

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

И.С. Давиденко

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», г. Краснодар

Контактная информация:

Давиденко Ирина Сергеевна, зав. отделением химиотерапии ГУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»

адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146; тел. +7(8612)33-67-12

e-mail: irina_dav@mail.ru

Статья поступила: 15.03.2010, принята к печати 00.00.0000.

УДК 618.19-006.6-091

I. КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T₁N₀M₀

Резюме

Изучены характеристики опухоли молочной железы, определяющие вероятность прогрессирования процесса у больных с клинически ранним раком. Показана необходимость полноценной морфо-биологической верификации опухоли для определения показаний по проведению комплексного лечения при РМЖ T₁N₀M₀.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторный статус, биологические особенности.

I.S. Davidenko

CLINICAL AND MORPHO-BIOLOGICAL BREAST CANCER T₁N₀M₀ CHARACTERISTICS

State Medical Institution «Clinical Oncology Dispensary № 1» under Krasnodar region Healthcare department

Abstract

In this work breast tumor characteristics defining the tumor progression probability in patients with clinically early stage cancer are studied. We also discuss the necessity of full tumor morpho-biological verification is shown for complex breast cancer T₁N₀M₀ treatment.

Key words: breast cancer, receptor status, biological features.

Введение

Рак молочной железы является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием у женщин: им болеют 8–9 % лиц женского пола в развитых странах мира [13]. При этом пятилетняя выживаемость больных с распространенными формами РМЖ не превышает 19 % [4]. В России ежегодно регистрируется около 50 тысяч женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ [1]. В Российской Федерации темп прироста заболеваемости за 10 лет составил 18,5 % [2]. Прирост заболеваемости РМЖ по Краснодарскому краю за последние 10 лет составил 14,8 % (1999 г. – 62,8 и в 2008 г. – 72,1 на 100 000 взрослого женского населения) [2]. Высокие показатели заболеваемости и смертности от рака молочной железы обуславливают необходимость поиска новых видов терапии, в том числе лекарственной.

Достижения последних лет в области молекулярной биологии позволили узнать некоторые особенности фенотипа опухоли, к которым относятся: индукция опухолью сигналов роста, высокий уровень репликативного потенциала, резистентность к рост-ингибирующим сигналам, уклонение от апоптоза, ангиогенез, тканевая инвазия и метастазирование. Известны прогностические факторы РМЖ, которые особенно актуальны при отсутствии метастатического поражения: наличие на поверхности опухоли эстроге-

новых и прогестероновых рецепторов, ответственных за деление опухолевых клеток ErbB2 рецепторов, рецепторов стимулирующих апоптоз (p53, Bcl-2, Вах и др.) и ангиогенез (VEGF), отвечающих за показатели пролиферативной активности (Ki-67) и др. [10; 12]. Повышенная экспрессия ErbB2 отмечается примерно в 30 % случаев РМЖ, и является независимым маркером неблагоприятного прогноза. Повышенная экспрессия ErbB2 приводит к снижению эффективности химио- и эндокринотерапии РМЖ. Доказано, что гиперэкспрессия HER-2/neu в опухоли повышает риск рецидива опухолевого процесса в несколько раз по сравнению с отсутствием гиперэкспрессии в опухоли [7; 14]. Данная форма рака характеризуется агрессивным течением, ранним метастазированием, в том числе в головной мозг (частота метастазов в ЦНС 25–34 %) [3; 5; 8; 15; 17]. Прогноз для пациенток с обнаруженными отдаленными метастазами РМЖ неблагоприятен, уровень однолетней выживаемости у них не превышает 20 % [9; 16].

Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что нередко при РМЖ на молекулярном уровне пересекаются сигнальные пути HER2/neu и VEGF, что, в конечном счете, усугубляет процесс прогрессии опухоли. Гиперэкспрессия VEGF часто сочетается в клетках опухоли молочной железы с повышенной экспрессией HER2/neu, что обуславливает агрессивность течения опухолевого процесса [6; 11].

Цель исследования – изучение факторов, предопределяющих необходимость комплексного лечения больных с РМЖ T₁N₀M₀.

Материалы и методы

Проанализированы гистологические и морфо-биологические особенности карцином у 148 пациенток, страдавших РМЖ, с наибольшим размером опухоли до 2 см (T₁) и отсутствием регионарных и отдаленных метастазов (N₀M₀).

Для постановки диагноза проводили стандартные методы инструментального и лабораторного обследования.

Всем больным было проведено хирургическое лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием опухоли молочной железы, которые осуществлялись по стандартной методике на формалин-фиксированных парафиновых срезах с целью определения эстроген-, прогестероновых рецепторов, рецепторов к HER 2/neu, BRCA1, VEGF, Ki-67.

Принцип действия метода: при нанесении на тканевый срез моноклональной сыворотки к искомому антигену (эстроген-, прогестероновым рецепторам, рецепторам к HER 2/neu, BRCA1, VEGF, Ki67) при его наличии образуется иммунный комплекс, который при дальнейшей обработке становится видимым в световой микроскоп и доступен для интерпретации.

На депарафиновый гистологический тканевый срез на стекле наносили на 5 минут раствор перекиси водорода, отмывали, срез прогревали в буфере для демаскировки антигенов, промывали. Наносили первичные антитела к исследуемым антигенам (эстроген-, прогестероновым рецепторам, рецепторам к HER 2/neu, VEGF, Ki-67). После инкубации срезы промывали и наносили реагент для визуализации (использовались реагенты фирм «DACO» и «DBS», США).

Далее срез отмывали и обрабатывали DAB хромогеном, делающим видимыми образовавшиеся иммунные комплексы на тканевых срезах. Срезы окрашивали гематоксилином, обезжировали. В световом микроскопе образцы интерпретировали при увеличении $\times 400$ –1200.

В материале рака молочной железы рецепторный статус (ЭР, ПР, HER-2/neu) определялся только в инвазивном компоненте первичной опухоли, не подвергшейся противоопухолевому лечению. При оценке ЭР и ПР рецепторного статуса определяли процент окрашенных ядер опухолевых клеток и интенсивность окраски.

Результат определяли от 0 до 8 баллов. Негерцест интерпретировали по полноте и интенсивности окраски мембран раковых клеток. Результат определяли в баллах от 0 до 3. Результат экспрессии VEGF определяли по интенсивности окрашивания от 0 (отрицательный), до + (слабоположительный), ++ (умеренноположительный), +++ (сильно выраженный).

Результаты и обсуждение

Локализация РМЖ была разнообразной, наиболее часто – в верхнее-наружном квадранте (27,7 %), на втором месте – в нижне-наружном квадранте (23,6 %). Реже всего встречались карциномы на границе внутренних квадрантов – 6,7 % (табл. 1). Среди пациенток с ранним РМЖ превали-

ровали варианты опухоли T_{1c} – 77,7 % (табл. 2). Опухоли T_{1a} и T_{1b} встречались относительно редко (табл. 2). Чаще первичная бластома была доступна пальпации, имела плотную консистенцию, бугристый контур, относительную подвижность, за исключением 1 случая с T_{1mic}, когда карцинома была обнаружена на фоне фиброаденомы.

Большая часть опухолей были диагностированы на этапе, когда первичный процесс стал доступен пальпации, так как основная часть больных (80,9 %) имели наибольший для T₁ размер: от 1,0 до 2,0 см – T_{1c}. У 14,1 % больных опухоли были выявлены при размере от 0,5 до 1,0 см – T_{1b}. Болезненность опухоли отмечалась только у 2,0 % больных (табл. 3).

При морфологическом исследовании было установлено, что чаще встречался инфильтративный протоковый рак (90,6 %). Инфильтративный дольковый отмечен всего в 9,4 % случаях. Частота перитуморальной инвазии сосудов в данной группе составила 12,2 %.

При изучении степени злокачественности карцином установлено, что преобладали опухоли 2 степени злокачественности (50 %). Третья степень определялась в 38,6 % опухолей, первая выявлена в 11,4 % (табл. 4).

По результатам исследования одновременно положительные ЭР и ПР были выявлены в большинстве случаев – 39 %, реже встречались сочетания ЭР+ПР – 18,2 %, отрицательные ЭР и ПР выявлены в 25,7 %, наименьшее количество опухолей имели ЭР-ПР+ – 16,9 % (табл. 5).

