

X Международная конференция в Сан-Галлене: ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Очередная, юбилейная, X Международная конференция состоялась 14–17 марта 2007 г. в Сан-Галлене (Швейцария) и была посвящена первичной терапии раннего рака молочной железы (РМЖ). Основными темами выступлений на секциях и лекциях были вопросы биологии РМЖ, диагностики и стадирования, локальной терапии (хирургия и лучевая терапия), различные варианты нео- и адъювантной лекарственной терапии, включающей современные аспекты таргетной химиотерапии. Обсуждая значение таких факторов, как рецепторы эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессия Her-2/neu, факторов ангиогенеза VEGF, большинство авторов указывали не только на их прогностическую ценность, но и, что более важно, на их целевые возможности. При обсуждении диагностических возможностей традиционных методов подчеркивалась особая роль в стадировании и дальнейшем наблюдении за больными магнитно-резонансных методик. По-прежнему одним из основных методов, определяющих распространенность рака по лимфоузлам, является биопсия сигнального лимфоузла, значение которой возрастает при протоковой карциноме *in situ*, так как позволяет избежать ненужных подмышечных лимфодиссекций, особенно у лиц пожилого возраста.

Различные варианты послеоперационной терапии особенно показаны после органосохраняющих операций, а также при наличии неблагоприятных прогностических факторов, к которым относятся молодой возраст, стадия T2, III степень злокачественности, метастатическое поражение 1–3 лимфоузлов и сосудистая инвазия. Особенно важными являются данные генно-экспрессивного анализа. Результаты анализа EBCTCG указывают,

что наиболее эффективными в отношении частоты локальных рецидивов и выживаемости являются комбинированные методы, включающие наряду с хирургическим лучевые и лекарственные воздействия, используемые в режиме чередования. При одновременном использовании лучевых и лекарственных методов возрастает количество сердечно-сосудистых осложнений и осложнений со стороны кожных покровов. Использование антрациклинов в комбинации с таксанами наиболее эффективно в адъювантном режиме и может быть рекомендовано в широкую клиническую практику. У женщин молодого возраста (35–40 лет), особенно с гиперэкспрессией Her-2/neu, возможно применение герцептина и затем антрациклинсодержащих адъювантных схем химиотерапии.

Особое место в лечении больных ранним РМЖ занимает применение ингибиторов и инактиваторов ароматазы, особенно у пациенток в менопаузе. Так, в исследовании BIG I-98 использование летрозоло позволило уменьшить количество ранних отдаленных метастазов на 30%, а в исследовании MA-17 – на 40%. Применение бисфосфонатов значительно снижает число осложнений, связанных с костными метастазами (исследование OPTIMIZE-2 N5ABP-B-34, AZURE), и позволяет успешно использовать эти препараты для улучшения качества жизни леченных больных.

В заключение следует подчеркнуть, что все представленные на конференции сообщения преследовали одну важную цель – поиск оптимальной индивидуально направленной программы лечения больных ранним РМЖ.

*Проф. В.П. Летягин,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

ЛИТЕРАТУРА

The BREAST (Primary therapy of Early Breast Cancer). 10-th International Conference St. Gallen, Switzerland, 14–17 March, 2007.

ТЕЗИСЫ СТАТЕЙ ИЗ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

Lim M., Bellon J.R., Gelman R. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with Stage I breast cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(4):1149–54

Перспективное исследование консервативной хирургии без лучевой терапии у больных раком молочной железы I стадии по селективным показаниям

Обоснование. Эффективность лучевой терапии в уменьшении местного рецидива после консервативного хирургического лечения у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы (РМЖ) была продемонстрирована во множестве

рандомизированных исследований. Однако до сих пор не выяснено, существует ли подгруппа пациенток, которым не требуется дополнительное лечение.

Цель исследования. Перспективно оценить результаты только консервативного оперативного лечения в строго определенной группе пациенток.

Материалы и методы. С 1986 г. по конец 1992 г. под наблюдением находились 87 больных. Условиями включения в исследование являлись наличие единственной первичной опухоли, соответствующей критериям T1, отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, ин-

филтративный протоковый муцинозный или тубулярный тип рака с отсутствием внутрипротокового компонента и инвазии в лимфатические сосуды. Хирургический этап включал в себя иссечение опухоли в пределах 1 см от ее края. Никакого дополнительного системного или лучевого лечения не проводилось.

