

ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЕКОТОРЫЕ ВАЖНЫЕ НАУЧНЫЕ СОБЫТИЯ И ВЫВОДЫ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

М.Б. Стенина

Основной акцент в диагностике и терапии РМЖ делается на максимальную индивидуализацию лечения и улучшение качества жизни. Сегодня при РМЖ осуществляется переход от «максимально переносимого лечения» к «минимальному эффективному лечению».

Рак молочной железы (РМЖ) относится к числу наиболее часто встречающихся форм злокачественных новообразований. Этим, с одной стороны, объясняется большой интерес к изучению различных аспектов диагностики и лечения этой патологии, а с другой стороны, – возможность получения в относительно сжатые сроки высококачественного научного материала, который может быть положен в основу лечебно-диагностических стандартов. В данной статье рассмотрены некоторые наиболее важные и просто интересные, на наш взгляд, работы последних лет. Некоторые из представленных исследований были инициированы много раньше, однако, анализ материала, требующий определенного периода наблюдения, стал возможен только сейчас.

Планирование терапии у больных РМЖ осуществляется, как известно, с учетом небольшого числа прогностических и предсказывающих факторов, к которым относятся размер первичной опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, степень дифференцировки, рецепторный статус. Значение маркеров пролиферации (% клеток в S-фазе, плоидность) признается не всеми. Фактически объем хирургического вмешательства определяется стадией заболевания. При этом мы не в состоянии выделить группу больных, которым, возможно, не показаны локальные методы терапии. Что же касается лекарственного лечения, то сегодня имеется единственный относительно надежный показатель эффективности гормонотерапии – рецепторный статус, однако, примерно 50% больных не реагируют на этот вид лечения. Все это стимулирует активный поиск иных возможностей индивидуального планирования терапии.

Большие надежды в этой части проблемы связаны с появлением методики оценки **генного профиля** опухоли (*micro array* анализ), заключающейся в одномоментном определении экспрессии РНК для многих тысяч генов. По данным материалов крупнейших онкологических форумов (конференции ASCO, ESMO, Сан-Антонио, Сан-Галлен и др.), метод оказался эффективным при выявлении промутагических генов, оценке риска развития РМЖ у здоровых женщин, носителей BRCA1/2 и при предраке, определении прогностических подтипов РМЖ и прогнозировании риска рецидива болезни и смерти, в прогностической оценке опухолевых клеток, выделенных из костного мозга, предсказании эффективности неoadъювантной терапии и индивидуальном подборе схем лечения, в индивидуализации подхода к адъювантной терапии, в том числе определении групп больных, нуждающихся в ней, выявлении гормонорезистентных больных и предсказании эффекта ряда противоопухолевых средств (тамоксифена, летрозолола, антрациклинов, таксанов, герцептина, винорельбина), а также в выявлении больных с благоприятным прогнозом в различных возрастных группах.

Вряд ли методика оценки генной экспрессии опухоли станет в ближайшее время рутинной в силу высокой стоимости и ряда методических проблем, однако, она, несомненно, представляет большую ценность, так как дает возможность расшифровывать биологические механизмы, лежащие в основе опухолевого роста, и составляет теоретическую основу целого направления лекарственной терапии, называемого таргетной.

Поиск путей воздействия на канцерогенез ведется и по многим другим направлениям. В частности, уже давно обсуждается значение при РМЖ циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), повышенный уровень которой выявляется более чем у половины больных РМЖ, а заболеваемость в группе больных, систематически принимаю-

