

Повышение выживаемости и качества жизни больных раком молочной железы – достижимая задача

А.М. Гарин

Передовые позиции в вопросах ранней диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) занимают США. Посмотрите на конечные результаты – 5-летняя выживаемость больных с локальным РМЖ (без поражения регионарных лимфоузлов) достигла в этой стране 98 % (в 1950-х гг. – 80 %). При региональном распространении РМЖ 5-летняя выживаемость составляет 81 %, больные с отдаленными метастазами живут 5 лет в 26 % случаев. Общая выживаемость 5 лет всей когорты пациентов с любой стадией – 88 % (в 2002 г. – 81 %), 10 лет – 80 % [1].

В Западной Европе 5-летняя выживаемость составляет 74 %, в Восточной Европе – 58, в Японии – 75, в развивающихся странах – 57 % [2].

В России нет данных о популяционной выживаемости. Однако смертность от РМЖ за последние 8 лет увеличилась в России на 13 %, в США уменьшилась на 23 %, в Англии – на 20 %. Соотношение умерших от РМЖ к заболевшим в России – 0,49, аналогичный показатель в США – 0,19 (в 2,5 раза ниже) [3, 4].

Американцы считают, что заболевают РМЖ чаще женщины с благополучным социальным положением, а умирают, наоборот, чаще женщины из бедных семей [5].

В США ежегодно диагностируется 56 тыс. больных с предраком молочной железы, в России такой статистики нет. Этой проблеме отечественные патологи и маммологи уделяют недостаточное внимание [6]. В США в период первичной диагностики IV стадия выявляется в 6 % случаев, в России – в 12,2 % [3, 7]. Маммографическим скринингом охвачены здоровые женщины в возрасте 40–49 лет (каждые один-два года). Эта диагностическая процедура привела к тому, что в 80 % новых случаев РМЖ первичная опухоль имеет размеры менее 2 см, что соответственно привело к снижению смертности, особенно в группе женщин 40–69 лет. В России I–II стадии РМЖ диагностируются в 61,4 % случаев.

В США и Европе увеличивается роль ЯМР при скрининге РМЖ. Чувствительность ЯМР выше, чем маммографии, специфичность – ниже. Недостатки метода – дороговизна, отсутствие стандартов в интерпретации находок [8].

Программы по профилактическому применению тамоксифена и ралоксифена в группах риска у здоровых женщин в менопаузе привели к достоверному снижению рака молочной железы на 49,9 и 59 % соответственно. В настоящее время проводится рандомизированное исследование по профилактике рака, в котором сравнивается эффективность и безопасность применения тамоксифена и ралоксифена. Результаты ожидаются весной 2007 г. [11].

Разрабатываются программы по оценке профилактического применения ингибиторов ароматазы.

Крепнет и дополняется в мировой онкологической науке новая концепция лечения РМЖ. Смысл ее заключается:

- в уменьшении объема хирургических вмешательств на молочной железе;
- дифференцированном подходе к аксиллярной диссекции в зависимости от обнаружения опухолевых клеток в сентинальном лимфоузле (она проводится или не проводится);
- концентрированном и коротком интраоперационном облучении ложа удаленной опухоли (20 Gy вместо четырехнедельного облучения по 2 Gy);
- адъювантной химиотерапии менструирующих больных современными схемами вместо режима CMF;
- адъювантной эндокринной терапии больных в менопаузе вместо антиэстрогенов ингибиторов ароматазы;
- совершенствовании неоадъювантной химиотерапии и эндокринной терапии [12, 13].

Модификация операций и облучения имеет цель значительно улучшить качество жизни больных, не снижая их выживаемости; уменьшить такие осложнения, как отек и слоновость верхних конечностей; модификация неоадъювантной химио- и эндокринной терапии имеет цель снизить стадию опухоли, повысить процент сохраненных операций, подавить пролиферативную активность (еще не удаленной опухоли), оценить чувствительность опухолевых клеток к примененным препаратам (для решения вопроса о продолжении их использования в адъювантной терапии или замене их); цель модификации адъювантной терапии – уменьшить число локальных рецидивов и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, снизить токсическое действие лекарств.

Модифицированная радикальная мастэктомия предусматривает сохранение не только большой грудной мышцы, но связанных с ней сосудов и нервов, аксиллярная диссекция – обязательный этап. Сравнение эффективности этой операции и радикальной мастэктомии по Холстеду в разных странах привело к одинаковым результатам по 10-летней выживаемости. Общим консенсусом стало забвение операции Холстеда. Модифицированная радикальная мастэктомия в 5 % случаев осложняется отеком конечности (развивается в течение 6 месяцев после операции), косметическими деформациями грудной клетки, редко – повреждением нервов.

