

ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В.П. Летягин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В России в 2000 г. злокачественные опухоли молочной железы были обнаружены у 44 840 пациенток (38,24 на 100 тыс. населения). Диагноз морфологически верифицирован в 93% случаев. У 60,3% пациенток был рак молочной железы (РМЖ) I—II стадии, у 26,3% — III стадии и у 12,4% — IV стадии.

Наиболее высокие уровень заболеваемости и темпы прироста показателей в 2000 г. отмечены в возрастных группах 60—64 года и 75 лет и старше — соответственно 134,6 и 137,68 на 100 тыс. населения, что в 1,5 и 1,95 раза превысило показатели в указанных группах в 1991 г.

Стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований молочной железы вырос с 1991 по 2000 г. на 17,29%, составив 17,24 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста — 1,79%.

Наиболее высокая смертность женщин от РМЖ наблюдается в возрастных группах 75—79 и 80—84 лет: соответственно 88,87 и 89,35 на 100 тыс.

В 2000 г. в России под наблюдением находились 353 201 больная РМЖ, в том числе в течение 5 лет и более — 190 030 женщин. Средний показатель 5-летней выживаемости при данной патологии в нашей стране равен 55%. Следует подчеркнуть «значительное постарение» РМЖ и относительно неплохие отдаленные результаты [1].

Различия в течении заболевания у разных пациентов обусловлены биологическими особенностями опухолей. Определение прогноза любого онкологического заболевания, включая и РМЖ, предполагает по существу идентификацию маркеров, которые в той или иной степени связаны с перечисленными биологическими особенностями опухоли и позволяют прогнозировать развитие патологии, подбирать оптимальную лечебную тактику и предсказывать ее эффективность.

Наиболее значимые прогностические параметры при РМЖ

- размер опухоли;
- наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- гистологическая степень злокачественности;
- уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона);
- маркеры активности синтеза ДНК:
 - индекс метки,
 - фракция S-фазы,
 - активность тимидинкиназы,
 - Ki-67,
 - плоидность или индекс ДНК;
- рецепторы факторов роста или регуляторов роста, включая онкогены:
 - рецепторы эпидермального фактора роста (EGF-R),

- HER2/neu,
- рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF-R),
- рецепторы к соматостатину;
- опухолесупрессорные гены:
 - p53,
 - Nm23;
- другие изучаемые параметры:
 - heat-shock protein (hsp27),
 - pS2,
 - протеин, связанный с гаптоглобином,
 - трансформирующий фактор роста α ,
 - катепсин D,
 - активаторы плазминогена урокиназного типа,
 - способность к колониеобразованию in vitro,
 - концентрация в тканях ферритина,
 - экспрессия рецепторов ламинина,
 - белок, связывающий цАМФ,
 - NRCR 11 [2,3].

Практически выбор метода лечения определяется стадией опухолевого процесса, гистологической структурой опухоли (и степенью ее злокачественности), уровнем рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона).

Наряду с традиционным особое место отводится иммуноморфологическому стадированию РМЖ.

В основе метода иммунодиагностики метастазов лежит специфика экспрессии ряда генов, присущая только эпителиальным клеткам. Экспрессия эпителиальных генов может быть установлена также на уровне мРНК методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Чувствительность иммуноморфологических методик с использованием моноклональных антител (МКА) и чувствительность ПЦР примерно одинакова, но значительно выше, чем морфологических методов [4].

Условием успешного оперативного лечения РМЖ является правильное установление стадии заболевания. При начальных стадиях процесса хирургический метод остается основным и наиболее эффективным. При применении же комплексной терапии операция остается важнейшим звеном в лечении РМЖ. В последние годы в связи с внедрением восстановительных операций требования к оперативному вмешательству еще более повысились. Операции должны проводиться с минимальной травматизацией тканей при соблюдении всех принципов радикализма.

Совершенствование методов лечения РМЖ ведет к уточнению показаний к различным видам оперативного вмешательства. Основными критериями являются степень распространенности процесса и

возможность сочетания хирургического метода с другими. В широкой онкологической практике применяется несколько вариантов оперативных вмешательств.

В 1891 г. W. Halsted впервые опубликовал результаты предложенного им оперативного вмешательства и почти одновременно с ним, в 1894 г., W. Meuer представил свой опыт использования аналогичной операции. Так возникла и затем сложилась классическая операция по Halsted—Meuer, которая в течение длительного времени была основной в хирургическом лечении РМЖ. В 1948 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант радикальной операции, который предусматривал сохранение большой грудной мышцы. Следующим этапом в развитии щадящих методик операции было предложение J. Madden (1965) удалять лимфатические узлы подмышечной межпекторальной области в едином блоке с молочной железой, сохранив обе грудные мышцы.

С 90-х годов XX века впервые в отечественной практике в клинике опухолей молочных желез в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН выполняется модифицированный вариант радикальной мастэктомии (РМЭ) с сохранением большой и малой грудных мышц:

- при ранних стадиях РМЖ в качестве самостоятельного метода лечения;
- при местно-распространенных формах РМЖ — после предварительной неoadъювантной химиолучевой терапии.

Мастэктомия — это удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы. Данный тип операции применяется как паллиативное мероприятие при изъязвлениях, распадающихся опухолях либо при противопоказаниях к РМЭ в связи с сопутствующими заболеваниями, возрастом и т.д. [3,5].

Радикальная резекция молочной железы

Операция заключается в удалении сектора молочной железы в одном блоке с лимфатическими узлами надключично-подмышечно-подлопаточной зоны.

В настоящее время в широкую клиническую практику вошли оперативные вмешательства меньшего, чем радикальная резекция, объема. Это туморэктомия и лампэктомия, которые используются при ранних стадиях РМЖ, когда достаточно велики размеры самой молочной железы, а границы резекции проходят на расстоянии 1 см от видимого края опухоли. При этом обязательны рентгенологический контроль удаленного препарата и срочное гистологическое исследование краев резекции (они не должны быть поражены).