щих нестероидные противовоспалительные средства, являющиеся ингибиторами этого фермента, ниже, чем в популяции. Предполагается, что ЦОГ-2 вовлечена в метаболизм ароматазы, являющейся мишенью для большой группы препаратов, обладающих высокой эффективностью при РМЖ и особенно интенсивно изучающихся в последние годы. В связи с этим небезынтересными являются результаты сопоставления специфической выживаемости (учитывались только летальные исходы, обусловленные РМЖ) с уровнем экспрессии РЭ, ЦОГ-2 и ароматазы. Следует подчеркнуть, что анализ проведен на большом клиническом материале (n=776); определение перечисленных выше характеристик проводилось на образцах опухолевой ткани, полученных во время хирургических вмешательств (парафиновые блоки); медиана времени наблюдения за больными составила 18 (11–34) лет. Независимо от рецепторного статуса опухоли, экспрессия ЦОГ-2 была значительно выше в опухолях с экспрессией ароматазы (42,4% и 2,9%, p<0,0001). Существенные различия в показателях выживаемости в зависимости от экспрессии ЦОГ-2 выявлены в группе больных с РЭ(-) (табл. 1).

Таблица 1
Специфическая выживаемость больных РМЖ
в зависимости от экспрессии РЭ, ароматазы и ЦОГ-2

??????????	? ? ?-2(+) (????)	? ? ?-2(-) (????)	?
??? ?????? (n=776)	6,7	14,2	0,01
?? (-)			
????????? (-) (n=234)	2	7,3	0,004
????????? (+) (n=98)	4,1	20+	0,02
?? (+)			
????????? (-) (n=230)	8,4	8,4	0,25
????????? (+) (n=95)	6,3	8,2	0,6

Полученные данные, несомненно, являются поводом для инициации соответствующих исследований, которые должны определить оптимальные взаимоотношения между ингибиторами ароматазы (ИА), ингибиторами ЦОГ-2 и рецепторным статусом опухоли [14].

В хирургии событием последних лет, безусловно, стала разработка методики изучения **сентинальных (sentinel – сторожевой, сигнальный) лимфатических узлов** и постепенный отказ от подмышечной лимфаденэктомии при отсутствии метастазов в них. Первые упоминания о методе датируются 1992 г., когда Morton сообщил об интраоперационной окраске сентинальных лимфатических узлов для определения регионарных метастазов при меланоме. Последующие годы были посвящены совершенствованию методики и накоплению практического опыта выполнения этого исследования при различных солидных опухолях, в том числе РМЖ. Сегодня появляются первые публикации, касающиеся оценки отдаленных результатов лечения.

В сообщении В. Taback и соавт. прослежены 732 больные ранними стадиями РМЖ без метастазов в сентинальных лимфатических узлах, у которых аксиллярная лимфаденэктомия не выполнялась. При медиане времени

наблюдения 46 мес рецидивы заболевания возникли у 20 (2,7%) больных: у 9 – местные, у 1 – в подмышечной области, у 8 – отдаленные метастазы, у 2 – местный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами. Медиана размера первичной опухоли у этих больных составила 1,4 (0,1–2,7) см; у всех были негативные края разреза. У 7 больных опухоли были низкодифференцированными; РЭ(+) выявлены у 18 человек, ПР(+) – у 10 больных, гиперэкспрессия HER-2/neu – у 5 пациенток. Из 20 больных 5 получали адъювантную химиотерапию, 10 – адъювантную гормонотерапию, 15 – послеоперационную лучевую терапию. Это исследование является сегодня наиболее емким по числу прослеженных больных ранним РМЖ, подвергшихся сентинальной диагностике, демонстрирует весьма низкую частоту рецидивов при негативных сентинальных лимфатических узлах и соответственно большие диагностические возможности метода, не уступающие по информативности исследованию аксиллярных лимфатических узлов [17].

