

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 618.19—006:615.28

Поступила 25.12.2009 г.



Д.В. Комов, д.м.н., профессор, зав. отделением диагностики опухолей¹;
А.А. Кибирова, врач-онколог, аспирант кафедры онкологии²;
А.С. Ожерельев, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей¹;
Е.М. Рощин, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей¹;
С.Б. Поликарпова, доцент кафедры онкологии²;
Е.А. Богущ, к.м.н., старший научный сотрудник отделения диагностики опухолей¹;
В.Ю. Кирсанов, к.м.н., ассистент кафедры онкологии²

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Отечно-инфильтративный рак относится к редкой, но наиболее агрессивной разновидности местно-распространенного рака молочной железы. В настоящее время комплексный подход с приоритетом химиотерапии является стандартом в его лечении. При этом результаты остаются крайне неудовлетворительными.

Цель исследования — оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных отечно-инфильтративным раком молочной железы.

Материалы и методы. Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов терапии 48 больных, получавших лечение по схеме FAC. Выполнено сравнение частоты объективного и патоморфологического ответов у пациенток с отечно-инфильтративным раком в зависимости от вида неоадьювантной химиотерапии.

Результаты. Включение таксанов и герцептина в схемы индукционного лечения, а также интенсификация режимов химиотерапии позволяют добиться лучших результатов, по сравнению с использованием стандартных антрациклинсодержащих схем.

Ключевые слова: отечно-инфильтративный рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, объективный ответ, лечебный патоморфоз.

English

Effectiveness of a nonadjuvant chemotherapy in patients with a mammary gland edematoinfiltrative cancer

D.V. Komov, MD, professor, head of the tumor diagnosis department¹;
A.A. Kibirova, oncologist, post-graduate of the oncology chair²;
A.S. Ozhereliev, MD, leading scientific worker of the tumor diagnosis department¹;
E.M. Roshin, MD, leading scientific worker of the tumor diagnosis department¹;
S.B. Polykarpova, assistant professor of the oncology chair²;

Для информации: Кибирова Альбина Алийхановна, тел. раб. 8(495)324-17-40, тел. моб. +7 916-573-46-82; факс: 8(495)324-72-48; e-mail: kibiron@yahoo.com.

E.A. Bogush, c.m.s., senior scientific worker of the tumor diagnosis department¹;
V.Yu. Kirsanov, c.m.s., assistant of the oncology chair²

¹ N.N. Blokhin Russian oncologic scientific center of the RAMS, Moscow;

² I.M. Sechenov Moscow medical academy, Moscow

The edematoinfiltrative cancer relates to a rare, but more aggressive variety of a mammary gland locally-spread cancer. Now a complex approach with a priority of chemotherapy is a standard in its treatment. Besides, the results are very unsatisfactory.

Aim of investigation is assessment of the nonadjuvant chemotherapy effectiveness in patients with a mammary gland edematoinfiltrative cancer.

Materials and methods. An analysis of the direct and remote treatment results of 48 patients, treating according to the FAC scheme, is made. A comparison of the objective and pathomorphological response rate in the female-patients with the edematoinfiltrative cancer depending on a type of a nonadjuvant chemotherapy is made.

Results. An inclusion of taxans and herceptine into the inductive treatment schemes, as well as intensification of the chemotherapy modes, permit to achieve the better results compared to the standard anthracycline-containing scheme use.

Key words: edematoinfiltrative cancer of a mammary gland, nonadjuvant chemotherapy, objective response, medical pathomorphosis.

