цифически связанным с глобулиновой белковой фракцией 3—5 S. В литературе есть сведения, что *in vivo* подобные белки имеются и на поверхности гормончувствительных клеток.

Вероятно, они участвуют в трансмиссии стероидных гормонов к цитоплазматическим и ядерным рецепторам.

Антитела, связываясь с гаптенами, образуют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) на поверхности клеток органов-мишеней.

Известно, что элиминация токсичных ЦИК осуществляется фагоцитирующими макрофагами. Возможно, этим можно объяснить миграцию макрофагов в кисты молочной железы и яичников при отсутствии видимых микробиологических объектов фагоцитоза.

Фагоцитоз метаболически связан с повышением НАДФ-Н-оксидазной активности, потенцирующей кислородзависимый метаболизм фагоцитов.

Образующийся в результате реакции Хабера — Вайса гидроксильный анион-радикал обеспечивает активацию процессов перекисной модификации макромолекул белков, липидов и, что особенно важно, ДНК, критически модифицируя геном клетки в плане злокачественного роста. Вероятно, этим можно объяснить фазу инициации канцерогенеза.

Хроническое аутоповреждение тканей-мишеней на фоне сниженной антиоксидазной активности и факторов противоопухолевого иммунитета создает условия для развития тканевой гиперплазии и злокачественного роста.

Вероятно, наличие гиперчувствительности к прогестерону создает предпосылки к формированию эстрогенной экспансии, включая в процесс канцерогенеза вторую фазу промоции.

Корректировать гиперчувствительность к прогестерону возможно путем назначения десенсибилизационных схем.

Нами предпринята попытка использования трансдермальной микронизированной формы прогестерона.

Применение именно этого препарата обеспечивало бóльшую точность дозирования поступления в кожу прогестерона при десенсибилизации.

Для соблюдения чистоты исследования другие препараты не назначали, а трансдермальную форму микронизированного прогестерона наносили на внутреннюю поверхность предплечья штатным дозирующим шпателем.

Курс десенсибилизирующей терапии рассчитан на 3 мес и подразумевает использование препарата в дозировках от 0,1 до 1,25 г микронизированного прогестерона через день. Данное количество обеспечивает внутрикожное поступление препарата в дозе от 1 до 12,5 мг. Вероятно, терапевтический эффект от назначения подобного количества препарата нельзя объяснить банальным заместительным эффектом.

Окончательные результаты и катамнестическая их оценка будут нами представлены несколько позже, но уже сейчас, через 1 мес от начала лечения, можно констатировать системные эффекты предложенной терапии.

1. Уменьшение болезненности и увеличение молочных желез в предменструальном периоде.

2. Уменьшение интенсивности угревой сыпи на лице.

3. Уменьшение отечности.

4. Улучшение качества жизни согласно опросникам самооценки.

Психоэмоциональное состояние за столь короткий период не претерпело существенных изменений. Вероятно, это можно объяснить формированием стойких мотивационных параллелей в течение длительного периода заболевания.

Выводы

1. В развитии гиперпластических процессов молочных желез одним из возможных пусковых механизмов является аутосенсибилизация к собственным половым гормонам.

2. Коррекция гиперчувствительности может проводиться десенсебилизирующими схемами с использованием трансдермальных форм половых гормонов.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

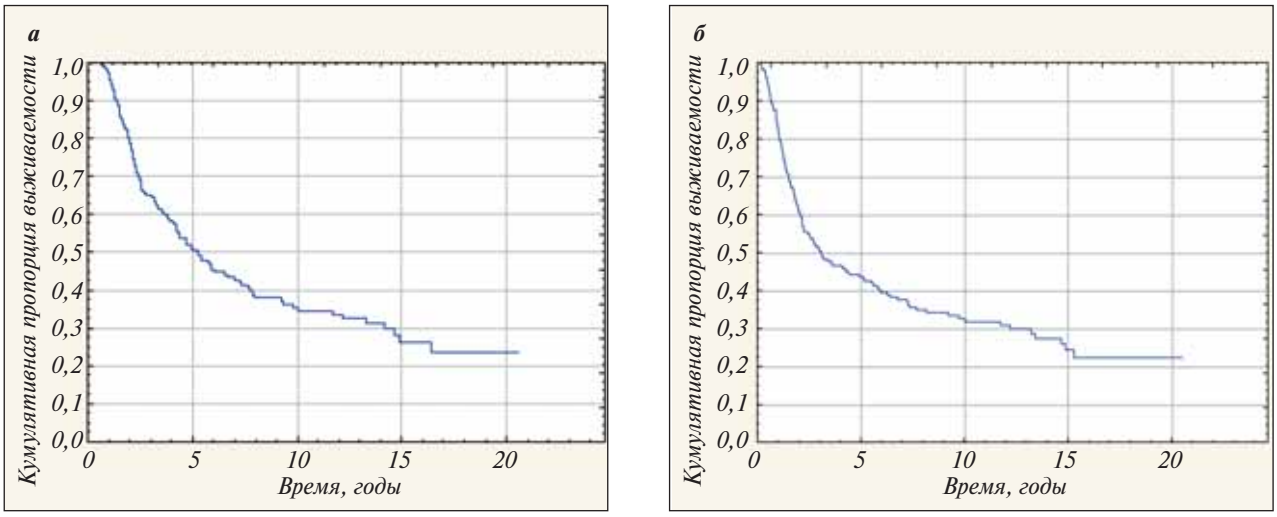
К.Ю. Зернов, В.Ф. Семиглазов, А.А. Божок, С.Г. Петровский, А.А. Орлов, Э.Э. Топузов, Р.М. Палтуев, П.В. Криворотько, В.Г. Иванов

