

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛЕНИЯ  
ОБЩЕЙ ОНКОЛОГИИ  
МОСКОВСКОГО НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО  
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО  
ИНСТИТУТА ИМЕНИ  
П. А. ГЕРЦЕНА  
Д. М. Н., ПРОФЕССОР  
Дингир Дмитриевич Пак



Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических новообразований у женщин, а также является второй после сердечно-сосудистых заболеваний причиной летального исхода. При этом показатели смертности в ряде стран имеют тенденцию к стабилизации и даже снижению. В структуре онкологической заболеваемости женского населения в России РМЖ занимает первое место и составил в 2010 году 20,1%.

Число пациентов с РМЖ постоянно увеличивается на 1–2%, ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев, и к 2020 году число заболевших составит 2 млн.

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

Хирургический метод как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с лучевой терапией, химиогормонотерапией, таргетной терапией является основой лечения РМЖ.

За последние годы сделано много важных работ в хирургическом лечении пациенток РМЖ. При начальных стадиях возможно выполнение органосохраняющих операций с реконструктивно-пластическим компонентом или без него. Лечение планируют

при участии хирурга, химиотерапевта, радиолога и морфолога, что позволяет наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии.

Хирургическое лечение РМЖ начиналось от попыток сверхрадикального удаления молочной железы и регионарных лимфатических узлов до органосохраняющих операций. Этот путь стал возможным благодаря расширению знаний о развитии опухоли, особенностях метастазирования, об эффектах дополнительного воздействия лучевой и химиогормонотерапии.

Концепцию этапного распространения опухоли от первичного очага через лимфатические коллекторы в регионарные лимфатические узлы в 1884 году выдвинул доктор Холстед (W.S. Halsted), что позволило ему разработать методику радикальной мастэктомии (РМЭ) с удалением обеих грудных мышц и регионарных лимфатических узлов.

Холстед предложил операцию как паллиативное пособие, но уже первый опыт показал, что после такого вмешательства излечиваются до 50% больных.

Так возникла и затем сложилась классическая операция по Холстеду – Майеру (W. Meyer).

Принцип операции заключается в удалении молочной железы единым блоком с большой и малой грудными мышцами, подкожной жировой клетчаткой и лимфатическими узлами с клетчаткой подмышечной, подключичной и подлопаточной областей (лимфаденэктомия D3). Характер кожного разреза обусловлен локализацией опухоли. В настоящее время чаще применяют поперечный овальный разрез кожи по Чейну – Кохеру (E.T. Kocher, J. Chaune), который удобен почти при всех локализациях опухоли в молочной железе, позволяет свободно, без натяжения ушить рану.

До начала 90-х годов XX века данная операция была основным видом оперативного вмешательства на всех стадиях РМЖ. Однако выполнение РМЭ Холстеда приводит к нарушению функции верхней конечности у 60% больных. Поэтому развитие получили функционально щадящие мастэктомии при РМЖ.

Модифицированная РМЭ отличается от мастэктомии Холстеда сохранением большой грудной мышцы или обеих грудных мышц.

В 1948 году D. Patey описал модифицированную РМЭ, основное отличие которой заключается в сохранении большой грудной мышцы. Давно известен факт, что кожа и подкожная клетчатка молочной железы обильно снабжены сетью лимфатических капилляров и сосудов, а в фасции большой грудной мышцы и в самих грудных мышцах лимфатические сосуды практически отсутствуют. На основании этого автор решил, что широкое иссечение кожи вокруг опухоли необходимо, а удаление большой грудной мышцы не нужно, для удаления же подмышечных верхушечных и подключичных лимфатических узлов достаточно удалить малую грудную мышцу.

РМЭ с сохранением грудных мышц менее травматична, сопровождается меньшей кровопотерей, послеоперационная рана лучше заживает. Сохранение мышцы приводит к лучшему косметическому результату и функции верхней конечности. Поэтому такие операции получили название функционально щадящих. Показанием для них являются не только начальные, но и местнораспространенные стадии заболевания. В то же время при этой операции нет существенных отклонений в радикализме по сравнению с другими типами за счет удаления молочной железы в едином блоке с клетчаткой и подмышечными, подключичными, подлопаточными лимфатическими узлами.

