

Мурзина Ю.А.¹, Демидов С.М.^{1,2}, Демидов Д.А.^{1,2}

Гормонотерапия – как один из методов лечения пациенток с раком молочной железы старше 70 лет

1 - Муниципальное автономное учреждение городская клиническая больница №40, г.Екатеринбург; 2 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г.Екатеринбург

Murzina Y.A., Demidov S.M., Demidov D.A.

Hormone therapy – as a method of treatment of patients with breast cancer over 70 years

Резюме

В статье приведены результаты лечения рака молочной железы антиэстрогенами (Тамоксифен) у 213 пациенток старше 70 лет без предварительной оценки рецепторного статуса. Объективный ответ (полная резорбция + частичная резорбция) составил 33,44% (71 пациентка), стабилизация процесса - 34,64% (74 пациентки), прогрессирование заболевания - 31,92% (68 пациенток). Объективный ответ был отмечен только в группе операбельного рака молочной железы. Прогрессирование заболевания наблюдалось преимущественно в группах местно-распространенного и первично-неоперабельного рака. У всех пациенток с отечно-инфильтративной формой рака (9 случаев) и у 7 из 8 пациенток с N+-статусом на фоне лечения зарегистрировано прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонотерапия, тамоксифен

Summary

In article there are results of treatment of breast cancer by antiestrogen (Tamoxifen) in 213 patients older than 70 years without a preliminary assessment of receptor status. Objective response (complete response + partial response) was 33.44% (71 patient), stable disease – 34.64 % (74 patients), progressive disease – 31.92 % (68 patients). Objective response was observed only in the group of operable breast cancer. Progressive disease was observed mainly in groups of locally advanced and inoperable primary cancer. In all patients with edematous- infiltrative cancer (9 cases) and in 7 of 8 patients with N +- status during treatment reported progressive disease.

Keywords: breast cancer, hormone therapy, tamoxifen

Введение

Рак молочной железы на сегодняшний день является одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний в онкологии. Пик заболеваемости приходится на возраст 40-60 лет, кривая заболеваемости снижается лишь в глубокой менопаузе. В старшей возрастной группе (у пациенток старше 70 лет) это заболевание является не менее актуальным, с присущими ему патоморфологическими, кинетическими, клиническими особенностями течения. По концепции В.Ф. Семинглазова об «основных патогенетических формах рака молочной железы» (1976-1979гг.) заболевание у пациенток в глубокой менопаузе относится к IV патогенетической форме («старческой» или «вторично-инволютивной»). Особенности этой формы:

- возраст больных от 60 до 84 лет (средний возраст 65 лет),
- частота встречаемости – 8,6%,
- сочетание раннего менархе и поздней менопаузы,
- поздние первые (после 30 лет) и последние роды (после 40 лет),

- преобладание узловых форм опухолей,
- длительность периода локорегионарного и отдаленного метастазирования,
- преобладание гормонозависимых опухолей,
- преобладание высокодифференцированных форм,
- индолентное течение процесса при отсутствии лечения,
- высокая частота атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа, сопряженность с метаболическим синдромом,
- относительно благоприятный прогноз.

С учетом соматической отягощенности, наличия абсолютных и относительных противопоказаний к оперативному и комбинированному лечению медицинская помощь женщинам в глубокой менопаузе имеет следующий отличительный характер: циторедуктивный объем оперативного лечения, особенности анестезиологического пособия, «облегченные» режимы системной химиотерапии, требующие редукции доз цитостатиков, невозможность проведения лучевого лечения, повышенный риск ослож-

нений лечения по шкале Charlson, длительная и тяжелая реабилитация после оперативного и комбинированного лечения.

Из всего спектра подходов к лечению рака молочной железы в старшей возрастной группе используется лишь небольшая часть, наиболее «щадящие» методы лечения. В статье Bouchardy C. et al., опубликованной в J.Clinical Oncology (2003г.), ретроспективно был проведен анализ 407 историй болезни пациенток старше 80 лет, более чем в 50% случаев было указано на «неадекватное лечение» пациенток данной возрастной группы и, как следствие, низкую выживаемость [6]. Из методов лечения использовались: монотерапия тамоксифеном (32%), только органосохраняющая операция (7%), мастэктомия (33%), органосохраняющая операция и адъювантная терапия (14%), неклассифицируемое смешанное лечение (2%), отказ от лечения (12%). Отдаленные результаты: в группе больных не получавших лечения пятилетняя специфическая выживаемость составила 46%, в группе тамоксифена – 51%, в группе мастэктомии – 82%, в группе органосохраняющей операции и адъювантного лечения – 90%. Высокие показатели в группе оперативного лечения объясняются ранними стадиями заболевания. Монотерапия тамоксифеном показала также хорошие результаты несмотря на то, что в группу получавших такое лечение относились в том числе пациентки с местнораспространенным и метастатическим раком молочной железы[6].

