

© В. П. Летягин, 2002
УДК 618.19-006.6-089

В. П. Летягин

ОРГАНСОХРАНЯЮЩАЯ ХИРУРГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. В мире ежегодно регистрируется более 570 000 новых случаев заболевания данной патологией. В Европейском Союзе диагностируется 250 000 новых случаев рака молочной железы, и 60 000 больных умирают от этого заболевания. В России в 1999 г. зарегистрировано 44 522 случая (заболеваемость составила 44,5 на 100 тыс. населения), и умерли 21 485 больных (смертность составила 21,4 на 100 тыс. населения) [5].

Различия в течении заболевания у разных пациентов обусловлены биологическими особенностями опухолей. Это общее представление включает в себя многие параметры, в том числе скорость роста, способность опухоли к метастазированию, особенности метастазирования, гормоночувствительность, химиорезистентность и др. Поэтому определение прогноза заболевания предполагает, по существу, идентификацию маркеров, которые в той или иной степени связаны с перечисленными биологическими особенностями опухоли и позволяют прогнозировать развитие «естественной истории», подбирать оптимальную лечебную тактику и предсказывать ее эффективность.

Ниже мы приводим наиболее значимые известные прогностические параметры для больных раком молочной железы:

Размер опухоли

Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах

Гистологическая степень злокачественности

Уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона)

Маркеры активности синтеза ДНК:

индекс метки

фракция S-фазы

активность тимидин-киназы

Ki-67

Пloidность или индекс ДНК

Рецепторы факторов роста или регуляторов роста, (включая онкогены):

рецепторы эпидермального фактора роста (EGF-B.)

HER2/neu

рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF-R)

рецепторы к соматостатину

Опухолесупрессорные гены:

P53

Nm23

V.P.Letyagin

BREAST PRESERVATION SURGERY IN BREAST CANCER

Institute of Clinical Oncology

Breast cancer is the commonest female malignancy. More than 570,000 new breast cancer cases are recorded worldwide annually. In the European Union 250,000 new cases are detected and 60,000 women die from breast cancer every year. In Russia 44,552 breast cancer cases were registered (incidence 44.5 per 100,000 population) and 21,485 patients died (death rate 21.4 per 100,000 population) in 1999 [5].

Individual specificity of disease course in different patients is determined by tumor biological characteristics. This general notion consists of many parameters including tumor growth rate and metastatic potential, specific features of metastasis, tumor sensitivity to hormones, chemoresistance, etc. Therefore, prediction of disease course means, in fact, identification of markers more or less related to the above-mentioned biological characteristics of the tumor and allowing prognosis of disease natural course, finding optimal treatment policy and prediction of its efficacy. Below there are most significant prognostic parameters for breast cancer:

Tumor size

Regional lymph node metastases

Histopathological grade

Steroid hormone (estrogen and progesterone) receptor level

DNA synthesis activity markers:

cell-labeling index

S-phase fraction

thymidine kinase activity

Ki-67

DNA ploidy or index

Growth factor or regulator receptors including oncogenes:

epidermal growth factor (EGF-B) receptor

HER2/neu

insulin-like growth factor receptor (IGF-R)

somatostatin receptors

Tumor suppressor genes:

P53

Nm23

Others:

heat-shock protein (hsp27)

pS2

haptoglobin-bound protein

transforming growth factor-alpha (TGF- α)

cathepsin D

Другие параметры:

heat-shock protein (hsp27)
 pS2
 протеин, связанный с гаптоглобином
 трансформирующий фактор роста-альфа (TGF- α)
 катепсин D
 активаторы урокиназы-плазминогена
 способность к колониеобразованию *in vitro*
 концентрация в тканях ферритина
 экспрессия рецепторов ламинина
 белок, связывающий циклическую АМФ
 NRCR11 [3, 4, 11]

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

Наряду с традиционным особое место отводится иммуноморфологическому стадированию рака молочной железы.

В основе метода иммунодиагностики метастазов лежит специфика экспрессии ряда генов, присущая только эпителиальным клеткам. Продуктами этих генов являются цитокератины, Egp34, HMFG-1, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и другие белки, которые могут быть обнаружены с помощью моноклональных антител (МКА). Экспрессия эпителиальных генов может быть установлена также на уровне мРНК методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Чувствительность иммуноморфологических методов с использованием МКА и чувствительность ПЦР примерно одинаковы. Эти методы позволяют обнаружить одну опухолевую эпителиальную клетку среди миллиона гемопоэтических клеток, что является значительно более точным в сравнении с морфологическими методами.

Наиболее показательными маркерами, подтверждающими наличие метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата при раке молочной железы, являются CAM5.2, ИКО-25, HEA-125.

В большинстве случаев метастатические клетки в пораженных лимфоузлах коэкспрессировали эпителиальные маркеры — HEA-125+ИКО-25+CAM5.2 (47%). Значительно реже обнаруживалась реакция CAM5.2 в сочетании с ИКО-25 (14%) или без такового (13%). Другие комбинации антигенов были немногочисленными.

Микрометастазы в костный мозг были выявлены у 19 (48,7%) из 39 больных с помощью иммуноцитологического метода с применением CAM5.2 и KL-1. Наименьший процент (0) метастазов отмечен при I стадии заболевания.

Частота выявления опухолевых клеток в костном мозге возрастала при IIa стадии. Метастазы выявлены более чем в половине случаев при IIb, IV и IIb стадиях. Наибольший процент микрометастазов отмечен при IIb стадии. Важным является то, что количество опухолевых клеток, определяемых иммуноцитологическим методом, является очень низким — от 1 до 12 на 1 млн миелокариоцитов.

Отличительной чертой лечебных методов для больных раком молочной железы является все более широкое использование органосохраняющих операций, особенно у больных ранними стадиями.

urokinase plasminogen activators
 in vitro colony-forming ability
 tissue ferritin concentration
 laminin receptor expression
 cyclic AMP binding protein
 NRCR11 [3,4,11]

However, in the clinical practice the treatment policy is determined basing on disease stage, tumor histology (and malignancy grade), steroid hormone (estrogen and progesterone) receptor levels.

Immunomorphological staging of breast cancer plays an important part together with conventional diagnostic parameters.

Immunodiagnosis of metastasis is based on expression of certain genes specific of epithelial cells only. The gene products include cytokeratins, Egp34, HMFG-1, carcinoembryonic antigen (CEA) and other proteins detectable by monoclonal antibodies (MAB). Epithelial gene expression may also be detected at the mRNA level by reverse transcription and polymerase chain reaction (PCR).

