

ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.М. ПОРТНОЙ

ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва

Определение. Под местно-распространенным раком молочной железы (МР РМЖ) понимается РМЖ при наличии, по крайней мере, одного из признаков: распространение опухоли на кожу молочной железы; распространение опухоли на подлежащую грудную стенку; метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах; метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; большая опухоль в маленькой молочной железе (Hortobagyi G.N. et al., 2004). Под такое определение попадает рак IIIa стадии, IIIb стадии, IIIc стадии и частично IIb стадии по классификации TNM (6-я редакция). Под ОИФ (отёчно-инфильтративной формой) РМЖ понимают варианты МР РМЖ, сопровождающиеся отёком и/или гиперемией кожи молочной железы. Для истинной или первичной ОИФ РМЖ характерно диффузное распространение опухоли по тканям молочной железы, отсутствие выявляемого первичного опухолевого узла и плохой прогноз. Сходный прогноз наблюдается и при вторичной ОИФ, то есть узловый форме РМЖ, сопровождающейся вторичным отёком кожи. Любой вариант ОИФ РМЖ классифицируется как T4: истинная или первичная ОИФ – T4d, вторичная ОИФ – T4b или T4c (при врастании опухоли в грудную стенку).

Статистика. По оценке Hortobagyi G.N. et al. (2004), ежегодно в мире выявляется 300000–350000 новых больных МР РМЖ. В России в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ занимает I место. Заболеваемость и смертность от этой болезни за 30 лет выросли в 4 раза: в 1970 г. стандартизованные показатели заболеваемости и смертности на 100000 населения составляли 9,6 и 4,2 (Трапезников Н.Н. и др., 1989); в 2001 г. они составили 38,3 и 16,9 соответственно (Давыдов М.И. и др., 2003). За 15 лет доля РМЖ III стадии среди вновь выявленных заболеваний в относительном выра-

жении сократилась с 30,2 % в 1990 г. до 25,9 % в 2005 г., хотя абсолютное число больных раком III стадии выросло за этот период с 9634 до 12833 (Двойрин В.В., 1994; Аксель Е.М. и др., 2007).

Клинико-морфологические факторы прогноза. Фиксация опухоли к грудной стенке, изъязвление опухоли, отёк и краснота кожи молочной железы существенно отягощают прогноз болезни, что позволило С. Haagensen и A.P. Stout (1942, 1943) отнести эти симптомы к признакам иноперабельности. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, самый частый из этих признаков – отек кожи. Наличие отёка кожи у больных без системной терапии сопровождается 10-летней безрецидивной выживаемостью (БРВ), равной 0 %. Судьба этих больных свидетельствует о том, что с появлением отёка кожи молочной железы РМЖ становится системной болезнью, и его лечение невозможно без системной терапии (Портной С.М., 1997). Факт метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов и их число существенно влияют на прогноз. Так, десятилетняя БРВ больных МР РМЖ с отсутствием метастазов составила $54,8 \pm 3,5$ %; с поражением 1–3 узлов – $39,6 \pm 2,2$ %; 4–10 узлов – $20,1 \pm 2,7$ %; >10 узлов – $8,0 \pm 9,2$ % (Шомова М.В., 1999). Характеристики болезни, по критериям T и N системы TNM, оказываются самыми важными прогностическими признаками.

МР РМЖ отличается от локализованного не только степенью распространённости опухоли, при этом варианте возрастает частота опухолей с неблагоприятным прогнозом и снижается частота относительно благоприятных характеристик. Так, по данным РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, частота редких морфологических форм рака с относительно доброкачественным течением (слизистый, папиллярный, тубулярный и медуллярный) при раннем РМЖ ($T_{1-2}N_0M_0$) составляет 11 %, а при МР РМЖ – 2 %. Анеуплоидные опухоли при раннем РМЖ наблюдались в 62 %,

а при МР РМЖ – в 85 %, причём доля анеуплоидных многокловых опухолей составила 4 % и 17 % соответственно (Портной С.М., 1997). По некоторым данным, при ОИФ возрастает частота опухолей с гиперэкспрессией HER2 neu до 38–48 % (Dawood S. et al., 2007; Mehta R.S. et al., 2007).

Тактика. Существуют тактические различия при лечении диссеминированного РМЖ и МР РМЖ. В первом случае целью являются продление жизни и повышение ее качества, во втором – излечение больной (хотя в «Клинических рекомендациях ESMO» (2006) предусматривается единая тактика для этих двух ситуаций, а лучевая терапия и операция даже не упоминаются).