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Воспалительная форма рака молочной железы (ВФРМЖ) является редкой и чрезвычайно агрессивной опухолью. ВФРМЖ встречается примерно в 1% от всех случаев РМЖ.

Характерными особенностями ВФРМЖ являются стремительное развитие клинических проявлений, быстрое прогрессирование заболевания (появление регионарных и отдаленных метастазов), резистентность опухоли к лечению и плохой прогноз.

ВФРМЖ относят к категории местно-распространенного рака, т.е. первично-неоперабельного. По международной классификации TNM (6-е издание, 2003 г.) ВФРМЖ классифицируется как T4d.



Кривые общей (а) и безрецидивной (б) выживаемости больных ВФРМЖ

Диагноз ВФРМЖ устанавливается на основании анамнеза и клинических проявлений заболевания. Еще в 1971 г. C. Haagensen [1] описал классические клинические проявления ВФРМЖ: диффузное покраснение; отек, занимающий более одной трети молочной железы, симптом «апельсиновой корки»; диффузное уплотнение; местное повышение температуры; увеличение молочной железы в размерах; в некоторых случаях отсутствие пальпируемой опухоли. Подобные клинические проявления, с одной стороны, могут присутствовать при ряде воспалительных заболеваний молочной железы (острый мастит или рожистое воспаление молочной железы), что вызывает трудности в диагностике у клиницистов, а с другой, эти проявления могут быть вторичными в связи с нарушением лимфооттока при невоспалительных местно-распространенных формах рака молочной железы (МРРМЖ). К сожалению, более достоверных признаков в диагностике ВФРМЖ, чем клиническая картина, в настоящее время не существует. Ряд авторов полагают, что опухолевая эмболизация кожных лимфатических и кровеносных сосудов является характерным признаком ВФРМЖ. Однако в исследовании J. Low [2] было показано, что данный признак в равной степени может как присутствовать, так и отсутствовать у больных ВФРМЖ. Более того, достоверной разницы в выживаемости у больных с инвазией поверхностных сосудов и без нее не наблюдается.

Подтверждение диагноза ВФРМЖ осуществляется так же, как и при других формах РМЖ. Выполняют рентгенологическое и ультразвуковое исследование молочных желез. Трепанобиопсия позволяет получить информацию о гистологическом строении и степени злокачественности опухоли, опухолевом статусе рецепторов эстрогенов и прогестерона (РЭ, РП) и Her-2-статусе. Данная информация позволяет прогнозировать течение заболевания и планировать лечение, которое, как правило, начинается с химиотерапии.

В нашем исследовании использовалась информация о 201 больной ВФРМЖ, леченной в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1985 по 2002 г. Средний возраст больных составлял 50 лет (от 29 до 73 лет). Больные были распределены на следующие возрастные группы: до 35 лет, 35—45 лет, 45—50 лет и старше 50 лет. При оценке отдаленных результатов лечения наихудшие результаты наблюдались в группе больных до 35 лет: общая 10-летняя выживаемость составила 13%, а до 15-летней отметки не дожила ни одна больная.

Больных в пре- и постменопаузе было примерно поровну — 52 и 48% соответственно. Статистически достоверных различий в непосредственных и отдаленных результатах лечения между этими группами больных выявлено не было.

Биологические характеристики опухоли определяли либо по материалу, полученному при трепанобиопсии, либо на основании послеоперационного материала. Биологические характеристики опухоли изучали в другом рандомизированном исследовании, проведенном на базе 1-го хирургического отделения ГУН НИИ онкологии, включавшем 72 больных МРРМЖ, в том числе 12 больных ВФРМЖ. Сравнивались группы больных IIIB ВФРМЖ и IIIB МРРМЖ.

Гистологическая степень злокачественности определялась по Ellis and Elston. При оценке результатов было выявлено, что высокая степень гистологической злокачественности встречалась у 50% больных ВФРМЖ и лишь у 27% больных МРРМЖ. При оценке непосредственных результатов лечения количество полных патоморфологических ответов наблюдалось в 2 раза чаще в группе с высокой степенью гистологической злокачественности. Однако при сравнении отдаленных результатов лечения статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

Больные также были стратифицированы по статусу РЭ/РП. Было выявлено, что в группе больных ВФРМЖ РЭ/РП-отрицательные опухо-

ли встречались в 2 раза чаще, чем РЭ/РП-положительные (67% против 33%). В группе больных МРРМЖ наблюдалась противоположная картина — РЭ/РП-положительные опухоли встречались в 63% случаев. При оценке непосредственных результатов лечения частота полных патоморфологических ответов была в 6 раз выше в группе больных с РЭ/РП-отрицательными опухолями, однако показатели общей 5-, 10- и 15-летней выживаемости в этой группе больных были ниже.

