

Metode de optimizare a tratamentului pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional

Igor Yevgenievich Sedakov¹, Vladlena Gennadiyevna Dubinina², Oleksandr Vadimovich Bondar^{2*}, Oleg Valerievich Lukianchuk², Oleksandr Vasilievich Zavoloka²

¹Centrul Oncologic Regional din Donețk, Ucraina;

²Clinica Universitară din 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

Pacientele cu cancer mamar avansat loco-regional și cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, sunt tratate complex, prin metode chirurgicale, polichimioterapie și radioterapie. În cadrul acestui tratament, nu este cunoscută, deocamdată, eficiența polichimioterapiei în administrare intra-arterială regională (prin a. mamară internă), asociată cu administrarea sistemică (intravenoasă), comparativ cu polichimioterapia, administrată numai intravenos.

Ipoteza de cercetare

Administrarea intra-arterială regională (prin a. mamară internă) și intravenoasă a chimioterapeuticelor este mai eficientă în termeni de durată de supraviețuire a pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional și cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, decât doar administrarea lor intravenoasă.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Sunt prezentate rezultatele polichimioterapiei selective, administrate prin a. mamară internă la pacientele cu cancer mamar avansat loco-regional și cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, care par să fie superioare tratamentului convențional, intravenos.

Rezumat

Introducere. În ultimii 20 de ani, incidența cancerului mamar este în continuă creștere. Elaborarea unor noi programe de tratament complex, mai eficiente, reprezintă o problemă de actualitate stringentă.

Material și metode. Studiate 279 de paciente cu cancer

Methods of optimization of the treatment of patients with regional breast cancer

Igor Yevgenievich Sedakov¹, Vladlena Gennadiyevna Dubinina², Oleksandr Vadimovich Bondar^{2*}, Oleg Valerievich Lukianchuk², Oleksandr Vasilievich Zavoloka²

¹Donetsk Regional Antitumoral Center, Donetsk, Ukraine;

² University 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

Patients with advanced regional breast cancer and with a negative prognosis regarding the tumor growth are treated in complex, using surgical methods, poly chemotherapy and radiotherapy. We do not know yet the efficiency of poly chemotherapy administered intra-arterially (via internal mammary artery), in association with systemic (intravenous) poly chemotherapy, comparing to intravenous poly chemotherapy alone.

Research hypothesis

Intra-arterial and intravenous administration (through internal mammary artery) of chemotherapy is more efficient from the survival point of view of patients with advanced regional breast cancer and negative prognostic factors regarding tumoral growth, compared with intravenous administration only.

Article's added novelty on this scientific topic

We present data of selective poly-chemotherapy, administered through intern mammary artery in patients with advanced regional breast cancer and negative prognostic factors regarding tumoral growth, that seem to be superior to conventional treatment administered intravenously.

Abstract

Introduction. In the past 20 years, the incidence of breast cancer is in continuous growth. Elaboration of new programs of more efficient complex treatment represents a stringent problem.

Material and methods. The basis for this research was

avansat loco-regional, cu factori nefavorabili de prognostic, aflat în stadiile $T_4N_{0-2}M_0$, care au fost tratate în Centrul Oncologic Regional din Donețk în perioada anilor 2000-2013. Lotul a fost împărțit în două grupuri: primul, grupul de bază, a inclus 221 de paciente, dintre care – 168 de paciente cu subtip HER/2-neu pozitiv și 53 de paciente – cu subtipuri biologice *basal-like*, diagnosticate prin metode imunocitochimice. Programul de tratament complex pentru grupul de bază a inclus: cateterizarea arterei mamare interne (prin artera epigastrică superioară), prin care s-au realizat 2-3 cure de polichimioterapie (PCT) intra-arterială și intravenoasă, cu intervale de 21 de zile, urmată de evaluarea efectului; în continuare – radioterapie (XRT) glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic regional, cu doze unice de 2-2,5 Gy, doze totale de 40 Gy, urmată de evaluarea efectului. Mastectomia a fost efectuată pacientelor din grupul de bază doar dacă tumoarea a răspuns complet sau parțial la tratament (în total, 136 de operații radicale). Cursul de tratament intra-arterial a fost administrat în perfuzii de durată (4-6 ore), conform schemelor CMF, CAF sau CAMF. Grupul de control a inclus 58 de paciente, dintre care 45 – diagnosticate cu subtip HER/2-neu și 13 paciente – cu subtip *basal-like*. La prima etapă a tratamentului, pacientele din acest grup au urmat 4-6 cure de PCT (conform schemelor CMF, CAF sau CAMF), cure preoperatorii de XRT cu fracții mici asupra glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic (doza unică – de 2-2,5 Gy, doza totală – de 40 Gy), urmate de mastectomie.

Rezultate. Supraviețuirea la 3 ani în grupul de bază a constituit 59,9%, la 5 ani – 43,1%. Supraviețuirea la 3 și la 5 ani în grupul de control a fost semnificativ mai joasă, constituind 58,0% și, respectiv, 17,9%.

Concluzii. Polichimioterapia regională, administrată combinat, intra-arterial și intravenos, în cadrul tratamentului complex (XRT, PCT, hormonoterapie, la indicații – mastectomie) al cancerului mamar avansat loco-regional, cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorala, a avut o rată de supraviețuire semnificativ mai înaltă la 3 și la 5 ani, comparativ cu programele tradiționale de tratament (polichimioterapie sistemică și mastectomie).

