

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. Рассказова, кандидат медицинских наук
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
радиологический центр» Минздрава России
E-mail: rasskaz2@yandex.ru

Представлены принципы лечения рака молочной железы, объемы операций, лекарственная и лучевая терапия, а также методики реконструкции молочной железы (одномоментная и отсроченная).

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы, хирургическое лечение, реконструкция молочной железы, скрининг рака молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в мире среди онкологических заболеваний у женщин. В 2014 г. РМЖ был выявлен у 65 088 женщин в РФ, что составляет 21,2% в структуре злокачественных заболеваний [1].

В России за последние 10 лет удельный вес I–II стадий РМЖ возрос на 10%, увеличилось (с 14,9 до 21,9%) число больных, выявленных при профилактических осмотрах, однако по-прежнему наиболее часто (70–80%) больные обнаруживают РМЖ самостоятельно.

Хирургический метод, в том числе в комбинации с лучевой терапией, химиогормонотерапией, таргетной терапией, остается основным лечением РМЖ.

За последние годы появилось много важных разработок в хирургическом лечении больных РМЖ. При начальных стадиях заболевания возможно выполнение органосохраняющих операций с реконструктивно-пластическим компонентом или без него. Лечение планируют при участии хирурга, химиотерапевта, радиолога и морфолога, что позволяет оптимально сочетать локальные и системные методы терапии. Путь от попыток сверхрадикального удаления молочной железы и регионарных лимфатических узлов до органосохраняющих операций стал возможным благодаря расширению знаний о развитии опухоли, особенностях метастазирования, эффектах дополнительного воздействия лучевой и химиогормонотерапии.

Долгое время основным видом оперативного вмешательства при всех стадиях РМЖ была радикальная мастэктомия (РМЭ) с удалением обеих грудных мышц и регионарных лимфатических узлов (классическая операция по Halsted–Meyer). Однако нарушение после данной операции функции верхней конечности у 60% больных способствовало развитию функционально-щадящих мастэктомий при РМЖ – с сохранением большой грудной или обеих грудных мышц. Такие операции менее травматичны, сопровождаются меньшей кровопотерей, послеоперационная рана заживает лучше. Сохранение мышц обуславливает лучшие косметические результаты, а также функции верхней конечности. Показанием для функционально-щадящих мастэктомий являются не только начальные, но и местнораспространенные стадии заболевания. В то же время существенных отклонений в радикализ-

ме при этой операции по сравнению с другими типами нет за счет удаления молочной железы в едином блоке с клетчаткой и подмышечными, подключичными, подлопаточными лимфатическими узлами [2].

В последние годы наметились новые подходы к лечению РМЖ, связанные с уменьшением объема оперативного вмешательства на молочной железе и лимфатических путях без нарушения онкологического радикализма. Отход от существовавшей десятилетиями агрессивной хирургической тактики связан с рядом причин:

- увеличением числа больных с ранними стадиями рака;
- созданием эффективной комбинации оперативного вмешательства с лучевым, химиогормональным и таргетным воздействием;
- пересмотром клинико-биологических концепций течения опухолевого процесса;
- совершенствованием инструментальной диагностики.

Радикальная резекция молочной железы является органосохраняющей операцией и предусматривает удаление сектора железы вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой грудной мышцы, а также подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в едином блоке. При этой операции удаляют не менее $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{3}$ молочной железы, отступая на 3,0–3,5 см от пальпируемого края опухоли. При локализации опухоли в медиальных отделах железы операция может быть выполнена из 2 разрезов кожи – на молочной железе и в подмышечной области. Радикальную резекцию выполняют с обязательным интраоперационным морфологическим исследованием соскобов с краев резекции молочной железы.

Наиболее частые варианты органосохраняющих операций – лампэктомиа (в российском варианте – секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией) и квадрантэктомия (радикальная резекция) [3].

Согласно наблюдениям U. Veronesi и соавт. (1995), проанализировавшим результаты лечения 1973 больных со средней продолжительностью наблюдения 82 мес, при размере опухоли до 2,0–2,5 см вполне возможно проведение органосохраняющего лечения. В группе больных, оперированных в объеме РМЭ по Холстеду, квадрантэктомии с лучевой терапией, лампэктомии с лучевой терапией и квадрантэктомии без облучения, показатели общей выживаемости не различались, однако частота развития местных рецидивов после лампэктомии с облучением и квадрантэктомии без облучения оказалась значительно выше (8,8%), чем после квадрантэктомии с облучением и РМЭ (2,3%).

