



УДК 616-006.6:615.03:618.19

## ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ III Б СТАДИИ (T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>) И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ОПУХОЛИ

**И.В. СУХОТЕРИН**  
**Б.С. КОВАЛЕНКО**  
**Н.В. ПАВЛОВА**  
**Д.В. ВОЛКОВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: igorsukhoterini@rambler.ru*

Показано, что при проведении предоперационной терапии у больных III-б стадии (T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>) рака молочной железы происходит изменение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов в сторону увеличения рецептор «-» отрицательных опухолей по обоим видам рецепторов, что в свою очередь приводит к увеличению частоты метастазирования в висцеральные органы.

Ключевые слова: рак молочной железы, экспрессии рецепторов стероидных гормонов, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, метастазирование.

**Введение.** Достаточно широко исследовано и известно прогностическое значение рецепторного статуса опухоли при раке молочной железы [1, 2, 3, 4]. Однако работы, посвященные изучению влияния предоперационной терапии на изменение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и связанное с этим изменение течения прогрессирования опухолевого процесса и прогноза заболевания, не так часто встречаются в литературе [5, 6, 7, 8]. Продолжительность жизни пациенток МРРМЖ (местно-распространенный рак молочной железы) после прогрессирования опухолевого процесса во многом зависит от локализации метастазов.

Больные, имеющие метастазы в висцеральные органы живут, после прогрессирования процесса, достоверно меньше (13,9±1,1 мес.), чем пациентки с метастазами в кости (22,5±1,9 мес.) (p=0,0007) и мягкие ткани/лимфатические узлы (23,0±1,9 мес.) (p=0,0003). Сочетанное же поражение висцеральных органов и костей еще больше ухудшает прогноз в выживаемости (10,2±1,1 мес.) по сравнению с больными, у которых было локальное метастазирование в висцеральные органы (13,9±1,1 мес.), хотя данные статистически не достоверны (p=0,05987), при вовлечении в процесс кроме висцеральных органов еще и мягких тканей и лимфатических узлов (10,0±1,1 мес.), прогноз ухудшается уже достоверно (p=0,01987). Следовательно, наиболее прогностически неблагоприятным для жизни больных МРРМЖ после начала прогрессирования является поражение висцеральных органов в сочетании с вовлечением в опухолевой процесс мягких тканей/лимфатических узлов или костей.

В нашем исследовании хотелось бы ответить на вопрос, как изменение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов влияет на характер метастазирования, а следовательно, на продолжительность и качество жизни пациентов с раком молочной железы III-б стадии (T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>). Лечение именно данной группы больных вызывает наибольшие затруднения у практических онкологов, так как, несмотря на проводимые в мире большое количество клинических исследований по эффективности различных схем лечения, нет четких данных о том, какие комбинации лечебных воздействий на опухолевой процесс дают наилучшие результаты.

Е.С. Герштейн с соавт. (1998) изучив уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолях 93 больных МРРМЖ до начала лечения и после неоадьювантной сочетанной химиолучевой терапии, включавшую химиотерапию по схемам VAM, CMF, Купера, CAF и одновременно дистанционную гамма-терапию в классическом режиме РОД 2 Гр, СОД 40-46 Гр, установили, что под влиянием предоперационной сочетанной химиолучевой терапии происходит снижение концентрации рецепторов эстрогена и прогестерона. Таким образом, было показано, что рецепторный статус опухоли является зависимым прогностическим фактором, связанным с чувствительностью рака молочной железы к неоадьювантной химиолучевой терапии, и этот факт необходимо учитывать при планировании адьювантных мероприятий [2, 3].

**Материалы и методы исследования.** В нашем исследовании рецепторы стероидных гормонов определялись как до начала лечения, так и после операции. Трепан-биопсия опухоли молочной железы проводилась в день начала предоперационного лечения иглой – трепаном. Полученного столбика ткани было достаточно для исследования рецепторного статуса опухоли и ее морфологического типа. Уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) рассматривался как положительный при показателях >10 фмоль/мг белка, и как отрицательный – при <10 фмоль/мг белка соответственно.

