

Александр Ильич Беришвили¹, Константин Павлович Лактионов²

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Профессор, г. м. н., заведующий хирургическим отделением опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
Беришвили Александр Ильич; e-mail: aberishvili@yandex.ru

Первичная отечно-инфильтративная форма рака молочной железы составляет менее 5% всех случаев рака молочной железы и является наиболее агрессивной его формой. В настоящее время стандартом лечения больных с первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы являются химиотерапия с антрациклинами, возможно, с таксанами, радикальная мастэктомия, лучевая терапия и по показаниям — гормонотерапия. Проведен анализ результатов терапии у 59 больных первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы, получавших лечение в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1990 по 2005 г. Большинство (92%) больных получали неоадъювантную химиотерапию, 54% — предоперационную лучевую терапию. В последующем 46% больных подверглись радикальной мастэктомии, 5% получали послеоперационную лучевую терапию, 54% — адъювантную химиотерапию и 32% — тамоксифен. Результаты оценки 5-летней общей и безрецидивной выживаемости (19 и 31% соответственно) свидетельствуют об агрессивном характере данного заболевания, что обуславливает необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований, направленных на дальнейшее совершенствование лечения пациенток с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы.

Ключевые слова: отечно-инфильтративная форма рака молочной железы, лечение, выживаемость.

В настоящее время отечно-инфильтративная форма рака молочной железы (ОИФ РМЖ) входит в понятие местнораспространенного рака молочной железы (МР РМЖ), объединяющее T03N23M0, T3N1M0 и T4N03M0 (IIIA, IIIB, IIIC) по обширности поражения ткани молочной железы (МЖ) и распространенности регионарного метастазирования. Неоднородность критериев Т и N при МР РМЖ, а также то, что метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения ранее относили к M1 и к IV стадии, а с 2002 г. — к N3 и к III стадии, затрудняет анализ статистических данных и оценку эффективности лечения. Кроме того, у ОИФ РМЖ и у МР РМЖ различные прогнозы. Так, 3-летняя общая выживаемость при ОИФ РМЖ составляет 30—40%, а при МР РМЖ достигает 85% [1, 2].

Выделяют 2 разновидности ОИФ РМЖ: первичную и вторичную. Клинико-рентгенологически первичная (истинная) форма характеризуется диффузной инфильтрацией ткани МЖ, отеком, гиперемией кожи, а

также отсутствием опухолевого узла по данным пальпаторного исследования и на маммограммах. По мнению S. Giordano и соавт. [3], быстрый рост первичной ОИФ РМЖ — одна из характерных черт, позволяющих отличить ее от МР РМЖ со вторичным отеком кожи. Кроме того, как показали С. Kleeg и соавт. [1], при первичной ОИФ РМЖ чаще встречаются инфильтративный протоковый рак, низкая степень дифференцировки и опухолевые клетки с высокой митотической активностью. Для вторичной ОИФ РМЖ характерны большая длительность анамнеза заболевания и наличие опухолевого узла на маммограммах. Так, М. Cristofanilli и соавт. [2] даже предлагают ввести критерий длительности развития классических признаков заболевания более 3 мес для выделения пациенток со вторичной ОИФ РМЖ. Отек кожи и инфильтрация тканей МЖ появляются спустя несколько месяцев после сравнительно медленного роста опухолевого узла. Ангиолимфатическая инвазия опухолевыми клетками часто определяется при ОИФ РМЖ, тогда как инвазия дермы за пределы лимфатических сосудов нехарактерна, что отличает истинную (первичную) ОИФ РМЖ от вторичной [1].

В Институте Густава Русси (Франция) разработана система определения стадии отека МЖ «Poussee Evolutive», основанная на симптомах воспаления и опухолевой инвазии органа [4]:

- PEV 0 — опухоль без увеличения в объеме МЖ или признаков воспаления;
- PEV 1 — опухоль с заметным увеличением в объеме за последние 2 мес, но без признаков отека;
- PEV 2 — опухоль с воспалением и отеком менее 50% поверхности молочной железы;
- PEV 3 — опухоль с воспалением и отеком более 50% поверхности молочной железы.