Cuvinte cheie: cancer mamar, avansare loco-regională, polichimioterapie regională, administrare intra-arterială, artera mamări internă.

Introducere

Necesitatea dezvoltării noilor metode de tratament a pacientelor cu cancer mamar nu trezește îndoieri la momentul de față. Datele statistice relevă o creștere a ratei îmbolnăvirii de cancer mamar în ultimii 20 de ani, fără tendință de stabilizare [1, 2]. Astfel, această patologie ocupă locul întâi în populația feminină. Incidența cancerului mamar în Ucraina este de 69,8 de cazuri la 100.000 de femei pe an (date din 2011), cu o cotă parte în morbiditatea oncologică feminină de 32,0% – indicator similar cu cel din Uniunea Europeană.

Metoda de administrare intra-arterială a preparatelor chimioterapice, elaborată în cadrul Centrului Oncologic Regional din Donețk, a demonstrat contribuția sa indiscretabilă la onco-ialogia modernă, prin micșorarea locus-ului tumoral primar și

the data collected from 279 patients with regional forms of BC and unfavorable predictive factors, with stages $T_4N_{0-2}M_0$ who were treated at Donetsk Regional Antitumoral Center in 2000-2013. Two groups of patients were formed during this research for adequate analysis of results of treatment, according to considered methodologies. The first test group consisted of 221 patients, among which 168 patients with HER/2-neu positive subtype and 53 patients with *basal like* biological subtypes, diagnosed through immunocytochemical tests. The program for complex treatment of patients in this group included: catheterization of internal mammary artery through upper epigastric artery, performed in two-three cycles for selective intra-arterial and intravenous polychemotherapy (PCT) with interval of 21 days; evaluation of effect; X-ray therapy (XRT) of mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode with single boost dose – 2-2.5 Gy, total boost dose – 40 Gy; monitoring of intervals. Mastectomy was performed to patients from test group only if complete or partial response from tumor was received (136 radical surgeries). The courses of intra-arterial PCT were administered in continuous long infusion (4-6 hours) according to CMF, CAF or CAMF scheme. The control group consisted of 58 patients, among them 45 patients with HER/2-neu positive subtype and 13 patients with *basal like* subtype. At the first stage of treatment the patients in this group underwent to 4-6 cycles of systemic PCT due to CMF, CAF or CAMF schemes, preoperative course of XRT in small fractions on mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode, were performed with single boost doses – 2-2.5 Gy, total boost doses – 40 Gy, followed by mastectomy.

Results. The indices for total 3 years survival rate of patients in test group were 59.9% and 5 years survival rate – 43.1%. The indices for total 3 years and 5 years survival rate of patients in control group were significantly lower – 58.0% and 17.9%, accordingly.

Conclusions. The results after complex treatment of regional breast cancer, with unfavorable factors of prognosis of tumor growth, using the method of combined introduction of selective intra-arterial and intravenous poly-chemotherapy in internal mammary artery, in addition with radiological and hormonal therapy, exceed the results from standard programs of treatment of patients with regional forms of breast cancer with mastectomy and systemic chemotherapy.

Key words: breast cancer, regional advancement, regional poly-chemotherapy, intra-arterial introduction, internal mammary artery.

Introduction

The development of new methods of treatment of patients with breast cancer (BC) causes no doubts to anyone. Statistical data shows steady growth of BC sickness rate during recent 20 years without tendency of stabilization [1, 2]. Thus this pathology is on the first place among female population, with a proportion of 32%. The incidence of BC in Ukraine is 69.8 cases per 100,000 females (data from 2011), that is similar to countries in the European Union.

tranziția de la statutul inoperabil la starea, în care este posibil de efectuat intervenția chirurgicală radicală [4, 8]. O atenție sporită este acordată dezvoltării noilor metode de tratament a cancerului mamar avansat loco-regional, la paciente cu factori de prognostic nefavorabili [2, 7].

Material și metode

În studiu au fost înrolate 279 de paciente cu cancer mamar avansat loco-regional, cu factori nefavorabili de prognostic, aflat în stadiile $T_4N_{0-2}M_0$. Pacientele au fost tratate în Centrul Oncologic Regional din Donețk în perioada anilor 2000-2013. Toate pacientele au fost informate detaliat despre scopul studiului, despre programul de diagnostic și tratament și au semnat consimțământul informat. Grupurile de paciente au fost omogene din punctul de vedere al vîrstei și al comorbidităților. În cadrul examinării pacientelor din ambele grupuri la vizita primară, metastaze nu au fost depistate.

