

УДК 618.19-006.6-089.163

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ (НЕОАДЬЮВАНТНОЕ) ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов, член-корр. РАМН,
ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург

Уменьшение размера опухоли после неoadъювантной химиотерапии обеспечивает возможность выполнения органосохраняющего лечения. На сегодняшний день начаты клинические испытания целесообразности послеоперационной лучевой терапии у больных с полным патоморфологическим регрессом опухоли в результате успешной неoadъювантной системной терапии.

The decrease of the size of a tumor after neoadjuvant chemotherapy gives a possibility of carrying out the treatment which will help to maintain an organ. Clinical tests have started nowadays to prove the significance of performing postoperative radiotherapy with the patients who have full pathomorphological retrogress of tumor as a result of successful neoadjuvant systemic therapy.

Интерес к использованию предоперационной системной терапии в лечении рака молочной железы (РМЖ) постоянно увеличивается, так как неoadъювантная терапия позволяет уменьшить объем последующего хирургического вмешательства вплоть до органосохраняющих операций.

Первоначальная идея предоперационной системной терапии заключалась в возможно более раннем начале лечения при клинически раннем (локализованном), но фактически системном заболевании (концепция Fisher, 1983).

Проведение неoadъювантной цитотоксической терапии в экспериментальных моделях (на мышах) показало улучшение местного и общего контроля заболевания (Fisher, 2001; 2002).

В последующем было проведено несколько рандомизированных клинических испытаний сравнения неoadъювантной и адьювантной системной терапии.

Главными целями их были:

- 1) эффективность терапии в отношении риска местно-регионального рецидива;
- 2) риск отдаленных метастазов;
- 3) влияние на общую выживаемость.

Вторичными (второстепенными) целями считались:

- 1) ответ опухоли на лечение;
- 2) объем хирургического лечения.

К настоящему времени проведено около 15 рандомизированных испытаний неoadъювантной химиотерапии с длительными сроками наблюдения.

Наиболее крупным из них считается испытания в проектах NSABP B-18 (Fisher, 1998); NSABP B-27 (Bear, 2003), ECTO I (Gianni, 2005).

Последний проект выполнялся с широким участием российских онкологов.

Во всех исследованиях было показано, что пациенты, у которых достигнут полный патоморфологический регресс благодаря неoadъювантной химиотерапии, характеризуется низким риском рецидива заболевания и высокой выживаемостью.

Однако и при достижении полного морфологического регресса исходная стадия имеет значение. Так, у больных с воспалительной формой РМЖ или местно-распространенным РМЖ прогноз оказался хуже, чем при более ранних стадиях у боль-

ных с полным регрессом первичной опухоли после химиотерапии (Hortobagyi, 2008).

Очевидно, при местно-распространенных стадиях РМЖ частота микрометастатических клонов резистентных к химиотерапии выше, чем при более «локализованных» РМЖ.

Многие испытания 1990-х пытались улучшить частоту полных патоморфологических регрессов, используя новые режимы, включающие таксаны, увеличивая продолжительность химиотерапии до 8-10 циклов, новое последовательное назначение перекрестно – резистентных режимов химиотерапии.

В испытаниях ECTO I, кроме всего прочего, оценивалась эффективность последовательных перекрестно-резистентных режимов.

Клинический ответ на схему CMF_x4 почти удваивался после схемы AT_x4 (доксорубин/паклитаксел) [с 27% до 49% после CMF_x4], включая пациентов, не ответивших на схему AT_x4.

В ECTO исследовании 42% больных с ER-негативными опухолями имели полный морфологический регресс против 12% в группе с ER-позитивными опухолями.

Ассоциация между ER- статусом и вероятностью полного морфологического регресса подтверждается и в других исследованиях: NSABP B-27 (Bear, 2003) GEPAR DUO (von Minckwitz, 2005), свидетельствуя о том, что ER-негативные опухоли более чувствительные к химиотерапии, чем ER-положительные опухоли.

