

В.М. Ефетов
И.Н. Дыленок

Крымский медицинский
университет
им. С.И. Георгиевского

Крымский республиканский
клинический онкологический
диспансер, Симферополь,
АР Крым, Украина

Ключевые слова: рак
молочной железы,
предоперационная лучевая
терапия, неоадьювантная
полихимиотерапия.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ КРУПНОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II–III СТАДИИ

Резюме. Проведена сравнительная оценка эффективности неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) и крупнофракционной лучевой терапии (ЛТ) у 254 больных раком молочной железы (РМЖ) II–III стадии (T1–4N0–2M0). Отбор больных в группы проведен методом рандомизации. Установлено, что после НПХТ регрессия опухоли не наступает у $31,8 \pm 3,8\%$ больных, частота 2–5-летнего безрецидивного течения и выживаемости достоверно выше после крупнофракционной ЛТ. Доля больных с отдаленными метастазами за период наблюдения вдвое больше после НПХТ, чем после крупнофракционной ЛТ: 26,7 и 13,0% соответственно ($p < 0,05$). Худшие отдаленные результаты после НПХТ авторы объясняют задержкой хирургического лечения на 3–4 мес.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплено значительное количество данных о методах лечения больных раком молочной железы (РМЖ); только вариантов такого лечения предложено 60 000 [7]. Общепринятым является комплексный метод лечения, включающий хирургическое лечение, химиотерапию (ХТ), гормоно- (ГТ) и лучевую терапию (ЛТ). Основным методом, по общему мнению, является хирургический. Остальные методы оцениваются как вспомогательные и применяются как в предоперационный период, так и после операции.

В качестве предоперационного лечения предложено два метода: неоадьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) и ЛТ [2, 4, 5, 6], причем большинство авторов считают целесообразным проводить последнюю в режиме крупного фракционирования.

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Преимуществом ЛТ в режиме крупного фракционирования является то, что повреждаются все клетки как первичной опухоли, так и метастазов в регионарных лимфатических узлах, что снижает процент гематогенного метастазирования. Лечение длится в течение 5 дней и не задерживает срок проведения оперативного вмешательства. Недостатком является локально-регионарное действие, при котором опухолевые клетки, цирку-

лирующие в крови, и отдаленные микрометастазы остаются вне зоны воздействия.

ХТ относится к резорбтивным методам лечения, в этом ее преимущество перед локальными. Недостатками ее является избирательное действие на опухолевые клетки только в S- и M-фазах клеточного цикла, резистентность некоторых клонов опухолевых клеток к химиопрепаратам, высокая токсичность метода, что сопровождается большим количеством осложнений и снижением качества жизни пациентов, иммунодепрессия на фоне уже подавленного иммунитета, длительность лечения (3–4 курса по 2 нед с интервалом между курсами в 28 дней), что задерживает срок оперативного лечения на 3–4 мес, высокая стоимость современных химиопрепаратов.

Однако для обоснованного выбора одного из этих методов целесообразно сравнить непосредственные и отдаленные результаты применения каждого. В доступной нам литературе таких данных мы не нашли. Цель работы — выбор оптимального варианта лечения больных РМЖ II–III стадии путем сравнения эффективности НАПХТ и предоперационной ЛТ в режиме крупного фракционирования.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Крымском республиканском клиническом онкологическом диспансере в 1998–2003 гг. про-

водили изучение непосредственных и отдаленных результатов двух предоперационных методов лечения больных РМЖ II–III степени — предоперационной гамма-терапией в режиме крупного фракционирования и НАПХТ.

Группы больных, составленные по методу случайной выборки, включают 254 пациентки в возрасте от 42 лет до 71 года с поражением T1-4N0-2M0. 154 женщины получали НАПХТ, 100 — ЛТ в режиме крупного фракционирования. У 49 пациенток после проведенной НАПХТ клинический эффект либо отсутствовал вообще, либо был очень слабо выражен, причем у 10 из них наблюдался рост опухоли или метастазов в лимфоузлах. Поэтому этим 49 больным в последующем проводили ЛТ в режиме дробного фракционирования. Распределение больных по стадиям представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия	Вид лечения			
	НАПХТ (n = 154)		γ-терапия крупными фракциями (n = 100)	
	n	%	n	%
IIA	28	18,2 ± 3,1	20	20,0 ± 4,0
IIB	35	22,7 ± 3,4	22	22,0 ± 4,1
IIIA	21	13,6 ± 2,8	16	16,0 ± 3,7
IIIB	70	45,5 ± 4,0	42	42,0 ± 4,9

Существенных различий по степени распространенности процесса между группами пациенток не выявлено (см. табл. 1).