В исследованиях K.L.Cheug et al. (2000г.) и Robertson et al. (2002г) было показано отсутствие значимых различий в выживаемости и времени до прогрессирования в группах больных получавших тамоксифен и подвергшихся хирургическому лечению [1]. На фоне приема тамоксифена был зарегистрирован более высокий уровень местных рецидивов в сравнении с мастэктомией (23% против 8%, T.Bates et al., 1991г) [1].

В исследовании S.B.Nooger, A.D.K.Hill, S.Kennedy et al. (Ирландия, 2002г.) приведен анализ проведенного лечения у 302 пациенток старше 70 лет, из них 79 получали только тамоксифен (26%), среди которых у 34% (27/79) был ER-положительный статус. Клинический ответ (объективный ответ + стабилизация) в группе пациентов, получавших только тамоксифен, составил около 78% [8].

В исследовании A.Ayantunde, M.Gomez et al. (Великобритания, 2012г.) была оценена эффективность первичной гормонотерапии у 91 пациентки с ER-позитивным раком молочной железы. В 73 случаях (80%) получен клинический ответ (CR – 17, PR – 41, SD– 15), прогрес-

сирование – 15, «неопределенный» ответ – 3. Общая 5-летняя выживаемость составила 93,4%, специфическая выживаемость – 97,7%. Отсутствовало различие в общей выживаемости между пациентами с OR и SD (98,3% vs 93,3%, p=0,277), что интересно у пациенток с болезнью Паркинсона клинический ответ был ниже, чем в общей группе (73,3% vs 97,3%). Данное исследование подтверждает положение о том, что «первичная эндокринотерапия» является альтернативным вариантом лечения для женщин с ER+ раком молочной железы и может заменить другие варианты лечения [5].

Мета-анализ D.Hind, L.wyld, M.W.Reed (Великобритания, 2006г.), посвященный сравнению хирургического лечения и гормонотерапии у пациенток в старшей возрастной группе, показал, что первичная эндокринотерапия уступает хирургическому лечению в качестве «местного контроля над болезнью», но не уступает в показателях общей выживаемости [7].

Таким образом, вопрос об использовании антигормональной терапии при раке молочной железы у женщин в глубокой менопаузе в качестве самостоятельного метода лечения пока, остается открытым

Цель исследования - оценить эффект первичной терапии антиэстрогенами рака молочной железы у женщин в старшей возрастной группе.

Материалы и методы

В исследуемую группу вошли 213 пациенток с диагнозом: рак молочной железы, наблюдавшихся в онкомаммологическом центре МАУ ГКБ№40 с 2011 по 2014гг. Критерии включения в исследуемую группу: возраст старше 70 лет, наличие абсолютных или относительных противопоказаний к оперативному лечению или отказ от хирургического лечения, отказ или наличие противопоказаний к проведению системной химиотерапии, в исследование не включались пациентки с метастатической стадией рака. У всех пациенток получено добровольное информированное согласие на проведение антигормональной терапии. Алгоритм обследования больных перед началом лечения включал осмотр, маммографию, пункционную биопсию, УЗИ брюшной полости, ФЛГ легких. Цитологическая верификация получена во всех случаях, рецепторный статус не определялся.

Все пациентки в качестве первой линии гормонотерапии получали тамоксифен в дозе 20мг/сут. Исследование проводилось методом «случай-контроль». Оценка динамики проводилась следующим образом: осмотр -

Стадия процесса		Количество пациентов	
Операбельный молочной железы	рак	cT1NxM0	69
		cT2NxM0	82
Местно- распространенный молочной железы	рак	cT2N1-2M0	34
		cT3Nx-1M0	
Первично- неоперабельный молочной железы	рак	cT4Nx-1-2M0	28

Схема. Количественное распределение и группировка пациенток по стадиям

каждые 3 мес., УЗИ молочных желез - каждые 3-6 мес., маммография - каждые 6-12 мес., УЗИ брюшной полости и ФЛГ - 1 раз в год. Эффект от лечения оценивался согласно степеням RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors): полный ответ (CR - Complete Response), частичный ответ (PR - Partial Response), стабилизация заболевания (SD - Stable Disease), прогрессирование заболевания (PD - Progressive Disease). При прогрессировании заболевания, переходе на 2-ую линию гормонотерапии (вследствие прогрессирования, или появления осложнений, или непереносимости тамоксифена) пациентки из исследуемой группы исключались. Возраст пациенток составил от 62 лет до 91 года, средний возраст - 77,2±5,6 лет.