The MAB-based immunomorphological tests and PCR have similar sensitivity. These methods can detect a single tumor epithelial cell per one million hemopoietic cells and thus are much more sensitive than morphological techniques.

CAM5.2, ICO-25, HEA-125 are most important markers of regional lymph node involvement in breast cancer.

In most cases metastatic cells in affected lymph nodes coexpress epithelial markers, such as HEA-125+ICO-25+CAM5.2 (47%). CAM5.2 with (14%) or without ICO-25 (13%) is encountered less frequently. Other antigen combinations are infrequent.

Bone marrow micrometastases were found in 19 (48.7%) of 39 cases using immunocytological CAM5.2 and KL-1 tests.

The lowest percentage of metastases (0) was found in stage I disease. The rate of bone marrow metastasis was increasing in stage IIa. More than half the cases with stage IIb, IV and IIb presented with metastases. The highest percentage of micrometastases was found in IIb stage. Note, that immunocytological tests can detect 1 to 12 cells per million myelokaryocytes.

The today treatment of breast cancer patients is characterized by increasing number of breast preservation operations especially in early cancer.

Such surgical procedures minimize damage of normal breast tissue and skin and in combination with axillary lymph node dissection and radiotherapy produce practically the same follow-up results as mastectomy.

The first report of 13-year experience of breast-preservation surgery in breast cancer was published in 1927 by the German gynecologist J.Hirsch. The treatment consisted of tumor dissection (sectoral resection) with morphological control of the surgical margin, axillary lymph node biopsy and radiotherapy with Ra implants: one in the tumor bed and another in the axillary hollow. The radiotherapy was given by 5-6 sessions at a 4-day interval to a total dose 50 Gy. This treatment was given to 22 patients of whom 3 developed local relapse and 18 lived disease-free 5 to 13 years. This was the start of conservative surgery in breast cancer which currently occupies a considerable place in the treatment armamentarium.

Favorable follow-up results compatible with radical mastectomy and good cosmetic effect are main factors of preservation surgery.

Подобное оперативное вмешательство позволяет свести к минимуму повреждения нормальной ткани молочной железы и кожи, а при сочетании с подмышечной лимфодиссекцией и последующей лучевой терапией позволяет получить такие же отдаленные результаты, как после мастэктомии.

В 1927 г. немецкий гинеколог J. Hirsch впервые в мире опубликовал результаты 13-летнего опыта органосохраняющего лечения рака молочной железы в виде иссечения опухоли (секторальной резекции) с морфологическим контролем краев резекции, биопсией подмышечных лимфоузлов и с последующей укладкой препаратов Ra, один из которых помещался в ложе опухоли, а другой — в подмышечную впадину. За 5–6 сеансов с интервалом в 4 дня подводилась суммарная доза в 50 Гр (в современном пересчете). Лечение было проведено 22 больным, из которых у 3 возник локальный рецидив, а 18 жили без признаков прогрессирования от 5 до 13 лет. С этого времени «консервативная» хирургия рака молочной железы занимает определенное место в арсенале лечебных мероприятий.

Главным и определяющим условием планирования органосохраняющего лечения являются обнадеживающие отдаленные результаты, не уступающие таковым после радикальных мастэктомий, а также хороший косметический эффект.

В 1965 г. академик Н. Н. Блохин разработал вариант сберегающей операции при наружных локализациях рака молочной железы, аналогом которого в последующем стала квадрантэктомия, широко используемая в мире. Затем под руководством доктора В. В. Вишняковой было проведено первое рандомизированное исследование, которое доказало целесообразность использования подобного типа операций [1].

Дальнейшее усовершенствование методов консервативной хирургии привело к использованию более «экономных», чем квадрантэктомия, оперативных вмешательств, таких как лампэктомия и туморэктомия. Обязательное применение курса послеоперационной лучевой терапии значительно снижало частоту местных рецидивов и улучшало отдаленные результаты. Подобные успехи связаны с именами таких выдающихся зарубежных клиницистов, как U. Veronesi и B. Fisher. Большинство работ по использованию консервативной хирургии носит рандомизированный характер, посвящены в основном лечению ранних форм рака молочной железы и основаны на солидном клиническом материале. В качестве примера следует привести такие как протокол NC2 — Милан (705 наблюдений), 2 GR — Париж (179 наблюдений), NSABP B-06 (1855 наблюдений), EORTC-10801 (903 наблюдения), Дания — 859 наблюдений [7, 11, 9].

Опыт применения неoadъювантной химиотерапии при раннем раке молочной железы незначительный, но использование ее имеет целый ряд преимуществ:

- раннее начало системного лечения;
- влияние на первичную опухоль с целью уменьшения ее и выполнения того или иного вида консервативного лечения;
- уменьшение риска метастазирования и определение индивидуальной чувствительности к применяемой химиотерапии [6, 8, 10].

Первые адъювантные лекарственные программы были начаты в 1958 г. Однако кооперированные исследования по адъювантной химиотерапии интенсивно проводятся в 60–70 годы прошлого столетия. С начала 80-х годов проводятся исследования

В 1965 Academician N. N. Blokhin developed a breast preservation procedure for external tumor location similar to quadrantectomy commonly used worldwide. The first randomized clinical study headed by Dr V. V. Veshnyakova demonstrated efficacy of this surgical method [1].

Further improvement of conservative surgical procedures resulted in development of narrower than quadrantectomy operations such as lumpectomy and tumorectomy. Mandatory postoperative radiotherapy reduced considerably local recurrence and improved follow-up results. These achievements were made owing to the effort of prominent foreign clinicians such as U. Veronesi and B. Fisher. Most studies of conservative surgery were randomized trials mainly in patients with early breast cancer and involved a large number of cases. These were protocols NC2-Milan (705 patients), 2 GR-Paris (179 patients), NSABP B-06 (1855 patients), EORTC-10801 (903 patients), Denmark (859 patients) [7, 11, 9].

There is little experience in neoadjuvant chemotherapy in early breast cancer, though it has certain advantages, such as

- early start of systemic treatment;
- effect on the primary to reduce its size and to perform conservative surgical intervention;
- decreased risk of metastasis and assessment of individual sensitivity to chemotherapy [6, 8, 10].

First adjuvant chemotherapy programs were started in 1958. However, intense cooperative study of adjuvant chemotherapy was performed in the sixties and seventies of the last century. Trials evaluating various regimens containing anthracyclines, chemohormonal combinations as well as LHRH antagonists, aromatase inhibitors, etc. were carried out since the eighties. The nineties were characterized by the progress in high-dose chemotherapy with bone-marrow transplantation and the use of taxanes as first-line chemotherapy.

