

УДК 618.19–006.6–085.28

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. О. Хоров

Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье приведены результаты применения неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) по схеме CAF у больных раком молочной железы II–III стадии. Общий объективный ответ резорбции первичного очага и метастатических лимфоузлов на фоне НПХТ составил 59,1% и не зависел от размеров опухоли. Показана эффективность применения этого метода как компонента комплексного лечения больных с местнораспространенными формами рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, результаты, осложнения.

The article presents the results of neoadjuvant polychemotherapy according to CAF scheme in patients with breast cancer stage II-III. The overall objective response of resorption of the primary tumor and metastatic lymph nodes at neoadjuvant polychemotherapy was 59.1% and independent of tumor size. The efficiency of this method as a component of complex treatment of patients with locally advanced breast cancer is shown.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, results, complications.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. Более 1 миллиона новых случаев РМЖ регистрируется в мире ежегодно и более полу-миллиона больных каждый год погибают от него [13, 25]. Так, в Республике Беларусь за 2008 год РМЖ составил порядка 18% в структуре онкологических заболеваний и было выявлено около 3500 новых случаев РМЖ [3].

Однако в настоящее время, несмотря на высокую заболеваемость, возросший уровень диагностики ранних форм РМЖ и совершенствование лечебной тактики способствовали достоверному увеличению у данной категории пациенток продолжительности жизни и улучшению ее качества [4].

Взгляд на течение РМЖ изменился со времени W. Holsted, который стал рассматривать РМЖ как локо-регионарный процесс и отводить главную позицию в лечении оперативному вмешательству. Вместе с тем, внедрение расширенных и сверхрасширенных мастэктомий при местно-распространенном РМЖ несколько не улучшило результатов лечения в связи с тем, что у таких больных в короткие сроки после операции выявлялись отдаленные метастазы [6].

Изучение с конца 60-х годов прошлого века молекулярных механизмов канцерогенеза существенно изменило понимание опухолевого процесса в молочной железе, чему в немалой степени способствовали результаты исследований E. Fisher (1985) [15]. По его данным, более 60% больных РМЖ уже к началу первичного лечения имеют либо клинические метастазы (регионарные или отдаленные), либо доклинические микрометастазы. Данный факт позволил автору сформировать концепцию о первично-системном характере течения РМЖ, который на этапе клинической манифестации является генерализованным заболеванием даже при единичных регионарных метастазах. Действительно, по данным литературы, у 20-30% женщин с непораженными (N0) регионарными лимфоузлами метастазы РМЖ развиваются в пределах 10 лет [10].

По мнению E. Fisher, мастэктомия с регионарной лимфодиссекцией имеет не столько лечебное, сколько диагностическое значение для оценки степени распространенности опухоли и выделения групп больных с повышенным риском рецидива заболевания для последующего системного лечения. Автор считает, что максимальное удаление пораженной раком ткани в конечном счете не оказывает влияния на последующее течение заболевания, за исключением тех редких случаев, когда оно является локализованным.

Теория биологической системной модели РМЖ Б. Фишера определила современный комплексный подход к лечению его резектабельных форм, включающий, помимо местного (операция и лучевое лечение), дополнительное воздействие на опухолевый процесс в виде системной терапии (химио-, и гормонотерапии). Именно использование лекарственной терапии позволило принципиально изменить конечные результаты лечения и улучшить, прежде всего, показатели безрецидивной выживаемости пациентов.

С 70-х годов XX века проводятся широкомасштабные исследовательские программы по изучению адъювантного (послеоперационного) лечения с целью выявления наиболее эффективных и безопасных схем полихимиотерапии (ПХТ), выбора показаний к ней, продолжительности лечения и т.д. Химиотерапия, как системный метод воздействия на организм, имеет преимущество перед локальными. На сегодняшний день многочисленными рандомизированными исследованиями доказано, что адъювантная химиотерапия улучшает результаты лечения больных РМЖ, достоверно увеличивает их безрецидивную выживаемость и несколько улучшает показатели 5-летней выживаемости [12, 9, 17]. В настоящее время активно обсуждаются возможности адъювантной ПХТ в лечении ранних (I–II) стадий РМЖ, что связано с чрезвычайной вариабельностью клинического течения опухолевого процесса – от агрессивного до относительно индолентного.

