

*И.И. Смоланка
О.И. Балашова
Я.В. Антоновская*

*Институт онкологии
АМН Украина, Киев*

*Днепропетровский областной
клинический онкологический
диспансер*

*Областной маммологический
центр, Днепропетровск,
Украина*

Ключевые слова: рак молочной железы, менопауза, рецепторный статус опухоли, неoadъювантное лечение, лучевая терапия, гормонотерапия, Фарестон.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–IIIА СТАДИИ У ЖЕНЩИН С СОХРАНЕННОЙ МЕНСТРУАЛЬНО-ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ КАК В МОНОРЕЖИМЕ, ТАК И В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Резюме. Проанализированы объективные эффекты разных методов неoadъювантного лечения при раке молочной железы I–IIIА стадии у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. Показано, что наиболее результативным является сочетание лучевой и гормонотерапии (Фарестон 60 мг/сут).

Лечение больных раком молочной железы (РМЖ) — чрезвычайно сложная проблема и, пожалуй, ни для одной другой локализации не характерно такое разнообразие подходов и их противоречивость. В связи с изменением взглядов на природу этого заболевания стало очевидным, что максимальный объем местно-регионарного хирургического вмешательства не решает проблему радикальности излечения. В то же время радикальная мастэктомия приводит к стойкой инвалидизации 33–43% женщин, тогда как 95% перенесших органосохраняющие операции возвращаются к прежней трудовой деятельности. Ощущение ущербности, изменение отношений с половым партнером, депрессия и страх влияют на социально-психологическую адаптацию, ведут к перемене образа жизни, разводам. У многих женщин страх перед потерей молочной железы приводит к позднему обращению к врачу, что значительно ухудшает прогноз.

В последние три десятилетия пересматривают принципиальные подходы к лечению больных РМЖ. Это касается прежде всего объема оперативного вмешательства. Накопленный клинический опыт и результаты изучения факторов прогноза свидетельствуют, что при РМЖ объем операции не оказывает решающего влияния на результаты лечения. В последние годы в связи с большим вниманием к органосохраняющим методам хирургического вмешательства, а также благодаря накоплению данных о механизмах гормонального канцерогенеза и эстрогензависимости РМЖ все чаще делаются попытки неoadъювантной гормонотерапии (НГТ), прежде всего на основе антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. Неoadъювантная терапия рассматривается как уникальная возможность тестирования нового тера-

певтического подхода или как способ определения потенциального значения биологических факторов в оценке дальнейшего клинического течения и исхода заболевания. В случаях НГТ больные РМЖ получают лечение *de novo*; результаты оценивают в кратчайшие сроки, исчисляемые месяцами, а не годами (как при проведении адъювантной терапии). К преимуществам неoadъювантного лекарственного лечения относят следующие моменты: воздействие на микрометастазы; уменьшение массы опухоли и, соответственно, объема выполнения оперативного этапа; определение индивидуальной чувствительности опухоли к использованным противоопухолевым агентам. Известно, что клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Важность этого факта состоит в том, что он позволяет в случаях резистентности опухоли определить оптимальный подход в назначении адъювантного лечения. Эффективность предоперационной терапии может служить одним из критериев прогноза при местно-распространенном РМЖ. При выраженном клиническом эффекте рецидивы и метастазы возникают реже и сроки их появления увеличиваются.

Принимая во внимание гормонозависимость РМЖ и неблагоприятность прогноза заболевания у фертильных женщин, важнейшей составляющей лечения больных в настоящее время является гормонотерапия, которая предполагает выключение функции яичников и антиэстрогенную терапию.

Как компонент комбинированного и комплексного лечения РМЖ и метод локорегионарного воздействия на опухолевый процесс используют лучевую те-

рапию (ЛТ). Ряд исследователей считают, что применение предоперационной ЛТ обеспечивает улучшение результатов лечения и снижение частоты рецидивов.