Specific immunotherapy with MAb blocking growth factor receptors on tumor cell surface are very promising as to improvement of results of adjuvant chemotherapy in breast cancer. Efficacy of MAb to HER-2/neu was demonstrated in advanced breast cancer. Therapy with the MAb in patients with disease progression after multiple chemotherapy cycles induced a 15% response and was associated with a considerable increase in survival time (13 months).

About 25% of breast cancers express gene c-erbB-2/HER-2/neu encoding a transmembrane protein demonstrating a high affinity to epidermal growth factor receptor. HER-2/neu expression is a poor prognosis factor associated with active proliferation of tumor cells, loss of hormone receptors, high rate of metastasis. HER-2/neu expression in patients receiving tamoxifen as adjuvant therapy is predictive of disease recurrence. Besides, HER-2/neu expression is associated with tumor response to chemotherapy and therefore with better results of adjuvant chemotherapy. Chemotherapy in combination with MAb may be efficient in HER-2/neu-positive patients with actively proliferating tumors and negative receptor status.

The tumor ability to generate blood vessels (angiogenesis) is a very important factor predicting distant metastasis. Selective inhibition of tumor angiogenesis is a promising field of adjuvant chemotherapy in breast cancer. There are several factors involved in angiogenesis regulation known today including direct inhibitors,

по использованию различных режимов с включением антрациклиновых препаратов, комбинированного химиогормонального лечения, а также использования антагонистов LHRH, ингибиторов ароматазы и д. р. Десятилетие годы знаменуются применением высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга и использованием таксанов в качестве препаратов первой линии.

Большие перспективы улучшения результатов адъювантной терапии рака молочной железы открывает использование специфической иммунотерапии с помощью моноклональных антител, блокирующих рецепторы факторов роста на поверхности опухолевых клеток. В клинике у больных диссеминированным раком молочной железы была доказана полезность назначения моноклональных антител к HER-2/neu. Назначение моноклональных антител в чистом виде больным с прогрессирующей болезнью после многократных курсов химиотерапии эффективно у 15% больных и сочетается со значительной средней продолжительностью жизни (13 мес).

Примерно у 25% больных раком молочной железы наблюдается экспрессия гена *c-erbB-2/HER-2/neu*, кодирующего трансмембранный белок, имеющий высокое сходство с рецептором эпидермального фактора роста. Было показано, что экспрессия HER-2/neu является неблагоприятным прогностическим фактором и сочетается с высокой пролиферативной активностью опухоли, потерей гормональных рецепторов, высокой частотой метастазирования. Экспрессия HER-2/neu у больных, получающих тамоксифен адъювантно, является фактором, предсказывающим возникновение рецидива. Одновременно, экспрессия HER-2/neu сочетается с высокой чувствительностью опухоли к химиотерапии и, как следствие, приводит к улучшению результатов адъювантной химиотерапии. Представляется перспективным совместное применение химиотерапии и моноклональных антител адъювантно у больных с наличием экспрессии HER-2/neu, высокой пролиферативной активностью опухоли и отрицательными рецепторами.

Важнейшим фактором, определяющим развитие отдаленных метастазов, является способность опухоли формировать кровеносные сосуды для своего роста (ангиогенез). Способность избирательно подавлять развитие сосудов в опухоли открывает новые возможности адъювантной терапии рака молочной железы. В настоящее время выделено несколько факторов, регулирующих процесс ангиогенеза, в том числе и прямые ингибиторы, например ангиостатин. В клинике уже проводятся клинические испытания по оценке моноклональных антител к рецептору фактора роста эндотелия (vascular endothelial growth factor — VEGF) или белкам, экспрессированным на мембране эндотелия капилляров опухолевой ткани. Не менее перспективно изучение опухолевых вакцин, препаратов, оказывающих регулирующее влияние на апоптоз (в частности, векторы нормального гена *p53*) и ингибиторов металлопротеиназ, ферментов, обеспечивающих инвазию опухолевых клеток в нормальные ткани.

Можно надеяться, что в ближайшие годы онкологи получат в свои руки новые эффективные лекарственные препараты для лечения рака молочной железы, применение которых адъювантно предотвратит прогрессирование болезни и смерть у большего числа больных.

По предложению академика Н. Н. Блохина применение комбинированного химиолучевого метода позволило отказаться от

such as angiostatin. Several clinical studies are conducted to evaluate the effect of MAb to vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor or proteins expressed on tumor capillary endothelial cell membrane. Tumor vaccines, apoptosis regulatory drugs (e.g. vectors of normal *p53* gene) and inhibitors of metalloproteases, enzymes promoting tumor cell invasion into normal tissues are also a challenging field of research.

There is hope that in near future oncologists will have new effective drugs for adjuvant therapy of breast cancer that can prevent disease progression and death in many patients.

As proposed by Academician N. N. Blokhin, combined chemoradiotherapy allowed performance of modified radical mastectomy with preservation of the greater or both pectoral muscles (Patey or Madden operations) instead of Halsted radical mastectomy. Since 1981 only these surgical operations are made at the CRC RAMS.

N. N. Blokhin was also an originator and an active advocate of reconstructive plasty in breast cancer patients.

This paper analyzes treatment results of 5505 cases with primary breast cancer managed and followed-up at the N. N. Blokhin CRC during 1980-1994.

Choice of treatment policy is determined by several parameters, such as disease stage, tumor location, patient menopausal status and age, tumor estrogen/progesterone receptor status and a number of favorable and poor prognosis factors.

Surgery is the principal treatment modality in breast cancer. The surgeons use various modified mastectomy procedures (Patey, Madden), radical resections (from quadrantectomy to tumorectomy). This treatment is performed mainly in cases with early cancer.

Combination modality treatment consists of 2 components, such as surgery (principal modality) with pre- and/or postoperative radio- or chemotherapy.

Multimodality treatment consists of 3 or more components and is used together with mandatory neoadjuvant therapy that may include several cycles of chemotherapy with or without radiotherapy. Then follows surgical intervention as a conservative procedure or a modified mastectomy (with primary mammoplasty in some cases) and radiation therapy (if indicated) to follow. Adjuvant chemotherapy is mandatory. Tamoxifen is administered in patients with positive estrogen/progesterone receptor status.

N. S. Androsov and M. I. Nechushkin developed a so called radiosurgical procedure for patients with central or internal location of the tumor. This procedure includes interstitial radiotherapy to the parasternal lymph node chain using implants into a thoracic int. with afterloading irradiation using Microselectron-HDR, LDR apparatus to follow.

