

ВТОРИННО-НАБРЯКОВИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: КОЛИ ОПЕРУВАТИ НА ТЛІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ?

Доц. О. М. БІЛИЙ^{1,2}, проф. М. В. КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ^{1,2},
д-р біол. наук Н. А. МІТРЯЄВА¹, канд. мед. наук А. М. НАСОНОВА¹,
канд. мед. наук О. В. СЛОБОДЯНЮК^{1,2}

¹ ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України», Харків,
² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Розглянуто шляхи підвищення ефективності комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози, а саме – тактику індивідуалізації лікування на основі оцінки молекулярно-біологічних маркерів пухлини та даних магніторезонансної томографії. Запропонований спосіб оцінки розповсюженості пухлинного процесу у таких хворих дає змогу визначити розміри пухлини і набряку, а також оптимізувати тактику лікування.

Ключові слова: вторинно-набряковий рак грудної залози, молекулярно-біологічні маркери, патоморфоз.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, частота місцевопоширеного вузлового раку грудної залози (РГЗ), ускладненого локальним, або вторинно-набряковим, РГЗ (ВНРГЗ) досягає 5–10% [1, 2].

Методи діагностики та лікування хворих на РГЗ, що базуються на таких прогностичних факторах, як стадія пухлинного процесу, гістологічна структура пухлини і ступінь її диференціювання, сьогодні вже не задовольняють онкологів. У зв'язку з цим подальші дослідження цього захворювання повинні бути тісно пов'язані із сучасними досягненнями молекулярної біології [3].

Дослідження характеристик властивостей цілісної панелі молекулярно-біологічних маркерів у зіставленні з видом лікування і морфологією пухлини трапляються нечасто, хоча саме такий підхід допомагає точніше визначити метастатичний потенціал пухлини грудної залози (ГЗ) та оцінити її агресивність [4].

Питання етапності хірургічного лікування ВНРГЗ залишається невирішеним та дискусійним дотепер. Різні автори рекомендують проводити від 4 до 8 циклів неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ), але немає жодних вказівок щодо індивідуалізації цього етапу залежно від регресії пухлини [5].

Мета цієї роботи – підвищити ефективність комплексного лікування хворих на ВНРГЗ шляхом розробки тактики індивідуалізації лікування на основі оцінки молекулярно-біологічних маркерів пухлини та даних магніторезонансної томографії (МРТ).

Обстежено 54 хворих на ВНРГЗ (T_{4b}N₀₋₂M₀ стадій) віком від 37 до 76 років (медіана – 57 років), які лікувались в ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України» (Харків) у період 2015–2017 рр. Їм було проведено курс НПХТ, хірургічне втручання, дистанційну променевою терапію при наявності уражених лімфа-

тичних вузлів у плані послідовного комплексного лікування. Ці пацієнтки увійшли до основної групи, залежно від рівнів групи маркерів (рецептори стероїдних гормонів, Her-2/neu, Ki-67, VEGF) їх було розподілено на дві підгрупи: 1 – з високою агресивністю пухлини (n = 24) та 2 – з низьким ступенем агресивності (n = 30).

Контрольну групу становили хворі на ВНРГЗ, які лікувались у клініці ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України» у 2005–2010 рр.

У підгрупі 1 було проведено від шести до восьми циклів НПХТ за схемою: паклітаксел 80 мг/м² на 1-й, 8-й, 15-й дні, карбоплатин АУС 1,5 – 2 мг/м² на 1-й, 8-й, 15-й дні, внутрішньовенні чотири цикли (12 введень). У підгрупі 2 – за схемою FAC-50: фторурацил 500 мг/м², доксорубіцин 40 мг/м², ендоксан 600 мг/м² протягом дня внутрішньовенно крапельно від чотирьох до восьми циклів.

Через тиждень після проведення чотирьох циклів НПХТ пацієнткам виконували МРТ. Якщо показники індексів напруги коефіцієнтів пухлини і набряку (ІНКп та ІНКн) були менше 1,0, то це свідчило про зменшення розмірів пухлини і набряку, а при показнику хоча б одного з них понад 1,0 – про їх збільшення, незважаючи на проведене лікування.