Результаты. Для окончательной оценки были доступны данные 81 пациентки, медиана срока наблюдения составила 86 мес. У 19 (23%) больных (в среднем 3,5 случая на 100 пациенток в год) развились местные рецидивы. Из других неудач терапии отмечены ипсилатеральные метастазы в подмышечной области, 2 случая контралатерального РМЖ и 4 случая отдаленных метастазов. У 6 пациенток развились другие злокачественные опухоли. 9 пациенток умерли, из них 4 в результате развития метастатического РМЖ и 5 — по причинам, не связанным с основным заболеванием.

Закключение. Даже в строго определенной группе остается существенный риск развития местного рецидива после только консервативной операции с отступом 1 см и более от края опухоли. Полученные результаты предполагают возможность только консервативной операции у пожилых женщин в тяжелом состоянии, лучевая терапия после консервативной хирургии остается стандартным методом лечения.

Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma.

Am J Surg Pathol 2006;30(6):665—72

Анализ риска развития рака молочной железы у женщин с единичными, множественными и атипическими папилломами

Папилломы молочных желез могут быть как единичными, так и множественными и ассоциируются с атипической протоковой или дольковой гиперплазией. Риск развития рака молочной железы (РМЖ) у пациенток с внутрипротоковыми папилломами, особенно при наличии атипических изменений, не определен. Были проанализированы данные 9108 из 9155 женщин с гистологическим диагнозом фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) молочных желез, подвергнутых биопсии с 1967 по 1991 г. В 480 случаях выявлены внутрипротоковые папилломы. Все пациентки были разделены на 4 группы: единичная папиллома ($n=372$), единичная папиллома с наличием атипии ($n=54$), множественные (более 5) папилломы ($n=41$) и множественные папилломы с атипией ($n=13$). В других случаях выявлялись непролиферативная форма ФКБ ($n=6053$), пролиферативная форма ФКБ ($n=2308$) и атипическая гиперплазия внутрипротокового и долькового эпителия ($n=267$). Относительный риск развития РМЖ ассоциируется с единичными папилломами (2,04; 95% ДИ 1,43—2,81), превышает таковой при непролиферативной форме ФКБ (1,28; 95% ДИ 1,16—1,42), но сопоставим с риском при пролиферативной форме ФКБ (1,90; 95% ДИ 1,66—2,16). Риск развития РМЖ резко возрастает в случаях сочетания единичной папилломы с атипией эпителия, но существенно не отличается от такового при атипической гиперплазии (4,17; 95% ДИ 3,10—5,50). Наличие множественных папиллом приводило к существенному увеличению риска развития РМЖ (3,01; 95% ДИ 1,10—6,55) по сравнению с пролиферативной формой ФКБ или единичными папилломами; риск был особенно высок при сочетании множественных папиллом и атипической гиперплазии эпителия (7,01; 95% ДИ 1,91—17,97). Отмечался крайне высокий (16%) риск развития РМЖ в случае сочетания пролиферативной формы ФКБ и па-

пилломы, но полученные результаты были статистически незначимы ($p=0,29$). Наблюдаемая частота ипсилатерального (по сравнению с контралатеральным) РМЖ в группе папиллом достоверно не отличалась от таковой в других группах пациенток. Сделан вывод, что единичные папилломы влияют на риск развития РМЖ в той же степени, что и пролиферативная форма ФКБ. Присутствие папилломы в целом не влияет на риск развития РМЖ при атипической гиперплазии эпителия. Множественные папилломы составляют группу пролиферативных изменений молочной железы с уникальными клиническими и биологическими характеристиками.

Bria E., Nistico C., Cuppone F. et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer 2006;106(11):2337—44

Преимущество таксанов в адьювантной терапии раннего рака молочной железы: совокупный анализ 15 500 случаев

Роль и место таксанов в качестве адьювантной терапии при раннем раке молочной железы (РМЖ) недостаточно определены. С целью оценки преимуществ дополнения стандартной терапии таксанами по сравнению со стандартной адьювантной терапией был выполнен объединенный анализ исследований III фазы. Все исследования III фазы перед включением в метаанализ подверглись отбору. Определяли относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ), оценивали общую (ОВ) и безрецидивную (БВ) выживаемость, а также величину ответа на проводимое лечение как абсолютную пользу и число пациентов, которым требовалось дополнительное лечение. Также проводился тест на гетерогенность и чувствительность в 6 подгруппах.

