

УДК 618.19-006.6:615.03

## ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Г. Ситникова, И.О. Кудайбергенова, Ф.Т. Джумабаева, А.М. Ким

Изложены новые подходы лечения рака молочной железы больных, отказавшихся или имевших противопоказания к традиционному хирургическому лечению – радикальной мастэктомии.

*Ключевые слова:* рак молочной железы; органосохраняющее лечение; безрецидивное выживание.

---

## ONCOLOGICAL ASPECTS OF BREAST CANCER CONSERVATION THERAPY

Yu.G. Sitnikova, I.O. Kudaibergenova, F.T. Dzhumabaeva, A.M. Kim

The article presents new approaches to treating breast cancer patients, who refused or had contraindications to conventional surgical treatment – radical mastectomy.

*Key words:* breast cancer; conservation therapy; relapse free survival.

Рак молочной железы – ведущая онкопатология среди женского населения. Ежегодно в развитых странах мира регистрируется около 100 случаев на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель – мировой стандарт) рака молочной железы [1].

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Кыргызстана в 2012 г. рак молочной железы (РМЖ) занимал первое место – 21,2 %, на втором месте находятся новообразования шейки матки – 20,5 %, на третьем – рак желудка – 7,4 %. В Кыргызстане ежегодно от рака молочной железы умирает более 265 женщин. Стандартизованный показатель – 14,1 % [2].

Актуальность этой проблемы вызывает неослабевающий интерес к проблемам профилактики, ранней диагностики и совершенствованию лечебных мероприятий.

Сложность проблемы лечения РМЖ обусловлена двумя основными факторами. С одной стороны, это заболевание представляет большую опасность для жизни, что оправдывает использование самых радикальных средств, повышающих гарантию выживания больных. С другой стороны, в эпицентре радикальных лечебных мероприятий оказывается молочная железа, относящаяся к эстетически значимым органам. Многочисленные мировые исследования подтвердили, что потеря молочной железы

вызывает у большинства женщин серьезные психические расстройства и является причиной целого ряда социальных проблем [3–5].

В последние годы в лечении рака молочной железы наметилась тенденция, направленная не только на надежное излечение от рака, но и обеспечение высокого уровня качества жизни пациенток.

Этим принципам вполне отвечают органосохраняющие операции при раке молочной железы. Хороший косметический и функциональный эффект является преимуществом данного вида лечения, дает возможность ряду пациенток избежать калечащих операций – полного удаления молочной железы [6–10].

Известно, что течение рака молочной железы весьма разнообразно: от относительно благоприятных форм до крайне агрессивных, поэтому и лечебная тактика должна быть строго индивидуализирована с учетом целого ряда факторов, влияющих на прогноз заболевания.

Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о том, каким должен быть объем удаляемых тканей при экономных операциях, в какой степени это должно зависеть от размеров и локализации первичного опухолевого узла, в каких случаях и в каком объеме необходимо выполнять лимфодиссекцию, чтобы не ухудшить прогноз жизни больных, не повышать риск послеоперационных

осложнений и в то же время обеспечить высокое качество жизни больной, а также получить достоверную информацию о состоянии лимфатического барьера.

По данным В.П. Лetyгина (2005), развитие стратегии органосохраняющего лечения больных ранним РМЖ включает несколько этапов.

*I этап* – это разработка и усовершенствование методов “консервативной хирургии” на самой молочной железе и регионарном лимфатическом аппарате.

*II этап* – отказ от обязательной подмышечной лимфодиссекции при отсутствии метастазов в так называемом сентинальном или сигнальном лимфатическом узле. С этой целью выполняется биопсия сентинального узла с помощью контрастного и радионуклидного исследования. Чувствительность метода составляет 93–95 %, специфичность – 100 %. При определении метастазов во всех лимфоузлах необходимо выполнение стандартной лимфодиссекции.

*III этап* – проведение лучевой терапии (ЛТ).

*IV этап* – оптимальный выбор дополнительной лекарственной терапии (химио- и гормонотерапия) [11].

Выполнение радикальной резекции молочной железы возможно при раке T1-2N0-1M0, размерах опухоли до 3,0 см, узловой форме новообразования, моноцентрическом росте, с медленными и умеренными темпами роста, единичных подвижных метастазах в регионарных лимфатических узлах, благоприятном соотношении размеров молочной железы и опухоли, что обеспечивает хороший косметический результат операции, и при желании больной сохранить молочную железу [12].

