

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

*Возможность сохранить
молочную железу в процессе
лечения РМЖ является
крупнейшим достижением
мировой клинической
онкологии.*

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ)

В.Ф. Семиглазов, чл.-корр. РАМН, проф.

Наиболее древним документом, повествующим об опухолях молочной железы (РМЖ), считается египетский папирус, приобретенный Эдвином Смифом в Карнаке в 1862 г. В этом свертке, датируемым 1600 г. до н.э., длиной 15 футов (около 4,5 метра), сообщается о 48 случаях рака молочной железы. Как можно понять, всем пациентам отказано в лечении, так как у них выявлены «холодные» (злокачественные) опухоли [9].

Первое проведение оперативного лечения приписывается греческому врачу Леонидису, жившему в I столетии н.э. Его метод заключался в первоначальном надрезе кожи в невовлеченной части молочной железы с последующим прижиганием ее тканей с целью остановки кровотечения. Повторные надрезы и прижигания продолжались до тех пор, пока молочная железа не удалялась вместе с подлежащими тканями. Гиппократ упоминает об опухолях молочной железы, но не советует прибегать к их хирургическому лечению. Крупнейшим греческим врачом после Гиппократа был Гален (131–201 гг.) – создатель гуморальной теории возникновения опухолей, просуществовавшей почти 1000 лет. Он впервые описал форму опухолей молочной железы в виде краба, введя понятие «карцинома» [8].

В арабских странах великий целитель Авиценна (980–1037 гг.), служивший главным врачом госпиталя в Багдаде, рекомендовал придерживаться молочной диеты, а также экцизию «поверхностных» опухолей каленым железом.

В Европе со времен Галена и вплоть до XVI века не прослеживается какого-либо прогресса в лечении РМЖ. В средние века Амбруас Паре (1510–1590 гг.) вновь возвращается к хирургическому удалению опухолей, не изъязвляющих кожу над молочной железой. Изъязвленные же опухоли он рекомендует лечить консервативно: применение мазевых повязок, уксуса и сладкого молока. Паре впервые обратил внимание на связь между первичной опухолью молочной железы и увеличением подмышечной области. Весалий (1514–1554 гг.) впервые подверг критике гуморальную «теорию» Галена, рекомендуя широкое хирургическое иссечение опухолей с наложением сосудистых лигатур для уменьшения кровопотери. Он же является создателем «новой анатомии человека». Жан Луи Пети (1674–1750 гг.) также полагал целесообразным широкое иссечение опухоли, но с минимальным удалением кожи и даже сохранением соска. Он же считал необходимым «осторожное» удаление подмышечных лимфатических узлов [8, 10].

Последняя половина XVIII столетия и первая половина XIX характеризовались явным пессимизмом в отношении хирургического лечения РМЖ. Знаменитый французский врач Александр Монро (1773–1859 гг.) сообщает, что из 60 оперированных им больных РМЖ только 4 пациента живы через 2 года без рецидива заболевания. Ненаучный подход к лечению РМЖ заметен и в опубликованной лекции профессора Вельпо (1856 г.), создавшего классификацию доброкачественных заболеваний молочной железы. Как Вельпо, так и многие его современники, явно находясь под влиянием «гуморальной теории» Галена, рекомендуют при раке молочной железы периодические кровопускания (выход черной жел-

Таблица 1

Изучение эффективности различных типов операций при раке молочной железы. Сравнение расширенных (подмышечно-грудных) операций по Урбану-Холдину с операцией Холстеда-Майера

Тип операции	Годы	TNM	Число больных	Показатель 5-летней общей выживаемости	p
Расширенная мастэктомия	1955–1984	T1–2N0–3	702	484(68,9%)	p=0,88
Мастэктомия по Холстеду	1955–1984	T1–2N0–2	700	452 (64,5%)	

чи, приводящей по Галену к возникновению рака), применение пиявок, слабительных и рвотных средств для «очищения» организма. В те времена применялись многочисленные «лекарственные» препараты с целью разрушения опухоли: соли железа, мышьяк, жидкая ртуть, щелочные субстанции, золото (применявшееся также и для лечения сифилиса), йод и т.д.[10, 18].

Джеймс Педжет (1814–1899 гг.), впервые описавший своеобразную опухолевую патологию соска (названную позже «заболевание Педжета соска»), также скептически относился к возможностям хирургического лечения РМЖ. К тому же в те времена послеоперационная смертность от кровотечения и инфекционных осложнений достигала 10% даже в лучших европейских госпиталях [8].

Интересно, что почти в это же время в Европе (особенно во Франции) все большее признание получала концепция о РМЖ как локальном по началу заболевании, что порождало надежды некоторых врачей на возможности хирургического излечения этих опухолей. Так, Франсуа Ледран ещё в 1757 г., т.е. почти за 150 лет до обнародования знаменитой гипотезы Холстеда, впервые представил гипотезу (названную им теорией) о происхождении рака молочной железы, первоначально как локального заболевания с последующим распространением по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы и в финале – «общей циркуляции опухоли» по организму [10].