Первые результаты рандомизированного исследования ALMANAC с использованием сентинальной биопсии представлены в сообщении R.E. Mansel и соавт. В исследовании приняла участие 1031 больная с клинически негативными подмышечным лимфатическими узлами: 515 больных в группе сентинальной биопсии и 516 больных в группе стандартной лимфодиссекции. Всем больным до операции была выполнена лимфосцинтиграфия. Пациентки с позитивными сентинальными лимфатическими узлами в дальнейшем были подвергнуты аксиллярной лимфодиссекции. Оценены функциональная способность конечности на стороне операции, качество жизни и стоимость лечения в сроки 1, 3, 6, 12 и 18 мес после хирургического лечения. Оказалось, что риск развития неврологических расстройств (нарушение чувствительности) и лимфостаза, продолжительность операции и последующего дренирования, длительность госпитализации и соответственно стоимость лечения были значительно ниже, а качество жизни выше в группе сентинальной биопсии [11].

Наиболее крупным проспективным рандомизированным исследованием по сравнительной оценке биопсии сентинальных лимфатических узлов и стандартной аксиллярной лимфодиссекции является исследование В-32, инициированное в 1999 г., с участием 5611 больных РМЖ с клинически негативными аксиллярными лимфатическими узлами. Сообщены данные предварительного анализа, в котором в том числе отмечается, что, наряду с высокой точностью метода (97,2%), частота ложноотрицательных результатов в данном исследовании была выше, чем в сообщениях из отдельных клиник, но ниже чем в других мультицентровых исследованиях [7]. Таким образом, биопсия сентинальных лимфатических узлов, несомненно, является высокоинформативной диагностической методикой, а ее терапевтическое значение будет определено по итогам соответствующих рандомизированных исследований.

В **разделе лекарственной терапии** РМЖ, наряду с тестированием большого числа новых противоопу-

холевых препаратов, следует отметить аналитические обзоры, обобщившие опыт использования таких важных групп препаратов, как таксаны и ингибиторы ароматазы, которые привлекали в последние годы наибольшее внимание ученых и вызывали самые горячие дискуссии.

Е. Вриа и соавт. проанализировали данные 7 рандомизированных исследований III фазы, посвященных оценке роли таксанов в комбинации с антрациклинами в первой линии химиотерапии РМЖ. В этих исследованиях, результаты которых были доложены в 2000–2003 гг. на конференциях ASCO, ESMO и ECCO, приняли участие в общей сложности 2806 больных. При сравнении бестаксановых антрациклиновых режимов с комбинациями, содержащими таксаны, и антрациклины, статистически значимый выигрыш в пользу последних был получен только по показателям непосредственной эффективности (частоте объективных эффектов и полных регрессий); пограничное значение статистической значимости выявлено в разнице времени до прогрессирования; при оценке же общей выживаемости имелась лишь тенденция к ее улучшению в группе антрациклиново-таксановых режимов. Что касается токсичности, то комбинации с таксанами чаще вызывали нейтропению, в том числе фебрильную, и симптомы нейротоксичности; разница по кардиотоксичности не достигла статистической значимости [2]. Таким образом, комбинации антрациклинов с таксанами являются высокоэффективными режимами первой линии химиотерапии, однако, не улучшают отдаленных результатов лечения и показаны, в первую очередь, больным с массивными быстро прогрессирующими опухолями.

Возможно, большее значение таксаны будут иметь в адъювантной терапии РМЖ. В общей сложности в мире инициированы 19 различных исследований с участием более 35 тыс. пациенток; результаты 5 из 19 работ опубликованы (табл. 2).

Комментируя представленные результаты, необходимо остановиться на некоторых методологических аспектах, о которых следует помнить при анализе полученных данных. С одной стороны, эффективность химиотерапии (как индукционной, так и адъювантной) ниже у

больных с гормонозависимыми опухолями. С другой стороны, у гормоночувствительных больных с сохраненной менструальной функцией результат химиотерапии может складываться из непосредственного влияния цитотоксических препаратов и опосредованного эндокринного эффекта за счет развития аменореи. Таким образом, оценка роли тех или иных адъювантных режимов химиотерапии должна, прежде всего, проводиться в группе больных с рецепторнегативными опухолями, что позволит более точно оценить преимущества исследуемого режима и исключить гормональную добавку в полученных результатах. К сожалению, ни одно из 19 упомянутых выше исследований не ограничивалось включением больных с рецепторнегативными опухолями. Между тем, промежуточный 33-месячный анализ результатов исследования BCIRG 001 показал, что частота индуцированной аменореи была выше в группе больных, получавших таксановый режим. Очевидно, что исправить ситуацию сможет лишь дополнительный анализ результатов в подгруппах больных с различным рецепторным статусом и менструальной функцией [10].