В последние годы наметились новые подходы к лечению рака молочной железы, связанные с уменьшением объема оперативного вмешательства на молочной железе и лимфопутях без нарушения онкологического радикализма. Отход от устоявшейся в течение десятилетий агрессивной хирургической тактики можно объяснить следующими причинами:

- 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 молочной 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 1/4 или 1/3 молочной железы, отступая 3–3,5 см от пальпируемого края опухоли. При локализации опухоли в медиальных отделах молочной железы операция может быть выполнена из двух разрезов кожи – на молочной железе и в подмышечной области. Радикальную резекцию молочной железы выполняют с обязательным интраоперационным морфологическим исследованием соскобов с краев резекции молочной железы.

В мире наиболее часто используемыми вариантами органосохраняющих операций являются лампэктомия (в российском варианте – секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией) и квадрантэктомия (радикальная резекция).

Рандомизированное исследование результатов двух операций, лампэктомии и квадрантэктомии, было проведено в 1990 году (B. Fisher). В исследовании участвовало 705 больных с максимальным размером опухоли до 2,5 см. Всем больным проводили послеоперационное облучение. Оказалось, что развитие отдаленных метастазов и выживаемость в группах идентичны, но у пациентов, перенесших лампэктомию, местный рецидив развивался достоверно чаще, чем у оперированных в объеме квадрантэктомии – 7,0 и 2,2% соответственно.

Анализируя результаты лечения 1973 больных со средней продолжительностью наблюдения 82 месяца U. Veronesi с соавторами в 1995 году пришли к выводу, что при размере опухоли до 2,0–2,5 см вполне возможно проведение органосохраняющего лечения. В группе больных, оперированных в объеме радикальной мастэктомии по Холстеду, квадрантэктомии с лучевой терапией, лампэктомии с лучевой терапией и квадрантэктомии без облучения, показатели общей выживаемости не различаются между собой, однако частота развития местных рецидивов после лампэктомии с облучением и квадрантэктомии без облучения значительно выше (8,8%), чем после квадрантэктомии с облучением и радикальной мастэктомии (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. Кожа над этим участком железы также иссекается. В ходе этой операции удаляют меньший объем тканей в сравнении с квадрантэктомией и, соответственно, достигают лучших косметических результатов.

Сегментарная резекция, которая была описана K. Aspergen и соавторами в 1988 году, является операцией выбора в большинстве Скандинавских стран и Европе, в то время как лампэктомию широко используют в США, где в соответствии со стандартами NCCN обязательно проведение послеоперационной лучевой терапии.

Большинство рандомизированных исследований убедительно доказывают, что при тщательном отборе больных в группы для проведения органосохраняющего лечения показатели их выживаемости не уступают таковым в группах пациенток, перенесших радикальную мастэктомию (табл. 1).

В последнем метаанализе EBCTCG, оценивающем вклад лучевой терапии в органосохраняющее лечение РМЖ, сравнивали две большие группы больных: 3673 – органосохраняющая операция с лучевой терапией и 3638 – только органосохраняющая операция. Лучевая терапия не только снижала частоту местного рецидива более чем в 3 раза (относительный риск 0,31;  $2p < 0,00001$ ); снижался также риск смерти от РМЖ на протяжении 15 лет (относительный риск 0,83;  $2p = 0,0002$ ). Частота местных рецидивов при 10-летнем наблюдении у больных без поражения



Таблица 1

**СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ  
С РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИЕЙ**

Авторы	Частота местного рецидива, %	
	Органосохраняющее лечение	Радикальные мастэктомии
V.V. Vishnyakova и соавторы (1975 год)	9,1 (7-летние)	2,6–3,7
U. Veronesi и соавторы (1995 год)	8,8 (20-летние)	2,3
B. Fisher и соавторы (1990 год)	39,2–14,3 (20-летние)	–
J.A. Van der Hage и соавторы (1998 год)	10,8	5,9
С.М. Портной и К.П. Лактионов (2004 год)	4,0–5,5	2,4