Ежегодно в мире диагностируется свыше миллиона случаев рака молочной железы (РМЖ). В России в 2005 г. заболеваемость данной патологией составила 41,0 на 100 000 человек женского населения. РМЖ занимает первые ранговые места как в структуре онкологической заболеваемости (19,8%), так и по уровню смертности (17,3%) [1]. Отечно-инфильтративный РМЖ выделяется в особую клинико-патологическую форму. Он встречается относительно редко, но является наиболее агрессивным вариантом местно-распространенного РМЖ. По данным разных авторов, частота отечно-инфильтративного РМЖ составляет от 1 до 6% всех вновь диагностируемых случаев злокачественных опухолей молочной железы [2, 3]. Классические симптомы отечно-инфильтративной формы РМЖ были описаны С.Д. Наагensen в середине прошлого века: увеличение пораженной молочной железы в размерах с диффузным уплотнением ее при пальпации, отеком и покраснением кожи над ней. Автор считал необходимым для постановки диагноза отечно-инфильтративного РМЖ наличие поражения более одной трети молочной железы [4]. Причиной характерной клинической картины при данной форме заболевания является обилие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах кожи и ткани молочной железы. Следует отметить, что в англоязычной литературе данная форма рака называется воспалительной (inflammatory breast cancer), так как клиническая картина ее напоминает классические признаки воспаления. С 2008 г. Национальный институт рака США выпускает отдельные рекомендации по лечению воспалительного РМЖ. Определение воспалительной карциномы в целом не отличается от описания, предложенного С.Д. Наагensen [5].

Для отечно-инфильтративного РМЖ характерны признаки агрессивного поведения, проявлением которого являются частое поражение регионарных лимфоузлов на момент постановки диагноза (у 95% пациенток) и скорое прогрессирование заболевания у

подавляющего числа больных с неизбежным фатальным концом [3, 5]. Характеризуя морфологические и молекулярно-генетические особенности отечно-инфильтративного РМЖ, можно отметить высокую степень злокачественности, повышенную митотическую активность, высокую долю клеток в S-фазе и анеуплоидию, отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, частые мутации гена p53, гиперэкспрессию Her2/neu [6—8].

Подходы к лечению отечно-инфильтративного РМЖ значительно изменились за последние десятилетия. Продолжительность жизни больных при использовании только хирургического метода лечения составляла от 12 до 32 мес [7]. Сочетание операции и лучевой терапии позволило улучшить местный контроль, но не препятствовало появлению отдаленных метастазов и не оказывало значительного влияния на выживаемость больных. Неудовлетворительные результаты локорегионарных методов лечения, быстрый темп роста опухоли с ранним развитием лимфогенных и гематогенных метастазов, особенности морфологической картины свидетельствовали о первичном генерализованном характере заболевания с клинически не определяемыми микрометастазами. Значительный прорыв в лечении отечно-инфильтративного РМЖ был сделан только после внедрения в практику системной терапии.

До 90-х гг. прошлого столетия пациентки с отечно-инфильтративным РМЖ в большинстве случаев в качестве неoadъювантного лечения получали химиотерапию с включением циклофосфамида, метотрексата, 5-фторурацила (схема CMF), иногда с добавлением винкристина и преднизолона (CMF/VP). С 90-х гг. их вытеснили схемы с включением антрациклинов (FAC, AC, FEC). R.L. Bauer с коллегами [9] провели ретроспективный анализ результатов лечения пациенток с отечно-инфильтративным РМЖ (стадия T_{4c}N_xM₀) по схемам CMF (28 пациенток) и FAC (10 пациенток). У всех больных диагноз перед лечением был морфологически

подтвержден наличием опухолевых эмболов в лимфатических сосудах кожи. Объективный ответ на лечение составил 57% в группе CMF (40% — частичный, 17% — полный) и 100% в группе FAC (60% — частичный и 40% — полный ответ). Общая и безрецидивная выживаемость составили в первой группе 18 и 6 мес, во второй — 30 и 24 мес соответственно ($p < 0,001$). Объективный ответ на лечение явился основным параметром, определяющим благоприятный исход заболевания в обеих группах.