При планировании органосохраняющих операций наиболее ответственным вопросом является точная оценка противопоказаний к их выполнению. Эксперты конференции “Сан-Галлен – 2013” определили относительные противопоказания к органосохраняющим операциям: возраст моложе 35 лет, наличие диффузной микрокальцификации на маммограммах, мультицентричность очагов опухоли по МРТ, близкое ее расположение к сосково-ареолярному комплексу, мутация генов BRCA-1 и/или BRCA-2. При выполнении секторальной или сегментарной резекции тщательное патоморфологическое исследование послеоперационного препарата может выявить признаки, требующие более широкого иссечения краев раны и выполнение мастэктомии при “позитивных” краях, включая дольковую карциному *in situ*. Наличие экстенсивного внутрипротокового компонента, широкой инвазии лимфатических и кровеносных сосудов относят к относительным противопоказаниям для выпол-

нения органосохраняющих операций. Дольковый инвазивный рак, базальноподобный рак молочной железы по генно-экспрессионному профилю не относятся к противопоказаниям к выполнению органосохраняющих операций (если нет противопоказаний к последующей лучевой терапии) [13]. В исследованиях NSABP, B, 06 [14], Scotland [15], St. George/RoyalMarsden [16], EBCTCG [17] было показано, что послеоперационная лучевая терапия резко уменьшает число местно-регионарных рецидивов при органосохраняющем лечении РМЖ.

С практической точки зрения большое значение имеет вопрос о том, целесообразно или нет сочетание послеоперационного облучения при органосохраняющем лечении рака молочной железы с одновременным приемом препаратов антиэстрогенного ряда. В исследовании NSABP, B, 14 [18] было установлено, что у пациенток с непораженными лимфоузлами и наличием рецепторов к эстрогенам (ER+), которым после хирургического вмешательства назначался тамоксифен и его прием продолжался как в период облучения, так и после него, 10-летняя частота локальных рецидивов составила 3,4 % (n = 530), если же тамоксифен не применялся – 10,3 % (n = 532).

По мнению Martin M., Pienkowski T., Mackey J., et al., большинство исследований режимов системного лечения РМЖ принадлежит адьювантной терапии, которая постоянно совершенствуется. Доказано, что химиотерапия на основе антрациклинов и разработанные позднее режимы с включением таксанов [19] сильнее всего повышают безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) пациенток с операбельным раком молочной железы.

Для подбора максимально эффективной схемы терапии необходимо определить уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR), экспрессии рецепторов HER2, степень злокачественности опухоли, а также ее гистологический тип. Больные с опухолями менее 1 см, без метастазов в лимфоузлы не нуждаются в адьювантной химиотерапии или анти-HER2-терапии [20].

Естественно, все отмеченное выше и другие факторы обуславливают необходимость изыскания разных вариантов органосохраняющего лечения.

**Материалы и методы исследования.** Нами проведен анализ результатов органосохраняющего лечения 131 больной РМЖ, находившихся на обследовании и лечении в Национальном центре онкологии МЗ КР и клинике “КафМедЦентр” в период с 2000 по 2013 г. В группу вошли пациентки в возрасте от 27 до 82 лет. Средний возраст больных составил  $54,7 \pm 1,45$  года. При этом пик заболеваемости приходится на возрастную группу 40–49 лет (рисунок 1).

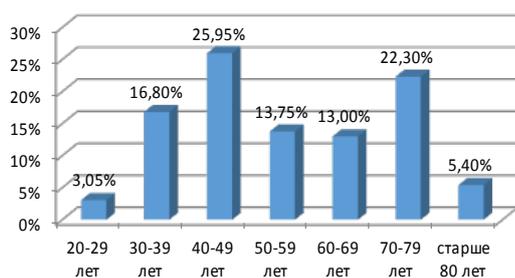


Рисунок 1 – Распределение больных по возрасту

Были изучены результаты органосохраняющего лечения, которое включало хирургический, комбинированный и комплексный методы лечения больных РМЖ с I, II, III и IV стадиями заболевания. На рисунке 2 представлено распределение больных в зависимости от стадии заболевания.

Всем больным были выполнены такие органосохраняющие операции, как широкая секторальная резекция молочной железы – 49 случаев (36,9 %), широкая секторальная резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией – 29 операций (22,3 %) и широкая секторальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией регионарных зон – 53 (40,7 %) (рисунок 3).