**Результаты исследования и обсуждение.** Первичный рецепторный статус опухоли определялся у 568 больных МРРМЖ при выполнении трепан – биопсии, либо в операционном материале. Все возможные сочетания рецепторного статуса представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение больных в зависимости от первичного рецепторного статуса опухоли до проведения предоперационной терапии**

Рецепторный статус опухоли	Число больных	Число наблюдений, %
РЭ «+» РП «+»	169	30%
РЭ «-» РП «-»	187	33%
РЭ «+» РП «-»	125	22%
РЭ «-» РП «+»	87	15%
Итого	568	100%

В 344 случаях уровень стероидных гормонов определялся как до – трепан-биопсия опухоли, так и после предоперационной терапии и при проведения хирургического этапа лечения в операционном материале, их динамика представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Уровень стероидных гормонов до и после предоперационной терапии (группа Б)**

Рецепторный статус опухоли	Число больных до операции	Число наблюдений до операции, %	Число больных после операции	Число наблюдений после операции, %
РЭ «+» РП «+»	89	26%	68	20%
РЭ «-» РП «-»	125	36%	155	45%
РЭ «-» РП «-»	71	21%	72	21%
РЭ «-» РП «+»	59	17%	49	14%
Итого	344	100%	344	100%

При сравнении рецепторного статуса до начала проведения предоперационной терапии в обеих группах. Представленные данные свидетельствуют о тенденции увеличения рецептор «-» отрицательных опухолей по обоим видам рецепторов их количество после проведенного предоперационного лечения увеличилось на 9%.

При изучении локализации метастазов в зависимости от рецепторного статуса опухоли после проведенной предоперационной терапии отмечены следующие закономерности. Наибольший процент метастазов в висцеральные органы (51,4%) отмечены при опухолях, чей гормональный статус соответствовал РЭ «-» РП «-», при этом же варианте опухолей наблюдается наименьший процент метастазов в кости (28,7%). Опухоли положительные по обоим видам рецепторов РЭ «+» РП «+», наборот наиболее часто метастазируют в кости (44,2%) (рис.1).

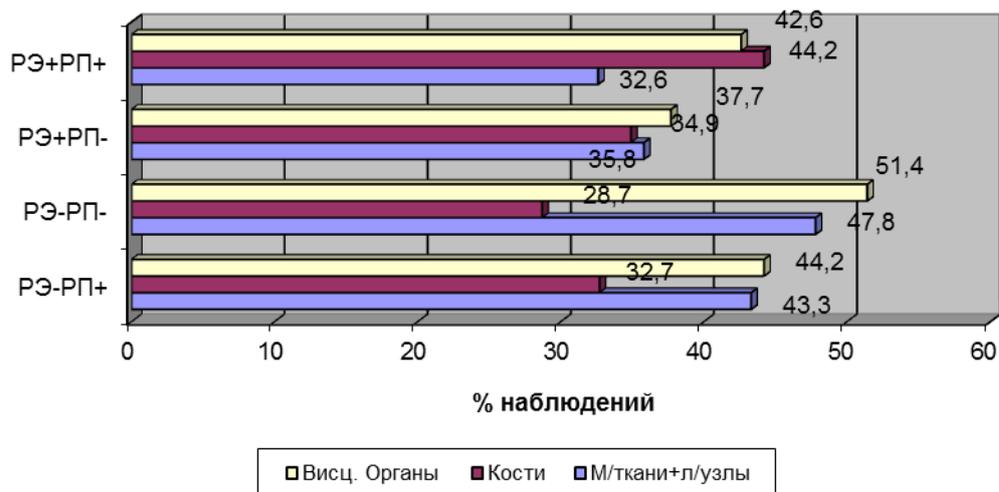


Рис. 1. Характер метастазирования у больных МРРМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли после предоперационного лечения

В связи с тем, что рецепторный статус опухоли после проведенного предоперационного лечения может меняться, мы оценили характер метастазирования в зависимости от данного фактора (рис. 2).