Тенденция к сокращению объема операций на молочной железе коснулась и лимфодиссекции при ранних стадиях РМЖ. В. Cabanas и соавт. выдвинули концепцию «сторожевого» лимфатического узла, в который в первую очередь осуществляется лимфоток из пораженного участка (именно он первым поражается метастазами). Для определения возмож-

ных путей лимфогенного метастазирования и «сторожевых» лимфатических узлов применяются лимфотропный радиофармпрепарат (^{99m}Te «Наноцисс»), обзорная сцинтиграфия с использованием компьютерного гамма-томографа до операции и портативного гамма-сканера C-TRAC («Agrow-Medical», США), состоящего из датчика-щупа и счетной камеры. А для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов применяется синий краситель, который вводят в несколько точек по периметру опухоли за 1 ч до оперативного вмешательства. В последующем выполняется морфологическое исследование удаленных лимфатических узлов с изготовлением парафиновых блоков, окрашенных гематоксилином и эозином, причем «сторожевые» лимфатические узлы исследуются на 10 срезах, а все остальные — с изготовлением 3 срезов с каждого узла. Истинно-положительным считается результат, при котором в «сторожевом» лимфатическом узле выявлены метастазы рака, истинно-отрицательным — если ни в «сторожевых», ни в других лимфатических узлах метастатического поражения не обнаружено. Точность и чувствительность метода составляет соответственно 96,8 и 93,2%. Методика позволяет значительно сократить объем оперативного вмешательства в зонах регионарного метастазирования и может быть рекомендована для широкого применения [2,3,5,7].

Лучевая терапия (ЛТ) при РМЖ может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методиками, а также с операцией (комбинированное лечение).

Существует 3 метода комбинированного лечения:

- облучение в предоперационном периоде с последующим оперативным вмешательством;
- операция с последующей ЛТ;
- ЛТ, проводимая как до, так и после операции.

Облучение в предоперационном периоде с последующим оперативным вмешательством

При операбельных опухолях ($T_{1-2}N_0M_0$ и $T_1N_1M_0$) используется методика предоперационного облучения крупными фракциями первичной опухоли и подключично-подмышечной зоны в течение 5 дней до СОД 20 Гр. Вызывая гибель малодифференцированных и анаплазированных клеточных популяций и подавляя дополнительные участки злокачественного роста, а также микрометастазы в лимфатических узлах и сосудах, данная методика оправдана с онкологических позиций и не осложняет хирургического вмешательства, проводимого в ближайшие 1—3 дня после окончания облучения.

Операция с последующей ЛТ

Адъювантное облучение после органосохраняющих операций — наиболее частый вариант применения послеоперационной ЛТ. В зону лучевого воздействия включаются молочная железа и ложе опухоли. РОД составляет 2 Гр, подводится 5 раз в неделю до СОД 50 Гр с помощью гамма-установки «Рокс» или линейного ускорителя. При наличии мета-

стазов в регионарных лимфатических узлах в зону облучения включается подмышечная зона.

Регионарные зоны рекомендуется облучать в следующих случаях:

- при медиальной локализации — облучение парастернального коллектора;
- в случае поражения >50% аксиллярных лимфатических узлов и при неблагоприятных морфологических признаках, а также при центральной локализации опухоли — подмышечный и подключичный коллекторы.

Регионарные зоны облучаются до СОД 45 Гр.

Начинать послеоперационную ЛТ рекомендуется не ранее 2-й и не позднее 5-й недели после оперативного вмешательства. Основной задачей послеоперационного облучения молочной железы после органосохраняющей операции является снижение числа местных рецидивов. Дистанционная гамма-терапия в качестве самостоятельного метода лечения применяется достаточно редко.

Показания к консервативной ЛТ:

- абсолютные противопоказания к проведению оперативного вмешательства (пожилой возраст, тяжелая соматическая патология и т.д.);
- отказ больной от хирургического лечения;
- неоперабельная или отечно-инфильтративная форма РМЖ.

В данных случаях облучение производится в 2 этапа до СОД на опухоль молочной железы 60—70 Гр и на зоны регионарного метастазирования — 50 Гр.

ЛТ является одним из важнейших компонентов комбинированного и комплексного лечения местно-распространенного РМЖ.

За исключением преинвазивных форм РМЖ программа лечения включает 2 компонента: локальный (хирургическая операция или ЛТ) и системный, осуществляемый с помощью химио- и гормонотерапии [3]. С этой точки зрения, все формы РМЖ можно разделить следующим образом:

- неинвазивные карциномы (LCIS, DCIS) — стадия 0;
- операбельные инвазивные карциномы, к которым следует отнести РМЖ I—II и частично — IIIa стадии;
- неоперабельные (при первичном обращении) инвазивные карциномы (некоторые формы IIIa и стадия IIIb);
- метастатические или рецидивирующие карциномы.

Отличительной чертой лечебных методов при РМЖ является все более широкое использование органосохраняющих операций, особенно на ранних стадиях.

Стадия 0

Внутридольковая инфильтрирующая карцинома (LCIS)

Возможно несколько вариантов:

- наблюдение, так как риск развития инфильтративного рака является низким — около 21% (т.е. 7,8% на протяжении 15-летнего срока наблюдения). Прием тамоксифена на протяжении 5 лет обеспечивает сни-

жение риска развития рецидива рака на 56% (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP);

- двусторонняя мастэктомия с первичной маммопластикой, поскольку риск LCIS является одинаковым для обеих молочных желез.

Внутрипротоковая неинфильтративная карцинома (DCIS)

Возможны следующие варианты:

- РМЭ с сохранением обеих грудных мышц (при поражении нескольких квадрантов, опухоли на фоне микро- и макрокальцинатов и т.д.), возможно, с первичной маммопластикой;
- мастэктомия без лимфодиссекции (с предварительным удалением «сторожевого» лимфатического узла при отсутствии его метастатического поражения), возможно, с первичной маммопластикой;
- радикальная резекция с последующей ЛТ;
- секторальная резекция (с исследованием «сторожевого» лимфатического узла) с последующей ЛТ [2,6].

