

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАННИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.С. Пирогова, В.П. Летягин, С.Б. Петерсон

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

CONSERVATIVE SURGERY IN THE COMPLEX TREATMENT FOR EARLY BREAST CANCER

M.S. Pirogova, V.P. Letyagin, S.B. Peterson

State Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

State Education Institution Post-Graduate Education of Russian State Medical University of Russian Public Health, Moscow

Particularities of various types of breast-conserving surgery in the framework of complex treatment of early breast cancer are discussed. Combined modality (breast-conserving surgery combined with radiotherapy) is preferred: it makes possible to reach favorable long-term results. Implementation of this approach allows most patients to rehabilitate in short period of time and to return to adequate life style.

Хирургическое лечение опухоли молочной железы предпринималось еще в древности. Несколько тысяч лет до нашей эры в папирусе Эвина Смита было представлено 8 наблюдений опухолей и язв молочной железы, которые рекомендуются местно прижигать раскаленным металлическим наконечником. Полное удаление молочной железы впервые было описано Цельзием в конце I в. до н. э., а врач из Александрии Леонидес советовал заканчивать операцию прижиганием ложа опухоли раскаленным железом. Первым, наряду с удалением молочной железы, стал удалять подмышечные лимфатические узлы (ЛУ) Маркус Аурелиус Северинус (1580—1656). Ли Дран (1757) указывал на способность рака молочной железы (РМЖ) распространяться по лимфатическим путям. Однако только Ч. Мур в 1867 г. на заседании Королевского медицинского и хирургического общества в Лондоне впервые четко сформулировал положения, которые могли бы обеспечить радикальность хирургического лечения РМЖ — одномоментное удаление всей молочной железы и подмышечных ЛУ. При этом он отметил пагубность попытки сохранения измененной кожи и необходимость избегать нарушения целостности опухоли или ее обнажения. Постепенно эти идеи получили распространение, была улучшена методика удаления подмышечных ЛУ. Дальнейшее развитие хирургии РМЖ привело к разработке методов радикальной мастэктомии по Холстеду—Майеру (1891—1894) и модифицированной радикальной мастэктомии по Пэйти (1948) [1].

Исторический путь, пройденный хирургией молочной железы, завершился появлением консервативных типов оперативных вмешательств, таких как квадрантэктомия, лампэктомия и туморэктомия, широко применяемых в последние годы [2].

Совершенствование диагностических методов, осуществление скрининговых программ

и ориентация населения привели в последние годы к увеличению процента больных ранними формами РМЖ. В связи с этим на повестку дня встал вопрос об объеме лимфодиссекции. В последнее время все более широко используется методика исследования сигнальных (или «сторожевых») ЛУ. Сигнальный, или «сторожевой», ЛУ — это барьер, который первым поражается при локорегионарном прогрессировании. Стандартное исследование обычно включает в себя контрастирование и введение радиоизотопного препарата. Чувствительность метода — 93—95%, специфичность — 100%. Применение только контрастирования выявляет ЛУ в 59—75% случаев, радионуклеидное исследование — в 98,7%. В случае отсутствия поражения сигнального ЛУ при раннем раке лимфодиссекция I—III уровня считается процедурой выбора. При поражении «сторожевого» ЛУ вопрос о лимфодиссекции не стоит.

Наиболее часто сохраняемые оперативные вмешательства используются при хирургическом лечении ранних форм РМЖ.

Тем не менее существует ряд клинических ситуаций, когда их выполнение становится по тем или иным причинам невозможным. К ним относят:

- центральную локализацию опухоли;
- принадлежность к мужскому полу;
- беременность;
- мультицентрический рост;
- визуализацию рассеянных кальцификатов на маммограмме, подозрительных на рак;
- облучение молочной железы или грудной стенки в анамнезе, когда невозможно повторное облучение;
- наличие 2 опухолей, требующих отдельных разрезов;
- развитие системных заболеваний соединительной ткани с поражением кожи (склеродермия, системная красная волчанка);

- наличие опухолей диаметром > 5 см при небольшой молочной железе — в этом случае вероятен выраженный косметический дефект.

Во всех остальных случаях, без сомнения, подобный тип хирургических вмешательств является предпочтительным, поскольку несет в себе большой «косметический» заряд, способствующий скорейшей социально-психической реабилитации.

Однако решение вопроса контроля локальных рецидивов невозможно без проведения послеоперационного облучения.

Лучевая терапия (ЛТ) при РМЖ чрезвычайно важна. Этот способ лечения может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методиками.