Опираясь на эту гипотезу, английский хирург Чарльз Мур в 1867 г. (за 27 лет до Холстеда и Майера) сформулировал основные принципы хи-

рургического лечения РМЖ, не потерявшие значения для многих хирургов и по сей день: 1) широкое удаление всей молочной железы и кожи, включая ареолу, сосок, 2) сохранение обеих грудных мышц, 3) удаление подмышечной клетчатки, 4) как можно значительное отступление от краев опухоли во время резекции [10, 13, 14].

Немногим более 100 лет назад (в 1895 г.) всемирно известный хирург Вильям Холстед (1852–1923 гг.), работавший в госпитале им. Джонса Гопкинса, опубликовал методологию радикальной мастэктомии, предусматривающую удаление в одном блоке молочной железы, большой грудной мышцы, подмышечно-подключично-подлопаточной клетчатки [19, 20]. Десятью днями позже Вилли Майер представил на заседании Нью-Йоркской академии медицины почти аналогичную методологию, отличающуюся лишь дополнительным удалением и малой грудной мышцы. Впоследствии эту операцию стали называть классической радикальной мастэктомией, связывая ее в основном с именем Холстеда, широко популяризовавшем новую операцию.

Теперь по прошествии времени можно утверждать, что разработка радикальной мастэктомии была трудоемким и долгим процессом, начатым в сущности Пети в 1739 г., теоретически обоснованным Франсуа Ледраном (поэтапное распространение) и, возможно, Вильямом Хандлеем (теория распространения опухоли по здоровой ткани) и блестяще завершённым и, главное, широко внедрённым Вильямом Холстедом в 1894 г.

В классическую мастэктомию не включалось удаление надключичных и парастеральных лим-

Таблица 2

Показатели выживаемости после операций по Холстеду и «модифицированных» радикальных операций по Пейти-Дайсону

Тип операции	Годы	TNM	Число больных	Показатель 5-летней общей выживаемости	p
Мастэктомия по Холстеду	1980–1985	T1–2N0–2	307	205(66,7%)	p=0,20
Мастэктомия по Пейти-Дайсону	1980–1985	T1–2N0–2	299	197 (65,8%)	

фатических узлов, хотя сам Холстед, судя по публикации в 1907 г., иногда это выполнял, но без успеха.

В течение 70 лет операция Холстеда считалась стандартом хирургического лечения РМЖ. Начиная с 1958 г., начинаются разработки новых концепций – в частности модифицированных радикальных операций по Пейти и Дайсону с сохранением большой грудной мышцы [21].

В эти же годы ряд исследователей за рубежом (в основном, J. Urban [23] – и в СССР (С.А. Холдин и Л.Ю. Дымарский) начинают тщательную разработку сверхрадикальных операций при РМЖ, получивших в СССР название подмышечно-грудной мастэктомии по Урбану–Холдину. Проведенное позже международное рандомизированное исследование во главе с U. Veronesi [25, 26] не подтвердило достоверного улучшения общей выживаемости среди больных, подвергшихся расширенным операциям в сравнении с классической мастэктомией по Холстеду (табл. 1, 2).

После всестороннего анализа результатов этих клинических испытаний возобладала тенденция к разработке сохраняющих и сберегательных операций.

Сам поиск оптимальных методов местного лечения (прежде всего, хирургического) шел по двум главным направлениям. Первое и более раннее заключалось в оценке значения иссечения той или иной группы регионарных лимфатических узлов для отдаленных результатов и прогноза РМЖ. Оно совпало с односторонним представлением Холстеда о преимущественно лимфогенном распространении заболевания. Справедливость этой концепции не вызывала сомнений, так как сразу же после широкого введения операций Холстеда были получены весьма обнадеживающие результаты: частота местных и регионарных рецидивов сократилась с 80% до 26%.

Однако уже тогда настораживало то, что показатели 10-летней выживаемости существенно не изменились (12% при операциях Холстеда и 9% при менее радикальных операциях его современников). Многочисленные ретроспективные оценки, основанные на историческом контроле или искусственном подборе групп больных, не могли служить научным доказательством значения воздействий на лимфатические узлы для отдаленных результатов лечения. Лишь клинические испытания, основанные на рандомизации вариантов хирургического вмешательства и проспективном наблюдении за отдаленным эффектом, могли дать полную информацию о том, надо ли удалять регионарные лимфатические узлы и какие их группы подлежат удалению во время оперативного вмешательства.