лимфатических узлов составила 29,2% при отсутствии лучевой терапии и 10,0% – при ее проведении. У больных с поражением лимфатических узлов эти показатели составили 46,5 и 13,1% соответственно. Смертность от РМЖ в течение 10 лет у больных без поражения лимфатических узлов составила 20,3% при отсутствии лучевой терапии и 17,4% при проведении лучевой терапии. У больных с поражением лимфатических узлов – 45,2 и 36,5% соответственно. После адьювантной лучевой терапии теоретически нельзя исключить возникновения через 10–15 и более лет индуцированных опухолей в контрлатеральной молочной железе и вторичных опухолей другой локализации.

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

Принципиальным в выборе пациенток для органосохраняющих операций является стадия опухолевого процесса.

Стадия рака учитывает в основном количественную характеристику опухолевого процесса и его распространенность, не отражая другие весьма важные стороны заболевания: биологическую и митотическую активность опухоли, темп ее роста, гетерогенность опухолевых клеток, реактивность организма и гормонального статуса, что в конечном итоге определяет прогноз заболевания.

После органосохраняющего лечения на I стадии 5-летняя выживаемость составила ( $97,6 \pm 1,1$ )%, на IIА – ( $91,8 \pm 1,4$ )%. С нарастанием стадийности рака прогноз ухудшался: на IIБ стадии 5-летний срок пережили ( $86,3 \pm 2,9$ )% больных, на IIIБ стадии – ( $78,1 \pm 4,8$ )%, что в 1,2 раза хуже по сравнению с I и IIА стадиями. Местные рецидивы на I стадии составили ( $2,4 \pm 1,4$ )%, на IIА – ( $6,4 \pm 1,1$ )%, на IIБ – ( $7,2 \pm 2,3$ )%, при IIIБ – ( $8,2 \pm 3,4$ )%.

Органосохраняющие операции выполняют в основном на начальных стадиях РМЖ, на местнораспространенных стадиях ткани молочной железы подвергаются субтотальному или полному удалению. Параллельно изменению в хирургии РМЖ разрабатывали и реконструктивно-пластические операции. В настоящее время преимущества первичной пластики по сравнению со вторичной очевидны. Это меньшее число операций, достижение преимущественно отличных и хороших косметических результатов, возможность сохранения молочной железы, субмаммарной складки, сосково-ареолярного комплекса после органосохраняющих операций и подкожных мастэктомий.

Потеря молочной железы вызывает серьезные последствия, нарушая эмоциональную стабильность, уверенность в себе и социальную адаптацию. Наружное протезирование не решает перечисленных проблем, поскольку экзопротез не воспринимают как часть своего тела.

Задача восстановления молочной железы входит в общую программу радикального лечения онкологических заболеваний. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы 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 больше 1/4 объема молочной железы возникает необходимость восстановления удаленной ткани. При большом объеме удаляемых тканей, вплоть до всей молочной железы (радикальная мастэктомия) необходимо ее полное восстановление как железистой составляющей, так и кожного покрова и 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 на начальных стадиях рака, но и при местнораспространенных формах.



Пластические операции при инфильтративно-отечной форме РМЖ и отдаленных метастазах не показаны при опухолях больших размеров и врастании в грудную стенку.

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 радикальных мастэктомий применимы два варианта. Первый – это растяжение кожи передней грудной стенки при помощи экспандера с последующей заменой на эндопротез. В последнее десятилетие появились экспандеры-эндопротезы, которые не требуют замены, что уменьшает вероятность развития осложнений благодаря проведению только одной операции.