Затем последовало дальнейшее уменьшение объема операции на первичном очаге. Квадрантэктомия, введенная в практику в 1970-х гг., предусматривает удаление опухоли с отступлением от краев на 3 см с подлежащей кожей и подлежащей мышечной фасцией. Мышцы не удаляются.

В исследованиях U. Veronese et al было показано, что выживаемость больных РМЖ I–II стадий после радикальной мастэктомии с аксиллярной диссекцией, адъювантной лучевой терапии и адъювантной химиотерапии по схеме CMF и после квадрантэктомии с аксиллярной диссекцией и адъювантной лучевой и лекарственной терапией были одинаковыми. Восемнадцать лет прожили 65 % пациентов [14].

При РМЖ возможна операция еще меньшего объема – туморэктомия. Она включает удаление небольшой опухоли с отступлением от краев на 1 см. U. Veronese et al осуществили исследование, в котором сравнивалась эффективность квадрантэктомии + аксиллярная диссекция + облучение с туморэктомией + аксиллярная диссекция + облу-

чение. Частота локальных рецидивов была в подгруппе с туморэктомией в 11 %, после квадрантэктомии – в 4,2 %. Однако выживаемость и частота отдаленного метастазирования были одинаковыми.

Противопоказаниями к выполнению сохраняющих операций являются лучевая терапия грудной клетки в анамнезе, мультицентрический и мультифокальный рак, размер опухоли более 5 см.

В конце XX столетия разработаны предпосылки для «необязательного» выполнения аксиллярной диссекции лимфоузлов при I–IIA стадиях РМЖ. Предложена специальная технология по выявлению сторожевого лимфоузла (лимфатического коллектора 1-го порядка) у больных с клинически не выявленными аксиллярными метастазами. Опухолевые клетки обнаруживаются с помощью голубого красителя (изосульфана) или коллоидного меченого технеция. Чувствительность метода – 85 %, специфичность – 100 %.

По данным многих исследователей, если в сентинальном лимфоузле нет опухолевых клеток, их нет и в аксиллярных лимфоузлах в 95 %, или, наоборот, в сторожевом лимфатическом узле есть опухолевые клетки, они обнаруживаются и у 96 % в подмышечных лимфоузлах. В России эти исследования выполняются редко и не стали стандартом.

Борьба с максимализмом при лечении раннего РМЖ получила свое развитие и в изменении подходов к послеоперационной лучевой терапии. Группой U. Veronese et al было показано, что послеоперационная лучевая терапия уменьшает лишь число локальных рецидивов, но не улучшает выживаемость. Важный факт подчеркнут цитируемыми авторами – рецидив возникает на месте удаленного квадранта (там, где опухоль возникла, а не в других частях молочной железы). Облучение в течение 5–6 недель серьезно ухудшает качество жизни больных. Постлучевые отеки и слоновость верхней конечности, брахиальные нейропатии, кардиотоксичность, пневмонии и другие осложнения заставляют разрабатывать более приемлемые и безопасные методы облучения. Очень интересны результаты интраоперационного облучения молочной железы. Сконструировано специальное портативное устройство со сферическим аппликатором, помещенным на ложе опухоли. Доза в 20 Gy доставляется за 25–30 минут. В Германии из 183 таким образом облученных больных рецидив возник лишь у одной пациентки через 3,5 года [15, 16].

Адьювантная химиотерапия (дополнительная к операции) была предложена для подавления микрометастазов, уже присутствующих в организме женщин. Риск их появления усиливается во время хирургических манипуляций.

Мета-анализ, выполненный A. Gennari et al на основании результатов 15 исследований на 16 тыс. больных, получавших при раннем РМЖ адьювантную терапию либо по схеме CMF, либо по схемам AC, FAC, EC, FEC, позволил прийти к выводу о большей эффективности антрациклиновых комбинаций, чем CMF. Соотношение выживших больных после CMF к числу выживших больных после антрациклиновых комбинаций составило 0,76, $p = 0,001$ [17].

Установлено, что добавление таксанов – паклитаксела или доцетаксела к режиму AC (доксорубицин + циклофосфамид) или замена в комбинации CAF циклофосфамида на паклитаксел приводит к уменьшению риска рецидивов и риска смерти на 18 % [5].

Доказана полезность добавления к химиотерапевтическим режимам трастузумаба у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu.

