

РАННИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Г.Б. Громов, И.Г. Шестопалова, Е.Р. Атрощенко

Курс онкологии медицинского института ОГУ; областной онкологической диспансер, Орел

EARLY BREAST CANCER IN WOMEN IN THE ORYOL REGION

G.B. Gromov, I.G. Shestopalova, Ye.R. Atroshchenko

Course of Oncology, Medical Institute, Oryol State University; Regional Cancer Dispensary, Oryol

The incidence of early breast cancer (BC) and the experience in its treating in the Oryol Region are analyzed. In the region, there are low (6.6%) versus Russian (10–14%) detection rates of Stage 1 BC, as well as inadequate introduction of current diagnostic techniques into clinical practice and a low proportion of drug and radiation treatments. The setting up of a regional mammological center could increase the detection rates of early BC, upgrade the quality of treatment, and improve its long-term results.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 3–4-е место в мире в структуре онкологической заболеваемости после опухолей легких, желудка и кожи и является самой распространенной онкологической патологией у женщин. В 2002 г. в мире было зарегистрировано около 1,5 млн новых случаев РМЖ, причем больше половины – в индустриально развитых странах: 361 000 случаев – в Европе, 230 000 – в Северной Америке. По предварительным оценкам, к 2010 г. заболеваемость РМЖ составит 1,35 млн случаев. Самые высокие уровни заболеваемости отмечены в Северной Америке – 99,4 на 100 тыс. населения, Австралии и Новой Зеландии – 71,69 на 100 тыс. населения, самые низкие – в Китае и экваториальной Африке – 11,7 и 13,64 на 100 тыс. населения соответственно [1–3].

В России в 2000 г. заболеваемость злокачественными опухолями молочной железы составила 38,24 на 100 тыс. населения. С 1995 по 2000 г. прирост стандартизированных показателей заболеваемости составил 16,1% [4], и РМЖ вышел на 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения [5]. РМЖ на том или ином этапе жизни поражает каждую девятую женщину, при этом в большинстве случаев диагностируются запущенные стадии [6].

В медицинской литературе широко обсуждается вопрос раннего РМЖ, что, видимо, связано с относительно благоприятным для жизни прогнозом у данной категории больных. Традиционно под ранним РМЖ подразумевают I стадию по классификации TNM, т.е. опухоль до 2 см [7]. Однако по мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, под ранним РМЖ следует понимать опухоль до 1 см. По данным международных исследований, при выявлении раковой опухоли молочной железы объемом менее 1 см³ 12-летняя выживаемость составляет более 88–95% [4, 8].

Частота диагностики РМЖ на I стадии ограничивается 10–14% [9], в Кузбассе этот показатель составляет 13% от общего числа случаев РМЖ [10].

Материалом для нашего исследования послужили данные амбулаторных карт и историй болезни 174 больных I стадией РМЖ в Орловской обл. за период 1996–2005 г. Заболеваемость ранним РМЖ за 10 лет составила в среднем 2 случая на 100 тыс. населения (рис. 1).

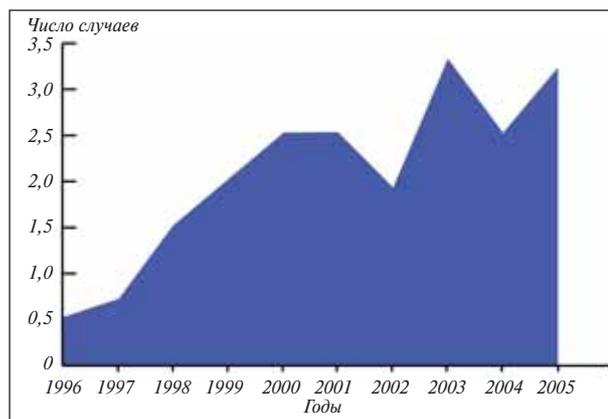


Рис. 1. Заболеваемость (на 100 тыс. населения) РМЖ I стадии

Количество выявленных случаев РМЖ I стадии составило 4 (2,2%), 28 (16,1%) и 27 (15,5%) случаев в 1996, 1998 и 2005 г. соответственно. Доля РМЖ I стадии составила 6,6% от заболеваемости РМЖ по области, что ниже общероссийского уровня (10–14%). Прирост уровня заболеваемости ранним раком в Орловской обл. составил 13,2%.