По данным F. Lerebours и соавт. [5], на момент установления диагноза у $1/3$ больных имеется обширное вовлечение МЖ, соответствующее PEV 3, тогда как у $2/3$ — локализованное PEV 2, а вовлечение всей МЖ является неблагоприятным прогностическим фактором.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке собственного клинического материала по лечению ОИФ РМЖ, накопленного в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за 15 лет, а также в анализе клинико-морфологических и биологических характеристик первичной ОИФ РМЖ в свете непосредственных и отдаленных результатов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 59 больных первичной ОИФ РМЖ, получавших лечение в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1990 по 2005 г.

Средний возраст больных с первичной ОИФ РМЖ составил $49,6 \pm 10,1$ года (28—73 года). В репродуктивном периоде находилась 31 (53%) пациентка, в менопаузе — 28 (47%). Распределение больных по стадиям было следующим: T4dN0M0 — у 5 (8%), T4dN1M0 — у 4 (7%), T4dN2M0 — у 19 (32%), T4dN3M0 — у 10 (17%) и T4dN1—3M1 — у 21 (36%). Поражение правой МЖ отмечалось в 33 (55,9%) случаях, левой МЖ — в 26 (44,1%). Отек кожи МЖ определялся у 56 (94,9%) женщин, причем тотальный или субтотальный (PEV 3) — у 47 (79,6%), менее 50% (PEV 2) — у 9 (15,3%). Метастатическое поражение печени на момент начала лечения выявлено у 4 (7%) больных, костей — у 13 (22%), легких — у 5 (8%). При гистологическом исследовании инфильтративный протоковый рак констатирован у 16 (27%) пациенток, инфильтративный дольковый рак — у 4 (7%), редкие формы рака — у 3 (5%), рак без указания формы — у 33 (56%). В 3 (5%) случаях диагноз не был верифицирован гистологически. Рецепторный статус определяли у 37 больных: рецепторы эстрогенов (РЭ+) рецепторы прогестерона (РП+) — у 4 (11%), РЭ+РП— — у 3 (8%), РЭ—РП+ — у 6 (16%), РЭ—РП— — у 24 (65%).

Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии выполнено в 27 (46%) случаях. Неоадьювантную химиотерапию получали 54 (92%) женщины, гормонотерапию — 19 (32%). Предоперационная лучевая терапия на МЖ и зону региональных метастазов в дозе 50—70 Гр осуществлена 32 (54%) больным. Адьювантную химиотерапию получали 27 (54%) пациенток. Послеоперационную лучевую терапию на послеоперационный рубец и зоны региональных метастазов проводили в 3 (5%) случаях.

Эффективность лечения оценивали по результатам клинического осмотра (уменьшение отека, гиперемии

кожи, плотности железы), маммографического и ультразвукового исследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6.0 (StatSoft Inc., США).

Достоверность различий признаков в сопоставляемых группах оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (доверительный интервал — ДИ не менее 95%, $p < 0,05$). Выживаемость вычисляли методом построения таблиц дожития Каплана—Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Более чем у 92% больных выявлено поражение региональных лимфатических узлов, а у 36% — отдаленные метастазы на момент постановки диагноза, что свидетельствует об агрессивном течении заболевания. Метастатическое поражение печени отмечалось в 7% случаев, костей — в 22%, легких — в 8%.

По гистологическому строению при первичной ОИФ РМЖ инфильтративный протоковый и дольковый рак встречались в 27 и 7% случаев, а редкие формы рака — в 5%.

Преобладали рецепторнегативные по обоим видам рецепторов опухоли, составившие 65%, тогда как рецепторпозитивные опухоли по обоим видам рецепторов составили 11%.

На следующем этапе исследования был проведен анализ эффективности лечения в зависимости от его вариантов и основных факторов прогноза.