Table 1 presents patient distribution with respect to treatment received. Early cancer was diagnosed in 41.6% of the patients, most patients (mainly with stage III) received multimodality treatment (46.1%).

Table 2 demonstrates the role of preservation surgery with respect to treatment modality. Note, that preservation surgical procedures were performed in 21.7% of patients (1193) and 19.9% of patients underwent surgery alone. Of patients receiving combination modality treatment 25.5% had preservation surgery, the portion being 19.9% in multimodality treatment.

These data are evidence of a clear-cut trend towards effective application of neoadjuvant and adjuvant chemotherapies ensuring

радикальной мастэктомии по Холстеду и шире использовать так называемые модифицированные радикальные мастэктомии с сохранением большой или обеих грудных мышц (операции типа Пейти и Маддена). Практически с 1981 г. В РОНЦ РАМН используются только эти типы операций.

У истоков развития реконструктивно-пластических операций также стоял академик Н. Н. Блохин, который всячески способствовал развитию этого метода реабилитации онкологических больных.

В основу настоящего исследования положены отдаленные результаты лечения 5505 больных первичным раком молочной железы, находившихся на лечении, а затем прослеженных в отдаленные сроки в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1980 по 1994 г.

Выбор того или иного вида лечения определяется несколькими параметрами: стадией опухолевого процесса, его локализацией, менопаузальным статусом и возрастом, наличием или отсутствием рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли, учетом целого ряда «благоприятных» и «неблагоприятных» факторов прогноза.

В настоящее время хирургический метод продолжает оставаться основным и используется в виде различного рода модифицированных мастэктомий (Пейти и Маддена), радикальных резекций различного объема (от квадрантэктомии до туморэктомии). Подобный вид лечения применяется в основном у больных с ранними стадиями опухолевого процесса.

Комбинированный метод лечения состоит из 2 компонента, основным из которых является хирургический, дополняемый пред- и/или послеоперационной лучевой или лекарственной терапией.

Комплексный метод лечения включает в себя 3 и более компонента и применяется у больных с обязательным использованием неoadъювантного этапа, который может состоять из нескольких курсов химиотерапии в комбинации с лучевой терапией или без нее. Затем следует хирургический этап, который применяется в виде того или иного типа консервативной хирургии, либо в виде модифицированной мастэктомии (в ряде случаев с первичной маммопластикой), и последующего лучевого (по показаниям) этапа. Обязательным является использование адъювантной химиотерапии. В случае положительных рецепторов эстрогенов и прогестерона применяется тамоксифен.

Для больных с центральной и внутренней локализацией профессорами Н. С. Андросовым и М. И. Нечушкиным был разработан так называемый радиохирургический вариант с целью проведения курса внутритканевой лучевой терапии парастеральной лимфатической цепочки с помощью внедрения интрастатов в а. thoracica int. и последующим облучением в необходимом объеме методом afterloading на аппаратах «Микроселектрон» — HDR, LDR.

Таблица 1

Распределение больных по видам лечения

Distribution of patients with respect to treatment modality

Вид лечения	Преинвазивный рак	I стадия T1N0M0	IIa стадия T1N1M0, T2N0M0	IIb стадия T2N1M0, T3N0M0	III стадия T2-4N0-2M0	Всего
Хирургический Surgery	33	508	593	56	—	1190 (21,6%)
Комбинированный Combination	20	327	517	326	588	1778 (32,3%)
Комплексный Multimodality	—	32	259	1120	1126	2537 (46,1%)
Итого ... Overall ...	53 (1,0%)	867 (15,7%)	1369 (24,9%)	1502 (27,3%)	1714 (31,1%)	5505 (100%)
Treatment	In situ cancer	Stage I T1N0M0	Stage IIa T1N1M0, T2N0M0	Stage IIb T2N1M0, T3N0M0	Stage III T2-4N0-2M0	Total

Примечание. Здесь и в табл. 2: цифры в скобках — процент больных.

Note. Here and in table 2 numbers in parentheses are patient percentages.

the possibility to perform preservation surgery in about one forth of all patients.

Breast cancer in situ is an early cancer stage accounting for a 15-25% morbidity [2].

There are 3 types of in situ cancer:

1) microcancer (tumor size 1 to 5 mm);

2) small cancer (tumor size more than 5 mm with nodes on mammograms);

3) diffuse cancer.

The in situ cancer is subdivided into lobular in situ carcinoma and ductal in situ carcinoma.

The standard treatment consists of surgery and combination modality (surgery+radiotherapy) treatment.

Most common procedures are limited or wide sectoral resection, mastectomy with plasty; the need in axillary lymph node dissection is determined by study of sentinel nodes.

Radiotherapy may be immediate or delayed with exposure of the whole breast. Irradiation of regional metastasis areas is indicated in central and internal tumor location or positive nodes [2].

There were 53 patients with morphologically confirmed in situ breast cancer managed at the Breast Cancer Surgical Department during 1980-1994. Of them lobular cancer was diagnosed in 14, ductal cancer in 18 and Paget cancer in 21 cases.

All patients with in situ Paget cancer underwent radical mastectomy with preservation of the greater pectoral muscle. Of the 18 patients with ductal in situ cancer 9 underwent radical mastectomy with preservation of pectoral muscles, 5 had sectoral resection and 4 received sectoral resection and radiotherapy to follow. Of the 14 patients with lobular in situ cancer 4 underwent radical mastectomy with preservation of pectoral muscles, 4 received sectoral resection+radiotherapy and 2 had sectoral resection only.

The 5-year overall and disease-free survivals were 90.5 and 83.3% in ductal cancer, 84.6 and 84.6% in lobular cancer, 94.8 and 90.9% in Paget cancer, respectively.

Sectoral resection with radiotherapy to follow was the most efficient treatment in lobular in situ cancer, while radical mastectomy with preservation of pectoral muscles was most efficient in ductal and Paget cancer.

Таблица 2

Распределение больных по видам лечения

Distribution of preservation surgical procedures with respect to treatment modality

Table 2

	Хирургический			Комбинированный			Комплексный			Всего
	CP	PP	PMЭ	CP	PP	PMЭ	CP	PP	PMЭ	
Преинвазивный рак In situ cancer	10	—	23	20	—	—	—	—	—	53 (1,0%)
I стадия/Stage I T1N0M0	11	92	405	15	172	140	—	14	18	867 (15,7%)
IIa стадия/Stage IIa T1N1M0, T2N0M0	12	111	470	—	145	372	—	129	130	1369 (24,9%)
IIb стадия/Stage IIb T2N1M0, T3N0M0	—	—	56	—	100	226	—	215	905	1502 (27,3%)
III стадия/Stage III T2-4N0-2M0	—	—	—	—	—	588	—	147	979	1714 (31,1%)
Итого ... Overall ...	33 (2,8%)	203 (17,1%)	954 (80,2%)	35 (2,0%)	417 (23,5%)	1326 (74,6%)	—	505 (19,9%)	2032 (80,1%)	5505 (100%)
	1190			1778			2537			Total
	SR	RR	RME	SR	RR	RME	SR	RR	RME	
	Surgery			Combination			Multimodality			

Примечание. CP — секторальная резекция, PP — радикальная резекция, PMЭ — радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц.