Прогноз для жизни при раннем РМЖ, как правило, хуже у молодых (моложе 35 лет) больных. В США частота РМЖ составляет 0,44; 4,14 и 7,53% в возрастных категориях до 39, 40–59 и 60–70 лет соответственно [11–13]. По данным отечественных авторов, РМЖ характеризуется следующими возрастными особенностями: доля женщин до 50 лет составляет 24,3%; основной пик заболеваемости приходится

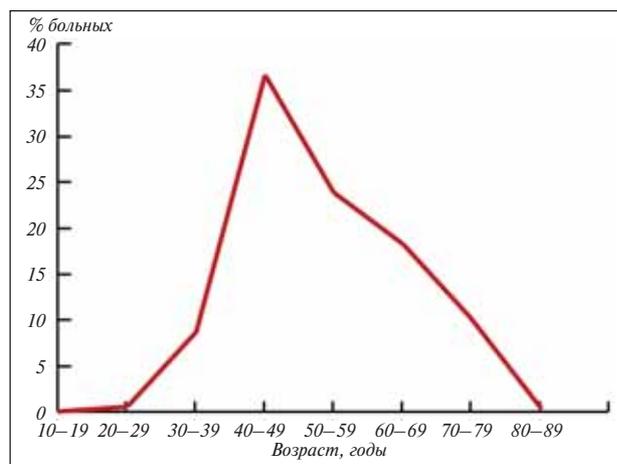


Рис. 2. Возрастное распределение больных с I стадией РМЖ

на возраст от 50 до 60 лет — 29,7%; в возрастной группе от 60 лет и старше она снижается до 23% [6, 10]. В изученной нами группе больных РМЖ подобной возрастной корреляции не наблюдалось (рис. 2).

РМЖ I стадии регистрировался у больных от 28 лет до 82 лет. В возрастной категории 40–49 лет было отмечено 72 (41,4%) случая, 50–59 лет — 47 (27%), 60–69 лет — 36 (20,7%), старше 70 лет — 21 (12,1%), до 40 лет — 18 (10,3%). Средний возраст больных РМЖ I стадии составил 53,5 года. Высокая выявляемость больных I стадией РМЖ в Орловской обл. отмечена в возрастной категории 40–49 лет, что противоречит мнению ряда авторов [6, 10–13]. Наиболее часто при раннем РМЖ (как и при других стадиях) опухоль локализовалась в правом верхненаружном квадранте.

По данным отечественных и зарубежных морфологов, в абсолютном большинстве (более 75%) случаев РМЖ выявляется инфильтрирующий протоковый рак, на втором месте по выявляемости — инфильтрирующий дольковый рак (5–10%) [14, 15].

Морфологически в исследуемой группе больных ранним РМЖ наиболее часто выявлялась инфильтрирующая карцинома — в 64 (36,8%) случаев, в 30 (17,2%) случаях обнаружен протоковый рак, что, возможно, связано с особенностями морфологической диагностики в регионе.

Клинические проявления РМЖ при размере опухоли 1–2 см имели место в 7,5% случаев. Опухоли менее 1 см протекали скрыто и являлись «случайной находкой» при удалении фиброаденом, внутрипротоковых папиллом.

Частота метастазирования РМЖ размером менее 1 см составляет менее 20–30%, а размером до 2 см — менее 27–39% [9, 16]. Наблюдается ее корреляция с размерами опухоли: T1A — 3%, T1B — 8%, T1C — 18% [17–19].

В нашем исследовании частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы составила 12% (21 случай; рис. 3).

Метастазы в один регионарный лимфатический узел обнаружены в 17 (9,7%) случаях, в два регионарных узла — в 4 (2,3%), что не превышает вышеуказанного уровня в 20–30%. Был отмечен 1 (0,6%) случай отдаленного метастазирования. Наличие метастазов свидетельствовало о выходе опухолевого процесса за пределы первичного очага с соответствующим ухудшением прогноза.

Практический выбор метода лечения раннего РМЖ должен определяться гистологической структурой опухоли и степенью ее злокачественности, наличием метастазирования и общим состоянием пациентки [6].

