

УДК 618.19:616-006.6 (575.2) (04)

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.Б. Карабаева – аспирант

Breast cancer is one of the most problematic issues in present-day oncology. Important aspects in diagnostics and treatment of breast cancer are considered taking into account the improved methods and modern schemes of treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной онкологии и является одной из ведущих нозологий в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин.

Статистические данные с каждым годом неумолимо констатируют увеличение вновь диагностируемых случаев этого заболевания. Ежегодно во всем мире раком молочной железы заболевают около одного миллиона женщин, из них 500 000 в развитых и более 300 000 в развивающихся странах. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире РМЖ занимает третье место после рака легкого и рака желудка и составляет 10% всех злокачественных опухолей, в структуре смертности – также высокое место и составляет до 6% всех злокачественных опухолей. Самая высокая заболеваемость РМЖ (около 180 000 случаев в год) зарегистрирована в странах Европы, на втором месте США. Число случаев с данным заболеванием увеличивается в каждой стране, прибавляя ежегодно 1–2%. В России злокачественные опухоли молочной железы – ведущая онкологическая патология у женщин, которая составляет 19,3% в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями. В Российской Федерации в 2000 г. было выявлено 44 849 новых случаев этого заболевания: 60,3% пациенток –

РМЖ I–II стадии, 26,1% – III, 12,4% – IV стадии, летальный исход был в 21 707 наблюдениях, при этом с момента установления диагноза в течение первого года умерли 11,8% пациенток [1].

В структуре онкологической заболеваемости населения Кыргызстана РМЖ занимает третье место (8,5%) после рака желудка (13,6%) и рака легкого (12,1%). По регионам КР заболеваемость вариабельна в пределах от 14,2 на 100 000 населения в Чуйской области до 1,8 в Баткенской. В г. Бишкек этот показатель составляет 22,0. В структуре смертности от злокачественных новообразований данная нозология занимает третье место (4,1%) после рака желудка и рака легких (11% и 7,7% соответственно). Несмотря на несомненные успехи в лечении рака молочной железы, смертность продолжает оставаться на достаточно высоком уровне и имеет тенденцию к росту. Однако за последние годы смертность от РМЖ в США заметно (на 7%) уменьшилась, что объясняется как совершенствованием методов лечения, так и отказом от применения гормональных препаратов в климактерическом периоде. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает 3 лет, при этом более 5 лет живут 25–30%, более 10 лет – 10% больных. Медиана выживаемости больных, получавших самое современное лечение, только на 3–4 месяца больше, чем у нелеченных больных [2].

Известно около 80 факторов, связанных с этиопатогенезом рака молочной железы. Факторы риска развития РМЖ делятся на две большие группы:

I. Эндогенные:

- факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма женщины: менструальная, детородная, половая, лактационная функции, а также сопутствующие заболевания женской половой сферы;
- наследственные (генетические факторы). Генетические повреждения играют ключевую роль в процессе возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований. Однако сейчас неясно, какие конкретно гены амплификона играют роль в развитии злокачественных опухолей молочной железы;
- эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями (гипотиреоз, гиперкортицизм, сахарный диабет, раннее ожирение и т.п.);
- дисгормональные гиперплазии тканей молочной железы (мастопатии).

II. Экзогенные:

- гормональные препараты;
- ионизирующее излучение;
- курение;
- потребление алкогольных напитков;
- химические канцерогены;
- избыточное потребление животных жиров;
- высококалорийная диета [3].

Наиболее значимыми факторами риска являются факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма. Локализация опухоли в молочной железе оказывает существенное влияние на прогноз заболевания и выбор тактики лечения, в первую очередь, за счет связи с интенсивностью и направлением метастазирования. Наиболее часто метастазируют опухоли центральной (субареолярной) зоны, где сеть отводящих лимфатических сосудов особенно развита. Опухоли, расположенные во внутренних отделах молочной железы, часто метастазируют в парастеральные лимфатические узлы (30–

35%), причем этот коллектор может быть единственным пораженным метастазами (9–10%).

