

29. Mila-Santos A. Phase III trial of anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer // Eur. J. Cancer. — 2001; 37(Suppl. 5) 4:abstr. 11.
30. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun J. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group // J. Clin. Oncol. — 2000; 19:2596–2606.
31. Murad A., Guimaraes R., Arago B. et al. Gemcitabine and Paclitaxel as salvage therapy in metastatic breast cancer // JCO. — 2001; 24:264–269.
32. Nabholz J., Buzdar A., Pollack M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal woman: results of a North American Multicenter Randomized Trial // J. Clin. Oncol. — 2000; 18:3758–3776.
33. Nabholz Y., Falkson G., Campos D. et al. Doxorubicin and docetaxel is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer: a randomized phase III trial // 22 Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 1999; abstr. 330.
34. Nabholz Y., Paterson A., Dirix L. et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2001; 20: abstr. 83.
35. Norton L., Slamon D., Leyland-Jones B. et al. Overall survival advantage to herceptin in HER-2-overexpressing (HER-2+) metastatic breast cancer // Proc ASCO. — 1999; 18: abstr. 483.
36. Paridaens R., Dirix L., Beex J. et al. Exemestane (Aromasin) is active and well tolerated as first line hormonal therapy of metastatic breast cancer phase II trial // Proc ASCO. — 2000; 19: abstr. 316.
37. Paridaens R., Therasse L., Dirix L. et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients. A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group // Proc. ASCO. — 2004; 23: abstr. 515.
38. Peacock N., Bearden F., Schell M. et al. Phase II trials of gemcitabine plus trastuzumab in minimally pretreated HER2 overexpressing metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; 23(part 1):abstr. 704.
39. Reddy Y., Banker C., Lim D. et al. Response Rates similar for paclitaxel plus trastuzumab VS docetaxel plus trastuzumab in patients with metastatic breast cancer in community Setting // 21st S-Antonio Breast Cancer Symposium. — 2004; abstr. 3050,47–49.
40. Schaller G., Bangemann J., Weber A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in German multicenter phase II study of pre-treated metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; 23 (part 1): abstr. 717.
41. Seidman A. Gemcitabine in breast cancer // Oncology. — 2001; 15(2)(Suppl. 3) :7–47.
42. Zelinski C., Beslija Z., Mrcic-Krmpotic V. et al. Gemcitabine/epirubicin/paclitaxel (GET) as first line treatment in metastatic breast cancer: Demographics of randomized multicenter phase III trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) // Proc ASCO. — 2003; 22: abstr. 26.

ОПЫТ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Волченко, В.П. Летагин, Е.М. Погодина, А.Д. Зикиряходжаев, Г.В. Мартынова
РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

EXPERIENCE WITH ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A.A. Volchenko, V.P. Letyagin, Ye.M. Pogodina, A.D. Zikiryakhodzhayev, G.V. Martynova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The study has shown that organ-preserving surgery used in the complex treatment of locally advanced breast cancer of Stages IIa (T2-3N0-1M0) and IIb (T0-3N1-2M0) has a low (6.9%) rate of postoperative complications and does not worsen the early and long-term results of treatment (5-year total and relapse-free survival was 86.5±2.7 and 68.8±3.4%, respectively; which is to say that organ-preserving surgery used in the complex treatment of locally advanced cancer may be an alternative to radical mastectomy.

Более 100 лет обсуждается концепция радикализма в лечении рака молочной железы (РМЖ). Впервые об этом упоминает W. Halsted при описании в 1891 г. метода удаления молочной железы. Почти одновременно W. Meyer представил (1894 г.) свой опыт использования аналогичной операции. Так возникла классическая операция по Halsted — Meyer. Авторы считали, что РМЖ является локально-регионарным процессом, поэтому радикальное хирургическое вмешательство может способствовать удалению всех опухолевых клеток и излечению больного.

До недавнего времени радикальная мастэктомия по Halsted — Meyer оставалась единственным радикальным методом хирургического лечения больных РМЖ. В последние десятилетия в связи с пересмотром клинико-биологической концепции течения опухолевого процесса [5], со-

гласно которой РМЖ является системным заболеванием даже в начальных стадиях, в ведущих онкологических учреждениях стали применять выгодные в функциональном плане операции.

Еще в 1948 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант радикальной операции, предусматривавшей сохранение большой грудной мышцы. Модификация D. Patey постепенно приобрела огромную популярность за счет ее меньшей травматичности и лучших функциональных результатов и стала широко применяться для лечения ранних стадий РМЖ в качестве самостоятельного метода.