Сегментарная резекция занимает промежуточное положение между квадрантэктомией и секторальной резекцией. Сегмент молочной железы удаляют до фасции большой грудной мышцы, отступая от краев опухоли не менее 10 мм. Кожу над этим участком железы также иссекают. В ходе этой операции ткани удаляют в меньшем объеме, чем при квадрантэктомии, и, соответственно, достигают лучших косметических результатов.

Сегментарная резекция (K. Aspergen и соавт., 1988) является операцией выбора в большинстве скандинавских и европейских стран, в то время как лампэктомию широко применяют в США, где в соответствии со стандартами NCCN обязательна послеоперационная лучевая терапия.

Большинство рандомизированных исследований убедительно доказывают, что при тщательном отборе больных для органосохраняющего лечения показатели выживаемости не уступают таковым после РМЭ.

В последнем метаанализе EBVTCG, оценивающим вклад лучевой терапии в органосохраняющее лечение РМЖ, сравнивали 2 внушительные группы: 3673 больных с органосохраняющей операцией в сочетании с лучевой терапией и 3638 – только с органосохраняющей операцией. Лучевая терапия снижала частоту местного рецидива более чем в 3 раза (относительный риск – ОР – 0,31; $p < 0,00001$), а также риск смерти от РМЖ на протяжении 15 лет (ОР – 0,83; $p = 0,0002$). Частота местных рецидивов при 10-летнем наблюдении у больных без поражения лимфатических узлов была в пределах 29,2%, если лучевая терапия отсутствовала, и 10,0% – при ее проведении. У больных с поражением лимфатических узлов эти показатели составили соответственно 46,5 и 13,1%; 10-летняя смертность у больных РМЖ без поражения лимфатических узлов определялась на уровне 20,3% при отсутствии лучевой терапии и 17,4% – при ее проведении; с поражением лимфатических узлов – соответственно 45,2 и 36,5%. После адьювантной лучевой терапии теоретически нельзя исключить возникновения через ≥ 10 –15 лет индуцированных опухолей в контралатеральной молочной железе и вторичных опухолей другой локализации.

Так, проведение лучевой терапии сопровождалось повышением частоты рака легкого в 1,61 раза ($p = 0,0007$), рака пищевода – в 2,06 раза ($p = 0,05$), лейкозов – в 1,71 раза ($p = 0,04$), сарком мягких тканей – в 2,34 раза ($p = 0,05$), а также повышением смертности от болезней сердца в 1,27 раза ($p = 0,0001$), от тромбоэмболии легочной артерии – в 1,94 раза ($p = 0,02$), от рака легкого – в 1,78 раза ($p = 0,0004$), от рака пищевода – в 2,40 раза ($p = 0,04$) [4].

Принципиальным моментом в отборе пациенток для органосохраняющих операций является стадия опухолевого процесса. Стадия РМЖ отражает в основном количественную характеристику опухолевого процесса и его распространенность и дает представление о других весьма важных аспектах заболевания: биологической и митотической активности опухоли, темпах ее роста, гетерогенности опухолевых клеток, реактивности организма и гормонального статуса, что в конечном итоге определяет прогноз заболевания.

Органосохраняющие операции выполняют в основном при начальных стадиях РМЖ; при местнораспространенных стадиях объем удаляемых тканей молочной железы представляет собой субтотальное или полное удаление. Параллельно с изменениями в хирургии РМЖ разрабатывались и реконструктивно-пластические операции. В настоящее время преимущества одномоментной реконструкции по сравнению с отсроченной операцией очевидны. Это – меньшее число вмешательств, достижение преимущественно отличных и хороших косметических результатов, возможность сохранения в большинстве случаев после органосохраняющих операций и подкожной мастэктомии кожи молочной железы, субмаммарной складки, сосково-ареолярного комплекса [5].

В последние 30 лет при РМЖ стала использоваться онкопластическая резекция молочной железы, хотя изначально она применялась для редукции молочной железы. Потеря молочной железы вызывает серьезные последствия, нарушая эмоциональную стабильность пациентки, уверенность в себе и социальную адаптацию. Наружное протезирование не решает перечисленных проблем, поскольку экзопротез не воспринимается как часть тела.

Задача восстановления молочной железы входит в общую программу радикального лечения больных с онкологическими заболеваниями. Реконструктивно-пластические операции при РМЖ являются главным методом реабилитации пациенток.

Реконструктивные операции напрямую связаны с объемом удаляемых тканей молочной железы. После радикальных резекций выполнение реконструкции не всегда показано, а при удалении $>1/4$ объема железы возникает необходимость в восстановлении удаленной ткани — как железистой составляющей, так и кожного покрова, сосково-ареолярного комплекса.