При первичной ОИФ РМЖ применяли сочетание местного и системного воздействия, включающее трехкомпонентные режимы (химиотерапия или гормонотерапия/операция/лучевая терапия в различных очередностях) в 35% случаев, двухкомпонентные режимы (химиотерапия или гормонотерапия и операция/лучевая терапия в различных очередностях) — в 33% или монорежимы (химиотерапия/гормонотерапия или их сочетание) — в 32% случаев.

Из схем неоадьювантной химиотерапии преобладали антрациклины (45%), реже циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил (CMF) — в 13%, таксаны — в 8%, сочетание различных схем использовано в 20% случаев. Лучевую терапию в пред- или безоперационном лечении применяли в 54% случаев, а в послеоперационном лечении — в 5%. В схемах адьювантной химиотерапии первичной ОИФ РМЖ преобладал режим CMF (41%), антрациклины использовали в 30% случаев, таксаны — в 7%, сочетания различных режимов химиотерапии — в 7%.

Средняя безрецидивная продолжительность жизни у пациенток с первичной ОИФ РМЖ составила $57,0 \pm 9,8$ мес (при 95% ДИ от 37,8 до 76,3 мес), медиана $22 \pm 4,4$ мес. Безрецидивная 3-летняя выживаемость у больных ОИФ РМЖ достигала 29,3%, 5-летняя — 19,3% и 10-летняя — 6,5%.

Объем опухолевого поражения существенно не влиял на безрецидивную продолжительность жизни женщин с первичной ОИФ РМЖ. Так, при вовлечении только одного квадранта средняя безрецидивная продолжительность жизни составила $63,6 \pm 6,64$ мес (при 95% ДИ от 50,6 до 76,6 мес), медиана $25 \pm 2,54$ мес, а при вовлечении более

одного квадранта — $54,6 \pm 7,7$ мес (при 95% ДИ от 39,6 до 69,6 мес), медиана $23 \pm 3,2$ мес.

При постадийном анализе в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных метастазов выявлены достоверные различия в 3-, 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости больных с первичной ОИФ РМЖ (табл. 1).

Общая выживаемость больных с первичной ОИФ РМЖ составила $64,3 \pm 8,74$ мес (при 95% ДИ от 47,3 до 81,24 мес), медиана $47 \pm 22,1$ мес.

Объем опухолевого поражения существенно не влиял и на общую выживаемость больных с ОИФ РМЖ. При вовлечении в процесс только одного квадранта средняя общая продолжительность жизни оказалась равной $72,7 \pm 6,0$ мес (при 95% ДИ от 60,8 до 84,5 мес), медиана $42 \pm 5,8$ мес; при вовлечении в процесс более одного квадранта этот показатель составил $61,8 \pm 6,8$ мес (при 95% ДИ от 48,6 до 75,0 мес), медиана $40 \pm 5,7$ мес.

Общая 3-летняя выживаемость составила 52,8%, 5-летняя — 31,0%, а 10-летняя — 8,3%. При постадийном анализе выявлены достоверные различия по общей выживаемости больных с T4N0—3M0 и T4N0—3M1 (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

ОИФ РМЖ является частью МР РМЖ и встречается в 2,5 случая на 100 000 женского населения, составляя 1—6% от всех случаев РМЖ в США [6; 7]. В России ОИФ РМЖ не выделяется как отдельная форма РМЖ и, соответственно, отсутствует статистика заболеваемости и смертности от ОИФ РМЖ. Однако уникальные клинические и морфологические особенности вместе с неблагоприятным прогнозом делают ее особой формой РМЖ. Так, ОИФ РМЖ характеризуется тремя биологическими особенностями: быстрым ростом опухоли, высокой ангиоинвазивностью и ангиогенностью и высоким метастатическим потенциалом. У большинства пациенток обнаруживаются пальпируемые подмышечные лимфатические узлы и у 30% имеются отдаленные метастазы на момент установления диагноза [8; 9]. В выполненном исследовании у 92% пациенток изначально имелись поражение региональных лимфатических узлов, у 36% — отдаленные метастазы. При анализе 3-, 5- и 10-летней безрецидивной и общей выживаемости в группе больных с T4N0—3M1 констатированы достоверно худшие результаты лечения, чем в группе женщин с T4N0—3M0.