В комбинации с оперативным вмешательством (до него) ЛТ позволяет проводить операцию в более оптимальных условиях за счет гибели большинства опухолевых клеток и резкой девитализации оставшихся. Адьювантное облучение после сохраненных операций является наиболее частым. В зону лучевого воздействия включаются молочная железа и ложе опухоли. Разовая доза равняется 2 Гр, проводится 5 раз в неделю до суммарной дозы 50 Гр. При наличии метастазов в регионарных ЛУ они также включаются в зону облучения. Регионарные зоны облучают до суммарной дозы 45 Гр [2].

Применение только локальных методов лечения (хирургическое, лучевое) в определенных клинических ситуациях бывает недостаточным. У части больных необходимо использовать и системные варианты терапии. Рекомендации по применению адьювантной химиотерапии (ХТ) на ранних стадиях РМЖ стали появляться в основном в конце 80-х годов. За последние 15 лет в рандомизированных исследованиях было показано, что проведение ХТ может повысить выживаемость и у больных без поражения регионарных ЛУ [3].

На основании разработанных критериев определены следующие алгоритмы проведения послеоперационной терапии.

- Лечебная группа с низким риском не требует системного лечения. Терапией выбора может служить применение тамоксифена или ингибиторов ароматазы при положительных рецепторах.
- Ведущая роль в терапии группы умеренно-риска отводится тамоксифену.
- Для больных с высоким риском обязательным является проведение ХТ + гормонотерапии (ГТ), причем вне зависимости от рецепторного статуса (постменопауза, престарелый возраст) [2].

По материалам РОНЦ им. Н.Н. Блохина, за десятилетний период наблюдалось 920 больных ранними формами РМЖ, из них у 53 пациентов отмечена преинвазивная форма процесса.

Преинвазивный РМЖ считается начальным раком, вероятность развития которого, по данным разных авторов, колеблется в пределах 15—25% [4].

За последние годы активный скрининг с помощью маммографического исследования привел к увеличению частоты выявляемости этой патологии на 4—6%. Характерными рентгенологическими критериями протокового преинвазивного рака большинство авторов считают определяемые на маммограммах микрокальцинаты (60—87%), а присутствующая на рентгенологических снимках тень уплотнения в 50% случаев соответствует дольковому неинвазивному раку [5].

В разных возрастных группах эта патология встречается с различной степенью вероятности. Так, у женщин моложе 40 лет преинвазивный рак диагностируется в 5% случаев РМЖ, а в возрасте 40—55 лет — до 37%. По данным одних авторов, средний возраст пациенток с раком *in situ* составляет 53 года, по сведениям других — не превышает 44,3 года [6].

Тактические подходы к лечению преинвазивного РМЖ можно свести к нескольким направлениям, роль и место которых до настоящего времени широко обсуждаются во всем мире.

- Хирургическое лечение:
 - ограниченная или секторальная резекция;
 - необходимость выполнения лимфаденэктомии, избирательная или тотальная лимфаденэктомия;
 - мастэктомия с выполнением реконструктивной операции.
- Применение ЛТ:
 - немедленная или отсроченная ЛТ;
 - облучение всей молочной железы и целесообразность проведения ЛТ на регионарные зоны.
- Консервативное лечение

Лечение преинвазивного РМЖ может иметь некоторые нюансы, зависящие от морфологических данных (дольковый *in situ* или внутрипротоковый неинвазивный рак).

1. Дольковый рак *in situ*

Это рак с вовлечением в процесс внутридольковых млечных ходов [7]. Многие считают его предраковым состоянием, а не раком [2].

Данный тип часто встречается в возрастной группе 44—47 лет, а преимущественной его локализацией считается левая молочная железа.

Обычно диагноз долькового рака *in situ* ставится при оперативных вмешательствах по поводу доброкачественных заболеваний либо является случайной находкой [8].

Характерная особенность дольковой преинвазивной карциномы — высокая частота мультицентричности [4].

Клиническое течение этого процесса отличается относительной благоприятностью. Частота

появления на фоне долькового преинвазивного рака инвазивного РМЖ, по данным разных авторов, колеблется от 5,3 до 25% [9].

Тактические подходы к лечению долькового рака *in situ* достаточно многообразны и до сих пор широко обсуждаются.