Продолжателем тенденции к сокращению объема оперативных вмешательств без нарушения онкологических принципов можно считать J. Madden. В 1973 г. он предложил удалять лимфатические узлы подмышечной и межпекторальной области в едином блоке с молочной железой, со-

храня обе грудные мышцы. Подобная операция позволяет наряду с соблюдением принципов радикальности и отсутствием статистически достоверных различий в отдаленных результатах лечения добиться высоких функциональных и эстетических показателей [2].

«Консервативная» хирургия РМЖ при начальных стадиях заболевания начала развиваться наиболее активно с середины 70-х годов прошлого столетия. В настоящее время существует множество вариантов объема оперативного вмешательства при органосохраняющем лечении больных РМЖ. Наиболее известные из них туморэктомия — локальное хирургическое иссечение опухоли, а также квадрантэктомия — удаление вместе с опухолью прилежащей нормальной ткани молочной железы как минимум в пределах 2–3 см от опухолевого узла.

Большинство выполняемых в РОНЦ им. Н.Н. Блохина органосохраняющих операций — радикальная резекция. За рубежом уже в 70-е годы стали разрабатываться критерии отбора больных для органосохраняющего лечения; рядом авторов [7, 9, 10] выдвинуты четкие противопоказания к проведению данного типа операций: центральная локализация опухоли и связь опухолевого узла с сосково-ареолярным комплексом, рентгенологические и гистологические признаки мультицентрического роста, прорастание опухоли в грудные мышцы, прогнозируемые неудовлетворительные косметические результаты при малом размере молочных желез. Во всех остальных случаях органосохраняющее оперативное вмешательство является вариантом выбора.

Многочисленные исследования при начальных стадиях РМЖ продемонстрировали не только отсутствие преимуществ мастэктомии перед органосохраняющими оперативными вмешательствами, но и показали, что различия в объеме удаляемых тканей незначительно влияют на прогноз заболевания: общая и безрецидивная выживаемость при органосохраняющем лечении не хуже, чем при радикальной мастэктомии [1, 4, 8]. Лучевая терапия молочной железы после органосохраняющей операции способствует уменьшению числа местных рецидивов, поэтому необходимость облучения не вызывает сомнения. Органосохраняющие операции выполняют в сочетании с пред- или послеоперационной лучевой терапией. Предоперационное облучение молочной железы и регионарных зон проводят в режиме классического фракционирования (в последнее время — с использованием средних и укрупненных фракций), а послеоперационное, как правило, методом классического фракционирования [3, 7].

В последние годы прогресс в лечении РМЖ связывают с широким использованием комплексного метода лечения, которое наряду с локальным

воздействием (хирургия, лучевая терапия) включает и общее — химио- и гормонотерапию.

РМЖ в любой стадии является системным заболеванием, сопровождающимся скрытой диссеминацией опухолевых клеток. Неоадьювантная химиотерапия первоначально применялась при местно-распространенных неоперабельных формах РМЖ, но по мере накопления и анализа клинических данных стала использоваться и при резектабельных формах заболевания как способ возможного увеличения количества органосохраняющих операций больным, которые первично являлись кандидатами для проведения мастэктомии. Основными целями неоадьювантной химиотерапии являются: снижение биологической активности опухоли, уменьшение объема первичной опухоли, а также размеров и количества пораженных лимфатических узлов, элиминация субклинических микрометастазов, возможность прогнозирования чувствительности опухоли к планируемой адьювантной химиотерапии в послеоперационном периоде, возможность проведения органосохраняющих оперативных вмешательств. Количество курсов лекарственной терапии в предоперационном периоде колеблется от 1 до 8 (чаще 1–3).

Целью неоадьювантной химиотерапии при местно-распространенном РМЖ прежде всего является обеспечение возможности выполнения радикальной операции и в некоторых случаях органосохраняющей [4, 6].

Повышение эффективности лучевой и лекарственной терапии позволяет существенно расширить возможности использования органосохраняющих операций не только при начальных, но и при местно-распространенных (T2–3N0–1M0, T1–3N1–2M0) стадиях РМЖ. Необходимо разработать клинические и морфологические критерии отбора больных РМЖ для органосохраняющего лечения, а также уточнить роль неоадьювантной терапии при указанном вмешательстве в случае местно-распространенного РМЖ.

В основу настоящего исследования положен анализ 447 наблюдений, касающихся больных РМЖ, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1986 по 2001 г. В плане комбинированного или комплексного лечения 227 больным (1-я группа — основная) выполнена органосохраняющая операция и 220 больным (2-я группа — контрольная) произведена мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы (по Пейти) или обеих грудных мышц (по Маддену).