Лечение МР РМЖ складывается из предоперационного (индукционного) лечения, местного лечения (операция или лучевая терапия (ЛТ), или сочетание ЛТ с операцией) и адъювантной терапии. Такая тактика, общепринятая в настоящее время, сложилась не сразу. Исходно МР рак с распространением на кожу и/или грудную стенку, или с поражением надключичных лимфатических узлов, или с отеком руки был идентифицирован как иноперабельный (Haagensen C., 1943). По этому определению операбельность при РМЖ подразумевает не просто техническую возможность полного удаления опухоли, но возможность достижения с помощью операции стойкого местно-регионарного контроля болезни (Haagensen C., 1965).

Случаи МР РМЖ, относящиеся к IIIa стадии, формально являются первично операбельными, хотя по своим биологическим характеристикам их операбельность условна. Для этой категории пациентов предпочтительна тактика с предоперационной терапией, она улучшает отдаленные результаты и дает возможность выполнения органосохраняющих операций; при раке IIIb и IIIc стадий эффективная химиотерапия (ХТ) дает шансы на излечение.

Необходимость начинать лечение МР РМЖ с ХТ продемонстрировали A. Fourquet et al. (1993). Авторы сравнили эффективность двух последовательностей в проведении ХТ и лучевой терапии у 390 больных РМЖ T₂₋₃N₀₋₁M₀. Половина больных получали 4 курса ХТ по схеме CAF, затем местное лечение; остальные – сначала местное лечение, затем ХТ. Четырехлетняя выживаемость первой подгруппы составила

89 %, второй – 80 % (p=0,046). Преимущества лечения, включающего на первом этапе ХТ, представили также V.F. Semiglazov et al. (1994). 271 больная РМЖ IIb-IIIa стадий были рандомизированы на проведение: ХТ по схеме ТМФ (тиофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) в сочетании с лучевой терапией (1-я группа, 137 пациенток) или только предоперационной лучевой терапии (2-я группа, 134 пациентки). Всем была выполнена радикальная мастэктомия и проведены 4–6 курсов ХТ по схеме ТМФ. При морфологическом исследовании полная регрессия опухоли наблюдалась в 29 % случаев в 1-й группе и в 19 % – во 2-й. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 86 % и 78 % (p>0,05), пятилетняя БРВ – 81 % и 72 % (p<0,05) соответственно.

У больных иноперабельным РМЖ, прежде всего при ОИФ, в свое время революционным было предложение начинать лечение с самых эффективных системных средств. Существенный вклад в развитие такого лечебного подхода был сделан проф. О.В. Святухиной, её учениками и последователями в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН. К 1975 г. учениками О.В. Святухиной были изучены: эффективность предоперационной внутриартериальной ХТ тиофосфамидом и 5-фторурацилом (Гольдман Б.Г., 1966); эффективность предоперационной системной ХТ тиофосфамидом, 5-фторурацилом, сочетаниями тиофосфамид + 5-фторурацил и 5-фторурацил + циклофосфан (Гольдман Б.Г., 1975); эффективность предоперационной ХТ высокими разовыми дозами тиофосфамида (Викманис У.Э., 1975); особенности лечения молодых женщин с применением предоперационной ХТ (Полевая Е.Б., 1975). И.Г. Соколова (1983) оценила эффективность предоперационной ХТ по модифицированной схеме Купера. М.В. Шомова (1999) проанализировала опыт РОНЦ по лечению 1896 больных МР РМЖ за 1979–1994 гг., провела сравнение различных вариантов предоперационного лечения.

Предоперационная системная терапия.

Трудно переоценить значение предоперационной системной терапии, прогрессирование на фоне лечения означает инкурабельность болезни, эффективная терапия даёт шансы на радикальное излечение. Так, по нашим данным, появление отдалённых метастазов зависело от

клинической эффективности предоперационной ХТ. В первые два года метастазы возникали у 4 % больных, леченных с эффектом; у 38 % больных, леченных со стабилизацией; и у 100 % больных, имевших местное прогрессирование опухоли (Репетюк Д.В. и др., 2003). По данным Н.М. Kuerer et al. (1999), степень выраженности морфологического эффекта от системной терапии также является очень сильным фактором прогноза. У больных МР РМЖ с полным морфологическим эффектом (ПМЭ) и в молочной железе, и в лимфатических узлах 5-летняя БРВ составила 87 %, что значительно больше, чем у больных с отсутствием ПМЭ, – 58 % ($p < 0,01$).

Схемы CMF, VCMFР. По данным И.Г. Соколовой (1983), предоперационная ХТ по схеме VCMFР (модифицированная схема Купера, один 4-недельный курс) была эффективна у 65 % больных МР РМЖ (из них у 4 % больных достигнут полный эффект), 92 % больных были радикально оперированы. G. Singh et al. (1996) отметили, что применение предоперационной ХТ по классической схеме CMF (4 курса) было эффективно у 76 % больных РМЖ III стадии.