Второй вариант – это использование кожно-мышечных лоскутов. Для восстановления кожи и объема молочной железы наиболее часто применяют кожно-мышечный лоскут на прямой мышце живота (TRAM-лоскут). Возможна пересадка свободного лоскута с микрососудистыми анастомозами, а также лоскута с одной или двумя прямыми мышцами живота. Реже используют ягодичный или торакодорзальный лоскуты в самостоятельном варианте или в сочетании с эндопротезом.

В случае выполнения органосохраняющих операций, таких как радикальная или субтотальная резекция, восстановление кожи молочной железы не требуется, необходимо восстановить только объем железистой ткани за счет мышечных аутотрансплантатов. При этом мышечные аутотрансплантаты – это чаще фрагмент широчайшей мышцы спины, большая грудная мышца, реже TRAM-лоскут. При выполнении подкожных радикальных мастэктомий с учетом полного удаления железистой ткани необходимо восстановление больших объемов, для этого применяют комбинацию мышечного ауто-трансплантата и силиконового эндопротеза.

Первичные реконструктивно-пластические операции у больных РМЖ не удлиняют время до начала проведения адъювантной полихимиотерапии и послеоперационной лучевой терапии.

Пятилетняя выживаемость больных РМЖ после радикальной резекции и мастэктомии с пластикой собственными тканями или эндопротезом и их комбинацией на I стадии составила 100%, на IIА – 92,4%, на IIБ – 87,5%, на IIIА – 75,8%; получены косметические результаты: отличный – у 21,6% больных, хороший – у 49%, удовлетворительный – у 28%, неудовлетворительный – 1,4%.

Пятилетняя выживаемость после подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией на I стадии составила 97,7%, на IIА – 91,3%, на IIБ – 87,5%, на IIIА – 78,3%, на IIIБ – 75%.

Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией железы не уступает по радикализму традиционной радикальной мастэктомии, позволяет получить хороший косметический результат.

Рецидивы независимо от стадии опухолевого процесса выявлены в среднем у 2,5%, послеоперационные осложнения нами наблюдались лишь в 3,4% случаев.

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

В 20–30-е годы XX века, когда были созданы рентгенотерапевтические аппараты, лучевое лечение больных РМЖ начали применять уже более широко. Первые попытки консервативного лечения этого заболевания были предприняты Франсуа Баклессом более 55 лет назад и заключались в лечении РМЖ I и II стадий с помощью одной лучевой терапии без хирургической операции. Однако косметические результаты лечения оставались неудовлетворительными из-за развития лучевых повреждений, связанных с использованием рентгенотерапии и радиевых источников излучения. После появления источников высоких энергий (радиоактивный – Co-60, бетатроны, а затем линейные ускорители) ситуация в корне изменилась.

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 более 50 лет.

Рандомизированные исследования 1970-х годов убедительно продемонстрировали, что химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных с пораженными регионарными лимфатическими узлами в пременопаузе и пожилом возрасте.

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

Адъювантная химиотерапия – профилактика отдаленного метастазирования. Применение системной химиотерапии (и гормонотерапии) базируется на ряде прогностических факторов, таких 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 *erb-B2* в опухоли. В основном проводят от четырех до восьми курсов химиотерапии, применяют как моно-, так и полихимиотерапию, внутривенные или таблетированные препараты.

Гормонотерапия является компонентом комбинированного лечения. Она эффективна в среднем у 1/3 больных. Эффективность метода при наличии в опухоли рецепторов достигает 50–70%; если присутствуют рецепторы одного типа, эффективность снижается до 33%; приблизительно 11% рецепторотрицательных опухолей отвечает на гормональное лечение. Успехи гормонотерапии распространенного РМЖ связаны с применением препаратов системного действия, таких как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, прогестины, а также агонист лютеинизирующего релизинг-гормона – золадекса.

Таргетная терапия целенаправленно действует на опухолевые клетки и является перспективным ме-



тодом лечения, но наиболее эффективна в сочетании с химиотерапией.