Количественное распределение и группировка пациенток по стадиям было следующим (см.схему):

Общее количество пациенток с поражением регионарного лимфоколлектора (N+) составило 8 человек. Количество пациенток с отечно-инфильтративной формой рака - 9 человек.

Медиана времени наблюдения составила 7,56 месяцев.

Эффект антигормональной терапии в зависимости от длительности наблюдения представлен в виде таблиц:

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью Microsoft Excel. Достоверность полученных результатов оценивалась при помощи критерия соответствия (критерий Пирсона), статистически значимая корреляция определялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Полученные данные стандартизованы и представлены в виде диаграмм. На рис.1 представлены показатели

Таблица 1. Эффект гормонотерапии после 3х месяцев лечения (общее количество пациенток n=213, p=0,001)

эффект	CR	PR	SD	PD
стадия				
сТ1NхM0 n=69	9	16	44	0
сТ2NхM0 n=82	0	18	62	2
сТ2N1-2M0 сТ3Nх-1M0 n=34	0	0	22	12
сТ4Nх-1-2M0 n=28	0	0	13	15

Таблица 2. Эффект гормонотерапии после 6 месяцев лечения (общее количество пациенток n=169, p=0,001)

эффект	CR	PR	SD	PD
стадия				
сТ1NхM0 n=66	15	9	40	2
сТ2NхM0 n=73	9	11	48	5
сТ2N1-2M0 сТ3Nх-1M0 n=18	0	0	11	7
сТ4Nх-1-2M0 n=12	0	0	7	5

Таблица 3. Эффект гормонотерапии после 9 месяцев лечения (общее количество пациенток n=121, p=0,001)

эффект	CR	PR	SD	PD
стадия				
сТ1NхM0 n=48	13	6	29	0
сТ2NхM0 n=55	6	14	35	0
сТ2N1-2M0 сТ3Nх-1M0 n=11	0	0	3	8
сТ4Nх-1-2M0 n=7	0	0	3	4

Таблица 4. Эффект гормонотерапии после 12 месяцев лечения (общее количество пациенток n=99, p=0,01)

эффект	CR	PR	SD	PD
стадия				
cT1NxM0 n=43	13	5	23	2
cT2NxM0 n=51	7	13	28	3
cT2N1-2M0 cT3Nx-1M0 n= 3	0	0	1	2
cT4Nx-1-2M0 n=2	0	0	1	1



частоты прогрессирования в зависимости от стадии заболевания с учетом длительности наблюдения.

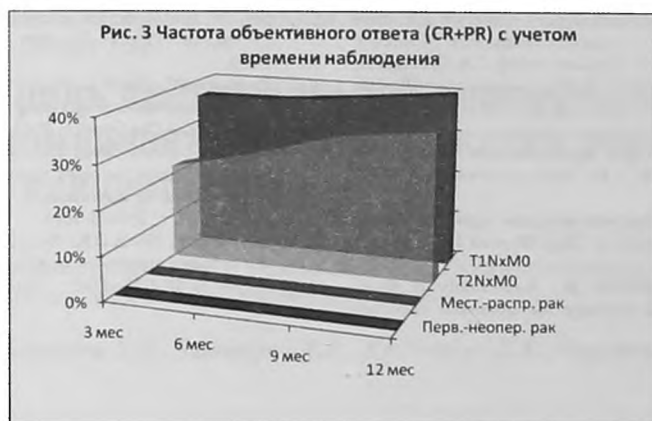
За время наблюдения от 3х до 12 месяцев частота прогрессирования заболевания составила 31,92% (68 пациенток от общего количества больных, из которых у 54 больных был местно-распространенный и первично-неоперабельный рак). За период наблюдения от 3 до 6 месяцев у 7 из 8 пациенток с N+-статусом и у всех пациенток (n=9) с отечно-инфильтративной формой рака было выявлено прогрессирование заболевания. Низкая частота прогрессирования отмечалась при операбельных формах рака, высокая – при местно-распространенном и первично-неоперабельном формах (с тенденцией к ро-

сту). Тенденция к увеличению показателей прогрессирования при увеличении длительности наблюдения статистически значима, коэффициент корреляции Пирсона в группе операбельного рака – 0,9752 (p=0,05), в группе местно-распространенных и первично-неоперабельных раков – 0,9799 (p=0,05).

В группе прогрессирования заболевания в зависимости от клинической ситуации подходы к дальнейшему лечению были следующими: мастэктомия, переход на системную химиотерапию, переход на вторую линию гормонотерапии.

