

# У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

## АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ РАКУ ГРУДІ: СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ І ПРОБЛЕМИ

(за матеріалами Міжнародної конференції  
в Сент-Галлені, Швейцарія, 25—28 лютого 1998 р.)

6th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St Gallen/Switzerland, February 25—28, 1998. Eur J Cancer 1998; 34 (Suppl 1): 1—43.

Ярослав Шпарик

Рак груді — один з найпоширеніших типів злоякісних пухлин. Щороку цю патологію виявляють у понад півмільйона жінок у всьому світі, причому це число доволі стабільно зростає (на 1—2% за рік). Наші знання про рак груді стрімко розширюються. У світі нині проводиться кілька тисяч клінічних досліджень, метою яких є визначення оптимальних методів лікування. Щороку лише про рандомізовані дослідження з'являються десятки повідомлень. Такий потік інформації з кожним роком проконтролювати все важче, а відділити в ньому зерна від половини може не кожен практичний лікар.

Тому не дивно, що мамологі доволі часто зустрічаються, щоб обговорити актуальні проблеми, зробити певні проміжні висновки. Лише в цьому році в їх календарі можна знайти Флоренцію, Сан-Антоніо, Лозанну, Кремону, Порто — ці міста прийматимуть у 1998 р. великі міжнародні мамологічні конференції. Відкрив же сезон швейцарський Сент-Галлен, де раз на три роки відбувається традиційна конференція з ад'ювантної терапії раку груді. Ця конференція вже здобула високий авторитет. Зокрема тим, що саме тут провідні мамологі світу домовляються про Консенсус з лікування раних стадій раку груді, який згодом застосовується в якості стандарту в багатьох онкологічних установах світу.

Сент-Галлен ніколи не претендував на роль трибуни найновіших досягнень у галузі мамології — цю функцію протягом останніх років доволі впевнено перейняли конференції Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Проте саме в Сент-Галлен запрошуються з доповідями ті, хто досяг особливо помітних результатів у лікуванні раку груді. А їх виступи найчастіше є не стільки викладом даних якихось конкретних досліджень, як поглядом провідних клініцистів на проблему в цілому.

Зупинимось на кількох центральних темах цьогорічної конференції. Це перш за все обсяг оперативних втручань на лімфатичних вузлах аксиллярної ділянки. *“To clear or not to clear? That is the question!”* (перифраз відомого гамлетівського *“Be or not to be? That is the question!”*). Тобто, чи таким уже необхідним є широке втручання на зонах регіонарного лімфовідтоку? Безумовно, запитання стосується лише тих випадків, коли клінічно в аксиллярній ділянці не виявляють збільшених лім-

фатичних вузлів. До того ж і розміри первинної пухлини повинні бути невеликими (оптимально, коли вона визначається лише мамографічно). З'ясовано, що при невеликих розмірах раку груді (0—9 мм) метастатичне ураження аксиллярних лімфатичних вузлів при гістологічному дослідженні можна виявити лише в 15—20% пацієнток. У решти ж при радикальному втручанні видалюються здорові вузли, що, крім відповідних післяопераційних ускладнень і погіршення якості життя, може мати несприятливий вплив на стан місцевого імунітету. Отже, запитання про необхідний і достатній радикалізм втручання в аксиллярній ділянці цілком логічне. В якості альтернативи пропонується ретельне спостереження за хворими після опромінення цих ділянок. Обговорюється й інша альтернатива: біопсія лише окремих лімфатичних вузлів — тих, до яких з найбільшою ймовірністю відбувається відток лімфи із зони ураження пухлиною (так звані “сторожові” — sentinel — вузли). Для ідентифікації таких вузлів застосовуються різні методики, найдостовірнішою з яких є радіоімунна. За даними Національного інституту раку в Мілані (їх представляв один з найвідоміших у світі онкологів — Умберто Веронезі), дослідження видалених сторожових вузлів справедливо відображає ситуацію в аксиллярній ділянці принаймні в 97% хворих. Слід зауважити, однак, що результати таких операцій суттєво більше, ніж у випадку традиційних радикальних втручань на аксиллярних лімфатичних вузлах, залежать від досвіду і вміння (навіть таланту) хірурга. Це одна з причин того, що питання про включення біопсії сторожових вузлів до стандарту лікування поки що не стоїть на порядку денному.

Іншою темою, яка жваво обговорювалася, була неoad'ювантна (така, що проводиться перед іншими методами лікування, зокрема, перед операцією) хіміотерапія (ХТ) раку груді. Справді, застосування цитостатиків уже на першому етапі лікування має достатньо чітке теоретичне обґрунтування, у т. ч. згідно з фундаментальними концепціями розвитку пухлин. Назвемо лише деякі з очікуваних позитивних моментів.

