гістологічного досліджень. Проведено також інвазивні інтрамамарні вимірювання локальної температури і теплопровідності тонкогальчаними електродами серед 236 пацієнтів з раком молочної залози. Незважаючи на значну різницю абсолютних значень температури й теплопровідності, що залежать від характеристик пухлини і молочної залози, майже у всіх випадках автор зробив висновки про наявність добових (циркадних) біоритмів у пухлині молочної залози.

У 1953 році А. Voutilainen, Е. Tähti протягом 24 годин дослідили мітотичний індекс у шкірних метастазах у 2 хворих на рак молочної залози. Незважаючи на індивідуальну



варіацію, у досліджених зразках задокументовано циркадний ритм з максимумом близько 15 годин і мінімумом близько 3 годин.

Хронофармакотерапевтичні підходи все частіше враховують при хімотерапії пухлинних процесів. За експериментальними даними, цитостатики доцільно використовувати у ті години доби, коли більша частина пухлинних клітин перебуває у фазі мітозу й найбільш чутлива до впливу ліків.

Інші автори довели, що практичне використання в онкологічній практиці принципів хронотерапії не тільки в 1,5–2 рази збільшує ефективність хіміо- і променевої терапії, але й зменшує ступінь токсикозів з боку організму [4].

Для дослідження добових біоритмів пухлини застосовано метод радіотермометрії (РТМ), що являє собою пасивну неінвазивну процедуру визначення теплової активності тканин. У порівнянні з інфрачервоною термографією. РТМ дає інформацію про температуру тканин на глибині до 7 см, а отже має більшу інформативність – суттєві теплові зміни констатуються у 93% хворих на рак молочної залози [2,12].

Іншою важливою властивістю РТМ є її абсолютна нешкідливість, що дозволяє проводити багаторазові обстеження, спостерігати динаміку захворювання і правильно обирати тактику лікування.

#### МЕТА РОБОТИ

Покращити безпосередні й віддалені результати хімотерапевтичного лікування хворих на місцеворозповсюджений рак молочної залози шляхом застосування добових біоритмів злоякісної пухлини при плануванні хімотерапевтичного лікування.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження базується на результатах лікування й наступного спостереження за 215 хворими на місцеворозповсюджений рак молочної залози, виписаними після лікування у хімотерапевтичному відділенні Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру.

У досліджувану групу (107 осіб) увійшли хворі, виписані зі стаціонару після хімотерапевтичного лікування, ліковані з урахуванням біоритмів пухлин. Контрольну групу склали 108 хворих, виписаних після хімотерапевтичного лікування без урахування біоритмів пухлин. У кожному варіанті основна й контрольна групи порівнювали за віком, клінічними даними та прогностичними ознаками.

Віддалені результати лікування з'ясували шляхом диспансерного спостереження за хворими, аналізу відомостей з онкологічних кабінетів, лікарняних свідоцтв про смерть, даних обласного канцер-реєстру станом на червень 2010 року.

Радіотермометрію молочних залоз виконували за допомогою радіотермометра РТМ-01-РЕС виробництва ООО «Фирма РЕС», Москва (Сертифікат відповідності ВВ №001153).

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №АХХR712D833214FAN5).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджувану групу увійшли хворі на рак молочної залози

IIA стадії (T1N2M0, T2N2M0, T3N1-2M0) – 24 особи (22,4%) та IIIB стадії (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) – 83 особи (77,6%).

У контрольну групу увійшли хворі на рак молочної залози IIA стадії (T1N2M0, T2N2M0, T3N1-2M0) – 17 осіб (15,7%) та IIIB стадії (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) – 91 особа (84,3%).

Поліхімотерапію (ПХТ) у досліджуваній групі проводили за схемою FАC (5-фторурацил, доксорубіцин, циклофосфан) – у 84,1% хворих, CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) у 15,9% хворих, таксани використано одночасно з доксорубіцином у 14,1% хворих [1,3,10,14]. Хімотерапію проводили відповідно до виявлених добових біоритмів температури пухлини. При цьому інколи змінювали схеми ПХТ за потребою, згідно результатів вимірювання температур пухлини [6,7].

Хірургічне лікування проведено у 66,4% хворих, гормонотерапію використано у 50,5% випадків, променевою терапією – у 90,7% хворих.

У контрольній групі поліхімотерапію проводили за схемою FАC у 84,3% хворих, CMF – у 15,7% хворих, таксани використано одночасно з доксорубіцином у 14,7% хворих. Введення препаратів виконували без урахування добових біоритмів пухлини.

Хірургічно ліковані 62% хворих, гормонотерапію використано у 50,9% випадків, променевою терапією – у 88,9% хворих.

Для виявлення добових біоритмів пухлини хворим досліджуваної групи проводили РТМ перед початком курсу поліхімотерапії і після його проведення 4 рази на добу: о 6.00 ранку, о 12.00 годині, о 18.00, опівночі.