В то же время известно, что существует группа больных РМЖ, результативность лечения которых, несмотря

на использование высокоэффективных алгоритмов терапии, остается невысокой. Это может быть связано с изначальной биологической агрессивностью опухолевого процесса и необходимостью интенсификации лечебной тактики уже в начале первичной терапии. Было высказано предположение, что в решении подобной задачи было бы весьма эффективно использование ПХТ в неoadьювантном (до операции) режиме.

Неoadьювантная химиотерапия РМЖ предполагает использование лекарственных препаратов в лечении локальных форм рака перед операцией. Первые попытки включить неoadьювантную химиотерапию в алгоритм лечения больных местно-распространенным РМЖ были предприняты в 70-е годы XX века [16, 26]. Результаты применения этого вида лечения были расценены как перспективные. Более того, в последние годы неoadьювантную ПХТ уже используют и при ранних стадиях РМЖ [23, 11, 20, 6].

По данным литературы [16, 26, 24, 21, 8], неoadьювантная ПХТ позволяет уменьшить массу опухоли, что создает условия для выполнения органосохранных операций и увеличивает число пациенток, у которых впоследствии не было выявлено метастазов в подмышечных лимфоузлах. Помимо этого, неoadьювантная ПХТ позволяет оценить по лечебному патоморфозу потенциальный ответ опухоли на применяемые препараты, и, при необходимости, внести коррективы в последующую адьювантную ПХТ. Данный метод рассматривается как модель применения нового подхода к лечению, который позволяет определить прогноз дальнейшего клинического течения и исход заболевания. При проведении неoadьювантной ПХТ больные РМЖ получают первичное, новое лечение. Оценка же результатов его проводится за короткий срок – несколько месяцев. По данным В.П. Лятягиной и соавт., предоперационное лекарственное лечение РМЖ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ позитивно изменяет биологические характеристики опухоли (количество клеток в фазах $G_0/1$, S, индекс пролиферации) [6].

Как доказано исследователями МАИР из Лиона, из опухоли весом 1 г за сутки в кровеносное русло поступает около 1 миллиона опухолевых клеток, а во время операции происходит десятикратное увеличение их выброса. Очевидно, что для уменьшения риска метастазирования необходимо девитализировать эти клетки или хотя бы подавить их активность или уменьшить их метастатический потенциал, что может быть достигнуто неoadьювантной терапией. Главное же ее преимущество заключается в раннем начале системного воздействия на возможные субклинические метастазы. Важно, что неoadьювантная ПХТ не приводит к росту числа послеоперационных осложнений [14, 19].

О целесообразности применения неoadьювантной терапии высказывается и противоположная точка зрения. При этом указывается на высокую стоимость современных химиопрепаратов, длительность лечения, что задерживает срок оперативного лечения и оставшиеся толерантные к химиопрепаратам опухолевые клетки будут продолжать размножаться и метастазировать [2]. Однако литературные данные продемонстрировали, что 3-4-месячное дооперационное лечение может быть назначено без риска для эффективного местно-регионар-

ного контроля за опухолью и долгосрочной выживаемости [1, 22, 24]. Более того, в настоящее время проводится несколько крупных рандомизированных исследований по оценке неoadьювантной химиотерапии и при ранних стадиях РМЖ [18].

Самыми распространенными, надежными и доступными схемами неoadьювантной ПХТ РМЖ являются содержащие антрациклины, чаще всего применяется схема CAF (циклофосфамид, 5-фторурацил и доксорубин) [5].

Материалы и методы

Исследование проведено с 2009 по 2010 год на базе областного онкологического диспансера г. Гродно и в настоящее исследование включены 22 пациентки первичным РМЖ стадий T2-4N0-3M0 в пре- и постменопаузе: с 30 до 50 лет было 11 пациенток (50%) и с 50 до 70 лет – также 11 (50%). Средний возраст 50 лет. Размеры опухоли и регионарных метастазов оценивались после клинического осмотра, маммографии или ультразвукового исследования. Опухоль в левой железе была у 9 (40,9%) пациенток. Из них в верхне/наружном квадранте у 5 (55,6%), нижне/наружном – у 3 (33,3%) и центральное расположение – у 1 (11,1%). У 13 (59,1%) пациенток опухоль выявлена в правой железе: верхнее/наружный квадрант – 6 случаев (46,1%), центральное расположение – 3 (23,1%), граница верхних – 2 (15,4%) и нижних квадрантов – 2 (15,4%). Размер опухоли соответствовал категории T2 у 11 пациенток (50%), T3 – у 6 (27,3%) и T4 – у 5 (22,7%).