Стадии I, IIa, IIb

Местное лечение. На сегодняшний день существуют 2 варианта хирургического вмешательства:

- РМЭ с сохранением обеих грудных мышц (с возможной первичной маммопластикой);
- радикальная резекция с последующей обязательной ЛТ (оценка состояния подмышечных лимфатических узлов осуществляется путем исследования «сторожевых» лимфатических узлов).

Радикальная резекция невозможна при: центральной локализации опухоли; мультицентричном характере роста; у мужчин; при заведомо неудовлетворительных косметических результатах; в период беременности.

Лечение больных РМЖ в стадии T₁N₀M₀

При центральной локализации и отказе больной от выполнения органосохраняющего вмешательства осуществляется РМЭ с сохранением обеих грудных мышц с возможной первичной или отсроченной маммопластикой. При медиальной локализации обязательно использование видеоторакоскопической лимфодиссекции с последующей контактной или дистанционной лучевой терапией на парастернальную зону.

Во всех остальных случаях применяется радикальная резекция с последующей ЛТ.

При наличии неблагоприятных прогностических факторов у молодых менструирующих больных показано использование 6 курсов системной адъювантной химиотерапии (CAF). В менопаузальном периоде при наличии в опухоли стероидных рецепторов возможно использование гормонотерапии 1-й линии (тамоксифен не менее 5 лет, а также фемара и другие антагонисты ароматазы). Гормонотерапия у молодых больных применяется после соответствующего воздействия на яичники — эндоскопическая или лучевая кастрация или использование золадекса (схема 1).

Лечение больных РМЖ в стадии T₂N₀M₀ (IIa стадия)

В ряде случаев при опухолях размером более 3 см возможно использование курса предоперационной

ЛТ в режиме укрупненного фракционирования либо несколько (не менее 4) циклов неоадьювантной полихимиотерапии в целях возможного увеличения числа больных — кандидатов на органосохраняющее оперативное вмешательство.

Во всех остальных случаях тактика лечения сходна с таковой при $T_1N_0M_0$ -стадии первичного РМЖ.

Лечение больных РМЖ в стадии $T_1N_1M_0$ (IIa стадия)

Лечение указанных больных практически начинается с установления степени распространения опухолевого процесса по лимфатическим узлам на основании цитологических данных пунктата или при исследовании «сторожевого» лимфатического узла (схема 2). Инициальным моментом комплексной терапии может быть крупнофракционная ЛТ с последующим выполнением операции:

- при центральной локализации — РМЭ с возможной первичной или отсроченной маммопластикой; при медиальной локализации первичной опухоли возможно использование видеоторакоскопической лимфодиссекции с последующей контактной или дистанционной ЛТ на парастермальную зону;

- радикальной резекции (при внутренней локализации опухоли — из 2 разрезов с возможной видеоторакоскопической лимфодиссекцией). Курс послеоперационного облучения (брахитерапия или дистанционный режим) обязателен. При метастатическом поражении 1—3 регионарных лимфатических узлов — 6 курсов полихимиотерапии (антрациклиновые комбинации либо классический CMF). При поражении 4 и более регионарных лимфатических узлов — 4 цикла с антрациклинами, затем — 8 циклов классического режима CMF. При наличии в опухоли рецепторов эстрогенов — тамоксифен 20 мг/сут в течение 5 лет (у молодых больных — после включения функции яичников).

Лечение больных РМЖ в стадиях $T_2N_1M_0$ и $T_3N_0M_0$ (IIb стадия)

Лечебные мероприятия для данной категории больных, как и в предыдущих случаях, состоят из местного и общего воздействия (схемы 3, 4).

В отличие от предыдущих стадий в расчете на возможность выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства целесообразно провести несколько курсов неоадьювантной химиотерапии с антрациклинами (4 цикла) с последующей ЛТ или их комбинации вне зависимости от локализации первичной опухоли. В случае изучения рецепторов стероидных гормонов в опухоли и некоторых прогно-

стических факторов до начала специфической терапии производится трепанобиопсия опухоли; повторное изучение факторов прогноза в динамике — после выполнения оперативного вмешательства.

В ситуациях, когда первичная опухоль не превышает 3 см, лечение может быть начато с курса предоперационной ЛТ укрупненными фракциями или же с операционного этапа:

- РМЭ с сохранением грудных мышц (при центральной локализации) с возможной видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекцией. Обязательный этап адьювантного лечения — ЛТ тем же способом на парастермальную зону. Возможна первичная или отсроченная маммопластика;

- радикальная резекция (при медиальной локализации операция выполняется из 2 разрезов с возможной торакоскопической парастеральной лимфодиссекцией). Обязательно проводится послеоперационная ЛТ.

Адьювантная химиогормонотерапия осуществляется по тем же показаниям и в тех же режимах, что

