

# ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ НАБРЯКОВИМИ ФОРМАМИ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



І.І. Смоланка, А.О. Ляшенко, О.І. Сидорчук, М.С. Кротевич, І.В. Досенко

**Адреса:**

Ляшенко Андрій Олександрович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: artzdoctor@gmail.com

**Ключові слова:** місцево-поширений рак грудної залози, набряковий рак грудної залози, діагностика раку грудної залози, лікування раку грудної залози, трепан-біопсія, мамосцинтиграфія, гістологічне дослідження.

У випадках місцево-поширеного та набрякового раку грудної залози особливі вимоги висуваються до адекватної діагностики онкологічного процесу. У більшості спеціалізованих онкологічних закладів використовують: тонкоголкову пункційну біопсію, мамографію та клінічний огляд, що майже не дає уявлення про справжню динаміку стану пухлини. Використання мамосцинтиграфії поряд з рентгеномамографією, інтегральної трепан-біопсії на кожному етапі лікування дозволяє дійсно контролювати перебіг онкологічного процесу та вживати дієвих та доречних лікувальних заходів.

Рак грудної залози (РГЗ) в сучасному світі є найактуальнішою проблемою в структурі онкологічної захворюваності жінок. За даними Національного канцер-реєстру, в 2012 р. на РГЗ захворіли 16 560 осіб (16 429 жінок і 131 чоловік). Захворюваність становила 36,4 випадку на 100 тис. населення (67,1 випадку на 100 тис. жіночого і 0,6 випадку на 100 тис. чоловічого), а смертність сягала 16,8 на 100 тис. населення (30,9 на 100 тис. жінок і 0,3 на 100 тис. чоловіків). Якщо на ранніх стадіях хвороби (так званий ранній РГЗ) прогноз більш втішний, то місцево-поширений РГЗ, який асоційований з поширенням процесу в регіонарні лімфатичні колектори, з пухлинами великого розміру, ураженням парастернальних та надключичних лімфовузлів, характеризується стрімким перебігом, резистентністю до лікування, поганим прогнозом. Більшою мірою це стосується деяких форм місцево-поширеного РГЗ, як-от набрякові форми РГЗ, при яких картина ураження грудної залози нагадує запальний процес. І, хоча набряковий рак грудної залози (НРГЗ), за даними більшості авторів, виникає тільки у 1–5% хворих на РГЗ [1, 2], перебіг цієї форми ще несприятливіший, а прогноз ще більш невтішний — загальна 5-річна виживаність не перевищує 35% [3, 4], а за даними деяких дослідників, становить 12–16% [5].

Прийнято розрізняти первинно-набрякову (істинно набряковий, чи запальний рак) і вторинно-набрякову форму РГЗ. Вторинно-набрякова форма РГЗ виникає приблизно в 5–6 разів частіше і, на відміну від первинної, на думку деяких авторів [6], являє собою вузловий рак, що ускладнився лімфогенним метастазуванням, блоком відтоку лімфи

і приєднаним набряком грудної залози. При первинно-набряковій формі сформованого пухлинного утворення не відзначають, розвивається дифузна пухлинна інфільтрація тканини залози. В Україні НРГЗ у статистичних звітах як окрема форма не фігурує.

Типовий клінічний перебіг НРГЗ проявляється збільшенням обсягу, набряком грудної залози. Шкіра ураженої залози потовщена, відмічається її гіперемія. Характерною ознакою є виникнення специфічного симптому «лимонної кірки», що розповсюджується на понад третину грудної залози. Також відмічається місцеве підвищення температури, дифузне ущільнення тканини залози. Зазвичай симптоматика НРГЗ проявляється досить швидко і захворювання має несприятливий перебіг.

Діагностика НРГЗ базується на загальноприйнятих клініко-інструментальних діагностичних методах та цитологічній верифікації РГЗ. При клінічному огляді виявляють збільшену, гіперемовану, ригідну, з потовщеною шкірою залозу. Після клінічного огляду виконується мамографія, яка дозволяє виявити ущільнення тканини залози, що свідчить про наявність набряку. Обов'язковим є виконання пункційної біопсії та цитологічного дослідження пунктату. При первинно-набряковій формі, негативності пухлинного вузла, використовують пункцію пахвових лімфатичних вузлів. Оскільки більшість сучасних дослідників вважають НРГЗ прихованою генералізованою формою хвороби, обов'язковою є комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія.

