

ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНАЯ ФОРМА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.П. Лактионов, А.И. Беришвили
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

THE EDEMATOUS-INFILTRATIVE FORM OF BREAST CANCER

K.P. Laktionov, A.I. Berishvili
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The inclusion of the edematous-infiltrative form of breast cancer into the concept "locally advanced breast cancer" that embraces heterogeneous groups of patients hinders the analysis of statistical data, the efficiency of treatment, and survival of this category of patients. Predictors, including immunological ones, for the edematous-infiltrative form of breast cancer, knowledge of which is required to work out treatment policy for primary and secondary edematous-infiltrative breast cancer, have not been fully defined. All the above suggests that the edematous-infiltrative form of breast cancer should be further explored in detail in order to improve the results of treatment of this category of patients.

Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы (inflammatory breast cancer, воспалительный рак, Mastitis carcinomatosa) составляет до 30% среди всех форм рака молочной железы (РМЖ) [1]. Она характеризуется диффузным распределением опухолевой ткани в молочной железе по типу инфильтрата с отеком кожи. В настоящее время отечно-инфильтративная форма РМЖ входит в понятие местно-распространенного рака, объединяющее стадии T0–3N2–3M0, T3N1M0 и T4N0–3M0 (IIIA, IIIB, IIIC) по обширности поражения ткани и распространенности регионарного метастазирования. Неоднородность критериев T и N при местно-распространенном РМЖ, а также тот факт, что метастазы в надключичные лимфоузлы на стороне поражения ранее стадировались как M1 и относились к IV стадии, а с 2002 г. стадируются как N3 и относятся к III стадии, затрудняют анализ статистических данных об эффективности лечения и выживаемости больных с различным прогнозом заболевания. По мнению ряда ученых, отечно-инфильтративная форма РМЖ вообще является самостоятельной формой, отличной от местно-распространенного рака, со своими клинкоморфологическими особенностями [2, 3]. Согласно последнему руководству American Joint Committee on Cancer staging, отечно-инфильтративная форма РМЖ классифицируется как T4d, включая в себя больных с IIIB, IIIC или IV стадией в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов [4].

Выделяют 2 разновидности отечно-инфильтративной формы: первичную (истинную) и вторичную. Клинико-рентгенологически первичная (истинная) форма характеризуется диффузной инфильтрацией ткани молочной железы, отеком кожи, ее гиперемией, а также отсутствием опухолевого узла пальпаторно и на маммограммах. На ее долю приходится 2–4% всех случаев РМЖ. По

мнению S. Giordano и соавт. [5], быстрый рост первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ является одной из характерных черт, позволяющих отличить ее от местно-распространенного рака со вторичным отеком кожи. Вторичная форма встречается чаще и составляет до 25% всех случаев РМЖ. Для нее характерны большая длительность анамнеза заболевания и наличие опухолевого узла на маммограммах. Отек кожи и инфильтрация тканей молочной железы появляются спустя несколько месяцев после увеличения опухолевого узла.

Отечно-инфильтративная форма РМЖ не связана с каким-то определенным гистологическим типом опухоли и встречается как при типичных, так и при редких морфологических вариантах [2]. Одним из наиболее важных прогностических факторов является вовлечение регионарных лимфатических узлов. Больные с таким распространением имеют значительно худшую безрецидивную и общую выживаемость [6]. Однако имеется и ряд отличительных биологических особенностей, характерных для отечно-инфильтративной формы рака данной локализации. Эти опухоли более часто имеют низкую степень дифференцировки, анеуплоидны и рецепторнегативны [7]. Для данного типа опухоли также характерна мутация гена p53. S. Aziz и соавт. [8] установили гиперэкспрессию гена p53 в 69% случаев по сравнению с 48% случаев в контрольной группе. Не получено различий в экспрессии c-erbB-2, EGFR и катепсина Д при сравнении воспалительных и невоспалительных форм РМЖ [8]. E. Tugrin и соавт. [9] при обследовании 161 больной отечно-инфильтративной формой РМЖ выявили удвоение экспрессии HER2/neu по сравнению с другими формами РМЖ. E. Charafe-Jauffret и соавт. [7] также подтвердили связь гиперэкспрессии HER2/neu и кадгерина E с отечно-инфильтративной формой РМЖ. По их данным, вероятность экспрессии этого фенотипа составляет

90,5%. Ряд генов может отвечать за агрессивные биологические свойства отечно-инфильтративной формы РМЖ. Так, K. van Golen и соавт. [10] установили, что гиперэкспрессия RhoC GTPазы и отсутствие экспрессии LIBC (lost in inflammatory breast cancer) сильно коррелировали с фенотипом отечно-инфильтративной формы РМЖ. Ген LIBC не определялся в 80% случаев отечно-инфильтративной формы РМЖ по сравнению с 20% при других формах РМЖ, а RhoC GTPаза экспрессировалась в 90% отечно-инфильтративной формы РМЖ по сравнению с 38% при невоспалительных формах РМЖ.