Еще одним подводным камнем является выбор оптимального режима сравнения. Дело в том, что в свое время не во всех исследованиях по изучению роли антрациклиновых режимов в адъювантной терапии в качестве контроля использовался классический CMF (с приемом циклофосфана per os), признанный оптимальным и подтвердивший свою эффективность в адъювантной и индукционной терапии РМЖ. Очевидно, что среди различных вариантов антрациклиновых комбинаций предпочтительными в качестве контроля являются те, которые продемонстрировали преимущества в сравнении с классическим CMF. Это три режима: «Канадский» CEF; CAF, использованный US Intergroup; последовательный режим «эпирубицин → CMF», изученный в исследовании NEAT и SCTBG9601. Между тем, из 19 упомянутых выше исследований только в 5 в качестве контроля использованы режимы, оказавшиеся более эффективными по сравнению с классическим CMF [10].

Таким образом, несмотря на то, что результаты изучения таксанов при диссеминированном РМЖ и первый анализ некоторых адъювантных протоколов вселяет

Таблица 2

Роль таксанов в адъювантной терапии РМЖ (цит. по А. Di Leo и соавт. [10])

Исследование	Пациенты (N, ??/???, +/-*)	Сравнение	Число пациентов	Эффективность (%)	Статус
BCIRG 001	N+, ??/???, +/-*	FAC ? TAC**	1491	55 ???	TAC ??? FAC
CALGB 9344	N+, ??/???, +/-	?? (???????? ???? ? ? ? (???????? ????)→ Ptx***	3121	69 ???	?? →Ptx ??? ? ?
Jones et al.	N+/-, ??/???, +/-	?? ? TC	1016	22 ???	?? ???? ? ? ?
M.D.Anderson	N+/-, ??/???, +/-	FAC ? Ptx→FAC	524	48 ???	?? ???? ? ? ?
NSABP B-28	N+, ??/???, +/-	AC ? AC→Ptx	3059	64 ???	?? →Ptx ????? ? ? ? ???????????? ? ? ? ???? ???? ? ? ?

Примечание. *N – состояние подмышечных лимфатических узлов; пре/пост – пременопауза/постменопауза; P – рецепторный статус; **A – доксорубицин; C – циклофосфамид; F – 5-фторурацил; T – доцетаксел; *** Ptx – паклитаксел.

большие надежды на то, что эта группа препаратов станет оптимальной в режимах адъювантной терапии РМЖ, следует признать, что пока мы не имеем достаточных оснований рекомендовать таксаны для рутинного применения в качестве адъюванта [10].