Схемы, включающие антрациклины. Преимущества антрациклин-содержащих схем ХТ, продемонстрированные при анализе эффективности адьювантной ХТ РМЖ по сравнению с традиционными схемами CMF и VCMFР, отодвигают последние на задний план, в том числе и при проведении предоперационной ХТ. Наиболее часто применяются схемы, включающие антрациклины (FAC, FEC, AC, EC), значительно реже антрациклины назначаются в виде монохимиотерапии.

A. Fornasiero et al. (2001) 57 больным РМЖ III стадии в качестве предоперационного лечения проводили три курса ХТ эпирубицином 100 мг/м² 1-й день, циклофосфан по 400 мг/м² с 1-го по 3-й дни и Г-КСФ по 5 мкг/кг с 4-го по 12-й дни. Периодичность курсов 14 дней. Клинический эффект наблюдался в 93 %. После РМЭ или квадрантэктомии с лучевой терапией все пациентки получали 4 курса ХТ по схеме CMF. Несмотря на низкую частоту ПМЭ (3,5 %), отдаленные результаты оказались очень хорошими – 5-летние БРВ и ОВ – 68 % и 76 % соответственно. U. Coskun et al. (2003) описывают свой опыт проведения предоперационной ХТ 91 больной МР РМЖ (30 – IIIa стадии, 61 – IIIb стадии). ХТ по схеме FAC или AC была эффективна в 91 %, по схеме

FEC или EC – в 82 %, по схеме CMF – в 60 % случаев ($p < 0,05$). Комплексное лечение ОИФ РМЖ, основанное на применении схемы FEC, позволило добиться 10-летней БРВ, равной 36 % (Therasse P. et al., 2003).

Поддержка кроветворения Г-КСФ позволяет увеличить интенсивность дозы препаратов, что может привести к повышению эффективности ХТ. О международном кооперированном исследовании, посвященном сравнительной оценке эффективности неоадьювантной антрациклин-содержащей ХТ, проводимой в стандартных и в повышенных дозах, сообщают P. Therasse et al. (2003). 448 больным МР РМЖ проводилась ХТ по одной из схем: А – циклофосфан 75 мг/м² с 1-го по 14-й дни внутрь, эпирубицин 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно и 5-фторурацил 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни 6 курсов каждые 28 дней; Б – эпирубицин 120 мг/м² в 1-й день, циклофосфан 830 мг/м² в 1-й день и Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно со 2-го по 13-й дни 6 курсов каждые 14 дней. Среднее время до прогрессирования болезни составило 34 и 33,7 мес, 5-летняя ОВ – 53 % и 51 % в группах А и Б соответственно. Таким образом, интенсификация дозы при ХТ по схеме ЕС не приводила к улучшению результатов лечения.

Таксаны. Применение таксанов в лечении МР РМЖ представляется вполне оправданным. Первое рандомизированное исследование по применению паклитаксела было проведено в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Semiglazov V.F. et al., 2001), 57 больных T₂₋₄N₀₋₂M₀ получали 4 курса ХТ. Сравнивалась схема АТ (доксорубицин 60 мг/м², паклитаксел 200 мг/м²) со схемой FAC (5-фторурацил 600 мг/м², доксорубицин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м²). У больных первой группы ПМЭ наблюдался в 27,5 %, у больных второй группы – в 7,1 % ($p = 0,003$).

В исследовании, проведенном в Institute Curie (Dieras V et al., 2004), не было получено столь выразительных различий по частоте морфологических эффектов. 200 больным РМЖ T₂₋₃N₀₋₁M₀ проводили 4 курса ХТ: по схеме АТ (доксорубицин 60 мг/м², паклитаксел 200 мг/м²) или по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м²). Клинический эффект наблюдался у 89 % больных первой группы (ПМЭ – 8 %) и у 70 % больных второй группы (ПМЭ – 6 %, различия статистически не значимы).

Еще 3 рандомизированных исследования были посвящены оценке эффективно-

сти доцетаксела в неоадьювантной ХТ МР РМЖ, в двух из них доказана большая эффективность схем, включавших доцетаксел, – Абердинское исследование (Smith I.C. et al., 2002; Hutcheon S.D. et al., 2003) и исследование B-27, NSABBP (Bear H.D. et al., 2003, 2006), в третьем достоверных различий в эффективности не наблюдалось – Англо-Шотландское исследование (Evans T.R.S. et al., 2005).

В рандомизированном исследовании на значительном количестве больных МР РМЖ (679) показаны преимущества проведения последовательной интенсивной (с интервалом 2 нед и поддержкой Г-КСФ) ХТ эпирубицином и паклитакселом перед сочетанной ХТ этими же препаратами с интервалом в 3 нед. Частота ПМЭ в первой группе составила 19 % против 10 % во второй; 5-летняя БРВ – 70 % против 59 % соответственно (Untch M. et al., 2007).