Було виявлено, що співвідношення пухлина/ГЗ не корелювало з маркерним статусом, але ми вважаємо за доцільне визначення ІНК на тлі специфічного лікування.

Після чотирьох циклів НПХТ у підгрупі з високою агресивністю пухлини у 20 (66,7%) хворих ІНКп і ІНКн були нижче 1,0, що свідчило про регресію пухлини та дало змогу почати хірургічне лікування. Водночас у 10 (33,3%) пацієнток ІНКп і ІНКн перевищували 1,0, тому їм НПХТ було замінено на схему для хворих із високою агресивністю пухлини. Після чотирьох додаткових циклів

НПХТ повторний перерахунок ІНКп і ІНКн показав зниження їх до менше ніж 1,0 у всіх хворих.

У 16 (66,7%) пацієток підгрупи 1 після чотирьох циклів НПХТ ІНКп і ІНКн перевищували 1,0, і лише у трьох хворих вони були менше 1,0. Отримані дані свідчать про високу резистентність цієї групи пухлин до спеціального лікування і раціональність обраної нами схеми (усім хворим призначалося по 12 введень), що дало змогу наприкінці всього курсу НПХТ досягти певної регресії та почати хірургічний етап лікування.

Серед загальних реакцій на тлі НПХТ у хворих на ВНРГЗ найчастіше спостерігалися: лейкопенія I ступеня вираженості у підгрупі 2; тромбоцитопенія, лейкопенія I–II ступенів, стоматити, ентероколіти у підгрупі 1 (табл. 1).

Отже, при аналізі переносимості лікування у групах хворих із високою та низькою агресивністю виявлено зростання ступеня тяжкості ускладнень у підгрупі 1, що зумовлене призначенням більш токсичної, але й більш ефективної схеми з початку лікування за запропонованим нами алгоритмом. Процент ускладнень збігається з даними літератури та не перевищує їх, якщо брати призначення цих схем при формах РГЗ без набряку. У контрольній групі пролікованих раніше за протоколом у хворих превалюють ускладнення низької токсичності, що зумовлене призначенням із початку лікування усім хворим схем першої лінії НПХТ.

Після проведення циклів НПХТ та досягнення «плато» регресії, коли індекс напруги регресії становив менше 1,0, ми проводили хірургічне лікування в об'ємі радикальної мастектомії за Пейті – Дайсоном.

Серед післяопераційних ускладнень у більшості хворих (35 (64,8%)) переважала лімфорей протягом 1–2 міс після операції. Післяопераційна летальність була нульовою. Усім хворим у післяопераційному періоді призначали антикоагулянти протягом двох тижнів.

Безумовний інтерес становить терапевтичний патоморфоз при гістологічному дослідженні видаленого препарату (табл. 2).

У підгрупі 1 патоморфоз було відзначено у 10 (42,1%) випадках, що є високим показником порівняно з даними світової літератури (35–40%). Він зумовлений проведенням із початку лікування схем другої лінії у кількості 12 введень, тобто повного курсу до операції. У підгрупі 2 патоморфоз зафіксовано у 24 (80%) випадках, що також не нижче світових показників (70–83%), і його вдалося досягти завдяки проведенню достатньої кількості циклів НПХТ із виходом на «плато» регресії. Показник патоморфозів у контрольній групі – 53,3%, де до операції було виконано три – чотири цикли НПХТ із наступним комп'ютерно-томографічним чи мамографічним контролем без об'єктивізації регресії та обчислення «плато» регресії.

Дані щодо регресії пухлин після НПХТ наведено у табл. 3.

Завдяки використаному алгоритму лікування вдалося досягти повної або часткової регресії більш ніж на 30% у 83,3% хворих основної групи проти 50% – контрольної ($p < 0,001$), що разом із даними терапевтичного патоморфозу (табл. 2) підтверджує ефективність методу.