У 115 пациенток из 148 были определены HER2/neu рецепторы (табл. 6). Из них HER 2/neu⁻ встречались у 48,7 %, HER 2/neu⁺ и ++ – у 36,5 %, HER 2/neu⁺⁺⁺ – у 14,8 %.

Положительная реакция на рецепторы VEGF отмечалась в 43,8 % случаев (табл. 7). Показатели Ki-67 были определены у 55 (37,1 %) из 148 опухолей. Большинство опухолей имели невысокий (0–25 %) индекс пролиферативной активности – 36,3 %, а у 9,1 % – показатели были максимальными – 70–100 % (табл. 8).

Заключение

В исследованной группе у больных с РМЖ T₁N₀M₀ преобладали опухоли, локализовавшиеся в верхне-наружном квадранте (27,7 %) размером T_{1c} доступные пальпации (80,9 %), гистологически превалировали инфильтративно-протоковые раки (90,6 %) с незначительной перитуморальной инвазией сосудов (12,2 %), 2 степени злокачественности (50,0 %).

Несмотря на размеры первичного процесса – T₁ и отсутствие клинически определяемых метастазов, опухоль, которая считается ранним раком потенциально является агрессивной: рецепторы ЭР+ПР+ определялись лишь у 39,2 %, положительные рецепторы HER2/neu были обнаружены у 51,3 %, из них +++ составили 14,8 %.

Положительная реакция на VEGF-рецепторы зафиксирована у 43,8 %, высокий индекс пролиферативной активности (51–100) обнаружен у 30 % пациенток.

Полученные морфо-биологические результаты изучения опухоли T₁N₀M₀, свидетельствуют о потенциальной агрессивности опухоли примерно у половины пациенток с клинически ранним раком, что требует необходимости комплексного подхода в лечении данной категории больных.

Таблица 1

Локализация первичной опухоли		
Квадрант	абс. число	%
Верхнее-наружный	41	27,7
Нижнее-наружный	35	23,6
На границе наружных	14	9,4
Верхнее-внутренний	22	14,8
Нижнее-внутренний	15	10,1
На границе внутренних	10	6,7
Центральная зона (за соском)	11	7,4
Всего	148	100,0

Таблица 2

Распределение больных по размерам опухоли		
Наибольшее измерение, см	абс. число	%
T _{1mic} (<0,1)	1	0,7
T _{1a} (от 0,1 до 0,5)	5	3,4
T _{1b} (от 0,5 до 1,0)	27	18,2
T _{1c} (от 1,0 до 2,0)	115	77,7
ВСЕГО	148	100,0

Таблица 3

Данные о размерах и болевых ощущениях в опухоли				
Размер опухоли в наибольшем измерении, см	Пальпируемая опухоль		Болевые ощущения	
	абс. число	%	абс. число	%
T _{1mic} (<0,1)	–	–	–	–
T _{1a} (от 0,1 до 0,5)	3	1,3	–	–
T _{1b} (от 0,5 до 1,0)	21	14,1	–	–
T _{1c} (от 1,0 до 2,0)	115	80,9	3	2

Таблица 4

Степень злокачественности опухоли		
Степень злокачественности	абс. число	%
1	17	11,4
2	74	50,0
3	57	38,6
ВСЕГО	148	100,0

Таблица 5

Наличие в опухоли ЭР и ПР рецепторов		
ЭРПР-рецепторы	абс. число	%
ЭР+ПР+	58	39,2
ЭР-ПР-	38	25,7
ЭР-ПР+	25	16,9
ЭР+ПР-	27	18,2
ВСЕГО	148	100,0

Таблица 6

Наличие HER2/neu-рецепторов		
HER2/neu-рецепторы	абс. число	%
Отрицательные	56	48,7
+	34	29,6
++	8	6,9
+++	17	14,8
ВСЕГО	115	100,0

Таблица 7

Наличие рецепторов VEGF		
VEGF-рецепторы	абс. число	%
Отрицательный	32	56,2
Положительный	25	43,8
ВСЕГО	57	100,0

Таблица 8

Индекс пролиферативной активности Ki-67		
Показатели Ki-67	абс. число	%
0–25	20	36,3
26–50	18	32,7
51–75	12	21,9
76–100	5	9,1
ВСЕГО	55	100,0

Литература

1. Моисеенко В.М, Семглазов В.Ф, Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб: Издательство «Гриффон», 1997. – С. 94.
2. Порханов В.А, Барышев А.Г, Тесленко Л.Г. и др. Анализ и пути совершенствования онкологической службы Краснодарского края (1999–2008 годы). – Краснодар, 2009. – С. 252.
3. Bendell J.C. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97(12). – P. 2972–7.
4. Boring W.P. Cancer statistic // *CA Cancer J. Clin.* – 1994. – Vol. 199 (44). – P. 7–26.
5. Clayton A.J. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer // *Br J Cancer*. – 2004. – Vol. 91(4). – P. 639–43.
6. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer // *The Oncologist*. – 2000. – Vol. 5(1). – P. 37–44.
7. Gennari R. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors over expressing HER2 // *Clin Cancer Res*. – 2004. – Vol. 10(17). – P. 5650–5.
8. Lin N.U., Winer E.P. Brain metastases: the HER2 paradigm // *Clin Cancer Res*. – 2007. – Vol. 13(6). – P. 1648–55.
9. Mahmoud-Ahmed A.S. Results of whole brain radio therapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2002. – Vol. 54(3). – P. 810–7.
10. Maru D. HER-2/neu and p53 over expression as biomarkers of breast carcinoma in women age 30 years and younger // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103(5). – P. 900–5.
11. Pegram M.D., Reese DM. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol. 29(1). – P. 29–37.
12. Peto C. Molecular portraits of human breast tumors // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – P. 747–52.
13. Silva, O. E., Zurrida S. *Breast Cancer. – A Practical Guide Third Edition, 2005. – 21 p.*
14. Slamon D.J. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science*. – 1987. – Vol. 235(4785). – P. 177–82.
15. Stemmler H.J. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer // *Breast*. – 2006. – Vol. 15(2). – P. 219–25.
16. Tham Y.L. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107(4). – P. 696–704.
17. Yau T. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab // *Acta Oncol.* – 2006. – Vol. 45(2). – P. 196–201.

УДК 618.19-006.6-033.2:616-08-059

II. ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме

При раке молочной железы с размером первичной опухоли менее 1 см имеются метастазы в регионарные лимфоузлы, а также отдаленные метастазы. Системное лечение, включающее хирургическое, лучевое, химиотерапию, эндокринную терапию, а также таргетную терапию, улучшает результаты безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, радиотерапия, химиотерапия, эндокринотерапия, таргетная терапия, безрецидивный период, HER2/neu, VEGF-рецепторы.

II. TREATMENT OF EARLY METASTATIC BREAST CANCER

Abstract

About 20 % of patients have metastasis in lymph nodes and distant metastasis, even when diagnosed at early stages of breast cancer. Systemic treatment including surgical, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, and target therapy, improves survival rate and disease-free survival.

Key words: breast cancer, surgical, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, target therapy, disease free survival rate, HER2/neu, VEGF receptor.

Введение

Известно, что уже при раннем РМЖ (размер опухоли менее 1 см) в 10–24 % случаях имеются метастазы в регионарные лимфоузлы, а также отдаленные метастазы. Поэтому раннее назначение системного лечения снижает частоту возможно уже имеющихся микрометастазов [4; 6]. Хирургический метод является сегодня одним из ведущих в лече-

нии РМЖ. С развитием современных методов диагностики, позволяющих точно определить стадию опухолевого процесса, а также с использованием ЛТ и ХТ, стало возможным проведение органосохраняющих операций при РМЖ I и IIa стадий [2; 3; 26]. Частота развития рецидивов, присущая органосохраняющему лечению, по данным Европейской организации по исследованию и изучению рака невысока – 5,2 % за 6 лет [10].

Больным стадиями IIIA и IIIC может быть выполнена радикальная мастэктомия по Маддену, при этом показатели безрецидивной выживаемости не снижены по сравнению с таковыми после мастэктомии по Пейти, Холстеду и расширенной радикальной мастэктомии [23; 27].

