

ARTICOL DE CERCETARE

Caracteristicile comparative ale metodelor de administrare a chimioterapeuticilor pentru tratamentul pacientelor cu cancer de sân local-avansat: studiu prospectiv, pe serie de cazuri

Igor Yevghenievich Sedakov¹, Vladlena Gennadiyevna Dubinina², Oleksandr Vadimovich Bondar^{2*}, Oleg Valerievich Lukyanchuk², Oleksandr Vasilievich Zavoloka²

¹Centrul Oncologic Regional din Donetsk, Donetsk, Ucraina;

²Clinica Universitară din Odessa, Odessa, Ucraina.

Autor corespondent:

Oleksandr Vadimovich Bondar, dr. șt. med.

Clinica Universitară din Odessa

str. Tenistaya, 8; Odessa, Ucraina

e-mail: bondar86@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Cancerul de sân local-avansat inoperabil necesită un tratament complex, bazat pe polichimioterapie neoadjuvantă sistemică, radioterapie și hormonoterapie, urmat de intervenție chirurgicală radicală. Efectele polichimioterapiei neoadjuvante intra-arteriale selective și a celei endolimfatice sunt, deocamdată, insuficient studiate.

Ipoteza de cercetare

Administrarea intra-arterială (prin a. toracică internă) selectivă a chimioterapeuticilor, precum și administrarea lor endolimfatică, permit creșterea ratei de supraviețuire a pacientelor cu cancer de sân local-avansat inoperabil.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Metodele de polichimioterapie selectivă, propuse de autori, permit creșterea ratei de supraviețuire la 3 și la 5 ani a pacientelor cu cancer de sân local-avansat inoperabil, comparativ cu cea sistemică.

Rezumat

Introducere. Tratamentul persoanelor cu cancer de sân local-avansat este complex și constă din polichimioterapie sistemică, radioterapie, hormonoterapie și intervenție chirurgicală radicală sau paliativă. Administrarea selectivă a chimioterapeuticilor – intra-arterial, prin artera toracică internă și endolimfatic, în combinație cu cea sistemică, permite

RESEARCH ARTICLE

Comparative characteristics of the methods of delivery of chemotherapy drugs in the treatment of patients with locally advanced breast cancer: a prospective, case-series study

Igor Yevghenievich Sedakov¹, Vladlena Gennadiyevna Dubinina², Oleksandr Vadimovich Bondar², Oleg Valerievich Lukyanchuk², Oleksandr Vasilievich Zavoloka²

¹Donetsk Regional Antitumoral Center, Donetsk, Ukraine;

²University Clinic of Odessa, Odessa, Ukraine.

Corresponding author:

Oleksandr Vadimovich Bondar, MD, PhD

University Clinic of Odessa, Odessa, Ukraine

8, Tenistaya street, Odessa, Ukraine

e-mail: bondar86@mail.ru

What is not known yet, about the topic

Locally advanced breast cancer required a complex treatment, based on systemic neoadjuvant poly-chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy, followed by radical surgery. The effects of systemic neoadjuvant poly-chemotherapy administered selectively intra-arterially and endo-lymphatic, are insufficiently studied yet.

Research hypothesis

Selective intra-arterial administration (through internal thoracic artery) of chemotherapy drugs, as well as their endo-lymphatic administration, offer a higher survival rate of patients with inoperable locally advanced breast cancer.

Article's added novelty on this scientific topic

Methods of selective poly-chemotherapy, proposed by the authors, offer better survival rates at 3 and 5 years of patients with locally advanced inoperable breast cancer, compared with systemic administration.

Abstract

Introduction. The methods of treatment of patients with locally advanced breast cancer are complex and consist of: systemic poly-chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy and radical or palliative surgery. Selective administration of chemotherapy drugs – intra-arterially (through internal thoracic artery) or endo-lymphatic, in combination with systemic

creșterea eficienței tratamentului și crește speranța la viață la 3 și la 5 ani.

Material și metode. Studiu prospectiv, pe serie de cazuri, efectuat asupra la 285 de pacienți cu cancer de sân local-avansat, subtipurile *HER/2-neu pozitiv și basal-like*, aflat în stadiile T4N0-2M0 de evoluție. Studiul a fost efectuat la Centrul Oncologic Regional din Donetsk și la Clinica Universitară din Odessa în perioada 2000-2014. Primul grup, format din 221 de pacienți, a beneficiat de polichimioterapie intra-arterială (CMF, CAF, CAMF), combinată cu intravenoasă; cel de-al doilea grup, de control – de polichimioterapie endolimfatică (CMF, CAF, CAMF). Suplimentar, pacienții au primit radioterapie și terapie hormonală, la indicații, după care au fost operate. Rezultatele imediate sunt prezentate în baza criteriilor RECIST. Rezultatele tardive sunt prezentate sub formă de speranță medie la viață, precum și drept rată de supraviețuire la la 3 și la 5 ani.

Rezultate. Speranța medie la viață la pacienții din lotul de cercetare a fost de 3,4 ani, iar la cele din lotul de control – de 2,8 ani. Rata de supraviețuire la 3 ani a fost de 59,9% la pacienții lotului de studiu și de 43,1% – la pacienții din lotul de control. Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 37,8% – la pacienții lotului de studiu și de 25,2% – la pacienții din lotul de control.

Concluzii. Rezultatele tratamentului pacienților cu cancer de sân local-avansat, cu pronostic nefavorabil al creșterii tumorale, care constă din asocierea metodei propuse de polichimioterapie selectivă intra-arterială prin artera toracică internă cu cea intravenoasă, împreună cu radioterapia și hormonoterapia, oferă rezultate mai favorabile, comparativ cu tratamentul convențional, care constă din mastectomie și polichimioterapie.

Cuvinte cheie: cancer de sân local-avansat, tratament complex, chimioterapie intra-arterială, chimioterapie endolimfatică.