Усім 38 пацієткам з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів було проведено променеу

Таблиця 1

Частота ускладнень неоад'ювантної поліхіміотерапії в обстежених пацієток

Група	Лейкопенія I		Тромбоцитопенія I		Лейкопенія II		Тромбоцитопенія II		Стоматит		Ентероколіт	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Основна, n = 54:												
підгрупа 1, n = 24	4	16,7	4	16,7	18	75	15	62,5	12	50	15	62,5
підгрупа 2, n = 30	20	66,7	17	56,7	3	10	1	3,3	4	13,3	4	13,3
Разом	24	44,4	21	38,9	21	38,9	16	29,6	16	29,6	19	35,2
Контрольна, n = 30	12	40	14	46,7	4	13,3	4	13,3	5	16,7	4	13,3

Таблиця 2

Частота терапевтичного патоморфозу серед обстежених пацієток

Група	Відсутність патоморфозу		Слабкий		Виражений	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Основна:						
підгрупа 1, n = 24	14	58,3	8	33,3	2	8,3
підгрупа 2, n = 30	6	20	19	63,3	5	16,7
Разом, n = 54	20	37	27	50	7	13
Контрольна, n = 30	14	46,7	13	43,3	3	10

Характеристика регресії пухлини після неоад'ювантної поліхіміотерапії в обстежених пацієнток

Група	Повна регресія		Часткова регресія		Регресія менш ніж на 30%	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Основна:						
підгрупа 1, n = 24	2	8,3	15	62,5	7	29,2
підгрупа 2, n = 30	4	13,3	24	80	2	6,7
Разом, n = 54	6	11,1	39	72,2	9	16,7
Контрольна, n = 30	3	10	12	40	15	50

терапію на іпсилатеральну надключичну ділянку СОД 40 Гр за протоколом.

Хворим, яким було застосовано менше восьми циклів НПХТ (тобто вони виходили на пік регресії раніше восьмого циклу), призначалися цикли ад'ювантної ПХТ за тими ж схемами і у такій самій кількості.

Гормонопозитивним пацієнткам призначалася гормонотерапія за загальним протоколом.

Найближчі результати ефективності комплексного лікування оцінювалися за одно- та дворічною загальною та безрецидивною виживаністю хворих на ВНРГЗ. Для статистичної перевірки відмінностей загальної і безрецидивної виживаності у групах дослідження використовували множинні оцінки за методом Каплана — Майєра з технологіями актуаріальних розрахунків.

Загальна виживаність — це частка хворих, які залишаються живими через один, два, три роки

після встановлення діагнозу. У цілому від прогресування хвороби протягом двох років померло 6 (11,1%) пацієнток: 4 (7,4%) до одного року, 2 (3,7%) — до двох років. Серед живих пацієнток 25 спостерігалися менше 1 року, 18 — більше одного року, 5 — більше 2 років.

Безрецидивна виживаність — це частка хворих, які залишаються без прогресії захворювання упродовж одного, двох, трьох років після встановлення діагнозу. Взагалі прогресію захворювання після закінчення комплексного лікування відзначено у 14 (25,9%) хворих на ВНРГЗ: у 11 (20,4%) — протягом першого року (5 померло), у 3 (5,6%) — протягом другого року (1 померла).

Загальну виживаність хворих на ВНРГЗ усіх груп відображено на рис. 1

Загальна однорічна виживаність хворих становила 92,6%, дворічна — 81%; безрецидивна однорічна виживаність — 79,6%, дворічна — 74,1%.

www.imj.kh.ua

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan — Meier)
○ Complete; + Censored