Применение предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией позволяет получить частичную регрессию опухоли у 80 % больных, что создает возможность для выполнения радикальной операции и тем самым – для улучшения отдаленных результатов лечения [25]. Послеоперационная лучевая терапия по данным международных рандомизированных исследований продемонстрировала снижение риска местного рецидива и увеличение общей выживаемости [1; 16].

Применение неoadъювантной терапии позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных. Так 8-летняя BRV у больных с полным морфологическим регрессом опухоли IV степени лечебного патоморфоза составляет 86 %, III степени – 58 %, I–II степени – 37 % ($p=0,034$) [12].

Преимущество использования адъювантной химиотерапии у пациенток с метастазами в региональных лимфоузлах подтверждено различными рандомизированными клиническими исследованиями и демонстрирует снижение риска рецидива и увеличение выживаемости. Так, например, схема CMF снижает риск рецидива на 24 % и смертность на 14 %. В конце 1970-х и в 1980-е гг. антрациклин-содержащие режимы (FEC, FAC, AC) показали большую активность (снижая риск рецидива и смерти на 12%) по сравнению с комбинацией CMF [7; 9; 14; 17]. В 1990-е гг. для адъювантной терапии были исследованы таксаны, которые показали улучшение выживаемости на 4–7 %, по сравнению с антрациклин-содержащими режимами [11; 15].

Новые рекомендации по лечению ранних форм рака молочной железы были разработаны на конференции в Сан-Галлене в 2009 г [20]. Анти-HER2/neu терапия трастузумабом считается показанной пациентам с положительным Her2/neu статусом [5; 20]. Пациентки, получающие анти-HER2-терапию, должны также получать и химиотерапию, предшествующую или сопутствующую анти-HER2-терапии [5]. Больные с минимальными первичными опухолями ($pT_{1a}N_0ER$) могут не получать системной адъювантной химиотерапии [5]. Больные с опухолями $pT_{1a}N_0M_0ER^+$ могут получать только эндокринотерапию, даже если имеются другие признаки, при которых раньше рекомендовали химиотерапию [5; 20]. Высокая степень злокачественности опухоли является веским основанием для назначения адъювантной химиотерапии [20].

Несмотря на успехи современной терапии, в настоящее время не существует стандарта лечения пациенток с HER2/neu (+++) позитивным местнораспространенным и/или метастатическим раком молочной железы с использованием трастузумаба. Не решен вопрос о необходимости использования трастузумаба у пациенток с неадъювантной целью, а также в адъювантном режиме с размером опухоли менее (или) 1 см [8; 19; 22].

В ряде исследований была установлена связь между экспрессией VEGF при раннем раке молочной железы и длительностью безрецидивного периода и ОВ. Результаты этих исследований подтвердили необходимость воздействия на ангиогенез как составляющей противоопухолевого лечения [13; 21]. Результаты проведенных клинических исследований предполагают, что при РМЖ сигналь-

ные пути HER2/neu и VEGF пересекаются на молекулярном уровне, что в конечном счете также ведет к пролиферации клеток, обуславливает агрессивность течения опухолевого процесса, который наблюдается при HER2-положительных формах заболевания [18; 24]. Учитывая данный факт, вполне оправданным является изучение возможности использования комбинация анти-HER2(трастузумаб) и анти-VEGF терапии (бевацизумаб) при лечении РМЖ с положительным статусом HER2/neu.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 2 групп пациенток РМЖ: первая группа ($T_1N_0M_0$) – 148 больных, у которых отсутствовали метастазы в регионарные лимфоузлы и отдаленные метастазы.

Вторая группа ($T_1N_{1-3}M_0$) – 117 больных с метастазами в регионарные лимфоузлы (ранний метастатический рак). Больным проведены стандартные методы обследования: маммография, рентгенография, УЗИ, компьютерная томография, скинтиграфия костей скелета проводились по стандартным общепринятым методикам.

В зависимости от стадии заболевания у больных применялись различные схемы лечения. Проведенное лечение соответствовало общепринятым стандартам с использованием всех его видов: хирургического, лучевого и лекарственного. План лечения составлялся с учетом локализации опухоли, возраста пациентки, сопутствующих заболеваний, общего состояния больной.

33 (44,8 %) больным $T_1N_0M_0$ и 7 (5,9 %) пациенткам $T_1N_{1-3}M_0$ проведены органосохраняющие операции. 115 (77,7 %) больным ($T_1N_0M_0$) проведены радикальные мастэктомии: по Маддену 86 (58,1 %) и по Пейти – 29 (19,6 %). 99 (84,6 %) женщинам с РМЖ $T_1N_{1-3}M_0$ проведены радикальные операции: по Маддену у 83 (70,9 %) больных и по Пейти – у 16 (13,7 %) больных.

32 (21,6 %) больным 1 группы и 7 (5,9 %) пациенткам 2 группы лучевую терапию проводили после органосохраняющей операции на оставшуюся часть молочной железы в дозе 50 Гр и на зону регионарных лимфатических узлов в дозе 40 Гр, а также 10–15 Гр на послеоперационный рубец. У 82 (71,9 %) больных 1 группы и у 99 (84,6 %) больных 2 группы лучевую терапию проводили на послеоперационный рубец и на зону регионарных лимфатических узлов в дозе 40 Гр.

Предоперационная лучевая терапия проводилась пациенткам со стадией $T_1N_3M_0$. Облучение молочной железы с опухолью и регионарных лимфатических узлов у 16 (10,5 %) пациенток 2 группы проводилось в дозе 40–44 Гр. Радикальная лучевая терапия осуществлялась у 11 (9,4 %) пациенток 2 группы со стадией $T_1N_3M_0$, которых не оперировали.

Неoadъювантная химиотерапия проведена до оперативного вмешательства 30 (25,6 %) пациенткам 2 группы. Использовали схему FAC. Как правило, проводили 3–4 цикла, затем выполнялась операция. В послеоперационном периоде пациентки получали 6 циклов по схемам FAC или TAD, выбранной на основе определения степени лекарственного патоморфоза.

Адъювантная химиотерапия проводилась при наличии хотя бы одного из признаков: отсутствии в ткани опухоли рецепторов эстрогена и (или) прогестерона, возрасте больных до 40 лет, размере опухоли более 1,5 см, а также при низкодифференцированных опухолях.

Химиотерапию проводили с использованием схемы FAC. Обычно ХТ осуществлялась на 20–28 сутки после операции. У 91 (61,5 %) пациенток 1 группы и 88 (75,2 %) 2 группы проведено по 6 курсов FAC. У 9 (6,1 %) 1 группы и 18 (15,4 %) пациенток с HER2/neu +++ использовали схему TAD + герцептин. TAD (таксотер 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²), 1 день, каждый 21 день, 6 курсов. По окончании химиотерапии пациентки получали герцептин по 6 мг/кг (первое введение 8 мг/кг) 1 раз в 3 недели или 2 мг/кг (первое введение 4 мг/кг) еженедельно в течение 1 года.

Пациентки обеих групп с положительными ЭР после окончания ХТ принимали тамоксифен 20 мг ежедневно в течение 5 лет при отсутствии прогрессирования процесса. В 1 группе 85 (57,4 %) больных получали тамоксифен после окончания всех видов лечения, во второй группе – 54 (46,2 %).

В основу исследования положено определение длительности безрецидивного периода (время от начала лечения до появления метастазов) у пациенток обеих групп с учетом биологических особенностей опухоли (экспрессия HER2/neu, VEGF, Ki-67).

Результаты

Метастазы после лечения больных ранним метастатическим РМЖ при T₁N₁₋₃M₀ возникали чаще на 69,8 % (p<0,001), чем при T₁N₀M₀, при этом отдаленные метастазы в лимфоузлы отмечались чаще на 25,6 % (p<0,05), в легкие – на 9,6 % (p<0,05), в печень – на 2,2 % (p<0,05).

У больных РМЖ с T₁N₀M₀ по сравнению с пациентками с T₁N₁₋₃M₀ уже через 1 год после лечения выявляется превышение частоты безрецидивного течения на 18,5 % (p<0,001) с возрастом этой разницы до 85,1 % (p<0,05) к 4,5 годам после лечения и ее уменьшением до 15,8 % (p<0,05) к 8 годам. Медиана безрецидивного периода в группе T₁N₀M₀ составляет 11 лет, а в группе T₁N₁₋₃M₀₋₁ – 4 года.