- Неoad'ювантна ХТ дає можливість зруйнувати клоногенні клітини первинної пухлини, які служать джерелом метастазів.
- Ранній початок системного лікування знижує частоту розвитку мутацій резистентності до цитостатиків (такі мутації спонтанно виникають при рості пухлини).
- Чутливість пухлини до ХТ є максимальною в порівняно ранньому періоді розвитку, що в клінічних умовах тотожне терміну первинної діагностики пухлини.
- Мікрометастази прискорюють свій розвиток після видалення первинної пухлини. Встановлено парадоксальний, на перший погляд, факт — первинна пухлина здатна пригнічувати ріст метастатичних вогнищ у цьому ж організмі. Ідентифіковано навіть білковий фактор, який пригнічує неоваскуляризацію в метастатичних вогнищах і таким чином обмежує їх ріст.
- Ступінь зменшення пухлини після системної терапії служить раннім, простим і недорогим показником чутливості пухлини до цитостатичного лікування.
- Передопераційна ХТ пригнічує виділення пухлиною субстанцій, які захищають останню від впливу імунної системи.
- Після початкової цитостатичної імуносупресії настає відновлення імунітету організму-господаря, причому ці показники можуть поліпшуватися порівняно з початком лікування. Проведення оперативного втручання саме в цьому періоді враховує імуномодулюючі властивості ХТ.

Все назване є дуже привабливим. Проте найголовнішим критерієм, який здатен перехилити шальку терезів на користь неoad'ювантної ХТ, може бути лише по-

ліпшення показників тривалого виживання хворих. На конференції в Сент-Галлені Бернард Фішер повідомив результати великого рандомізованого дослідження американських онкологів (понад 1.500 хворих), у якому порівнювалися результати неoad'ювантної ХТ (4 цикли комбінації доксорубіцину та циклофосфаміду) і ад'ювантної ХТ (4 аналогічних цикли). Виявилося, що виживання в обох групах хворих не відрізнялося. Разом з тим, у 80% хворих після неoad'ювантної ХТ спостерігалось значне зменшення пухлини (на 50% і більше), в т. ч. у 35% після ХТ пухлина переставала визначатися клінічно, а майже в кожній четвертій з останніх — і при гістологічному дослідженні. З'ясовано, що лише повна патоморфологічна регресія пухлини має значення для визначення подальшої долі хворої — при такому результаті з високою імовірністю можна сподіватися тривалого виживання. Якщо ж було досягнуто неповної (хай і дуже значної) регресії пухлини, то віддалений прогноз є таким самим, як у хворих, у яких ХТ була неефективною. Саме цей факт (а він підтверджений і в інших дослідженнях) обґрунтував рекомендацію проводити неoad'ювантну ХТ максимально ефективними комбінаціями цитостатиків, зокрема, до них необхідно обов'язково включати доксорубіцин.

Важливим аргументом на користь подальшого вивчення неoad'ювантної ХТ є й те, що, на думку багатьох мамологів, це оптимальна модель для глибшого дослідження фундаментальних концепцій дії цитостатиків на пухлину.

Дуже цікавими є перспективи ад'ювантної гормонотерапії раку груді. Хоча на конференції підтверджено високі позиції тамоксифену, обговорювалися і нові групи гормонів, які претендують на включення до сучасних програм лікування. Це, перш за все, останнє покоління інгібіторів ароматази (зокрема, анастрозол). Інтенсивно досліджуються, наприклад, різні комбінації анастрозолу і тамоксифену (2 роки тамоксифен + 3 роки анастрозол, або навпаки, або обидва препарати разом протягом 5 років і т. д.).

Кульмінаційним та найбільш очікуваним моментом конференцій в Сент-Галлені завжди є обговорення Консенсусу з ад'ювантної терапії раку груді. Цього разу в ньому брало участь 15 клініцистів — представників всіх найвідоміших груп, які займаються рандомізованими дослідженнями в цьому напрямку.

Цьогорічний Консенсус за своєю суттю подібний до попереднього (див. табл.). Основні зміни виражають тенденцію до розширення “сфер впливу” ад'ювантної ХТ та гормонотерапії. Наприклад, не заперечується призначення ад'ювантної гормонотерапії тамоксифеном і в тих випадках, коли гормональні рецептори (естрогенові та прогестеронові — ER та PgR) пухлини негативні. У цьому випадку від гормонотерапії очікують не стільки стримуючої дії на прогресування видаленої пухлини (локальних рецидивів чи віддалених метастазів), як профілактики розвитку контралатерального раку, сприятливого впливу на серцево-судинну систему і кісткову тканину. Подібно розширюються покази і до призначення ХТ. Зокрема, одне з останніх досліджень Бернарда Фішера поставило на порядок денний застосування ад'ювантної ХТ і в групі хворих з відносно добрим прогнозом (без регіонарних метастазів і при виявленні позитивних рецепторів статевих гормонів на клітинах пухлини). Доведено, що в таких пацієнток застосування, крім тамоксифену, ще й ХТ достовірно поліпшує показники тривалого виживання.