Cohorta a fost împărțită în două grupuri. Primul, grupul de bază, a inclus 221 de paciente, dintre care – 168 de paciente cu subtip HER/2-neu pozitiv și 53 de paciente – cu subtipuri biologice *basal-like*, diagnosticate prin metode imunocitochimice. Programul de tratament complex pentru aceste paciente a inclus: cateterizarea arterei mamare interne (prin artera epigastrică superioară) – metodă brevetată în Ucraina (brevet nr. 2938 din 01.07.2000) și Federația Rusă (brevet nr. 2169014 din 20.06.2001), prin care s-au realizat 2-3 cure de polichimioterapie (PCT) intra-arterială și intravenoasă, cu intervale de 21 de zile, urmată de evaluarea efectului; în continuare – radioterapia (XRT) glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic regional, cu doze unice de 2-2,5 Gy, doze totale de 40 Gy, urmată de evaluarea efectului. Mastectomia a fost efectuată pacientelor din grupul de bază doar dacă tumoarea a răspuns complet sau parțial la tratament (în total, efectuate 136 de operații radicale). Cursul de tratament intra-arterial a fost administrat în perfuzii de durată (4-6 ore), conform schemelor CMF, CAF sau CAMF. Luând în considerație probabilitatea dezvoltării complicațiilor locale la locul administrației a unor preparate chimioterapice (de ex., doxorubicina), jumătate din doză a fost administrată sistemic (intravenos).

Chimioterapia intra-arterială selectivă conform schemei CMF, a constat din:

- ciclofosfan: prima zi – 200 mg; zilele a patra și a șaptea – câte 150 mg;
- methotrexat: zilele a doua și a cincea – intra-arterial, câte 10 mg; ziua a opta – intravenos, 40 mg;
- fluoruracil: ziua a treia – 250 mg; zilele a șasea și a nouă – 180 mg/zi.

Chimioterapia intra-arterială selectivă, conform schemei CAF, a constat din:

- ciclofosfan: prima zi – 200 mg; zilele a patra și a șaptea – câte 150 mg;
- doxorubicină: zilele a doua și a cincea – intra-arterial, câte 5 mg; ziua a opta – intravenos, 40 mg;
- fluoruracil: ziua a treia – 250 mg; zilele a șasea și a nouă – 180 mg/zi.

Chimioterapia intra-arterială selectivă, conform schemei CAMF, a constat din:

The methodology on intra-arterial introduction of chemotherapeutic agents, developed at Donetsk Regional Antitumor Center, showed its undisputable contribution into development of modern oncology, through decrease of primary tumoral locus, transition from inoperable state into the state, in which it is possible to perform radical surgery to patients [4, 8]. Special attention is paid to development of new methods of treatment of BC patients (regional forms of disease) with unfavorable factors of prediction of tumor growth [2, 7].

Material and methods

The basis for this research was the data collected from 279 patients with regional forms of BC and unfavorable predictive factors, with stages $T_4N_{0-2}M_0$, who were treated at Donetsk Regional Antitumoral Center and University clinic of Odessa in 2000-2013. All patients were informed about the details of the study, diagnostics and treatment program and signed the written informed consent. The groups of women were homogeneous regarding age and comorbidities. During primary examinations of patients metastases were not found.

Two groups of patients were formed during this research. The first test group consisted of 221 patients, among which 168 patients with HER/2-neu positive subtype and 53 patients with *basal like* biological subtypes, diagnosed through immunocytochemical tests. The program for complex treatment of patients in this group included: catheterization of internal mammary artery through upper epigastric artery (method patented in Ukraine, patent certificate no. 2938 from 01.07.2000, and in Russian Federation patent certificate no. 2169014 from 20.06.2001), performed in two-three cycles for selective intra-arterial and intravenous polychemotherapy (PCT) with interval of 21 days; evaluation of effect; X-ray therapy (XRT) of mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode with single boost dose – 2-2.5 Gy, total boost dose – 40 Gy; monitoring of results. Mastectomy was performed to patients from test group only if complete or partial response from tumor was received (a total number of 136 radical surgeries were performed). The courses of intra-arterial PCT were administered in continuous long infusion (4-6 hours) according to CMF, CAF or CAMF scheme. Taking into consideration the probability of development of local complications at the site of administration of some chemotherapeutic agents (most often – doxorubicin), a half dose of the drug was introduced systematically.

The infusion of chemotherapeutic agents of selective intra-arterial administration according to CMF scheme was made the following way:

- cyclophosphane: first day – 200 mg/day; fourth, seventh day – 150 mg/day;
- methotrexate: second, fifth day – intra-arterial administration – 10 mg/day; eighth day intravenously – 40 mg;
- fluorouracil: third day – 250 mg/day; sixth, ninth day – 180 mg/day.

Selective intra-arterial poly-chemotherapy according to the CAF scheme was the following:

- cyclophosphane: first day – 200 mg/day; fourth, seventh day – 150 mg/day;

- ciclofosfan: prima zi – 200 mg; zilele a patra și a șaptea – câte 150 mg;
- methotrexat: zilele a doua și a cincea – intra-arterial, câte 10 mg;
- doxorubicină: ziua a nouă – intravenos, 80 mg;
- fluoruracil: ziua a treia – 250 mg; zilele a șasea și a nouă – 180 mg/zi.

Dozele totale per cură au corespuns criteriilor BSA (l. engl. *Breast Screen Aotearoa*).

Numărul curelor de PCT a fost stabilit în baza evaluării eficacității tratamentului, statutului de performanță a pacientei, rata manifestărilor complicațiilor locale și sistemic. În medie, pacientele au beneficiat de 2-3 cure pentru a atinge un efect în mod neo-adjuvant. În absența efectului, 1-2 cure de antracicline au fost incluse în schema PCT [3, 4, 5].