Одним из вариантов хирургического лечения при наличии микрофокусов долькового рака *in situ* является оперативное вмешательство в объеме секторальной резекции с последующим клиническим и рентгенологическим контролем. При малом раке (опухолевый узел диаметром < 5 мм) показана широкая секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией или без нее [10]. При обнаружении мультицентричного роста рекомендуется выполнение простой или радикальной мастэктомии с последующей реконструкцией молочной железы или без таковой [11]. Разработка лечебной тактики должна учитывать факторы риска и психологический статус больной, степень ее желания сохранить молочную железу. Авторы рекомендуют дополнить сохранное оперативное вмешательство подмышечной лимфаденэктомией и биопсией противоположной молочной железы [2]. Вероятность возникновения послеоперационных осложнений после лимфодиссекции, как и решение вопроса об ее уровне, можно оценить после выполнения биопсии сигнальных ЛУ.

М.С. Dias Nils и соавт. изучили результаты экономных оперативных вмешательств, проведенных 26 из 63 больных дольковым раком *in situ*. Из них только у одной больной развился рак в этой же молочной железе, рак второй железы не выявлен. Авторы приходят к выводу о целесообразности выполнения экономных оперативных вмешательств в аналогичных ситуациях [2].

В пользу комбинированного варианта лечения высказываются и R.F. Phipps и соавт., считающих, что с учетом менее агрессивного (по сравнению с протоковым) течения долькового рака *in situ* и гормональной зависимости последнего применение комбинации широкой секторальной резекции с последующей ГТ тамоксифеном и тщательным мониторингом является наиболее адекватной схемой лечения этой категории больных [2].

К аналогичным выводам пришли J.L. Connolly и соавт. [12].

Приведенные P. Varillari и соавт. результаты комбинированного лечения данной патологии, включающего широкую секторальную резекцию с последующим проведением ЛТ, позволившей добиться 100% общей выживаемости, свидетельствуют в пользу данного варианта лечебной тактики [13].

2. Внутрипротоковый неинвазивный рак

По данным S. Swain и соавт., частота случаев внутрипротокового неинвазивного рака составля-

ет от 5 до 8%, а по данным В. Giard и соавт. — от 2 до 11% среди всех злокачественных новообразований молочных желез. Средний возраст больных, страдающих этой патологией, — 51—59 лет, т.е. несколько больше, чем при дольковом раке *in situ*. В последнее время наметилась тенденция увеличения выявляемости протокового рака *in situ* в связи с использованием активного маммографического скрининга. Наиболее распространенные рентгенологические характеристики протокового преинвазивного рака — скопление микрокальцинатов (75%) либо наличие небольших участков уплотнения с деформированной структурой (25%) [2].

Так же как и дольковая преинвазивная карцинома, протоковый рак *in situ* редко встречается у мужчин.

Протоковая карцинома *in situ* представляет собой рак протоков, инвазирующий окружающую строму и характеризующийся 5 типами роста: солидный, папиллярный, угревидный, криброзный и камедокарцинома [2].

Наиболее неблагоприятным течением отличается камедокарцинома, в силу своей агрессивности имеющая более высокую степень микроинвазии [2].

При разработке лечебной тактики в отношении данной патологии, без сомнения, необходимо учитывать все своеобразные проявления этой формы РМЖ.

В ряде работ в наиболее унифицированном виде разработаны подходы к хирургическому и комбинированному лечению протокового рака *in situ* [2, 14—16].

- Широкое иссечение рекомендуется при одиночных непальпируемых поражениях, отсутствии данных, указывающих на угревидный тип рака, наличии высокой клеточной дифференцировки, отсутствии опухолевых клеток по краю резекции и маммографическом подтверждении всех удаленных микрокальцинатов с последующим динамическим наблюдением за больной.

- Широкое иссечение + ЛТ (от РОД 2 Гр до СОД 50 Гр с двух тангенциальных полей) применимо при одиночных поражениях большого размера — до 4 мм, отсутствии мультицентричности роста и признаков рака Педжета, отсутствии элементов опухоли по краю резекции, маммографическом подтверждении отсутствия микрокальцинатов и возможности дальнейшего динамического контроля.

- Мастэктомия при протоковом неинвазивном раке является операцией выбора и не должна включать удаление аксиллярных ЛУ. Мастэктомия выполняется при размерах поражения > 5 мм, в случае наличия диффузных микрокальцинатов, при мультицентричном росте, наличии элементов рака Педжета, повторной операции в связи с гис-

тологическим выявлением опухоли по краю резекции или отказе больной от проведения ЛТ. Кроме того, назначение мастэктомии целесообразно при угревидном или низкодифференцированном раке.

Аналогичных принципов лечебной тактики придерживается М. Maggou и соавт.: они рекомендуют использовать только одну эксцизионную биопсию у пациенток с преинвазивным протоковым раком при отказе от другой тактики лечения и поражении < 1 см. При большем объеме первичного очага в комбинацию с секторальной резекцией лучше добавлять ЛТ. Частота местных рецидивов, по данным авторов, колеблется от 2 до 10% [2].