Introducere

Problema cancerului de sân (CS) devine din an în an tot mai stringentă și se caracterizează prin tendință de întinerire și creștere continuă a morbidității anuale. CS ocupă un loc de frunte în structura morbidității, solicitând de urgență elaborarea de noi metode de tratament. Evidențele statistice indică la o creștere continuă a incidenței cancerului de sân în ultimii 20 de ani, fără tendință de stabilizare [1, 2]. Morbiditatea a reprezentat 70,1 de cazuri la 100.000 de populație feminină în anul 2013, cu o rată a mortalității de 32,0%. Două tehnici de administrare selectivă a chimioterapeuticilor, elaborate la Centrul Oncologic Regional din Donetsk – polichimioterapia selectivă intra-arterială (PCTSIA) și polichimioterapia endolimfatică (PCTEL) – au demonstrat o eficiență destul de înaltă, atât în cazul focarelor primare, cât și celor metastatice de cancer, și care au permis obținerea unui răspuns parțial sau complet al tumorii la un procent înalt de pacienți urmăriți în timp [4, 8]. O atenție particulară este acordată dezvoltării noilor metode de tratament a pacienților cu cancer de sân (în special, a formelor local-avansate), care au un pronostic rezervat pentru creșterea tumorală [2, 7].

administration, offers a better efficiency of the treatment and rises survival rate at 3 and 5 years.

Material and methods. The present study is prospective, case series based on the data of 285 patients with locally advanced forms of breast cancer *HER/2-neu positive* and *basal-like* biological subtypes, with the stages T4N0-2M0. The study was performed in Donetsk Regional Antitumoral Center and University Clinic of Odessa between 2000-2014. The first investigated group included 221 patients, that underwent intra-arterial poly-chemotherapy (CMF, CAF, CAMF), combined with intravenous administration; and the second, control group – endo-lymphatic poly-chemotherapy (CMF, CAF, CAMF). Additionally, patients underwent hormonal and radio therapy, upon indications, and surgery after that. Early results are presented under RECIST criteria. Late results are presented under mean life span, and survival rate at 3 and 5 years.

Results. The average life expectancy of patients of the investigated group was 3.4 years, while in the control group – 2.8. Survival rate at 3 years was 59.9% in patients from the study group, and 43.1% – in patients from the control group. Survival rate at 5 years was 37.8% in patients from the study group, and 25.2% – in patients from the control group.

Conclusions. Results of complex treatment of locally advanced breast cancer with unfavorable prognostic factors of tumor growth that consist of using a combination of selective intra-arterial injection and intravenous chemotherapy through the internal thoracic artery, in combination with radiation and hormonal therapy exceed the results of conventional treatment that consists of mastectomy and systemic poly-chemotherapy.

Keywords: locally advanced breast cancer, complex treatment, intra-arterial chemotherapy, endo-lymphatic chemotherapy.

Introduction

The problem of breast cancer (BC) becomes more urgent every year, which is characterized by an increase in the annual morbidity with this disease and rejuvenation of this pathology. BC is a leader in the structure of morbidity, so it is a very urgent task to develop new methods of treatment of this disease. Statistical data show a steady increase in the incidence of breast cancer in the past 20 years, with no tendency to stabilization [1, 2]. The morbidity is 70.1 cases per 100,000 of female population in 2013, and the mortality rate is 32.0%. The technique of selective intra-arterial poly-chemotherapy (SIAPCT) and the technique of endolymphatic poly-chemotherapy (ELPCT) developed in Donetsk Regional Antitumoral Center demonstrated its high efficacy for both primary and metastatic tumor foci, which allowed to achieve complete or partial response of the tumor in a large percentage of the follow-up patients [4, 8]. Particular attention is paid to the development of new methods of treatment of the patients with breast cancer (especially locally advanced forms) with unfavorable prognostic factors of tumor growth [2, 7].

The aim of the study was to compare the immediate and

Scopul studiului a fost de a compara rezultatele imediate și la distanță a metodelor de administrare selectivă intra-arterială vs. endolimfatică a polichimioterapeuticelor la pacientele suferinde de cancer de sân local-avansat.

Material și metode

Prezentul studiu se bazează pe datele a 285 de paciente cu cancer de sân local-avansat, subtipurile biologice *HER/2-neu pozitiv* și *basal-like*, aflat în stadiul T4N0-2M0 de dezvoltare, și care s-au tratat la Centrul Oncologic Regional din Donetsk și la Clinica Universitară din Odessa în perioada anilor 2000-2014.

Pentru o analiză mai adecvată a rezultatelor tratamentelor, pacienții au fost împărțiți în grupuri. Primul grup, de studiu, a inclus 221 de paciente, dintre care, 168 au fost diagnosticate cu forma biologică *HER/2-neu pozitivă*, iar 53 de paciente – cu forma *basal-like*, conform rezultatelor imunohistochimiei.

Grupul de control a inclus 64 de paciente, dintre care 45 – au avut forma *HER/2-neu pozitivă*, iar 19 – forma *basal-like*.

Programul de tratament comprehensiv în grupul de studiu a constat din cateterizarea arterei toracice interne prin artera epigastrică superioară (metodă brevetată, brevetul nr. 29318 din 01.07.2000 al Ucrainei și nr. 2169014 din 20.06.2001 – al Federației Ruse), din două sau trei cure de PCTSIA, combinate cu una intravenoasă, la un interval de 21 de zile, urmată de evaluarea efectelor radioterapiei (RT), aplicate în zona sânelui și cea de drenare limfatică, în regim static SFD – 2,0-2,5 Gy, CFD – 40 Gy. În lotul de cercetare, s-a recurs la mastectomie doar dacă a fost obținut un răspuns complet sau parțial din partea tumorii (au fost efectuate un total de 136 de intervenții radicale). Curele de PCTSIA au constat în perfuzare continuă, lentă (timp de 4 ore), aplicând schemele CMF, CAF sau CAMF. Luând în considerație posibilitatea complicațiilor locale, asociate cu perfuzarea chimioterapeuticelor (în special, a doxorubicinei), o jumătate din doză a fost administrată intravenos.

Cura CMF din cadrul PCTSIA a constat din administrarea:

- Ciclofosfamidei, zilele I, IV și VII – 150 mg/oră (600 mg);
- Methotrexatului, zilele II, V – intra-arterial, 10 mg/oră (40 mg); ziua VIII – 40 mg intravenos;
- Fluorouracilului, ziua III – 200 mg/oră (800 mg), zilele VI, IX – 150 mg/oră (600 mg).