При этом учитывалась локализация опухоли в молочной железе: верхне-наружный квадрант – 45 (34,3 %), нижне-наружный – 8 (6,1 %) в центре верхних, наружных и нижних квадрантов 23 (17,5 %), 11 (8,3 %) и 5 (3,8 %) соответственно, что является наиболее оптимальным расположением для выполнения вышеуказанного хирургического вмешательства. Также в исследование были включены 28 пациенток с локализацией опухоли во внутренних квадрантах, которым, в связи с отказом от радикальной мастэктомии, были выполнены органосохраняющие операции, что является неблагоприятным

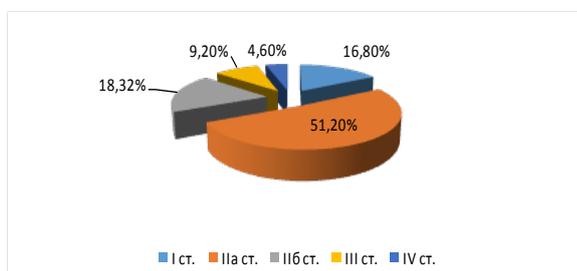


Рисунок 2 – Распределение больных по стадиям заболевания

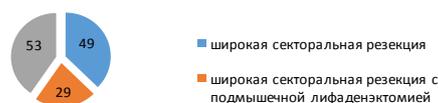


Рисунок 3 – Объем хирургического вмешательства

ятым прогностическим признаком для выполнения данного вида хирургического вмешательства: верхне-внутренний квадрант – 8 (6,1 %), нижне-внутренний и центр внутренних квадрантов – 5 (3,8 %) и 3 (2,2 %) соответственно. В 12 (9,1 %) случаях отмечалась субареолярная локализация опухоли. У 11 (8,3 %) пациенток локализация опухоли не указана.

На рисунке 4 представлено распределение больных по гистологическому строению опухолей, из которого видно, что у большинства больных выявлен дольковый инфильтрирующий рак – 66 пациенток (50,4 %).

Из 131 наблюдения *комбинированную терапию* – хирургическое лечение + лучевая терапия (ЛТ) – получили 16 (12,3 %) пациенток; операция + химиотерапия (ХТ) – 10 (7,6 %) больных, операция + гормонотерапия – 24 (18,3 %).

*Комплексное лечение:* операция + ЛТ + ХТ получили 35 (26,9 %) пациенток; операция + ХТ + гормонотерапия – 2 (1,5 %); операция + ЛТ + гормонотерапия – 3 (2,2 %). 5 (3,0 %) пациенткам было выполнено лечение, включающее проведение ХТ, ЛТ и гормонотерапии и 36 (27,7 %) больных после органосохраняющей операции дальнейшего лечения не получали (рисунок 5).

**Результаты.** Анализируя имеющиеся данные о больных после проведенного органосохраняющего лечения получены следующие результаты: у больных, которым выполнено только хирургическое лечение наблюдалось 4 рецидива заболевания (3,0 %), 2 умерло (1,5 %), 6 пациенток выбыло из под наблюдения (4,5 %).

В группе, где проведено комбинированное лечение (органосохраняющее оперативное лече-

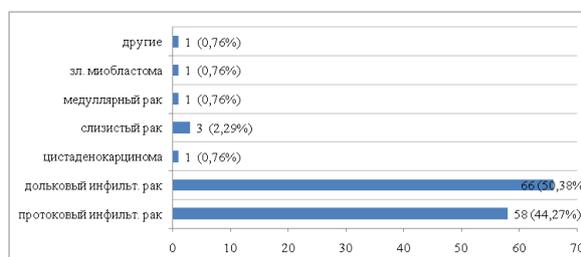


Рисунок 4 – Гистологические типы опухолей



Рисунок 5 – Комбинации выполненного лечения

ние + химиотерапия, либо лучевая терапия, либо гормонотерапия) отмечается рецидив заболевания у 1 больной (0,76 %), умерло 10 (7,6 %), 5 больных выбыло их-под наблюдения (8,0 %).

Среди больных получивших комплексное лечение (органосохраняющее оперативное лечение + химиотерапия + лучевая терапия + гормонотерапия) отмечается 9 рецидивов заболевания (6,8 %), 7 (5,3 %) умерло и 4 (3,0 %) выбыло из-под наблюдения (рисунок 6).