Вищезгадані діагностичні заходи зазвичай стосуються первинної діагностики НРГЗ, тобто мають на меті іденти-

фікувати набрякову форму РГЗ. Далі пацієнток лікують за вибраними схемами.

Лікування хворих на НРГЗ — складна проблема, що має багато колізій та щодо якої онкологічна спільнота до останнього часу не мала єдиної стратегії. Висловлювалися думки щодо доцільності хірургічного втручання в об'язі радикальної мастектомії [7]. У деяких роботах було відстежено підвищення безрецидивної та загальної виживаності залежно від обсягу хірургічного втручання. Розширена радикальна мастектомія із закриттям дефекту переміщеними клаптями тканин позиціонується як метод вибору лікування при НРГЗ [8]. Інші дослідники геть відкидали хірургічну тактику, зосереджуючись на хіміопротективній терапії [9, 10]. Одні автори [11] вважали дію на рецепторну ланку важливою в досягненні безрецидивної виживаності хворих на НРГЗ, тоді як інші [12] спростовували вплив рецепторного та менопаузального статусів на виживаність хворих. Існують протиріччя щодо доцільності певних режимів радіо-, хіміотерапії, їхньої послідовності тощо. Незважаючи на це, останнім часом більшість фахівців визнають необхідність застосування всіх базових методів у лікуванні хворих на НРГЗ, починаючи з неoad'ювантного призначення поліхіміотерапії (ПХТ). Залежно від лікувального ефекту призначається або хірургічне лікування, або подальша хіміопротективна терапія.

За цих обставин великої значущості набуває проблема проміжної діагностики та адекватного відтворення динаміки лікування. Тобто дуже важливо мати об'єктивну інформацію після, скажімо, двох курсів ПХТ для того, щоб прийняти рішення щодо наступного етапу комплексного лікування. Не є таємницею, що в багатьох лікувальних закладах динаміка лікування базується звичайно на клінічному огляді хворої та проведенні мамографії, де оцінюються зміни за критеріями RECIST. Не піддаючи сумніву важливість оцінки змін у рентгенологічній картині грудної залози до та після лікування, вважаємо доцільним розширити панель діагностичних параметрів. Підставами для цього є приклади з власного досвіду лікування хворих на НРГЗ.

### КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

**Хвора К.**, 63 роки, діагноз до початку лікування: рак лівої грудної залози T4bN1M0, стадія ІІВ, інфільтруюча карцинома, G2, тричі негативний. Отримала 3 курси внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ) з препаратами антрациклінового ряду та платини. Рентгенологічно констатована стабілізація процесу: розміри пухлинного утворення не змінилися, дещо зменшився набряк. Контрольна трепан-біопсія не виявила будь-якого значущого патоморфозу. Після цього схема ВАПХТ була скоригована —

проведено 3 курси ВАПХТ за таксановими схемами. Після 3 курсів: на рентгенограмі розміри утворення без змін, набряк лишився тільки в зоні ареоли, збільшений пахвовий лімфовузол не визначався. При контрольній трепан-біопсії — незначний лікувальний патоморфоз (не більше 15%). Прийнято рішення про оперативне втручання — пацієнтці виконана радикальна лівобічна мастектомія. Патогістологічний висновок: інфільтруюча аденокарцинома, G2, тричі негативна, ураження 1 з 12 досліджуваних регіонарних лімфовузлів, відсоток життєздатної тканини пухлини — близько 30% (70% — лікувальний патоморфоз). Існують відчутні розбіжності у трактуванні характеристик пухлини, отриманих за даними мамографії та трепан-біопсії на доопераційному етапі, та післяопераційного патоморфологічного висновку.