Началу ПХТ предшествовала цитологическая верификация рака в тонкоигольных пунктатах из опухоли железы и метастазов в регионарных (подмышечных) лимфоузлах. Затем для гистологической верификации диагноза, определения гормонального статуса и уровня Her-2/neu выполнялась трепанобиопсия опухоли биопсийным пистолетом «Fust gun» с иглами 14-го калибра.

Все больные имели документально подтвержденную адекватную костномозговую функцию (лейкоциты $> 3,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100,0 \times 10^9/\text{л}$ и гемоглобин $> 110 \text{ г/л}$), почечную функцию (креатинин $< 120 \text{ мкмоль/л}$) и печеночную функцию (билирубин $< 25 \text{ мкмоль/л}$, АСТ и АЛТ $< 40 \text{ Ед/л}$).

Оценка распространенности РМЖ производилась согласно стандартам диагностики и включала ультразвуковое исследование печени и почек и рентгенографию органов грудной клетки. Скintiграфия костей скелета выполнялась только при подозрении на наличие костных метастазов. Критериями исключения из исследования являлись пациентки с выявленными отдаленными метастазами, неконтролируемыми заболеваниями сердца, наличием других злокачественных опухолей и общим состоянием ниже 70% индекса Карновского.

В соответствии со стандартами пациенткам в 1 день последовательно внутривенно вводили (схема CAF) циклофосфан 500 мг/м^2 , доксорубин 50 мг/м^2 , фторурацил 500 мг/м^2 . Интервал между курсами 3 недели. Количество курсов зависело от эффективности ПХТ и составило от 2 до 4 (в среднем 3). Эффект от ПХТ оценивали перед операцией, спустя 3 недели после окончания последнего курса.

Всем пациенткам через 3 недели после окончания последнего курса ПХТ была выполнена мастэктомия по

Маддену с обязательной трехуровневой лимфодиссекцией.

Патоморфологическое исследование макропрепарата включало оценку размеров опухоли, ее гистотип и степень дифференцировки, количество, уровни и размер лимфоузлов и наличие в них метастазов. Выполнялись иммуногистохимические исследования опухоли: рецепторы эстрогенов выявляли непрямой иммунопероксидазной реакцией, прогестерона – моноклональными антителами («ДАКО»), Her-2/neu-рецепторы – двухступенчатым иммунопероксидажным методом с моноклональными антителами «ДАКО» (клон c-erbB-2). Для визуализации и оценки результатов гистохимических реакций по 3-балльной шкале использовалась система En-VISION с диамин-бензидином.

Для оценки эффективности лекарственной терапии на опухоль (лекарственный патоморфоз) использованы критерии RECIST и ВОЗ. Для этого определяли размеры опухоли в динамике (до начала лечения и перед операцией) пальпаторно при помощи специальной линейки, а также по данным УЗИ и/или маммографии. У части пациенток (при центральной или медиальной локализации опухоли) применяли компьютерную томографию (МСКТ). Непосредственный (объективный) эффект ПХТ на опухоль мог соответствовать следующим категориям: полный ответ (регресс) – 100% исчезновение опухоли; частичный ответ – уменьшение размеров на 50% и более; стабилизация – уменьшение размеров менее чем на 50%; прогрессирование – увеличение размеров опухоли более чем на 25%. Кроме того, определяли общий объективный ответ (сумма полных и частичных регрессий опухоли), который является основным критерием эффективности противоопухолевой терапии.

Субъективный эффект и безопасность лекарственной терапии оценивались по изменению общесоматического статуса по шкале Карновского и на основании регистрации побочных реакций, изменения лабораторных и других жизненно важных тестов. Степень выраженности побочных эффектов определяли с частичным использованием критериев CTC-NCIC, включающим четыре степени от слабой реакции на лечение до угрозы для жизни пациента.

Результаты

Все пациентки удовлетворительно перенесли ПХТ. Ни в одном случае не потребовалось отмены или прерывания лечения. Среди побочных эффектов чаще всего регистрировалась алопеция, как правило, обратимая. 15 пациенток (68,2%) предъявляли жалобы эметогенного характера, иногда на преходящую диарею разной степени проявления. Однако все эти побочные эффекты поддавались контролю стандартными медикаментами. Нами также не отмечено негативного влияния курсов ПХТ на показатели периферической крови.