Распределение частоты стабилизации процесса отображено на рис.2.





Средневзвешенная частота стабилизации составила 34,64% (74 пациентки). Снижение показателей стабилизации при местно-распространенной и первично-неоперабельной формах рака было обусловлено ростом прогрессирования заболевания (преимущественно после 6 месяцев терапии). Частота стабилизации у больных с cT1NxM0 стадией имеет вид «плато» и незначительно снижается после 9 месяцев лечения, у пациенток с cT2NxM0 стадией отмечалась тенденция к снижению, что обусловлено увеличением показателей объективного ответа в данной группе. Корреляция (обратная связь) между снижением показателей стабилизации при увеличении времени лечения статистически значима (коэффициенты корреляции Пирсона - 0,9752 в группах операбельного и -0,9973 в группах местно-распространенного и первично-неоперабельного рака, $p=0,05$).

Показатели объективного ответа (полный ответ + частичный ответ) с учетом времени наблюдения представлены на рис.3.

Средневзвешенная частота объективного ответа (CR+PR) составила - 33,44% (71 пациентка). В группе пациенток с cT1NxM0 стадией показатели имеют вид «плато», у пациенток с cT2NxM0 стадией отмечена тенденция к росту (преимущественно после 6 месяцев лечения). Выявлена статистически значимая корреляция между длительностью лечения и количеством объективного ответа у больных операбельным раком молочной железы (коэффициент корреляции Пирсона - 0,9951, $p=0,01$). У пациенток с местно-распространенным и первично-неоперабельным раком молочной железы объективный ответ отсутствовал.

В ходе лечения были зарегистрированы следующие побочные действия препарата (всего в 19 случаях):

- влагалищные выделения и кровотечения - 2,
- гиперплазия эндометрия - 2,
- кожная сыпь, зуд кожи - 2,

- снижение остроты зрения - 9,

- боли в области опухоли - 4.

Все осложнения отмечались после 9 месяцев терапии и более. При наличии гиперплазии эндометрия, выраженной кожной реакции, значительном снижении остроты зрения пациентки переводились на 2-ую линию гормонотерапии ингибиторами ароматаз и из общей статистики исключались (всего 4 случая).

Заключение

Гормонотерапия антиэстрогенами (Тамоксифен) в качестве самостоятельного метода лечения рака молочной железы у женщин в глубокой менопаузе показала высокую эффективность в группе операбельного рака без предварительной оценки рецепторного статуса. У пациенток с отечно-инфильтративной формой рака и N+ статусом первичная эндокринотерапия не может являться методом выбора лечения. ■

Мурзина Ю.А. - врач-онколог консультативно-диагностической поликлиники МАУ ГКБ№40, г. Екатеринбург. **Демидов С.М.** - д.м.н. профессор, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, заведующий отделением онкомаммологии МАУ ГКБ№40, г. Екатеринбург. **Демидов Д.А.** - к.м.н., врач-хирург-онкомаммолог отделения онкомаммологии МАУ ГКБ№40, ассистент кафедры онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку - Мурзина Ю.А. - врач-онколог консультативно-диагностической поликлиники МАУ ГКБ№40, г. Екатеринбург, Россия. 620102, Россия, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д.189, тел.89045442066, e-mail: yousha@e1.ru

Литература:

1. Возможности предоперационной гормонотерапии рака молочной железы // Тез. докл.VIII Росс. онк.

конгр. - М. - 2004. <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/>

2. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода: проф. С.А. Тюлядин, к.м.н. Д.А. Носов, проф. Н.И. Переводчикова. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – с.8-19.
3. Онкология: справочник практического врача /Под ред. И.В. Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – с.215-222.
4. Семиглазов В.Ф. Спорные вопросы гормонотерапии рака молочной железы // Тера Медика Нова. – 1998. – с.26-29.
5. Ayantunde A.A., Gomez M., Ruhomaulu N. Et al. Primary endocrine therapy for hormone receptor positive breast cancer: a viable treatment alternative // Int.J.of Tumors Therapy. – 2012. – Vol.1. - ч1. – P.1-5.
6. Bouchardy C., Rapiti E., Fioretta G. et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women // J.Clin.Oncol. – 2003. – Vol.21. – P.3580-3587.
7. Hind D., Wyld L., Reed M.W. Surgery, with or without tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review // Br.J.Cancer. – 2007. – Vol.96. – ч7. – P.1025-1029.
8. Hooper S.B., Hill A.D.K., Kennedy S. et al. Tamoxifen as the primary treatment in elderly patients with breast cancer // Ir. J. Med.Sci. – 2002. – Vol.171. - ч1. – P.28-30.