Перемены происходят и в выборе эндокринных препаратов для адьювантной терапии операбель-

ного рака молочной железы. До 2000 г. тамоксифен считался стандартом у больных с положительными стероидными рецепторами. Проведенными исследованиями в XXI веке показано, что:

- летразол в сравнении с тамоксифеном уменьшает рецидивирование на 19 %, относительная выживаемость составляет 0,81 (в пользу летразола); после 4–5 лет применения тамоксифена перевод на летразол увеличил абсолютную выживаемость на 6 % по сравнению с использованием плацебо;
- экзоместан, примененный после трехлетнего приема тамоксифена, улучшил трехлетнюю выживаемость на 4,7 % по сравнению с контролем, в котором больные продолжали получать тамоксифен;
- анастрозол в прямом сравнении с тамоксифеном улучшил относительную выживаемость на 17 %, реже развивались опухоли в противоположной стороне, а также отдаленные метастазы.

Таким образом, доказаны преимущества перехода от адьювантной эндокринной терапии тамоксифеном к ингибиторам ароматазы III поколения [4].

Неoadьювантная терапия чаще применяется при IIIA стадии, однако возможна и при II стадии. Современными являются комбинации таксанов и доксорубицина, таксанов и винорелбина, таксанов и гемцитабина, таксанов и трастузумаба. Общий эффект достигается у 65–70 % больных, сохраняющие операции выполняются у 50–60 % пациентов, полный эффект регистрируется в половине случаев. Противопоставление неoadьювантной химиотерапии адьювантной химиотерапии не правомочно. Эти виды лекарственного лечения имеют разные цели. Полезность неoadьювантной эндокринной терапии у менопаузальных больных с ER+ или PR+ доказана. Ингибиторы ароматазы (летразол, анастрозол) снижают маркер пролиферации опухолевых клеток, приводят к эффекту в 55 % случаев, сохраняющие операции выполняются после применения летразола и аримидекса в 60 % случаев. Менее активен тамоксифен.

Лечение диссеминированного РМЖ – наиболее трудная задача. Мы уже отметили в начале статьи, что 26 % таких больных выживают в течение 5 лет. Задачей химиотерапевтов является увеличение медианы выживаемости этих пациентов.

При встрече с диссеминированной больной в первую очередь нужно решить, каким методом паллиативной терапии должно быть отдано предпочтение. При быстром развитии метастазирования после хирургических вмешательств, при множественных очагах, при висцеральных метастазах, агрессивном течении, отрицательных стероидных рецепторах в опухолевых клетках следует применять химиотерапию. Золотого стандарта терапии нет, есть возможность выбирать альтернативные режимы в зависимости от проявлений диссеминации, сопутствующих болезней и возраста, а также экономических возможностей.

С середины 1990-х гг. обновился арсенал лекарственных средств против метастатического РМЖ. На смену комбинациям, не содержащим антрациклинов – CMF (эффект 30 %) и содержащим антрациклины CAF, AC (эффект 50 %), пришли новые комбинации, построенные вокруг таксанов с винорелбином, капецитабином, гемцитабином (иногда с включением антрациклинов), эффект – в 60–70 %. Продолжительность улучшения при первой линии терапии составляет 12 месяцев, медиана выживаемости – от двух до трех лет. При второй линии терапии медиана выживаемости – до года.

При медленном развитии заболевания, высоких уровнях стероидных рецепторов в опухолях, преимущественной диссеминации по костям или

мягким тканям, при отсутствии метастазов в печень предпочтение отдается эндокринной терапии, которая при менопаузе проводится в такой последовательности: ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, прогестероны. У менструирующих больных методами выбора являются кастрация или LH-RH агонисты.

Максимальный ответ на эндокринную терапию – 70–80 % при положительных двух рецепторах и 50 % при положительном одном рецепторе. Медиана выживаемости до 4 лет – при метастазах только по костям.

Для принятия решения о выборе терапии очень важна информация о гиперэкспрессии (3+) Her-2/neu. Таким больным с осторожностью следует назначать эндокринную терапию. Пациентки нуждаются в применении трастузумаба, повышающего эффект таксановых комбинаций на 20 %. Из других таргетных препаратов на подходе к практическому применению – бевацизумаб, gefинитиб, фарнизил, трансферазный ингибитор тинифарниб и др.

Заключение

Уменьшение смертности от РМЖ и повышение 5-летней выживаемости больных достигается скрининговыми программами, позволяющими выявлять предрак, диагностировать ранние стадии, с первичными опухолями менее 2 см (в США 80 % таких больных). Кроме того, адъювантная лекарственная терапия улучшает отдаленные результаты на 15 %.