Note. SR, sectoral resection; RR, radical resection; RME, radical mastectomy with preservation of pectoral muscles.

Распределение больных по видам лечения представлено в табл. 1. Ранние стадии составляют 41,6% больных, а основным методом лечения является комплексный (46,1%), который в основном применяется в III стадии заболевания.

Интересными с нашей точки зрения представляются данные об удельном весе сохранных операций при различных вариантах лечения. Эти данные представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание, что удельный вес сохранных оперативных вмешательств (1193 случая) составляет 21,7%, причем среди больных, которым было проведено хирургическое лечение, — 19,9%, комбинированное — 25,5%, комплексное — 19,9%.

Представленные данные свидетельствуют о четкой тенденции эффективного использования неоадьювантных и адьювантных методов химиолучевого лечения, позволяющих почти у 1/4 больных выполнять сохранные операции.

Преинвазивный рак молочной железы является начальным раком и составляет 15—25% [2].

Выделяют 3 формы преинвазивного рака:

- 1) микроак (опухоль размером от 1 до 5 мм);
- 2) малый рак (опухоль более 5 мм с видимым узлообразованием на маммограммах);
- 3) диффузная форма.

Выделяют дольковый и протоковый рак *in situ*.

Общеприемлемым следует считать применение хирургического и комбинированного (сочетание хирургического метода и лучевой терапии) видов лечения.

Of 867 patients with stage I (T1N0M0) breast cancer 508 (58.6%) underwent surgery including 103 (20.3%) patients having preservation surgery and 405 (79.7%) having radical mastectomy. Of the 327 patients receiving combination modality treatment 187 (57.2%) underwent radical resection. Multimodality treatment was performed in 32 patients including 14 (49.8%) cases undergoing radical resection.

The presence of favorable prognostic factors in the 867 patients with T1N0M0 breast cancer increased significantly the 10-year overall and disease-free survivals ($94.3 \pm 1.4\%$ overall, $85.2 \pm 2.2\%$ disease-free) as compared to cases with poor prognosis factors ($83.9 \pm 4.4\%$ overall, $72.6 \pm 5.8\%$ disease-free 10-year survivals).

In the group of patients with stage I cancer undergoing multimodality treatment consisting of radical resection, postoperative radiotherapy and adjuvant hormone therapy the 5- and 10-year overall survivals were 100% and disease-free rates $91.6 \pm 7.9\%$. Local recurrence was 3%. In patients receiving preservation surgery without postoperative radiotherapy the local recurrence increased to 25% in parallel with decrease in the 5- and 10-year survival rates in spite of adjuvant therapy: the 5-year overall survival was $83.3 \pm 10.7\%$, disease-free survival was $63.6 \pm 15.3\%$, the 10-year overall survival was $75.0 \pm 12.5\%$ and disease-free rate was $63.6 \pm 15.3\%$.

Of 1369 patients with stage IIa breast cancer (T2N0M0, T1N1M0) 593 (43.3%) underwent surgery alone including 123

Наиболее широко используются ограниченная или широкая секторальная резекция, мастэктомия с одномоментной маммопластикой; целесообразность применения подмышечной лимфаденэктомии решается после исследования так называемого «сторожевого» лимфоузла.

Лучевая терапия применяется в виде немедленной или отсроченной, при этом облучается вся молочная железа. Зоны регионарного метастазирования облучаются при центральной и внутренней локализации и при наличии метастазов в лимфоузлах [2].

В хирургическом отделении опухолей молочных желез с 1980 по 1994 г. находились на лечении 53 больные с морфологически доказанным раком молочной железы *in situ*. Среди них у 14 больных был дольковый, у 18 — протоковый и у 21 — рак Педжета.

Всем больным раком Педжета *in situ* выполнена радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы. Среди 18 больных протоковым раком *in situ* у 9 произведена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, секторальная резекция выполнена у 5 пациенток и у 4 — секторальная резекция с последующей лучевой терапией. Среди 14 больных с дольковым раком *in situ* у 4 выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, у 8 — секторальная резекция + лучевая терапия и у 2 — только секторальная резекция.

В результате проведенного лечения общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при протоковом раке составила 90,5 и 83,3%, при дольковом раке — 84,6 и 84,6%, а при раке Педжета — 94,8 и 90,9% соответственно.

Наиболее эффективной методикой лечения при дольковом раке *in situ* следует считать секторальную резекцию с последующей лучевой терапией, а при протоковом и раке Педжета предпочтительным вариантом является радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц.

Среди 867 больных с I стадией (T1N0M0) рака молочной железы хирургический метод был использован у 508 (58,6%) больных, причем сохраненные операции были выполнены у 103 (20,3%) пациенток, а радикальная мастэктомия — у 405 (79,7%). Среди 327 больных, получавших комбинированное лечение, радикальная резекция выполнена у 187 (57,2%) больных. Использование комплексного метода у 32 больных позволило у 14 (49,8%) выполнить радикальную резекцию.

Среди 867 больных раком молочной железы T1N0M0 при наличии «благоприятных» морфологических факторов достоверно увеличиваются показатели общей и безрецидивной 10-летней выживаемости ($94,3 \pm 1,4\%$ — общая и $85,2 \pm 2,2\%$ — безрецидивная) по сравнению с «неблагоприятной» по гистологическим критериям группой ($83,9 \pm 4,4\%$ — общая и $72,6 \pm 5,8\%$ — безрецидивная 10-летняя выживаемость соответственно).

В группе больных I стадии проведение комплексного метода, включающего радикальную резекцию, послеоперационную лучевую терапию и адъювантную химиогормонотерапию, 5- и 10-летняя общая выживаемость составила 100%, а безрецидивная — $91,6 \pm 7,9\%$. Число местных рецидивов равнялось 3%. В случае отсутствия послеоперационного облучения при органосохранном лечении, несмотря на системную адъювантную терапию, увеличивается до 25% число локальных рецидивов и достоверно снижаются критерии 5- и 10-летней общей и безрецидивной выживаемости (5-летняя общая — $83,3 \pm 10,7\%$, безрецидивная — $63,6 \pm 15,3\%$).