**Хвора К.**, 39 років, діагноз до початку лікування: рак правої грудної залози T4dN2M0, стадія ІІВ. За місцем проживання отримала 2 курси системної ПХТ за схемою FAC, констатовано *prolongatio morbi* у вигляді збільшення набряку, отримала 2 курси системної ПХТ з таксанами, без особливої динаміки. За даними трепан-біопсії, що передувала ВАПХТ, діагностовано інфільтруючу протокову карциному, G3, тричі негативну. На базі Національного інституту раку проведено 3 курси ВАПХТ з препаратами антрациклінового ряду та платини. За даними проміжної трепан-біопсії, слабкий лікувальний патоморфоз (до 10% пухлинних клітин), що спонукало до призначення ще 3 курсів ВАПХТ із залученням таксанів. Констатовано стабілізацію процесу: розміри пухлинного утворення не змінилися, дещо зменшився набряк та конгломерат підпахвових лімфатичних вузлів. За даними проміжної трепан-біопсії, лікувальний патоморфоз до 30% пухлинних клітин. Після цього пацієнтці було призначено курс неoad'ювантної променевої терапії, що сприяло зникненню конгломерату підпахвових лімфатичних вузлів. Водночас за даними клінічного та рентгенологічного дослідження, пухлинний вузол лишився майже тих самих розмірів, що й до лікування. Зберігався й набряк — права грудна залоза лишалася майже вдвічі більшою за ліву. У ситуації вичерпаності базових шляхів хіміопротективного лікування, відносного виснаження резервів системи кровотворення прийнято рішення про оперативне втручання — пацієнтці виконано радикальну правобічну мастектомію. Патогістологічний висновок: клітин пухлини не визначено, повний лікувальний патоморфоз, відсутність ураження 10 досліджуваних регіонарних лімфовузлів. Існує розбіжність динаміки лікування, отриманої за даними мамографії та трепан-біопсії, з одного боку, та післяопераційного патогістологічного дослідження, з іншого.

Зазначимо, що, на відміну від багатьох вітчизняних онкологічних лікувальних закладів, ми використовували трепан-біопсію для оцінки проміжного лікувального патоморфозу, але, незважаючи на це, отримували розбіжності із заключними післяопераційними патогістологічними характеристиками пухлини. Пояснення цьому вбачаємо в гетерогенності досліджених пухлин. Як відомо, різні частини новоутворень можуть не тільки неоднаково відповідати на протипухлинне лікування, а навіть містити різнотипні за рецепторним статусом субдинії.

Наявність подібних розходжень була суттєвим важелем корекції застосовуваної схеми оцінки динаміки лікування. Перш за все, ми звернули увагу на мамосцинтиграфію, в основі якої лежить діагностика пухлинного процесу за характером розподілу у тканині залози діагностичних радіофармацевтиків із підвищеною тропністю до злюксісних новоутворень грудної залози. Хоча діагностична цінність цієї методики низька при пухлинах розміром <1,5 см [13], життєдіяльність пухлини знаходиться у кореляції з накопиченням радіомаркера, і таким чином мамосцинтиграфія дозволяє досить точно оцінити ефективність проведеного лікування.

По-друге, ми взяли за правило відокремлювати кожний етап лікування проведенням діагностичної трепан-біопсії не з однієї, а щонайменше трьох різних точок (інтегральна трепан-біопсія) з подальшою поєднаною інтерпретацією отриманих гістологічних результатів. Складність подібної процедури полягає у необхідності виробити тверде переконання у хворих щодо доцільності цього дослідження задля здобуття інтегрального висновку щодо динаміки онкологічного процесу.

**Хвора Н.**, 58 років, діагноз до початку лікування: рак лівої грудної залози T4dN1M0, стадія ІІВ, інфільтруюча аденокарцинома, G2, тричі негативний. До початку лікування виконано мамографію, мамосцинтиграфію, інтегральну трепан-біопсію, комп'ютерну томографію. Отримала 3 курси ВАПХТ із препаратами антрациклінового ряду та платини. Рентгенологічно констатовано стабілізацію процесу: розміри пухлинного утворення не змінилися, це стосується і набряку. Мамосцинтиграфія виявила зменшення накопичення радіомаркера у тканині пухлини на 38,4%, за даними проведеної інтегральної трепан-біопсії відмічено лікувальний патоморфоз у 23% пухлинних клітин. Лікування продовжили. Після проведення ще 3 курсів ВАПХТ з таксанами: на рентгенограмі розміри утворення зменшилися на 15%, набряк лишився у центральному секторі. Мамосцинтиграфія виявила зменшення накопичення радіомаркера у тканині пухлини на 62,5%, за даними повторної інтеграль-

ної трепан-біопсії відмічено лікувальний патоморфоз у 56,0% пухлинних клітин. Проведено курс радіотерапії. На рентгенограмі розміри утворення не зменшилися, лишився набряк у центральному секторі. Мамосцинтиграфія не виявила зменшення накопичення радіомаркера у тканині пухлини, тоді як за даними повторної трепан-біопсії відмічено лікувальний патоморфоз у 83,% пухлинних клітин. Прийнято рішення про оперативне втручання — пацієнтці виконано радикальну лівобічну мастектомію. Патогістологічний висновок: залозистий протоковий рак у вигляді поодиноких вогнищ, лікувальний патоморфоз близько 90%, ураження 2 з 15 досліджуваних регіонарних лімфовузлів, тричі негативний. Наявний збіг рентгеногістологічних даних пухлини у динаміці та заключних патоморфологічних характеристик.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, проведення додаткових досліджень, з одного боку, потребувало затрат часу та зусиль персоналу, а з ін-