До начала лечения диагноз подтвержден цитологическим исследованием тонкоигольного пункционного биоптата из первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Для определения распространенности опухолевого процесса выполняли маммографию, УЗИ мо-

лочной железы, печени и органов малого таза, радионуклидное исследование костей скелета, рентгенографию органов грудной клетки. Рецепторы стероидных гормонов определяли радиолигандным методом. При содержании рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в пределах 10 фмоль на 1 мг белка и более опухоль считалась рецепторположительной.

Морфологическое строение рака оценивали по Международной гистологической классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, 2003). Наиболее часто встречался инвазивный протоковый рак – у 320 (71,6 %), инвазивный дольковый рак обнаружен у 72 (16,1 %), комбинированные формы протокового и долькового рака – у 21 (4,7%) пациентки. Редкими формами были тубулярный (12) и медуллярный (13) рак. У 9 больных не удалось определить гистологическую форму из-за выраженного лечебного патоморфоза.

При всех стадиях заболевания преобладало комплексное лечение: при IIb стадии – у 261 (79,1%), при IIIa – у 90 (76,9%) пациенток, комбинированное лечение проведено соответственно 62 (18,8%) и 25 (21,4%) больным, хирургическое – 7 (2,1%) и 2 (1,7%).

Почти половине больных (227; 51,0%) выполнена органосохраняющая операция, 85 (19,0%) – радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы и 135 (30,0%) – радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц.

Независимо от объема оперативного вмешательства большинству больных, как при органосохраняющем лечении, так и при радикальной мастэктомии, проведено комплексное – соответственно в 198 (87,2%) и 153 (69,6%) случаях и комбинированное – в 24 (10,6%) и 63 (28,6%) случаях лечение. Только хирургическое вмешательство осуществлено у 5 (2,2%) больных 1-й и 4 (1,8%) – 2-й группы.

98 (22,0%) больным проводилась неоадьювантная терапия, 417 (93,3%) – адьювантное лечение. При радикальной мастэктомии преобладала химиотерапия – у 145 (65,9%) больных, а при органосохраняющем лечении для профилактики местных рецидивов химиотерапия применялась в комбинации с лучевой терапией у 178 (78,4%) пациенток; лучевая терапия в 1-й группе проведена 21 (9,3%), во 2-й – 9 (4,1%) больным; гормонотерапия – соответственно 11 (4,8%) и 19 (8,6%). При рецепторположительной опухоли и при сохранной менструальной функции применяли лапароскопическую овариэктомию по стандартной методике либо лучевое подавление функции яичников с последующим длительным приемом тамоксифена. У 5 (2,2%) пациенток 1-й и 10 (4,6%) больных 2-й группы дополнительное лечение не проводилось в связи с категорическим отказом больных.

По данным нашего исследования, объем оперативного вмешательства не влиял на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Так, при радикальной резекции общая 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно $92,8 \pm 2,8$ и $86,5 \pm 2,7\%$, при радикальной мастэктомии – $85,4 \pm 3,6$ и $81,3 \pm 4,0\%$ ($p > 0,05$), а безрецидивная – при радикальной резекции – $77,3 \pm 3,2$ и $68,8 \pm 3,4\%$, при радикальной мастэктомии – $73,9 \pm 4,6$ и $71,2 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$). Частота местного рецидивирования при органосохраняющем лечении была несколько выше (4,0%), чем после радикальной мастэктомии (2,0%). Невысокую частоту местных рецидивов можно объяснить обязательным проведением после органосохраняющих операций лучевой терапии. Наиболее часто местные рецидивы в 1-й группе наблюдались у больных РМЖ в IIIa стадии, которым в неоадьювантном режиме проводилась только химиотерапия без лучевого лечения, а также независимо от стадии процесса – у больных с инфильтративным дольковым раком. Частота отдаленного метастазирования при органосохраняющих операциях и радикальной мастэктомии существенно не различалась (10,5 и 11,2%).

Неоадьювантная терапия создает условия для проведения органосохраняющего лечения. Первично 98 больных не являлись кандидатами для органосохраняющего лечения: у 72 пациенток размер первичного опухолевого узла превышал 3 см, у 26 в подмышечной области определялись метастатически измененные лимфатические узлы, фиксированные друг с другом или с другими структурами. Неоадьювантное лечение у 9 из 37 больных с размером опухолевого узла более 5 см и у 12 из 35 с размером узла от 3 до 5 см привело к уменьшению опухоли на 2,3–3,3 см, а у 10 из 26 пациенток с конгломератом метастатически измененных подмышечных лимфатических узлов оно способствовало уменьшению размеров опухолевого конгломерата и появлению его подвижности. В результате неоадьювантной терапии у 31 (31,6%) из 98 больных удалось выполнить органосохраняющую операцию (за счет уменьшения размеров первичного опухолевого узла, более четкого ограничения его от окружающей ткани, регрессии опухолевого поражения подмышечных лимфатических узлов).