Новая концепция лечения РМЖ заключается:

- в уменьшении объема хирургических вмешательств, производстве аксиллярных диссекций лишь при поражении сторожевого узла;
- модификации лучевого метода обработки ложа удаленной опухоли – вместо 5–6-недельного

облучения по 2 Gy, интраоперационное облучение с помощью специального аппликатора в течение 25–30 минут с тотальной дозой в 20 Gy;

- отказе от режима CMF в адъювантном и неoadъювантном режиме с переходом на таксановые комбинации с доксорубицином или другими современными препаратами.

Медиана выживаемости диссеминированных больных варьирует от 2,5 до 3 лет в зависимости от вариантов метастазирования. Новые комбинационные режимы с современными препаратами и таргетными лекарствами позволяют надеяться на возможность повышения медианы выживаемости до 4 лет.

Литература

1. Cancer Facts a. Figures // Am Canc.Soc. 2006.
2. Parkin D.M. et al. Global Cancer Statistics, 2005.
3. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель, 2005.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006.
5. Box B.A., Russell C.A., Breast Cancer in «Manual of clinical Oncology» ed. Casciano D.A. 2004;pp. 233–257.
6. Cancer Prevention a Early Detection. Facts a.Figures // Am.Canc.Soc.2005.
7. Jemal A. et al. Cancer Statistics 2006 // Canc.j.Clin. 2006;56:2,106–124.
8. Moore S.G. et al. Proc ASCO 2006, ab.6060.
9. Fisher B. et al. j.Nat.Canc.Inst.1998;90:18, 1371–1378.
10. Martino S. et al. San Antonio Breast Canc.Symp. 2004.
11. Ganz P.A. et al. Proc ASCO 2006, ab.561.
12. Silva O.E. et al. Breast Canc., a Practical Guide 2005.
13. Veronesi U. et al. Eur j.Canc. 1995, suppl.4.
14. Veronesi U. San Antonio. Breast Canc.Symp. 2003.
15. Vicini P. San Antonio Breast Canc.Symp. 2003.
16. Vaidya J.S. San Antonio Breast Canc.Symp. 2003.
17. Gennari A. et al. Proc. ASCO 2006, ab. 569.

Спорные вопросы в лечении рака яичников

М.Б. Стенина

Практически все разделы онкологии, как и других медицинских отраслей, содержат ряд спорных вопросов. Крупномасштабные сравнительные исследования, проводимые в настоящее время, безусловно, позволяют в ряде случаев расставить точки над «i», но интенсивное развитие медицинских технологий, которое особенно ощутимо в разделе лекарственной терапии, рождает новые задачи по определению роли и места новых методик в диагностике и лечении различных патологий. Рак яичников не является исключением и также изобилует спорными и порой противоречивыми суждениями.

Более или менее четко определена тактика лечения первичного рака яичников, хотя и этот раздел содержит много вопросов. Напомним, что, согласно существующим сегодня рекомендациям, всем больным с впервые установленным диагнозом рекомендуется оперативное вмешательство в объеме тотальной абдоминальной гистерэктомии и двухсторонней сальпиноофорэктомии с удалением большого сальника и выполнением стадирующих биопсий брюшины, парааортальных и та-

зовых лимфоузлов; при невозможности выполнения такого объема рекомендуется максимально возможная циторедукция. В послеоперационном периоде подавляющему большинству больных показана химиотерапия на основе производных платины. Исключение составляют больные с IA, В стадиями высокодифференцированного не светлоклеточного рака, у которых радикальное оперативное вмешательство является достаточным [5].

Забрюшинная лимфаденэктомия

Важным нерешенным хирургическим вопросом является необходимость выполнения и объем забрюшинной лимфаденэктомии. Эта манипуляция не входит в рекомендуемый стандартами объем оперативного вмешательства. Изучению этой проблемы при раннем и распространенном раке яичников посвящены два крупных исследования последних лет. Munro с соавт. ретроспективно оценили результаты лечения 6686 больных с I стадией, оперированных в период с 1988 по 2001 гг. Из них 4092 (61 %) больных имели IA стадию, 392 (5,9 %) – IB, 1840 (27,5 %) – IC и 362 (5,4 %) – неуточненную I стадию заболевания. Из общего числа больных лимфаденэктомия не выполнялась у 3823 человек, у 1533 больных при выполнении забрюшинной лимфаденэктомии были удалены менее 10 лимфоузлов, и у 1329 пациенток при выполнении лимфаденэктомии удалены 10 и более лимфоузлов (медиана числа удаленных лимфоузлов составила 9). Объем лимфаденэктомии (0, менее 10 и от 10 и более лимфоузлов) увеличил продолжительность жизни в подгруппе больных с IC стадией – 5-летняя выживаемость составила в подгруппах соответственно 72,8, 86,7 и 90,1 % – но не повлиял на продолжительность жизни при IA и IB