



ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T3—4N0M0 СТАДИЙ

К.В. Максимов, И.В. Высоцкая, В.Д. Ермилова, В.П. Летягин, Е.М. Погодина,
Г.Ю. Чемерис, А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Ким, Г.В. Мартынова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TREATMENT OF THE T3—4N0M0 BREAST CANCER

K.V. Maximov, I.V. Visotskaya, V.D. Yermilova, V.P. Letyagin, Ye.M. Pogodina,
G.Yu. Chemeris, A.D. Zikiryakhodzhayev, Ye.A. Kim, G.V. Martinova

N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The aim of the study was to determine the most effective regimens of the neo- and adjuvant therapy of the primary breast cancer of the T3—4N0M0 stages. The data of the clinical observations of the 145 patients with the locally advanced T3—4N0M0 breast cancer, who underwent treatment in the N.N. Blokhin CRC over the period of 1998—2003, were used in the study. The mean age of the patients was $55,3 \pm 12,9$ years (from 19 to 83 years, median—55 years). The duration of the observation of the patients was $46,5 \pm 28,51$ months (from 3,6 to 109,4 months, median—44,5 months). For patients with the breast cancer of the T3—4N0M0 stages combined treatment modality was implemented with the use of neo- and adjuvant therapy in all the cases.

Рак молочной железы (РМЖ) прочно удерживает первое место в структуре онкологической заболеваемости. Статистические данные последнего десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте показателей заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в России. С 1993 по 2003 г. стандартизированные показатели заболеваемости РМЖ в России увеличились на 19%, смертности — на 12%. Ежегодный прирост заболеваемости составляет около 5,8% [1]. Немаловажную роль в исходе заболевания играют состояние овариально-менструальной функции женщины, ее возраст, состояние репродуктивной системы, генетические факторы, особенности характера питания, наличие дисгормональных заболеваний молочных желез [2—5]. Спорным до настоящего времени остается вопрос о выборе тактики лечения РМЖ при разных стадиях злокачественного процесса [3]. В особенности интерес представляет группа больных, у которых выраженный неопластический процесс поражает большой объем ткани железы и в то же время не метастазирует в регионарные лимфатические узлы (T3—4N0M0). Непонятно, почему опухоль, достигнув «критической массы» (более 5 см в диаметре), не распространяется по регионарным лимфоколлекторам. Возможно, это связано с особенностями биологических характеристик при подобных процессах. В связи с этим прежде всего возникает ряд вопросов: нужно ли этим больным проводить неoadъювантное лечение и если да, то какое? На каком из этапов следует провести хирургическое вмешательство и необходимо ли дополнить его адъювантной терапией? Если да, то какой?

По определению, операбельность при РМЖ подразумевает не просто техническую возмож-

ность полного удаления опухоли, но и возможность достижения стойкого местно-регионарного контроля болезни. Случаи местно-распространенного РМЖ, относящиеся к IIIa стадии, формально являются первично операбельными, хотя по своим биологическим характеристикам их операбельность условна. Для этой категории предпочтительной считается тактика начала лечения с использованием предоперационной терапии [6—8]. Индукционная терапия, особенно в группе больных с первично неоперабельными опухолями, дает возможность выполнить адекватное хирургическое вмешательство и, кроме того, увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости [9—11].

Проблема оценки операбельности местно-распространенного (или первично неоперабельного) РМЖ существует только в отношении больных, у которых в результате предоперационного лечения наступает частичный эффект или стабилизация болезни. Больные с прогрессирующим процессом остаются иноперабельными, операция возможна только с паллиативной целью (распад опухоли), но не с целью достижения ремиссии. Больные, получившие полный эффект от лечения, безусловно, операбельны. Решение о целесообразности операции у них основано на сомнении в точности оценки полноты эффекта [11, 12]. Правильное определение операбельности позволяет оптимизировать лечение за счет отказа от операций, сопровождающихся быстрым местнорегионарным рецидивом болезни, в пользу модификации и интенсификации консервативного лечения [13].

В настоящее время нет четких данных об этапности, продолжительности и преимуществе различных методов лечения у данной категории

больных. При сравнении схем комплексного лечения, особенно при IIb стадии, некоторые авторы [9, 11, 12] приходят к мнению, что отдаленные результаты статистически не отличаются и в большей степени зависят от распространенности процесса, чем от лечебной тактики.