Protocolul CAF din cadrul PCTSIA a constat din administrarea:

- Ciclofosfamidei, zilele I, IV și VII – 150 mg/oră (600 mg);
- Doxorubicinei, zilele II, V – 5 mg/oră; ziua VIII – 40 mg intravenos;
- Fluorouracilului, ziua III – 200 mg/oră (800 mg), zilele VI, IX – 150 mg/oră (600 mg).

Cura CAMF din cadrul PCTSIA a constat din administrarea:

- Ciclofosfamidei, zilele I, IV, VII – 150 mg/oră (600 mg);
- Methotrexatului, zilele II, V, VIII – 10 mg/oră;
- Doxorubicinei, ziua IX – 80 mg intravenos;
- Fluorouracilului, ziua III – 200 mg/oră (800 mg), zilele VI, IX – 150 mg/oră (600 mg).

Dozele totale pentru fiecare cură de polichimioterapie au fost calculate conform indexului masei corporale. Numărul curilor de chimioterapie au fost stabilite în funcție de eficiența tratamentului, care a fost cotată pe scorul RESIST (l. engl. *Res-*

long-term results of selective intra-arterial vs. endo-lymphatic administration of poly-chemotherapy drugs in patients with locally advanced breast cancer.

Material and methods

The present study was based on the data of 285 patients with locally advanced forms of breast cancer *HER/2-neu positive* and *basal-like* biological subtypes, with the stages T4N0-2M0, treated in Donetsk Regional Antitumoral Center and University Clinic of Odessa in 2000-2014.

For an adequate analysis of the results, two groups of patients were formed. The first group included 221 patients, out of them 168 patients were diagnosed *HER/2-neu positive*, and 53 patients had *basal-like* biological subtype of the tumor, according to the immune-histochemical results.

The control group included 64 patients, out of which 45 patients were diagnosed with *HER/2-neu positive*, and 19 patients – *basal like* form.

The program of the comprehensive treatment of patients in this group included the internal thoracic artery catheterization through the upper epigastric artery (a patent No. 29318 of Ukraine from 01.07.2000, a patent No. 2169014 of the Russian Federation from 20.06.2001), and administration of two or three cycles of SIAPCT in combination with intravenous one with an interval of 21 days, followed by evaluation of the effect of radiation therapy (RT) on the breast and zone of the regional lymph outflow in the static mode SFD – 2-2.5 Gy, CFD – 40 Gy. Mastectomy in patients from the investigated group was performed only when there was a complete or partial tumor response (136 radical surgeries were performed). Courses of intra-arterial PCTSIA were given in continuous long-term infusion (4 hours) by the scheme CMF, CAF or CAMF. Taking into account the possibility of local complications from intra-arterial administration of chemotherapy drugs (most often – doxorubicin), half of the drug dose was administered intravenously.

CMF administration from PCTSIA consisted of:

- Cyclophosphamide: day I, IV, and VII – 150 mg/hour (600 mg);
- Methotrexate: day II, V – i/a 10 mg/hour (40 mg), day VIII i/v – 40 mg;
- Fluorouracil: day III – 200 mg/hour (800 mg), day VI, IX – 150 mg/hour (600 mg).

CAF protocol scheme from PCTSIA consisted of:

- Cyclophosphamide: day I, IV, VII – 150 mg/hour (600 mg);
- Doxorubicin: day II, V – i/a 5 mg/hour, day VIII i/v – 40 mg;
- Fluorouracil: day III – 200 mg/hour (800 mg), day VI, IX – 150 mg/hour (600 mg).

CAMF administration from PCTSIA consisted of:

- Cyclophosphamide: day I, IV, VII – 150 mg/hour (600 mg);
- Methotrexate: day II, V, VII i/a – 10 mg/hour;
- Doxorubicin: day IX i/v – 80 mg;
- Fluorouracil: day III – 200 mg/hour (800 mg), day VI, IX – 150 mg/hour (600 mg).

The total course doses of chemotherapy drugs were calculated according to BMI (Body Mass Index). The number of cycles of chemotherapy was determined based on the evaluation of treatment effectiveness by the RESIST scale (Response Eva-

ponse Evaluation Criteria in Solid Tumors – Criteriile de Evaluare a Răspunsului Tumorilor Solide), luând în considerație starea generală a pacienților, prezența și severitatea complicațiilor locale și sistemice. În medie, pacientele au beneficiat de 2-3 cure tip CMF în regim neoadjuvant; în cazul ineficienței tratamentului, la schema dată se adăugau antraciclina (1-2 cure) [3, 4, 5]. În toate cazurile tratate, tumorile au fost considerate ca și măsurabile. Au fost determinate dimensiunile maxime ale tuturor focarelor identificate; cele de până la tratament au fost luate drept referință.

La urmărirea în dinamică a pacienților, au fost luate în considerație, inclusiv, datele de laborator, rezultatele trepan-biopsiei (utilizată pentru evaluarea gradului de patomorfism al tumorii după polichimioterapie).

Evaluarea rezultatelor la distanță

Evaluarea la distanță a rezultatelor s-a bazat pe aprecierea următorilor parametri:

- speranța la viață fără recurențe sau noi metastaze;
- frecvența metastazelor limfogene sau hematogene;
- rata ajustată de supraviețuire la 5 ani.

Indicatorii menționați au fost înregistrați pentru toate pacientele studiate, din ambele loturi, inclusiv, pentru cele tratate paliativ. Calcularea duratelor s-a efectuat, luând drept punct de pornire începutul tratamentului.

Programul de tratament complex pentru pacientele grupului de control a inclus terapie endolimfatică, conform metodologiei elaborate la Centrul Oncologic Regional din Donetsk (brevet al Ucrainei nr. 33909 din 25.07.2008, buletinul nr. 14 „Metodă de chimioterapie la pacienții cu tumori maligne”). Metoda dată constă în cateterizarea unui vas limfatic profund al coapsei. Principala metodă de administrare a chimioterapeuticilor în sistemul limfatic a fost perfuzarea continuă cu un perfuzor electric cu o viteză de 0,3-0,5 mL/min, pentru a evita extravazarea soluției. Doza sumară a curei de chimioterapie a fost administrată endolimfatic în răstimp de 5-7 zile; au fost efectuate 2-3 cure, efectuate la un interval de 21 de zile între ele, după care, a urmat administrarea intravenoasă de antraciclina. După fiecare cură de chimioterapie, cateterul endolimfatic era retras; inserarea lui era făcută repetat, pentru efectuarea următoarei cure. Eficiența tratamentului era evaluată, ulterior, în baza criteriilor RECIST. Un curs static de radioterapie, focalizată pe regiunea sânelui și a ariei de reflux limfatic, a fost asigurat într-o doză de 2,0-2,5 Gy (pentru modul SFD) și de 40 Gy, CFD.