Перед началом лечения проводили полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование больных (пункционная биопсия, УЗИ молочных желез, маммография для определения размеров опухоли, обзорная рентгенография легких, УЗИ печени, ЭКГ, сканирование при наличии боли в костях, контроль показателей системы крови). Состояние больных оценивали по шкале Карновского, токсичность химиотерапевтического лечения — по шкале ВОЗ. Во всех случаях до операции диагноз рак в первичной опухоли и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах были подтверждены морфологически.

Гамма-терапию проводили в режиме крупного фракционирования: на молочную железу разовой дозой 5,4 Гр с двух тангенциальных полей в течение 5 дней, СОД 27 Гр (эквивалент 40 Гр при 20-дневном дробном облучении), на надподключично-подмышечные лимфатические узлы — по 4,6 Гр в течение 5 дней, СОД — 23 Гр (эквивалент 36 Гр).

137 больным проводили три курса НАПХТ по схеме CMF с интервалом между курсами 3–4 нед. 7 больным проведено по 3 курса в режиме AC, 2 — по 3 курса в режиме CMFVPr, 5 — по 3 курса CDoxV, 2 — по 3 курса CDoxF и 1 — 3 курса в режиме DoxVCPt.

Больные, получавшие ЛТ в режиме крупного фракционирования, оперированы не позднее чем через 48 час после окончания предоперационного облучения. Через 2–3 нед после окончания НАПХТ или НАПХТ и полного курса ЛТ больным

также проводили хирургическое лечение. В послеоперационный период больным, получавшим предоперационную ЛТ, проводили 3 курса адьювантной полихимиотерапии по общепринятым схемам [8], а получавшим НАПХТ при выявлении метастазов в удаленных лимфатических узлах — послеоперационную ЛТ на над- и подключичную область. Хирургическое лечение во всех случаях выполняли в объеме операции Пейти. В менопаузальный период больные получали антиэстрогенные препараты.

Оценку непосредственных результатов лечения проводили по степени регрессии опухоли согласно рекомендациям ВОЗ (Турин, 1978). Степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах оценивали по схеме Г.А. Лавниковой [3]. Эффект от НАПХТ оценивали спустя 2–3 нед после окончания последнего курса. При изучении отдаленных результатов определяли выживаемость больных, а также длительность безрецидивного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения ЛТ в режиме крупного фракционирования макроскопическое уменьшение опухоли и регионарных лимфатических узлов не успевало произойти. Степень регрессии опухоли после НАПХТ и НАПХТ в сочетании с ЛТ отражена в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Объект	Рост опухоли n (%)	Без изменений n (%)	Регрессия (%)				
			< 25	25	50	75	100
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Опухоль (n = 154)	3 (1,9)	13 (8,4)	30 (19,5)	34 (22,1)	31 (20,1)	24 (15,6)	19 (12,3)
Лимфоузлы (n = 122)	8 (6,6)	18 (14,8)	24 (19,7)	33 (27,0)	14 (11,5)	10 (8,2)	15 (12,3)

Так, удовлетворительный положительный эффект отмечен у 105 из 154 больных, получавших НАПХТ (68,2 ± 3,8%); со стороны опухоли в молочной железе — у 108 из 154 (70,1 ± 3,7%), со стороны пораженных лимфоузлов — у 72 из 122 пациенток (59,0 ± 4,7%).

Таблица 3

Объект	Рост опухоли n (%)	Без изменений n (%)	Регрессия (%)				
			< 25	25	50	75	100
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Опухоль (n = 49)	2 (4,1)	1 (2,0)	2 (4,1)	4 (8,2)	16 (32,6)	15 (30,6)	9 (18,4)
Лимфоузлы (n = 45)	2 (4,4)	6 (13,3)	7 (15,6)	6 (13,3)	8 (17,8)	7 (15,6)	9 (20,0)

После сочетания НАПХТ с ЛТ положительный терапевтический эффект со стороны опухолевого узла в молочной железе отмечен у 44 из 49 пациенток (89,8 ± 4,3%), со стороны лимфоузлов — у 30 из 45 (66,7 ± 7,0%). То есть непосредственные результаты оказались достоверно лучше, чем после НАПХТ (p < 0,001 и p < 0,01 соответственно), что, очевидно, следует отнести за счет ЛТ.