Капецитабин все чаще применяют при лечении МР РМЖ. 30 больных РМЖ II и III стадий получали предоперационную ХТ доцетакселом (75–60 мг/м² в/в 1 день) и капецитабином (1000–937,5 мг/м² дважды в день 2–15-й дни) четыре курса. Общий клинический эффект – 90 % (31 % – полный и 59 % – частичный). ПМЭ наблюдался у 10 % больных (Lebowitz P.F. et al., 2004). Наши коллеги в Томском НИИ онкологии показали преимущества неоадьювантной ХТ по схемам, включающим капецитабин, по частоте клинического эффекта: CMF – 40 %, CMX – 47 %; FAC – 44 %, CAH – 60 % соответственно (Слонимская Е.М. и др., 2006). В шведское исследование было включено 48 больных МР РМЖ (из них 7 – с ОИФ). Перед операцией проводили 4 курса ХТ по схеме ЕХС (эпирубицин 60 мг/м² в 1-й день; капецитабин 1000 мг/м² дважды в день – дни 1-й – 14-й; цисплатин 60 мг/м² в 1-й день). Общая эффективность составила 74 %, включая полный эффект в 13 %. ПМЭ получен у 22 % больных (Villman K. et al., 2007). В корейском исследовании проводилось рандомизированное сравнение схемы, включающей доцетаксел и капецитабин (ТХ), со схемой АС у 209 больных РМЖ II/III стадий. ТХ имела преимущества перед АС по клинической эффективности (84 % против 65 %, $p=0,003$) и по частоте ПМЭ (21 % против 10 % соответственно, $p=0,024$). При средней длительности прослеженности в 37 мес не было различий в БРВ (Lee K.S. et al., 2007).

Местное лечение. Необходимость проведения местного лечения – операции и лучевой терапии – обусловлена тем, что МР РМЖ является не только системной болезнью, заболевание всегда имеет ярко выраженную способность к местному рецидивированию. Если после системной терапии удастся добиться полного клинического эффекта и больная не получает местного лечения, как правило, первый рецидив болезни наблюдается в молочной железе.

Лучевая терапия как самостоятельный вариант местного лечения. F. Baillet et al. (1992) лечили 134 больных МР РМЖ, из них 27 больных имели Т₄ с применением предоперационной ХТ (винбластин 6 мг/м², тиофосфамид 6 мг/м², метотрексат 25 мг/м², 5-фторурацил 350 мг/м² и адриамицин 30 мг/м² в/в каждые 10 дней в течение 2 мес), лучевой терапии (наружное облучение 23 Гр за 4 фракции + внутритканевая терапия с использованием ¹⁹²Ir в дозе 20–30 Гр). Адьювантную ХТ осуществляли по прежней схеме на протяжении 12–18 мес (введение адриамицина прекращали по достижении суммарной дозы 400 мг/м²). Операцию производили только при местно-регионарном рецидиве. Пяти- и десятилетняя выживаемость составила 64 % и 50 % соответственно. Местно-регионарный рецидив наблюдался у 20 % больных.

Другие попытки избежать операции были менее удачны. D.B. McLaren et al. (1995) провели ретроспективный анализ результатов лечения 91 больной МР РМЖ, из которых 2/3 имели Т₄ и/или поражение лимфатических узлов. Предоперационная ХТ (по различным схемам) была эффективна в 61 %, дополнительная лучевая терапия повышала частоту эффекта до 93 % (в том числе 56 % случаев полного эффекта), однако мастэктомия была выполнена только 31 % пациенток. Пяти- и десятилетняя БРВ составили 18 % и 8 %, пяти- и десятилетняя ОВ – 28 % и 11 % соответственно. Возврат болезни в 31 % случаев проявлялся развитием местного рецидива, в 15 % – одновременным развитием местного рецидива и отдалённых метастазов.

M. Buric et al. (1996) приводят результаты консервативного лечения 30 больных РМЖ отёчно-инфильтративной формы. Лечение включало 3 курса ХТ по схеме FAC (циклофосфан 500 мг/м², адриамицин 50 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м²) с интервалом 4 нед, затем лучевую

терапию и ещё 3 курса ХТ по схеме FAC. Через 1–32 мес у 22 (73 %) пациенток наблюдалось местное прогрессирование болезни, отдалённые метастазы были первым проявлением диссеминации у 7 больных.