У 75% больных ВФРМЖ выявлена протоковая форма РМЖ, и лишь у 7% — дольковая. У 18% больных определить гистологический тип опухоли не представлялось возможным из-за изменений, происшедших на фоне лечения. При оценке непосредственных результатов лечения в этих группах больных не выявлено различий в частоте полных патоморфологических ответов. Однако при оценке отдаленных результатов была выявлена тенденция к более высокой 3-, 5- и 10-летней выживаемости в группе больных с дольковым строением рака, в которой 10-летняя общая выживаемость составила 52%, тогда как в группе больных с протоковым РМЖ — лишь 32%.

У всех больных определяли экспрессию Her-2/neu. В группе больных ВФРМЖ Her-2-положительные опухоли встречались в 3 раза чаще, чем Her-2-отрицательные (75 и 25% соответственно), в то время как в группе больных МРРМЖ наблюдалось равное распределение больных по Her-2/neu-статусу (по 50%).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что ВФРМЖ является особой формой заболевания, которой присущи высокая степень гистологической злокачественности (50%), протоковая форма (75%), РЭ/РП-отрицательный статус (67%) и Her-2/neu-положительный статус (75%).

ВФРМЖ характеризуется плохим прогнозом в отношении жизни и рецидива заболевания.

В нашем исследовании медиана наблюдения за больными составила 9 лет, а общий период наблюдения достиг 15 лет. При этом 15-летняя общая выживаемость составила 26%, а 15-летняя безрецидивная выживаемость — 24%, медиана продолжительности жизни до прогрессирования — 3,1 года, а до смерти 5,1 года (см. рисунок). Лечебная тактика, которая применялась для лечения больных ВФРМЖ, была различной. До 1990 г. в качестве предоперационного лечения больные получали химиотерапию по схеме CMF, а начиная с 1990 г. приоритетной схемой была химиотерапия, включавшая антрациклины (FAC, FEC), — от 4 до 6 циклов с последующей предоперационной лучевой терапией в случае неэффективного лечения. Коренным образом изменилась и тактика хирургического лечения. Так, до 1990 г. наиболее часто выполнялась операция Холстеда, тогда как с 1990 г. объем операции уменьшился до мастэктомии по Пэйти — Дайсону. С 2000 г. в схему первичной химиотерапии были включены таксаны (паклитаксел, доцетаксел) в комбинации с антрациклинами, от 4 до 8 циклов, а больным с Her-2/neu-положительными опухолями стал назначаться трастузумаб 1 раз в 3 нед в течение 12 мес в качестве адъювантного лечения.

За время наблюдения у 1% больных наблюдался локорегиональный рецидив, у 56% — отдаленные метастазы и у 3% — сочетание отдаленного метастазирования и локорегионального рецидива. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов у больных ВФРМЖ являлись легкие, кости и печень. Средняя продолжительность жизни до и после установления прогрессирования равнялась 2,34 и 1,23 года соответственно.

Таким образом, ВФРМЖ можно характеризовать как особую форму заболевания с низкими показателями выживаемости и небольшими сроками жизни до и после прогрессирования заболевания.

По данным литературы, включение в схему системного лечения ВФРМЖ современных препаратов (паклитаксел, доцетаксел, капецитабин, гемзар, препараты платины), дополнямых трастузумабом при Her-2-положительных опухолях, значительно увеличивает эффективность терапии.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Haagensen C.D. Inflammatory carcinoma, disease of the breast. Philadelphia, PA, W.B. Saunders; 1971. p. 576-84.
2. Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al. Long-term follow-up for inflammatory (IBC) and non-inflammatory (NIBC) stage III breast cancer patients treated with combination chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:63a.
3. Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W.B. et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database. Breast Cancer Res Treat 2002;76:27-36.
4. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. Inflammatory breast cancer and noninflammatory locally advanced breast cancer carcinoma: Distinct clinicopathologic entities? J Clin Oncol 2003;21:2254-9.
5. Barber K.W., Dockerty M.B. Inflammatory carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1961;112:406-10.
6. Buzdar A.U., Singletary S.E., Booser D.J. et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast carcinoma. Surg Oncol Clin North Am 1995;4:715—34.
7. Chang S., Parker S.L., Pham T. et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992. Cancer 1998;82:2366—72.
8. Cristofanilli M., Byzdar A.U., Sneige N. et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. Cancer 2001;92: 1783—7.
9. Cristofanilli M., Singletary S.E., Hortobagyi G.N. Inflammatory Breast Carcinoma: The Sphinx of Breast Cancer Research. J Clin Oncol 2004;22:381—3.
10. Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al: Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. J Clin Oncol 2004;22:4067—74.