Mastectomia la pacientele grupului de control a fost efectuată doar după constatarea unui efect complet sau parțial al chimioterapiei neoadjuvante; în total, la acest lot au fost efectuate 36 de intervenții chirurgicale radicale.

Curele de PCTEL au fost administrate prin perfuzare continuă cu o durată de până la 8 ore, aplicând schemele CMF, CAF sau CAMF. Ținând cont de riscul efectelor adverse locale, manifestate la administrarea chimioterapeuticilor, intercalatorul doxorubicina a fost administrat intravenos, pe când antimetabolitii și agenții alkilanți (methotrexatul, 5-fluorouracilul și ciclofosfamida), în toate schemele, au fost administrați endolimfatic.

luation Criteria in Solid Tumors), taking into consideration general condition of the patients, presence and severity of local and systemic complications. On an average, the patients received 2-3 cycles of CMF to achieve the effect in the neoadjuvant mode. If there was no effect, anthracyclines (1-2 cycles) were included in the chemotherapy regimen [3, 4, 5]. In all cases, tumors were evaluated as measurable. There was determined the maximum size of all identified foci, the size before treatment was considered as the baseline.

In dynamic evaluation of the patients, lab results and results of trephine biopsy (used in order to evaluate the stage of pathomorphology after poly-chemotherapy) were taken into consideration.

Evaluation of long-term results

The clinical course of the disease and long-term results of treatment were evaluated by the following parameters:

- life expectancy without recurrences and new metastases;
- frequency of lymphatic and hematogenous metastasis;
- adjusted five-year survival rate.

These indicators are calculated in all investigated patients from the control and investigated groups, including those who underwent palliative treatment. Calculation of long-term results was made from the beginning of treatment.

The program of the complex treatment of the patients in control group included endo-lymphatic chemotherapy according to the method developed by Donetsk Regional Antitumoral Center (A patent of Ukraine No. 33909 from 25.07.2008, bull. No. 14 “A method of chemotherapy in patients with malignant tumors”). This method consisted of catheterization of the deep lymphatic vessel of the thigh. As the main method of administration of chemotherapy drugs in the lymphatic system there was through an electric syringe at continuous infusion rate of 0.3-0.5 mL/min, in order to exclude extravasation of the chemotherapy solution. The total course dose of the drug was administered endo-lymphatic within 5-7 days. At the interval of 21 days, two or three courses were given followed by intravenous administration of anthracyclines. At the end of each cycle, the catheter was removed, the catheterization was performed repeatedly. The effectiveness of the treatment was evaluated by the RECIST criteria RECIST. Radiation therapy (RT) to the breast and area of the regional lymph outflow was given in a static mode SFD – 2-2.5 Gy, CFD – 40 G.

Mastectomy in the patients of the control group was performed only when a complete or partial tumor response (36 radical surgeries).

Courses of PCTEL were given by the continuous long-term infusion (up to 8 hours), according to CMF, CAF or CAMF schemes. Taking into account the possibility of local complications of some chemotherapeutic agents, intercalator doxorubicin was administered intravenously, and antimetabolites and alkylating agents (methotrexate, 5-fluorouracil and cyclophosphamide) in all schemes were introduced endo-lymphatic.

Endo-lymphatic administration of PCT in CMF scheme consisted of:

- Cyclophosphamide: day II, III, IV – 400 mg/m²;
- Methotrexate: day I, V – 30 mg/m²;

Administrarea endolimfatică a chimioterapeuticelor în schema CMF a constat din:

- Ciclofosamidă, zilele II, III, IV – 400 mg/m²;
- Metotrexat, zilele I și V – 30 mg/m²;
- 5-Fluorouracil, zilele II, III, IV – 500 mg/m².

Administrarea endolimfatică a chimioterapeuticelor în schema CAF a constat din:

- Ciclofosamidă, zilele II, III, IV – 400 mg/m²;
- 5-Fluorouracil, zilele II, III, IV – 500 mg/m²;
- Doxorubicină, în ziua I, 50 mg/m² intravenos.

Administrarea endolimfatică a chimioterapeuticelor în schema CAMF a constat în:

- Ciclofosamidă, zilele II, III, IV – 400 mg/m²;
- Methotrexat, zilele I și V – 30 mg/m²;
- 5-Fluorouracil, zilele II, III, IV – 500 mg/m²;
- Doxorubicină, în ziua I, 50 mg/m² intravenos.

Toate dozările pentru toate schemele chimioterapeutice au fost calculate la suprafața corporală – metodă, care astăzi este una standardizată.

Numărul de cure de chimioterapie a fost stabilit în funcție de eficiența tratamentului, condiția generală a pacienților și magnitudinea efectelor adverse toxice. În medie, pacientele au beneficiat de 2-3 cure de PCT pentru a obține efectul în modul neoadjuvant. Dacă, însă, nu era obținut niciun efect, în schema PCTEL erau incluse antraciclilinele (1-2 cure) [3, 4, 5].

La vizita primară, la nicio pacientă din loturile de studiu nu au fost diagnosticate metastaze.

La examinarea histologică a pieselor chirurgicale, la paciente au fost determinate tumori cu următoarea morfologie:

- carcinom infiltrativ, stadiul 3 de malignitate – 32 (23,5%) de cazuri;
- carcinom infiltrativ, stadiul 2 de malignitate – 23 (16,9%) de cazuri;
- cancer ductal invaziv – 18 (13,2%) cazuri.

Pacientele în premenopauză și tumori hormonal-dependente au beneficiat de tubovarectomie bilaterală simultană sau de tratament cu agoniști de releasing-hormoni. Pacientele în postmenopauză au beneficiat de terapie hormonală conservativă, prescrisă în baza rezultatelor imunohistochimice.

În grupul de control, rezultatele examenului histologic al pieselor operatorii au scos în evidență următoarea structură morfologică a tumorilor:

- carcinom infiltrativ, stadiul 3 de malignizare – 11 (30,6%) cazuri;
- carcinom infiltrativ, stadiul 2 de malignizare – 4 (11,1%) cazuri;
- cancer ductal invaziv – 1 (2,8%) caz.