Вторая группа препаратов, интенсивно изучающаяся в последнее время – это ингибиторы ароматазы (ИА) третьего поколения (летрозол, анастрозол, экземестан). Акцент в последние годы был сделан на изучении их адъювантных, неоадъювантных и профилактических возможностей. Первые исследования по изучению ИА в адъювантной гормонотерапии начались примерно 8 лет назад. Обновленный анализ одного из первых исследований АТАС (9366 больных ранним раком молочной железы в менопаузе с положительным или неизвестным рецепторным статусом), в котором сравнивается эффективность анастрозола, тамоксифена и их комбинации, проведен за период наблюдения 68 мес [6]. Лечение анастрозолом позволило существенно улучшить показатели безрецидивной выживаемости ($p=0,01$), время до прогрессирования ($p=0,0005$), в том числе до появления отдаленных метастазов ($p=0,04$), снизить частоту развития контралатерального РМЖ ($p=0,01$) по сравнению с тамоксифеном. Примечательно, что эти различия были статистически более выразительными в группе больных с гормонозависимыми опухолями. Показатели общей выживаемости оказались сходными в сравниваемых группах ($p=0,7$). Это объясняется недостаточным сроком наблюдения для выявления статистически значимых различий в общей выживаемости, поскольку в исследование включались больные с заведомо благоприятным прогнозом (61% больных с отрицательными подмышечными лимфатическими узлами, 64% больных с размером первичной опухоли ≤ 2 см). Прием анастрозола в целом ассоциировался с меньшей частотой побочных реакций по сравнению с тамоксифеном: частота серьезных побочных эффектов – 4,7% и 9,0% соответственно ($p<0,0001$), отмена лечения в связи с токсичностью – в 11,1% и 14,3% случаев соответственно ($p=0,0002$). Что касается отдельных видов токсичности, то в группе анастрозола была меньше частота рака эндометрия, тромбэмболических явлений, ишемических цереброваскулярных осложнений, вагинальных кровотечений, приливов; при приеме тамоксифена реже регистрировались переломы и артралгии. Риск развития перечисленных выше осложнений не изменился в сравнении с данными предыдущих промежуточных анализов.

Таким образом, результаты исследования АТАС продемонстрировали эффективность и безопасность анастрозола в качестве адъювантной гормонотерапии. Авторы подчеркивают, что этот вывод может быть сделан пока только для анастрозола, поскольку остается не до конца ясным, влияют ли различия между ИА на клиническую эффективность. Между тем, с учетом результатов исследований, в которых ИА (экземестан, анастрозол), назначенные адъювантно после 2–3-летнего приема тамоксифена, позволили улучшить результаты лечения по срав-

нению с группой больных, продолжавших прием тамоксифена, уже сегодня в повседневной практике больным, начавшим ранее прием тамоксифена с адъювантной целью, можно рекомендовать переход на ИА. Анастрозол же может сегодня рассматриваться как препарат выбора при адъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных с гормонозависимыми опухолями.

Оптимальная продолжительность и последовательность назначения различных групп эндокринных препаратов пока не определена. В связи с этим представляется интересным сообщение R.S. Punglia и соавт., которые с помощью математической модели сравнили различные варианты адъювантной гормонотерапии: 1) тамоксифен в течение 5 лет; 2) ИА в течение 5 лет; 3) тамоксифен в течение 2,5 или 5 лет с переходом на ИА. Оказалось, что только последовательность «тамоксифен в течение 2,5 лет → ИА» имеет преимущества в безрецидивной выживаемости по сравнению с монотерапией любым из этих препаратов, а также переходом на ИА после 5 лет адъювантного приема тамоксифена [13].