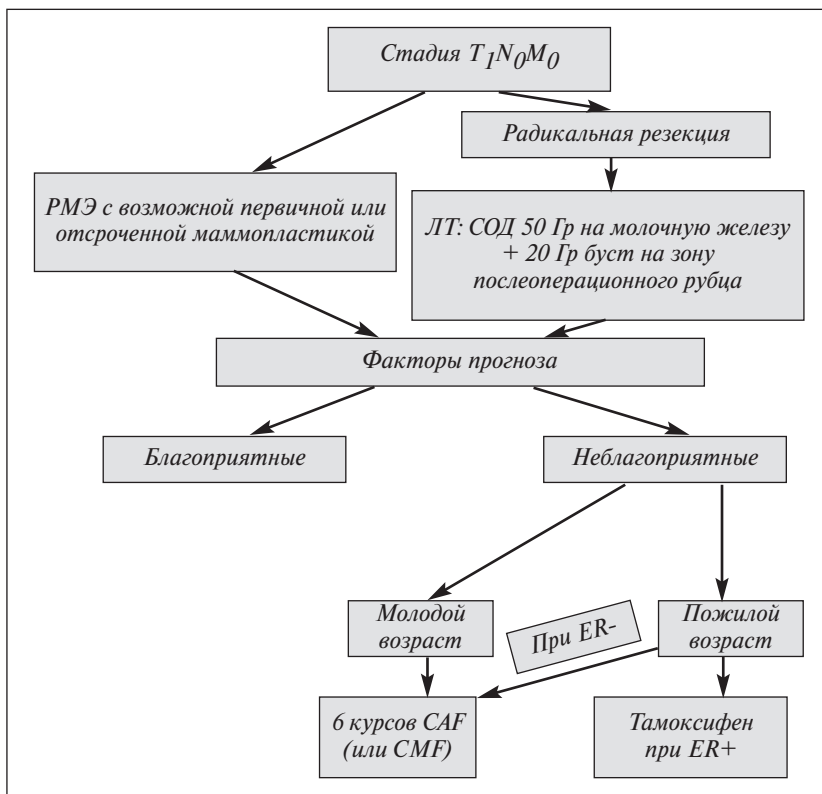


Схема 1. Алгоритм лечения РМЖ в стадии $T_1N_0M_0$

и на предыдущих стадиях болезни. Весьма перспективно адьювантное применение таксотеера, особенно в комбинации с антрациклинами (ТАС).

Лечение больных местно-распространенным РМЖ III стадии

Лечение местно-распространенного РМЖ складывается из 3 этапов: предоперационного (индукционного); местного (операция или ЛТ, или их сочетание); адьювантной терапии.

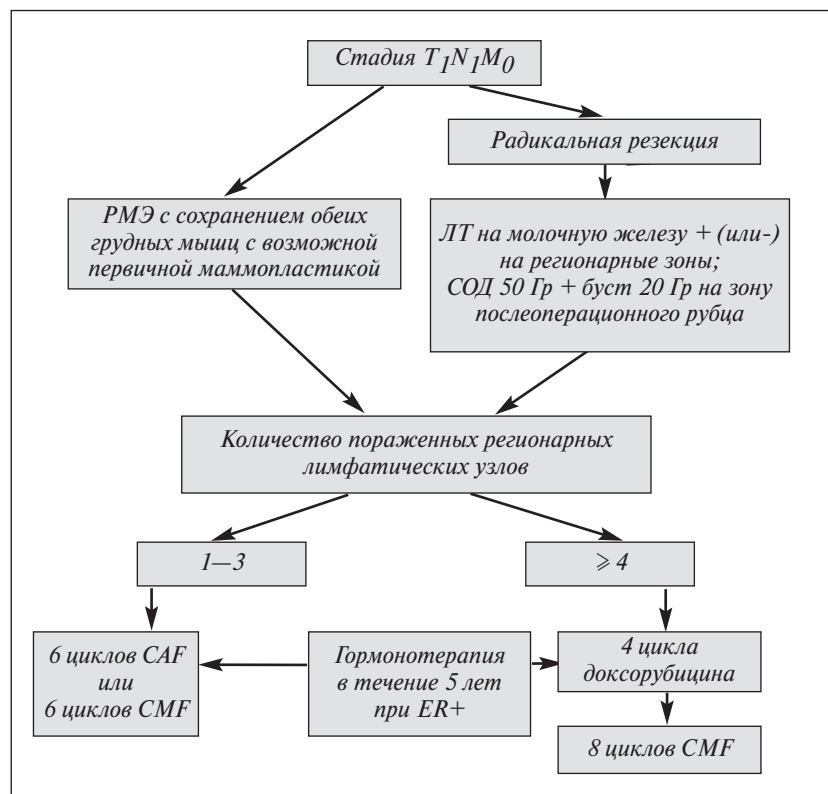


Схема 2. Алгоритм лечения РМЖ в стадии $T_1N_1M_0$

Такая тактика сложилась не сразу — исходно местно-распространенный рак был идентифицирован как иноперабельный.

Поэтому начинать лечение местно-распространенного рака как системной болезни следует с индукционной системной и регионарной химиотерапии, что позволяет увеличить число оперированных, уменьшить частоту возникновения местных и отдаленных рецидивов и тем самым улучшить результаты лечения.

Наиболее часто применяемые схемы химиотерапии: АС, FACVP, CMFA, CMFAV, AVCF, VAM, VCAF, CAMP, CAP или таксотер в комплексе с антрациклинами (АТ, ТАС). Считается, что на этапе индукции больная должна получить не менее 4—6 циклов химиотерапии [2, 7].

W.J. Gradishar и соавт. [8] оценивали у 30 больных РМЖ III стадии эффект предоперационной монохимиотерапии таксотером (доцетаксел) в дозе 100 мг/м² (4 курса). Дальнейшее лечение включало операцию, 4 курса химиотерапии по схеме АС, ЛТ и в ряде случаев тамоксифен. Клинический эффект от предоперационной химиотерапии наблюдался у 83% больных, в том числе у 20% полный. По данным морфологического исследования, полный эффект отмечен в 3% случаев.

Р.А. Raciucci и соавт. [11] проводили предоперационную монохимиотерапию доцетакселом с повышением интенсивности дозы у 12 больных РМЖ III стадии. Лечение включало введение доцетаксела в дозе 100 мг/м² + Г-КСФ в 1—6-й дни, 4 курса с ин-

тервалом 2 нед; операцию, 4 курса АС, ЛТ+ тамоксифен. У 9 больных отмечен клинический эффект, у 4 из них — полная морфологическая резорбция опухоли, однако у 3 наблюдалось прогрессирование болезни.

G. von Minckwitz и соавт. (2001) представили результаты предоперационной химиотерапии больных местно-распространенным РМЖ (размер опухоли — 3 см или более, N_{0-2} , n=250). Проводили 4 курса химиотерапии каждые 14 дней: доксорубин 50 мг/м², доцетаксел 75 мг/м², Г-КСФ 5 мкг/кг 5—10-й дни. Клинический эффект колебался от 77,5 до 67,5% в зависимости от того, применяли или нет тамоксифен во время химиотерапии. Полный морфологический эффект отмечен в 9,7% случаев, еще в 2,4% остаточная опухоль была представлена только неинвазивным компонентом.