Наибольшим опытом по лечению отечно-инфильтративного РМЖ обладает M.D. Anderson Cancer Center, Houston, где с 1974 по 1993 гг. 178 пациенток проходили комплексное лечение в рамках внутренних протоколов. Во всех случаях в качестве индукционной химиотерапии использовались антрациклинсодержащие схемы (FAC или FACVP). Значительных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости по результатам этих протоколов не установлено. Общая выживаемость составила 37 мес. Показатели безрецидивной 5-, 10- и 15-летней выживаемости составили 32, 28 и 28% соответственно. Причем у пациенток с полным или частичным ответом на индукционную химиотерапию показатели 15-летней безрецидивной выживаемости составили 44 и 31%, а общей выживаемости — 51 и 31% соответственно. У больных со стабилизацией заболевания на фоне индукционной терапии показатели 15-летней безрецидивной и общей выживаемости составили лишь 7%. Таким образом, степень объективного ответа и выраженность лечебного патоморфоза являются главными критериями, определяющими успех химиотерапии и благоприятный исход при лечении отечно-инфильтративного РМЖ [3].

Включение таксанов в режимы индукционной химиотерапии при такой форме РМЖ повышает показатели общей и безрецидивной выживаемости, однако данные статистически недостоверны [10]. Таксаны могут применяться в составе схем первой линии (TAC, AT) или последовательно после антрациклинсодержащей химиотерапии. Остаются предметом исследования

преимущества применения на первом этапе химиопрепаратов, традиционно относимых ко второй линии (винорельбин, гемцитабин, капецитабин, карбоплатин).

По данным литературы, лучшие результаты лечения этой прогностически неблагоприятной формы заболевания показывает высокодозная химиотерапия. По данным European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry за 1990—1999 гг. [11], 921 больной отечно-инфильтративным РМЖ была проведена высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. При этом показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости составили 42 и 53% соответственно.

Цель исследования — оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных отечно-инфильтративным раком молочной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных, получивших комплексное лечение по поводу отечно-инфильтративного РМЖ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 10-летний период (начиная с 1999 г.). Всем больным выполнены неоадьювантная химиотерапия, оперативное лечение (радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц), дополнительная химиотерапия (при недостаточной эффективности неоадьювантной), лучевая терапия и гормонотерапия (при положительном рецепторном статусе опухоли). Непосредственная эффективность индукционной терапии определялась при УЗИ и маммографическом исследовании согласно критериям ВОЗ. На основании изучения операционного материала оценивался патоморфологический ответ в опухоли по модифицированной классификации Miller and Payne. Больные, которым лучевая терапия выполнялась до оперативного лечения, в анализ не включались.

Результаты и обсуждение. Большинство пациенток проходили лечение с включением антрациклинов. 48 больным отечно-инфильтративным РМЖ проведена индукционная терапия по схеме FAC в количестве 4—6 циклов. Эти больные явились контрольной

Таблица 1
Схемы неоадьювантной химиотерапии

Схема	Препарат—доза, мг/м ²	Интервал между курсами, нед	Среднее количество курсов	Количество пациенток
FAC	Адриябластин — 50 Циклофосфан — 500 5-фторурацил — 500	3	4,5	48
AT	Адриябластин — 50 Паклитаксел — 100	3	4,5	12
Герцептин—карбоплатин—доцетаксел	Герцептин — 8 мг/кг→6 мг/кг Доцетаксел — 75 Карбоплатин AUC5	3	5,5	9
4AC-4T dose-dense	Адриябластин — 60 Циклофосфан — 600 (с поддержкой ГКСФ) Паклитаксел — 175 (с поддержкой ГКСФ)	2	4	6
		2	4	

* ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Т а б л и ц а 2

Частота объективного эффекта различных схем химиотерапии

Схема	Количество пациенток	Объективный клинический ответ, абс. число/%			
		полный	частичный	стабилизация	прогрессирование
FAC	48	1/2,1	33/68,8	10/20,8	4/8,3
AT	12	1/8,3	9/75,0	2/16,7	0/0
Герцептин—карбоплатин—доцетаксел	9	1/11,1	8/88,9	0/0	0/0
4AC-4T dose-dense	6	2/33,3	4/66,7	0/0	0/0

Т а б л и ц а 3

Степень патоморфологического ответа в опухоли и лимфоузлах после неоадьювантной химиотерапии

Схема	Количество пациенток	Патоморфологический ответ III—IV степени			
		в опухоли		в лимфоузлах	
		абс. число	%	абс. число	%
FAC	48	13	27,1	8 из 41*	19,5
AT	12	5	41,7	4 из 10	40,0
Герцептин—карбоплатин—доцетаксел	9	5	55,6	3 из 8	37,5
4AC-4T dose-dense	6	4	66,7	4 из 5	80,0

* Больные с pN₀-стадией не учитываются.