Результаты. Проведена оценка выживаемости в 9 исследованиях, включавших 15 598 пациенток, получавших паклитаксел или доцетаксел в адьювантном режиме. В одной работе ОВ не была оценена. БВ существенно различалась как в общей группе (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81—0,9; $p<0,0001$), так и в группе больных с метастатическим поражением периферических лимфатических узлов (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79—0,89; $p<0,0001$). Для ОВ также получены достоверные различия: ОР 0,87; 95% ДИ 0,81—0,83 ($p<0,0001$) и ОР 0,84; 95% ДИ 0,77—0,92 ($p<0,0001$) соответственно. Абсолютная эффективность в отношении БР и ОВ составляла 3,3—4,6% и 2,0—2,8% соответственно.

Закключение. Анализ всех доступных для исследования работ III фазы по изучению адьювантных режимов, основанных на таксанах, в лечении раннего РМЖ показывает, что применение таксанов увеличивает БВ и ОВ по сравнению с таковыми на стандартной химиотерапии. Недостаток достоверной гетерогенности при анализе чувствительности подчеркивает гомогенность результатов всех исследований.

Susini T., Nori J., Olivieri S. et al. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma.

A pilot study in elderly inoperable patients. Gynecol Oncol 2007;104(2):304—10. Epub. 2006 Oct. 27

Радиочастотная абляция в лечении рака молочной железы. Пилотное исследование у пожилых неоперабельных больных

Радиочастотная абляция (РА) применяется в терапии опухолей печени, почек и предстательной железы. Предварительные исследования, посвященные последовательному

применению РА и операции у больных раком молочной железы (РМЖ), показали обнадеживающие результаты. Нами выполнено пилотное исследование чрескожной РА под контролем ультразвука без операционного этапа у трех пожилых неоперабельных больных РМЖ.

Цель исследования. Оценить возможность выполнения РА у больных с небольшой первичной опухолью без операции, а также безопасность и вероятность осложнений, связанных с данным лечением.

Материалы и методы. Трех пациенткам с доказанным РМЖ (по результатам тонкоигольной биопсии) и размерами опухоли менее 2 см выполнена РА под контролем ультразвука под местной анестезией в амбулаторных условиях. В процессе лечения планировалась абляция опухоли и прилегающих тканей молочной железы. Эффект оценивали через 1, 6, 12 и 18 мес после лечения.

Результаты. Все пациентки перенесли манипуляцию с минимальным дискомфортом или совсем без него и были отпущены домой спустя 1 ч после процедуры. Средний возраст больных составил 81,3 года (76–86 лет), средний размер опухоли – 11,6 мм (10–13 мм). Опухоли располагались не менее чем в 1 см как от грудной стенки, так и от кожи. Длительность процедуры составила в среднем 10,3 мин (8–12 мин). В период после процедуры не отмечалось каких-либо осложнений. Ультразвуковое исследование, маммография, магнитно-резонансное исследование и тонкоигольная биопсия подтвердили некроз опухоли. Через 18 мес после процедуры рецидивов не отмечено.

Заключение. РА – приемлемая и безопасная методика лечения пожилых неоперабельных больных с первичным РМЖ ранних стадий.

Clayer M., Duncan W. Importance of biopsy of new bone lesions in patients with previous carcinoma. Clin Orthop Relat Res 2006;451:208–11

Важность биопсии новых впервые выявленных костных изменений у больных с предшествующей карциномой

Деструктивные поражения скелета у пациентов с висцеральными злокачественными опухолями в анамнезе могут маскироваться под отдаленные метастазы. Однако такое ощущение может повлечь за собой неадекватное лечение. В проспективное исследование были включены 50 пациентов (54 предшествующих злокачественных новообразования), наблюдавшихся в Южно-Австралийском центре скелетно-мышечных опухолей по поводу новых костных метастазов диагностированных ранее локализованных форм висцеральных опухолей. Всем пациентам выполняли биопсию очагов поражения, анализировали истории болезни. Преобладали больные раком молочной (РМЖ; $n=24$) и предстательной (РПЖ; $n=11$) железы. Костные изменения развивались в среднем через 84 мес после диагностики первичной опухоли, при этом наиболее поздно у больных РМЖ и наиболее рано у больных раком легкого. У 9 (15%) пациентов костные изменения были представлены новыми опухолями, у двух – некротизированными тканями, у одного – нормальной костной тканью. Новые опухоли чаще всего выявлялись у больных РМЖ (5 пациентов) и РПЖ (3 пациента). У больных раком легкого или почки в костях выявлялись только метастазы первичной опухоли. Отказ от проведения биопсии привел бы к серьезным диагностическим ошибкам в двух из трех случаев новых опу-

холей в костях. Мы рекомендуем выполнять биопсию новых костных изменений, особенно в тех случаях, когда первичной опухолью является РМЖ.