Различают следующие формы распространенного рака молочной железы: 1) местнораспространенный (Т3N1, Т4-3N2, Т4N0-2M0 – IIIA и IIIB стадии) отличается от локализованного рака не только степенью распространенности опухоли. При этом варианте возрастает частота опухолей с неблагоприятным прогнозом и снижается частота относительно благоприятных прогностических факторов. Так, частота редких морфологических форм рака (слизистый, папиллярный, тубулярный и медулярный) с относительно доброкачественным течением при раннем РМЖ составляет 11,4%, а при местнораспространенном, включая и отечно-инфильтративную форму рака – 2,6% ($2_p=0,0001$); 2) метастатический (диссеминированный) (Т – любая, N – любая, M1 – IV стадия).

Одним из негативных факторов, определяющих высокую смертность больных РМЖ, является то, что метастазирование по кровеносной и лимфатической системам происходит более чем у половины больных с пальпируемой опухолью [4].

Несмотря на то, что опухоли молочных желез относят к числу так называемых “наружных локализаций”, в распознавании которых, якобы, нет значительных трудностей, тем не менее, повседневная клиническая практика свидетельствует о том, что это не совсем так. Несмотря на доступность, возможность самообследования и контроля, до сих пор при первичном обращении распространенные формы опухолевых поражений (III–IV стадии) обнаруживаются в немалом проценте случаев.

В связи с этим возникло такое понятие, как “скрининг”, т.е. массовое обследование здорового населения с применением диагностических тестов для выявления скрыто протекающего заболевания. Скрининг предполагает проведение его среди большой массы женщин, охват при исследовании практически всех женщин от 20 лет и старше, проживающих в обследуемом регионе. Это довольно дорогостоящее мероприятие, которое не всегда могут позволить себе даже богатые страны. В связи с

этим важное значение придается самообследованию молочной железы. Исследования показали, что скрининг увеличивает возможность выявления ранних форм РМЖ, что, в свою очередь, позволяет отказаться от массивных хирургических вмешательств и сохранить молочную железу.

В мае 2005 г. на 58 Ассамблее ВОЗ была принята новая стратегия профилактики злокачественных новообразований. В данном документе акцент делается на раннюю диагностику предопухолевых состояний молочной железы на основании показателей повышенного риска [5].

Для ранней диагностики важны не только инструментальное обследование, но и правильный сбор анамнеза и объективного осмотра. Инструментальная диагностика базируется на лучевых и морфологических методах исследования. Маммография признана ведущим методом диагностики, и только у 5–15% больных оказывается неинформативной. Различают несколько методов маммографии: ультразвуковая, рентгеновская, тепловизионная, магнитно-резонансная и др. [6].

Среди инструментальных методов наиболее актуальными в диагностике распространенных форм опухолей молочных желез являются: ультразвуковое исследование (УЗИ), методика мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), которая позволяет точно локализовать и оценить степень распространенности опухоли, выявляет микрокальцинаты – одни из первых признаков злокачественности опухоли молочной железы [7].

Общепринятым стандартом обследования пациенток, помимо клинического осмотра, рентгеновской маммографии в сочетании со специальными методиками ультразвукового исследования (УЗИ), являются морфологические диагностические методы, один из которых – диагностическая пункция (аспирационная тонкоигольная биопсия) [8].

Современные исследования, основанные на биопсии “сторожевых” лимфатических узлов, подтверждают, что последние вполне могут локализоваться и в парастеральном лимфоколлекторе, что говорит о необходимости открытой биопсии парастеральных лимфоуз-

лов для морфологического исследования всей цепочки удаленных лимфоузлов.

Иммуноморфологические методы с определением молекулярно-биологических маркеров в первичных опухолях применяют как вспомогательные при прогнозе и мониторинге эффективности иммунотерапии, а также для повышения точности диагностики и дифференциальной диагностики опухолей молочной железы и уточнения оценки эффективности лучевой терапии [9].

Диагностика метастатических форм РМЖ не доставляет особых трудностей, только в некоторых случаях появляется необходимость дифференциации между метастазами и первичной опухолью пораженного органа, так как при этой форме больные обращаются за медицинской помощью лишь при проявлениях вторичных симптомов основного заболевания. Отдаленные гематогенные метастазы чаще всего встречаются в костях и проявляются в 70–80% случаев возникновением патологического перелома; легких и плевре, печени, костном мозге. При сложности дифференциальной диагностики метастазов в костном мозге необходимо прибегнуть к помощи иммуноморфологического исследования.

Лечение рака молочной железы – сложный и многогранный процесс, несмотря на наличие огромного арсенала методов. Все основные лечебные воздействия, используемые в современной онкологии, применяются и при лечении РМЖ и подразделяются на местно-регионарные (хирургическое вмешательство, лучевая терапия) и системные (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). Выбор метода лечения определяется стадией опухолевого процесса, степенью ее злокачественности (по гистологической структуре опухоли), и уровнем рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона) [10].