Grupul de control a inclus 58 de paciente, dintre care 45 – diagnosticate cu subtip HER/2-neu și 13 – cu subtip *basal-like*. La prima etapă a tratamentului, pacientele din acest grup au urmat 4-6 cure de PCT (conform schemelor CMF, CAF sau CAMF), cursuri preoperatorii de XRT, cu fracții mici asupra glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic, în mod static, cu doză unică de 2-2,5 Gy, doză totală 40 Gy, urmate de mastectomie. Ulterior, pacientele au fost examineate în consiliu pentru deciderea tacticii speciale de tratament.

La pacientele din grupul de bază (PCT intra-arterială), au prevalat următoarele forme histologice (constatare din material morfolologic, prelevat în timpul intervenției):

- carcinom infiltrativ de grad 3 – 32/136 (23,5%);
- carcinom infiltrativ de grad 2 – 23/136 (16,9%);
- cancer invaziv hematogen – 18/136 (13,2%) din cazurile observate.

Pacientelor cu tumori hormon-dependent, de vîrstă premenopauzală, le-a fost efectuată și salpingo-ovarectomie bilaterală, iar postoperatoriu li s-a administrat agonisti de liberine. O terapie hormonală conservativă, corespunzătoare rezultatelor examinării imunohistochimice, a fost prescrisă pacientelor în vîrstă postmenopauzală.

În grupul de control (PCT sistemică), au prevalat următoarele forme histologice:

- carcinom infiltrativ de grad 3 – 10 (27,0%);
- carcinom infiltrativ de grad 2 – 15 (40,5%);
- cancer invaziv prin flux sanguin – 5 (13,5%) din cazurile observate.

Între grupurile de paciente, nu au fost identificate diferențe statistic semnificative referitor la formele histologice ale tumorilor ($p=0,87$).

Toate pacientele au beneficiat de radioterapie, care a fost efectuată cu instalațiile „Rokus” (JSC „Rawenstvo”, Sankt Petersburg, Russia) și „Agat” (JSK „NIITFA”, Saransk, Russia) în doze fractionate, clasice.

Ablatia chirurgicală sau medicamentoasă a fost efectuată pacientelor cu funcție menstruală păstrată și cu tumori receptive la hormoni steroizi, după care, li s-a prescris tratament cu antiestrogeni pentru o perioadă de 2-3 ani, urmat de tratament cu inhibitori de aromatază, pentru o perioadă de 5 ani. Antiestrogenii și inhibitorii de aromatază au fost prescriși tu-

- doxorubicin: second, fifth day – intra-arterial administration – 5 mg/day; eighth day intravenously – 40 mg;
- fluorouracil: third day – 250 mg/day; sixth, ninth day – 180 mg/day.

Selective intra-arterial poly-chemotherapy according to the CAMF scheme was the following:

- cyclophosphane: first day – 200 mg/day; fourth, seventh day – 150 mg/day – intra-arterial administration;
- methotrexate: second, fifth, eighth day – intra-arterial administration – 10 mg/day;
- doxorubicin: ninth day intravenously – 80 mg;
- fluorouracil: third day – 250 mg/day; sixth, ninth day – intra-arterial administration – 180 mg/day.

The total course doses of chemotherapeutic agents match BSA (*Breast Screen Aotearoa*) criteria.

The number of PCT cycles was defined, based on evaluation of efficiency of treatment, performance status of patients, presence and manifestation rate of local and systemic complications. In average, the patients received 2-3 cycles to reach effect in neoadjuvant mode. Anthracyclines (1-2 cycles) were included into PCT scheme in absence of effect [3, 4, 5].

The control group consisted of 58 patients, among them 45 patients with HER/2-neu positive subtype and 13 patients with *basal like* subtype. At the first stage of treatment the patients in this group underwent to 4-6 cycles of systemic PCT according to CMF, CAF or CAMF schemes, preoperative course of XRT in small fractions on mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode, were performed with single boost doses – 2-2.5 Gy, total boost doses – 40 Gy, followed by mastectomy. Later the council of physicians examined the patients in order to solve the question about further special treatment.

The tumors of the following morphological structure prevailed after histological examination of surgical tissue in test group of patients:

- infiltrative carcinoma of the 3rd tumor grade – 32/136 (23.5%);
- infiltrative carcinoma of the 2nd tumor grade – 23/136 (16.9%);
- flow invasive cancer – 18/136 (13.2%) of observations.

Bilateral salpingo-oophorectomy was performed in patients in pre-menopause with hormone-dependent tumors, latter agonists of releasing-hormones were prescribed. Adequate conservative hormonal therapy was prescribed to patients in post-menopause according to immunohistochemical data.

The tumors in control group had the following morphological forms:

- infiltrative carcinoma of the 3rd tumor grade – 10 (27.0%);
- infiltrative carcinoma of the 2nd tumor grade – 15 (40.5%);
- flow invasive cancer – 5 (13.5%) of observations.

No statistically significant differences in the frequency of occurrence of different morphological variants between patients in control and test group were found ($p=0.87$).

All patients benefited of X-ray therapy, which was held at units of radiological division in Donetsk Regional Antitumoral Center. The X-ray treatment of primary site and regional areas

turor pacientelor în perioada post-menopauză, la care statutul hormonal al tumorii era pozitiv sau nu era cunoscut. Terapia hormonală nu a fost indicată în cazul în care tumoarea nu avea receptori pentru steroizi.