Многочисленные клинические испытания, проведенные в различных центрах и странах, показав-

ли, что удаление или, наоборот, сохранение регионарных лимфатических узлов любой группы (подмышечных, подключичных, надключичных, парастеральных) может сказаться лишь на частоте регионарных рецидивов, но фактически не влияет на показатели выживаемости (ни 5-, ни 10-летней). Точно также и дополнительное местное воздействие на лимфатические узлы с помощью лучевой терапии, в сущности, не влияет на отдаленные результаты лечения, если судить по показателям выживаемости.

Благодаря достижениям маммографического скрининга (там, где он широко практикуется) и определенным успехам ранней диагностики рака молочной железы объем хирургического вмешательства на молочной железе сузился до квадрантэктомии или даже секторальной резекции (по крайней мере, у больных с опухолями, не превышающими 3 см в диаметре). Это органосохраняющее направление онкохирургии не касалось до последних лет характера и объема хирургического вмешательства на регионарных лимфатических коллекторах метастазирования (подмышечно-подключичной и парастеральной зон) [5, 7]. В немалой мере изменение хирургической тактики в сторону сужения вмешательства и сохранения большей части молочной железы связано с более широким восприятием онкологами биологической системной модели РМЖ Б. Фишера и соответственно с отказом от механистической «центробежной» модели В. Холстеда и его предшественников о поэтапном распространении РМЖ [15].

С точки зрения Б. Фишера, вид и объем местного лечения (тип операции + лучевой терапии) не играют ведущую роль в конечном исходе скрытого системного заболевания даже при минимальном размере первичной инвазивной опухоли. Действительно, основной причиной преждевременной гибели больных РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли, а не местный рецидив заболевания, встречающийся к тому же относительно редко (не более, чем у 20%) даже при III стадии рака. При длительном наблюдении (20–25 лет) за пациентами после проведенного «радикального» лечения определено, что причиной смерти 70–85% больных операбельными формами РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли [2, 5, 22].

Поэтому было бы нелогичным, если бы онкологи восприняли только одну сторону системной модели Фишера, сократив объем удаляемых тканей молочной железы до секторальной резекции, и никак бы не реагировали на целесообразность изменения тактических подходов в отношении удаления лимфатических узлов различных уровней и зон регионарного метастазирования. Получилось так, что многие онкологические учреждения приняли только часть концепции Фишера, касающую-

Таблица 3

Показатели выживаемости после операции по Пейти-Дайсону и органосохраняющего лечения

Тип операции	Годы	TNM	Число больных	Показатель 5-летней общей выживаемости	p
Операция Пейти + адьювантная химиотерапия ± тамоксифен	1985–1995	T1–2N0–1	207	187(88,8%)	p=0,81
Органосохраняющая операция + лучевая терапия + адьювантная химиотерапия ± тамоксифен при РЭ+	1985–1995	T1–2N0–1	211	185 (86,7%)	

юся необходимости системного (химио-гормонального) адьювантного лечения и допустимости органосохраняющих операций, оставаясь при этом на позициях Холстеда в отношении объема и уровня удаления регионарных лимфатических узлов.

Сторонники «классического» подхода (т.е. полного удаления регионарных зон метастазирования) видят в нем не только лечебный эффект (профилактика регионарного рецидива), но и основной способ получения прогностической информации (от N0 до N3), являющейся важным критерием в планировании последующей адьювантной химиотерапии, гормонотерапии и лучевого лечения. С другой стороны, оказывается, что независимо от того, поражены ли метастазами лимфатические узлы (N+) или нет (N0), выполняется одна и та же хирургическая процедура, являющаяся к тому же для многих пациентов калечащим вмешательством, явно увеличивающим число функциональных нарушений, отеков верхней конечности и т.п. [26].

Существуют ли надежные прогностические критерии, определяющие вероятность регионарного метастазирования? Основным признаком остается размер первичной опухоли. По различным данным, частота регионарных метастазов даже при минимальных опухолях (менее 1 см) колеблется от 10% до 24%. Таким образом, угроза регионарного метастазирования даже при клинически непальпируемых лимфатических узлах (N0) вполне реальна. Именно поэтому появился ряд методик более точного дооперационного и субоперационного определения состояния регионарных лимфатических узлов: прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, цветная лимфоэзография, субоперационная сцинтиграфия с операционным радиощупом, цветная лимфография лимфозурином и другими красителями лимфоколлекторов. Существующие прогностические факторы (размер опухоли, рецепторный статус, HER2/neu) оказались ненадежными критериями определения статуса регионарных лимфатических узлов [12, 16, 17]. Хотя при минимальных опухолях низкой степени злокачественности, ЭР+, HER2/neu(-), вероятность ме-

тастатического поражения лимфатических узлов невелика (не выше 11%), все же в каждом конкретном случае не представляется возможным исключить наличие метастазов [12]. Неинвазивные методы диагностики метастазов в лимфатических узлах (клинический, ультразвуковой, рентгенографический) характеризуются низкой специфичностью и недостаточной чувствительностью [5].