Необходимость проведения предоперационного лечения при местно-распространенном РМЖ с использованием химиотерапии (ХТ) продемонстрировали A. Forguet и соавт. [14]. Они сравнили эффективность последовательности проведения лекарственного и лучевого лечения у 390 больных РМЖ T3N0M0. Половина больных получали 4 курса ХТ по схеме CAF, а затем лучевую терапию (ЛТ) мелким фракционированием дозы РОД 2 Гр до СОД 40 Гр; другой половине пациенток проведено сначала лучевое лечение, а затем ХТ по аналогичной схеме. Четырехлетняя выживаемость в 1-й группе больных составила 89%, во второй — 80% ($p=0,046$). На вопрос, какие схемы лекарственной терапии наиболее эффективны в неoadъювантном режиме, в современной литературе нет однозначного ответа. Большинство исследований [15–17] носят поисковый характер и посвящены оценке либо новых противоопухолевых препаратов, либо препаратов, ранее применявшихся во второй линии.

U. Coskun и соавт. [8] описывают свой опыт проведения предоперационной ХТ у 91 больной местно-распространенным РМЖ при IIIa ($n=30$) и IIIb ($n=61$) стадиях. Лекарственное лечение с применением антрациклинов (FAC или AC, FEC или EC), а также CMF было эффективно в 91, 82 и 60% случаев соответственно ($p=0,05$). M. Machiavelli и соавт. (1996) проводили комбинированное лечение 140 больных РМЖ IIIa и IIIb стадий по схеме: 3 курса ХТ по схеме FAC + модифицированная РМЭ. Клинический эффект отмечен у 71%, стабилизация — у 26%, прогрессирование — у 3% больных. Авторы отмечают некоторое несовпадение клинического и морфологического эффектов. При полном эффекте, определяемом морфологически, безрецидивная и общая заболеваемость у пациенток были более выражены, чем при частичном эффекте или стабилизации. Данные крупных исследований II и III фазы применения ХТ продемонстрировали, что дооперационное лечение в течение 3–4 мес может быть назначено без риска снижения эффективности местно-регионарного контроля и долгосрочной выживаемости [11, 12, 15, 16].

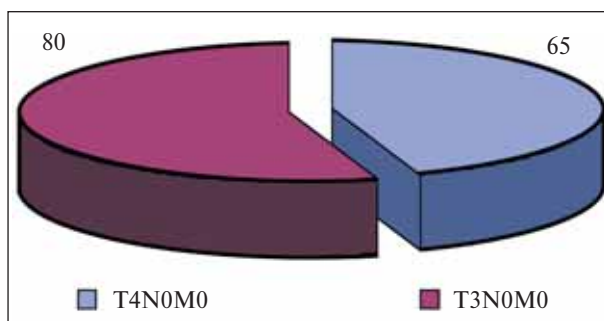


Рис. 1. Распределение больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от стадии

В нашем исследовании распределение больных по стадиям было следующим (рис. 1): T3N0M0 (IIb) — 65, T4N0M0 (IIIb) — 80 пациенток соответственно.

Исходя из особенностей овариально-менструального статуса больные распределены следующим образом: наибольшее число пациенток — 105 (72,4%) находились в периоде менопаузы, у 40 (27,6%) больных менструальная функция была сохранена. Менопауза менее 5 лет отмечена у 34 (23,4%) больных (по 17 пациенток в каждой группе), а более 5 лет — у 71 (48,9%) пациентки, причем большая часть последних (52 женщины) относилась к группе с IIIb стадией заболевания.

Всем больным в нашем исследовании было выполнено хирургическое вмешательство различного объема. Так, радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц выполнена 123 (85%) пациенткам, органосохранная операция в объеме радикальной резекции — 22 (15%) больным.

В зависимости от проводимого лечения пациентки изучаемой группы распределились следующим образом (рис. 2).

Как видно из рис. 2, наибольшее число больных получили комбинированное либо комплексное лечение. Непосредственно хирургическое вмешательство выполнено всего 21 (14,5%) больной.