Степень лечебного патоморфоза, по предварительным данным, была больше выражена после НАПХТ, чем после ЛТ крупными фракциями. Однако трудно сказать, насколько этот вывод корректен в связи с небольшим временным интервалом между окончанием ЛТ и операцией, поэтому можно судить о степени завершенности патоморфоза. В исследованиях Л.С. Болговой и соавторов [1], специально изучавших этот вопрос, установлено, что после ЛТ патоморфоз более выражен, чем после НАПХТ. Предоперационное сочетание НАПХТ и ЛТ дало более выраженный эффект, чем каждый из методов лечения в отдельности: III и IV степень патоморфоза наступила при сочетании двух методов у $73,5 \pm 5,8\%$, а при использовании по отдельности НАПХТ и ЛТ — в $50,5 \pm 5,0$ и $26,0 \pm 4,4\%$ случаев соответственно ($p < 0,05$).

Доля больных, проживших без рецидива, достоверно больше после предоперационной крупнофракционной ЛТ, чем после НАПХТ (табл. 4). Отметим, что при сочетании двух методов, несмотря на меньшую долю больных, проживших без рецидива в первые 3 года, наблюдается тенденция к ее увеличению к 4 и 5 годам. Это объяснимо, вероятно, недостоверностью полученных данных из-за малого числа наблюдений.

Нами изучена также частота метастазирования в отдаленный период (табл. 5). Из полученных данных следует, что за период наблюдения от 2 до 5 лет после НАПХТ доля больных с возникшими отдаленными метастазами оказалась вдвое больше, чем

после предоперационной крупнофракционной ЛТ ($p < 0,05$). Также следует отметить более редкое поражение метастазами одновременно нескольких органов у больных после ЛТ крупными фракциями. Эти факты мы склонны объяснить задержкой при проведении НАПХТ хирургического вмешательства на 3–4 мес, во время которой нечувствительные к химиопрепаратам клоны клеток опухоли продолжают размножаться и метастазировать. Особенно это сказалось на частоте метастазирования в легкие и плевру, мягкие ткани, кожу и надключичные лимфоузлы. Максимальную частоту метастазирования — в печень — выявлено после применения двух методов, что свидетельствует о резистентности опухоли к цитостатикам.

Основным показателем эффективности того или иного метода неoadъювантной терапии является выживаемость больных (табл. 6). Установлено, что выживаемость больных РМЖ II и III стадии после предоперационной крупнофракционной ЛТ выше, чем после НАПХТ.

ВЫВОДЫ

1. НАПХТ при РМЖ II–III степени в $31,8 \pm 3,8\%$ случаев не приводит к регрессии опухоли или ее лимфогенных метастазов.

2. Сроки безрецидивного течения после предоперационной крупнофракционной ЛТ выше, чем после НАПХТ.

3. За период наблюдения в течение 2–5 лет доля больных с отдаленными метастазами после НАПХТ

Таблица 4

Срок наблюдения, лет	Крупнофракционная ЛТ			НАПХТ			p _{ЛТ-НАПХТ}	НАПХТ + ЛТ		
	Лечено, n	Прослежено, n	Прожили без рецидива, n (%)	Лечено, n	Прослежено, n	Прожили без рецидива, n (%)		Лечено, n	Прослежено, n	Прожили без рецидива, n (%)
> 1	100	100	97 (97,0 ± 1,7)	105	105	96 (91,4 ± 2,7)	> 0,05	49	48	41 (85,4 ± 5,0)
> 2	100	100	95 (95,0 ± 2,2)	105	105	80 (76,2 ± 4,2)	< 0,001	49	48	32 (66,7 ± 6,8)
> 3	89	89	80 (89,9 ± 3,2)	102	102	71 (69,6 ± 4,6)	< 0,001	39	38	24 (63,2 ± 7,8)
> 4	47	47	39 (83,0 ± 5,5)	65	65	43 (66,2 ± 5,9)	< 0,05	22	21	15 (71,4 ± 10,1)
> 5	23	23	19 (82,6 ± 8,0)	35	35	24 (68,6 ± 7,8)	> 0,05	11	10	8 (80,0 ± 13,3)

Таблица 5

Частота поражения органов метастазами у больных после окончания комплексного лечения в зависимости от метода предоперационной терапии

Локализация метастазов	НАПХТ (n = 105)		ЛТ крупными фракциями (n = 100)		НАПХТ + ЛТ (n = 49)	
	n	%	n	%	n	%
Печень	5	4,8	5	5,0	9	18,4
Кости	7	6,7	6	6,0	4	8,2
Легкие и плевра	11	10,5	1	1,0	7	14,3
Мягкие ткани, кожа и послеоперационный рубец	6	5,7	1	1,0	—	—
Надключичные лимфоузлы	6	5,7	1	1,0	2	4,1
Контралатеральная молочная железа	1	1,0	—	—	—	—
Надпочечник	—	—	1	1,0	—	—
Головной мозг	—	—	—	—	2	4,1
Почка	—	—	1	1,0	—	—
Число больных с метастазами	28	26,7 ± 4,3	13	13,0 ± 3,4	20	40,8 ± 7,0