Как правило, проводят фракционированное предоперационное облучение молочной железы, подмышечной, под- и надключичной областей в СОД, эквивалентной 42–50 Гр. Эти дозы способны обеспечить летальное повреждение 90–96% субклинических опухолевых комплексов в ткани, окружающей молочную железу, в регионарных зонах, где потом будут выполнять хирургические манипуляции. В послеоперационный период может появиться необходимость провести облучения парастеральной зоны на стороне поражения при локализации опухоли в медиальных квадрантах железы (СОД 42–46 Гр).

Частое сочетание РМЖ с фибромиомой тела матки и гиперпластическими процессами в эндометрии рассматривают как показатель эстрогензависимости этих опухолей. Несмотря на широкое распространение такой патологии, ее эндокринологические аспекты изучены явно недостаточно.

Изложенное послужило обоснованием цели нашего исследования — оценить эффект НГТ торемифеном (Фарестон, «Орион») у больных РМЖ с сохраненной менструально-овариальной функцией (как в монорежиме, так и в сочетании с ЛТ) и возможность выполнения в последующем органосохраняющего лечения; дополнительной целью исследования было определение влияния Фарестона на эндометрий и миометрий.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 40 женщин в возрасте 30–55 лет с сохраненной менструально-овариальной функцией, с наличием в молочной железе опухоли (по данным маммограммы и УЗИ) от 2,0 до 5,5 см, со стадией заболевания T1–3N0–2M0, с положительным рецепторным статусом (ER(+), PR(-) > 50 fmol/mg) и экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (*Her-2/neu*) не более 2(+). У всех больных имела место сопутствующая гинекологическая патология (лейомиома/гиперплазия эндометрия/аденомиоз).

Всем больным было проведено обследование, включающее УЗИ молочной железы, подмышечных и надключичных областей (до и после неoadьювантного лечения); маммографию (до и после неoadьювантного лечения); рентгенографию органов грудной клетки; осмотр гинеколога; УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза (TV-датчиком); верификацию опухоли путем трепанбиопсии (определяли гистологическую структуру опухоли, экспрессию рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), *Her-2/neu*); пункционную биопсию регионарных лимфоузлов (при увеличении последних); диагностическое выскабливание полости матки с иммуногистохимическим исследованием (определение ER, PR, маркера пролиферации Ki-67 до лечения и после операции).

При общеклиническом обследовании значительных нарушений не выявлено. Сопутствующая соматическая патология у пациенток всех групп распределилась следующим образом: сердечно-сосудистая патология — у 26%, хронический холецистопанкреатит — у 18%, тромбоз вен нижних конечностей — у 15%.

Больные распределены на 4 группы по 10 человек в каждой (табл. 1). Отбор больных в группы производили путем рандомизации по порядковому номеру. Проведено следующее неoadьювантное лечение:

1-я группа — НГТ (Фарестон в дозе 60 мг/сут в монорежиме 2 мес);

2-я группа — неoadьювантная лучевая терапия (НЛТ) + НГТ — дробное фракционирование на молочную железу и зоны лимфооттока (Фарестон 60 мг/сут);

3-я группа — НЛТ — дробное фракционирование на молочную железу и зоны лимфооттока;

4-я группа — неoadьювантная полихимиотерапия (НПХТ) (по схеме FAC 2 курса).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Возрастной диапазон (лет)	40–51	35–49	37–52	35–48
Средний возраст	45,5	43	44,5	42
Стадия РМЖ (% от n в группе)				
T2N0M0	50	30	20	40
T2N1M0	50	60	60	50
T3N1M0	0	10	20	10
Рецепторный статус (ER/PR, fmol/mg)	80-230/90-185	90-280/100-210	90-240/80-190	100-210/70-200
Экспрессия <i>Her-2/neu</i> (% от n в группе)				
негативная (0)	40	20	10	10
слабоположительная (1+)	50	60	80	70
положительная (2+)	10	20	10	20

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке эффекта неoadьювантного лечения путем проведения маммографии констатированы следующие изменения размеров опухоли: в 1-й группе — стабилизация (100%); во 2-й — частичная регрессия (70%), полная регрессия (30%); в 3-й — стабилизация (30%), частичная регрессия (60%), полная регрессия (10%); в 4-й — стабилизация (80%), частичная регрессия (20%) (табл. 2).