В Абердинском исследовании [9, 12] оценивали роль доцетаксела в неoadъювантной химиотерапии. Больным РМЖ (n=159) $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ (22% — T_4) проводили 4 курса химиотерапии по схеме CVAP (циклофосфан 1000 мг/м², винкристин 1,5 мг/м², доксорубин 50 мг/м², преднизолон 40 мг/сут, 5 дней) с интервалом в 21 день. Больных с прогрессированием или стабилизацией болезни (1-я группа, n=55) переводили на лечение доцетакселом 100 мг/м², 4 курса с интервалом в 21 день. Больных с полным или частичным эффектом (n=104) рандомизировали на продолжение химиотерапии по схеме CVAP, еще 4 курса с повышением дозы преднизолона до 100 мг/сут в течение 5 дней (2-я группа, n=52); химиотерапия доцетакселом 100 мг/м² с аналогичной дозой преднизолона (3-я группа, n=52). В 1-й группе химиотерапия доцетакселом была эффективна в 55% случаев, полная морфологическая регрессия достигнута у 2% больных. Преимущества лечения в 3-й группе по сравнению со 2-й: клиническая эффективность — 85% против 64% (p=0,03), полная морфологическая регрессия — 31% против 15% (p=0,06), 5-летняя безрецидивная выживаемость — 90% против 72% (p=0,04), частота выполнения органосохраняющих операций — 67% против 48% (p=0,01), гранулоцитопения на фоне химиотерапии — 46% против 69% (p=0,01).

C. Jackisch и соавт. [10] сообщают о сравнительной оценке двух вариантов неoadъювантной химиотерапии у 913 больных РМЖ $T_{2-3}N_{0-2}M_0$. Первый вариант заключался в проведении 4 курсов химиотерапии доксорубином (50 мг/м²) и доцетакселом (75 мг/м²) 1 раз в 2 недели + Г-КСФ 5 мкг/кг

в 5—10-й дни. Во втором варианте сначала проводили 4 курса химиотерапии по схеме АС, а затем — 4 курса лечения доцетакселом. При втором варианте лечения эффективность была выше, чем при первом (85 и 75% соответственно; $p < 0,001$); органосохраняющие операции выполняли чаще (75 и 66% соответственно; $p < 0,005$); чаще наблюдалась и полная морфологическая регрессия опухоли (14 и 7% соответственно; $p < 0,001$). Влияние варианта химиотерапии на безрецидивную и общую выживаемость не оценивалось.

В исследовании В-27 Национального проекта по адъювантной терапии после операций на молочной железе и толстой кишке (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project — NSABP) больные РМЖ $T_1\text{—}T_3N_0\text{—}T_1M_0$ (2411) были рандомизированы на три группы: 4 курса химиотерапии по схеме АС, операция, тамоксифен в течение 5 лет (1-я группа); 4 курса химиотерапии по схеме АС, 4 курса химиотерапии доцетакселом, операция, тамоксифен в течение 5 лет (2-я группа); 4 курса химиотерапии по схеме АС, операция, 4 курса химиотерапии доцетакселом, тамоксифен в течение 5 лет (3-я группа). Оценена только эффективность предоперационного лечения. Клиническая эффективность была максимальной во 2-й группе — 91%, в 1-й и 3-й группах — 85% ($p < 0,001$). Частота полной морфологической регрессии опухоли во 2-й группе составила 26%, в 1-й и 3-й — 14% ($p < 0,001$). Частота полной морфологической регрессии опухоли при применении доцетаксела возрастала как при рецепторотрицательных, так и при рецепторположительных опухолях, однако в целом была выше при первых (H.D. Bear и соавт., 2003).

Е. Baltali и соавт. [7] 63 больным местно-распространенным РМЖ (из них 21 больной раком IIIb стадии) перед операцией проводили 4 курса лечения по схеме ТЕФ (таксотер 80 мг/м^2 , эпирубицин 60 мг/м^2 и 5-фторурацил 500 мг/м^2), после чего следовали операция, 1 курс ТЕФ, ЛТ и еще 2 курса ТЕФ. Полный эффект достигнут у 25%, частичный — у 75% больных, прогрессирование процесса произошло у 5%. Средняя безрецидивная выживаемость соста-

вила $15,9 \pm 6,8$ мес, средняя общая выживаемость — $18,6 \pm 7,2$ мес. Сходное лечение (эпирубицин 75 мг/м^2 и таксотер 80 мг/м^2 , 4 курса) пациенткам с опухолями более 3 см ($n=30$) или с показателем T4 ($n=9$) проводили A. de Matties и соавт. (2003). Объективный эффект достигнут в 77% случаев, в том числе полный — в 20%, полная морфологическая регрессия — в 13%.

В вопросе о комбинации неoadъювантной химиотерапии и ЛТ мнения неоднозначны, но все сходится в том, что предоперационное химиолучевое лечение обеспечивает наибольшую продолжительность жизни при РМЖ III стадии, а оптимальным