Astfel, nu au fost constatate diferențe statistic semnificative între loturi atât din punctul de vedere al structurii morfologice identificate ($p=0,87$), cât și al stadiului maladiei ($p=0,06$). De asemenea, loturile au fost omogene din punctul de vedere al vârstei, prevalenței tumorilor și a comorbidităților.

Toate pacientele au fost informate despre scopul studiului, procedurile diagnostice și protocoalele terapeutice, pentru care au semnat un acord informat scris.

Conform protocolului de cercetare, schema de tratament,

- 5-fluorouracil: day II, III, IV – 500 mg/m².

Endo-lymphatic administration of PCT in CAF scheme consisted of:

- Cyclophosphamide: day II, III, IV – 400 mg/m²;
- Fluorouracil: day II, III, IV – 500 mg/m²;
- Doxorubicin: day I, i/v – 50 mg/m².

Endo-lymphatic administration of PCT in CAMF scheme consisted of:

- Cyclophosphamide: day II, III, IV – 400 mg/m²;
- Methotrexate: day I, V – 30 mg/m²;
- 5-fluorouracil: day II, III, IV – 500 mg/m²;
- Doxorubicin: day I, i/v – 30 mg/m².

The total course doses of chemotherapy drugs for each chemotherapy scheme were calculated according to the criteria of BSA – method that is a standard today.

The number of cycles of chemotherapy was determined based on the effectiveness of treatment, general condition of the patients, the presence and severity of toxic complications. On average, the patients received 2-3 cycles of PCT to achieve the effect in the neoadjuvant mode. If there was no effect, anthracyclines were included in the PCTEL scheme (1-2 cycles) [3, 4, 5].

On primary examination of the patients, none of the patients from the control group had metastasis.

Histological examination of the operating materials in the investigated group of the patients had the following morphological structure:

- infiltrating carcinoma, 3rd stage of malignancy – 32 (23.5%) cases;
- infiltrating carcinoma, 2nd stage of malignancy – 23 (16.9%) cases;
- ductal invasive cancer – 18 (13.2%) cases.

Patients in pre-menopause with hormone-dependent tumors underwent bilateral salpingo-oophorectomy simultaneously or were given agonists of releasing hormones. Post-menopausal patients were administered conservative hormonal therapy, prescribed based on immune-histochemical results.

Histological examination of the operating materials in the control group of the patients had the following morphological structure:

- infiltrating carcinoma, 3rd stage of malignancy – 11 (30.6%) cases;
- infiltrating carcinoma, 2nd stage of malignancy – 4 (11.1%) cases;
- ductal invasive cancer – 1 (2.8%) case.

No statistically significant differences were found between groups according to the identified morphological structure ($p=0.87$) or the stage of the disease ($p=0.06$). Also, the groups were homogenous regarding age, tumor prevalence and comorbidities.

All patients were informed about the objectives of the study, the programs of therapeutic and diagnostic procedures and gave their written informed consent for this type of treatment.

In accordance with the protocol of this study, the scheme of complex treatment of all patients included radiation therapy,

precum și realizarea radioterapiei, a fost propusă și asigurată de departamentul de radiologie al Centrului Oncologic Regional din Donetsk. Iradierea focarului primar și a regiunilor adiacente a fost efectuată cu ajutorul gamma-camerelor "Rokus" (JSK „Rawenstvo”, Sankt Petersburg, Federația Rusă) și "Agat" (JSK „NIITFA”, Saransk, Federația Rusă), respectând secvențele clasice de dozare.

Terapia hormonală a fost asigurată conform conceptelor contemporane.

Ablația farmacologică sau chirurgicală a fost efectuată pacienților cu funcția menstruală păstrată, atunci când la tumoare au fost identificați receptori hormonal. În acest scop, ele au beneficiat de terapie cu antiestrogeni timp de 2-3 ani, urmată de administrarea inhibitorilor de aromatază sau continuarea terapiei cu antiestrogeni timp de până la 5 ani.

Antiestrogenii sau inhibitorii de aromatază au fost prescriși tuturor pacienților în postmenopauză, la care nu li s-a cercetat profilul hormonal al tumorii, sau la care statutul hormonal al tumorii a fost pozitiv. În cazul demonstrării lipsei receptorilor hormonal la tumoare, terapia hormonală nu a fost efectuată.

Rezultate

Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților

Efectele tratamentului au fost evaluate după efectuarea chimioterapiei neoadjuvante. Tradițional, pentru evaluarea obiectivă a efectelor chimioterapiei, au fost utilizate binecunoscutele criterii ale Comitetului de Experți ai OMS. Dimensiunea tumorii și a metastazelor a fost apreciată prin măsurarea a două cele mai extinse extreme perpendiculare; toate măsurările au fost efectuate în Centrul Oncologic Regional din Donetsk, respectând principiul continuității (același dispozitiv și același specialist). Dimensiunile liniare au fost măsurate cu ajutorul șublerului (McGhan Medical Corporation, CA, SUA), care are diviziuni de 0,1 mm.

După terapia neoadjuvantă, leucopenia în grupul de studiu a fost înregistrată în 3,6% din cazuri vs. 3,1%, în lotul de control.

În grupul de studiu, au fost efectuate 130 (95,6%) de intervenții tip Madden și 6 (4,4%) intervenții tip Halstead. În acest lot, 18 (13,2%) pacienți au fost diagnosticați cu gradul 1 de patomorfism; 33 (24,3%) de pacienți – cu gradul 2; 41 (30,2%) de pacienți – cu gradul 3 și 39 (28,7%) – cu gradul 4 (Figura 1).

În grupul de control, au fost efectuate 33 (91,7%) de intervenții tip Madden și 3 (8,3%) – modificate după Halstead. Primul grad de patomorfism a fost detectat la 4 (11,1%) pacienți, gradul 2 – la 9 (25%), gradul 3 – la 10 (27,8%). Patru pacienți (11,1%) au avut gradul 0 de patomorfism (Figura 1).