Другим возможным фактором прогноза может быть обнаружение микрометастазов РМЖ в костном мозге. Возрастающий от I к IV стадии (от 40 до 62,5%) процент выявления метастазов при IIIВ стадии составляет около 60% [2]. Есть данные, что метастазы в костный мозг сопровождаются широким спектром гематологических проявлений. Опухолевые клетки замещают костномозговое пространство и нарушают гемопоэз, вызывая сужение эритроидного ростка, увеличивая количество палочкоядерных форм и изменяя лейкоэритробластическое соотношение [2].

Другим активно развивающимся направлением иммунологии является исследование иммунофенотипа опухоли, когда с помощью панели моноклональных антител оценивается экспрессия опухолевыми клетками эпителиальных антигенов (Egp34, MUC-1, РЭА), молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов и антигенов кластеров лейкоцитарной дифференцировки, играющих определенную роль в регуляции процессов опухолевого роста [11]. Общеэпителиальный антиген Egp34 выявляется в 100% случаев РМЖ и отличается исключительно высокой частотой мономорфных реакций (98,7%), а его применение позволит увеличить частоту выявления метастазов в лимфатические узлы и костный мозг на 6,8% по сравнению с морфологическим исследованием [12]. Использование муциноподобного антигена MUC-1 при анализе 5-летней общей выживаемости показало, что при отсутствии MUC-1 на опухолевых клетках она составила 75%, при мозаичной экспрессии — 74,8%, а при мономорфной экспрессии — 67% [12]. Наличие РЭА на клетках РМЖ связано с достоверным увеличением частоты метастатического поражения регионарных лимфоузлов, что отразилось на 5-летней общей выживаемости, которая при отсутствии антигена составила 83,2%, при мозаичной реакции — 79,7%, а при мономорфной реакции — 52,4% [12].

Лечение отечно-инфильтративной формы РМЖ

Первоначальные попытки местного лечения отечно-инфильтративной формы РМЖ, включающие в себя хирургическое лечение, лучевую те-

рапию или их сочетание, вызвали разочарование из-за высокой частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов, а также низкой 5-летней выживаемости (0–30%). Так, при использовании только хирургического метода (мастэктомии) 5-летняя общая выживаемость составила 5%, а медиана — 12–32 мес [13]. Проведение только лучевой терапии также сопровождалось низкой безрецидивной выживаемостью [13]. Судьба больных, не получавших по разным причинам системную адъювантную терапию, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, столь же печальна. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 23%, общая выживаемость — 30%, 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость — 0% [14]. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что с появлением отека и/или гиперемии кожи РМЖ становится системной болезнью и его лечение невозможно без системной терапии, которая складывается из предоперационного (индукционного) лечения, местного лечения (операция или лучевая терапия, или сочетание лучевой терапии с операцией) и адъювантной терапии.

Предоперационная (индукционная, неоадъювантная) химиотерапия

Схемы CMF, VCMFP. По данным G. Singh и соавт. (1996), проведение химиотерапии (ХТ) по схеме CMF (4 курса) было эффективным у 76% больных III стадией РМЖ. Несмотря на проведение профилактической ХТ по схеме CMF и профилактической эндокринотерапии, уже на первом году наблюдений рецидивы и метастазы развиваются в 50% случаев, 3-летняя безрецидивная выживаемость составляет 24%, 5-летняя — 19% [15]. Результаты, представленные M. Nazuka и соавт. [16], свидетельствуют о 3-летней безрецидивной выживаемости 38% и 3-летней общей выживаемости 47%.

Схемы, включающие антрациклины (FAC, FEC, AC, EC). В настоящее время существует единственное крупное рандомизированное исследование по отечно-инфильтративной форме РМЖ, посвященное сравнительной оценке эффективности неоадъювантной антрациклинсодержащей ХТ, проводимой в стандартных и повышенных дозах, о котором сообщают P. Therasse и соавт. [17]. 448 больным местно-распространенным РМЖ проводили ХТ по одной из схем: А — циклофосфан 75 мг/м² с 1 по 14-й дни внутрь, эпирубицин 60 мг/м² в 1 и 8-й дни внутривенно и 5-фторурацил 500 мг/м² в 1 и 8-й дни 6 курсов каждые 28 дней; Б — эпирубицин 120 мг/м² в 1-й день, циклофосфан 830 мг/м² в 1-й день и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) 5 мкг/кг подкожно со 2-го по 13-й дни 6 курсов каждые 14 дней. Среднее время до прогрессирования болезни составило 34 и 33,7 мес, 5-летняя общая выживаемость — 53 и 51% в груп-

пах А и Б соответственно. Таким образом, интенсификация дозы при ХТ по схеме ЕС не приводила к улучшению результатов лечения.