Уменьшение размера опухоли после неoadъювантной химиотерапии обеспечивает возможность выполнения органосохраняющего лечения у 65-75% больных против 30-35% в адьювантной группе (Gianni, 2005).

Около 35-40% больных достигают полной клинической ремиссии (cCR) после неoadъювантной химиотерапии, с сообщаемым диапазоном колебаний от 7% до 83% в зависимости от схемы лечения и химиотерапевтических препаратов (таблица 1).

Показатель полного патоморфологического регресса в разных исследованиях ранжирует от 4% до 65%, в зависимости от схемы неoadъювантного лечения и биологических характеристик (амплификация или сверхэкспрессия HER2, экспрессия ER/PgR) (таблица 2).

Достижение с помощью химиотерапии полной клинической ремиссии не означает полного морфологического исчезнове-

ния (pCR) первичной опухоли и регионарных метастазов. Показатели полного патоморфологического регресса (pCR) ранжируют от 23% до 80% у больных с полной клинической ремиссией (cCR) (таблица 3).

Таблица 1. Частота полной клинической ремиссии (cCR) после неоадьювантной терапии

Автор	Число больных	Препараты	Схемы лечения	cCR (%)
Semiglazov et al., 1994	271	TMF-CMF	2-6 cycles	12
Gazet, 1988	210	MMM (mitoxantrone, motomycin, metotrexate)	4-6 cycles	25
Scholl, 1991	196	Antracycline base	2-6 cycles	13
EORTC-POCOB Van der Hage et al., 2001	698	FEC	4 cycles	7
NSABP B-18 Fisher et al., 1998	1523	AC	4 cycles	36
NSABP B-27 Bear et al., 2003	768	AC + taxanes	AC x 4 →	63.6
ECTO-1 Gianni et al., 2005	438	Antracycline + taxanes	AT x 4 → CMF x 4	49
Buzdar et al., 2004	42 HER2 «+»	Antracycline + taxanes + Herceptin		78
Burstein et al., 2003	27 HER2 «+»	AC + taxanes + Herceptin	4 → 4	67
NOAH Gianni, Semiglazov, Eirmann..., 2008	228 HER2 «+»	AT → T → CMF + herceptin	4 → 3 → 3	83

Таблица 2. Частота полного морфологического регресса (pCR) после неоадьювантной терапии

Автор	Число больных	Препараты и схемы лечения	pCR (%)	
Markis, 1998	309	mitoxantrone, motomycin	4-8 cycles	7
EORTC-POCOB Van der Hage et al., 2001	698	FEC	4 cycles	4
NSABP B-18 Fisher et al., 1998	1523	AC	4 cycles	13
NSABP B-27 Bear et al., 2003	768	AC + taxanes	AC x 4 →	29-Sep
ECTO-1 Gianni et al., 2005	438	Antracycline + taxanes	AT x 4 →	20
Buzdar et al., 2004	42 HER2 «+»	Antracycline + taxanes + Herceptin		65
Burstein et al., 2003	27 HER2 «+»	AC + taxanes + Herceptin	4 → 4	42
NOAH Gianni, Semiglazov, Eirmann..., 2008	228 HER2 «+»	AT → T → CMF + herceptin	4 → 3 → 3	43

В течение ряда лет ставится вопрос о том, возможно ли ограничиться проведением одной лучевой терапии, отказавшись от хирургического вмешательства у пациентов, достигающих полной клинической ремиссии с помощью неоадьювантной химиотерапии.