Одна из возможных хирургических операций при раннем РМЖ является лампэктомия (туморэктомия). Ее недостатком является сложность контроля за чистотой хирургических краев, что сопряжено с относительно высоким риском рецидивирования. В качестве преимуществ можно выделить хороший косметический эффект [20]. Различные модификации мастэктомии используются у больных с множественными опухолевыми очагами в молочной железе, при высокой степени злокачественности опухоли, при непереносимости больными или отказе от лучевого и химиолечения. Предпочтение отдается радикальной резекции, при которой больным требуется меньший объем лечения. При этом виде хирургического вмешательства рекомендуется отступать от края опухоли не менее чем на 3 см, резервированный участок удаляют блоком с кожей и подлежащей мышечной фасцией; грудные мышцы не затрагивают [20].

По показаниям при раннем РМЖ в России рекомендуется комбинированное лечение. Хирургические вмешательства при I стадии РМЖ в основном представлены радикальной мастэктомией и радикальной резекцией в сочетании с лучевой, гормональной и химиотерапией [6].

Хирургическое лечение раннего РМЖ в Орловской обл. было представлено модификациями мастэктомии и радикальной резекцией (рис. 4); лампэктомия не применялась.

Среди хирургических методов лечения преобладает радикальная мастэктомия по Маддену — 104 (59,8%) случая. Было выполнено 2 (1,2%) радикальные мастэктомии по Холстеду в 1996 и 1997 гг.; с 1998 г. данный вид хирургического вмешательства не проводится. Увеличивается доля органосохраняющих (квадрантэктомия и радикальная секторальная резекция) методов хирургического лечения — от 3 (1,7%) в 1996 г. до 20 (11,5%) в 2004 г., что не изменило клинический прогноз.

Консервативные методы лечения в составе комплексного лечения раннего РМЖ направлены на уменьшение объема хирургического вмешательства при сохранении и/или повышении как общей, так и безрецидивной выживаемости,

уменьшение побочных эффектов лучевой, гормональной и химиотерапии.

Присоединение адъювантной химиотерапии у менструирующих больных повышает выживаемость на 9–20%. Эффективность адъювантной химиотерапии у больных в менопаузе не доказана [21].

Основным индикатором гормоночувствительности опухоли является наличие в ней положительных рецепторов эстрадиола и/или прогестерона. Если оба рецептора содержатся в опухоли, то удается добиться ее ответа на эндокринную терапию в 50–70% случаев, при одном виде положительных рецепторов – в 33% [21].

Появление информации о генетических изменениях при раке позволило расширить стандартные подходы к лечению таргетной терапией. Уровень Her-2/neu в клетках РМЖ в 100 раз выше, чем в нормальной эпителии молочной железы. Опухоли с гиперэкспрессией Her-2/neu отличаются агрессивностью, быстрым течением, резистентностью к эндокринным и некоторым химиотерапевтическим препаратам. Больные с высоким уровнем Her-2/neu отвечают на комбинированную терапию РМЖ на 15–20% чаще по сравнению с контролем, в котором представлены те же комбинации без герцептина [21].

В исследованиях U.Veronesi лучевая терапия после органосохраняющих операций уменьшила частоту локальных рецидивов, но не выживаемость больных. Рецидивы после органосохраняющего оперативного лечения возникали на месте удаленного квадранта в 80–90% случаев и за его пределами менее чем в 6% случаев [22–25].

С учетом этих данных U. Veronesi и его группа приступили к разработке метода частичного облучения (Partial Breast Irradiation – PBI). В рандомизированное исследование уже включено 500 больных, статистическая обработка будет произведена после включения 1000 больных [21].