Ретроспективный анализ результатов лечения 1896 больных МР РМЖ в РОНЦ (Шомова М.В., 1999) показал, что включение операции в комплекс лечебных мероприятий сопровождается более высокими показателями БРВ (5-летняя – $47,4 \pm 1,3$ % и 10-летняя – $35,8 \pm 1,5$ %) по сравнению с пациентками, получавшими только консервативное лечение (5-летняя – $26,4 \pm 3,0$ % и 10-летняя – $17,2 \pm 3,2$ %; $p < 0,01$). Таким образом, проведение лучевой терапии не может сравниться по эффективности с сочетанием «операция + лучевая терапия».

Оперативное лечение МР РМЖ может проводиться в широком диапазоне: органосохраняющие операции, модифицированная радикальная мастэктомия, сочетание этих операций с различными вариантами первичной реконструкции. Выполнение органосохраняющих операций после эффективной системной терапии по сравнению с вмешательствами, выполняемыми как первый этап лечения, имеет некоторые особенности. Одна из них связана с поиском остаточной опухоли, исчезнувшей в результате лечения. Решение такой проблемы облегчается при нанесении на кожу исходных контуров опухоли и маркировки опухоли металлическими клипами в момент выполнения биопсии (Veronesi U et al., 1995). Вторая серьезная проблема – повышение частоты местных рецидивов. По данным N. Wolmark et al. (2001), при 9-летнем наблюдении частота местных рецидивов после органосохраняющей операции без неоадьювантной ХТ составила 7,6 %; после неоадьювантной ХТ и последующей органосохраняющей операции – 10,7 %; в т.ч. у больных, которым большие размеры опухоли не позволили бы выполнить органосохраняющую операцию исходно, – в 15,7 %. Источником местных рецидивов являются жизнеспособные опухолевые клетки, остающиеся на площади, обычно превышающей границы остаточной опухоли, а также интрапротоковый компонент опухоли. Для таких ситуаций актуальным является контроль краев резекции.

Выполнение модифицированной радикальной мастэктомии может дополняться

одномоментной реконструкцией молочной железы, что улучшает психологическое состояние пациенток. Проведение первичной реконструкции молочной железы поперечным ректоабдоминальным лоскутом не мешает проведению пред- и послеоперационной лучевой терапии, предоперационной и адьювантной ХТ и не ухудшает течения болезни (Сидоров С.В. и др., 1997; Newman L.A. et al., 1999; Chin P.L. et al., 2000; Portnoj S.M. et al., 2004; Foster R.D. et al., 2005).

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, при раке III стадии радикальная мастэктомия по Halsted не имеет преимуществ перед модифицированными РМЭ. Показания к радикальной мастэктомии по Halsted точно определены в работе M.P. Osborne et al. (1990): прямое распространение опухоли на большую грудную мышцу, поражение лимфатических узлов Роттера (по задней поверхности большой грудной мышцы), а также при выполнении паллиативных операций. Паллиативные мастэктомии могут выполняться как по жизненным показаниям (кровотечение из распадающейся опухоли, абсцедирование распадающейся опухоли), так и с целью повышения качества жизни при наличии изъязвленных опухолей. «Паллиативность» паллиативной мастэктомии относительна. Паллиативная мастэктомия, по возможности, должна иметь все признаки радикальной операции. Совершенно не исключено, что после проведения адьювантного лечения пациентка окажется радикально излеченной.

Адьювантная терапия при МР РМЖ в основном проводится по таким же принципам, как и при первично операбельном РМЖ. Все случаи МР РМЖ относятся к вариантам высокого риска рецидива болезни, даже если в результате предоперационного лечения был получен ПМЭ. При выборе адьювантной терапии учитывается степень исходного распространения болезни, проведенная предоперационная терапия, исходные биологические характеристики опухоли (РЭ, РП, HER2 neu), очень желательно повторно изучить эти характеристики в остаточной опухоли. По срокам проведения на первом месте стоит ХТ, затем лучевая терапия, эндокринная терапия. Адьювантная терапия трастузумабом может сочетаться во времени с ХТ (кроме доксорубицина), лучевой терапией и эндокринной терапией.

Адьювантная высокодозная ХТ может снова возродиться, особенно в связи с индивидуализацией показаний к ее проведению. Метаанализ 15 рандомизированных исследований (Beggs D.A. et al., 2007) по сравнению высокодозной ХТ с обычной антрациклинсодержащей ХТ у больных с высоким риском рецидива ($n=6210$, без учета HER2 neu-статуса) показал незначительное преимущество первого варианта терапии. Относительный риск рецидива болезни снизился до 0,83 ($p<0,0001$), риск смерти – до 0,89 ($p=0,016$).