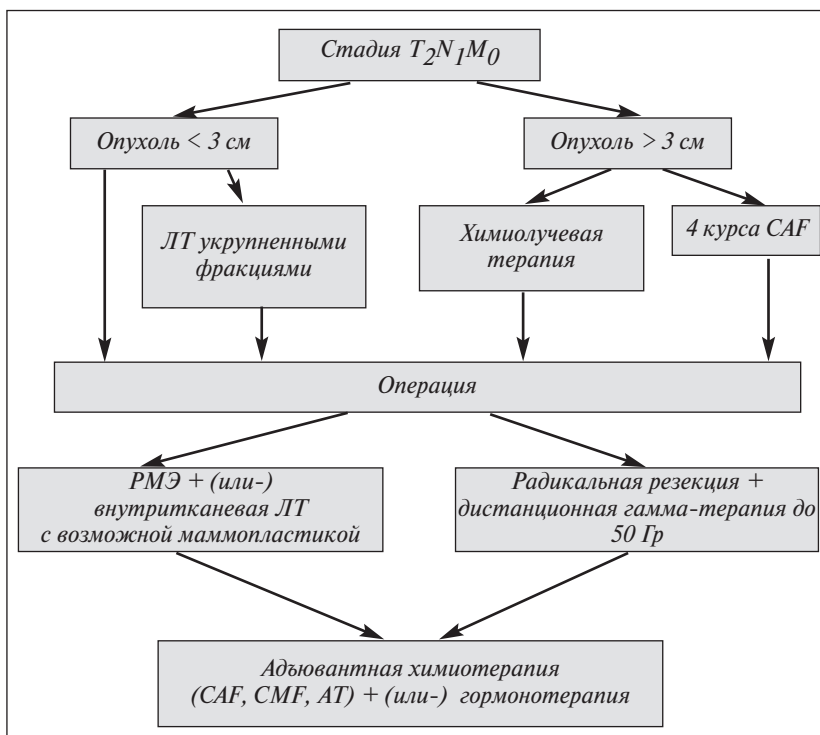


Схема 3. Алгоритм лечения РМЖ в стадии $T_2N_1M_0$

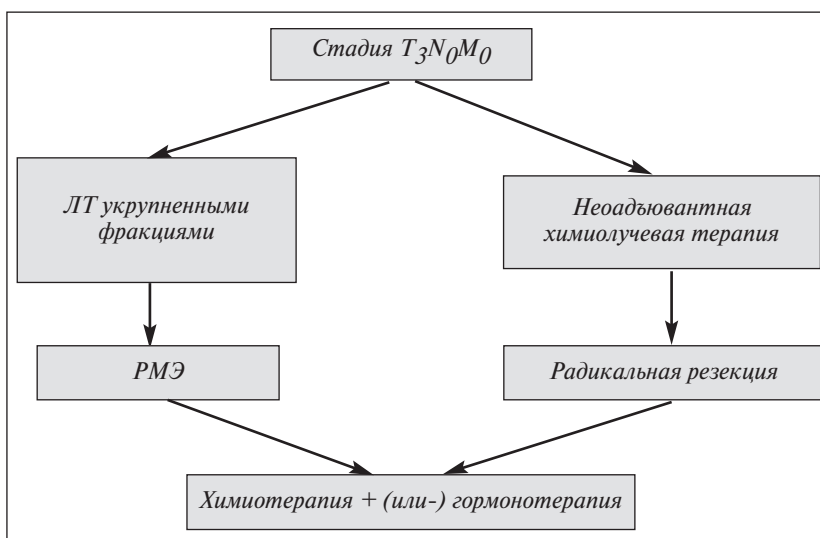


Схема 4. Алгоритм лечения РМЖ в стадии $T_3N_0M_0$

Таблица 1. *Распределение больных по стадиям РМЖ*

Стадия	Количество абс.	больных %
I	1968	27,8
II	3552	50,4
III	1326	18,9
IV	202	2,9
Итого	7048	100

Таблица 2. *Распределение больных по видам лечения*

Лечение	Количество абс.	больных %
Хирургическое	1268	17,9
Комбинированное	3370	47,8
Комплексное	1876	26,7
Консервативное	534	7,6
Итого	7048	100

Таблица 3. *Распределение больных по видам лечения, включающим операцию*

Лечение	Мастэктомия	РМЭ с сохранением большой грудной мышцы	РМЭ с сохранением обеих грудных мышц	Радикальная резекция	РМЭ по Холстеду	Всего больных
Хирургическое		967 (77,1)	301 (22,9)			1268 (17,9)
Комбинированное			1345 (39,9)	2025 (50,1)		3370 (47,8)
Комплексное	184 (9,8)		1473 (78,6)	205 (10,9)	14 (0,7)	1876 (26,7)
Итого	184 (2,8)	967 (14,7)	3119 (47,9)	2230 (34,2)	14 (0,3)	6514 (100)

Примечание. В скобках — %.

является многокомпонентный подход к лечению (химиолучевое лечение + операция + химиогормонотерапия).

Основным типом оперативного вмешательства при этой стадии болезни является РМЭ с сохранением обеих грудных мышц и возможной первичной (лучше — отсроченной) маммопластикой. Однако успехи неoadъювантного этапа делают возможным выполнение органосохраняющих вмешательств — таких, как радикальная резекция.

Адъювантная химиотерапия должна проводиться обязательно, при этом количество курсов — не менее 6. Вопрос об использовании гормонотерапии 1-й линии (тамоксифен) решается традиционно: при положительном рецепторном статусе опухоли у молодых

менструирующих женщин препарат назначают в стандартной дозировке не менее 5 лет после предварительной кастрации (оперативной, лекарственной или лучевой), у пожилых пациенток — без какого-либо воздействия на яичники или используют ингибиторы ароматазы — фемару [2,3].

Паллиативные хирургические вмешательства

У больных с местно-распространенным иноперабельным или метастатическим процессом по витальным показаниям (кровотечение или абсцедирование распадающейся опухоли) могут выполняться паллиативные оперативные вмешательства. Паллиативная операция у больной без отдаленных метастазов или при остающихся перспективах подавления диссеминированной болезни по возможности должна носить все признаки радикальной операции. Совершенно не исключено, что после проведения адъювантного лечения первая пациентка окажется радикально излеченной, а второй будут подарены годы жизни.

Представленные выше стандарты лечения при первичном РМЖ легли в основу лечения 7048 больных, находившихся в РОНЦ им. Н.Н. Бло-

хина РАМН и затем прослеженных в отдаленные сроки с 1994 по 2000 г. Распределение больных по стадиям процесса представлено в табл. 1.