Различают комбинированный метод лечения, который состоит из 2-х компонентов – основного, хирургического, дополняемого пред- и/или послеоперационной лучевой или лекарственной терапией, и комплексный метод лечения, включающий 3 и более компонентов с обязательным неoadьювантным этапом (несколько курсов химиотерапии в комбинации с лучевой

терапией), последующим хирургическим этапом, и завершающим этапом, который обычно предусматривает проведение лучевой и химиотерапии. В случае положительных рецепторов (ЭР+ и ПР+) назначается гормонотерапия.

Лечение больных местно-распространенной формой РМЖ складывается из трех этапов: 1) первичного или предоперационного (индукционного); 2) местного (операция, или лучевая терапия, или их сочетание); 3) адъювантной химиотерапии, гормонотерапии и иммунотерапии.

Хирургический метод был, есть и остается основным и наиболее эффективным при начальных стадиях процесса, т.е. условием успешного оперативного лечения РМЖ является правильное установление стадии заболевания.

Совершенствование методов лечения РМЖ ведет к уточнению показаний к различным видам оперативного вмешательства. Но, как было сказано выше, хирургический метод, успешно применяемый при начальных стадиях заболевания, не всегда возможен при запущенных формах РМЖ. Основным критерием является степень распространенности процесса и возможность сочетания хирургического метода с другими. Больным с местно-распространенным иноперабельным или метастатическим процессом по жизненным показаниям (кровотечение или абсцедирование распадающейся опухоли) производится оперативное вмешательство паллиативного характера. При этом нужно заметить, что паллиативная операция больной, не имеющей отдаленных метастазов, или при перспективах подавления диссеминированной болезни, должна носить все признаки радикальной.

Исходно местно-распространенный рак был идентифицирован как иноперабельный. При местно-распространенном РМЖ (IIIA и IIIB стадий) возможности хирургического лечения ограничены. По этой причине понятно, что на первом этапе комплексного лечения с целью перевести процесс в операбельное состояние применяется лучевая терапия, химиотерапия, или их сочетания. При возможности выполнения операции после нескольких курсов адъювантной химиотерапии, в послеоперационном периоде назначается лучевое лече-

ние. Этот метод лечения, получивший широкое распространение, может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методиками [11].

Лучевая терапия проводится с учетом прогностических факторов, полученных при морфологическом исследовании удаленных тканей. По данным некоторых авторов, лучевая терапия должна проводиться после операции и перед адъювантной химиотерапией.

При выявлении отдаленных метастазов, перед выбором тактики лечения врачу необходимо определить, к какой прогностической группе относится больная. К группе благоприятного прогноза относятся пациентки с длительным безрецидивным периодом, находящиеся в менопаузе, с положительными рецепторами эстрогенов, распространенностью метастатического процесса в пределах мягких тканей или скелета, также к этой группе можно отнести больных с небольшими очагами метастазов в висцеральных органах. Такие больные на первом этапе должны получать гормонотерапию. К группе "плохого прогноза" относятся больные, которые имеют противоположные характеристики, а также множественные поражения висцеральных органов. Данные больные подлежат химиотерапии, которая проводится до начала локального лечения, а именно, хирургического вмешательства и/или лучевой терапии. При этом можно выделить основные задачи, преследуемые неоадъювантной химиотерапией: 1) уменьшение размеров первичной опухоли и регионарных метастазов; 2) уменьшение объема оперативного вмешательства (радикальная резекция вместо радикальной мастэктомии); 3) определение чувствительности опухоли к цитостатикам, выявление резистентных случаев с целью использования альтернативных режимов для адъювантной химиотерапии; 4) увеличение общей и безрецидивной выживаемости; 5) оценка новых режимов лечения по частоте полной клинической и морфологической ремиссии.

Различают несколько линий в комбинированном химиотерапевтическом лечении рака молочной железы. Режимы I линии комбинированной химиотерапии: CMF, CAF, ACF, AC, FEC. Как показал метаанализ рандомизиро-

ванных исследований, комбинированная химиотерапия имеет преимущество перед монотерапией. В комбинацию включают препараты с различным механизмом действия, что повышает объективный противоопухолевый эффект (48 и 34% соответственно), уменьшает риск развития лекарственной резистентности опухолевых клеток, и на 18% уменьшает риск смерти от рака молочной железы. Это улучшает показатели годичной и 3-летней выживаемости на 5 и 3% соответственно [12].