К 8,5 годам после комбинированного лечения РМЖ T₁N₀M₀ частота безрецидивного периода выше на 21,1 % (p<0,05), чем после комплексного. Медиана безрецидивного периода после проведенного комплексного лечения составила 11 лет, после комбинированного – 8,5 лет.

У больных РМЖ T₁N₀M₀ продолжительность безрецидивного течения после лечения при отсутствии рецепторов HER2/neu составляла 12 лет, при наличии HER2/neu + и ++ – 6,5 года, с HER2/neu +++ – не достигнута, так как у всех больных, получавших лечение по схеме TAD+герцептин, не выявлено прогрессирования процесса. При HER2/neu + и ++ к 3,5 годам после лечения частота безрецидивного периода была ниже на 27,7 % (p<0,05) по сравнению с данными при HER2/neu⁻. У больных раком молочной железы с T₁N₀M₀ в группе HER2/neu⁻ после лечения с применением ХТ по схеме FAC медиана равна 12 лет, при наличии рецепторов HER2/neu 1+ и 2+ – 6,5 лет и при HER2/neu 3+ – 1,5 года.

Применение ХТ по схеме TAD с герцептином при наличии рецепторов HER2/neu 3+ по сравнению с применением схемы FAC увеличивает частоту безрецидивного течения процесса к 2 году после лечения на 66,7 % (p<0,01). Медиана в группе TAD не достигнута, так как у больных в течение 2 лет не было метастазов. При наличии у больных РМЖ T₁N₀M₀ с HER2/neu-положительных рецепторов VEGF+ к 4 году после лечения частота безрецидивного течения процесса уменьшилась на 28,6 %

(p<0,05). Медиана безрецидивного периода в группе VEGF+ составила 11 лет.

Если рецепторы VEGF+ были у больных с наличием HER2/neu + и ++, то к 3,5–4,5 годам после лечения частота безрецидивного течения процесса уменьшилась на 52,7 % (p<0,05). Медиана безрецидивного периода в группе VEGF+ составила 5,5 лет. У больных РМЖ T₁N₀M₀ с HER2/neu +++ период безрецидивного течения не зависел от наличия рецепторов VEGF. Медиана в группе VEGF+ составила 2 года. При наличии рецепторов HER2/neu +++ период безрецидивного течения процесса не зависел от наличия рецепторов VEGF.

У больных РМЖ T₁N₁₋₃M₀ после лечения при отсутствии рецепторов HER2/neu рецидивы и метастазы не наблюдались в течение 3,5 лет, при наличии HER2/neu 1+ 2+ – в течение 1 года, а при наличии HER2/neu 3+ рецидивы и метастазы уже через 0,5 года отмечены у 12,1 % больных. При применении схемы ХТ FAC при наличии рецепторов HER2/neu 3+ через полгода после лечения рецидивы и метастазы уже через 0,5 года были у 26,7 % больных. Медиана безрецидивного периода в группе HER2/neu⁻ составила 7 лет, HER2/neu +, ++ – 4 года, HER-2/neu +++ – 1,5 года.

У больных РМЖ T₁N₁₋₃M₀ с рецепторами HER2/neu 3+ после лечения с применением схемы химиотерапии FAC выявлялись уже в первые полгода. Частота безрецидивного течения при применении ХТ по схеме TAD с герцептином была выше, чем при применении схемы FAC через 0,5 года на 26,7 %, через 1 год – на 86,7 %, через 1,5 года – на 60,0 %, через 2 года – на 43,3 %. Медиана безрецидивного периода в группе FAC составила 1 год, в группе TAD+герцептин – 2 года.

Наличие рецепторов VEGF у больных раком молочной железы T₁N₁₋₃M₀ уменьшало продолжительность безрецидивного течения после лечения при HER2/neu⁻ к 4,5 годам на 42,9 %; при HER2/neu + и ++ – к 1,5 годам – на 23,3 %, к 2,5 годам – на 91,1 %, к 3 годам – на 22,2 %; при HER2/neu +++ к 1 году после лечения – на 44,9 %, к 1,5 годам – на 40,0 %. Медиана безрецидивного периода в группе HER2/neu⁻ с наличием рецепторов VEGF составила 4,0 года, с отсутствием рецепторов VEGF – 4,5 года. В группе HER2/neu +, ++ с наличием рецепторов VEGF составила 2 года, с отсутствием рецепторов VEGF – 5,5 лет. В группе HER2/neu 3+ после лечения с наличием рецепторов VEGF составила 1,5 года, с отсутствием рецепторов VEGF – 2 года.

Выводы

1. Для повышения эффективности лечения раннего метастатического РМЖ необходимо учитывать медико-биологические особенности опухолевого процесса, позволяющие своевременно обосновывать целесообразность таргетной терапии в комплексном лечении.
2. У больных раком молочной железы T₁N₀M₀ и T₁N₁₋₃M₀ прогноз неблагоприятен при регистрации высокого уровня экспрессии генов HER2/neu и VEGF.
3. В алгоритм комплексного лечения раннего метастатического рака молочной железы (T₁N₁₋₃M₀) при обнаружении экспрессии HER2/neu 1+, 2+, 3+ и VEGF целесообразно включать в неoadъювантном и адъювантном режиме ПХТ (TAD, FAC) в сочетании с герцептином, авастинном.

Литература

1. Кондратьева А.П. Комбинация лучевой терапии с лекарственными препаратами в лечении некоторых злокачественных опухолей / Под ред. И.В. Поддубной. – М., 2003. – С. 4–5.
2. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы: практическое руководство. – М., 2004. – С. 77–9.
3. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. Эффективность органосохраняющих операций при раке молочной железы T₁₋₂N₀M₀ // Вопр. онкологии. – 1998. – Т. 44, № 4. – С. 439–42.
4. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). – Практическая онкология : избранные лекции / Под ред. С.А Тюляндина, В.Ф. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – С. 63–72.
5. Семиглазов В.Ф. Обзор основных положений консенсуса по адьювантной терапии первичного операбельного рака молочной железы в Сан-Галлене, 2009г. // Материалы XIII Российского онкологического конгресса, Москва, 17–19 ноября 2009 г. – М., 2009. – С. 155–65.
6. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. – Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А Тюляндина, В.Ф. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – С. 63–72.
7. Тюляндин С.А. Выбор режима адьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы с метастазами в подмышечных лимфоузлах // Материалы XIII Российского онкологического конгресса, Москва, 17-19 ноября 2009 г. – М., 2009. – С. 166–71.
8. Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H. et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer // Ann Oncol. – 2007. – 18(2). – P. 215–25.
9. Biganzoly L., Goldrisc A., Straehle C. et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer: a survey of the Breast International Group (BIG) // Ann Oncol. – 2004. – 15. – P. 207–10.
10. Bijker N., Rutgers E.J., Duchateau L. et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Study of 61 Patients // Cancer. – 2001. – Vol. 91. – P. 472–7.
11. Bianco A.R., de Matteis A., Manzione L. et al. Sequential epirubicin-docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the Taxit216 multicenter phase III trial // J. Clin. Oncol. – 2006. – 24(18). – S. 8.
12. Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer eight-year experience at the Milan Cancer Institute // J. Clin. Oncol. – 1998. – 16(1). – P. 93–100.
13. Bossung V., Harbeck N. Angiogenesis inhibitors in the management of breast cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2010. – 22(1). – P. 79–86.
14. Colozza M., De Azambuja E., Cordoso F. et al. Breast cancer: achievements in adjuvant systemic therapies in the pre genomic era // Oncologist. – 2006. – 11. – P. 111–25.
15. Crown J.P., Francis P., Di Leo A. et al. Docetaxel given either concurrently or sequentially to anthracycline-based adjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer: comparison with non-taxane combination therapy. First results of the BIG 2-98 trial at 5 years median follow-up // J Clin Oncol. – 2006. – 24(18). – S. 7.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects on radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials // N Engl J Med. – 1995. – 333(22). – P. 1444–55.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of Chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomized trials // Lancet. – 2005. – 365. – P. 1687–717.
18. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer // The Oncologist. – 2000. – 5. – P. 37–44.
19. Gennari R., Menard S., Fagnoni F. et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2 // Clin Cancer Res. – 2004. – 10(17). – P. 5650–5.
20. Goldhirsch A.J., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. Threshold for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 // Annals of Oncology. – 2009. – 20(8). – P. 1319–29.
21. Hayes D.F., Miller K., Sledge G. Antiogenesis as target breast cancer therapy // The Breast. – 2007. – 16. – S. 17–19.
22. HERceptin full prescribing information / Accessed. – 2007 – May 4.
23. Lacour J., Le M., Caceres E. et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: ten yer results of an international cooperative trial in breast cancer // Cancer. – 1983. – 51. – P. 1941–3.
24. Pegram M.D., Reese D.M. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor // Semin Oncol. – 2002. – 29(III). – P. 29–37.
25. Stephens F.O. Induction chemotherapy: to downgrade aggressive cancers to improve curability by surgery and/or radiotherapy // European Journal of Surgical Oncology. – 2009. – 27(7). – P. 672–88.
26. Veronesi U., Cascinelly N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // N Engl J Med. – 2002. – 347(16). – P. 1227–32.
27. Veronesi U., Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery // Cancer. – 1981. – 47. – P. 170–5.