Complicații postoperatorii au avut 5,2% din lotul de studiu și 8,3% – din lotul de control. Limforeea la pacienții din grupul de investigație a fost observată în 3,7% din cazuri, vs. 2,8%, la grupul de control; cicatrizare secundară – 1,5% vs. 2,8%, respectiv, lot de studiu vs. lot control. De asemenea, în lotul de control a fost constatată o necroză regională a țesuturilor în 2,8% din cazuri.

which was given at the radiological department of Donetsk Regional Antitumor Center. Irradiation of the primary lesion and regional areas was performed by gamma-therapeutic devices "Rokus" (JSK "Rawenstvo", Sankt Petersburg, Russian Federation) and „Agat” (JSK "NIITFA", Saransk, Russian Federation) in the classical modes of dose fractionation.

Hormone therapy was given in accordance with modern concepts.

Pharmacological or surgical ablation was performed in the patients with preservation of the menstrual function and presence of steroid hormone receptors in the tumor, after which the anti-estrogen drugs were administered for 2-3 years, followed by administration of aromatase inhibitors or antiestrogens extension up to 5 years.

Anti-estrogens or aromatase inhibitors were prescribed to all patients in post-menopause who have not been evaluated for the hormonal status of the tumor, or at which the hormonal status of the tumor was positive. In absence of the tumor hormone receptor, hormone therapy was not given.

Results

The immediate results of treatment of patients

Evaluation of the effect of the treatment was carried out in the period after neoadjuvant chemotherapy. Traditionally, in order to assess the objective effect of chemotherapy, well-known criteria of the WHO Expert Committee were used. The evaluation of the tumor size and metastases was used as a derivative of the two largest perpendicular sizes, the instrumental tests were made in Donetsk Regional Antitumoral Center in compliance with the principles of continuity (one apparatus and the same specialists). For linear measurements of breast tumors there was used a medical caliper (McGhan Medical Corporation, CA, USA) with divisions of 0.1 mm.

After neoadjuvant chemotherapy courses the percentage of complications (leukopenia) in the investigated group was 3.6%, vs. in the control group – 3.1%.

In the investigated group, there were performed 130 (95.6%) Madden type surgeries and 6 (4.4%) Halstead type surgeries. In this group, 18 (13.2%) patients were diagnosed with pathomorphism of 1st degree, 33 (24.3%) patients – pathomorphism of 2nd degree, 41 (30.2%) patients – pathomorphism of 3rd degree, 39 (28.7%) patients – pathomorphism of 4th degree.

In the control group, 33 (91.67%) Madden surgeries were performed, and 3 (8.33%) Halstead type surgeries respectively. In this group, 4 (11.1%) patients were diagnosed with pathomorphism of 1st degree, 9 (25%) patients – pathomorphism of 2nd degree, 10 (27.8%) patients – pathomorphism of 3rd degree, 4 (11.1%) patients – pathomorphism of zero degree (Figure 1).

Rate of postoperative complications in the test group was 5.2%, whereas in the control group it was 8.3%. Lymphorrhea in the patients of the investigated group was observed in 3.7% of the cases, in the control group – in 2.8%; secondary healing – 1.5% was observed in the investigated group, and 2.8% in the control group. Also, regional necrosis was stated in 2.8% of cases in the control group.

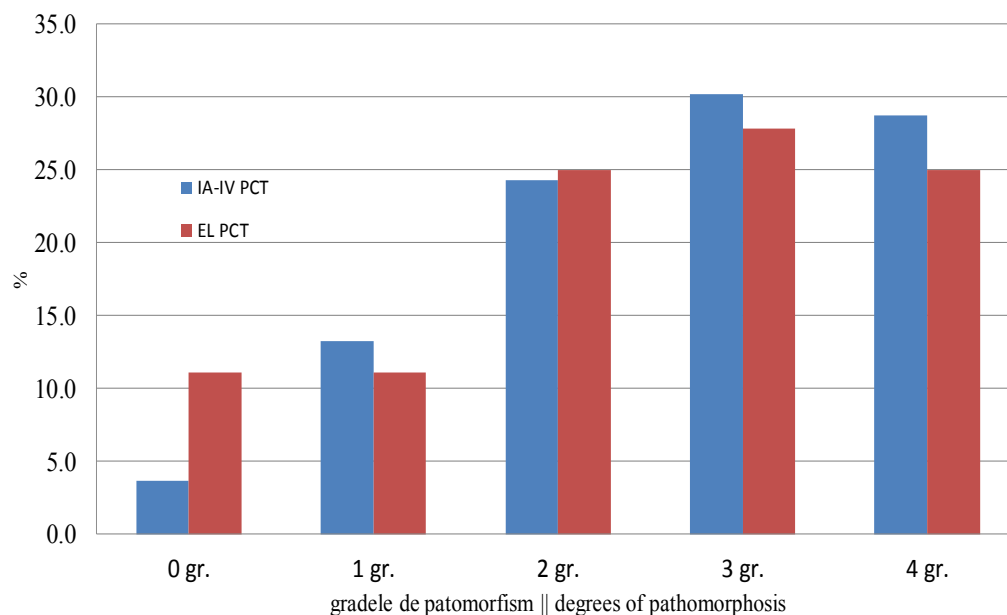


Fig. 1 Gradele de patomorfism al tumorilor în lotul tratat cu polichimioterapie intra-arterială, combinată cu cea sistemică (IA-IV PCT) vs. lotul tratat cu polichimioterapie endolimfatică (EL PCT).

Fig. 1 Degrees of tumour pathomorphosis in group, treated by combined intra-arterial and intravenous polichemotherapy (IA-IV PCT) vs. treated by endolymphatic polichemotherapy (EL PCT).

La compararea parametrilor, ce reprezintă eficiența tratamentului conform criteriilor RECIST, au fost identificate diferențe semnificative între loturile cercetate ($p=0,02$).

Significant differences were found after comparing parameters of treatment efficiency according to RECIST criteria ($p=0.02$).

Table 1. Eficiența tratamentului pacienților prin prisma criteriilor RECIST.

Eficiența tratamentului	Lotul PCTIA, n (%)	Lotul PCTEL, n (%)
Totală	11 (8,1)	2 (5,6)
Parțială	107 (78,7)	17 (47,2)
Stabilizare	17 (12,5)	15 (41,7)
Progresare	1 (0,7)	2 (5,6)

Table 1. The effectiveness of treatment of the patients according to RECIST criteria.