Kasum M. Breast cancer treatment-later pregnancy and survival. Eur J Gynaecol Oncol 2006;27(3):225–9

Лечение рака молочной железы: поздняя беременность и выживаемость

Несмотря на то что рак молочной железы (РМЖ) считается опухолью пожилых, он часто диагностируется у женщин в пременопаузе. Это обусловлено улучшением диагностики и тенденцией к более позднему деторождению. Увеличение числа нерожавших женщин с РМЖ вызывает озабоченность в связи с влиянием лечения на течение беременности, а также влиянием беременности на прогноз и выживаемость больных РМЖ. Показано, что радиотерапия не оказывает отрицательного влияния на здоровье потомства, сокращая только сроки лактации. У детей больных, забеременевших после химиотерапии, не выявлено каких-либо врожденных отклонений, однако отмечалось увеличение частоты прерывания беременности (10–29%). В настоящее время получены обнадеживающие результаты использования нескольких методов, улучшающих фертильность (эндокринная терапия, репродуктивные технологии, криоконсервация и овариальная трансплантация). Последующая беременность не снижает выживаемость больных РМЖ: показатели в этой группе часто такие же, как у небеременевших пациенток, а иногда даже лучше; профиль относительных рисков при этом благоприятный, а частота развития метастазов снижена.

Ueno T., Chow L.W., Toi M. Increases in circulating VEGF levels during COX-2 inhibitor treatment in breast cancer patients. Biomed Pharmacother 2006;60(6):277–9

Возрастание уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста в процессе лечения больных раком молочной железы ингибитором циклооксигеназы-2

Ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) исследуются в качестве противоопухолевых агентов. Одним из механизмов торможения развития опухоли является блокирование ангиогенеза. Чтобы выяснить, как ингибиторы ЦОГ-2 оказывают регулирующее влияние на ангиогенез, мы исследовали изменения уровня эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке и плазме в процессе терапии ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом совместно с 5-фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (FEC). Сывороточные уровни VEGF снижались на 3-й день от начала лечения ($p<0,0001$), а спустя 3 нед возрастали ($p<0,0001$). Плазменные уровни VEGF не снижались на 3-и сутки от начала терапии, однако были достоверно выше через 3 нед после начала лечения ($p<0,05$). Снижение уровня сывороточного и плазменного VEGF продолжалось вплоть до следующего цикла терапии. В группе больных раком молочной железы, получавших терапию по схеме FEC без целекоксиба, не было отмечено изменений сывороточного уровня VEGF в процессе лечения. По нашим данным, терапия ингибиторами ЦОГ-2 снижала сывороточные уровни VEGF в раннем периоде и повышала сывороточные и плазменные показатели VEGF в более поздний период. Требуются дальнейшие исследования с целью объяснения механизмов регуляции продукции VEGF различными клетками и тканями больных раком.

Kairaluoma P.M., Bachmann M.S., Rosenberg P.H., Pere P.J.
Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 2006;103(3):703—8

**Предоперационная паравerteбральная блокада
снижает выраженность хронических болей
после операции на молочной железе**

Нами уже сообщалось ранее, что предоперационная паравerteбральная блокада (ППБ) обеспечивает значительное снижение болевых ощущений непосредственно в ранний послеоперационный период. В той же группе ($n=60$) продолжалось наблюдение в течение 1 года, состоявшее из 14-дневного дневника, отражающего потребность в анальгезирующих препаратах, а также телефонного опроса через 1, 6 и 12 мес со дня операции по поводу рака молочной железы (РМЖ). Потребность в анальгезирующих препаратах в 14-дневный послеоперационный период была одинаковой как в группе ППБ, так и в группе контроля. Через 1 мес болезненные ощущения, связанные с движением руки, были менее интенсивными в группе ППБ ($p=0,005$). Спустя 6 мес выраженность всех болевых симптомов была ниже в группе ППБ. Наконец, через 12 мес характер болевых ощущений ($p=0,003$), а также интенсивность боли в движении ($p=0,003$) и в покое ($p=0,011$) были ниже в группе ППБ. Полученные результаты не зависели от того, выполнялась ли диссекция подмышечных лимфатических узлов или нет. Неврогенные боли встречались с одинаковой частотой в обеих группах (2 и 3 случая соответственно). В дополнение к снижению непосредственной послеоперационной боли ППБ, вероятно, уменьшает интенсивность хронических болей, связанных с оперативным лечением РМЖ.