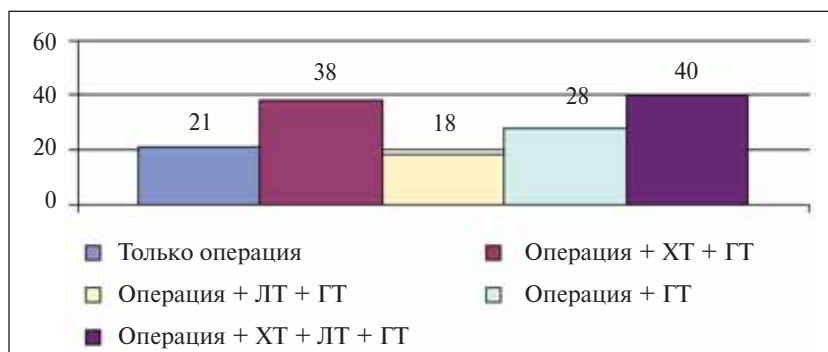


Рис. 2. Распределение больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от вида лечения. Здесь и далее: ГТ — гормонотерапия

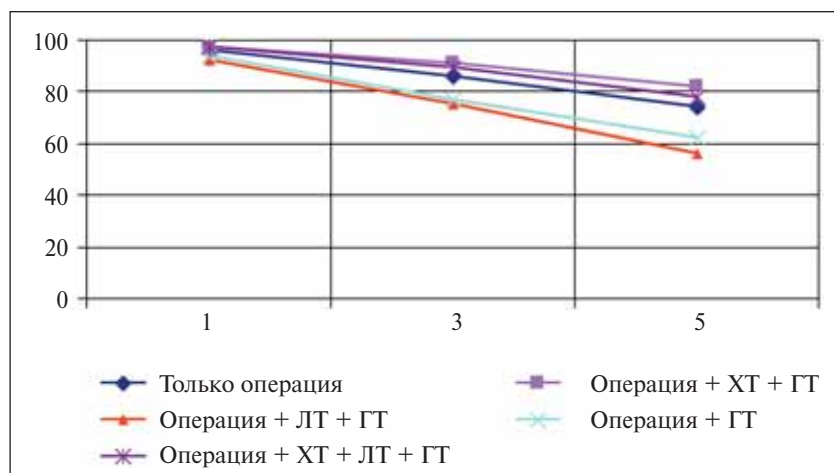


Рис. 3. Общая выживаемость больных РМЖ T3N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

Неoadъювантное лечение получили 5 (3,5%) пациенток с T3N0M0 стадией. Адъювантная терапия проводилась у 79 (54,5%) больных. Комбинация нео- и адъювантного лечения проведена в 40 (27,6%) клинических случаях. Неoadъювантная терапия использовалась в лечении 45 (31,1%) пациенток, причем чаще она назначалась больным IIb стадии — 29 (36,3%) пациенток. Сходная индукционная терапия использована в лечении 16 (24,6%) пациенток с IIb стадией опухолевого процесса.

Отмечено, что 21 (46,7%) больная до операции получила различную ХТ. Только ЛТ применена в 11 (24,4%) клинических случаях, относящихся к T3N0M0 стадии опухолевого процесса. Комбинация ХТ + ЛТ проведена 11 (24,2%) больным, большая часть которых составили группу T4N0M0 стадии. Самой малочисленной — 3 (6,6%) клинических случая — была группа пациенток, до операции лечившихся с применением эндокринотерапии.

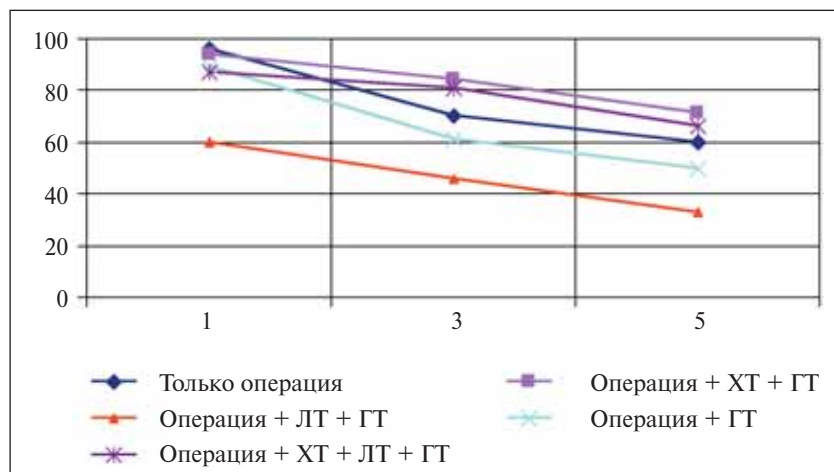


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T3N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