Небезынтересным и полезным, с практической точки зрения, является сообщение G. Arpino и соавт., которые проанализировали клинико-биологические особенности опухолей, положительных по рецепторам эстрогенов (РЭ+) и отрицательных по рецепторам прогестерона (ПП–). Интерес к этой группе больных был индуцирован имеющимися в литературе сообщениями о том, что HER-2 обладает регуляторными функциями по отношению к РП, и гипотетически можно предположить что опухоли с РЭ(+)/ПП(–) характеризуются большей экспрессией EGFR и/или HER-2 и, в силу этого, менее чувствительны к тамоксифену. В исследовании проведена сравнительная оценка некоторых биологических характеристик опухолей и результатов адъювантной гормонотерапии тамоксифеном у 29047 (!) больных с РЭ(+)/ПП(+), и 12358 (!) больных с РЭ(+)/ПП(–). Оказалось, что РЭ(+)/ПП(–) опухоли чаще выявлялись в группе пожилых больных, характеризовались большими размерами, чаще сочетались с метастатическим поражением подмышечных лимфатических узлов, имели более высокую фракцию клеток в S-фазе, чаще были анеуплоидными и экспрессировали HER-2 (25% и 8%, $p<0,001$) и EGFR (24% и 14%, $p<0,001$) по сравнению с РЭ(+)/ПП(+), опухолями. Среди больных с РЭ(+), опухолями более низкие показатели безрецидивной выживаемости были в подгруппе с высокой экспрессией EGFR и/или HER-2. При анализе результатов в зависимости от РП оказалось, что у больных РЭ(+)/ПП(+), опухолями ни EGFR, ни HER-2 не оказывали существенного влияния на показатели безрецидивной выживаемости. В то же время, при РЭ(+)/ПП(–) опухолях экспрессия как EGFR, так и HER-2 ассоциировались с существенным снижением показателей безрецидивной выживаемости. На общую выживаемость в подгруппе с РЭ(+)/ПП(–) статистически значимо влияла только экспрессия HER-2. Таким образом, с практической точки зрения, важным является тот факт, что высокая экспрессия EGFR и HER-2 чаще выявляется при РЭ(+)/ПП(–) опухолях, и, таким образом,

отсутствие РП при наличии РЭ может рассматриваться в качестве суррогатного маркера аберрации сигнальных факторов роста и резистентности к селективным модуляторам рецепторов эстрогенов (тамоксифену) [1]. Иными словами, при отсутствии возможности определения факторов роста больным с РЭ(+)/РП(-) опухолями следует назначать ингибиторы ароматазы.

Интересно, что отсутствие РП, наряду с пременопаузальным статусом, оказалось независимым прогностическим фактором повышенного риска развития контралатерального РМЖ в группе больных ($n=3653$), получавших лечение в рамках 8 адьювантных исследований группы FASG [16]. С учетом полученных данных авторы предлагают подвергать эту группу больных более тщательно маммографическому скринингу.

Впечатляющие данные представлены в сообщении S. Darby и соавт., которые проанализировали отдаленные последствия **лучевой терапии** (ЛТ) в зависимости от локализации опухоли (правая молочная железа и левая молочная железа) в группе больных ($n=298885$) ранним РМЖ, получавших лечение в 1973–2000 гг. Оказалось, что среди больных, не получавших ЛТ, смертность от РМЖ, сердечно-сосудистых заболеваний и других причин была одинаковой у больных с право- и левосторонней локализацией опухоли. Среди больных, получавших ЛТ, смертность от РМЖ и других причин также была одинакова в этих подгруппах; смертность же от сердечно-сосудистых заболеваний была статистически значимо ($p=0,001$) выше в подгруппе больных с локализацией опухоли в левой молочной железе. Интересно, что различия становились более выразительными по мере временного удаления от даты установления диагноза. Авторы, помимо констатации повреждающего действия ЛТ на миокард, высказывают надежду на возможность снижения частоты этого осложнения с помощью современных усовершенствованных методик [4].

Одной из таких новых методик является интраоперационная ЛТ (ИОЛТ), при которой облучение ложа удаленной опухоли проводится непосредственно во время хирургического вмешательства. Теоретической предпосылкой появления метода стали данные о том, что местные рецидивы после органосохраняющих операций в 80% случаев локализируются именно в зоне удаленной опухоли. Кроме того, ИОЛТ теоретически позволяет минимизировать целый ряд проблем, связанных с традиционным наружным облучением, в частности, сократить время облучения с 5–7 нед до однократной интраоперационной процедуры, снизить частоту и выраженность побочных реакций, поскольку кожа и подкожные ткани не попадают в зону облучения, возможно, уменьшить влияние на легкие и сердце, избежать взаимодействия ЛТ с системным лекарственным лечением (химиотерапией).