Необходимо также подчеркнуть, что курсы неоадьювантной ПХТ не оказывали негативного влияния на течение раннего послеоперационного периода и не удлиняли сроков лечения в сравнении с пациентками, лечение которых начиналось с радикальной мастэктомии по Маддену. Все пациентки после операции получали стандартное синдромальное лечение и профилактическую

антибиотикотерапию. Осложнений со стороны послеоперационной раны не было. При этом отмечена отчетливая тенденция к уменьшению интенсивности и продолжительности послеоперационной лимфореи. Не страдало при этом и качество жизни пациенток.

Как показали клинико-инструментальные исследования, неоадьювантная ПХТ у 3 пациенток (13,6%) вызвала полный ответ (исчезновение опухоли); у 10 (45,4%) – частичный ответ; стабилизация опухолевого роста зарегистрирована у 9 (41%); прогрессирования рака ни у одной пациентки не было. При этом общий объективный ответ составил 59,1% (13 пациенток) и не зависел от размеров опухоли. Так, при T2 опухолях общий объективный ответ наблюдался у 5 пациенток (38,4%), при T3 – у 4 (30,8%) и при T4 – также у 4 (30,8%).

По данным патоморфологического исследования, преобладающей формой рака молочной железы был протоковый – 13 случаев (59,1%), дольковый выявлен у 5 пациенток (22,7%), протоковый и дольковый – у 3 (13,7%) и в 1 случае недифференцированный рак (4,5%). Степень дифференцировки опухоли соответствовала категориям G2 – 15 (68,2%) и G3 – 7 (31,8%) наблюдений. При гистологическом исследовании опухолей полное исчезновение всех опухолевых клеток после курсов ПХТ зарегистрировано у 6 больных (27,3%). Из них морфологически полная регрессия опухоли при T2 и T3 установлена в 5 случаях (83,3%) и в 1 (16,7%) – при T4.

Отмечены позитивные изменения и в регионарных лимфоузлах. При этом важно, что у больных с лимфатическими узлами, оцененными до начала курсов ПХТ индексом N1-2, произошло снижение их статуса до N0, что имело место в 10 случаях (45,4%). У остальных 12 пациенток (54,6%) выявлены метастазы в подмышечных лимфоузлах, в том числе у 4 из них установлено одновременное поражение лимфоузлов на нескольких уровнях. Метастазы в лимфоузлах первого уровня наблюдались у 9 (75%) пациенток (по 1 лимфоузлу в 6 случаях и по два – в 3). Второй уровень лимфоузлов был поражен у 5 (41,7%) пациенток (по одному лимфоузлу в 3 случаях, два – в 1 и три – в 1). У 2 пациенток зарегистрированы метастазы в лимфоузлах третьего уровня (в одном случае три лимфоузла, в другом – два). По предварительным данным, нами не обнаружено четкой корреляции между N-позитивными подмышечными лимфоузлами и гистологической структурой и степенью дифференцировки опухоли, а также ее гормонорецепторным статусом и уровнем Her-2/neu. Вероятно, это можно объяснить относительно небольшим числом наблюдений.

Через 2-3 недели после операции всем пациенткам по показаниям проводилась системная адьювантная химио-гормонотерапия или местное воздействие в виде лучевой терапии. На момент написания статьи ни у одной пациентки не отмечено местного рецидива и не выявлены отдаленные метастазы.

Резюме

Изучены результаты применения неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CAF у 22 больных раком молочной железы II-III стадий. Лечение пациентки перенесли удовлетворительно, ни в одном случае оно не было прервано. Установлено, что ПХТ вызывает регрессию

опухоли и ее регионарных метастазов, облегчает выполнение операции, не ведет к увеличению послеоперационных осложнений и продолжительности лечения. Вероятно, ПХТ в таком режиме позволит снизить частоту возникновения отдаленных метастазов и местных рецидивов, и тем самым улучшить результаты лечения больных РМЖ.

Выводы

1. Общий объективный ответ резорбции первичного очага и метастатических лимфоузлов на фоне НПХТ составил 59,1% и не зависел от размеров опухоли.

2. Методом выбора лечения больных узловыми формами РМЖ II-III стадий является неoadъювантная ПХТ с последующей радикальной операцией, по показаниям, лучевой терапией и адъювантной химио- и гормонотерапией.