В другом исследовании, опубликованном N. Ueno и соавт. [18], приведен 20-летний опыт лечения отечно-инфильтративной формы РМЖ в MD Anderson Cancer Center. 178 больных получали индукционную доксорубицинсодержащую ХТ, лучевую терапию с/или без мастэктомии и адъювантную химиотерапию. В 71% случаев был отмечен клинический эффект от ХТ, в том числе в 12% — полный эффект. Более того, ответ на индукционную ХТ был важным прогностическим фактором выживаемости: 15-летняя безрецидивная выживаемость больных с полным эффектом от ХТ составила 44%, больных с частичным эффектом — 31%, без эффекта — только 7%. 5-летняя общая выживаемость в данном исследовании составила 40%, 10-летняя — 33%, медиана выживаемости — 37 мес, а 28% больных живы без признаков заболевания 15 и более лет.

Комбинированное лечение, включающее антрациклинсодержащую индукционную ХТ, операцию, адъювантную, ХТ и лучевую терапию, проведено V. Ozmen и соавт. [19] 23 больным отечно-инфильтративной формой РМЖ. 12 пациенток получили 3 курса химиотерапии по схеме FAC, а 11 — по схеме FEC. Операция дополнялась либо 6 курсами первоначальной химиотерапии, либо 6 курсами второй линии химиотерапии с последующей лучевой терапией. Медиана общей выживаемости составила 27 мес, безрецидивной — 13 мес. При проведении одно- и многофакторного анализа не было получено различий в медиане общей и безрецидивной выживаемости при сравнении данных схем ХТ (FEC и FAC).

U. Coskun и соавт. [20] описывают свой опыт проведения предоперационной ХТ у 91 больной местно-распространенным РМЖ (30 больных — IIIa стадия, 61 больная — IIIb стадия). ХТ по схеме FAC или AC была эффективна в 91%, по схеме FEC или EC — в 82%, по схеме CMF — в 60 % случаев ($p < 0,05$).

H. Roche и соавт. [21] проводили предоперационную ХТ по схеме FEC-HD (5-фторурацил 750 мг/м² в 1–4-й день, эпирубицин 35 мг/м² во 2–4-й день, циклофосфан 400 мг/м² во 2–4-й день) с добавлением (61 больная) или без добавления (59 больных) Г-КСФ 120 больным отечно-инфильтративной формой РМЖ. Все больные были оперированы и получали адъювантную ХТ по схеме FEC-75 (5-фторурацил 500 мг/м², эпирубицин 75 мг/м², циклофосфан 500 мг/м²) без Г-КСФ. В группе больных, получавших предоперационную ХТ с включением Г-КСФ, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость была несколько выше (62 и 73% соответственно), чем у

больных, получавших предоперационную ХТ без Г-КСФ (56 и 61% соответственно).

Схемы, включающие таксаны. При неэффективности антрациклинсодержащей неоадъювантной ХТ показано применение ХТ с включением таксанов. По данным M. Cristofanilli и соавт. [22], использование паклитаксела позволяет добиться большой частоты полного эффекта, и его применение предложено считать стандартом лечения отечно-инфильтративной формы РМЖ.

В исследовании E. Baltali и соавт. [23], проведенном у 63 больных местно-распространенным РМЖ (из них 21 больная отечно-инфильтративной формой РМЖ), в неоадъювантном режиме проводилось 4 курса ХТ по схеме TEF (таксотер 80 мг/м², эпирубицин 60 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м²), затем операция, 1 курс TEF, лучевая терапия и еще 2 курса TEF. Полный эффект отмечен у 25% пациенток, частичный — у 70%, прогрессирование — у 5 %. Медиана безрецидивной выживаемости составила 15,9 мес, а медиана общей выживаемости — 18,6 мес.