Таблица 6

Выживаемость больных РМЖ II–III стадии, получавших различную неoadъювантную терапию

Срок наблюдения, лет	Крупнофракционная ЛТ			НАПХТ			p _{ЛТ-НАПХТ}	НАПХТ + ЛТ		
	Лечено, n	Прослежено, n	Прожили, n (%)	Лечено, n	Прослежено, n	Прожили, n (%)		Лечено, n	Прослежено, n	Прожили, n (%)
> 1	100	100	98 (98,0 ± 1,4)	105	105	100 (95,2 ± 2,1)	> 0,05	49	48	44 (91,7 ± 4,0)
> 2	100	100	96 (96,0 ± 2,0)	105	105	89 (84,8 ± 3,5)	< 0,01	49	48	33 (68,8 ± 6,7)
> 3	89	89	82 (92,1 ± 2,9)	102	102	76 (74,5 ± 4,3)	< 0,001	39	38	25 (65,8 ± 10,4)
> 4	47	47	40 (85,1 ± 5,2)	65	65	46 (70,8 ± 5,6)	> 0,05	22	21	15 (71,4 ± 10,1)
> 5	23	23	20 (87,0 ± 7,2)	35	35	24 (68,6 ± 7,8)	> 0,05	11	10	8 (80,0 ± 13,3)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

больше, чем после предоперационной ЛТ в режиме крупного фракционирования в основном за счет более частого поражения легких, плевры, мягких тканей, кожи и надключичных лимфатических узлов. Вследствие сочетанного применения двух методов частота возникновения поражения печени повышается.

4. Выживаемость больных после предоперационной крупнофракционной ЛТ выше, чем после НАПХТ, что следует объяснить задержкой хирургического вмешательства на 3–4 мес.

5. Методом выбора лечения больных РМЖ II–III степени, по нашему мнению, является предоперационная ЛТ в режиме крупного фракционирования с последующей радикальной операцией и адъювантной химиотерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болгова ЛС, Туганова ТМ, Махортова МГ. Эффективность лікувального патоморфозу неoad'ювантної терапії раку молочної залози на клітинному та субклітинному рівнях. Зб наук робіт Київ. 2004: 7–8.
2. Возный ЭК, Бяхов МЮ, Васюта НЮ, Мещерякова НГ. Неoad'ювантна химиотерапія в комплексном лечении рака молочной железы. Сов мед 1987; (10): 96–9.
3. Лавникова ГА. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. Вестн АМН СССР 1976; (6): 13–9.
4. Личиницер МР. Неoad'ювантна терапія злокачественных опухолей. Вопр онкологии 1995; 41 (2): 127.
5. Огнерубов НА, Летягин ВП, Поддубная ИВ, Кампова-Полевая ЕБ. Рак молочной железы: неoad'ювантна химиолучевая терапия. Изд-во Воронежского универ 1996. 80 с.
6. Семиглазов ВФ, Топузов ЭЭ, Бавли ЯЛ и др. Неoad'ювантна химиотерапія в комплексном лечении рака молочной железы. Вопр онкологии 1992; (8): 936–41.

7. Трапезников НН, Летягин ВП, Алиев ДА. Лечение опухолей молочной железы. М.: 1989: 53–9.

8. Шпарик ЯВ, Білинський БТ. Ад'ювантна химиотерапія раку грудної залози. Львів. 1997: 64.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY AND PRE-SURGERY LARGE-FRACTION RADIATION THERAPY IN TREATMENT OF BREAST CANCER STAGES II/III PATIENTS

V.M. Efetov, I.N. Dylenok

Summary. *Comparative evaluation of the efficacy of neoadjuvant polychemotherapy (NPCT) and large-fraction radiation therapy (RT) in 254 breast cancer (BC) patients at stages II or III (T1-4N0-2M0) was performed. The groups were established by way of randomization. It was shown that involution of tumor does not appear in $31.8 \pm 3.8\%$ patients after NPCT and the 2–5 relapse-free and survival rates were significantly higher after large-fraction RT. During the follow-up period, the percentage of patients with remote metastases was two times higher after NPCT compared to large-fraction RT; i.e. 26.7% and 13.0% respectively ($p < 0.05$). The authors attribute the less favorable remote results of NPCT to the delay (by 3 to 4 months) in the surgical treatment.*

Key Words: breast cancer, pre-surgery radiation therapy, neoadjuvant polychemotherapy.

Адрес для переписки:

Дыленок И.Н.
95006, АР Крым, Симферополь,
ул. Ким, 2, кв. 6