шого, допомогло скоригувати схему лікування, визначити та спрямувати її в суворій відповідності до стану пухлинного процесу. Проведення мамосцинтиграфії та інтегральної трепан-біопсії стало важливим допоміжним заходом у нашій роботі. Їх введення у звичайний план інструментально-гістологічних досліджень дозволило контролювати динаміку пухлинного процесу і відповідним чином коригувати лікувальний процес.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. (2003) Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J. Clin. Oncol.*, 21: 2254–2259.
2. Charafe-Jauffret E., Tarpin C., Bardou V.J. et al. (2004) Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an inflammatory signature. *J. Pathol.*, 202: 265–273.
3. Cristofanilli M., Boussen H., Baselga J. et al. (2006) A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Cancer Res. Treat.*, 100(1): 5.
4. Liauw S.L., Benda R.K., Morris C.G., Mendenhall N.P. (2004) Inflammatory breast carcinoma: outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer*, 100(5): 920–928.

5. Morris D.M. (1983) Mastectomy in the management of patients with inflammatory breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, 23(4): 255–258.

6. Hance K.W., Anderson W.F., Devesa S.S. et al. (2005) Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97: 966–975.

7. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (2000) Избранные лекции по клинической онкологии. Фонд «Паллиатив. медицина и реабилитация больных», Москва: 361–389.

8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (2007) Злокачественные новообразования в России в 2005. ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Росздрава, Москва, 260 с.

9. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47: 207–214.

10. Sherry M.M., Johnson D.H., Page D.L. et al. (1985) Inflammatory carcinoma of the breast. Clinical review and summary of the Vanderbilt experience with multi-modality therapy. *Amer. J. Med.*, 79(3): 355–364.

11. Tsai C.J., Li J., Gonzalez-Angulo A.M. et al. (2015) Outcomes after multidisciplinary treatment of inflammatory breast cancer in the era of neoadjuvant HER2-directed therapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 38(3): 242–247.

12. Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al. (2004) Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J. Clin. Oncol.*, 22(20): 4067–4074.

13. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. (2010) Маммосцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сиб. мед. журн.*, 25(4): 91–95.

## Особенности оценки эффективности неoadъювантного лечения пациенток с отечными формами рака грудной железы

*И.И. Смолянка, А.А. Ляшенко, О.И. Сидорчук, М.С. Кротевиц, И.В. Досенко*

*Национальный институт рака, Киев*

**Резюме.** В случаях местно-распространенного и отечного рака грудной железы особые требования предъявляются к адекватной диагностике онкологического процесса. В большинстве специализированных онкологических учреждений используют тонкоигольную пункционную биопсию, маммографию и клинический осмотр, что почти не дает представления о настоящей динамике состояния опухоли. Использование сцинтимаммографии наряду с рентгеномаммографией, интегральной трепан-биопсией на каждом этапе лечения позволяет действительно контролировать ход онкологического процесса и проводить действенные и уместные лечебные мероприятия.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак грудной железы, отечный рак грудной железы, диагностика рака грудной железы, лечение рака грудной железы, трепан-биопсия, маммосцинтиграфия, гистологическое исследование.

## Features of assessing the effectiveness of neoadjuvant treatment of patients with inflammatory breast cancer

*I.I. Smolanka, S.A. Lyashenko, O.I. Sydoruk, M.S. Krotevich, I.V. Dosenko*

*National Cancer Institute, Kyiv*

**Summary.** In cases of locally advanced and inflammatory breast cancer specific requirements are imposed to the diagnosing of the cancer. In most specialized cancer institutions fine-needle puncture biopsy, mammography and clinical examination are used, that almost does not provide the information about real state of the tumor. Using mammoscintigraphy with mammography, integral trucut biopsy at each stage of the treatment allows providing real control of the cancer process and carrying out effective and appropriate therapeutic activities.

**Key words:** locally advanced breast cancer, inflammatory breast cancer, diagnosis of breast cancer, treatment of breast cancer, trucut biopsy, mammoscintigraphy, histological examination.