Проліферативну активність пухлин вивчали паралельно за допомогою маркера Ki-67. Антиген Ki-67 є ядерним білком, антитіла до антигену якого реагують з проліферуючими клітинами, що знаходяться на G1, S, M, G2 фазах клітинного циклу. Якщо клітина перебуває у стадії G0, тобто не проліферує, така взаємодія не відбувається. Ця властивість маркера Ki-67 дозволяє використовувати його для оцінки пухлинного росту, що визначається за ступенем фарбування ядра і ядерця клітини.

Також вивчали ступінь розвитку кровоносних судин у пухлині за допомогою визначення рівня експресії антигену CD31.

Вважається, що ступінь розвитку кровоносних судин у злоякісній пухлині молочної залози у багатьох випадках визначає ступінь ризику виникнення рецидиву, розвитку метастазів і прогноз онкологічного захворювання. У гістологічних препаратах, оброблених за допомогою антитіл до цих маркерів, вираховується щільність судин у пухлині, що є прогностичним фактором, який не залежить від інших характеристик новоутворення [9].

Додаткове забарвлення препарату виконано гематоксиліном Маєра, мікроскопію виконували при збільшенні у 200 разів. Препарати виготовляли з матеріалу біоптатів виразки пухлини, отриманих о 6.00, 12.00, 18.00 та 24.00 годині.

Порівнювали показники імуногістохімічного дослідження пухлини молочної залози на Ki-67 і CD 31 з даними радіотермометрії молочних залоз у хворих досліджуваної групи в однакові години доби.

При порівнянні серії імуногістохімічних препаратів з Ki-67 і CD 31 привертає увагу коливання проліферативної



Показники виживаності хворих зі злоякісними новоутвореннями молочної залози  
IIIА і IIIВ стадії контрольної і досліджуваної груп

Групи хворих	Стадія процесу	Тривалість життя							
		до 1 року		1 рік		2 роки		3 роки і >	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Досліджувана	IIIА (n=23)	0	-	1	0,9	15	14,0	7	6,6
	P			<0,05		<0,05		<0,05	
	IIIВ (n=84)	2	1,8	6	5,6	31	29,0	45	42,1
	P	<0,05		<0,05		<0,05		<0,05	
Разом	107 (100%)	2	1,8	7	6,6	46	43,0	52	48,6
	P	<0,05		<0,05		<0,05		<0,05	
Контрольна	IIIА (n=16)	3	2,8	6	5,6	2	1,8	5	4,6
	IIIВ (n=92)	17	15,7	31	28,7	13	12,1	31	28,7
Разом:	108 (100%)	20	18,5	37	34,3	15	13,9	36	33,3

Примітка: P – у порівнянні з контрольною групою.

активності пухлинних клітин і стану розвитку клітин ендотелію судин у пухлині молочної залози відповідно зміні сумарної термоасиметрії за даними РТМ у прямій залежності.

Проведено аналіз результатів лікування хворих на місцеворозповсюджений рак молочної залози, результати подано за групами (табл. 1) станом на червень 2010 року.

У досліджуваній групі смертність до 1 року склала 1,8% проти 18,5% у контрольній групі. При цьому у досліджуваній групі від прогресування захворювання померли 40 хворих (37,4%), у контрольній – 83 особи (76,9%).

Показник тривалості життя хворих 3 роки і більше склав у досліджуваній групі 48,6%, а в контрольній – 33,3%.

Привертає увагу кращий показник виживаності у хворих з III Б стадією, до якої увійшло значно більше набрякових форм захворювання, проти хворих з III А стадією як у досліджуваній, так і в контрольній групі, що потребує подальшого вивчення.

Більш наочно цю тенденцію можна оцінити на графіку виживаності за Капланом-Майером (рис. 1), де крива виживаності хворих основної групи розташована значно вище, ніж відповідна крива контрольної групи.

На рис. 1 представлено виживаність хворих контрольної та досліджуваної групи. У хворих контрольної групи 25-й процентіль виживання склав 14,3 місяців, медіана виживання – 18,5 місяців. У хворих досліджуваної групи 25-й процентіль виживання склав 28,7 місяців, медіана виживання – 55 місяців. Різниця у виживанні хворих порівнюваних груп статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

Очікуваний термін життя відрізняється у хворих досліджуваної та контрольної груп і складає прогнозовану 5-річну виживаність для досліджуваної групи 45,7%, а для контрольної – 15,5%, що статистично достовірно ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

Застосування добових біоритмів злоякісних пухлин при плануванні хронохіміотерапії хворим на місцеворозповсюджений рак молочної залози дозволяє значно покращити безпосередні й віддалені результати хіміотерапевтичного лікування.