Evaluarea rezultatelor tratamentului aplicat a fost monitorizat la fiecare 6 luni după finalizarea polichimioterapiei neo-adjuvante. Pentru evaluarea obiectivă a efectului polichimioterapiei, au fost utilizate criterii stabilite de Comitetul de Experți al OMS. Dimensiunile liniare ale tumorii și metastazelor au fost măsurate cu ajutorul elipsografului, cu o precizie de 0,1 mm. Au fost utilizate deriveate a 2 dimensiuni maximale perpendiculare. În toate observațiile, tumorile au fost apreciate ca fiind măsurabile. Au fost apreciate cele mai mari dimensiuni tumorale, suma dimensiunilor până la tratament a fost luată drept referință.

Investigațiile instrumentale au fost efectuate în același centru medical (Centrul Oncologic Regional din Donețk), respectând principiile de succesiune (același utilaj, aceeași specialiști implicați).

Pentru evaluarea eficienței terapiei tumorilor solide, a fost utilizat scorul RECIST (Criteriile de Evaluare a Răspunsului la Tumorile Solide; I. engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Criteriile de eficiență a tratamentului, conform scorului RECIST, sunt:

- răspuns complet – dispariția a tuturor focarelor în cel puțin 4 săptămâni;
- efect parțial – micșorarea focarelor cu 30% sau mai mult;
- progresie – creșterea dimensiunilor cu 20%, comparativ cu ultima măsurare sau apariția noilor focare;
- stabilizare – fără dinamică suficientă pentru a putea evalua un efect de regresie sau de progresie.

Evoluția clinică a bolii și rezultatele la distanță ale tratamentului au fost evaluate după următorii parametri:

- durata de viață fără recurențe și fără metastaze noi;
- frecvența metastazelor limfogene și hematogene;
- rata corectată a supraviețuirii la 5 ani.

Indicatorii sus-numiți au fost calculați cumulativ, pentru întreg lotul de paciente și pentru fiecare grup în parte, în funcție de protocolul de tratament efectuat.

Toate pacientele, la care s-a constatat progresarea maladii, au beneficiat, ulterior, de tratament paliativ.

Rezultate

Din totalul celor 136 de paciente operate, la cele investigate, frecvența gradului de patomorfism al tumorilor a fost următoarea: în lotul de bază (PCT intra-arterială + intravenoasă): gradul 1 – 4 (5,9%); gradul 2 – 9 (13,2%), gradul 3 – 24 (35,2%) și gradul 4 – 28 (41,2%) de paciente. În lotul de control (doar PCT intravenoasă), au fost operate 37 de paciente. Respectiv, gradul 1 de patomorfism s-a înregistrat la 1 (16,7%); gradul 2 – 1 (16,7%), gradul 3 – 3 (49,9%) și gradul 4 – 1 (16,7%) de paciente (Figura 1).

Rezultatele precoce

Rezultatele la termen scurt al tratamentelor, cuantificate prin prisma criteriilor RECIST, sunt prezentate în Tabelul 1.

was made with gamma-beam teletherapy units "Rokus" (JSC "Rawenstvo", St. Petersburg, Russia) and "Agat" (JSC "NIITFA" Saransk, Russia) in modes of classical fractionated doses.

Surgical or chemical ablation was made to patients with preserved menstrual function and available steroid receptors in tumors, later, antiestrogenic agents were prescribed during 2-3 years with further intake of aromatase inhibitors up to 5 years. Antiestrogens or aromatase inhibitors were prescribed to all patients in post-menopause, in which hormonal status of tumor has not been studied, or the hormonal status of tumor was positive. The hormonal therapy was not held if the receptors of steroid hormones were absent.

The effect evaluation of the performed treatment was carried out during each 6 months after the completing the neoadjuvant polychemotherapy. Well-known criteria established by WHO Committee of Experts were traditionally used to assess the objective effect of chemotherapy. The linear sizes of the tumor and metastases were measured with an ellipsograph, with an accuracy of 0.1mm. We used the evaluation of tumor sizes and metastases as a derivative from two largest perpendicular sizes. In all observations, the tumors were measurable. The largest size for tumors was defined, the sum of sizes before treatment was considered reference size.

Instrumental examinations were held in one medical establishment (DRAC), following succession principles (using the same equipment and involving the same specialists).

The methodology of evaluation of therapy efficiency in solid tumors according the RECIST scale (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) was applied during work. Efficiency criteria by RECIST scale:

- complete response – disappearance of all damage centers in not less than 4 weeks;
- partial effect – decrease of damage centers by 30% and more;
- progression – increase in the last sum of damage centers by 20%, registered during observation, or appearance of new damage centers;
- stabilization – no decrease, sufficient to evaluate the partial effect, or increase, which can be evaluated as progression.

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

- life duration without recurrences and new metastases;
- frequency of lymphogenic and hematogenic metastasing;
- corrected five-year survival rate.

The above mentioned indices were cumulatively calculated both within all studied contingent of patients and individually, in control and test groups, depending on performed type of specialized treatment.

All patients that were diagnosed with progression of the disease benefited from palliative treatment.

Results

Out of 136 patients that underwent surgery, the frequency of different levels of pathomorphism was the following: in the study group (PCT intra-arterial and intravenous): 1st de-

Concluziile referitoare la răspunsul la tratament au fost efectuate prin măsurarea dimensiunii tumorii primare în axul frontal și lateral, în baza mamografiei.