T.S. Fentiman и соавт. не только рекомендуют включать ЛТ в комбинированный вариант лечения (не позднее 8 нед после оперативного вмешательства в объеме секторальной резекции), но также утверждают, что частота рецидива заболевания при этом снижается до 5% [2].

Схожие результаты получили J.L. Connolly и соавт. [12].

E.R. Fisher и соавт. считают оправданным и предпочтительным применение сохранных операций, несмотря на возможность развития многоочагового характера опухоли. По мнению авторов, все очаги располагаются вблизи основного, и проведение послеоперационной ЛТ дополняет эффект операционного этапа. Аналогичной точки зрения на проблему придерживается М. Trojani [2].

Активно обсуждаются вопросы о необходимости выполнения лимфаденэктомии и уровне удаления ЛУ. Например, G.F. Schwartz и соавт. [15] показали, что в 25% случаев при преинвазивном раке присутствуют метастазы в подмышечных ЛУ. В связи с этим выполнение лимфаденэктомии целесообразно во всех отношениях. Схожие данные получены в исследованиях M.J. Silverstein и соавт. [16] и А. Груевой и соавт. [17].

Как отмечалось выше, в программах лечения ранних форм РМЖ лидирующие позиции занимают органосохраняющие операции. Подобный тип хирургических вмешательств, дополняемый проведением ЛТ, позволяет добиться высоких отдаленных результатов. По данным В.П. Летагина [7], среди 337 больных I—IIA стадией РМЖ, одинаковые 5-летние результаты выживаемости получены

в группах пациентов, которым выполнялись операция Холстеда ($n=100$, 84,4%), модифицированная радикальная мастэктомия Пэйти ($n=139$, 90,6%) и радикальная резекция с последующей ЛТ по показаниям ($n=98$, 82,4%).

Комбинированное лечение 38 больных I—II стадией РМЖ с использованием крупнофракционного облучения с последующей радикальной резекцией позволило В.П. Харченко и соавт. [18] получить следующие результаты: все больные живы на протяжении 58 мес, рецидивов и метастазов в регионарных зонах не отмечено, у 2 пациентов через 11 и 14 мес после окончания лечения выявлены метастазы в костях скелета; у 95% больных признаки возврата заболевания отсутствуют. Авторы отмечают у большинства пациентов удовлетворительные функциональный, косметический и психологический эффекты.

Возникновение рецидивов после органосохраняющих вмешательств без применения локального воздействия наблюдается у 43% больных [14]. При проведении дополнительной адьювантной ЛТ число местных рецидивов снижается до 12%, а по данным других авторов — до 10%.

Появление поздних местных рецидивов J.M. Kurtz и соавт. [19] связывают именно с назначением неадекватной методики облучения.

Необходимость осуществления послеоперационного облучения подчеркивают O. Boudouris и соавт., а также ряд других зарубежных и отечественных авторов. По представленным данным, около 26% местных рецидивов локализируются вблизи ложа опухоли. При отказе от облучения после экономной операции рецидив РМЖ возникает в 15—40% случаев. Также увеличилась продолжительность жизни пациенток, получавших ЛТ, по сравнению с необлученными больными, что и продемонстрировали в своей работе J. Marinello и соавт. [2].

Таким образом, комбинированный вариант (сохранная операция + ЛТ) лечения больных ранними формами РМЖ, несомненно, является предпочтительным. Использование его при равной результативности сохранения молочной железы позволяет большинству пациенток наиболее полноценно реабилитироваться и в более короткие сроки вернуться к полноценной жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиквадзе В.Д. Хирургия рака молочной железы. В сб.: Клиническая маммология. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. Вып. 1. М.; 2005.
2. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Абашиян С.Ю. и др. Лечение ранних форм рака молочной железы. М.; 2000.
3. Baillet F. Conservative treatment of breast cancer. *Path Biol* 1994;42(10):961—2.
4. Steward H.J., Forrest A. et al. Randomized comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:297—9.
5. Дасенко В.С. Эволюция методик предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы. *Вопр Онкол* 1990;36(12):1448—54.
6. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы. М.: РАМН; 2005.
7. Летагин В.П. Первичный рак молочной железы. М.; 1996.
8. Barrie R.C., Mary A.E. Breast disease. USA; 1995.
9. Волчков А.В., Третьяков И.В., Шевченко И.Г. и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Актуальные проблемы профилактики

и лечения рака молочной железы: Тезисы симпозиума. Орел, 9—10 июня, 1993 г. Орл обл онкол диспансер. СПб., 1993. с. 23—4.