(20,7%) having preservation surgery, 470 (79,3%) had radical mastectomy. Of 517 patients receiving combination modality treatment 145 (28,0%) underwent radical resection. Of 259 cases receiving multimodality treatment 129 (49,8%) underwent radical resection. In other words, wide application of all up-to-date chemo- and radiotherapy regimens allows radical resection to be performed in about half stage IIa breast cancer patients.

In patients with T2N0M0 breast cancer and favorable prognostic factors the 5-year overall and disease-free survivals were $92,0 \pm 1,3$ and $83,9 \pm 2,0\%$, respectively, i.e. were significantly better than in the poor prognosis group ($83,2 \pm 3,7\%$ overall, $73,1 \pm 4,8\%$ disease-free).

The presence of favorable morphological factors in T1N1M0 improves significantly already the 3-year survival.

Significant decrease in follow-up results (5-year overall survival $88,4 \pm 2,4\%$, disease-free survival $82,5 \pm 3,0\%$; 10-year overall and disease-free survivals $81,6 \pm 2,6\%$ and $77,9 \pm 3,2\%$, respectively) was observed in cases with involvement of at least one regional lymph node. A greater number of positive nodes deteriorated considerably the prognosis.

Stage IIb disease was diagnosed in 1502 (27,3%) patients including 56 (3,7%) cases undergoing surgery alone and the remaining 1446 patients receiving multimodality or combination modality treatment. Adjuvant therapy was administered in 1382 (92,0%) cases. Systemic adjuvant therapy was given to 1331 (88,6%) patients. 931 (69,9%) cases received modified CMF schedules, the remaining patients received anthracycline-based chemotherapy. Antiestrogen hormone therapy (tamoxifen 20 mg daily) was given to 677 (49,0%) patients. Hormone therapy in premenopausal patients was started after ovariectomy or radiation castration.

Note that radical resection was possible in 215 (19,2%) patients owing to neoadjuvant therapy. Radical mastectomy with preservation of pectoral muscles remains the principal surgical procedure in this patient category.

The 5- and 10-year disease-free survivals were 81,4% and 71,4% after surgery alone, 87,0 and 76,6% after combination modality and $76,3 \pm 6,3\%$ after multimodality treatments, respectively.

Combination modality treatment including preoperative radiotherapy by large fractions and radical mastectomy with preservation of both pectoral muscles to follow is the most efficient treatment for T3N0M0 breast cancer. It is reasonable to combine neoadjuvant chemotherapy with radical resection of the breast and postoperative radiotherapy of the residual breast.

Multimodality treatment including radical mastectomy in stage T2N1M0 has no advantages over combination modality treatment and surgery alone ($p < 0,05$). The 10-year overall and disease-free survivals after multimodality treatment were $75,87 \pm 2,03\%$ and $53,55 \pm 2,37\%$, respectively, and were not significantly better as compared with combination modality treatment ($76,20 \pm 2,70$ and $56,79 \pm 2,81\%$), surgical ($79,59 \pm 10,81$ and $51,33 \pm 14,07\%$) and conservative ($78,96 \pm 7,82$ and $47,68 \pm 10,18\%$) treatment.

The number of positive nodes in T2N1M0 is a significant factor of poor prognosis. The lowest 10-year survival rates were detected in patients with involvement of 10 or more nodes ($51,11 \pm 10,39$ and $32,26 \pm 10,34\%$, respectively) versus

10-летние результаты составили: $75,0 \pm 12,5\%$ — общая и $63,6 \pm 15,3\%$ — безрецидивная выживаемость.

Среди 1369 больных со IIa стадией (T2N0M0, T1N1M0) рака молочной железы хирургический метод был использован у 593 (43,3%) больных, причем сохранные операции были выполнены у 123 (20,7%) пациенток, а радикальная мастэктомия — у 470 (79,3%). Среди 517 больных, получивших комбинированное лечение, радикальная резекция выполнена у 145 (28,0%) больных. Использование комплексного метода у 259 больных позволило у 129 (49,8%) выполнить радикальную резекцию. Иными словами, широкое внедрение всех современных методов лекарственного и лучевого лечения позволяет почти у половины больных со IIa стадией выполнить радикальную резекцию.

Для больных стадии T2N0M0 с «благоприятными» морфологическими признаками 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила $92,0 \pm 1,3$ и $83,9 \pm 2,0\%$ соответственно, что достоверно выше этих показателей в «неблагоприятной» группе ($83,2 \pm 3,7\%$ — общая и $73,1 \pm 4,8\%$ — безрецидивная).

У больных стадии T1N1M0 наличие «благоприятных» морфологических факторов достоверно улучшает уже 3-летнюю выживаемость.

Достоверное снижение отдаленных результатов (5-летняя общая выживаемость — $88,4 \pm 2,4\%$, безрецидивная — $82,5 \pm 3,0\%$ и 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость $81,6 \pm 2,6\%$ и $77,9 \pm 3,2\%$ соответственно) отмечается у больных с поражением хотя бы одного регионарного лимфоузла. Увеличение числа метастатических лимфоузлов значительно ухудшает прогноз.

Со IIb стадией было 1502 (27,3%) больных, причем чисто хирургическое лечение проведено лишь у 56 (3,7%) больных, а у остальных 1446 операция являлась компонентом комплексного или комбинированного методов лечения. Адьювантная терапия использовалась в 1382 (92,0%) случаях. Системное адьювантное лечение получила 1331 (88,6%) больная. В 931 (69,9%) случае химиотерапия проводилась по модифицированной схеме CMF, остальные больные получали различные схемы с антрациклинами. У 677 (49,0%) больных проводилась гормонотерапия антиэстрогенами (тамоксифен по 20 мг в сутки). У менструирующих больных гормонотерапия начиналась после овариоэктомии или лучевой кастрации.

При этом следует подчеркнуть, что выполнение радикальной резекции стало возможным у 215 (19,2%) больных после проведенного неoadьювантного лекарственного этапа. Основным типом оперативного этапа в этой стадии болезни остается радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц.

При изучении отдаленных результатов после хирургического лечения 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 81,4% и 71,4%, а после комбинированного — 87,0 и 76,6%, после комплексного — 76,3 и 63,6% соответственно.