A. Hutcheon и соавт. [24] оценили роль доцетаксела в неоадъювантной ХТ РМЖ. 159 больным РМЖ T2–4N0–2M0 (22% — с T4) проводилось 4 курса ХТ по схеме CVAP. Больных с прогрессированием или со стабилизацией болезни ($n=55$; 1-я группа) переводили на лечение доцетакселом 100 мг/м², 4 курса. Больных с полным или частичным эффектом ($n=104$) рандомизировали на две группы: продолжение ХТ по схеме CVAP (4 курса, $n=52$; 2-я группа); ХТ доцетакселом 100 мг/м² (4 курса, $n=52$; 3-я группа). В 1-й группе ХТ доцетакселом была эффективна в 55% случаев, полная морфологическая регрессия достигнута у 2% больных. Отмечено преимущество лечения больных в 3-й группе по сравнению со 2-й: клинический эффект — 85% против 64% ($p=0,03$), полная морфологическая регрессия — 31% против 15% ($p=0,06$), 5-летняя безрецидивная выживаемость — 90% против 72% ($p=0,04$), частота выполнения органосохраняющих операций — 67% против 48% ($p=0,01$); частота гранулоцитопении — 46% против 69% ($p=0,01$).

О своем опыте применения доцетаксела у 30 больных III стадией РМЖ сообщают W. Gradishar и соавт. [25]. Применялся таксотер 100 мг/м² 4 курса в монорежиме с последующей операцией (мастэктомия или лампэктомия), 4 курсами ХТ по схеме AC, лучевой терапией и в ряде случаев — использованием тамоксифена. Клинический эффект от индукционной ХТ отмечен у 83% больных, в том числе у 20% полный. Полная морфологическая регрессия опухоли достигнута у 3% больных.

Недавнее исследование Y. Okawa и соавт. [26] по успешному применению герцептина и паклитаксела у больных отечно-инфильтративной фор-

мой РМЖ открывает новые перспективы совместного использования ХТ и модуляторов биологического ответа. По данным Н. Chang и соавт. [27], включение герцептина в альтернативные режимы неоадьювантной ХТ с использованием карбоплатина и доцетаксела показало высокую эффективность при лечении больных местно-распространенным РМЖ.

Лучевая терапия

Существуют различные мнения относительно места и времени лучевой терапии в лечении отечно-инфильтративной формы РМЖ. Изменения в тактике лечения данной категории больных привели к улучшению местнорегионального контроля благодаря возможности выполнения мастэктомии и лучевой терапии. В настоящее время облучение проводится после завершения ХТ (до или после выполнения мастэктомии) [28]. Существует мнение, что несмотря на агрессивный характер роста отечно-инфильтративной формы РМЖ, отсрочка проведения лучевой терапии до завершения ХТ не ухудшает общей и безрецидивной выживаемости [29]. Согласно рекомендациям Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer (2004), пациенткам, ответившим на системную ХТ, показано проведение лучевой терапии после выполнения мастэктомии, а у пациенток, не ответивших на ХТ, раннее проведение лучевой терапии может помочь достичь клинического эффекта и добиться отсутствия элементов опухоли по краю резекции при выполнении мастэктомии [30].

Есть данные об эффективности сочетанной химиолучевой терапии с учетом синергизма между химиопрепаратами и лучевой терапией и отсутствия необходимости в отсрочке ХТ или лучевой терапии, что может отрицательно сказаться на результатах лечения. При местно-распространенном РМЖ (Т3–4) S. Formenti и соавт. [31] получили 20% полных морфологических регрессий опухоли при сочетанном применении 5-фторурацила и лучевой терапии в дозе 50 Гр.

По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, последовательное применение 2 курсов ХТ по схеме CAF и химиолучевой терапии (лучевая терапия расщепленным курсом СОД 60 Гр + 2 курса ХТ по схеме CMF) в группе из 47 больных отечно-инфильтративной формой РМЖ с наиболее неблагоприятным прогнозом (истинная отечная форма или узловатая форма с отеком более 50% поверхности кожи молочной железы) обеспечивало полный эффект в 11%, частичный — в 72%, стабилизацию — в 13% случаев; частота прогрессирования составила 4%. Полный морфологический эффект зарегистрирован в 9% случаев. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 65 и 37% соответственно [32].