Наиболее часто — у 23 (71,9%) пациенток в качестве предоперационной ХТ использовались атрациклинсодержащие комбинации (CAF, AC, AT), гораздо реже применялись другие режимы лечения (CMF, CMFVP) — 9 (28,2%) больных и в группе больных с T4N0M0 стадией опухолевого процесса. Предоперационное лекарственное лечение наиболее часто ограничивалось 2—4 курсами.

Большинству (62%) больных стадии T3N0M0 неoadъювантно проводилась ЛТ в режиме укрупненного фракционирования дозы РОД 5 Гр до СОД

20 Гр на молочную железу и подмышечную область. При более распространенном процессе (IIIb стадия) предоперационная ЛТ проводилась мелкими фракциями РОД 2 Гр до СОД 40—44 Гр на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока. Аналогичную ЛТ получили 13% больных с IIb стадией, с той лишь разницей, что суммарная доза облучения составляла 36 Гр.

Оценка эффективности проводимого лечения базировалась на клинической динамике (клинико-рентгенологических данных) и степени лечебного патоморфоза. Так, уменьшение размеров опухолевого узла, отека и гиперемии кожи молочной железы наблюдалось у большинства больных — 24 (54,2%). Клинический эффект от проведенного неoadъювантного лечения был отмечен у 6 (37,5%) больных в группе IIb стадии и у 18 (62,1%) пациенток при IIIb стадии опухолевого процесса. Морфологически наблюдаемый лечебный патоморфоз различной степени выраженности отмечается практически у половины больных — 24 (53%).

Так, лечебный патоморфоз по гистологическим данным чаще встречался у пациенток с IIIb стадией опухолевого процесса. Лечебный патоморфоз I—II степени отмечен в 34 (77%) клинических случаях, патоморфоз III степени установлен у 7 (16,1%) пациенток и полный (IV степень) — у 3 (6,7%) больных. Причем наличие абсолютного лечебного патоморфоза было характерно для группы больных с T4N0M0 стадией.

Рассматривая степень лечебного патоморфоза в зависимости от схемы проведенного

лечения следует отметить, что в группе больных с T3N0M0 стадией, где хирургическое лечение комбинировалось с ХТ, слабый лечебный патоморфоз отмечен у 3 (16,7%) пациенток, получивших лекарственное лечение неоадьювантно. Аналогично в группе больных с T4N0M0 стадией предоперационная ХТ проводилась всем пациенткам. Выраженный и полный лечебный патоморфоз установлен у 3 (30%) женщин. У всех больных с T3N0M0 стадией, получивших лечение по схеме: ЛТ + операция + ЛТ ± ГТ, где ЛТ проведена в неоадьювантном режиме, отмечен только слабый лечебный патоморфоз. Пациентки с T4N0M0 стадией получали ЛТ только в адьювантном режиме.

Любопытные результаты получены при изучении группы больных, которым помимо хирургического лечения проводились ХТ, ЛТ и ГТ. В большинстве случаев (59% — в стадии IIb и 74% — в стадии IIIb) лечение было начато неоадьювантно. У всех больных был достигнут лечебный патоморфоз той или иной степени выраженности. У абсолютного большинства пациенток установлен лечебный патоморфоз I и II степени (90% — в группе T3N0M0; 71% — в группе T4N0M0). Выраженный и полный эффект отмечен только у 5 (29%) больных и только при T4N0M0 стадии заболевания. ГТ в неоадьювантном режиме применялась крайне редко — 2 (11%) пациентки в стадии T4N0M0 — и характеризовалась отсутствием лечебного патоморфоза.