3. При II-III стадиях узловых форм РМЖ показана неoadъювантная ПХТ с целью раннего системного подавления активности опухолевых клеток и снижения риска метастазирования, уменьшения размеров первичной опухоли и ее регионарных метастазов и, вероятно, возможности выполнения органосохраняющей операции, определения индивидуальной чувствительности к применяемой химиотерапии и возможности ее использования в адъювантном режиме.

Литература

1. II фаза клинических испытаний неoadъювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией больных раком молочной железы / В.Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53. – №4. – С. 400-408.
2. Ефетов, В.М. Следует ли проводить неoadъювантную терапию при узловых формах рака молочной железы II-III стадий и, если следует, то каким методом? / В.М. Ефетов, И.Н. Дыленок // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.55. ? №3. – С. 305-309.
3. Злокачественные новообразования в Беларуси 1999 – 2008 / С.М. Поляков [и др.]; под ред. И.В. Михайловой, И.В. Залуцко-го. – Мн: РНПЦ МТ, 2009. – 205 с.
4. Переводчикова, Н.И. Адъювантная терапия рака молочной железы / Н.И. Переводчикова // Маммология. – 2005. – №1. – С. 53-56.
5. Портной, С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы / С.М. Портной // Сибирский онкол. журн. – 2008. – №2. – С. 14-22.
6. Предоперационная лекарственная терапия в лечении T₁₋₂N₀₋₁M₀ стадий рака молочной железы / Летягина В. П. [и др.] // Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ, г. Киев, Украина, 23-26 мая. – Киев, 2000. – №890.
7. Семиглазов, В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) // В.Ф. Семиглазов / Практическая онкология. – 2002 – Т. 3(№ 1) – С.21-28.
8. Современные возможности и проблемы неoadъювантной лекарственной терапии при местно-распространенном раке мо-

лочной железы / М.Р. Личиницер [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2001. – №5. – С. 31-34.

9. Стенина, М.Б. Адъювантная системная терапия рака молочной железы // М.Б. Стенина / Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – № 3. – С. 118-126.
10. Aapro, Matti S. Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer: Can We Define Its Role? / M. S. Aapro // Oncologist. – 2001. – Vol. 6 (Suppl. 3). – P. 36-39.
11. Banadonna, G. Primary chemotherapy in operable breast cancer / G. Banadonna, P. Valagussa // Seminars of oncology. – 1996. – Vol. 24. – P. 464-474.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 930-942
13. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer—present status and open issues / H. Imai [et al.] // Brest Cancer. – 2007. – Vol. 14 (1) – P. 81–87.
14. Effect of preoperative chemotherapy on mastectomy for local advanced breast cancer / D.N. Danforth Jr [et al.] // Amer. Surg. – 1990. – Vol. 56(1) – P. 6 – 11.
15. Fisher, E. What is early breast cancer // Early breast cancer / Ed. by J. Zander and J. Baltzen. Berlin etc.: Springer-Verlag. – 1985. – P. 7-73.
16. Harris, L.N., The role of primary chemotherapy in early breast cancer. / L.N. Harris, S.M. Swain // Seminars of oncology. – 1996 – Vol. 23 – P. 31-42.
17. Henderson, Craig I. Adjuvant systemic therapy for early breast cancer // C. Henderson I // Cancer(Suppl.) – 1994 –Vol. 74 – P. 401-409.
18. Kuerer H.M. Integration of neoadjuvant chemotherapy and surgery in the treatment of patients with breast carcinoma / H.M.Kuerer, S.E.Singletary // Breast Dis. – 1998. – Vol. 12. – P. 69-81.
19. Mastectomy following preoperative chemotherapy. Strict operative criteria control operative morbidity / J. Broadwater [et al.] // Annals of Surgery. – Vol. 213(2). – P. 126-129.
20. Mieog, J.S. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer / J.S. Mieog, J.A. Van der Hage, C.J Van de Velde. // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94, №10. – P. 1189-1200.
21. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm / L. Mauriac [et al.] // Ann. Oncol. – 1999. – Vol. 10. – P. 47-52.
22. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel / Smith I. C. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1456-1466.
23. Preoperative chemotherapy induced apoptosis in early breast cancer. / P.A. Ellis [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 1996. – Vol. 22. – P. 437-450.
24. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute / G. Bonadonna [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 93-100.
25. Stewart B., Klrihus P. World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer // IARC Press – Lion, 2003 – P. 188-190.
26. Waljee, J.F. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer // J.F. Waljee, L.A. Newman // Surg. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 87. – P. 399-415.

Поступила 27.01.2011