Таблица 1

Безрецидивная 3-, 5- и 10-летняя выживаемость больных с первичной ОИФ РМЖ в зависимости от стадии заболевания, %

Выживаемость	Стадия		p
	T4N0—3M0	T4N0—3M1	
3-летняя	35,6	19,2	< 0,014
5-летняя	24,6	10,0	< 0,010
10-летняя	9,6	1,5	< 0,036

Таблица 2

Общая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость больных с первичной ОИФ РМЖ в зависимости от стадии заболевания, %

Выживаемость	Стадия		p
	T4N0—3M0	T4N0—3M1	
3-летняя	58,8	42,3	< 0,02
5-летняя	37,7	20,0	< 0,014
10-летняя	13,1	1,4	< 0,008

Классический маркер неблагоприятного прогноза РМЖ — рецепторнегативный статус — имеет, по одним данным, большое прогностическое значение при ОИФ РМЖ [5; 10], а по другим — нет [11]. Почти у 60% больных с ОИФ РМЖ определяется рецепторнегативный статус [5; 10]. В проведенном исследовании рецепторнегативные опухоли составили 65%. Кроме того, мы не выявили влияния объема опухолевого поражения и площади отека кожи МЖ на безрецидивную и общую выживаемость больных с данной формой РМЖ, хотя ряд авторов считают это важным фактором прогноза [4; 8].

Несмотря на мультимодальное лечение, прогноз данного заболевания остается неблагоприятным, а 3-летняя выживаемость не превышает 30—40%, тогда как при МР РМЖ она достигает 85% [1; 2].

В настоящее время выделяют первичную и вторичную ОИФ РМЖ. Ряд авторов не находят различий по выживаемости данных категорий больных и считают такое разделение искусственным [12; 13], а другие указывают на биологические различия между ОИФ РМЖ и МР РМЖ с последующим отеком и ставят ОИФ РМЖ на особое место [14; 15]. В исследовании J. Low и соавт. [16] 10-летняя общая выживаемость составила 44,8% при МР РМЖ и 26,7% при ОИФ РМЖ ($p = 0,031$). В исследовании, проведенном в M. D. Anderson Cancer Center с участием 635 больных МР РМЖ, включая 214 больных с ОИФ РМЖ, медиана безрецидивной выживаемости составила 35 мес (при 95% ДИ от 25 до 45 мес) и 24 мес (при 95% ДИ от 19 до 29 мес), а медиана общей выживаемости — 60 мес (при 95% ДИ от 47 до 73 мес) и 42 мес (при 95% ДИ от 35 до 49 мес) для МР РМЖ и ОИФ РМЖ соответственно [2]. В проведенном нами исследовании получены сходные результаты: медиана безрецидивной выживаемости для больных первичной ОИФ РМЖ составила $22 \pm 4,4$ мес, а медиана общей выживаемости — $47 \pm 22,1$ мес.