Rezultatele tardive

După tratamentul efectuat, următoarele forme de evoluție ale bolii au fost observate la pacientele din grupul de bază: progresia bolii la 35 de paciente (15,8%), dintre care la 10 (4,5%) paciente s-au depistat leziuni metastatici ale oaselor. Metastaze pulmonare au fost depistate la 7 (3,2%) paciente peste 14 luni. Leziuni metastatici ale ficatului au fost depistate la 4 (1,8%) paciente după 13 luni. Pleurită metastatică a fost depistată la 4 (1,8%) paciente după 12 luni, le-

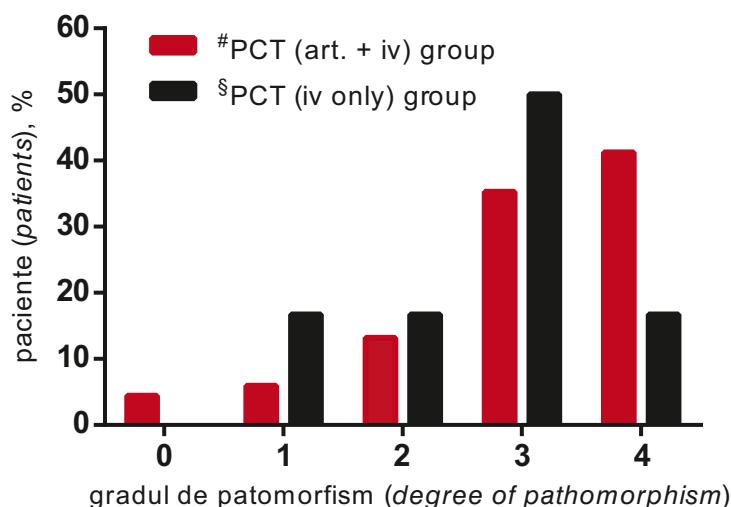


Fig. 1 Repartizarea pacientelor pe loturi în funcție de gradul de patomorfism al tumorii.

Notă: # – paciente care au beneficiat de polichimioterapie intra-arterială, combinată cu polichimioterapie intravenoasă; § – paciente care au beneficiat de polichimioterapie intravenoasă.

Fig. 1 Patients repartition in groups according to tumor pathomorphism degree.

Note: # – patients that benefited from intra-arterial poly-chemotherapy, combined with intravenous poly-chemotherapy; § – patients that benefited from intravenous poly-chemotherapy.

Tabelul 1

Răspunsul la tratament (rezultate la termen scurt), cuantificat prin prisma criteriilor RECIST

	Grupul de bază (n=136)	Grupul de control (n=37)
Compleț	11 (8,1%)	2 (5,4%)
Parțial	107 (78,7%)	18 (48,7%)
Stabilizare	17 (12,5%)	15 (40,5%)
Progresie	1 (0,7%)	2 (5,4%)

Notă: p=0,02 între grupuri.

ziuni metastatici ale creierului au fost depistate la 2 (0,9%) paciente, în medie, peste 8 luni. Metastaze intradermale au fost depistate la 2 (0,9%) paciente peste 7 luni, în medie. Continuarea creșterii tumorale a fost depistată la 1 pacientă (0,5%) peste 20 de luni. Leziuni metastatici ale ganglionilor limfatici supraclaviculares au fost depistate la 1 pacientă (0,5%) după 3 luni. Metastaze în zona axilară au fost depistate la 3 paciente (1,4%) după 15 luni de la finalizarea tratamentului. Metastaze în mușchiul pectoral mare au fost depistate la 1 pacientă (0,5%), peste 12 luni de la finalizarea chimioterapiei și tratamentului chirurgical.

În grupul de control, au fost obținute următoarele rezultate în urma observațiilor dinamice: la 13 (22,4%) paciente s-a constatat progresarea bolii; la 2 (3,5%) – s-au depistat metastaze pleuritice peste 15 luni, în medie. Metastaze oso-

are – 4 (5,9%); 2nd degree – 9 (13,2%); 3rd degree – 24 (35,2%) and 4th degree – 28 (41,2%) patients. In the control group (only intravenous PCT), 37 patients underwent surgery. Respectively, the following degrees of pathomorphism were registered: 1st degree – 1 (16.7%); 2nd degree – 1 (16.7%); 3rd degree – 3 (49.9%); and 4th degree – 1 (16.7%) patients (Figure 1).

Short term results

Short term results, quantified through RECIST criteria, are presented in Table 1. Conclusions regarding the response to the treatment have been made by measuring the tumor in its frontal and lateral axis, based on mammography.

Tabelul 1

Treatment response (short term results), quantified through RECIST criteria

	Study group (n=136)	Control group (n=37)
Complete	11 (8.1%)	2 (5.4%)
Partial	107 (78.7%)	18 (48.7%)
Stabilization	17 (12.5%)	15 (40.5%)
Progression	1 (0.7%)	2 (5.4%)

Note: p=0.02 between groups.