Одним из ранее сформулированных противопоказаний к реконструктивным операциям был местнораспространенный РМЖ. В настоящее время многие хирурги-онкологи доказали возможность выполнения пластических операций не только при начальных стадиях рака, но и при его местнораспространенных формах.

Пластические операции не показаны при опухолях больших размеров или врастании их в грудную стенку, при инфильтративно-отечной форме РМЖ, отдаленных метастазах [2].

Восстановление молочной железы осуществляют с помощью искусственных (эндопротез, экспандер-эндопротез) или собственных тканей (мышечные лоскуты, кожно-мышечные лоскуты, лоскут большого сальника), а также их комбинации.

Для восстановления молочной железы после РМЭ применимы 2 варианта. Первый — растяжение кожи передней грудной стенки с помощью экспандера с последующей его заменой на эндопротез. Однако в последнее десятилетие появились экспандер-эндопротезы, которые не требуют замены экспандера; это уменьшает вероятность развития осложнений, а также позволяет ограничиться только одной операцией [6].

Второй вариант — использование для восстановления кожи и объема молочной железы кожно-мышечных лоскутов — наиболее часто применяют кожно-мышечный лоскут на прямой мышце живота (TRAM-лоскут). Осуществляется пересадка свободного лоскута с микрососудистыми анастомозами, а также лоскута с 1 или 2 прямыми мышцами живота. Реже используют ягодичный, торакодорсальный лоскут — как самостоятельный вариант или в сочетании с эндопротезом.

При выполнении таких органосохраняющих операций, как радикальная или субтотальная резекция, восстановления кожи молочной железы не требуется — необходимо восстановить только объем железистой ткани за счет мышечных аутотрансплантатов (чаще это фрагмент широчайшей мышцы спины, большая грудная мышца, реже — TRAM-лоскут). При подкожной РМЭ с учетом полного удаления железистой ткани необходимо восполнение больших объемов, для чего применяют комбинацию мышечного аутотрансплантата и силиконового эндопротеза [7].

Выполнение реконструктивно-пластических операций у больных РМЖ не ведет к увеличению времени до начала проведения адъювантной полихимиотерапии и послеоперационной лучевой терапии.

Лучевая терапия — метод локально-регионарного воздействия на опухолевый процесс.

Воздействие ионизирующего излучения на раковую опухоль в молочной железе было изучено уже на следующий год (1896) после открытия рентгеновских лучей. Наружное расположение железы позволило наблюдать за реакцией кожи и изучать изменения в опухоли и окружающих тканях после оперативных вмешательств.

В 20–30-е годы XX века, когда были созданы рентгенотерапевтические аппараты, лучевое лечение при РМЖ начали применять более широко. Первые попытки, предпринятые Ф. Баклессом более 55 лет назад, заключались в лечении РМЖ I и II стадий с помощью только лучевой терапии (без хирур-

гической операции), однако косметические результаты были неудовлетворительными из-за развития лучевых повреждений, связанных с использованием рентгенотерапии и радиевых источников излучения. Ситуация в корне изменилась с появлением источников высоких энергий (радиоактивный $Co-60$, бетатроны, а затем линейные ускорители).

С уменьшением объема оперативного вмешательства (органосохраняющие операции) возрастает роль лучевой терапии как гаранта стойкости онкологических результатов. Неоценима роль лучевой терапии при лечении отдаленных метастазов РМЖ.

Химиотерапия применяется при РМЖ уже более 50 лет. Рандомизированные исследования 70-х годов прошлого века убедительно продемонстрировали, что химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных в ремиссии и пожилым возрастом в случае поражения регионарных лимфатических узлов.

Цель неоадъювантной химиотерапии — воздействие на опухолевую ткань для возможности выполнения органосохраняющих операций.

Адъювантная химиотерапия — профилактика отдаленного метастазирования. Применение системной химиотерапии (и гормонотерапии) базируется на таких прогностических факторах, как наличие и количество пораженных лимфатических узлов; размер первичной опухоли (для пациенток с N0); степень дифференцировки опухоли; возраст больной; наличие или отсутствие рецепторов к стероидным гормонам и $erbB-2$ в опухоли). В основном применяют 4–8 курсов химиотерапии в виде монотерапии, полихимиотерапии, внутривенных или таблетированных препаратов.