Таким образом, наиболее эффективными схемами лечения данных групп больных были сочетания методов, где в неоадьювантном режиме использовалась только ХТ (28,9%) либо ХТ + ЛТ ± ГТ (60,3%). Причем у 38% пациенток из 1-й группы и у 58% — из 2-й был отмечен выраженный лечебный патоморфоз. При неоадьювантном применении только ЛТ максимальная выраженность дегенеративных изменений опухолевой ткани соответствовала I—II степени патоморфоза.

Анализ результативности различных вариантов лечения в зависимости от продолжительности жизни больных в T3N0M0 стадии представлен на рис. 3 и 4.

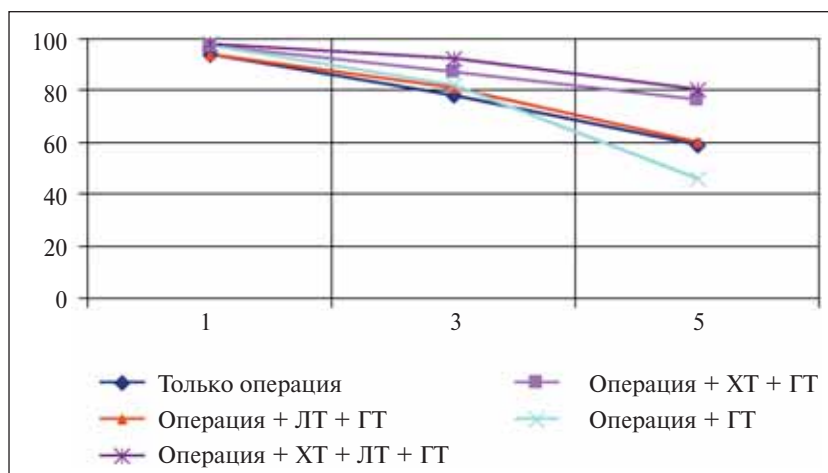


Рис. 5. Общая выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

Общая 5-летняя выживаемость больных с T3N0M0 стадией в зависимости от вида лечения составила: только операция — 74%, операция + ХТ ± ГТ — 82%, операция + ЛТ ± ГТ — 56%, операция + ГТ — 62%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 78% соответственно.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных с T3N0M0 стадией в зависимости от вида лечения составила: только операция — 60%, операция + ХТ ± ГТ — 71%, операция + ЛТ ± ГТ — 33%, операция + ГТ — 50%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 66% соответственно.

Общая 5-летняя выживаемость у больных с T4N0M0 стадией составила: только операция — 59%, операция + ХТ ± ГТ — 76%, операция + ЛТ ± ГТ — 60%, операция + ГТ — 46%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 80% соответственно. Общая выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения представлена на рис. 5.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных с T4N0M0 стадией составила: только

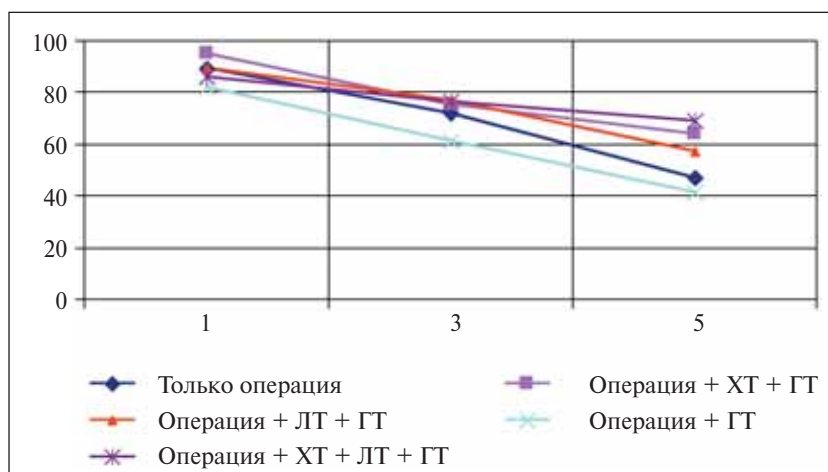


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

операция — 47%, операция + ХТ ± ГТ — 64%, операция + ЛТ ± ГТ — 57%, операция + ГТ — 41%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 69% соответственно. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения представлена на рис. 6.