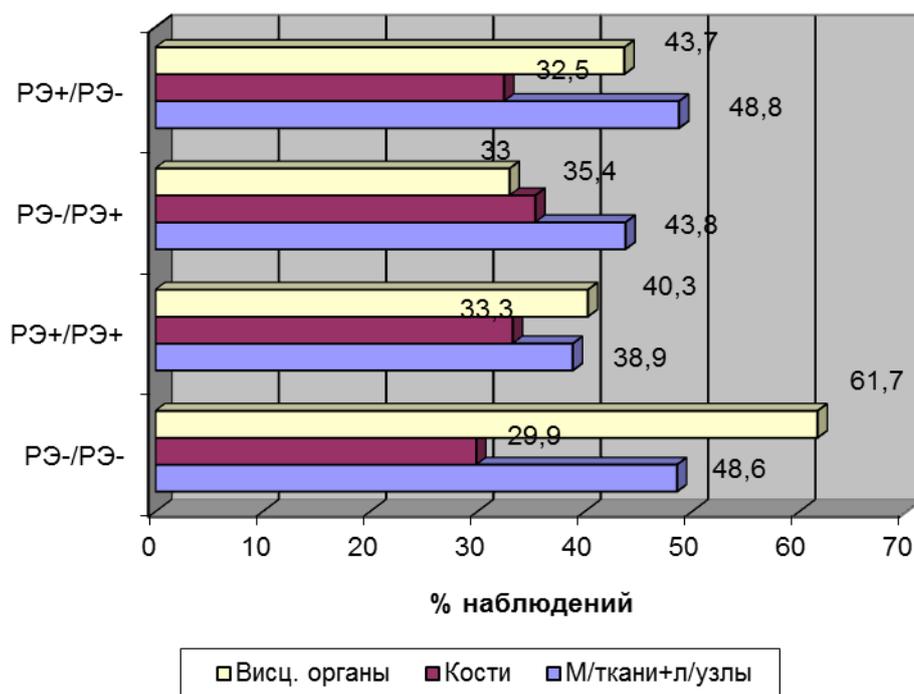


Рис. 2. Характер метастазирования у больных МРРМЖ при изменении рецепторного статуса опухоли по рецепторам эстрогенов после предоперационного лечения

Отмечается резкое увеличение числа метастазов в висцеральные органы при отсутствии динамики при РЭ «-» отрицательных опухолях, то есть статус опухоли не меняется – 61,7%, но в этой же подгруппе отмечен наименьший процент поражения костей – 29,9%. Наименьшее число метастазов в висцеральные органы отмечены в подгруппе больных, где произошло изменение рецепторного статуса с РЭ – на РЭ + (33%). Максимальные данные по числу метастазов в мягкие ткани и лимфатические узлы получены в случаях, если опухоль остается РЭ «-» или меняется на РЭ «-» после проведенной терапии, соответственно 48,6% и 48,8%.

На метастазирование в кости изменения рецепторного статуса по рецепторам эстрогенов, не оказывает большого влияния, результаты полученные в подгруппах идентичны.

Изучение характера метастазирования в зависимости от динамики рецепторов прогестерона показало их непосредственную связь на метастазирование в кости (рис. 3). Так наименьшее количество метастазов в кости наблюдается в подгруппе больных, где отрицательный рецепторный статус опухоли не менялся (23,8%), либо после лечения становился отрицательным (31%), в то время как при сохранении положительного рецепторного статуса РП «+» их число составило 41,4%.

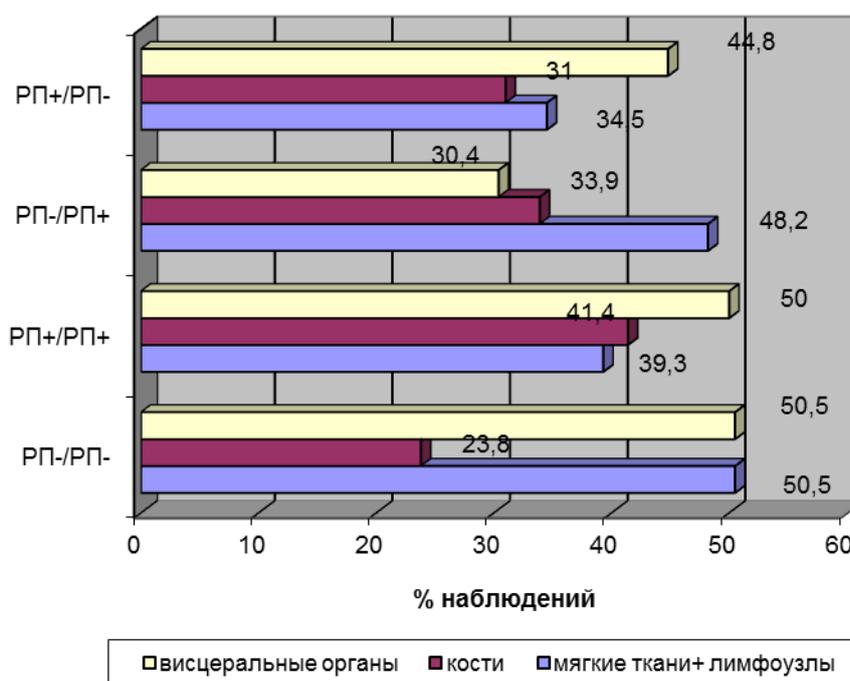


Рис. 3. Характер метастазирования у больных МРРМЖ при изменении рецепторного статуса опухоли по рецепторам прогестерона, после предоперационного лечения

Наличие рецептороотрицательной опухоли, либо изменение рецепторного статуса на РП «-», после проведенного лечения, ведет к увеличению поражения висцеральных органов, соответственно: 50,5% и 44,8%.