Для увеличения продолжительности жизни необходимо выявлять РМЖ на ранних стадиях. Применение только одного хирургического метода для этих больных в 90–95% случаев приводит к стойкому излечению. Для решения данной задачи необходим скрининг – профилактическое обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания на ранней стадии. Конечная цель скрининга – сократить смертность, а немедленная цель – обнаружение рака до клинического проявления. На основании рандомизированного исследования 500 тыс. женщин, принимавших участие в маммографическом скрининге, показано снижение смертности от рака молочной железы на 25%.

В нашей стране долгое время акценты были направлены на лечение РМЖ. Затраты в России на лечение составляли 94%, а на профилактику – 6% (в Европе – 50 на 50%).

Для повышения эффективности скрининга изучались разные инструментальные методы: ультразвуковое исследование, термография, флюоромаммография, ксеромаммография и маммография. Термография получила распространение в 70-х годах XX века в разных странах, но впоследствии метод был исключен из программ скрининга вследствие его низкой чувствительности. При электромаммографии (ксерорадиографии) изображение молочной железы получали на бумаге, что приводило к высокой лучевой нагрузке и низкой разрешающей способности. Это исключило его внедрение. По этим же причинам в России не была внедрена флюороммаммография.

Возможности УЗИ как скринингового метода ограничены из-за большого процента ложноположительных заключений и ложноотрицательных результатов при образованиях, расположенных в жировой ткани, особенно у женщин молодого возраста.

При внедрении скрининговой программы учитывают следующие требования: снижение смертности, возможные неблагоприятные последствия, стоимость и эффективность. В настоящее время скрининговый тест, приводящий к снижению смертности от РМЖ, – маммография. Впервые концепция массового рентгеноло-

гического скрининга здоровых женщин в целях обнаружения ранних форм РМЖ была предложена в 1956 году G.J. Cohen с соавторами.

Многочисленные исследования показали значительный вклад маммографического скрининга в снижение летальности от РМЖ для женщин в возрасте 50–69 лет на момент начала изучения: относительный риск 0,71 (ДИ = 0,57–0,89). Для женщин, включенных в исследование в возрасте 70–74 лет, показана сравнительно небольшая польза от скрининга опухолей молочных желез в плане увеличения продолжительности жизни (относительный риск 0,94; ДИ = 0,60–1,46; вероятность безошибочного прогноза 95%), так как у них было проведено только два маммографических осмотра. Это связано с тем, что эффект от маммографического скрининга в пожилом возрасте не успевает реализоваться в связи со смертью женщин от других причин.

«Золотым стандартом» скрининга рака молочной железы в мире является маммография, проведение которой позволяет снизить смертность на 30–50%. По данным А.М. Сдвижкова и соавторов, в период с 2004 по 2008 год в Москве активный маммографический скрининг был проведен у 1 780 756 женщин. В 4189 случаях (0,2%) диагностирован РМЖ: 0 стадия – у 49 пациенток (1,2%), I – у 1512 (36,1%), II и III стадии – у 2349 (56,1%) и 279 (6,7%) соответственно.

Благодаря грамотно проведенному скринингу в Москве наметилась тенденция к стабилизации показателя смертности от рака молочной железы: в 2005 году – 44,2; 2006 году – 43,8; 2007 году – 44; 2008 году – 45,2 случая на 100 тыс. женского населения.

Таким образом, проведение маммографического скрининга способствует выявлению начальных стадий РМЖ, тем самым увеличивается продолжительность жизни, снижаются экономические затраты на лечение. Само лечение рака молочной железы является комбинированным методом, включает местное воздействие (операция с лучевой терапией и без), а также лекарственное лечение. Для достижения полноценной реабилитации и улучшения качества жизни пациенток в зависимости от показаний необходимо выполнять реконструктивно-пластические операции для восстановления молочной железы.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ:

ЗАМЕСТИТЕЛЯ ДИРЕКТОРА ПО НАУКЕ

МОСКОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО

ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА ИМЕНИ П.А. ГЕРЦЕНА

Д.М.Н., ПРОФЕССОРА

В.В. Старинского