Разом з тим, цьогорічний Консенсус доповнено рекомендацією уважніше прислухатися до того, якому лікуванню віддає перевагу сама пацієнтка. І якщо в тих випадках, коли рекомендується одночасне застосування ХТ і гормонотерапії, пацієнтка відмовляється від ХТ, то слід призначати тільки тамоксифен. Звичайно, сказане стосується тих випадків, коли, за даними клінічних досліджень, додавання

Таблиця.  
Ад'ювантна терапія хворих на рак груді  
(Консенсус конференції в Сент-Галлені, 1995 р.;  
зміни і доповнення 1998 р.)

Група ризику	N-			N+
	Низький <sup>1</sup>	Проміжний	Високий <sup>2</sup>	
Розмір пухлини	T<1 см	T=1–2 см	T>2 см	
ER/PgR	ER <sup>+</sup> або PgR <sup>+</sup>	ER <sup>+</sup> або PgR <sup>+</sup>	ER <sup>-</sup> і PgR <sup>-</sup>	
G	G1	G1–2	G2–3	
Вік			< 35 років	
Пременопауза ER <sup>+</sup> або PgR <sup>+</sup>	Нічого або Tam*	<u>Tam</u> XT* LHRF*	<u>XT±Tam*</u> Оваріектомія* LHRF*	<u>XT±Tam*±LHRF*</u> Оваріектомія ±Tam* LHRF*
Пременопауза ER <sup>-</sup> і PgR <sup>-</sup>	—	—	<u>XT</u>	<u>XT</u>
Постменопауза ER <sup>+</sup> або PgR <sup>+</sup>	Нічого або Tam*	<u>Tam</u>	<u>Tam±XT*</u>	<u>Tam±XT*</u>
Постменопауза ER <sup>-</sup> і PgR <sup>-</sup>	—	—	<u>XT±Tam*</u>	<u>XT±Tam*</u>
Вік >70 років	Нічого або Tam*	<u>Tam</u>	<u>Tam</u> при ER <sup>-</sup> : <u>XT±Tam*</u>	<u>Tam</u> при ER <sup>-</sup> : <u>XT±Tam*</u>

## Примітки:

Жирним шрифтом відзначено методи лікування, які рекомендуються для широкого практичного застосування.

Зірочкою (\*) позначено методи, доцільність застосування яких продовжує вивчатися.

<sup>1</sup> При наявності всіх названих факторів

<sup>2</sup> При наявності принаймні одного з названих факторів

Скорочення в таблиці:

Tam — тамоксифен

LHRF — аналоги лютеїнізуючого гормону релізінг-фактору (наприклад, золадекс)

G1, G2, G3 — ступінь злоякісності пухлини

цитостатичного лікування лише незначно поліпшує прогноз. Зрештою, таке рішення може прийматися після дуже детальної бесіди з хворою, у якій рекомендують у доступній формі повідомити деякі статистичні дані про результати різних методів лікування. Важливою відмінністю нового Консенсусу є ставлення до хворих молодого віку (до 35 років), які переведені в групу високого ризику навіть при відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Отже, всім хворим, яким не виповнилося 35 років, рекомендовано проводити ХТ (незалежно від розмірів пухлини, ступеня злоякісності пухлини, стану гормональних рецепторів пухлини).

Яку з комбінацій ад'ювантної ХТ слід застосовувати в умовах рутинної клінічної практики? Хоча протягом останніх років з'явилося чимало повідомлень про переваги режимів з доксорубіцином, більшість учасників Консенсусу при обговоренні рекомендацій для щоденної практичної діяльності висловилися за проведення ХТ комбінацією CMF кожних 3 тижні:

Циклофосфамід	500 мг/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно	1-й день
Метотрексат	40 мг/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно	1-й день
Фторурацил	600 мг/м <sup>2</sup>	внутрішньовенно	1-й день

Звичайно, відповідей на багато практичних запитань так і не отримано під час конференції. Яким повинно бути поліпшення показників 5- і 10-річного виживання, щоб певний метод лікування рекомендувати до широкого застосування? Які саме показники повинні враховуватися з цією метою — абсолютні чи відносні (наприклад, виживання може підвищитися на 10% — від 85% до 95% або від 10% до 20%; тобто відносне підвищення становить 12% і 100%, відповідно)? Як обговорювати з хворими ризик їх захворювання? Як повинна співвідноситися ад'ювантна ХТ та гормонотерапія (одночасна чи послідовна)? Чи повинно залежати призначення гормонотерапії від того, як вплинула ХТ на стан менструальної функції? Якою є роль нових цитостатиків (зокрема, таксенів) і гормонів (наприклад, інгібіторів ароматази чи аналогів лютеїнізуючого гормону релізінг-фактору)? Чи залежить тактика ад'ювантної терапії від кількості уражених лімфатичних вузлів?

Відповіді на ці та інші запитання онкологів шукатимуть під час наступних конференцій у Сент-Галлені.