Лучевая терапия – обязательный компонент лечения МР РМЖ: локальное воздействие на молочную железу после органосохраняющих операций, облучение грудной стенки и зон регионарного метастазирования после модифицированной радикальной мастэктомии, предоперационная лучевая терапия при недостаточном эффекте от индукционной системной терапии, лучевая терапия по радикальной программе как самостоятельный вариант местного лечения. При ретроспективном анализе результатов лечения 713 больных МР РМЖ в M.D. Anderson Cancer Center было показано, что исключение лучевой терапии из комплекса, включающего ХТ и операцию, сопровождается повышением частоты местно-регионарного рецидива до 22 %, против 8 % при проведении лучевой терапии. Кроме того, проведение лучевой терапии в 2 раза снижало смертность от РМЖ (Huang E.H. et al., 2004)). У больных РМЖ III стадии даже после достижения полного эффекта от системной терапии, выполнения операции и наличия ПМЭ отказ от лучевой терапии приводит к повышению частоты местно-регионарных рецидивов до 33 % (McGuire S.E. et al., 2007). В самой прогностически неблагоприятной группе больных ОИФ РМЖ, с отеком более 50 % поверхности кожи молочной железы, суммарная очаговая доза лучевой терапии на молочную железу имела очевидное влияние на частоту местно-регионарного рецидива: 38 % при дозе 40 Гр и 10 % при дозе 60–70 Гр ($p<0,05$).

Молекулярно-генетическая классификация РМЖ и использование молекулярных маркеров для повышения индивидуализации лечения. Среди огромного количества молекулярно-биологических исследований, относящихся к прогнозированию РМЖ и поиску

факторов, предсказывающих чувствительность опухоли к различным способам лечения, необходимо выделить появление молекулярно-генетической классификации РМЖ. К ее достоинствам следует отнести интегральную оценку огромного количества молекулярно-биологических характеристик опухоли, как известных ранее, так и новых. Итак, С.М. Perou et al. (2000), T. Sorlie et al. (2001) представили классификацию РМЖ, основанную на вариациях набора экспрессируемых генов и корреляции генетических характеристик опухоли с отдаленными результатами. Все опухоли были разделены на две большие группы. Первая включала 3 подгруппы, опухоли каждой из них характеризовались низкой экспрессией (или отсутствием экспрессии) РЭ и некоторых дополнительных транскрипционных факторов, экспрессируемых РЭ+ опухолями. 1a. Опухоли, подобные базальному эпителию молочной железы. Характеризуются высокой экспрессией кератинов 5 и 17, ламинина, протеина 7, связывающего жирные кислоты. 1b. Подгруппа ERBB2+. Опухоли с высокой экспрессией некоторых генов 17q22.24, включая ERBB2 и GRB7. 1c. Опухоли, подобные нормальным клеткам молочной железы. Имеют самую выраженную экспрессию многих генов, известных для жировой ткани и клеток других неэпителиальных тканей. Эти опухоли демонстрировали также выраженную экспрессию генов базального эпителия и низкую экспрессию генов люминального эпителия.

Вторая группа опухолей описывается как опухоли РЭ+, подобные люминальному эпителию. Группа так же делится на 3 подгруппы. 2a. Люминальный подтип А. Клетки демонстрируют высочайшую экспрессию гена РЭ α и эстроген-регулируемого LIV-1. 2b. Люминальный подтип В. Клетки имеют умеренную или низкую экспрессию генов, специфичных для люминального типа, включая кластер РЭ. 2c. Люминальный подтип С. Клетки имеют те же характеристики, как и клетки люминального типа В, отличаются от последних высокой экспрессией генов, координирующая функция которых неизвестна и которые имеют сходные черты с генами, экспрессирующимися в опухолях, подобных базальному эпителию, и подтипе ERBB2+.

При анализе корреляции экспрессии генов с выживаемостью оказалось, что из 1753 генов

влияние на выживаемость имеют 264. Больные с опухолями, подобными базальному эпителию, и с опухолями подтипа ERBB2+ имеют самую короткую длительность жизни. Люминальный подтип С характеризовался более низкой выживаемостью по сравнению с люминальными типами А и В.

Примером исследования, оценивающего прогнозные возможности молекулярно-генетической классификации РМЖ, является работа R. Rouzier et al. (2005). 82 больным РМЖ I–III ст. проводилась предоперационная ХТ паклитакселем, а затем 5-фторурацилом, доксорубицином и циклофосфаном. До ХТ производилась биопсия опухоли, определялся профиль экспрессируемых генов и по ним принадлежность опухоли к молекулярно-генетическому типу. Опухоли базального подтипа и подтипа erbB2+ имели самую высокую частоту ПМЭ – по 45 %. Опухоли люминального типа – 6 %, опухоли, подобные нормальным клеткам, не имели ни одного случая ПМЭ. Ни один из 61 гена, ассоциировавшегося с ПМЭ опухолей базального подтипа, не ассоциировался с таким же эффектом у опухолей подтипа erbB2+, что говорит о разных молекулярных механизмах чувствительности опухолей к ХТ в этих подгруппах.