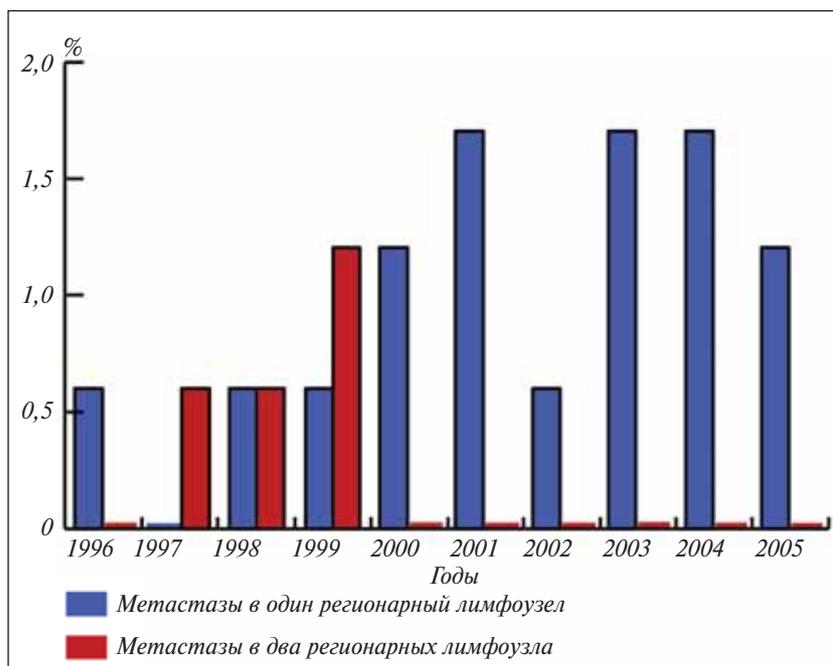


Рис. 3. Частота выявляемости метастазов раннего РМЖ в лимфатические узлы

По данным нашего исследования, у больных ранним РМЖ использовалась гормональная (22% случаев), лучевая (33%) и химиотерапия (8%), 37% пациентов получили только хирургическое лечение.

Гормонотерапия проводилась в 1 (0,6%) случае в 1996 г., в 9 (5,1%) в 2001 г. Лучевая терапия применялась в 2 (1,2%) случаях в 1997 г. и в 11 (6,3%) случаях – в 2000 г. и была представлена дистанционной гамма-терапией на область послеоперационного вмешательства в молочной железе. Химиотерапия проводилась в 14 (8%) случаях только при наличии регионарного метастазирования, что явно недостаточно с совре-

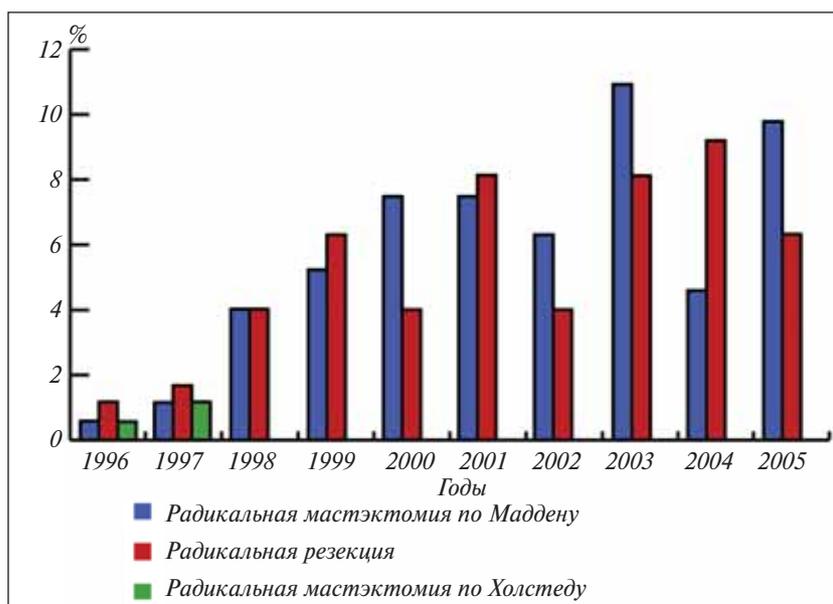


Рис. 4. Хирургические методы лечения РМЖ I стадии

менных позиций комбинированного лечения РМЖ. Терапия герцептином у больных I стадией РМЖ не использовалась.

Редкое проведение гормонального лечения и отсутствие таргетной терапии обусловлены отсутствием в регионе специальной лаборатории для определения рецепторного и гормонального фона опухоли.