В исследовании J. Као и соавт. (2005) вошли 33 больные ПИВ–IV стадией РМЖ, получавшие винорельбин 20 мг/м² в 1-й день, паклитаксел 20 мг/м²/сут в 2–5-й дни и Г-КСФ 300 мкг в 6–13-й дни в виде 2-недельного курса + лучевая терапия в 1–5-й дни курса (до суммарной дозы 60–70 Гр). Общее число курсов химиолучевой терапии было равно 6; 13 больным выполнена мастэктомия через 6–8 нед после завершения облучения. У 6 (47%) из 13 оперированных больных отмечена полная морфологическая регрессия опухоли, а 5 больных живы без признаков заболевания. 2- и 4-летняя общая выживаемость составила 64 и 56%, безрецидивная выживаемость — 40 и 33%, а локальный контроль — 83 и 83% соответственно. Однако использование максимальных доз лучевой терапии (70 Гр) с последующей мастэктомией не рекомендуется ввиду высокой (15–30%) частоты поздних осложнений (лимфостаз, постлучевой эпителиит, ухудшение заживления раны, снижение двигательной активности в суставе).

Доза лучевой терапии 60 Гр является эффективной в отношении регионарных метастазов. По данным РОНЦ, частота местных и регионарных рецидивов после лучевой терапии в дозе 40 Гр составила 43% (3/7), после лучевой терапии в дозе 60–70 Гр — 5% (2/39; $p < 0,05$) [32].

В исследовании Z. Liao и соавт. [33] 115 больным отечно-инфильтративной формой РМЖ лучевая терапия проводилась до суммарной дозы 60–66 Гр. Значительно лучшие местнорегиональный контроль ($p = 0,03$) и общая выживаемость ($p = 0,03$) отмечены у больных, получивших большие дозы облучения. 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 32 и 28,8%, 5- и 10-летняя общая выживаемость — 40,5 и 31,3%, а частота 5- и 10-летнего местнорегионального контроля — 73,2 и 31,3% соответственно.

Хирургическое лечение

Существуют диаметрально противоположные точки зрения относительно целесообразности и объемов хирургического вмешательства при отечно-инфильтративной форме РМЖ.

М. Buric и соавт. [6] приводят результаты консервативного лечения 30 больных отечно-инфильтративной формой РМЖ. Лечение включало 3 курса ХТ по схеме FАС (циклофосфан 500 мг/м² + адриамицин 50 мг/м² + 5-фторурацил 500 мг/м²) с интервалом 4 нед, затем лучевую терапию и еще 3 курса ХТ по схеме FАС. Через 1–32 мес у 22 (73%) пациенток наблюдалось местное прогрессирование болезни, а отдаленные метастазы были первым проявлением диссеминации у 7 больных. В этом исследовании попытка применения только консервативного лечения не была столь успешной.

И, наоборот, исследование R. Flemming и соавт. [34], включавшее 178 больных отечно-ин-

филтративной формой РМЖ, получавших лечение в MD Anderson Cancer Center, показало, что добавление мастэктомии к ХТ и лучевой терапии у больных, ответивших на индукционную ХТ, значительно снижает частоту местных рецидивов и улучшает общую выживаемость.

L. Curcio и соавт. [35], проанализировав результаты лечения 90 больных отечно-инфильтративной формой РМЖ, отметили значительное улучшение общей выживаемости и снижение частоты местных рецидивов у больных, перенесших мастэктомию, при которой отсутствовали элементы опухоли по краю резекции.

По мнению T. Shenkier и соавт. [30], использование современных режимов ХТ может принести дополнительную пользу при их сочетании с мастэктомией. При отсутствии элементов опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах рекомендуется проведение лучевой терапии. При обнаружении же элементов опухоли рекомендуется проведение 4 курсов ХТ, отличной от индукционной, с последующей лучевой терапией.

D.B. McLaren и соавт. [36] провели ретроспективный анализ результатов лечения 91 больной местно-распространенным РМЖ, из которых 2/3 имели стадию Т4 и/или поражение лимфатических узлов. Предоперационная ХТ (по различным схемам) была эффективна в 61% случаев, дополнительная лучевая терапия повышала эффективность до 93% (в том числе 56% случаев полного эффекта), однако мастэктомия была выполнена только 31% пациенток. 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 18 и 8%, 5- и 10-летняя общая выживаемость — 28 и 11% соответственно. Возврат болезни в 31% случаев проявлялся развитием местного рецидива и в 15% — одновременным развитием местного рецидива и отдаленных метастазов.

C. Perez и соавт. (1994), проанализировав результаты лечения 179 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ, выявили значительно лучший местный контроль у больных, прошедших хирургический этап: 79% — у пациенток, получавших ХТ + мастэктомию + облучение, 76% — у пациенток, получавших облучение + мастэктомию, и 30% — у пациенток, получавших только облучение или химиолучевую терапию. Исследователи заключили, что применение комплексного 3-компонентного лечения имеет большое значение для контроля местных рецидивов и частоты отдаленных метастазов по сравнению с использованием операции и лучевой терапии и меньшее значение для общей и безрецидивной выживаемости.