УДК 618.19-006.6-033.2:615.277.3.015.44

III. ХИМИОТЕРАПИЯ РАННЕГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме

Лекарственная терапия раннего метастатического рака молочной железы остается актуальной в настоящее время. Выбор комбинации препаратов должен быть сделан с учетом биологических особенностей (VEGF и HER 2/neu рецепторный статус), эффективности, толерантности, влияния на качество жизни пациентов. Добавление таргетной терапии (авастина и герцептина) улучшает результаты безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: ранний метастатический рак молочной железы, химиотерапия, таргетная терапия, безрецидивная выживаемость, HER 2/neu, VEGF рецепторы.

III. CHEMOTHERAPY OF EARLY METASTATIC BREAST CANCER

Abstract

At present early metastatic breast cancer therapy is still relevant. Drugs combination should be done in accordance to tumor's biological features (VEGF and HER 2/neu receptor status), efficiency, tolerance, influence on patient's quality of life. The additional target therapy including avastin or gerceptin improves recurrence-free survival.

Key words: early metastatic breast cancer, chemotherapy, targets therapy, survival rate, HER2/neu, VEGF receptor.

Введение

Химиотерапия играет большую роль в лечении раннего метастатического рака молочной железы РМЖ. Наиболее перспективным считается использование комбинированной химиотерапии с включением лекарственных комбинаций различных препаратов (навельбин, таксол, таксотер, гемзар), эффективность которых в терапии первой линии метастатического РМЖ выше режимов с антрациклинами (АС, ФАС, FEC; 1; 2; 3; 4; 8).

Из всех используемых химиопрепаратов наиболее эффективными являются таксаны: таксол (паклитаксел) и таксотер (доцетаксел); эффективность в монорежиме от 29–42 %, в комбинации с другими цитостатиками (доксорубицином, навельбином, карбоплатином, цисплатином) составила 62–82 % [6; 7; 9; 10; 14].

У пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu необходимо сочетать химиотерапию с герцептином [5; 16]. Проведено несколько исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации доцетаксела – 75 мг/м² и цисплатина – 75 мг/м² (или карбоплатина АУС 6) в комбинации с герцептином в еженедельном режиме. Общая эффективность цисплатинсодержащего режима составила 79 %, медиана времени до прогрессирования – 12,7 мес. При использовании карбоплатин-содержащего режима общая эффективность составила 56 %, медиана времени до прогрессирования – 17 мес.

Результаты рандомизированного исследования III фазы показали высокую эффективность комбинации герцептин + паклитаксел + карбоплатин в 1-й линии лечения метастатического РМЖ [15]. Пациентки (196 человек) были рандомизированы в две группы: 1: паклитаксел – 175 мг/м² (6 циклов) + герцептин в еженедельном режиме; 2: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 6 + герцептин в еженедельном режиме. Добавление карбоплатина к комбинации герцептин + паклитаксел увеличивало как непосредственную эффективность лечения (57 против 37 % в подгруппе больных с опухолью HER-2-neu+), так и медиану времени до прогрессирования (14 мес. против 7,1 мес. в подгруппе больных с опухолью HER-2neu+). Медиана общей выживаемости в группе с герцептином – 42 мес. (без герцептина – 26 мес.).

Высокая эффективность комбинации пегилированного липосомального доксорубина (келикс) и герцептина в 1-й линии лечения больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 (FISH+) была показана в одном из исследований [11]. В нем приняли участие 19 пациенток, получавших герцептин в 3-недельном режиме (8 мг/кг – нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели) + келикс – 35 мг/м² (инфузия не менее часа) + паклитаксел – 175 мг/м². Объективный эффект был зарегистрирован в 71 % случаев (полная ремиссия – 41 %, частичная ремиссия – 30 %), в 29 % случаев отмечена стабилизация заболевания длительностью более 6 мес.

Добавление авастина в 1-й линии терапии метастатического РМЖ значительно улучшает общую эффективность лечения и увеличивает время до прогрессирования, а также увеличивает общую выживаемость пациентов. Так, например, в исследовании III фазы E2100 [12] изучался авастин в комбинации с паклитакселом в качестве 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы. Включенные в исследование 715 больных (HER/2neu негативный статус) были рандомизированы в 2 группы: паклитаксел – 90 мг/м² еженедельно в течение 3 недель с последующим недельным перерывом (n=350) или паклитаксел – 90 мг/м² еженедельно в течение 3 недель + авастин – 10 мг/кг каждые 2 недели (n=365). Результаты исследования показали, что добавление авастина позволило статистически значимо увеличить непосредственную эффективность лечения: общий эффект составил 36,9 % против 21,2 % – при монотерапии паклитакселом. Отдаленные результаты лечения также оказались выше в группе с авистином: медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,8 мес., а медиана выживаемости в группе паклитаксела – 5,9 мес. Таким образом, результаты, полученные в исследовании E2100, делают оправданным назначение комбинации бевацизумаб + паклитаксел в качестве первой линии лечения у больных с метастатическим раком молочной железы, не экспрессирующим HER-2/neu.

Хорошие результаты были получены в рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы AVADO (BO17708), в котором был использован в качестве 1 линии терапии доцетаксел в комбинации с авистином или плацебо.

В исследование включено 736 пациенток с HER2/neu негативным метастатическим раком молочной железы. Пациентки получали авастин в дозе 15 мг/кг или 7,5 мг/кг. Общий ответ в группе авастина – 15 мг/кг + доцетаксел составил 63 %, в группе авастина – 7,5 мг/кг + доцетаксел – 55 %, в группе без авастина – 44 %. Однолетняя безрецидивная выживаемость в группе авастина (15 мг/кг) составила 83 %, в группе авастина (7,5 мг/кг) – 78 %, в группе без авастина – 73 % [13].

Таким образом, для достижения максимального клинического эффекта современная лекарственная терапия должна включать высокоэффективные комбинации химиотерапевтических препаратов в сочетании с таргетной терапией авестином и при Her 2 /neu 3+ опухолях – герцептином.

Материалы и методы

Химиотерапия 1 линии раннего метастатического РМЖ (размер первичной опухоли T₁) проведена 142 больным. У 35 пациенток изначально выявлена IV стадия (T₁N₁₋₃M₁), у 107 пациенток были различные стадии (37 больных – T₁N₀M₀ и 70 – T₁N₁₋₃M₀), метастазы возникли после проведенного ранее лечения. Химиотерапия проводилась по схемам: таксотер и доксорубин (TAD – группа А, 37 больных), навельбин и доксорубин (Nav/Dox – группа Б, 30 больных), циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил (FAC – 40 пациентов), паклитаксел и доксорубин (РА – группа В, 35 больных) – 6 курсов. Кроме того, 10 пациенток группы TAD с HER 2 /neu 3+ и VEGF+ параллельно получали авастин в дозе 10 мг/кг 1 раз в 3 недели. После окончания курсов химиотерапии пациентки получали авастин в прежней дозе и герцептин 6 мг/кг 1 раз в 3 недели (первое введение 8 мг/кг) до прогрессирования процесса. Отбор пациенток при формировании групп осуществлялся согласно стандартным клиническим критериям.

В момент начала лечения состояние пациенток соответствовало критериям оценки ECOG 0–2 степени. Возраст пациенток больше 18 лет. Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологически. В исследование не включали пациенток с серьезными сопутствующими или декомпенсированными соматическими заболеваниями.