Суммируя изложенное, следует подчеркнуть, что, хотя ОИФ РМЖ относится к МР РМЖ, обе формы характеризуются различным течением и прогнозом. Это может обусловить необходимость выделения ОИФ РМЖ в самостоятельную нозологическую единицу. Необходимо отметить, что приведенные исследования носят ретроспективный характер и для определения роли и места ОИФ РМЖ в структуре опухолей женской репродуктивной системы необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975–1992 / Chang S., Parker S. L., Pham T., Buzdar A. U., Hursting S. D. // *Cancer*. — 1998. — Vol. 82. — P. 2366–2372.
2. Cristofanilli M., Buzdar U., Hortobágyi G. N. Update on the Management of Inflammatory Breast Cancer // *The Oncologist*. — 2003. — Vol. 8, N 2. — P. 141–148.
3. Giordano S. H., Hortobágyi G. N. Inflammatory breast cancer. Clinical progress and the main problems that must be addressed // *Breast Cancer Research*. — 2003. — Vol. 5. — P. 284–288.
4. Sarrazin D., Mouriesse H. Radiotherapeutic Studies on Breast Cancer at Villejuif // *Cancer Bull.* — 1982. — Vol. 34, N 6. — P. 2242–249.
5. Lerebours F., Bertheau P. Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — P. 4184–4189.
6. Liauw S. L., Benda R. K., Morris C. G. Inflammatory breast carcinoma: Outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease // *Cancer*. — 2004. — Vol. 100, N 5. — P. 920–928.
7. Panades M., Olivetto I. A. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1941–1950.
8. Honkoop A. H., van Diest P. J., de Jong J. S. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer // *Br. J. Cancer*. — 1998. — Vol. 77. — P. 621–626.
9. Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. L. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 460–469.
10. Bonnefoi H., Diebold-Berger S., Therasse P. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 406–413.
11. Amparo R. S., Angel C. D., Ana L. H. Inflammatory breast carcinoma: pathological or clinical entity? // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2000. — Vol. 64. — P. 269–273.
12. Droulias C. A., Sewell C. W. Inflammatory carcinoma of the breast: a correlation of clinical, radiologic and pathologic findings // *Ann. Surg.* — 1976. — Vol. 184. — P. 217–222.
13. Denoix P. The Institut's contribution to factors guiding the choice of treatment. Phase I development. In: Denoix P., ed. *Treatment of Malignant Breast Tumors, Recent Results in Cancer Research*. — Berlin: Springer-Verlag, 1970. — P. 3–11.
14. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease / Paradiso A., Tommasi S., Brandi M., Marzullo F., Simone G., Lorusso V., Mangia A., De Lena M. // *Cancer*. — 1989. — Vol. 64 — P. 1922–1927.
15. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer / Turpin E., Bieche I., Bertheau P., Plassa L. F., Lerebours F., de Roquancourt A., Olivi M., Espie M., Marty M., Lidereau R. // *Oncogene*. — 2002. — Vol. 21. — P. 7593–7597.
16. Low J. A., Berman A. W., Steinberg S. M. Long-term follow-up for inflammatory (IBC) and non-inflammatory (NIBC) stage III breast cancer patients treated with combination chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 20. — P. 4067–4074.

Поступила 17.04.2009

*Alexander Ilyich Berishvili¹, Konstantin Pavlovich Laktionov²***PRIMARY INFLAMMATORY BREAST CANCER: SPECIFIC FEATURES OF DISEASE COURSE**

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Department for Female Reproductive System Tumors, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Professor, Head, Surgical Department for Female Reproductive System Tumors, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Berishvili Alexander Ilyich, Surgical Department for Female Reproductive System Tumors, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: aberishvili@yandex.ru

Primary inflammatory breast cancer accounts for less than 5% of all breast cancers and is the most aggressive breast cancer type. The current consensus treatment for primary inflammatory breast cancer is anthracycline-based chemotherapy, possibly combined with a taxane, radical mastectomy, radiotherapy and hormone therapy as indicated. We analyzed therapy outcomes in 59 patients with primary inflammatory breast cancer managed at the N. N. Blokhin RCRC during 1990 through 2005. Most patients (92%) received neoadjuvant chemotherapy, 54% were treated by preoperative radiotherapy. Further treatment consisted of definitive mastectomy in 46%, postoperative radiotherapy in 5%, adjuvant chemotherapy in 54% and tamoxifen therapy in 32% of patients. The 5-year overall and disease-free survival rates (19 and 31%, respectively) are indicative of aggressive course of the disease and dictate the necessity of prospective randomized studies to improve treatment outcomes in cases with primary inflammatory breast cancer.

Key words: inflammatory breast cancer, treatment, survival.