Long term results

The following forms of evolution of the disease after the performed treatment were found during observation of the patients from test group: progress of the disease – in 35 (15.8%) observations, among them metastatic lesions of bones were found in 10 (4.5%) patients. Metastases in the lungs were found in 7 patients (3.2%) in 14 months. Metastatic lesions of the liver were diagnosed in 4 patients (1.8%) after 13 months. Metastatic pleuritis – in 4 patients (1.8%) after 12 months; lesion of the brain – in 2 patients (0.9%) in average after 7 months. Intradermal metastases were found in 2 patients (0.9%), the average time interval was 7 months. Continued tumor growth was found in 1 patient (0.5%) after 20 months. Metastatic lesion of supraclavicular lymph nodes was found in 1 patient (0.9%) after 3 months. Metastases in the axillary area were found in 3 patients (1.4%) after 15 months after

se au fost depistate la 4 (6,9%) paciente după 20 de luni de supraveghere; metastaze în ficat au fost depistate la 1 (1,7%) pacientă, în medie, peste 2 ani; metastaze intradermale au fost depistate la 3 paciente (5,2%), în medie peste 14 luni. Continuarea creșterii tumorale a fost depistată la 2 (3,5%) paciente, în medie, peste 12 luni; metastaze în creier – depistate la 1 (1,7%) pacientă, după 16 luni de la finalizarea tratamentului.

După evaluarea tuturor cazurilor de progresare a bolii la nivelul tumorii primare (inciziei) s-au obținut următoarele rezultate: durata medie de metastazare în grupul de control a constituit 12 luni, iar în grupul de bază – 20 de luni.

Durata medie de supraviețuire a pacientelor în grupul de bază a fost de $3,4 \pm 0,2$ ani vs. $1,8 \pm 0,4$ ani, în lotul de referință, iar rata de supraviețuire la 5 ani a fost semnificativ mai mare la pacientele din grupul de bază (Figura 2).

Discuții

Cancerul de sân se află pe primul loc în morbiditatea oncologică feminină. Incidența cancerului mamar în Ucraina este de 69,8 de cazuri la 100.000 de femei pe an (date din 2011), ceea ce este, practic, de două ori mai mică decât cea raportată de Marea Britanie (125 de cazuri la 100.000 de femei pe an). Cu toate că rata de supraviețuire este de aproape 100% în cazul depistării cancerului în stadiul I, către stadiul III-IV rata supraviețuirii scade dramatic. Perfeccionarea metodelor vechi de tratament și inventarea altor noi este întotdeauna o actualitate stringentă.

În această ordine de idei, studiul nostru a demonstrat că pacientele care sunt responsive la tratament conform criteriilor RECIST, supraviețuiesc mai mult după efectuarea polichimioterapiei selective intra-arteriale. Metoda propusă de noi, de polichimioterapie selectivă intra-arterială (a. mamară internă), asociată la polichimioterapia intravenoasă, oferă o șansă de supraviețuire la 5 ani semnificativ mai înaltă pentru pacientele cu cancer mamar regional avansat, cu factori de risc negativi pentru creșterea tumorala. Astfel, rezultatele obținute la acest contingent de paciente (rată de supraviețuire la 3 ani – de 59,9% și la 5 ani – de 43,1%), tratate intra-arterial, depășește datele statistice ale autorilor naționali și internaționali.

completing the treatment. Metastasis in the greater pectoral muscle – in 1 patient (0.5%) in 12 months after completing the treatment.

The following results were received from patients in control group during dynamic observation: 13 patients (22.4%) had progress of the diseases. Two patients (3.5%) had metastatic pleuritis, hereby the average time interval was 15 months. Metastases in the bones were found in 4 patients (6.9%) after 20 months. Metastases in the liver were found in 1 patient (1.7%) in average after 2 years, intradermal metastases – in 3 patients (5.2%) with average time interval of 14 months. Continued tumor growth was found in 2 patients (3.5%) in average after 12 months, metastases to the brain – in 1 patient (1.7%) after 16 months since completing the treatment.

After the evaluation of all cases of disease progression at the site of primary tumor (incision site), the following data was obtained: the average metastasing period in control group was 12 months; while the average period in the test group was 20 months.

The average survival rate for patients in test group was 3.4 ± 0.2 years and for patients in control group – 1.8 ± 0.4 years; 5 years survival rate was significantly higher in patients from the test group (Figure 2).

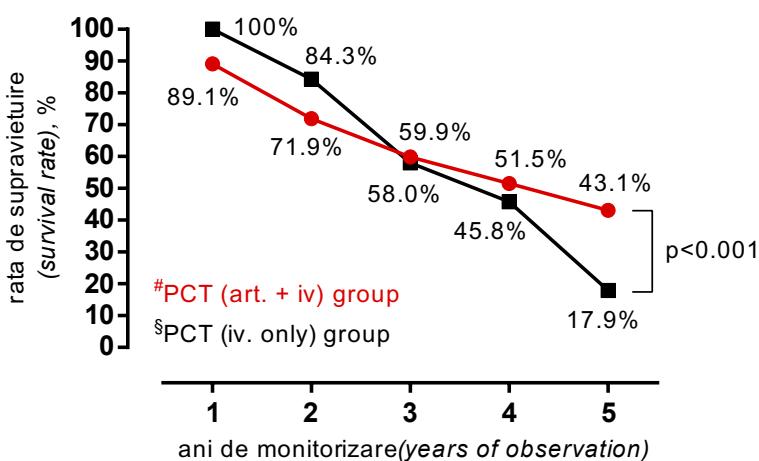


Fig. 2 Rata de supraviețuire în funcție de tratamentul aplicat.