Вошло в практику суррогатное выделение предложенных подтипов РМЖ, основанное на иммуногистохимическом исследовании РЭ, РП и HER2neu: люминальный тип характеризуется как РЭ+ HER2neu-, HER2neu+ подтип – любые значения РЭ и РП при гиперэкспрессии HER2neu, базальный подтип – РЭ-РП- HER2neu-. Ревизия результатов системной терапии в зависимости от принадлежности опухоли к тому или иному подтипу показала прогнозную значимость новой классификации.

Люминальный тип РМЖ. Анализ публикаций по неоадъювантной ХТ, проведенный T. Cuffer et al. (2006), продемонстрировал, что достижение ПМЭ у больных с РЭ+ опухолями возможно значительно реже (5–8 %), чем у больных с РЭ- опухолями (21–23 %). В.Ф. Семиглазовым и соавт. (2006) представлены результаты неоадъювантной терапии больных гормонально-зависимым МР РМЖ, эффективность эндокринной терапии ингибиторами ароматазы не уступала эффективности ХТ по схеме

АТ. В то же время нет оснований утверждать, что ХТ не нужна больным с РЭ+ опухолями. При метаанализе рандомизированных исследований было показано, что адъювантная полихимиотерапия примерно в равной степени как при РЭ-, так и при РЭ+ опухолях улучшает БРВ и ОВ. Проведение высокодозной ХТ больным с РЭ+ HER2neu- негативными опухолями существенно снижает риск рецидива болезни и смерти в сравнении с традиционной антрациклин-содержащей ХТ.

HER2neu+ подтип РМЖ. У больных с поражением подмышечных лимфатических узлов адъювантная ХТ, включающая антрациклины (CEF), имела преимущества перед схемой CMF при амплификации HER2neu, причем вероятность рецидива болезни была ниже почти в 2 раза (относительный риск – 0,52; $p=0,003$). У больных с отсутствием амплификации HER2neu результаты лечения были одинаковы (Pritchard K.I. et al., 2006). Недавний анализ крупных рандомизированных исследований BCIRG 006 (HER2+) и BCIRG 005 (HER2-) показал, что амплификация топоизомеразы 2 альфа наблюдается в 35 % HER2+ опухолей (8 % от числа опухолей). При проведении адъювантной ХТ только эта группа больных имеет значительный выигрыш от использования антрациклинов. Остальным 92 % больных проведение антрациклин-содержащей ХТ не дает никаких преимуществ (Slamon D.J. et al., 2007).

Гиперэкспрессия HER2neu в опухоли обуславливает низкую чувствительность к тамоксифену, но не к ингибиторам ароматазы. В частности, при проведении неоадъювантной эндокринной терапии у больных РМЖ, имевших РЭ+ опухоли и гиперэкспрессию ErbB-1 и/или ErbB-2, эффективность летрозоло составила 88 % против 21 % при применении тамоксифена ($p=0,0004$) (Ellis M.J. et al., 2001).

Хорошей особенностью данного подтипа РМЖ является чувствительность к лечению герцептином. Так, 33 больные раком II/III стадий, исключая ОИФ, получали 6 курсов ХТ доцетакселем в сочетании с герцептином. Прогрессирование – 3 %, полный эффект – 73 %, частичный эффект – 23 %, ПМЭ – 47 % (Coudert B.P. et al., 2006). 48 больных МР РМЖ, включая ОИФ, в течение 12 нед получали доцетаксел, цисплатин, ГКСФ в сочетании с герцептином. Затем

операция, АС, лучевая терапия и тамоксифен. ПМЭ наблюдался в 17 %. 4-летняя БРВ – в 81 %, в т.ч. у больных с ПМЭ – 100 %, у больных без него – 76 % (Hurley J. et al., 2006). 45 больных РМЖ T₃₋₄N₀₋₃M₀ получали 4 курса ХТ доцетакселом, карбоплатином. Рандомизировалось применение герцептина еженедельно. ПМЭ наблюдался у 36,4 % больных в группе с герцептином и у 9 % в группе без него (Chang H.R. et al., 2006).