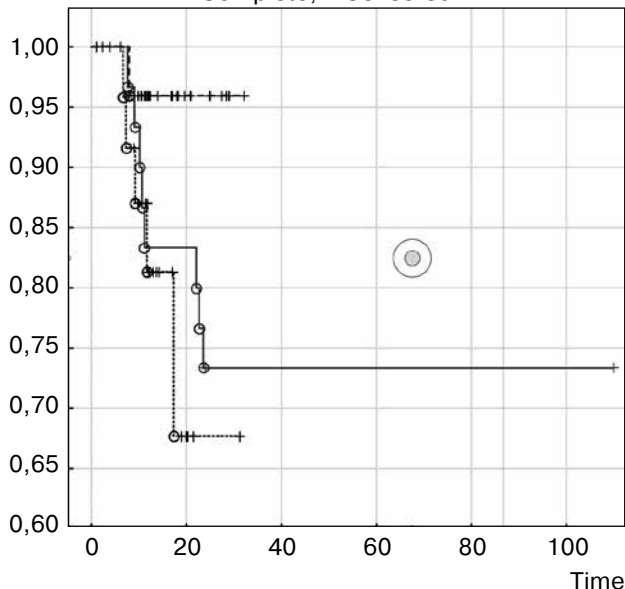


Рис. 1. Загальна виживаність хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози основної та контрольної груп (за методом Каплана — Майєра): — контрольна група; - - - підгрупа з низькою агресивністю; підгрупа з високою агресивністю. Те саме на рис. 2

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan — Meier)
○ Complete; + Censored

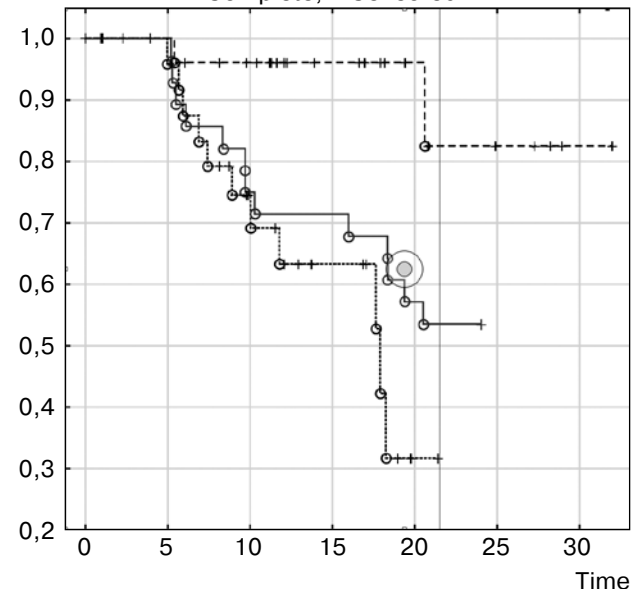


Рис. 2. Безрецидивна виживаність хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози основної та контрольної груп (за методом множинних оцінок Каплана — Майєра)

У підгрупі 1 загальна однорічна виживаність хворих — 87,5%, дворічна — 79,2%; безрецидивна однорічна виживаність — 66,7%, дворічна — 54,2%.

У підгрупі 2 загальна однорічна виживаність хворих склала 96,7%, дворічна — 96,7%; безрецидивна однорічна виживаність — 90%, дворічна — 90%.

В групі контролю загальна однорічна виживаність хворих — 83,3%, дворічна — 73,3%; безрецидивна однорічна виживаність — 73,3%, дворічна — 56,7%.

Таким чином, виживаність хворих основної групи у порівнянні з контролем вказує на достовірне підвищення загальної ($p = 0,031$) виживаності. Цілком закономірним є зниження виживаності у підгрупі 1 порівняно з підгрупою 2, це дає додатковий аргумент у призначенні цьому контингенту більш агресивних схем лікування з початку терапії.

У період спостереження хворих після лікування, а це лише 1–2 роки, ці дані доводять, що індивідуалізація лікування хворих на ВНРГЗ залежно від молекулярно-біологічних маркерних кластерів із визначенням ступеня агресивності та вибором тактики лікування є доцільною і потребує подальших досліджень.

Дані щодо безрецидивної виживаності хворих усіх груп подано на рис. 2.

Хотілося б звернути увагу на дуже складне питання в онкомамології: коли треба припинити НПХТ і починати хірургічне лікування? В робо-

ті запропоновано механізм обчислення динаміки ІНК співвідношення об'ємів пухлини, ГЗ та зони набряку у процесі НПХТ. Коли коефіцієнт регресії пухлини досягає «плато» і вже не збільшується — це є об'єктивним критерієм, що значно спрощує відповідь на наведене запитання. Для прикладу: у 24 випадках «плато» регресії на підставі лише класичних методів контролю встановити не вдалося, і лише розроблений алгоритм з використанням МРТ-контролю дав змогу своєчасно припинити НПХТ та почати хірургічний етап або продовжити неoad'ювантне лікування.