Для второй и третьей линий лечения четких стандартов не разработано. Применяются комбинации препаратов, включающие навельбин, препараты платины (цисплатин, оксалиплатин), антиметаболиты (длительные инфузии фторурацила, гемцитабин, томудекс, кселода).

Некоторыми авторами были представлены результаты изучения эффективности и токсичности комбинированной химиотерапии гемцитабином (гемзаром) и цисплатином, в частности, у больных диссеминированным РМЖ. Были подобраны больные с прогрессирующим заболеванием после лечения антрациклинами, доцетакселом и капецитабином. Медиана продолжительности ответа – 8,0 месяцев (колебания от 4,7 до 10,7 мес.), медиана времени до прогрессирования ответа – 3,2 месяца (с колебаниями до 10,7 мес.), медиана выживаемости в исследуемой группе оказалась достаточно высокой – 10,3 месяцев (колебания от 4,5 до 15,6 мес.) [13].

Как было сказано выше, при множественном метастатическом поражении висцеральных органов и костного аппарата, появляется необходимость у таких больных начать лечение с *химиотерапии*. При применении высокодозной химиотерапии с поддержкой кроветворения аутотрансплантацией стволовых клеток, можно добиться наступления полных морфологических регрессий в 35% случаев, недостатком такого химиотерапевтического лечения является большая токсичность вплоть до летальных исходов. Имеются доказательства, что у больных метастатическим РМЖ высокодозная химиотерапия и трансплантация костного мозга повышают безрецидивную выживаемость на 1–2 года по сравнению с традиционной химиотерапией, однако нет дос-

таточных доказательств об увеличении общей выживаемости [14].

Иммунотерапия. Вакцины находятся на стадии разработок и могут оказаться важным компонентом адьювантного лечения уже в ближайшие годы. Для успешного развития иммунотерапии следует определить схемы и дозы применения в сочетании с другими методами лечения, так как неоправданная иммуностимуляция может вызвать не торможение, а усиление опухолевого роста [15].

Гормонотерапия. В 1896 г. G. Beatson описал объективную ремиссию метастатического РМЖ после билатеральной овариэктомии. Данное открытие, доказывающее наличие в опухоли рецепторов к эстрогенам, прогестерону и ряду других гормонов, и в последующем появление нового класса антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, оживили интерес к адьювантной гормонотерапии. При запущенных формах РМЖ гормональная терапия оказывается эффективной в 30% случаев среди неотобранных больных, в 50% – у лиц с положительными эстрогенными рецепторами опухоли (ЭР+) и 80% случаев – у больных с ЭР+ и ПР+. Эндокринотерапия обычно проводится по завершении адьювантной химиотерапии. При ЭР-/ПР – эндокринотерапия не показана, тогда возникает необходимость назначения химиотерапии [16].

Эффективность основных методов гормонотерапии при диссеминированном раке составляет 32% (n=1269) у больных после применения антиэстрогенов, после овариэктомии у 33% (n=3380), при применении прогестинов (МПА, мегестрол) у 3479 больных эффективность гормонотерапии составила 31%, после применения ингибиторов ароматазы (n=1153) и аналогов ЛН – РН (золадекс) (n=293) гормонотерапия эффективна в 32% и 40%, соответственно. При наличии отдаленных метастазов опухолей молочной железы в качестве гормонотерапии можно применить препараты эстрогена и андрогена, также такие манипуляции, как адrenaлэктомия и гипофизэктомия. По данным ряда исследований, проведенных с целью изучения возможностей предоперационной гормонотерапии РМЖ, стало известно, что неoadьювантная терапия ингибиторами арома-

тазы является альтернативной химиотерапии у постменопаузных пациенток с положительными ЭР+/ПР+ [17].

Препаратами II линии являются: анастрозол (аримидекс) (1 мг/сут ежедневно) и летрозол (фемара) (2,5 мг/сут ежедневно). Они обладают селективным действием, т.е. не взаимодействуют с другими ферментами цитохрома P450. По данным материала симпозиума в Сан-Антонио 2004 г., в рамках гормонотерапии, при сравнении анастрозола и тамоксифена, в Европейских и Северо-Американских мультицентровых исследованиях, стало известно, что аримидекс превосходит тамоксифен в показателе времени до прогрессирования заболевания. При сравнении летрозола и тамоксифена, первый препарат превзошел тамоксифен по таким показателям, как время до прогрессирования заболевания (медиана 9,4 месяцев против 6,0 месяцев соответственно; $p < 0,0001$), частота объективного ответа (32% против 21% соответственно; $p < 0,0002$) и частота клинического улучшения. Препаратами III линии гормонотерапии являются прогестины (медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат) [18].