Показатели 5-летней выживаемости у пациенток, которым выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, составили: общая — 88%, безрецидивная — 71%. Для пациенток, подвергшихся операции в объеме радикальной резекции, показатели выживаемости составили: общая — 77%, безрецидивная — 64%.

Стабилизация процесса отмечена у 106 (73,1%) больных: 49 (75,3%) пациенток в группе с IIb и 57 (71,3%) — в группе с IIIb стадией соответственно. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 39 (26,9%) больных: 16 (24,6%) пациенток в группе с IIb и 23 (28,7%) — в группе с IIIb стадией. Интервал прогрессирования составил в среднем 19 мес (от 0,9 до 89,7 мес). Причем для группы больных с T3N0M0 стадией заболевания такой интервал был равен в среднем 17,9 мес (от 0,93 до 89,7 мес), а для группы пациенток с T4N0M0 стадией — 20,1 мес (от 2,26

до 83,2 мес). Средний возраст пациенток, у которых отмечено прогрессирование заболевания, составил 55 и 64 года соответственно. Следует отметить, что РМЖ в рассматриваемых группах в 23% клинических случаев прогрессирует уже в первое полугодие.

В большинстве (82%) случаев прогрессирование заболевания заключалось в отдаленном метастазировании, у 10% больных отмечен местный рецидив заболевания, у 8% — сочетание местного и отдаленного метастазов. У большинства пациенток отдаленные метастазы выявлялись в печени (31,4%), легких (25,7%) и костях (17,1%). Наиболее часто (86%) речь шла о метастатическом поражении в пределах одного органа.

Подводя итоги проведенного исследования, можно сделать вывод, что после анализа различных подходов к лечению больных РМЖ IIb и IIIb (T3—4N0M0) стадий наиболее эффективной нам представляется следующая комбинация: ХТ с использованием антрациклинов (2—4 курса) + операция + ХТ + ЛТ (мелким фракционированием дозы РОД 2 Гр до СОД 44—60 Гр) ± ГТ — при использовании которой были получены лучшие результаты 5-летней общей и безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.; 2005.
2. Давыдов М.И., Летагин В.П. Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. М.; 2003.
3. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. Некоторые аспекты неoadъювантной терапии местнораспространенного рака молочной железы. Юбилейный сборник «Этюды химиотерапии». М.; 2000. с. 90—8.
4. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. М., Миклош; 2004.
5. Летагин В.П., Погодина Е.М., Высоцкая И.В. и др. Лечение больных раком молочной железы стадии T2N1M0 — T3N0M0. Высокие технологии в онкологии. Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 4—7 октября 2000 г. Т. 3. с. 55—6 (6).
6. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. Опыт лечения больных прогностически отягощенным местнораспространенным раком молочной железы. IV Ежегодная российская онкологическая конференция. Москва, 21—23 ноября 2000 г. с. 57—9.
7. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. Предварительные результаты органосохраняющих операций при раке молочной железы T2—3N0—2M0 после эффективной неoadъювантной терапии. Herald of the International Association of Plastic Surgeon and Oncologists, 2003;4:35.
8. Coskun U., Gunel N., Onuk E. et al. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer. Neoplasma 2003;50(3):210—6.
9. Gajdos C., Tarter P.I., Bleiweiss I.J. et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. J Am Coll Surg 2000;190(5):523—9.
10. Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006;24:1940—9.
11. Kaufmann M., von Minckwitz G., Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. Breast 2005;14:576—81.
12. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188—94.
13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. С.-Пб.; 2006.
14. Forguet A., Campana F., Scholl S. et al. Primary Chemotherapy of primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors. International Congress of Radiation Oncology 1993. June 21—25 Kyoto; 1993. p. 112.
15. Colleoni M., Litman H.J., Castiglione-Gertsch M. et al. International Breast Cancer Study Group; German Breast Cancer Study Group. Duration of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a joint analysis of two randomised trials investigating three versus six courses of CMF. Br J Cancer 2002;86(11):1705—14.
16. Fisher E.R., Wang J., Bryant J. et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer 2002;95(4):681—95.
17. Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J Clin Oncol 2006;24(24):3927—32.