На рис. 2 можна бачити, що одно- і дворічна безрецидивна виживаність хворих основної групи (79,6 та 74,1%) була достовірно нижчою ($p = 0,018$), ніж у контрольній групі (73,3 та 56,7%).

Таким чином, спосіб оцінки розповсюдженості пухлинного процесу у хворих на ВНРГЗ дає змогу об'єктивно оцінити розміри пухлини і набряку та забезпечити своєчасне коригування тактики лікування. Завдяки використанню індивідуалізації лікування вдалося досягти повної або часткової регресії більш ніж на 30% у 83,3% хворих основної групи проти 50% — контрольної ($p < 0,001$), що разом із даними щодо терапевтичного патоморфозу підтверджує ефективність методу.

Індивідуалізація лікування хворих на ВНРГЗ залежно від молекулярно-біологічних маркерних кластерів із визначенням ступеня агресивності та вибором тактики лікування є високоефективною.

Список літератури

1. Бондарь Г. В. Онкологическая помощь в Украине / Г. В. Бондарь, Л. Н. Кузнецова // Журн. НАМН України.— 2011.— Т. 17, № 1.— С. 26–29.
2. Statement of the Science Concerning Locoregional Treatments after Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: A National Cancer Institute Conference / T. A. Buchholz, C. D. Lehman, J. R. Harris [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2008.— Vol. 26.— P. 791–797.— doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.0326>
3. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy / C. L. Akay, F. Meric-Bernstam, K. K. Hunt [et al.] // Ann. Surg. Oncol.— 2012.— Vol. 19.— P. 901–907.— doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2006-7>
4. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes / G. von Minckwitz, M. Untch, J. U. Blohmer [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2012.— Vol. 30.— P. 1796–1804.— doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.8595>
5. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients / R. A. Sanford, X. Lei, C. H. Barcenas [et al.] // Ann. Surg. Oncol.— 2016.— Vol. 23.— P. 1515–1521.— doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5020-3>
6. Пат. 114113 Україна, МПК А 61В 8/13. Спосіб оцінки розповсюдженості пухлинного процесу у хворих на вторинно-набряковий рак молочної залози / М. В. Красносельський (UA), О. М. Білий (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (UA). — № u201609890; заявл. 26.09.2016; опубл. 27.02.2017, Бюл. № 4.

ВТОРИЧНО-ОТЕЧНЫЙ РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОГДА ОПЕРИРОВАТЬ НА ФОНЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ?

А. Н. БЕЛЫЙ, М. В. КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ, Н. А. МИТРЕВА,
А. М. НАСОНОВА, А. В. СЛОБОДЯНЮК

Рассмотрены пути повышения эффективности комплексного лечения больных вторично-отечным раком грудной железы, а именно — тактику индивидуализации лечения на основе оценки молеку-

лярно-биологических маркеров опухоли и данных магниторезонансной томографии. Предложенный способ оценки распространенности опухолевого процесса у таких больных позволяет оценить размеры опухоли и отека, а также оптимизировать тактику лечения.

Ключевые слова: вторично-отечный рак грудной железы, молекулярно-биологические маркеры, патоморфоз.

**SECONDARY EDEMATOUS BREAST CANCER: WHEN TO BE OPERATED
ON BACKGROUND OF NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY?**

O. M. BILYI, M. V. KRASNOSELSKY, N. A. MITRIAIEVA, A. M. NASONOVA, O. V. SLOBODIANIUK

Ways of increasing the effectiveness of a combined treatment of the patients with secondary edematous breast cancer, namely, the tactics of personalized treatment on the basis of assessment of molecular-biological markers of tumor and MRI data are considered. The proposed method of assessing the prevalence of tumor process in such patients allows to determine the size of the tumor and edema, as well as to optimize the treatment tactics.

Key words: secondary edematous breast cancer, molecular biological markers, pathomorphosis.

Надійшла 31.07.2019