Gomatos I.P., Filippakis G., Albanopoulos K. et al. Complete endoscopic axillary lymph node dissection without liposuction for breast cancer: initial experience and mid-term outcome. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006;16(4):232-6.

**Полная эндоскопическая подмышечная
лимфоаденэктомия без липосакции при РМЖ:
начальный опыт и промежуточные результаты**

Цель исследования. Оценить в начальном исследовании выполнимость, безопасность и клиническую эффективность полной эндоскопической подмышечной лимфодиссекции (ПЭПД) у 4 больных раком молочной железы.

Материалы и методы. С января 2003 г. по март 2004 г. четырем женщинам выполнили лампэктомию в сочетании с ПЭПД (I, II, III уровни) без липосакции в лапароскопическом отделении Афинской медицинской школы. Все 4 пациентки имели первичную опухоль менее 2 см и не имели как клинических, так и сонографических признаков поражения подмышечных лимфатических узлов.

Результаты. Эндоскопический этап операции во всех 4 случаях занял менее 70 мин (от 44 до 69 мин). Число удаленных лимфатических узлов составляло от 12 до 22. Лимфедемы, моторных нарушений, формирования серомы или раневых осложнений не наблюдалось. Удлинение сроков госпитализации произошло у одной пациентки вследствие продолжающейся лимфореи. Средний срок наблюдения составил 21,3 мес, за данный период 2 пациентки сообщили об умеренной гипотонии и парестезии в верхних медиальных отделах руки со стороны операции. Ни в одном случае не были выявлены местные рецидивы.

Заключение. Хотя частичная эндоскопическая подмышечная лимфодиссекция не принята как метод выбора, вероятно, ПЭПД является методикой, которая могла бы успешно применяться в специализированных центрах у больных с метастатическими изменениями в сторожевых лимфатических узлах.

Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3927—32

Низкий уровень местного рецидива среди больных РМЖ с первичной опухолью более 5 см без поражения регионарных лимфатических узлов: результаты 5 национальных рандомизированных клинических исследований

Цель исследования. Злокачественные опухоли молочной железы размером более 5 см в диаметре с отсутствием метастатических изменений в периферических лимфатических узлах встречаются нечасто, и оптимальные терапевтические режимы для данной группы четко не определены. В этом исследовании нами оценивается частота местных рецидивов в данной группе больных, перенесших мастэктомию с или без адъювантного лечения и без послеоперационной лучевой терапией.

Материалы и методы. Из 8878 пациенток, участвовавших в исследованиях NSABP B-13, B-14, B-19, B-20 и в исследовании B-23, посвященном неметастатическому раку молочной железы, только 313 соответствовали условиям данной работы (первичная опухоль больше или равна 5 см; медиана 5,5 см; интервал 5,0—15,5 см) и подверглись радикальной мастэктомии. Среднее время наблюдения составило 15,1 года. В адъювантном режиме 34,2% больных получили химиотерапию, 21,1% — гормонотерапию тамоксифеном, 19,2% — комбинированную химиогормональную терапию, в 25,5% случаев системная адъювантная терапия назначена не была.

Результаты. В 28 случаях были выявлены местные рецидивы. Общая 10-летняя совокупная вероятность развития только местного рецидива, местного рецидива с отдаленными метастазами или без и только отдаленных метастазов составила 7,1, 10,0 и 23,6% соответственно. Совокупная вероятность развития местного рецидива у больных с опухолями размером 5 см или больше 5 см составила 7,0 и 7,2% соответственно ($p=0,9$). Для пациенток, не получавших системной терапии либо получавших отдельно химиотерапию или гормонотерапию или комбинацию данных методов, вероятность составила 12,6; 5,6; 4,6 и 5,3% ($p=0,2$). Подавляющее число рецидивов (24 из 28) выявлялись на грудной стенке. Мультифакторный анализ не выявил достоверных прогностических показателей для местного рецидива.

Заключение. У пациенток с первичной опухолью, большей или равной 5 см, без поражения периферических лимфатических узлов, получавших лечение в объеме радикальной мастэктомии с системной адъювантной терапией или без и без послеоперационной лучевой терапии, местные рецидивы как первое проявление прогрессирования встречается редко. Послеоперационная лучевая терапия не может быть рекомендована как рутинная процедура для данной группы больных.