Для больных T3N0M0 стадии рака молочной железы наиболее эффективным следует считать комбинированный метод лечения, включающий в себя предоперационную лучевую терапию крупными фракциями с последующей радикальной мастэктомией с сохранением обеих грудных мышц. Неoadьювантную химиотерапию целесообразно сочетать с последующим выполнением радикальной резекции молочной железы и

$83,21 \pm 2,11$ и $63,37 \pm 2,96\%$ в случаях с one or $75,99 \pm 2,63$ и $54,85 \pm 3,02\%$ with 2-4 positive nodes.

Tumor receptor status in T3N0M0 is of prognostic value for survival beginning with the 5-year term. The highest rates ($92,56 \pm 2,93$ and $81,75 \pm 4,48\%$) were detected in patients with positive progesterone receptor status and the lowest in cases with ER*PR* tumors ($82,98 \pm 4,97$ and $64,40 \pm 7,32\%$).

There were 1714 patients with stage III breast cancer managed at the CRC RAMS during 1980 to 1994.

Table 3 summarizes treatment results with respect to preoperative therapy regimens.

The treatment should start with neoadjuvant therapy consisting of chemotherapy, radiation therapy or their combination. If radical resection may be performed after effective chemotherapy, postoperative radiotherapy is indicated.

Of the 1714 patients with stage III breast cancer 289 (16.9%) had T2N2M0 disease which was of much interest as to study of conservative treatment potentials. All the patients received neoadjuvant anthracycline therapy, radiotherapy in combination with various chemotherapy regimens resulting in a considerable reduction of the primary and metastatic tumors and allowing radical resection followed with adjuvant chemohormonotherapy to be performed in 147 (50.9%) patients.

Table 4 presents follow-up results that prove highly efficient multimodality treatment of patients with stage III breast cancer.

However, radical mastectomy with preservation of both pectoral muscles remains the principal surgical operation in stage III disease. Improvement in neoadjuvant therapy will ensure wider application of conservative treatment regimens in this patient category.

In conclusion, Academician N. N. Blokhin's ideas are increasingly recognized worldwide, and achievements in chemotherapy, radiation and hormonal therapies allow conservative treatment to be undertaken in many patients with breast cancer. However, it should be emphasized that early and preclinical diagnosis is the main condition for improving treatment results in breast cancer.

послеоперационной лучевой терапией на оставшуюся часть молочной железы.

Комплексный вариант лечения больных стадии T2N1M0 при выполнении радикальной мастэктомии не имеет достоверных преимуществ перед комбинированным и чисто хирургическим методами ($p < 0,05$). 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость при комплексной терапии составила $75,87 \pm 2,03$ и $53,55 \pm 2,37\%$ соответственно, что достоверно не превышает аналогичных критериев для комбинированного ($76,20 \pm 2,70$ и $56,79 \pm 2,81\%$), хирургического ($79,59 \pm 10,81$ и $51,33 \pm 14,07\%$) и консервативного ($78,96 \pm 7,82$ и $47,68 \pm 10,18\%$) методов.

Количество метастатических лимфоузлов для больных стадии T2N1M0 является достоверным показателем ухудшения выживаемости. Так, наименее высокие 10-летние результаты получены при поражении 10 и более лимфоузлов ($51,11 \pm 10,39$ и $32,26 \pm 10,34\%$ соответственно) по сравнению с $83,21 \pm 2,11$ и $63,37 \pm 2,69\%$

при метастазе в один лимфоузел и $75,99 \pm 2,63$ и $54,85 \pm 3,02\%$ при поражении 2—4 лимфоузлов.

Рецепторный статус опухолей в группе больных стадии Т3N0M0 оказывает влияние на выживаемость, начиная с 5-летнего интервала. Так, наиболее высокие показатели ($92,56 \pm 2,93$ и $81,75 \pm 4,48\%$) характеризуют группу положительных по прогестероновым рецепторам опухолей, а самые низкие критерии отмечены в группе РЭ-РП-опухолей ($82,98 \pm 4,97$ и $64,40 \pm 7,32\%$).

В РОНЦ РАМН с 1980 по 1994 г. на лечении находились 1714 больных раком молочной железы III стадии.

Различные варианты предоперационного лечения представлены в табл. 3.

Лечение больных этой стадии должно начинаться с неоадьювантного этапа, который состоит из химиотерапии, лучевой терапии или их комбинации. В случае возможности выполнения радикальной резекции после эффективной химиотерапии, лучевая терапия проводится в послеоперационном периоде.

Среди 1714 больных III стадии заболевания 289 (16,9%) больных составили пациентки со степенью распространенности T2N2M0, которые являются чрезвычайно интересными в плане возможности консервативной хирургии. Все больные получали неоадьювантную терапию антрациклинами, лучевую терапию в комбинации с химиотерапией различными препаратами и это привело к существенному уменьшению размеров первичного очага и метастазов и позволило у 147 (50,9%) больных выполнить радикальную резекцию с последующей адьювантной химиогормонотерапией.

Отдаленные результаты лечения представлены в табл. 4 и свидетельствуют о достаточно высокой эффективности использования комплексных методов лечения у больных III стадией заболевания.

Однако основным типом операции в лечении больных раком молочной железы III стадии следует считать радикальную мастэктомию с сохранением обеих грудных мышц. Совершенствуя методы неоадьювантного лечения возможно более широкое использование консервативной хирургии для лечения этой категории больных.

В заключение следует подчеркнуть, что идеи академика Н. Н. Блохина завоевывают все более широкое признание, а развитие и совершенствование лекарственных, лучевых и гормональных методов лечения позволяют шире внедрять в практическую деятельность онкологических диспансеров

Таблица 3

Распределение больных по видам предоперационного лечения
Distribution of patients with respect to preoperative treatment

Методы предоперационной терапии	Количество больных	
	абс.	%
Лучевая терапия в СОД до 50 Гр Radiotherapy at a TTD up to 50 Gy	144	8,4
Лучевая терапия в СОД 51—70 Гр Radiotherapy at a TTD 51-70 Gy	170	9,9
Лучевая терапия + химиотерапия по схеме CMF 2 курса Radiotherapy + chemotherapy by CMF schedule, 2 cycles	500	29,2
Лучевая терапия + химиотерапия по схеме VAM 2 курса Radiotherapy + chemotherapy by VAM schedule, 2 cycles	400	23,3
Химиотерапия по схеме CMFVP (Cooper) Chemotherapy by CMFVP (Cooper) schedule	350	20,4
Химиотерапия по схеме CAF 4 курса и CMFAV 1 курс Chemotherapy by schedules CAF (4 cycles) and CMFAV (1 cycle)	150	8,8
Итого ... Total ...	1714	100,0
Preoperative treatments	No.	%
	Patients	

Примечание. Здесь и в табл. 4: CMF — циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил; VAM — винкристин, адриамицин, метотрексат; CMFVP — циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, преднизолон; CAF — циклофосфан, адриамицин, 5-фторурацил; CMFAV — циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, адриамицин, винкристин.