Notă: # – paciente care au beneficiat de polichimioterapie intra-arterială, combinată cu polichimioterapie intravenoasă; § – paciente care au beneficiat de polichimioterapie intravenoasă. Statistica: Log rank test cu corecția Yates.

Fig. 2 Survival rate depending on the applied treatment.

Note: # – patients that benefited of intra-arterial poly-chemotherapy, combined with intravenous poly-chemotherapy; § – patients that benefited of intravenous poly-chemotherapy. Statistics: Log-rank test with Yates correction.

Discussion

Breast cancer is situated on the first place of female oncological morbidity. The incidence of breast cancer in Ukraine is 69.8

cases per 100.000 of female population per year (data from 2011), which is almost twice as data from Great Britain (125 cases per 100.000 females per year). Although survival rate is almost 100% in its detection in stages I, stages III-IV has a dramatic decrease in survival rates. Updating old treatment options and inventing new ones is always a stringent matter.

It was determined that the patients, who have complete or partial effect of treatment according the RECIST scale, live longer after performance of selective intra-arterial polychemotherapy. The method proposed by us, consists of intra-arterial poly-chemotherapy (internal mammary artery), associated with intravenous poly-chemotherapy, and offers a 5 year survival rate significantly higher for patients with advanced regional breast cancer with negative risk factors for tumor growth. Thus, data obtained from this type of patients (3 years survival rate – 59.9%, 5 years survival rate – 43.1%), treated

Concluzii

Polichimioterapia regională, administrată combinat, intra-arterial și intravenos, în cadrul tratamentului complex (XRT, PCT, hormonoterapie, la indicații – mastectomie) al cancerului mamar avansat loco-regional, cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorala, a avut o rată de supraviețuire semnificativ mai înaltă la 3 și la 5 ani, comparativ cu programele tradiționale de tratament (polichimioterapie sistemică și mastectomie).

Tinând cont de rezultatele obținute, autorii recomandă în cazul pacientelor cu cancer mamar regional avansat, cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorala, și administrarea intra-arterială (prin a. mamară internă) a prepara- telor chimioterapeutice, pe lângă administrarea lor intrave- noasă.

Conflict de interes

Autorii declară lipsa oricărora conflicte financiare sau non-financiare.

Contribuția autorilor

IS, VD au conceput și au elaborat design-ului studiului, au colectat datele clinice și au contribuit la scrierea manuscrisului. OB a executat analiza statistică. OL și OZ au adus o contribuție intelectuală semnificativă în realizarea studiului și a scrisorii articolului. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de toți autorii.

Referințe / references

1. Aksel Ye. M. Malignant growths of mammary gland: state of cancer care, sickness and morbidity rates. *Breast care*, 2006; 1: 9-13.
2. Cancer in Ukraine, 2010-2011. Sickness rate, morbidity rate, performance indices for oncologic service. Shalimov S.O. (ed.). *Bulletin of national cancer register of Ukraine*. Kyiv, 2012; 13: 51.
3. Sedakov I. Ye. Morphological criteria for diagnostics, evaluation of efficiency and prognosis at combined treatment of regional primary inoperable breast cancer. *Ukrainian medical almanac*, 2004; 7 (3): 133-137.
4. Sedakov I. Ye. Selective intra-arterial polychemotherapy in complex treatment of primary inoperable breast cancer: abstract from thesis by Doctor of Medicine. Specialty 14.01.07 – Oncology. Donetsk, 2004; 42 p.
5. Bondar G. V., Sedakov I. Ye., Shlopov V. G. Primary inoperable breast cancer. Donetsk, Kashtan editions, 2005; 348 p.
6. Garin A. M. Principles and possibilities for modern hormonal treatment of tumors. Garin L. P. (ed.). Moskow, 2000; 207 p.
7. Semikoz N. G., Sedakov I. Ye., Trukhin D. V., Aleksandrov A. I., Bologan G. V., Khlopushin Ye. Yu. Tactics in treatment of patients with regional breast cancer. *Zaporozhe medical journal*, 2004; 3: 115-117.
8. Sedakov I. Ye. Regional primary inoperable breast cancer: pathomorphological evaluation of efficiency in combined treatment. *Medical social problems of family*, 2003; 8 (4): 55-61.
9. Miller W. Endocrine therapy in breast cancer. Miller W., Ingle J. (eds.). New York, 2002; 378 p.
10. Merrick H., Hager E., Dobelbower R. Intra-operative 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.

by intra-arterial administration, exceed statistical data of na- tional and international authors.

Conclusions

The results after complex treatment of regional breast cancer, with unfavorable factors of prognosis of tumor growth, using the method of combined introduction of selective intra-arterial and intravenous poly-chemotherapy in internal mammary artery, in addition with radiological and hormonal therapy, exceed the results of 3 and 5 years survival rates from standard programs of treatment (mastectomy and systemic chemotherapy).

Taking in considerations the obtained results, the authors recommend intra-arterial administration (through internal mammary artery) of poly-chemotherapy besides intravenous administration in patients with advanced regional breast cancer with negative prognostic factors for tumor growth.

Conflict of interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interest.

Authors' contribution

IS, VD conceived the study and participated in drafting of the research design, clinical data collection and contributed to writing the manuscript. OB performed statistical analysis. OL and OZ brought a significant intellectual contribution in performing the study and writing the manuscript. Final manuscript was read and approved by all authors.