В ретроспективном исследовании результатов лечения 485 больных отечно-инфильтративной формой РМЖ, пролеченных в Британской Колумбии с 1980 по 2000 г., отмечается неуклонный рост

числа выполненных мастэктомий: с 10,9% в 1980—1985 гг. до 69% в 1996—2000 гг., что в первую очередь связано с появлением эффективных схем ХТ [29]. По мнению R. De Boer и соавт. [37], рост числа выполненных мастэктомий приводит к улучшению безрецидивной выживаемости, но не влияет значительно на общую выживаемость.

Объем хирургического вмешательства при отечно-инфильтративной форме РМЖ также остается предметом дальнейшей дискуссии. В абсолютном большинстве современных публикаций, посвященных выполнению вариантов радикальной мастэктомии, описана модифицированная радикальная мастэктомия, при которой сохраняются большая грудная мышца (Patey и Disson) или обе грудные мышцы и удаляются лимфатические узлы I, II и III уровней [38].

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, при РМЖ III стадии радикальная мастэктомия по Halsted не имеет преимуществ перед модифицированной радикальной мастэктомией [14]. Показания к радикальной мастэктомии по Halsted определены в работе M.P. Osborne и соавт. [39]: прямое распространение опухоли на большую грудную мышцу, поражение лимфатических узлов Роттера (по задней поверхности большой грудной мышцы), а также при выполнении паллиативных операций.

D. Wallwiener и соавт. [40] приводят результаты лечения 152 больных отечно-инфильтративной формой РМЖ, получавших 3—4 курса предоперационной ХТ по схеме ЕС. Лечение было эффективным в 78% случаев, а органосохраняющие операции в объеме резекции молочной железы удалось выполнить в 69% случаев. Повторные резекции пришлось выполнять в 6 раз чаще, а вторичные мастэктомии — в 7 раз чаще, чем при лечении раннего РМЖ, из-за трудностей адекватной оценки объема удаляемых опухолей.

S. Taucher и соавт. [41], анализируя результаты неoadъювантной ХТ при местно-распространенном РМЖ по схемам CMF и FEC, пришли к выводу, что в 70% случаев при РМЖ Т3—4 возможно выполнение органосохраняющих операций.

Адъювантная терапия

Несмотря на высокую эффективность предоперационного лечения, проведение операции, лучевой терапии и адъювантной ХТ по схеме CMF, отдаленные результаты лечения РМЖ III стадии могут оказаться невысокими с медианой безрецидивной и общей выживаемости 29 и 49 мес соответственно [42].

По данным D.A. Fein и соавт. [43], адъювантная ХТ, включающая доксорубин, была столь же эффективна, как ХТ по схеме CMF.

В рандомизированном исследовании E. Gallioni и соавт. [44] у больных репродуктивно-

го возраста при РМЖ II–III стадий с поражением более 3 лимфатических узлов сопоставляли эффективность адъювантной ХТ по схемам CMF и ЕС. ХТ по классической схеме CMF включала 6 курсов, повторявшихся каждые 28 дней: циклофосфан 100 мг/м² перорально в 1–14-й дни, метотрексат 40 мг/м² в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 600 мг/м² в 1-й и 8-й дни. ХТ по схеме ЕС состояла из введения эпирубина (120 мг/м²) и циклофосфана (600 мг/м²) в 1-й день с интервалами 21 день, всего 4 курса. 3-летняя безрецидивная выживаемость больных, леченных по схеме ЕС, была несколько выше (72%) таковой больных, получавших ХТ по схеме CMF (63%), различия статистически незначимы.

В. Massidda и соавт. [45] считают необходимым исследование эффективности высокодозной ХТ с поддержкой стволовыми клетками у больных РМЖ T4N1M0, поскольку традиционная ХТ, имевшая успех в качестве предоперационной и повторяющаяся после операции в качестве адъювантной, дает лишь 32% 5-летней безрецидивной выживаемости.

В исследовании Н. Roche и соавт. [46] больные отечно-инфильтративной формой РМЖ ($n=28$) получали 4 курса ХТ по схеме FEC, далее им выполняли операцию, а через 1 мес проводили высокодозную ХТ (CDDP 40 мг/м² в 1–4-й дни, вепезид 400 мг/м² в 1–4-й дни и циклофосфан 1500 мг/м² в 1–3-й дни); завершали лечение облучением. 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 78 и 60% соответственно.