10. Gonzales B.M., Lopes-Maniz J.T., Battel F.J. et al. Estado actual de los tratamientos locoregionales en el cancer de mama en estadios precoces. *Oncologia* 1991;14(1):11—2, 17—8, 21—2.

11. Villeirs G. et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS): Correlation between mammological differentiation. *Abstr 10th European congress of Radiology, Vienna, Austria. March 2—7, 1997. Amsterdam, 1997. p. 2—29.*

12. Connolly J.L., Rocht A., Boyages J. et al. In situ carcinoma of the breast. *Annu Rev Med.* 1989;40:173—80.

13. Barillari P., Leuzzi R., Nardi M. et al.

Resultati della chirurgia conservativa net carcinoma mammario T1. *Nostra esperieza su 66. Casi trattati. Minerva chir* 1994;49(11):1083—8.

14. Fisher E.R., Leeming R., Anderson S. et al. Conservative management of intraductal carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 1991;47:139—47.

15. Schwartz G.F., Finkel G.C., Garcia J.C., Patchefsky A.S. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;70(10):2468—74.

16. Silverstein M.J., Waisman J.R., Gamagami P. et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66(1):102—8.

17. Груева А., Тодоров В., Гаврилов И. и др. Выживаемость больных внутрипротоковым раком молочной железы. Влияние микроинвазии на метастазирование в подмышечных лимфоузлах. *Онкология* 1993;30(Suppl 1):122—3.

18. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Чхиквадзе В.Д. и др. Варианты органосохранного лечения рака молочной железы I стадии. Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы. Тезисы симпозиума. Орел, 9—10 июня, 1993 г. Орл обл онкол диспансер. СПб., 1993. с. 115—6.

19. Kurtz J.M., Spitalier J.M., Amalric R. et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(1):87.

ВЛИЯНИЕ ЛИМФОКИНОВ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Т. Алимходжаева

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

EFFECT OF LYMPHOKINES ON DRUG RESISTANCE OF BREAST TUMOR

L.T. Alimkhodzhaeva

Republican Cancer Research Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The paper considers the effect of cytokines isolated from autologous peripheral lymphocytes on the kinetics of breast cancer, which is exhibited by induced apoptosis and inhibited proliferation. The effect achieved leads to the conclusion that the isolated cytokines have antitumor action.

В настоящее время лечение онкологических больных неразрывно связано с хирургическим вмешательством в комплексе с химиолучевой терапией. К сожалению, применение любых цитотоксических препаратов — синтетических, полусинтетических, природных — нередко ограничено из-за их высокой токсичности и недостаточной избирательности. В связи с этим проблема поиска дополнительных методов лечения, способных подавить рост и распространение злокачественных опухолей, устранить последствия традиционной полихимиотерапии, достичь у больного состояния стабильной и, по возможности, максимально длительной ремиссии, чрезвычайно актуальна. При этом поиск лекарственных средств должен быть направлен не только на уничтожение популяции опухолевых клеток, но и на восстановление противоопухолевой резистентности организма [1—3]. Именно поэтому внимание исследователей все больше привлекает перспектива применения в схеме лечения онкологических больных естественных цитокинов, в частности препаратов интерферона (ИФН). Установленное антиканцерогенное действие ИФН положило начало изучению его участия в формировании противоопухолевой резистентно-

сти организма [4, 5]. Современные данные о роли ИФН в канцерогенезе не исключают, что ингибирующее действие этого цитокина на этапе инициации опухолевого процесса обусловлено его участием в регуляции экспрессии онкогенов и других участков генома, ответственных за злокачественную трансформацию клеток. В исследованиях показано, что ИФН не только тормозит формирование трансформированного фенотипа клеток, индуцированного онкогенами *ras*, *mos* и некоторыми другими, но и способствует его реверсии к нормальному фенотипу. На этапе прогрессирования злокачественного роста более важную роль играют, по-видимому, такие эффекты ИФН, которые вносят свой вклад в процесс формирования противоопухолевой резистентности организма [6].

Несмотря на впечатляющие положительные результаты при лечении онкологических больных ИФН, их использование лимитировано из-за высокой стоимости и большого числа осложнений, развивающихся при длительном применении [7].

Наряду с этим известны сообщения, свидетельствующие о возможном использовании для восстановления противоопухолевой резистентности и повышения эффективности лечения онколо-