Гормонотерапия является компонентом комбинированного лечения. Она эффективна в среднем у $1/3$ больных. При наличии в опухоли нескольких рецепторов ее эффективность достигает 50–70%, а если присутствуют рецепторы одного типа, она снижается до 33%; приблизительно 11% рецептор-отрицательных опухолей отвечают на гормональное лечение. Успехи гормонотерапии при распространенном РМЖ связаны с применением препаратов системного действия — таких как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, прогестины, а также аналог гонадотропин-рилизинг-гормона — золадекс.

Таргетная терапия направлена на опухолевые клетки и является перспективным методом лечения; наиболее эффективна она в сочетании с химиотерапией [2].

Показатель продолжительности жизни возрастает при выявлении РМЖ на ранних стадиях. Данная задача решается с помощью скрининга — профилактического обследования здоровых групп населения. Немедленная цель скрининга — обнаружение рака до клинических его проявлений, а конечная цель — сокращение смертности.

В нашей стране долгое время основное внимание акцентировалось на лечении РМЖ, затраты на которое составляли 94%, в то время как на профилактику — всего 6% (в Европе — 50 и 50%). В настоящее время вопрос ставится иначе: необходима ранняя диагностика онкологических заболеваний.

С целью повышения эффективности скрининга изучались разные инструментальные методы: УЗИ, термография, флюоромаммография, ксеромаммография и маммография. Термография, распространенная в 70-х годах прошлого века в разных странах, впоследствии была исключена из программ скрининга вследствие низкой чувствительности метода. Внедрению электромаммографии (ксерорадиографии) помешало то, что получаемое на бумаге изображение молочной железы сопрягалось с высокой лучевой нагрузкой при низкой разре-

шающей способности метода. По этим же причинам в России не была внедрена флюоромаммография.

Возможности УЗИ как скринингового метода ограничены высокой частотой ложноположительных заключений и ложноотрицательных результатов при образованиях, расположенных в жировой ткани, особенно у женщин молодого возраста.

К скрининговой программе предъявляются следующие требования: она должна способствовать снижению смертности, не иметь возможных неблагоприятных последствий, быть недорогой и эффективной. В настоящее время таким скрининговым тестом является маммография. Концепция массового рентгенологического скрининга здоровых женщин в целях обнаружения ранних форм РМЖ (предложена в 1956 г. G. Cohen и соавт.) внесла особенно значительный вклад в снижение летальности от РМЖ для женщин в возрасте (на момент начала изучения) 50–69 лет (ОР – 0,71; доверительный интервал – ДИ – 0,57–0,89). В группе более пожилых (70–74 года) польза от скрининга была небольшой (ОР – 0,94; ДИ – 0,60–1,46), в этой группе было проведено только 2 маммографических осмотра (эффект от маммографического скрининга в пожилом возрасте не успевает реализоваться в связи со смертью женщин от других причин).

Таким образом, маммографический скрининг способствует выявлению начальных стадий РМЖ; в результате увеличивается продолжительность жизни, снижаются экономические затраты на лечение. Лечение РМЖ – комбинированное, включает местное воздействие (операция с лучевой терапией или без нее), а также лекарственную терапию. Для полноценной реабилитации и улучшения качества жизни пациенток в зависимости от показаний необходимы реконструктивно-пластические операции для восстановления молочной железы.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / М., 2016; с. 250.
2. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермощенкова М.В. Рак молочной железы / М., 2010; 160 с.
3. Семиглазов В.В., Семиглазов В.Ф., Ермаченкова А.М. Диагностика и лечение минимальных форм рака молочной железы. VIII Межд. ежегодная конф. Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. СПб, 2011; с. 144–9.
4. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Органосохраняющее лечение рака молочной железы // М., 2012; 191 с.
5. Оганесян К.Р. Сравнительная оценка реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005; 164 с.
6. Bostwick J. Endoscopic latissimusdorsi flap for partial breast reconstruction // Oper. Techn. Plast. Reconstr. Surg. – 1999; 6 (1): 61–8.
7. Clough K., Nos C., Fitoussi A. Oncoplastic conservative surgery for breast cancer. // Oper. Techn. Plast. Reconstr. Surg. – 1999; 6 (1): 50–60.

CURRENT PRINCIPLES OF BREAST CANCER TREATMENT

E. Rasskazova, Candidate of Medical Sciences

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation

The paper gives the principles of treatment of breast cancer, the volumes of its surgery, drugs, and radiotherapy, as well as a procedure for single-stage and delayed breast reconstruction.

Key words: oncology, breast cancer, surgical treatment, breast reconstruction, breast cancer screening.