Проведенное нами исследование показало, что органосохраняющие оперативные вмешательства при комплексном лечении больных местнораспространенным РМЖ IIb (T2–3N0–1M0) и IIIa стадии (T0–3N1–2M0) характеризуются невысокой (6,9%) частотой послеоперационных осложнений и не ухудшают непосредственные и отдаленные результаты лечения (5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила $86,5 \pm 2,7$ и $68,8 \pm 3,4\%$), что позволяет использовать их как альтернативу радикальной мастэктомии в комплексном лечении больных местнораспространенным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Высоцкая И.В. Лечение рака молочной железы 0–II стадий: Автореф... докт. мед. наук. – М., 1999. – С. 31–35.
2. Летагин В.П. Лечение первичного рака молочной железы // Тер. арх. – 1992. – № 10. – С. 33–37.
3. Летагин В.П., Голдобенко Г.В. Эффективность комбинированного и комплексного методов лечения первичного рака молочной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 1994. – № 6. – С. 31–33.
4. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). – 2001. – С. 160–162.
5. Fisher B. Biological and considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer // Cancer. – 1977. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 574–587.
6. Fisher B., Brown A., Mamouns E. et al. Effect of preoperative therapy for primary breast cancer (B C) on loco-regional disease, disease-free survival (DFS) and Survival (S): Results from NSABP B-18. Proc Annual Meeting Soc // Oncol. – 1997; 16:127 (abstr 449).
7. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2002; 347 (16): 1233–1241.
8. Pierquin B., Raynal M., Otmezguine Y. et al. Le traitement conservateur des cancers du Sein. Results a 10 ans // Prese. Med. – 2001. – Vol. 15, № 8. – P. 375–377.
9. Robinson B.R. Current trends in the management of breast cancer // Irish Coll. Phys. Surg. – 1997. – Vol. 16, № 1. – P. 5–6, 8–9.
10. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer // Current perspectives in breast cancer. – New Delhi, 1998. – P. 164–170.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Ф. Орел

РОИЦ им.Н.Н.Блохина РАМН

CHEMOTHERAPY FOR DISSEMINATED BREAST CANCER: STATE-OF-THE-ART

N.F. Orel

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The potentialities of chemotherapy for disseminated breast cancer have recently increased. Currently available cytostatics (taxanes, navelbin, gemcitabine, capecitabine, trastuzumab) are effective in almost 70% of patients with a survival of 2-4 years; 15% survive 5 years; median survival is 2.5 years (2 years in the presence of visceral metastases or longer with bone metastases). Chemotherapy is the only treatment option in hormone therapy-resistant and HER-negative patients with metastatic breast cancer. The more novel chemicals emerge in clinical practice, the more difficult it is to choose an individual treatment regimen for the patient and there are new problems whose solution calls for large clinical trials. Individual selection of a treatment option for the depends on clinical and laboratory parameters, such as hormonal receptor state, HER-2 receptor state, disease-free interval, number and site of metastases, status before treatment, and involvement of vital organs.

Thus, chemotherapy for metastatic breast cancer envisages the maximum individualization of treatment and improvement of quality of life due to reasonable use of available chemical agents.

За последние годы существенно повысились возможности химиотерапии больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ). При использовании современных цитостатиков (таксаны, навельбин, гемцитабин, капецитабин, трастузумаб) эффект удается получить почти у 70% больных при выживаемости от 2 до 4 лет; 15% больных выживают 5 лет; медиана выживаемости составляет 2,5 года (2 года – при висцеральных метастазах, дольше – при костных) [2, 3].

Выбор индивидуального для больного варианта лечения зависит от клинических и лабораторных критериев – таких, как гормональный рецепторный статус (ГР), статус HER-2-рецепторов, интервал времени без признаков заболевания, число

и локализация метастазов, статус до лечения, вовлечение в процесс жизненно важных органов.

Для больных метастатическим РМЖ (МРМЖ), резистентных к гормонотерапии и HER-отрицательных, химиотерапия является единственным лечебным подходом. Чем больше появляется в клинической практике новых химиопрепаратов, тем сложнее становится выбор индивидуальной схемы лечения для больного и возникают новые проблемы, для решения которых необходимы большие клинические исследования.

Кроме принципиально новых групп препаратов (антрациклины, таксаны, таргетные препараты), появились новые средства в уже известных группах – среди алкилирующих препаратов (про-