Адъювантная эндокринная терапия

Принципы проведения эндокринной адъювантной гормонотерапии не отличаются от таковых, разработанных для первично-операбельного РМЖ. Гормонотерапия показана рецепторположительным больным по завершении адъювантной ХТ [5, 18, 29]. В настоящее время продолжают исследования по сравнению антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы.

Так, при сравнении аримидекса с тамоксифеном в первой линии гормонотерапии было показа-

но клиническое улучшение в 59 и 45,6% случаев соответственно, а время до прогрессирования в группе аримидекса было на 4 мес больше [18].

Сравнение непосредственного эффекта тамоксифена и летрозолола (фемары) у 907 больных показало, что он составил 20 и 30%, клинический эффект — 38 и 49%, а время до прогрессирования — 5,8 и 9,1 мес соответственно [29].

Особое место среди антиэстрогенов принадлежит фазлодексу, который, в отличие от тамоксифена, не обладает даже слабой эстрогенной активностью и вызывает деградацию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. При изучении фазлодекса в рамках II фазы исследования было показано, что препарат приводит к частичной ремиссии в 37% случаев и к клиническому улучшению — у 69% больных [5].

Заключение

Относительная редкость (2–4%) первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ частично объясняет отсутствие рандомизированных исследований по данной проблеме. В приведенных выше исследованиях не проводится сравнение результатов лечения первичной и вторичной отечно-инфильтративной формы РМЖ, что могло бы помочь индивидуализировать тактику лечения больных первичной или вторичной формой заболевания. Включение отечно-инфильтративной формы РМЖ в понятие местно-распространенного РМЖ, объединяющее неоднородные группы больных, затрудняет анализ статистических данных об эффективности лечения и выживаемости данной категории больных. Для отечно-инфильтративной формы РМЖ не полностью определены и факторы прогноза, включая иммунологические, знание которых необходимо для выработки стратегии лечения первичной и вторичной отечно-инфильтративной формы РМЖ. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости дальнейшего детального изучения отечно-инфильтративной формы РМЖ с целью улучшения результатов лечения данной категории больных.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2002 г. М., 2002. с. 281.
2. Крохина О.В., Летагин В.П., Тупицын Н.Н. и др. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2002;3:15–20.
3. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. J. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? J Clin Oncol 2003; 21(12):2254–9.
4. Singletary S.E., Allred C., Ashley P. et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20(17):3628–36.
5. Giordano S.H., Hortobagyi G.N. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. Breast Cancer Res 2003;5(6):284–8. Epub 2003 Aug 26.
6. Buric M., Filipovic S., Projevic M. et al. Eur J Cancer 1996;32A(Suppl. 2): 8–22.
7. Charafe-Jauffret E., Tarpin C., Bardou V.J. et al. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. J Pathol 2004;202(3):265–73.
8. Aziz S.A., Pervez S., Khan S. et al. Relationship of p53 expression with clinicopathological variables and disease outcome: a prospective study on 315 consecutive breast carcinoma patients. Malays J Pathol 2001;23(2):65–71.
9. Turpin E., Bieche I., Bertheau P. et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. Oncogene 2002;21(49):7593–7.
10. van Golen K.L., Davies S., Wu Z.F. et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. Clin Cancer Res 1999;5(9):2511–9.