Из 40 больных раком молочной железы (группа К), получавших химиотерапию по схеме FAC, у 7 (17,5 %) были метастазы в кожу, у 20 (50,0 %) – в периферические лимфоузлы, у 20 (50,0 %) – в легкие, у 25 (62,5 %) – в печень, у 2 (5,0 %) – в мягкие ткани, у 14 (35,0 %) – в кости, головной мозг 1 (2,5 %). Из 37 больных раком молочной железы (группа А), получавших химиотерапию по схеме TAD, в 7 (18,9 %) случаях выявлены метастазы в кожу, в 17 (45,9 %) – в периферические лимфоузлы, в 16 (43,2 %) – в легкие, в 22 (59,4 %) – в печень, в 2 (5,4 %) – в мягкие ткани, в 10 (27 %) – в кости, головной мозг 1 (2,7 %). Среди 30 больных раком молочной железы (группа Б), получавших химиотерапию по схеме Nav/Dox, в 5 (16,6 %) случаях были метастазы в кожу, в 14 (46,6 %) – в периферические лимфоузлы, в 15 (50,0 %) – в легкие, в 15 (50,0 %) – в печень, в 3 (10,0 %) – в мягкие ткани, в 7 (23,3 %) – в кости. Среди 35 больных (группа В), получавших химиотерапию по схеме РА, в 7 (20,0 %) случаях были метастазы в кожу, в 11 (31,4 %) – в периферические узлы, в 17 (48,5 %) – в легкие, в 15 (42,8 %) – в печень, в 2 (5,7 %) – в мягкие ткани, в 8 (22,8 %) – в кости и 1 (2,8 %) – головном мозге.

Статистически значимых различий в частоте метастазов в отдельные органы между группами в зависимости от примененных схем ХТ не выявлено.

Результаты

Анализ эффективности терапии показал, что частота общего и полного эффектов в первой группе (TAD) была больше по сравнению с группой FAC (табл.). При сравнении клинического эффекта в группах Nav/Dox и FAC не отмечалось статистически значимой разницы. При сравнении показателей эффективности в группах Nav/DOX и TAD, также статистически значимых различий не отмечено. При сравнении клинического эффекта в группах РА (В) и FAC (К) отмечались статистически значимые различия – частота общего и полного эффектов в группе В была больше. Различия показателей эффективности химиотерапии между группой РА и группами TAD и Nav/Dox были статистически незначимы. Среди пациенток группы TAD, получавших параллельно авастин, у 2 достигнут полный эффект, у 5 пациенток выявлена частичная ремиссия, а у 3 больных – стабилизация опухолевого процесса.

Сравнение эффективности схем химиотерапии в отношении различных метастазов выявило следующие различия. В группе FAC минимальный эффект был зарегистрирован при метастазах в кожу и составил 28,5 %, (ПР – 0 %). Чувствительными к терапии оказались метастазы в периферические лимфоузлы, в печень, в легкие. Наименьшую чувствительность к лечению имели метастазы в кости и мягкие ткани. Наибольший эффект терапии отмечен на опухоль в молочной железе – 78,5 % (ПР – 28,5 %).

В группе TAD (А) наибольший эффект достигнут при метастазах в лимфоузлы – 70,5 % (ПР – 41,1 %). Высокий эффект отмечен в первичной опухоли молочной железы – 71,4 % (ПР – 42,8 %), метастазах в легкие – 75 % (ПР – 43,7 %), печень – 50,0 % (ПР – 36,3 %), кожу – 57,1 % (ПР – 28,6 %). Малочувствительными к терапии оказались метастазы в кости и мягкие ткани.

В группе Nav/Dox наибольший эффект терапии достигнут при метастазах в лимфоузлы – 71,4 % (ПР – 54,5 %). Высокий эффект отмечен в опухоли молочной железы – 60,0 % (ПР – 40,0 %), метастазах в легкие – 46,6 % (ПР – 20,0 %), печень – 53,3 % (ПР – 33,3 %), кожу – 60,0 % (ПР – 20,0 %). Малочувствительными к терапии оказались метастазы в кости – 14,2 % (ПР – 0 %). При сравнении клинического эффекта в группах Nav/Dox и FAC отмечались статистически значимые превышения частоты общего и полного эффектов при метастазах в кожу и в мягкие ткани. В группе Nav/Dox эффект на метастазы в мягкие ткани был больше, чем в группе TAD.

В группе РА наибольший эффект терапии достигнут в опухоли молочной железы – 77,7 % (ПР – 57,1 %). Высокий эффект наблюдался при метастазах в легкие, печень, кожу, лимфоузлы, мягкие ткани. Невысокую чувствительность к терапии имели метастазы в кости – 12,5 % (ПР – 0 %). При сравнении клинического эффекта в группах РА и FAC, а также TAD отмечались статистически значимые различия в частоте общего эффекта при метастазах в мягкие ткани. Он был выше в группе РА.

Разницы в эффективности групп РА и Nav/Dox не отмечено. Анализ токсичности исследуемых комбинаций противоопухолевых препаратов показал, что побочные реакции были в основном умеренной степени.

Наибольшее токсическое действие всех комбинаций было оказано на кроветворение. Лейкопения, как и анемия встречались чаще всего в группе TAD (40,7 %), в то же время лейкопения III-IV степени чаще наблюдалась в группе FAC. Нейтропения в 92,9 % случаев наблюдалась чаще в группе FAC, а III-IV степени – в группе TAD (34,9 %). Редукция дозы на 25,0 % в каждом последующем цикле в случаях фебрильной нейтропении IV степени была проведена у 2 (8,0 %) пациенток в 11 (5,6%) циклах.

На втором месте было токсическое действие на желудочно-кишечный тракт: тошнота встречалась чаще в группе FAC в 87,6 % случаев (в том числе III степени – 1,7 %), рвота также в большинстве случаев проявлялась в этой группе (49,3 %, в том числе III степени – 3,1 %). Стоматит чаще встречался в группе Nav/Dox (в 16,0 % случаев, в том числе III степени – 1,2 %). Диарея чаще встречалась в группе TAD (в 20,6 % случаев), а III степени чаще наблюдалась в группе FAC (1,7 %).

На третьем месте было токсическое влияние на кожу и ее придатки. Алоpecia встречалась в 100% случаев во всех группах (в том числе III степени – 2,8 %). Изменения ногтей, сыпь и зуд кожи наиболее часто встречались в группе TAD.

Кардиотоксические проявления во всех исследуемых группах были слабой или умеренно выраженной степени и не требовали коррекции дозы.

У пациенток каждой из групп были отмечены ряд токсических реакций, характерных для таксогера: реакция гиперчувствительности – в 5,7 % случаев (I-II степени) и синдром задержки жидкости – в 10,8 % случаев (в том числе III степени – 0,5 %) наблюдались в группе TAD.

Остальные поражения различных органов и систем организма токсического генеза носили стандартный характер и имели слабую степень выраженности.

Проанализировав токсические проявления данных схем, можно отметить относительно хорошую переносимость. Длительность ремиссии определялась в случаях, когда у пациенток была достигнута полная или частичная ремиссия.

Длительность ремиссии в группе TAD. Медиана длительности ремиссии в группе TAD у всех 24 больных равна 15,5 месяцам.

Длительность ремиссии в группе FAC. Медиана длительности ремиссии у всех 13 больных составила 12 месяцев.

Длительность ремиссии в группе Nav/Dox. Медиана длительности ремиссии у всех 18 больных составила 14 месяцев.

Длительность ремиссии в группе PA. Медиана длительности ремиссии у всех 22 больных составила 14 месяцев.

Заключение

При сравнении всех режимов химиотерапии установлено, что наиболее эффективна схема TAD (ОЭ – 64,8 %, ПР – 29,7 %). Добавление к ней авастина привело к увеличению эффективности воздействия на метастазы в легкие, печень, лимфоузлы, опухоль в молочной железе. Схемы Nav/Dox и PA также оказались достаточно эффективны при различной локализации метастазов. Схема FAC была менее всего эффективна среди исследуемых комбинаций (ОЭ – 37,5 %, ПЭ – 10 %). При сравнении токсичности и длительности ремиссии между исследуемыми схемами ХТ статистических различий не было выявлено. Учитывая высокую эффективность, безопасность исследуемых комбинаций, можно рекомендовать их применение в терапии первой линии раннего метастатического РМЖ. Добавление к ХТ авастина, а также при Her 2/neu+++ герцептина улучшает результаты лечения.