Обращает на себя внимание преобладание больных в I и II стадиях заболевания (78,4%), что свидетельствует о несомненном повышении качества дооперационной диагностики. Это, по всей вероятности, связано с созданием Федерального и Московского маммологических центров.

Распределение больных по видам лечения представлено в табл. 2.

Высокая частота комбинированного (47,8%) и комплексного (26,7%) лечения указывает на широкое использование методов «консервативной хирургии», а также ЛТ и лекарственной терапии. Сокра-

шение применения чисто хирургического метода до 17,9% свидетельствует о качественном подходе к лечению больных, позволяющем шире и обоснованно использовать лучевые и лекарственные методы, а также хирургический метод при паллиативном лечении больных с различного рода осложнениями (изъязвления, распад, кровотечение и т.д.). Разработка чисто консервативных методов при распространенном опухолевом процессе и у пожилых пациентов с рядом сопутствующих заболеваний обеспечивает реальную помощь этой тяжелой группе онкологических больных.

Детальная характеристика хирургических видов лечения представлена в табл. 3.

Основным типом оперативных вмешательств в настоящее время является РМЭ с сохранением большой или обеих грудных мышц. В равной степени это относится и к комбинированному методу, при котором указанные операции выполняются почти у 2/3 (78,6%) больных. При комбинированном методе радикальные резекции составляют 50,1%, т.е. являются операцией выбора. Использование радикальной резекции в комплексном методе стало возможным только с появлением эффективных неоадьювантных методов (такое лечение проведено 205 больным).

Отдаленные результаты лечения (5-летняя общая и безрецидивная выживаемость) в зависимости от стадии болезни представлены в табл. 4.

Особый интерес представляют отдаленные результаты органосохраняющих оперативных вмешательств у больных в III стадии заболевания (табл. 5).

Повышение эффективности лучевой и лекарственной терапии позволяет существенно расширить возможности использования органосохраняющих операций не только при начальных стадиях РМЖ, но и при местно-распространенных $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ и $T_{0-3}N_{1-2}M_0$ стадиях.

При радикальной резекции общая 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно $92,8 \pm 2,8$ и $86,5 \pm 2,7\%$, при проведении РМЭ — $85,4 \pm 3,6$ и $81,3 \pm 4,0\%$ ($p > 0,05$). Безрецидивная выживаемость при 3- и 5-летнем сроке наблюдения при различном объеме оперативного вмешательства существенно не отличалась: при радикальной резекции — соответственно $77,3 \pm 3,2$ и $68,8 \pm 3,4\%$, при РМЭ — $73,9 \pm 4,6$ и $71,2 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$). Частота местного рецидивирования в группе больных после органосохраняющего лечения была несколько выше (4,0%), чем после РМЭ (2,0%). Наиболее часто местные рецидивы при органосохраняющих операциях наблюдались у больных в IIIa стадии, которым в неоадьювантном режиме была проведена только химиотерапия без ЛТ (1,8%), а также независимо от стадии процесса у больных с инфильтративным дольковым раком (1,3%). Невысокий процент местных рецидивов можно объяснить

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения

Стадия	5-летняя выживаемость общая	безрецидивная
I	89,1	80,9
II	90,3	78,9
III	65,9	40,5

Таблица 5. Распределение больных по методам лечения и объему оперативного вмешательства

Лечение	Радикальная резекция		РМЭ	
	абс.	%	абс.	%
Хирургическое	5	2,2	4	1,8
Комбинированное	24	10,6	63	28,6
Комплексное	198	87,2	153	69,6
Всего	227	100	220	100

обязательным проведением ЛТ после органосохраняющих операций. Частота отдаленного метастазирования такая же, как при органосохраняющих операциях.

Органосохраняющие операции при комплексном лечении больных РМЖ IIb и IIIa стадии можно считать альтернативным по отношению к РМЭ методом. При органосохраняющих операциях и РМЭ общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость не различается (общая соответственно $86,5 \pm 2,7$ и $81,3 \pm 4,0\%$, безрецидивная — $68,8 \pm 3,4$ и $71,2 \pm 4,7\%$; $p > 0,05$). Частота локальных рецидивов при органосохраняющем лечении достигает 4%, в группе РМЭ — 2%.

Особенно перспективна, с нашей точки зрения, консервативная терапия, если операция (даже в самом небольшом объеме) противопоказана по возрасту и в связи с сопутствующими заболеваниями или в случае нецелесообразности ее выполнения (вследствие распространенности опухолевого процесса). В этой ситуации наиболее целесообразно проведение ЛТ на фоне лекарственной терапии.

На 1-м этапе облучали молочную железу, подмышечные и над-подключичные лимфатические узлы на стороне поражения; РОД — по 2 Гр 5 раз в неделю. Молочную железу и подмышечную область облучали с 2 противоположных полей, над- и подключичную область — с 1 поля. Парастернальные лимфатические узлы включали в программу облучения при медиальных локализациях и местно-распространенной стадии заболевания. Суммарная общая доза на 1-м этапе составляла на молочную железу 40 Гр, на регионарные зоны — 36–40 Гр (в зависимости от выраженности кожной реакции на облучение).

Второй этап радикальной программы начинался через 3–4 нед. Доза на молочную железу составляла 30 Гр; к подмышечной области при наличии метастатических лимфатических узлов с поля умень-

шенного размера подвели 10—15 Гр; при наличии надключичных метастазов суммарную дозу увеличивали на 10 Гр, парастеральную область облучали до суммарной дозы 30 Гр. Суммарная доза на молочную железу за весь курс равнялась 70 Гр, на регионарные зоны — 40—50 Гр, на парастеральную — 30 Гр.

С 1-го дня лучевой терапии всем пациенткам назначали антиэстрогены (тамоксифен, зитазоний, нольвадекс) в суточной дозе 20 мг, а в последние годы — ингибиторы ароматазы (в частности, фемару). Отмена препарата была связана только с началом прогрессирования.