11. Тупицын Н.Н. и др. Экспер онкол 1990;12(2):54–8.
12. Летагин В.П., Тупицын Н.Н., Аграмонова Е.В. Материалы VII Российской онкологической конференции. М., 2003.
13. Singletary S.E., Ames F.C., Buzdar A.U. Management of inflammatory breast cancer. World J Surg 1994;18(1):87–92.
14. Портной С.М. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004.
15. Керимов Р.А. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1989.
16. Hazuka M., Leonard C., Sedlacek S. et al. Proceedings ASCO 1991;10:53.
17. Therasse P., Mauriac L., Welnicka-Jaskiewicz M. et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. J Clin Oncol 2003;21(5):843–50.
18. Ueno N.T., Buzdar A.U., Singletary S.E. et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. Cancer Chemother Pharmacol 1997;40(4):321–9.
19. Ozmen V., Cabioglu N., Igci A. et al. Inflammatory breast cancer: results of antracycline-based neoadjuvant chemotherapy. Breast J 2003;9(2):79–85.
20. 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.
21. Roche H., Chevallier B., Chollat P. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:506.
22. Cristofanilli M., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. Update on the management of inflammatory breast cancer. Oncologist 2003;8(2):141–8.
23. Baltali E., Altundag M.K., Onat D.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with taxotere-epirubicin-5-fluorouracil (TEF) in locally advanced breast cancer: a preliminary report. Tumori 2002;88(6):474–7.
24. Hutcheon A.W., Heys S.D., Sarkar T.K. et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003;79 (Suppl 1):S19–24.
25. Gradishar W.J., Loh K., Erban J. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:599.
26. Okawa Y., Sugiyama K., Aiba K. et al. Successful combination therapy with trastuzumab and Paclitaxel for adriamycin- and docetaxel-resistant inflammatory breast cancer. Breast Cancer 2004;11(3):309–12.
27. Chang H.R., Slamon D., Chap L. et al. J Clin Oncol 2005;23(16, Suppl. 1): 89.
28. Liaw S.L., Benda R.K., Morris C.G. et al. Inflammatory breast carcinoma: outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. Cancer 2004;100(5):920–8.
29. Panades M., Olivetto I.A., Speers C.H. et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. J Clin Oncol 2005;23(9):1941–50.
30. Shenkier T., Weir L., Levine M.N. et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004;170(6):983–94.
31. Formenti S.C., Dunnington G., Uzieli B. et al. Original p53 status predicts for pathological response in locally advanced breast cancer patients treated preoperatively with continuous infusion 5-fluorouracil and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39(5):1059–68.
32. Мистакопуло М.Г., Лактионов К.П., Птушкин В.В. и др. Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003.
33. Liao Z., Strom E.A., Buzdar A.U. et al. Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(5):1191–200.
34. Flemming R.Y., Asmar L., Buzdar A.U. et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. Ann Surg Oncol 1997;4(6):452–61.
35. Curcio L.D., Rupp E., Williams W.L. et al. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer—a reassessment of margin status. Ann Surg Oncol 1999;6(3):249–54.
36. McLaren D.B., Keen C.W., Webster D.W. et al. Br J Cancer 1995;72(25): 4.
37. De Boer R.H., Allum W.H., Ebbs S.R. et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? Ann Oncol 2000;11(9):1147–53.
38. Летагин В.П., Высоцкая И.В. М., 1996.
39. Osborne M.P., Borgen P.I. Role of mastectomy in breast cancer. Surg Clin North Am 1990;70(5):1023–46.
40. Wallwiener D., Haas R., Solomayer E.F. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:694.
41. Taucher S., Gnant M., Kandioler D. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:680.
42. Colozza M., Gori S., Mosconi A.M. et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Long-term results. Am J Clin Oncol 1996;19(1):10–7.
43. Fein D.A., Mendenhall N.P., Marsh R.D. et al. Results of multimodality therapy for inflammatory breast cancer: an analysis of clinical and treatment factors affecting outcome. Am Surg 1994;60(3):220–5.
44. Gallioni E., Cetto G., Nascimben O. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16: 508.
45. Massidda B., Ionta M.T., Foddi M.R. et al. Eur J Cancer 1996;32A(2):8–14.
46. Roche H., Chevreau C., Mihura J. et al. Eur J Cancer 1996;32A(2):5–12.

АРИМИДЕКС (АНАСТРОЗОЛ) ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАННЕГО ГОРМОНОПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

2 июня 2006 г. в России на основании результатов исследования АТАС (аримидекс, тамоксифен, монотерапия или их комбинация) аримидекс (анастрозол) был зарегистрирован для адъювантной терапии раннего гормоноположительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Еще совсем недавно «золотым стандартом» адъювантной гормонотерапии раннего рака молочной железы считался тамоксифен. Однако уровень рецидивов и профиль побочных эффектов при его использовании часто не позволяли достигать желаемых результатов, что снижало практическую ценность такого лечения.

Появление новой генерации ингибиторов ароматазы, направленных на подавление основного пути продукции эстрогенов у женщин в менопаузе при раке молочной железы, предопределило возможное преимущество этого класса соединений над «золотым стандартом» гормонотерапии — тамоксифеном.

Анастрозол (аримидекс, «АстраЗенека», Великобритания) относится к новому поколению высокоселективных нестероидных ингибиторов ароматазы.

В исследовании АТАС аримидекс продемонстрировал значительное преимущество по эффективности и переносимости по сравнению с тамоксифеном в качестве адъювантной терапии у женщин в постменопаузе с ранними стадиями гормоночувствительного рака молочной железы при медиане наблюдения более 5 лет (68 мес.).

После появления результатов данного исследования аримидекс имеет все основания занять место «золотого стандарта» адъювантной гормональной терапии у больных в постменопаузе с ранними формами рака молочной железы.

Литература

Инструкция по применению препарата аримидекс ATAC Trialists' Group. Lancet 2005; 365: 60–62.