Таблица 3. Частота полного морфологического регресса у больных с полной клинической ремиссией (cCR)

Автор	Число больных	Лечение	pCR (%)
Bear et al., 2003	768	AC x 4 → Doc x 4	29,9
Donskih, 2008	59	TAC x 4	41
Gianny et al., 2005	1200	AT x 4 → CMF x 4	23
Fisher et al., 1998	1523	AC x 4	35,8
Gianny, Baselga, Semiglazov, 2008	228	ATx4 → Tx3 → CMFx4	60
Hor Chen et al., 2007	51	AC → taxanes + Herceptin (HER2+)	80

Таблица 4. Частота местных рецидивов у больных, достигших полной клинической ремиссии (cCR) на неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством или одной лучевой терапией (без операции)

Автор	Частота местных рецидивов		
	Лучевая терапия	Хирургическое вмешательство	p value
Scholl, 1994	30%	-	
Touboul et al., 1992	25%	8,8%	0,05
Topuzov et al., 1992	33,3%	4,1%	<0,05
Mauriac et al., 1999	34%	22,5%	>0,05
Mauriac et al., 1994	22,7%	2,5%	
Webb et al., 2002	36%	15%	0,09
Ring et al., 2003	21%	10%	0,09
Hery et al., 1986	27%	-	-
Avril et al., 1998	45,4%	22,5%	0,068

Таблица 5. Безметастатическая и общая выживаемость у больных, достигших полной клинической ремиссии в результате неоадьювантной химиотерапии, в группах с одной лучевой терапией (без операции) или хирургическим вмешательством (p=0,05)

Автор	Лечение	5-летняя безметастатическая выживаемость	5-летняя общая выживаемость
		%	%
Scholl, 1994	Лучевая терапия	69	72
	хирургическое вмешательство.	-	
Touboul et al., 1992	Лучевая терапия	66	
	хирургическое вмешательство.	77	
Topuzov et al., 1992	Лучевая терапия	57 *	64 *
	хирургическое вмешательство.	72	79
Mauriac et al., 1999	Лучевая терапия	61	70
	хирургическое вмешательство.	67	71
Webb et al., 2002	Лучевая терапия	61	
	хирургическое вмешательство.	67	
Ring et al., 2003	Лучевая терапия	75	76
	хирургическое вмешательство.	70	74
Hery et al., 1986	Лучевая терапия	36	56
	хирургическое вмешательство.	-	
Avril et al., 1998	Лучевая терапия	61	70
	хирургическое вмешательство.	67	71

Нами был проведен мета-анализ восьми клинических испытаний, оценивающих эффективность одной лучевой терапии в сравнении с хирургическим вмешательством у больных РМЖ с полной клинической ремиссией после неoadъювантной химиотерапии.

Если cCR (полную клиническую ремиссию) считать в качестве теста pCR (полного патоморфологического регресса), тогда положительное предсказующее значение с CR практически во всех испытаниях неoadъювантной терапии невелико (ранг от 29% до 35%).

Хотя показатели 5-летней безметастатической и общей выживаемости в группе подвергавшихся одной лучевой терапии достоверно не отличаются (за исключением двух испытаний) от группы с хирургическим вмешательством (таблица 5), все же частота местно-регионарных рецидивов заметно выше (на 20%-30%) в группе с одной лучевой терапией (таблица 4).

Клиническая оценка (пальпация), маммография и ультразвуковое исследование неточно «предсказывают» полный морфологический регресс (pCR) у 60%-70% больных.

Заключение

1. Интерес к предоперационной системной терапии увеличива-

ется в значительной мере в связи с возможностью уменьшить объем хирургического вмешательства (вплоть до органосохраняющих операций).

2. Оксфордский обзор (2005) и другие мета-анализы (Maui с соавт.; 2005) ясно показывают, что неoadъювантная цитотоксическая терапия, очевидно, эквивалентна адъювантной терапии, если судить по показателям общей и безрецидивной выживаемости.

3. У больных, достигших полной клинической ремиссии (cCR), после неoadъювантной терапии последующее проведение одной лучевой терапии (без хирургического вмешательства), увеличивает риск местного рецидива заболевания.

4. Необходимы дальнейшие клинические испытания целесообразности хирургического вмешательства у больных с полным клиническим регрессом опухоли, определяемым не только клиническим методом, маммографией и ультразвуковым исследованием, но и МРТ и ПЕТ.

5. Начаты клинические испытания целесообразности послеоперационной лучевой терапии у больных с полным патоморфологическим регрессом опухоли в результате успешной неoadъювантной системной терапией.