Таблица

Сравнительная оценка клинического эффекта в исследуемых группах

Кл. эффект	Группы больных в зависимости от схемы химиотерапии													
	FAC (К) n=40		TAD(A) N=37			Nav/Dox (Б) N=30				PA(B) n=35				
	абс. число	%	абс. число	%	R _{к-а}	абс. число	%	R _{к-б>}	P _{а-б>}	абс. число	%	R _{к-в}	P _{а-в>}	P _{б-в>}
ОЭ	15	37,5	24	64,8	<0,02	18	60	0,1	0,5	22	62,8	<0,02	0,5	0,5
ПР	4	10	11	29,7	<0,02	7	23,3	0,1	0,5	10	28,5	<0,02	0,5	0,5
ЧР	11	27,5	13	35,1	>0,5	11	36,6	0,5	0,5	12	34,2	>0,5	0,5	0,5
СП	15	37,5	7	18,9	<0,02	7	23,3	0,5	0,25	6	17,2	<0,05	0,5	0,5
ПП	10	25	6	16,2	>0,25	5	16,6	0,25	0,5	7	20	>0,5	0,5	0,5

ОЭ – общий эффект; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия;
СП – стабилизация процесса; ПП – прогрессирование процесса

Литература

1. Моисеенко В.М., Семизлазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб.: «Грифон», 1997. – С. 94–124.
2. Blajman C., Balbani L., Block J. et al. Navelbine plus Adriamycin vs FAC in advanced breast cancer // ASCO. – 1993. – 12(92). – P. 170.
3. Chevallier B., Fumoleau P., Kerbrat P. et al. Docetaxel is major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a Phase II of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer // J. Clin. Oncol. – 1995. – 13. – P. 314–22.
4. Dieras V. Review of Docetaxel/Doxorubicin Combination in Metastatic Breast Cancer // Supp Oncology. – 1997. – 8. – P. 29–31.
5. Forbes J.F., Pienkowski T., Valero V. et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2 positive metastatic breast cancer//ASCO. – 2006. – 24. – N.18S. – LBA 516.
6. Fumoleau P. A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: Report of the Clinical Screening Group of the EORTC // Annals of Oncology. – 1996. – 7. – P. 165–71.

7. Gianni L., Munzone E., Capri G. et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in dose-finding and sequence-finding study // *J Clin Oncol.* – 1995. – 13. – P. 2688–99.
8. Henderson I.C. Chemotherapy for metastatic disease. In: Harris J.R., Hellman S., Henderson I.C. Eds: *Breast Diseases*. 2nd, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1991. – P. 604–659.
9. Hudis C., Seidman A.D., Crown J.P.A. et al. Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – 14. – P. 58–65.
10. Holmes F.A. Update: the M. D. Anderson Cancer Center experience with paclitaxel in the management of breast cancer // *Semin Oncol.* – 1995. – 22. – P. 9–15.
11. Karabelis A., Kosmas C. Paclitaxel (P), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and trastuzumab as 1st-line chemotherapy (chemo) in HER2/neu-positive (+) metastatic breast cancer (MBC) // *ASCO.* – 2006. – Abstr. 10663.
12. Miller K.D., Wang M., Gralow J. et al. E2100: a randomised phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer // *N. Engl. J Med.* – 2007. – 357(26). – P. 2666–76.
13. Miles D., Chan A., Romieu G. et al. Randomized, double-blind placebo-controlled, Phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC) AVADO // *J Clin. Oncol.* – 2008. – 26. – P. 15S.
14. Ravdin P.M., Burris H.A., Cook G. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with anthracycline – resistant or anthracycline – resistant breast cancer // *J Clin Oncol.* – 1995. – 13. – P. 2879–85.
15. Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. et al. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* – 2002. – 76(suppl 1). – S37.
16. Slamon D.J. Update on Taxotere/Platinum/Herceptin combinations. – 24th Breast Cancer Symposium, San Antonio TX, USA, 2001.

УДК 618.19-006.6-033.2:615.277.3

IV. ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОРМОНА У ПАЦИЕНТОК С РАННИМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАВШИХ ХИМИОТЕРАПИЮ ПО СХЕМЕ FAC

Резюме

Практически у трети больных с впервые установленным ранним метастатическим раком молочной железы встречается анемия разной степени выраженности. Анемия может служить причиной уменьшения дозы, поддержки или отмены курса химиотерапии. Лечение анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином является необходимым элементом терапии раннего метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: анемия, ранний метастатический рак молочной железы, эритропоэтин.

IV. RECORMON USAGE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH EARLY METASTATIC BREAST CANCER TREATED WITH FAC

Abstract

About one thirds of patients with primary metastatic breast cancer develops different anemia grades. Anemia may cause dose reduction of chemotherapy, delay or even withdrawal from treatment. Our observations indicate that anemia treatment with recombinant human erythropoietin should be essential element of metastatic breast cancer treatment.

Key words: anemia, metastatic breast cancer, erythropoietin.

Введение

Анемия является частым симптомом злокачественных образований. В момент постановки диагноза уже 35 % пациентов с раком молочной железы имеют анемию различной степени тяжести [1; 2]. Одним из симптомов анемии является гипоксия. Гипоксия активирует ангиогенез, пролиферацию опухолевых клеток, что способствует прогрессированию опухолевого процесса. Доказана связь между гипоксией, стадией опухолевого процесса, размерами опухоли и показателем 5-летней выживаемости [6]. Анемия развивается у пациентов как в результате онкологического процесса, так и под воздействием химио- и ЛТ [7]. В настоящее время для лечения анемии применяется рекормон (рекомбинантный человеческий эритропоэтин), который

существенно повышает уровень гемоглобина, снижает потребность в гемотранфузиях, улучшает качество жизни пациентов [3; 4; 5].

Материалы и методы

Для коррекции анемии у 17 больных (основная группа) ранним метастатическим РМЖ, вызванной ХТ по схеме FAC, использовался препарат рекормон – рекомбинантный человеческий эритропоэтин (патент на изобретение №2314122).

В основной группе состояние по шкале ECOG 1 степени было у 29,5 % больных и 2 степени – 70,5 %. Ранее получали лечение по поводу рака молочной железы 76,5 % больных. Из них 41,3 % была выполнена операция и проведена химиолучевая терапия, 35,2 % – операция и лучевая терапия.

Локализация раннего метастатического процесса была разнообразной. Метастазы в костях были у 76,4 % пациенток в периферических лимфоузлах – у 17,6 %, в легких – у 17,6 %, в печени – у 5 %.

В группу сравнения вошли 23 пациентки ранним метастатическим раком молочной железы, которые не получали рекормон на фоне химиотерапии по схеме FАС. Состояние по шкале ECOG 1 степени из 23 больных было отмечено у 30,4 % больных, 2 степени – у 69,6 %. Ранее получали лечение по поводу рака молочной железы 65,3 % пациентов. Из них 48,0 % была выполнена операция и проведена химиолучевая терапия, 17,3 % – операция и лучевая терапия. У 9,0 % больных были метастазы в костях, у 73,9 % – в лимфоузлах, у 73,9 % – в легких, у 95,6 % – в печени, у 4,3 % – в головной мозг, у 30,4 % – в кожу, у 8,6 % – в мягкие ткани.

Рекормон в дозе 10000 БД вводился подкожно за сутки до начала химиотерапии, затем введения повторялись в той же дозе еженедельно в течение 6 нед. Больным обеих групп, имеющим костные метастазы, дополнительно проводилась терапия бифосфонатами путем внутривенной инфузии препаратов: зомета 4 мг в течение 30 мин или 2 мг бондроната в течение 2 ч.

Лабораторные показатели до начала терапии и после 6 недель лечения рекормоном для всех больных включали общий анализ крови (с подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, тром-

боцитов, уровня гемоглобина, гематокрита), биохимический анализ (концентрация сывороточного железа, общего белка, билирубина, трансаминаз, креатинина). На фоне лечения рекормоном еженедельно определяли общий анализ крови: ретикулоциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит. Исходные параметры гемоглобина в двух группах были одинаковыми.