Учитывая вышеизложенные данные, из 131 больной, получивших органосохраняющее лечение, умерло 19 пациенток, у 14 больных наблюдался рецидив заболевания и 15 больных выбыло из наблюдения. У 83 пациенток получен безрецидивный результат.

По данным проведенного исследования, показатели безрецидивной выживаемости в группе больных, получивших комбинированное лечение, – 24 (18,3 %), комплексное лечение – 34 (25,9 %) и только хирургическое – 25 (19,0 %) были практически одинаковы.

Таким образом, органосберегающие операции являются одним из стандартов лечения раннего РМЖ. Тщательный отбор больных, контроль краев резекции, проведение лучевой терапии, адъювантной химиотерапии и гормонотерапии – компоненты, позволяющие проводить адекватное органосохраняющее лечение, не зависимо от возраста больных.

#### Литература

1. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных РМЖ / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. СПб., 2013. Т. 59. № 3. С. 14.
2. International Agency for Research on cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
3. Горбунова В.А. Качество жизни онкологических больных / В.А. Горбунова, В.В. Бредер // IV ежегодная Рос. онкол. конф.: сб. науч. тр. М., 2000. С. 125–127.



Рисунок 6 – Методы лечения

4. Fisher B. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer / B. Fisher, S. Anderson, S.K. Redmond et al. // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 1456.
5. Семиглазов В.Ф. Минимальный РМЖ (профилактика, выявление, лечение) / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Веснин, В.М. Моисеенко. СПб.: Гиппократ, 1992. С. 298–99.
6. Haffty B.G. Prognostic significance of mammographic detection in a cohort of conservatively treated breast cancer patients / B.G. Haffty, C. Lee, L. Philpotts, et al. // Cancer J Sci Am 1998. Vol. 4 (1). P. 35–40.
7. Slotman B.J., Meyer O.W.M., Njo K.H., Karim A.B.M.F. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer // Radiother. Oncol. 1994. Vol. 30. P. 206.
8. Грицман Ю.Я. Диагностические и тактические ошибки в онкологии / Ю.Я. Грицман. М.: Медицина, 1981. С. 170.
9. Закирходжиев А.Д. Особенности клинического течения и лечения РМЖ с локализацией опухоли в переходной складке / А.Д. Закирходжиев, В.П. Летягин // IV ежегодная Рос. онкол. конф.: сб. науч. тр. М., 2000. С. 6–7.
10. Кучнер А.Т. Хирургический компонент комбинированного и/или комплексного лечения РМЖ / А.Т. Кучнер, П.М. Пихут, Е.Н. Кудина и др. // Материалы V Всерос. съезда онкологов “Высокие технологии в онкологии”. Казань, 2000. С. 48.
11. Летягин В.П. Стратегия лечения больных ранним РМЖ // Маммология. 2005. №1. С. 86–87.
12. Пак Д.Д. Органосохраняющие и одномоментные реконструктивно-пластические операции при РМЖ / Д.Д. Пак, В.В. Евтягин, Э.К. Сарибекян и др. // Вопр. онкологии. 2002. Т. 48. № 4. С. 615–616.
13. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению РМЖ / В.Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии, СПб. 2013. Т. 59. № 3. С. 288.

14. *Van Dongen J.A.* Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in Stage I and II breast cancer. EORTC 10801 Trial Natl. Cancer Inst. / J.A. Van Dongen, H. Bartelink., I.S. Fentiman, et al. // Monogr. 1992. P. 11–15.
15. *Takashima S.* Role of surgical treatment in multidisciplinary therapeutic strategy: breast cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*, 1998. Vol. 25 (2). P. 216–24.
16. *Портной С.М.* Онкологические аспекты органосохраняющего лечения РМЖ / С.М. Портной // Материалы XII онкол. конгресса. М., 2008. С. 63–64.
17. *Fisher B.* Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors / B. Fisher, J. Dignam, J. Bryant, et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. P. 1529–1534.
18. *Renton S.C.* The importance of the resection margin in conservation surgery for breast cancer / S.C. Renton, J.C. Gazet, H.T. Ford, et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1996. Vol. 22. P. 17.
19. *Семиглазов В.Ф.* Местное и системное адьювантное и неoadьювантное лечение операбельных форм РМЖ: выбор оптимальной стратегии. Консенсус Сан-Галлена, 2009 / В.Ф. Семиглазов // Материалы VII междунар. ежегод. конф. “Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы”. СПб., 2010. С. 4–5.