Наибольшее количество поражения мягких тканей и лимфатических узлов, получено в подгруппах, где рецепторный статус опухоли не менялся, так при РП «+» опухолях, это значение составило 50%, и при РП – оно равно 50,5%.

**Выводы.** Казалось бы, что проведение предоперационной химио-лучевой терапии должно отразиться на дальнейшей судьбе пациентов в сторону увеличения продолжительности и качества жизни, но ее проведение ведет к росту, в среднем на 10% рецептор отрицательных опухолей (РЭ «-» РП «-»), что в последствии отражается на характере метастазирования, за счет увеличения поражения висцеральных органов, тем самым ухудшая прогноз заболевания.

Возможно планирование лечения больных МРРМЖ нужно начинать после определения рецепторного статуса опухоли, и уже в зависимости от его статуса планировать этапы лечебный мероприятий.

### Литература

1. Locally advanced non-metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors in 125 patients homogeneously treated with a combined modality approach / G. Gardin, R. Rosso, E. Campora, et al. // Eur. J. Cancer.- 1995.- Vol. 31A.- № 9.-P. 1428-33.



2. The management of locally advanced breast cancer: a combined modality approach / H.M. Kantarjian, G.N. Hortobagyi, T.L. Smith, G.R. Blumenschein, E. Mantague, A.U. Buzdar, R.G. Martin // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*- 1984.-Vol. 20, № 11.- P. 1353-61.

3. Multimodal therapy in locally advanced breast carcinoma / M.J. Lopez, D.P. Andriole, W.G. Kraybill, A. Khojasteh // *Am. J. Surg.*- 1990.- Vol. 160.- № 6.- P. 669- 74.

4. Role of steroid hormone receptors as prognostic factors for early recurrence in breast cancer / W.L. McGuire, G.M. Clark, L.G. Dressier, M.A. Owens // *NCI Monogr.*- 1986.-Vol.1.-P.19-23.

5. Огнерубов, Н.А. Неoadьювантная терапия местнораспространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.- 44 с.

6. Jain, V. The stability of estrogen and progesterone receptors in patients receiving preoperative chemotherapy for breast cancer. Development of the concentration of hormonal receptors under cytotoxic chemotherapy / V. Jain, M. Landry, E.A. Levine // *Bull. Cancer.*-1986.-Vol. 73, №3.-P. 271-8.

7. Breast cancer. Development of the concentration of hormonal receptors under cytotoxic chemotherapy / M. Jouve, T. Palangie, T., Dorval et al. // *Bull. Cancer.*-1986.-Vol. 73, №3.-P. 271-78.

8. Quantitative changes in cytological molecular markers during primary medical treatment of breast cancer: a pilot study / A. Makris, T.J. Powles, D.C. Allred, S.E. Ashley, P.A. Trott, M.G. Ormerod, J.C. Titley, M. Dowsett // *Breast Cancer Res. Treat.*- 1999.- Vol. 53, № 1.-P. 51-59.

## **EFFECT OF PREOPERATIVE TREATMENT FOR III B – STAGE (T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>) BREAST CANCER ON RECEPTOR'S STATUS AS PROGNOSTIC FACTOR OF METASTASIS AND SURVIVAL**

**I.V. SUKHOTERIN**  
**B.S. KOVALENKO**  
**N.V. PAVLOVA**  
**D.V. VOLKOV**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: igorsukhoterini@rambler.ru*

It is shown that at carrying out of preoperative therapy patients III of a stage (T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>) a breast cancer have a change of level of an expression of receptors of steroid hormones towards augmentation a receptor «-» negative tumors by both kinds of receptors that in turn leads to augmentation of frequency of dissemination in visceral organs.

Key words: breast cancer, expression of receptors of steroid hormones, estrogen receptors, progesterone receptors, dissemination.