

УДК 618.19-006.6-03

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПА ОПУХОЛИ**

Ш. Султансеитов

Представлены результаты лечения местно-распространенного рака молочной железы с учетом фенотипа опухоли. Отмечен лечебный патоморфоз III–IV степени при лечении таксанами.

Ключевые слова: рак молочной железы; местно-распространенный; лечение; лечебный патоморфоз.

**RESULTS OF TREATMENT IN THE LOCALLY ADVANCED
BREAST CANCER BY A TUMOR PHENOTYPE**

Sh. Sultanseitov

The work presents results of treatment in the locally advanced breast cancer depending of tumor phenotype. It is noted medical pathomorphism the III–IV degrees in treatment with taxons.

Keywords: breast cancer; locally advanced; treatment; pathology response.

Введение. Практически во всех странах мира рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости [1]. В Республике Казахстан в 2011 г. было зарегистрировано 3863 новых случаев РМЖ, что составило 22,7 на 100 тыс. населения. При первичном обращении 866 женщин имели III–IV стадии. Смертность от РМЖ на 2013 г. составила 8,1 случаев на 100 тыс. населения, а 5-летняя выживаемость – 51,4 % [2]. Примерно у 60–70 % больных при первичном обращении выявляется местно-распространенная форма РМЖ, и лечение таких пациентов начинают с химиотерапии (ХТ). Это обуславливает актуальность разработки новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения РМЖ [3].

Многие исследователи считают, что РМЖ – это гетерогенная опухоль, отличающаяся по течению заболевания и чувствительности к противоопухолевым воздействиям [4]. С увеличением арсенала противоопухолевых средств всю большую актуальность приобретает проблема оценки прогноза и выбора оптимального варианта терапии [5].

Дифференцированный подход к лечению на основе иммуногистохимических и генетических исследований у больных с местно-распространенными формами РМЖ даст возможность повысить эффективность лечения и качество жизни больных,

а также увеличить сроки безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с общепринятыми методами лечения [6].

За 40-летний период применения химиотерапии ряд цитостатиков второго поколения (доксорубин, доцетаксел, эпирубицин, паклитаксел, винорельбин) позволяют получить лечебный эффект более чем у 50 % пациенток с РМЖ. Эффективность остальных препаратов колеблется от 15 до 30 %. Вместе с тем, постоянно ведется поиск новых более эффективных подходов к лечению, который осуществляется в трех направлениях. Прежде всего, это выявление новых комбинаций и режимов хорошо известных противоопухолевых препаратов. Перспективность комбинирования таксанов с антрациклиновыми антибиотиками при диссеминированном РМЖ определяется их самой высокой эффективностью и синергизмом, разным механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности. Установлена высокая эффективность комбинации доцетаксела и паклитаксела с доксорубицином и эпирубицином при использовании в качестве химиотерапии I линии. Эта комбинация активно изучается с точки зрения эффективности и токсичности, а также влияния на показатели выживаемости больных. Большое внимание уделяется разработке новых эффективных цитостатиков (капецитабин и др.) и таргетных препаратов (трастузумаб, авастин), чтобы индивидуализировать ле-

Таблица 1 – Оценка эффективности химиотерапии у больных РМЖ

Группы	n = 126	Полная регрессия	Регрессия (более 50 %)	Стабилизация	Прогрессирование
1а основная группа	50	7 (14,0 ± 4,9 %)	28 (56,0 ± 7,0 %)	13 (26,0 ± 6,2 %)	1 (2,0 ± 2,4 %)
1б основная группа	52	4 (7,7 ± 7,2 %)	36 (69,2 ± 1,6 %)	10 (19,2 ± 7,2 %)	2 (3,9 ± 2,6 %)
Контрольная группа	24	1 (4,2 ± 4,0 %)	17 (70,8 ± 9,2 %)	5 (20,8 ± 8,2 %)	1 (4,1 ± 4,0 %)

чение на основе молекулярных маркеров (HER-2, ER/PR) [7].

Цель исследования – повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии и увеличение выживаемости больных с местно-распространенным РМЖ.

Материал и методы. За 2012–2014 гг. в исследование были включены 102 больных с местно-распространенным РМЖ. Средний возраст пациенток составил 52 года. Эффективность лечения оценивалась после 2–4-х курсов. Больные с местно-распространенными формами были рандомизированы на 3 группы в зависимости от схемы и режимов химиотерапии:

1а группа – 50 больных, получивших доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² с учетом чувствительности опухоли к цитостатикам.

1б группа – 52 больных, получивших паклитаксел 175 мг/м² 1 день, доксорубин 50 мг/м² (или эпирубинин 60 мг/м²) 1 день – 2–4 курса.

2 группа (контрольная) – доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² без учета чувствительности опухоли к цитостатикам (ретроспективный материал) – 24 больных.

Методом иммуногистохимии (ИГХ) определена чувствительность к цитостатикам (PTEN, ERCC1, TC, Тау, ТорПа), а также фенотип опухоли.

Статистическая обработка проведена по методу Каплана – Мейера. Для определения достоверности различия в сравниваемых группах был использован t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования. Люминальный А-фенотип опухоли был выявлен у 38 (37,6 %), люминальный В-HER2-позитивный тип – у 17 (16,8 %), люминальный В HER2-негативный – 21 (20,8 %), тройной негативный – 14 (13,9 %) и HER-2 позитивный – у 11 (10,9 %) больных.