В исследовании U. Kraus-Tiefenbacher и соавт. сообщаются результаты интраоперационного облучения (20 Гр) в сочетании с последующим наружным облучением (46 Гр) в группе больных ранним РМЖ ($n=45$), перенесших органосохраняющие операции. Не отмечено развития некрозов, и при

максимальном сроке наблюдения 22 мес косметические результаты в целом оценены как хорошие. Несомненным достоинством такого варианта облучения авторы считают возможность точного подведения дополнительной дозы с минимального расстояния, что не всегда достигается при традиционном варианте облучения [9].

R. Reitsamer и соавт. проанализировали способность ИОЛТ снижать частоту местных рецидивов и сокращать время облучения. В исследовании приняли участие 378 больных; все они после органосохраняющего хирургического лечения получили ЛТ (51–56 Гр). В первой группе ($n=188$) в послеоперационном периоде дополнительно проведено фракционированное облучение электронами (12 Гр), во второй группе ($n=190$) – ИОЛТ электронами на ложе удаленной опухоли (9 Гр). Актуальная 5-летняя частота локальных рецидивов составила 5,3% в первой группе и 0,0% во второй группе [15].

В разделе **профилактики РМЖ** опубликованы данные очередного анализа результатов наблюдения за группой здоровых носителей мутаций BRCA1/2 ($n=286$), 113 из которых подверглись профилактической мастэктомии (ПМЭ), а 173 наблюдались без лечения. Медиана времени наблюдения в группе ПМЭ составила 4,8 года, в группе наблюдения – 3,5 года. За этот период в группе наблюдения диагностированы 24 случая РМЖ, 2 больных умерли. В группе ПМЭ у 1 пациентки спустя 3,5 года после оперативного вмешательства (без выявленной первичной опухоли) возникли отдаленные метастазы; у 2 пациенток опухоль была выявлена в удаленном материале. Таким образом, в группе наблюдения 5-летняя актуальная частота возникновения РМЖ составила 17%, что существенно ($p=0,01$) выше, чем в группе ПМЭ. Профилактическое оперативное вмешательство позволило снизить на 100% частоту первичного РМЖ [8].

Информация о профилактических возможностях ИА, упоминавшихся выше, в основном черпается из данных соответствующих адьювантных исследований (ATAC, IES, MA-17) и основана на анализе частоты возникновения контралатерального РМЖ. Различия в дизайне протоколов, к сожалению, не позволяют оценить истинный вклад каждого из препаратов, но в целом во всех работах снижение риска развития контралатерального РМЖ составляет примерно 50% [3, 5, 6].

Способность ралоксифена, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, снижать частоту возникновения РМЖ в сравнении с плацебо оценена в группе больных постменопаузального возраста ($n=7290$), которые начали прием препарата в рамках исследования по профилактике и лечению остеопороза (MORE), а затем продолжили участие в исследовании CORE. Общий срок приема ралоксифена в этих двух исследованиях составил 8 лет. Это позволило снизить частоту развития РМЖ на 66% в сравнении с контролем [12].

Безусловно, формат статьи не позволяет остановиться на очень многих интересных данных, опубликованных в печати в последнее время. Некоторые из приведенных сообщений, возможно, вскоре приобретут реко-

мендательный характер, другие являются лишь «информацией к размышлению», третьи весьма спорны. Несомненно, лишь то, что мы являемся сегодня свидетелями и участниками важных научных событий, ставших возможными, в первую очередь, благодаря появлению и развитию высокотехнологичных методов диагностики и лечения опухолей вообще и РМЖ в частности.