Радикальное лечение РМЖ у 96,1% больных вызывает психические нарушения: аффективные, дисморфоманические, дисморфофобические, а также нозофобические расстройства [5]. В группе больных с опухолями молочной железы I стадии установлено наличие различных нарушений невротического уровня. Нарушения усиливались при недостаточном проведении реабилитационных мероприятий как в процессе лечения, так и после него.

В процессе изучения группы больных РМЖ в Орловской обл. выявлено, что доля I стадии опухолевого процесса составила 6,6% от общей заболеваемости РМЖ по области, что меньше общероссийского показателя (10–14%). Возраст больных ранним РМЖ составлял от 28 до 82 лет

(средний — 53,5 года). Преобладала возрастная категория 40–49 лет (для сравнения: по России в целом — 50–59 лет). В диагностике не используются методы прицельной пункционной биопсии опухоли молочной железы под контролем маммографии или УЗИ, цифровой маммографии. Отсутствует определение уровня рецепторов гормонов, эпидермального фактора роста и других маркеров. Недостаточное внедрение в клиническую практику современных методов диагностики приводит к выявлению РМЖ на поздних стадиях развития опухолевого процесса, что значительно ухудшает прогноз у данной категории больных.

Для лечения больных РМЖ I стадии используются преимущественно хирургические методы лечения. Доля лучевого и лекарственного лечения низкая, что влечет за собой недостаточный контроль за заболеванием и ухудшает прогноз.

Создание областного маммологического центра с применением современных технологий диагностики могло бы увеличить выявляемость раннего РМЖ, повысить качество и улучшить отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
2. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al.; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8–29.
3. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol* 2001;19(18 Suppl):118S–124S.
4. Корженкова Г.П., Блинов Н.Н. Опыт работы мобильных маммографических комплексов в России. *Маммология* 2005;(1):28–9.
5. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Вып. 4: Лечение, реабилитация и профилактика заболеваний молочной железы. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой, Э.К. Ввозного и др. М.; 2001. с. 106.
6. Летагин В.П. Фазлодекс в эндокринной терапии рака молочной железы: возможности и перспективы. *Мед вестн* 2006;:14–6.
7. Черенков В.Г. Клиническая онкология. М.; 1999. с. 30–1.
8. Rosen P.P., Groshen S., Kinne D.W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090–100.
9. Демидов В.П., Варшавский Ю.В., Франк Г.А. и др. Проблемы ранней диагностики рака молочной железы. *Вопр онкол* 1983;29(11):38.
10. Магарилл Ю.А., Еремина Н.А., Кузнецова Т.А. Проблема рака молочной железы в Кузбассе. Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. Белые ночи Санкт-Петербурга; 2005. с. 75.
11. Jemal A., Clegg L.X., Ward E. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101(1):3–27.
12. Rier L.A.G. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000.
13. Li C.I., Daling J.R., Malone K.E. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 2003;21(1):28–34.
14. Михетько А. А., Перов В. В. Информативность цитологического метода исследования в диагностике заболеваний молочной железы на дооперационном этапе. *Вопр онкол* 2005;51(1):125.
15. Padmore R.F., Fowble B., Hoffman J. et al. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000;88(6):1403–9.
16. Carter C.L., Allen C., Henson D.E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181–7.
17. Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(2):259–62.
18. Mincey B.A., Bammer T., Atkinson E.J., Perez E.A. Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2001;136(7):779–82.
19. Keshtgar M.R.S., Baum M. Axillary dissection over the years: where to from here? *World J Surg* 2001;25(6):761–6.
20. Harris J.R., Lippman M.E., Veronesi U., Willett W. Breast cancer (2). *N Engl J Med* 1992;327(6):390–8.
21. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. М.; 2005. с. 152.
22. Kuerer H.M., Julian T.B., Strom E.A. et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer. *Ann Surg* 2004;239(3):338–51.
23. Wallner P., Arthur D., Bartelink H. et al.; Workshop Participants. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science, Bethesda, MD, December 8–10, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(3):175–84.
24. Perera F., Yu E., Engel J. et al. Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years' minimum follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1239–46.
25. Arthur D.W., Vicini F.A., Kuske R.R. et al.; American Brachytherapy Society. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy* 2003;2(2):124–30.