Результаты

Оценено влияние рекормона на динамику уровня гемоглобина при химиотерапии по схеме FАС у больных раком молочной железы путем сравнения двух групп больных, одна из которых (основная) получала рекормон, а другая (сравнения) – нет. После лечения число больных с уровнем гемоглобина 120г/л и выше в основной группе было больше на 38,4 % ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (см. таблицу).

Кроме того, в группе сравнения у 26,1 % больных уровень гемоглобина был ниже 100г/л, чего не наблюдалось в основной группе. Только у 1 больной из группы получавших рекормон отмечена головная боль, у всех пациенток наблюдалось улучшение физического и эмоционального статуса.

Все это свидетельствует об эффективности рекормона в профилактике анемии у больных раком молочной железы, при проведении химиотерапии.

Таблица

Сравнительная оценка динамики уровня гемоглобина при химиотерапии по схеме FАС у больных раком молочной железы T₁N₁₋₃M₀₋₁ в зависимости от дополнительного применения рекормона

Уровни гемоглобина, г/л	Группы больных				
	основная (n – 17)		сравнения (n – 23)		
	абс. число	%	абс. число	%	P
до лечения					
от 70 до 80	–	–	–	–	–
от 80 до 100	3	17,6	1	4,3	>0,1
от 100 до 110	2	11,8	3	13,1	>0,5
от 110 до 120	7	41,2	11	47,8	>0,5
от 120 до 130	5	29,4	8	34,8	>0,5
после лечения					
от 70 до 80	–	–	2	8,6	–
от 80 до 100	–	–	4	17,4	<0,05
				P1>0,05	
от 100 до 110	4	23,5	8	34,8	>0,05
		P1>0,05		P1>0,5	
от 110 до 120	5	29,4	7	30,4	>0,05
		P1>0,05		P1>0,05	
от 120 до 130	8	47,1	2	8,7	<0,05
		P1>0,05		P1>0,05	

P – статистическая значимость различий между двумя группами;
P1 – статистическая значимость различий в динамике в каждой группе больных.

Клинический пример:

Больная, 41 лет. Диагноз: «Рак левой молочной железы T₁N₀M₀ после комплексного лечения в 2003 г., метастазы в легкие, мягкие ткани передней брюшной стенки, кости (2005 г.)».

В 2003 г. проведено следующее лечение: радикальная секторальная резекция левой молочной железы, лучевая терапия 60 Гр, 4 курса терапии по схеме FАС с адъювантной целью.

В феврале 2005 г. выявлено прогрессирование опухолевого процесса – метастатическое поражение грудного (Th10-12) и поясничного отделов отдела позвоночника (L2), метастазы в оба легких, экссудативный плеврит слева, метастазы (N2) на передней брюшной стенке до 1,0 см в диаметре.

Перед началом лечения показатели общего анализа крови были следующие: Эр – 3,5×10¹²/л; Нв – 98 г/л, Ц.п – 0,9; тромбоциты – 229,4×10⁹/л; лейкоциты – 4,9×10⁹/л; эоз – 1 %; п – 2 %; с – 68 %; лимфоциты – 25 %; моноциты – 4 %, гематокрит – 33 %, содержание эритропоэтина в крови – 1,6 нг/мл; свороточного железа – 20 мкмоль/л.

Пациентка с марта 2005 г. еженедельно получала рекормон по 10 тыс.ед. за сутки химиотерапии по схеме FАС и еженедельно, в течение 6 недель пациентке проведено 3 курса химиотерапии с интервалом 21 день.

Литература

1. Ludwig H., Bigregard G., Olmi P., Nortier J. European Cancer Anemia Survey (ECAS): prospective evaluation of anemia in over 15,000 cancer (CA) patients (pts) // Ann Oncol. – 2002. – 13(suppl.5). – 169 (A623PD).
2. Ludwig H. Epoetin in cancer-related anemia. – Nep Dail Transplannt, 1999.
3. Oberhoff C., Nery B. Recombinant human erythropoetin in the treatment of chemo-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study // An Oncol. – 1998. – 9. – P. 255–60.
4. Olsson A.M., Svensson J.H. Erythropoetin treatment in metastatic breast cancer: effect on HB, quality of life and need of transfusion // Acta Oncol. – 2002. – 41(6). – P. 517–24.
5. Tsukuda M., Yuyama S. Effectiveness of weekly subcutaneous recombinant human erythropoetin administration for chemotherapy-induced anemia // Biotherapy. – 1998. – 11(1). – P. 21–5.
6. Vaupel P. Biological consequences of tumor hypoxia // Semin Oncol. – 2001. – 28(Suppl.8). – P. 36–4.
7. Wood P.A., Hrushesky J.M. Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome // J Clin Invest. – 1995. – 95. – P. 1650–9.

Материалы IX Всероссийской научной конференции «ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ», Нижний Новгород, 18–19 мая 2010 г.

ТЕЗИСЫ

Х.А. Бигвава, Е.Г. Славина, А.И. Черткова, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова, Л.Ф. Морозова, З.Г. Кадагидзе

ИНДУКЦИЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И АПОПТОЗА В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ МЕЛАНОМ ПРИ КОМБИНИРОВАНИИ АЛЬНОРИНА С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Задача исследования. Изучить взаимодействие *in vitro* отечественного рекомбинантного препарата фактора некроза опухоли альфа – альнорина (Ал) с противоопухолевыми препаратами, применяемые для лечения злокачественной меланомы, в индукции цитотоксического действия и апоптоза в клеточных линиях меланом.

Материалы и методы. В исследование включены 6 линий меланом человека – mel МТР, mel II, mel Ras, mel P, mel Is, mel Ког, полученные из операционного материала больных; противоопухолевые препараты – дакарбазин (DTIC) и кармустин (BCNU). Цитотоксическую

Через 6 недель показатели общего анализа крови: Эр – 3,8×10¹²/л; Нв – 118 г/л, Ц.п – 0,91; ретикулоциты – 3 %; тромбоциты – 267,4×10⁹/л; лейкоциты – 4,1×10¹²/л, п – 1 %; с – 59 %; лимфоциты – 32 %; моноциты – 8 %, гематокрит – 34 %, содержание эритропоэтина в крови – 3,3 нг/мл; свороточного железа – 24 мкмоль/л. На фоне лечения рекормоном уровень гемоглобина оставался стабильным. Все курсы пациентке проведены своевременно, гемотрансфузий не было. Кроме того, у пациентки улучшилось общее состояние, настроение, качество жизни. После 6 курсов ХТ (через 9 недель после отмены рекормона) уровень Нв у пациентки составил 122 г/л.

Заключение

Предложенный способ позволяет предотвращать и корректировать анемию у больных ранним метастатическим РМЖ, получающих ХТ 1 линии по схеме FАС, а также проводить профилактику путем применения рекормона, способствующего сохранению стабильного уровня показателей гемоглобина, что позволяло своевременно проводить курсы ХТ. Ни у одной пациентки не было гемотрансфузий, отмечено улучшение самочувствия, функционального и эмоционального статуса, а значит и улучшение качества жизни больных.

активность оценивали с использованием МТТ-теста, а апоптоз – методом фиксированного окрашивания пропидиумом иодида (PJ) и методом двойного прижизненного окрашивания с использованием Аннексина V-FITC в комбинации с PJ с последующим анализом на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson).

Результаты. При исследовании линии меланом mel II, mel МТР, mel Ког оказались резистентны к цитотоксическому действию DTIC, а линии меланом mel Ras, mel P, mel Is – чувствительны. К цитотоксическому действию BCNU чувствительными оказались линии mel II, mel МТР, mel Is, а резистентными – mel Ras, mel P, mel Ког. Добавление Ал повышало цитотоксичность DTIC в отношении резистентных линий и в слабой степени в отношении чувствительных линий. Сходные закономерности обнаружены и для BCNU, Ал усиливал цитотоксическое действие BCNU только в отношении резистентных линий. Клетки mel II и mel МТР оказались резистентными к индукции апоптоза DTIC. Ал в концентрации 500 МЕ/мл усиливал индукцию апоптоза в клетках mel II, а в клетках mel МТР только в концентрации 1,56 МЕ/мл; в концентрациях 500 и 50МЕ/мл он сам индуцировал в этих клетках высокий уровень апоптоза.