Treatment efficiency	PCTIA group, n (%)	PCTEL group, n (%)
Total	11 (8.1)	2 (5.6)
Partial	107 (78.7)	17 (47.2)
Stabilization	17 (12.5)	15 (41.7)
Progression	1 (0.7)	2 (5.6)

Eficiența tratamentului a fost evaluată prin mamografie, cu măsurarea celor două dimensiuni ale tumorii primare în proiecția frontală și laterală.

Rezultatele la distanță ale tratamentului pacienților

În timpul urmăririi la distanță, la pacientele grupului de studiu au fost constatate următoarele variante de evoluție a bolii după tratament: progresare – 35 (15,8%) de cazuri, dintre care la 10 (4,5%) paciente au fost depistate metastaze osoase. Metastaze pulmonare au fost găsite la 7 (3,2%) paciente într-un interval de 14,2 luni.

Focare hepatice au fost depistate la examenul de control în 4 (1,8%) cazuri, după 13,4 luni de supraveghere; pleurezia metastatică – în 4 (1,8%) cazuri, după 12,6 luni de supraveghere. Leziunea cerebrală constatată în 2 (0,9%) cazuri, în medie, la 7,8 luni de supraveghere; metastaze intradermale – tot în 2 (0,9%) cazuri, după 7,3 luni. Recurența maladiei în regiunea cicatricii chirurgicale – într-un singur caz (0,5%), la o

The effectiveness of the treatment was evaluated by mammography, measuring two sizes of the primary tumor in the frontal and lateral projections.

Long-term results of palliative treatment of patients

During the follow-up of patients from the control group, the following types of evolution were observed: progression of the disease in 35 (15.8%) patients, of whom 10 (4.5%) patients had metastatic bone disease. Pulmonary metastases were found in 7 (3.2%) patients in a 14.2 months interval.

Liver metastases were diagnosed at the control examination in 4 (1.8%) patients after 13.4 months, metastatic pleurisy was found in 4 (1.8%) patients after 12.6 months. Brain damage was found in 2 (0.9%) patients on an average after 7.8 months; intradermal metastases were detected in 2 (0.9%) patients, after the average interval of 7.3 months. Recurrence in the postoperative scar was found in 1 (0.5%) patient, after the average interval of 19.5 months. The supraclavicular lym-

distanță de 19,5 luni. Leziune metastatică a limfonodurilor supraclaviculare – de asemenea, a fost înregistrată într-un singur caz (0,5%), după 3,2 luni de supraveghere. Metastaze în nodulii limfatici axilari controlaterali au fost detectați în 3 (1,4%) cazuri, la 15 luni de la sfârșitul tratamentului. Metastaze în mușchiul pectoral mare au fost constatate într-un singur caz (0,5%), după 11,7 luni de la chimio-radioterapie și intervenția chirurgicală.

Rezultatele supravegherii la distanță a pacienților din grupul de control au fost, după cum urmează: la 14 (21,5%) paciente, boala a progresat; 1 pacientă (1,5%) a fost diagnosticată cu pleurită metastatică după 11,4 luni de supraveghere. Metastaze osoase au fost constatate la 7 (10,8%) paciente la un interval mediu de 13,8 luni; pulmonare – 4 (6,2%) paciente, după 10,6 luni, în medie. Metastaze intradermale au fost constatate în 1 (1,5%) caz, la 14,2 luni distanță, în medie. Recurența în cicatricea chirurgicală a fost detectată la 2 (3,0%) paciente, după 11,9 luni. Metastaze în nodulii limfatici mediastinali au fost constatate la o singură pacientă (1,5%), peste 33,1 luni după tratament.

Toate pacientele, la care s-a constatat progresarea bolii, au beneficiat de îngrijiri paliative.

Referitor la cazurile de infiltrare tumorală a cicatricii postoperatorii, durata medie de diagnosticare a metastazelor a fost de 14,2 luni în lotul de control vs. 19,5 luni – în cel de studiu.

Mediana duratei de supraviețuire în grupul de studiu a fost de 14,7 luni, pe când în lotul experimental – 10,7 luni.

Discuții

La compararea curbelor de supraviețuire a ambelor loturi, s-a constatat o diferență statistic semnificativă între ele ($p < 0,001$; utilizat testul log-rank, cu corecția Yates).

S-a stabilit, că pacientele care au avut un efect complet sau

ph node metastatic lesion was found in 1 (0.5%) case, after the average interval of 3.2 months. Metastases in the contralateral axillary lymph nodes were detected in 3 (1.4%) patients after 15 months after completion of treatment. Metastasis in the *pectoralis major* muscle was found in 1 (0.5%) case after 11.7 months after radio chemotherapy and surgery.

The results of the dynamic observation in the patients of the control group were the following: 14 (21.5%) patients showed progression of the disease; 1 (1.5%) patient was diagnosed metastatic pleuritis, after 11.4 months of follow-up. Bone metastases were revealed in 7 (10.8 %) patients after 13.8 months, lung metastases – in 4 (6.2%) patients, after the average period of time of 11.4 months; intradermal metastases – in 1 (1.5%) patient on an average in 14.2 months. Recurrence into the surgical scar was detected in 2 (3.0%) patients, on an average in 11.9 months, metastasis in the mediastinal lymph nodes – 1 (1.5%) patient in a 33.14 months mean interval after completion of treatment.

All patients diagnosed with progression of the disease have received palliative symptomatic treatment.

Regarding cases of infiltration in the postoperative scar the average time of metastasis diagnose was: in the control group the average period was 14.2 months; while in the investigated group the average period was 19.5 months.

Mean survival rate for patients of the investigated group was 14.7 months, while for the patients in the control group it was 10.7 months.

Discussion

When comparing the survival curves, both groups of patients showed a statistically significant difference ($p < 0.001$ when using log-rank test with Yates correction).