Все вышеуказанное свидетельствует о большом разнообразии противоопухолевых лекарственных препаратов и их комбинаций, однако, к сожалению, большинство новых и перспективных препаратов недоступны или малодоступны в условиях Кыргызской Республики.

По данным В.П. Летьгина и соавт., при местно-распространенном РМЖ (T2–3 N1–2 M0) после успешного неoadьювантного химиолучевого лечения с последующей радикальной резекцией, т.е. при комплексном лечении III стадии РМЖ 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 83 и 71% соответственно [19].

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют, что вопросы эффективного лечения РМЖ (особенно распространенных его форм) не разрешены до конца и исследования в этом направлении могут дать возможность улучшить результаты лечения.

Литература

1. Аманов Т.Т., Пославский А.А., Бессонов Д.В. Анализ причин запущенности РМЖ по Западно-Казахстанской области // Онкология и радиология Казахстана. – 2004. – №1(7). – С. 13–15.
2. Абдылдаев Т.А. Современная значимость и возможности химиотерапии опухолей: Автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.14. – Алматы, 2000. – 38 с.
3. Летьгин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз). – М., 1996. – 160 с.
4. Семиглазов В.Ф., Айламазян Э.К., Байлюк Е.Н., Ниаури Д.А., Иванов В.Г., Манихас А.Г., Кветной И.М., Сошнев А.А. Профилактика РМЖ у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – №3. – С. 247–257.
5. Gail M.N., Brinton L.A., Byar D.P. et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually // Ibid. – 1989. – Vol. 81. – P. 1879–1886.
6. O'Higgins N. Aspect of breast cancers // Chirurgie. – 1992. – Vol. 118. – P. 324–327.
7. Сандриков В.А., Фисенко Е.П. Комплексная ультразвуковая диагностика заболеваний молочной железы: Методическое пособие. – М., 2002. – 58 с.
8. Насруллаев М.Н. Комплексное лучевое исследование в диагностике и оценке распространенности опухолей молочной железы: Дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 1999. – 162 с.
9. Baldi A., Boyle D.M., Wittliff J.L. Estrogen receptor is associated with protein and phospholipid kinase activities // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1986. – Vol. 135. – P. 597–606.
10. Давыдов М.И., Летьгин В.П. Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. – М., 2003. – 36 с.
11. Fowble B. Postmastectomy radiation: Then and now // Oncology. – 1997. – Vol. 11. – P. 213–239.
12. Fassati R., Confaloneri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women // J. Clin. Oncol. – 1988. – Vol. 16. – P. 3439–3460.
13. Гарин А.М., Базин И.С. Гемцитабин – перспективный препарат из группы антиметаболитов (клиническая брошюра). – М., 2001. – С. 23–24.

14. Colozza M., Gori S., Mosconi A.M. et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Long-term results // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 19. – №1. – P. 10–17.
15. Балдуев И.А., Семиглазов В.Ф. Иммунологические показатели больных РМЖ (зависимость от возраста, состояния репродуктивной функции, клинико-патогенетической формы заболевания и темпа роста опухоли) // *Вопр. онкол.* – 1997. – Т. 42. – №5. – С. 31–35.
16. Семиглазов В.Ф., Иванов В.Г., Иванова О.А. и др. Эффективность адьювантной гормонотерапии РМЖ // *Вопросы онкологии.* – 2001. – №1. – С. 56–61.
17. Dirix J., Piccart M.J., Lohrisch C. et al. Efficacy of and tolerance to exemestane versus tamoxifen in first-line hormonal therapy of postmenopausal metastatic breast cancer patients: A European Organization for the Research and Treatment of Cancer Phase II Trial with Pharmacia and Upjohn // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 29a. – Abstr. 114.
18. Стенин М.Б. Гормонотерапия диссеминированного РМЖ // *Практическая онкология.* – 2000. – №2. – С. 12–18.
19. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. // *CA Cancer J. Clin.* – 1999. – Vol. 40. – P. 33–64.