Изменения, произошедшие в нашем понимании проблемы РМЖ на рубеже столетий, были подытожены в приветственной речи Umberto Veronesi на 9-й Международной конференции в Сан-Галлене, проходившей в январе 2005 г. [18]:

- генные технологии позволили выделить группы лиц с высоким риском развития РМЖ, для которых созданы программы профилактики;

- эндокринные препараты и другие методы продемонстрировали способность снижать заболеваемость РМЖ в группах повышенного риска;

- новые диагностические методики позволяют выявлять болезнь на ранней стадии, что повышает возможности лечения;

- определение генного профиля опухолевой клетки становится основой прогностической оценки;

- мастэктомия прогрессивно уступает место органосохраняющим методикам лечения;

- удаление регионарных лимфатических узлов постепенно ограничивается группой больных с наличием метастазов в них;

- сокращается объем облучения; частичное облучение молочной железы становится методикой будущего;

- планирование системной терапии будет осуществляться на основании факторов прогноза и чувствительности к гормоно- и химиопрепаратам;

- биомолекулярные мишени, экспрессируемые мутировавшими генами, ложатся в основу создания новых типов противоопухолевых препаратов.

Таким образом, основной акцент в диагностике и терапии РМЖ делается на максимальную индивидуализацию лечения и улучшение качества жизни. Сегодня при РМЖ осуществляется переход от «максимально переносимого лечения» к «минимальному эффективному лечению».

Литература

1. Arpino G, Weiss H, Lee A et al. Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgR-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications // Breast cancer research and treatment. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 105.

2. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Impact of taxanes in association with anthracyclines in 1st line chemotherapy for metastatic breast cancer: Comprehensive review of 2805 patients in 7 phase III trials // Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23. – Abstr. 659.

3. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. A randomized trial of exemestan after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer // New. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1081-1092.

4. Darby S., McGale P., Peto R. Mortality from cardiovascular disease after radiotherapy for breast cancer in 298885 women registered in the SEER cancer registries // 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 32.

5. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. A randomized Trial of Letrozol in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer // New. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, №19. – P. 1793-1802.

6. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer // Lancet. – 2005. – Vol. 365(9453) – P. 60-62.

7. Julian T.B., Krag D., Brown A. et al. Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients // Breast cancer research and treatment. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 14.

8. Klijn J.G.M., van Geel B., Meijers-Heijboer H. et al. Results of the extended series on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carriers in Rotterdam // 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr.10.

9. Kraus-Tiefenbacher U., Scheda A., Bauer L. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early breast cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23. – Abstr. 695.

10. Leo A.Di., Ciarlo A., Panella M. et al. Controversies in the adjuvant treatment of breast cancer // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – Suppl. 4. – P. 17-21.

11. Mansel R.E., Goyal A., Fallowfield L., Newcombe R.G. Sentinel node biopsy in breast cancer: the first results of the randomized multicenter ALMANAC // Trial. Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23. – Abstr. 506.

12. Martino S., Powles T., Cauley J. et al. Effect of raloxifene on incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women stratified by baseline serum estradiol: results of the Continuing Outcomes Relevant to Evista® (CORE) trial // 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 22.

13. Punglia R.S., Kuntz K.M., Winer E. et al. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early stage breast cancer: a decision analysis // 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 1052.

14. *Ragaz J, Bajdik C, Spinelli J.J. et al.* Significant expression of Cox-2 according to Aromatase, independent on ER status: implication to breast cancer therapy with Aromatase and Cox-2 inhibitors // 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 109.
15. *Reitsamer R, Peintinger E, Kopp F. et al.* IORT for breast cancer: to reduce local recurrence rates or to reduce radiation time? An update of the from the Salzburg concept of IORT // 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 4069.
16. *Simon N, Monnier A, Namer M. et al.* Prognostic factors of contralateral breast cancer (CBC) in 3653 early breast cancer (EBC) patients (pts): 9-year follow-up results of French Adjuvant Study Group (FASG) trials // Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23. – Abstr.551.
17. *Taback B, Hansen N, Conway K, Giuliano A.* Recurrence pattern following a negative sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23. – Abstr.560.
18. *Veronesi U.* Changing Therapeutics in Breast Cancer // 9th International Conference. Abstract Book. – 2005. – Vol. 14. – Suppl.1. – S1.

Поступила в редакцию 14.02.2005 г.