It was found that the patients who achieved a complete or

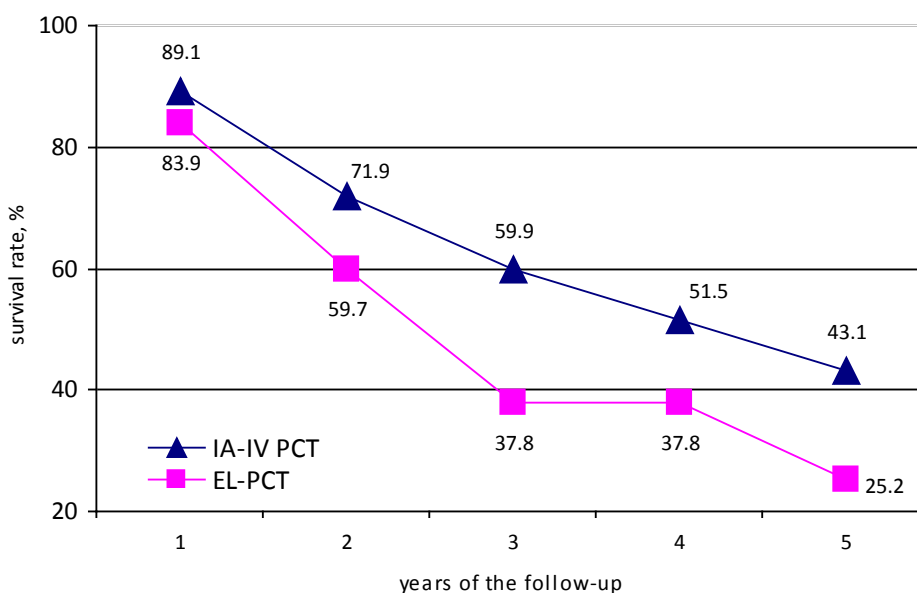


Fig. 2 Supraviețuirea pacienților, în funcție de loturile investigate.

Fig. 2 Patient's survival rate, depending on study group.

parțial, conform criteriilor RECIST, au trăit mai mult după chimioterapia intra-arterială selectivă. Un răspuns complet sau parțial, conform criteriilor RECIST, au înregistrat pacientele lotului de studiu, care au avut și o rată de supraviețuire mai bună.

Speranța medie la viață la pacientele din grupul de studiu a fost de $3,4 \pm 0,2$ ani, în timp ce în lotul de control – de $2,8 \pm 0,3$ ani; speranța la viață, obținută de noi, o depășește pe cea raportată de autorii ucrainieni sau cei străini.

Supraviețuirea la 3 ani în lotul de studiu a fost de 59,9%, la 5 ani – de 43,1%. În lotul de control, parametrii menționați au fost de 37,8% și 25,2%, respectiv, la 3 și la 5 ani (Figura 2).

Concluzii

Rezultatele tratamentului pacientelor cu cancer de sân local-avansat, cu pronostic nefavorabil al creșterii tumorale, care constă din asocierea metodei propuse de polichimioterapie selectivă intra-arterială prin artera toracică internă cu cea intravenoasă, împreună cu radioterapia și hormonoterapia, oferă rezultate mai favorabile, comparativ cu tratamentul convențional, care constă din mastectomie și polichimioterapie.

Metodele de chimioterapie, propuse de autori, pot fi recomandate pentru utilizare pe larg la aceste paciente.

Contribuția autorilor

I. S., V. D. au formulat ipoteza de studiu și au participat la elaborarea designului cercetării, colectarea datelor primare și la scrierea manuscrisului. O. B. a realizat analiza statistică. Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Referințe / references

1. Aksel E. M. Malignant neoplasm of the breast: state of oncologic care, morbidity and mortality. *Mammalogy*, 2006; 1: 9-13.
2. Shalimova S. O. Cancer in Ukraine, 2010-2011. Morbidity, mortality, indices of activity of the oncologic service. *Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine*. Kiev, 2012; 13: 51.
3. Sedakov I. E. Morphologic criteria of diagnosis, evaluation of efficacy and prognosis in combined treatment of locally-advanced primary-inoperable breast cancer. *Ukr. Med. Almanach*, 2004; 7 (3): 33-137.
4. Sedakov I. E. Selective intra-arterial polychemotherapy in complex treatment of primary-inoperable breast cancer. *Abstract of the thesis for getting a scientific degree of Doctor of medical sciences, specialty 14.01.07 – Oncology*. Donetsk, 2004; 42 p.
5. Bondar G. V., Sedakov I. E., Shlopov V. G. Primary-inoperable breast cancer. Donetsk, Ed. Kashtan, 2005; 348 p.
6. Garin A. M. Principles and possibilities of modern endocrine therapy of tumors. M., 2000; 207 p.

partial effect of treatment by the RECIST scale, live longer after selective intra-arterial chemotherapy. Full or partial response by RECIST scale was often reported in patients in the investigated group, having better survival rates.

The average life expectancy of patients of the investigated group was 3.4 ± 0.2 years, while in the control group it was 2.8 ± 0.3 years, which significantly exceeded the statistical data of domestic and foreign authors.

Three year survival rates of patients of the investigated group was 59.9% and 5 year survival rate was 43.1%. In the control group the same parameters were 37.8% and 25.2% at 3 and 5 years, respectively (Figure 2).

Conclusion

Results of complex treatment of locally advanced breast cancer with unfavorable prognostic factors of tumor growth that consist of using a combination of selective intra-arterial injection and intravenous chemotherapy through the internal thoracic artery, in combination with radiation and hormonal therapy exceed the results of conventional treatment that consists of mastectomy and systemic poly-chemotherapy.

The method developed by the authors can be recommended for widespread use in these patients.

Authors' contribution

I.S., V.D. conceived the study hypothesis and participated in drafting of the research design, clinical data collection and contributed to writing the manuscript. O.B. performed statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or nonfinancial conflict of interest.

7. Semikoz N. G., Sedakov I. E., Truhin D. V., Alexandrov A. I., Boloban G. V., Khlopushin E. Yu. Tactics of treatment of patients with locally-advanced breast cancer. *Zaporozhye Medical Journal*, 2004; 3: 115-117.
8. Sedakov I. E. Locally-advanced, primary inoperable breast cancer: pathomorphologic evaluation of efficacy of the comprehensive treatment. *Medical and Social Problems of the Family*, 2003; 8 (4): 55-61.
9. Miller W., Ingle J. Endocrine therapy in breast cancer. New York, 2002; 378 p.
10. Merrick H., Hager E., Dobelbower R. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2003; 12 (4): 1065-78.
11. Meric-Bernstam F. Breast conservation in breast cancer: surgical and adjuvant considerations. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2004; 16 (1): 31-6.