Данное лечение проведено в амбулаторных условиях 124 пациенткам в возрасте от 60 до 82 лет с различными стадиями первичного РМЖ, у которых соматическая патология являлась абсолютным противопоказанием к оперативному вмешательству или использованию неoadъювантной химиотерапии. Большинство больных были в возрасте 60—69 лет (46,8%) и 70—79 лет (47,9%), самой малочисленной была группа больных старше 80 лет (5,3%). На долю первично неоперабельных форм ($T_{3-4}N_{1-3}M_0$) РМЖ приходилось более половины наблюдений — 55,3%. Все больные с успехом закончили лечение и в последующем продолжали прием тамоксифена или фемару.

Оказалось, что как общая, так и безрецидивная выживаемость в возрастной группе старше 70 лет была ниже, чем у 60—69-летних. Безрецидивная выживаемость при 3- и 5-летнем периоде наблюдения у больных 60—69 лет составила соответственно $83,3 \pm 7,1$ и $81,5 \pm 7,3\%$, старше 70 лет — $81,4 \pm 6,9$ и $69,4 \pm 9,8\%$, а общая — $95,4 \pm 4,4$ и $90,3 \pm 5,2\%$ по сравнению с $86,7 \pm 7,6$ и $70,4 \pm 5,7\%$ в группе 70—79 лет.

Анализ продолжительности жизни при различном распространении опухолевого процесса продемонстрировал следующее: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость при локализованном РМЖ (стадия $T_{1-2}N_0M_0$) составила $83,3 \pm 15,2\%$ без достоверных различий в разных возрастных группах, а для стадии $T_{1-2}N_1M_0$ — соответственно $80,5 \pm 16,7$ и $77,6 \pm 9,0\%$. 5-летняя продолжительность жизни

при местно-распространенном раке (стадии $T_{1-2}N_{2-3}M_0$ и $T_{3-4}N_{0-3}M_0$) составила: общая — $70,4 \pm 13,5\%$, безрецидивная — $67,7 \pm 14,8\%$.

Более детальный анализ в зависимости от критерия N установил четкую закономерность снижения отдаленных результатов по мере увеличения поражения регионарных лимфатических узлов. Так, при цитологически подтвержденном отсутствии регионарных метастазов (Np) 5-летняя общая выживаемость достигала $92,8 \pm 6,8\%$, безрецидивная — $84,3 \pm 10,6\%$, тогда как при N2 (конгломерат аксиллярных лимфатических узлов) — соответственно $75,0 \pm 15,1$ и $68,8 \pm 15,2\%$ ($p < 0,05$).

Отдаленные результаты зависели от клинического эффекта. Наиболее высокая 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость отмечена у больных с полной регрессией — соответственно 82,2 и 72,3%; при частичном эффекте аналогичные показатели составили 80,6 и 70,6%, самыми низкими они были у больных со стабилизацией процесса: 69,5% — общая и 59,3% — безрецидивная выживаемость.

Радикальная ЛТ в комбинации с длительным приемом антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы позволяет добиться при ранних формах РМЖ 5-летней выживаемости в 83,3% случаев, при IIb стадии — в 80,5%, а при местно-распространенном процессе — 70,4%, что не отличалось достоверно от аналогичных показателей в группе оперированных больных (соответственно 87,4; 82,9 и 65,4%). Помимо этого, отметим, что консервативное лечение в амбулаторных условиях способствует более рациональному использованию коечного фонда и экономии денежных средств лечебными учреждениями.

Таким образом, использование органосохраняющих и модифицированных оперативных вмешательств в комбинации с лучевым и лекарственным лечением является альтернативным, а главное — эффективным методом лечения ранних форм РМЖ. Для больных, которым противопоказано оперативное вмешательство, методом выбора является консервативная лучевая и лекарственная терапия.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Андронов Н.С., Нечушкин М.И., Меленчук И.П. // Мед. радиол. — 1988. — №6. — С. 44—49.
- Артамонова Е.В. Иммунофенотипирование рака молочной железы. Иммунология гемопоза. — М., 2004. — С. 128—133.
- Блохин С.Н., Портной С.М., Лактионов К.П., Коптелева И.В. // I Международный симпозиум. «Пластическая и реконструктивная хирургия в онкологии». — М., 1997. — С. 135.
- Бурлаков А.С., Грошев И.А. // I Международный симпозиум «Пластическая и реконструктивная хирургия в онкологии». — М., 1997. — С. 153.
- Габуния З.Г. // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — 2002. — 41 с.
- Гарин А.М. Новое в терапии рака молочной железы /Под ред. проф. Н.И.Переводчиковой. — М., 1998. — С. 67—76.
- Давыдов М.И., Летягин В.П. Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. — М., 2003.
- Baltali E., Altundag M.K., Onat D.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with taxotere-fluorouracil (TEF) in local-regionally advanced breast cancer: a preliminary report // Tumori. — 2002. — Vol. 88. — N 6. — P. 474—477.
- Gradishar W.J., Loh K., Erban J. et al. Preliminary results from a phase II study of (Taxotere [T]) docetaxel as primary chemotherapy (PCT) followed by doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) in stage III breast cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 16. — P. 599.
- Hutcheon A.W., Heys S.D., Sarkar T.K. et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial // Breast cancer Res. Treat. — 2002. — Vol. 82. — Suppl 1. — Abstr. 11.
- Jackisch C., von Minckwitz G., Raab G. et al. Primary endpoint analysis of the Geparduo-study: preoperative chemotherapy (PCT) comparing dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination in operable breast cancer (T_{2-3}, N_{0-2}, M_0) // Breast Cancer Res. Treat. 2002. Vol. 76 Abstr. 152.
- Paciucci P.A., Raptis G., Bleiweiss I. et al. Neo-adjuvant therapy with dose-dense docetaxel plus short-term fligrastrim rescue for locally advanced breast cancer // Anticancer Drugs. — 2002. — Vol. 13, № 8. — P. 791—795.
- Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20, № 6. — P. 1456—1466.