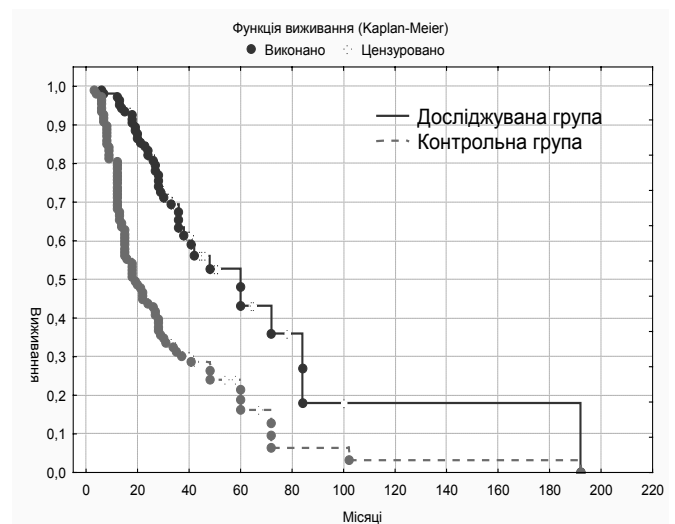


Рис. 1. Графік виживання хворих контрольної та досліджуваної груп за даними на червень 2010 року.

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абашиш С.Ю. Неоадьювантная системная терапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы / Абашиш С.Ю. // Современная 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 Всероссийской научно-практической конференции «Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы», Москва, 17–20 октября 2006 г. – М., 2006. – С. 7–8.
3. Довгалюк А.З. Рак молочной железы. Этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации: Пособие для врачей / Довгалюк А.З. – СПб.: «МЕГА-ПРИНТ», 2001. – 203 с.
4. Васильев Г.С. Индикация и коррекция десинхронозных на-



- рушений организма в терапии злокачественных опухолей / *Г.С. Васильев, Т.Г. Гончарова, С.Е. Есентаева и др.* // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск., 2004. – Ч. 2. – С. 329.
5. *Константинова М.М.* Возможности хрономодулирующей терапии в онкологии / *Константинова М.М.* // Мат. VI Российской онкологической конференции, 26–28 ноября 2002 г., Москва. – Режим доступа: [http://www.rosoncweb.ru/library/6th\\_conf/16.html](http://www.rosoncweb.ru/library/6th_conf/16.html)
  6. Пат. 40213 Україна, МПК (2009) А61В 5/01. Спосіб контролю лікування неоперабельного раку молочної залози / *Шевченко А.І., Воробйов О.М., Шмикова О.В.*; заявник та власник Запорізький державний медичний університет. – № у 2008 13297; заявл. 17.11.08; опубл. 25.03.09, Бюл. №6.
  7. Пат. 45745 Україна, МПК (2009) А61В 5/01. Спосіб визначення добових біоритмів злоякісних пухлин молочної залози / *Шевченко А.І., Воробйов О.М., Шмикова О.В.*; заявник та власник Запорізький державний медичний університет. – № у 2009 05556; заявл. 01.06.09; опубл. 25.11.09, Бюл. №22.
  8. Рак в Україні, 2005–2006 / Бюлетень національного канцерреєстру України №8. – К., 2007. – 94 с.
  9. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. *С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина.* – Казань, 2004. – 456 с.
  10. *Семикоз Н.Г.* Тактика лечения больных с местнораспространенным первичнонеоперабельным раком молочной железы / *Семикоз Н.Г., Трухин Д.В., Александров А.И., Седаков И.Е., Болобан Г.В., Хлопушин Е.Ю.* // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – №3. – С. 73–77.
  11. *Пилипенко Н.И.* Хрономодуляция как способ повышения эффективности химиорadiотерапии злокачественных опухолей / *Н.И. Пилипенко, А.В. Свиarenко, Е.Н. Сухина и др.* // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25–28 мая 2004. – Минск: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч. 1. – С. 131–133.
  12. *Barrett A.* Dedection of breast cancer by microwave radiometre / *Barrett A., Myers P.C., Sadowsky N.L.* // *Radio Sci.* – 1977. – Vol. 12, №68. – P. 167–171.
  13. *Gautherie M.* Circadian rhythm alteration of skin temperature in breast cancer / *Gautherie M., Gros C.* // *Chronobiologia.* – 1974. – №4. – P. 1–17.
  14. *Phillips D.M.* Сучасне лікування раку грудної залози / *Phillips D.M., Balduci L.* // *Медицина світу.* – 1996. – №2. – С. 53–62.
  15. *Rosbash M.* Circadian rhythms: The cancer connection / *Rosbash M., Takahashi J.S.* // *Nature.* – 2002. – V. 420, №6914. – P. 373–374.

**Відомості про авторів:**

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

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

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

Воробйов М.О., студент 5 курсу медичного факультету ЗДМУ.

**Адреса для листування:**

Шмикова Олена Володимирівна. 69095, м. Запоріжжя, вул. Героїв Сталінграду, б. 10, кв. 89.

Тел.: (097) 501 10 60.