Note. Here and in table 4: CMF, cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; VAM, vincristine, adriamycin, methotrexate; CMFVP, cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisolone; CAF, cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil; CMFAV, cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, adriamycin, vincristine.

Таблица 4

Отдаленные результаты комплексного метода лечения III стадии рака молочной железы в зависимости от метода предоперационной терапии

Follow-up results of multimodality treatment for stage III breast cancer with respect to preoperative therapy

Схема лечения: пред- / послеоперационное	5-летняя выживаемость, %	
	общая	безрецидивная
л/т + CMF ± г/т RT + CMF ± HT	$61,4 \pm 2,6$	$46,4 \pm 3,2$
л/т + CMF/CMF ± г/т RT + CMF/CMF ± HT	$70,0 \pm 1,3$	$56,8 \pm 2,3$
л/т + VAM/VAM ± г/т RT + VAM/VAM ± HT	$76,1 \pm 1,3$	$56,8 \pm 1,8$
л/т + CMFVP/CMF ± г/т RT + CMFVP/CMF ± HT	$66,7 \pm 1,3$	$55,4 \pm 1,5$
л/т + CMFVP/VAM ± г/т RT + CMFVP/VAM ± HT	$80,7 \pm 1,0$	$77,8 \pm 1,0$
Без лечения/CAF + г/т None/CAF + HT	$64,0 \pm 1,3$	$39,3 \pm 2,2$
Treatment: pre-/postoperative	overall	disease-free
	5-year survival, %	

Примечание: л/т — лучевая терапия, г/т — гормональная терапия.

Note. RT, radiotherapy, HT, hormonotherapy

методы консервативной хирургии. Хотя при этом следует подчеркнуть, что проблема лечения больных раком молочной железы определяется ранней и доклинической диагностикой

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вишнякова В. В. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, №5. — С. 540—545.
2. Высоцкая И. В. Лечение ранних форм рака молочной железы. — М., 2000.
3. Кушлинский Н. Е. // Вестн. АМН. — 2001. — № 9. — С. 65—67.
4. Моисеенко В. М. Новое в терапии рака молочной железы. // Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 25—31.
5. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001.
6. Fisher. B. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 16A. — P. 13—64.
7. Fisher B., Osboru S. // Cancer. — 1997. — Vol. 2. — P. 2349—2429.
8. Mauriac L. // Am. Oncol. — 1991. — Vol. 2. — P. 347.
9. Osborne C. K. // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 7. — P. 548—579.
10. Scholl S. M. // Eur. J. Cancer. — 1994. — Vol. 30A, N 50. — P. 645—652.
11. Veronesi U. // Oxford University press. — Oxford., 1995. — P. 1241—1292.

© Коллектив авторов, 2002

УДК 618.19-006.6:616.379-008.64

А. И. Арион, В. П. Лetyagin, В. Я. Сухачев, Л. Е. Комарова,
Н. П. Кувшинова

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

НИИ клинической онкологии

В обзоре представлены данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению взаимосвязи нарушений углеводного обмена в организме женщин и развития рака молочной железы (РМЖ).

Сочетание злокачественных опухолей и сахарного диабета давно привлекало внимание клиницистов и экспериментаторов [1, 2, 5, 14, 18, 47, 52, 62, 66, 84]. В литературе имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о высокой частоте сочетаний нарушений углеводного обмена с различными формами злокачественных новообразований [21, 22, 60, 72, 79].

Заболеваемость сахарным диабетом — самой распространенной формой эндокринной патологии — имеет тенденцию к неуклонному росту. По данным комитета экспертов ВОЗ, в 1966 г. доля больных сахарным диабетом в промышленно развитых странах составляла 1,5—4% населения. В 1981 г. этим же комитетом были представлены данные о том, что частота нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета среди лиц старше 50 лет увеличилась до 16%.

Таким образом, около 60% больных сахарным диабетом относятся к возрастной группе, в которой чаще всего развиваются онкологические заболевания.

Показано, что у больных РМЖ сахарный диабет выявляется в 2 раза чаще по сравнению с группой больных доброкачественной патологией молочной железы [70]. Помимо этого, по данным А. Carter и соавт., у значительного числа больных РМЖ отмечалось нарушение толерантности к глюкозе [53].

Согласно данным статистических исследований, проведенных в бывшем СССР, заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них у лиц, страдающих сахарным диабетом, ниже по сравнению с общей популяцией [4, 13]. Особенно заметно снижение частоты развития злокачественных опухолей при сахарном диабете у молодых, а диабет

A.I.Arion, V.P.Letyagin, V.Ya.Sukhachev, L.E.Komarova,
N.P.Kuvshinova

BREAST CANCER IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Institute of Clinical Oncology

This review analyzes data of experimental and clinical studies of relationship between carbohydrate turnover and breast cancer development.

Cancer in combination with diabetes mellitus always attracted attention of clinicians and experimental scientists [1,2,5,14,18,47,52,62,66,84]. There is a vast literature suggesting that impairment of carbohydrate exchange was frequently associated with various types of cancer [21,22,60,72,79].

Incidence of diabetes mellitus, the commonest endocrine disease, demonstrates an increasing trend. In 1966 the WHO reported of a 1.5-4% diabetes mellitus morbidity in developed countries. The 1981 report specified that the rate of patients with glucose intolerance and diabetes mellitus over 50 years of age increased up to 16%. This means that about 60% of patients with diabetes mellitus belong to an age category with the highest cancer occurrence.

It is demonstrated that diabetes mellitus is found in breast cancer patients two-fold more frequently than in women with benign breast diseases [70]. Besides, A.Carter et al. reported of reduced glucose tolerance in a considerable percentage of breast cancer cases [53].

According to statistical research conducted in the former USSR morbidity and mortality in cancer patients with diabetes mellitus was lower than in general population [4,13]. Cancer incidence in young patients with diabetes mellitus was decreased, while diabetes mellitus in patients of advanced age was considered a poor predictive factor as to cancer development [7]. The fact of lower cancer incidence in patients with diabetes mellitus is of both theoretical and practical interest. However, antagonistic mechanisms of pathogenesis of the two diseases are unknown.

It was demonstrated that cancer mortality among patients with normal carbohydrate turnover was 12.7 to 20.4% of general