группой для сравнения с пациентками, получившими лечение по другим режимам. 12 пациенток прошли лечение по схеме AT, 4—6 курсов. 9 пациенток с гиперэкспрессией Her2/neu, подтвержденной иммуногистохимически, получили лечение по схеме «герцептин—доцетаксел—карбоплатин» в неоадьювантном режиме, от 4 до 7 курсов. И у 6 больных выполнялось лечение по «дозоуплотненной» схеме AC-T в неоадьювантном режиме, 8 циклов каждые 2 нед с поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (табл. 1).

Частота положительного объективного ответа у пациенток, получивших лечение по схеме FAC, составила 70,9%. Проведение химиотерапии по более современным схемам позволило увеличить частоту положительного объективного ответа до 83,3% у больных в группе AT и до 100% у пациентов в группах «герцептин—карбоплатин—доцетаксел» и «дозоуплотненной» AC-T (табл. 2).

Частота выраженного и полного патоморфоза (III—IV степень) в опухоли молочной железы и лимфоузлах у больных, проходивших лечение по схеме FAC, составила 27,1 и 19,5% соответственно. Добавление таксанов, герцептина и интенсификация режимов химиотерапии за счет сокращения интервалов между циклами во всех случаях позволили существенно увеличить частоту патоморфологического ответа (табл. 3).

Отдаленные результаты лечения оценены только у больных, получивших лечение по схеме FAC. Медиа-

на общей и безрецидивной выживаемости составила 54,8 и 20 мес соответственно. 5-летняя общая выживаемость составляла 28,6%, 5-летняя безрецидивная — 25,9%.

При однофакторном и многофакторном анализе объективный ответ и степень лечебного патоморфоза явились основными показателями, достоверно свидетельствующими об улучшении отдаленных результатов лечения.

Заключение. Применение таксанов и герцептина в схемах неоадьювантной химиотерапии, а также интенсификация режимов за счет сокращения интервалов между циклами способствуют улучшению показателей отдаленных результатов лечения (общей и безрецидивной выживаемости).

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007; 18(2, прил. 1).
2. Levine P.H., Steinhorn S.C., Ries L.G. et al. Inflammatory breast cancer. The experience of Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. J Natl cancer Inst 1985; 291—297.
3. Cristofanilli M., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. Update on the management of inflammatory breast cancer. Oncologist 2003; 8(2): 141—148.

4. *Haagensen C.D.* Inflammatory carcinoma. In: Diseases of the breast. Philadelphia: W.B. Saunders; 1956; p. 488—498.
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, Version 2.2008. www.nccn.org.
6. *Sharon H. Giordano, Gabriel N. Hortobagyi.* Inflammatory breast cancer: Clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 284—288.
7. *Aziz S.A., Pervez S., Khan S., Kayani N., Azam S.I., Rahbar M.H.* Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience. *Breast J* 2001 Nov-Dec; 7(6): 398—404.
8. *Gonzalez-Angulo A.M., Sneige N., Buzdar A.U., Valero V., Kau S.W., Broglio K., Yamamura Y., Hortobagyi G.N., Cristofanilli M.* p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Sep 15; 10(18 Pt 1): 6215—6221.
9. *Bauer R.L., Busch E., Levine E., Edge S.B.* Therapy for inflammatory breast cancer: impact of doxorubicin-based therapy. *Ann Surg Oncol* 1995 Jul; 2(4): 288—294.
10. *Cristofanilli M., Gonzalez-Angulo A.M., Buzdar A.U., Kau S.W., Frye D.K., Hortobagyi G.N.* Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004 Feb; 4(6): 415—419.
11. *Pedrazzoli P., Ferrante P., Kulekci A. et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation for breast cancer in Europe: critical evaluation of data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry 1990—1999. *Bone Marrow Transplant* 2003 Sep; 32(5): 489—494.