В исследовании A.U. Buzdar et al. (2007) у больных РМЖ II и IIIA стадий с HER2 neu позитивными опухолями проводилось предоперационное лечение, включавшее 4 курса ХТ паклитакселом 225 мг/м² и 4 курса ХТ по схеме FEC. У первых 42 больных рандомизировалось применение трастузумаба на протяжении 24 нед совместно с ХТ. Затем еще 21 больная была пролечена по той же схеме с включением трастузумаба. ПМЭ в этой группе – 60 %. 3-летняя БРВ в исследуемой группе – 100 %, в контрольной – 85,3 % (p=0,041). У больных ОИФ РМЖ (n=16) с помощью предоперационной ХТ, включающей трастузумаб (в среднем в течение 20 нед), удалось добиться ПМЭ с такой же частотой – 62,5 %. Двухлетняя БРВ – 59,4 % (Dawood S. et al., 2007). В НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова и ГОД г. Санкт-Петербурга (Семиглазов В.Ф. и др., 2008) в рандомизированное исследование были включены 98 больных отечно-инфильтративной формой РМЖ с гиперэкспрессией и/или амплификацией HER2neu. Проводилась ХТ доксорубицином и паклитакселом, рандомизировалось применение трастузумаба, который вводился одновременно с химиопрепаратами в дозе 6 мг/кг (первая доза – 8 мг/кг). Клинический эффект получен при проведении только ХТ в 53 %, при проведении ХТ с трастузумабом – в 91 %; частота ПМЭ составила 21,5 % и 52,1 % соответственно (p=0,05).

Таким образом, предоперационное применение герцептина в сочетании с ХТ существенно повышает эффективность предоперационной химиотерапии. Дальнейшего повышения эффективности можно добиться с помощью уплотнения дозы или перехода на еженедельный режим введения паклитаксела. Применение доцетаксела и карбоплатина в уплотненном режиме (2-недельный интервал с поддержкой Г-КСФ, 4 курса) в сочетании с трастузумабом

повысило частоту ПМЭ с 17 % (3-недельный цикл лечения теми же препаратами) до 40 % (Han H.S. et al., 2007). Самой высокой частоты ПМЭ удалось достичь S. Pernas (2007) благодаря использованию сочетания еженедельного введения паклитаксела (80 мг/м², 12 курсов), затем 4 курсов FEC (500/75/500) с сопутствующим еженедельным введением трастузумаба на протяжении 24 недель у больных МР РМЖ, включая ОИФ. Частота ПМЭ составила 73 %. Использование герцептина в качестве адъювантной терапии снижает риск рецидива болезни на 50 % (Baselga J. et al., 2006).

Базальный подтип РМЖ, РЭ-РП-HER2neu-. Такая характеристика демонстрирует отсутствие молекулярных «мишеней» в опухолях и, соответственно, отсутствие возможностей таргетной терапии, необходимость проведения ХТ в полном объеме. Следует обратить внимание, что тройная негативная характеристика опухоли (РЭ-РП-HER2neu-) характерна как для базального подтипа, так и для опухолей, подобных нормальным клеткам стромы (normal like).

В M.D. Anderson Cancer Center (Liedtke C. et al., 2008) из 1118 больных, получавших предоперационную ХТ, 255 (23 %) имели тройную негативную характеристику опухоли: РЭ-РП-HER2neu-. Частота ПМЭ у этих больных была значительно выше, чем у остальных (22 % против 11 %; p=0,034), а 3-летняя БРВ и ОВ – ниже (p<0,0001). Среди больных с ПМЭ показатели выживаемости группы с РЭ-РП-HER2neu- опухолями и группы с другими характеристиками опухоли были равноценны. Напротив, у больных с отсутствием ПМЭ показатели выживаемости группы с РЭ-РП-HER2neu- опухолями были значительно хуже (p<0,0001).

Проведение высокодозной ХТ больным с РЭ-РП-HER2neu- негативными опухолями существенно снижает риск рецидива болезни и смерти в сравнении с традиционной антрациклинсодержащей ХТ. Это совпадает с точкой зрения авторов из Institute Curie. Сравнивая эффективность двух вариантов антрациклинсодержащей предоперационной ХТ: FAC (доксорубин 70 мг/м² 1-й день, циклофосфан 700 мг/м² 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 700 мг/м² 1-й и 5-й дни) и FEC100 (эпирубин 100 мг/м², циклофосфан 500 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м² 1-й

день), они обнаружили существенное различие в эффективности лечения больных с тройной негативной характеристикой опухоли. Частота ПМЭ у больных, получавших FAC, составила 47,4 %, у больных, получавших FEC100, – 13,0 % ($p=0,01$). Считают, что такие опухоли чувствительны к повышению дозы циклофосфана (Le Tourneau C. et al., 2007).

Резюме. Таким образом, МР РМЖ является системной болезнью, успех её лечения связан с

прогрессом системной терапии. Наблюдаемая невысокая результативность предоперационной терапии (наличие остаточной опухоли в 70–90 % случаев) требует проведения операции и лучевой терапии. Доказано повышение эффективности лечения в целом при включении в схему ХТ таксанов и капецитабина, а для больных с гиперэкспрессией HER2neu – трастузумаба. Молекулярные характеристики опухоли повышают возможности индивидуализации лечения.