Оценка эффективности лечения у анализируемых больных после проведения 4-х курсов химиотерапии показала, что общий объективный эффект достигнут в 1а и 1б группах – у 35 (70,0 ± 7,0 %) и у 40 (76,9 ± 5,8 %) больных, соответственно, из них полная регрессия была в 14,0 и 7,7 % случаев. У 13 (26,0 ± 6,2 %) и 10 (19,2 ± 7,2 %) была

достигнута стабилизация процесса с положительной динамикой (менее 50 %), и лишь у 1 (2 ± 2,4 %) и 2 (3,9 ± 2,6 %), соответственно, отмечено прогрессирование процесса (таблица 1).

Нами проведен сравнительный анализ эффективности химиотерапии в двух группах больных, получивших лечение по одинаковой схеме (АС), отличающихся тем, что 1 группа получила лечение согласно чувствительности опухоли к цитостатикам, а 2 – по рутинной схеме. Анализ результатов лечения выявил, что объективный эффект в обеих группах был равнозначным, однако по достижении полной регрессии показатели в группе 1а были в два раза выше, чем в контрольной.

Для больных 1а группы наиболее характерными побочными эффектами явились: тошнота с эпизодами рвоты (57,5 %), нейротоксичность (25,5 %) и нейтропения (30,3 %). При применении схемы, включающей паклитаксел, у 22,6 % пролеченных пациенток наблюдались боли в костях 47 (22,6 %) и в 29,3 % случаях – спастические боли в кишечнике с эпизодами диареи.

После 4–6 курсов неоадьювантной ХТ проведено оперативное вмешательство. У 26 (63,4 %) пациенток удалось выполнить органосохранную операцию, из них у 13 (31,7 %) больных проведена радикальная мастэктомия (РМЭ) с одновременной реконструкцией эндопротезом. У 15 (36,6 %) больных проведена РМЭ, из них 10 больных имели отечно-инфильтративную форму.

Для морфологической оценки эффективности проводимой химиотерапии применялось изучение терапевтического патоморфоза в опухолевой ткани по Е.Ф. Лушникову, где дистрофические изменения структур в опухолевом узле оценивались от 1 до 4 степени. Первая степень (дистрофия отдельных клеток) отмечалась в 11 и 9 случаях в 1а и 1б группах, соответственно. Степень II (очаги некроза с дистрофией клеток) были в 18 и 15 случаях и III степень (поля некроза с выраженной дистрофией клеток и единичными атипичными клетками) – в 16 и 18 случаях, соответственно. Тотальный некроз (IV степень), т. е. полный лечебный патоморфоз – соответственно, в 7 и 10 случаях.

У больных Ib группы, получавших химиотерапию на основе таксанов лечебный патоморфоз, оцененный 3–4 степенью, наблюдался у 28 (53,8 %), в то время как при лечении по схеме АС (адриабластин + циклофосфан) лишь у 16 (32,0 %) больных.

Нами изучена выживаемость больных в различных группах. В группе Ia, все больные, получившие лечение по схеме АС согласно чувствительности опухоли, живы (100 %) до настоящего времени. Тем не менее у 2 (4,0 %) из 50 больных в течение 4–6 мес. после операции наступило прогрессирование процесса, у одной из них выявлены метастазы в легких, у другой – в контралатеральную молочную железу. В группе Ib одна (1,9 %) больная умерла спустя 12 месяцев после окончания комплексного лечения от метастазов в легкие и плевру с развитием дыхательной недостаточности. У 4 (7,7 %) из 52 больных в различные сроки после проведенного комплексного лечения появились метастазы, в основном в легких и головном мозге.

Необходимо отметить, что из всех больных обеих групп, у которых наступило прогрессирование процесса (7) у 3 больных фенотип опухоли соответствовал люминальному В-типу с гиперэкспрессией HER2, у 2 больных люминальный В с высокой пролиферативной активностью без гиперэкспрессии HER2 и у 2 – тройной негативный фенотип опухоли.

Таким образом, безрецидивная выживаемость составили в группе Ia 96 % и в группе Ib – 90,4 %.

Из вышеизложенного следует, что предложенные схемы химиотерапии были эффективными при распространенном раке молочной железы. При этом отмечено уменьшение времени прогрессирования болезни, увеличение продолжительности

жизни. Выявлено, что на частоту рецидива, прогрессии и общей выживаемости влияет иммуногистохимический тип опухоли. В целом, безрецидивная выживаемость при обеих схемах химиотерапии превысила 90%-ный рубеж.

Литература

1. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay I. et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA // Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55. № 2. P. 74–108.
2. *Нургазиев К.Ш.* Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 г.: статистические материалы / К.Ш. Нургазиев, Г.Д. Сейтказина, Г.Т. Сейсенбаева. Алматы, 2012.
3. Лекарственная терапия рака молочной железы / под ред. Н.И. Переводчиковой и М.Б. Стениной. М., 2014. С. 45.
4. *Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications *Proceeding of the National Academy of Sciences USA* 2001; 98: 10869–10874.
5. *Kaufmann M., Puztai L.* Biedenkopf Expert Panel Members. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel // *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 1575–1582.
6. *Virnig B.A., Tuttle T.M., Shamlivan T., Kane R.L.* Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes // *J Natl. Cancer Inst.* 2010. V. 3. № 102 (3). P. 170–8.
7. *Sara H., Kallioniemi O., Nees M.* A decade of cancer gene profiling: from molecular portraits to molecular function // *Methods of Molecular Biology*. 2010. Vol. 576. P. 61–87.