Таблица 2

Изменение размеров опухоли в молочной железе по данным маммографии до и после лечения

Средний диаметр (мм) до и после лечения						
1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа
до	после	до	после	до	после	до
27,6	26,5	35,2	12,3	36,5	25,2	30,2
						26,3

Все больные были прооперированы в объеме радикальной секторальной резекции по Блохину или РМЭ (по показаниям и в зависимости от эффекта неoadьювантного лечения) с одномоментной экстирпацией матки с придатками (табл. 3). Оценку лечебного патоморфоза в опухоли (по Лавниковой) проводили во всех группах (табл. 4).

рации до и после лечения) подтверждено отсутствие влияния Фарестона на эндо- и миометрий.

ВЫВОДЫ

1. Промежуточные результаты исследования свидетельствуют, что применение в неoadъювантном режиме ГТ (Фарестон) в сочетании с ЛТ у женщин фертильного возраста и в пременопаузе с эстроген-зависимым РМЖ приводит к более выраженному лечебному патоморфозу в опухоли и повышает возможность выполнения органосохраняющих операций в сравнении с другими использованными методами неoadъювантного лечения (ЛТ или ГТ в монорежиме, ПХТ по схеме CMF).

2. Представляется целесообразным применить Фарестон в высокой дозировке (180–240 мг) в монорежиме и в последующем оценить эффект лечения.

NEOADJUVANT HORMONOTHERAPY OF BREAST CANCER (STAGES I–IIIA) IN WOMEN WITH PRESERVED MENSTRUAL-OVARIAN FUNCTION AS A MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH RADIOTHERAPY

I.I. Smolanka, O.I. Balashova, Y.V. Antonovskaya

Summary. *Objective effects of various methods of neoadjuvant therapy in breast cancer (stages I–IIIA) in women with preserved menstrual-ovarian function are analyzed. Radiotherapy in combination with hormone therapy (fareston, 60 mg/day) is shown to be the most efficient approach.*

Key Words: breast cancer, premenopause, receptor status, neoadjuvant treatment, radiotherapy, hormone therapy, Fareston.

Адрес для переписки:

Антоновская Я.В.
49000, Днепропетровск, ул. Гавриленко, 1
Областной маммологический центр

Таблица 3

Распределение (%) пациенток по объему операции

Вид операции	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Органосохраняющая операция	0	80	60	10
РМЭ	100	20	40	90

Таблица 4

Распределение (%) пациенток по степени лечебного патоморфоза в опухоли

Степень лечебного патоморфоза	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
не выражен	90	0	0	0
I степень	10	0	0	10
II степень	0	0	30	0
III степень	0	50	50	0
IV степень	0	50	20	0

Полученные результаты свидетельствуют, что в группе больных, которым проводили комбинированное неoadъювантное лечение с использованием дистантной гамма-терапии (дробное фракционирование) и Фарестона, зафиксирован наибольший эффект (как клинически, так и по данным маммографии, подтвержденный патогистологическим исследованием с определением степени патоморфоза в опухоли), что соответственно, позволило выполнить органосохраняющее лечение максимальному количеству больных. Проведение неoadъювантного лечения Фарестоном в монорежиме (60 мг/сут) не позволило достичь регрессии опухоли. Хорошие результаты получены в группе пациенток, получавших НЛТ в монорежиме, однако по эффективности этот метод воздействия уступает комбинации НЛТ + НГТ (Фарестон). Не были достигнуты значимые результаты при проведении НПХТ по схеме FAC — некоторое уменьшение объема опухоли, определяемое клинически, не подтверждено ни на маммограммах ни при патогистологическом исследовании.

При оценке гинекологического статуса воздействия Фарестона на эндо- и миометрий следует отметить, что путем проведения сонологического (УЗИ до и после лечения), морфологического («Д» выскабливание до лечения и оценка операционного материала после экстерпации матки с придатками) и иммуногистохимического исследования (оценка рецепторного статуса и индекса пролифе-