Таким образом, с одной стороны, благодаря маммографическому скринингу резко возрастает число больных с не пораженными метастазами лимфатическими узлами, у которых «классическое» удаление всех уровней лимфатических узлов является избыточной калечащей процедурой, а с другой – нет точного неинвазивного метода определения их статуса. В этих условиях и сформировалась методология биопсии сигнальных (sentinel) лимфатических узлов. Сигнальным считается первый лимфатический узел, куда попадают опухолевые клетки из зоны лимфооттока. В настоящее время эффективность и надежность биопсии сигнальных лимфатических узлов изучается в онкологических центрах мира при солидных опухолях практически всех локализаций. До сих пор биопсия сигнальных лимфатических узлов в основном выполнялась у больных РМЖ с клинически не пораженными лимфатическими узлами (N0), когда вероятность их фактического вовлечения не превышает 25%. Ряд исследователей склонны вообще отказаться не только от подмышечной диссекции, но даже и от биопсии сигнальных лимфатических узлов при клинически ранних РМЖ (T1N0M0). По их мнению, характер системного лечения (адьювантная химиотерапия и/или гормонотерапия) в большей степени зависит от биологических свойств первичной опухоли (степени злокачественности, уровня рецепторов стероидных гормонов [ЭР, ПР], наличия HER2/neu) и мало чем отличается при опухолях с pN0 от опухолей с pN1. Несомненно, это крайняя позиция.

Английское прилагательное «sentinel» обычно переводится как «сторожевой», подразумевая защитную роль этих лимфатических узлов на пути распространения раковых клеток по лимфатичес-

Таблица 4

Роль лучевой терапии в органосохраняющем лечении минимальных (менее 1 см) форм рака молочной железы

Тип операции	Годы	TNM	Число больных	Показатель 5-летней общей выживаемости	p
Органосохраняющая операция + лучевая терапия	1985–2000	T0–1N0	102	94 (92,1%)	p=0,99
Органосохраняющая операция	1985–2000	T0–1N0	106	94 (89,6%)	

ким коллекторам. Это, в известной мере, соответствует основным принципам механистической «центробежной» модели РМЖ Холстеда о поэтапном распространении рака и лимфоколлекторах как «сторожевых» бастионах на этом пути. Действительно, при отсутствии метастазов в sentinel lymph nodes невысока вероятность их и в остальных лимфатических узлах. Но в принципе они могут быть к тому же и в других коллекторах (парастернальном и др.). В этом смысле, на наш взгляд, точнее другой перевод прилагательного «sentinel» – сигнальный. Скорее, это сигналы регионарного благополучия (pN0) или, наоборот, неблагополучия (pN1).

Существуют два способа идентификации сигнальных лимфатических узлов. При контрастно-визуальном способе рядом с опухолью вводится специальная краска – 1% раствор синего изосульфана (Lymphazurin). Происходит прокрашивание лимфатических узлов, и сигнальные лимфатические узлы выявляются наглядно во время хирургической операции [7, 17]. При изотоп-ассоциированном методе изотопный препарат (Nanocoll) вводится подкожно рядом с опухолью за день до операции [24]. При лимфосцинтиграфии место на коже с наибольшей γ -активностью (hot spot), как проекция сигнального лимфатического узла, маркируется. Во время операции используется ручной γ -детектор для облегчения обнаружения и диссекции сигнального лимфатического узла [24].

Ограниченные (сохраняющие молочную железу) хирургические вмешательства, дополняемые лучевой терапией, являются безопасной альтернативой мастэктомии при правильном отборе больных с ранними формами РМЖ. В многочисленных рандомизированных проспективных исследованиях [3, 4] показано, что показатели выживаемости после органосохраняющего лечения такие же, как и после мастэктомии. Однако местно-регионарный контроль остается «зоной повышенного интереса» онкологов, поскольку риск возникновения рецидивов простирается за 10-летний период после окончания первичного лечения. Частота местных рецидивов в молочной железе у больных РМЖ I – IIa стадий колеблется от 5% до

10% к 5 годам наблюдения, и достигает 20–25% через 10 лет [5].

Снижает ли эту угрозу послеоперационная лучевая терапия? Тем более, что, по данным канцер-регистра США, в программе NCI-SEER за 1996 г. сообщается, что около 30% больных РМЖ, подвергавшихся органосохраняющим операциям, не получали лучевую терапию, а среди пациентов 75 лет и старше 60% не получали лучевой терапии [5].

Результаты 4 рандомизированных исследований различных вариантов органосохраняющего лечения показали, что у больных, получавших комбинированное лечение (операция + лучевая терапия), частота местных рецидивов колебалась от 0,3% до 8%, в то время как после одной ограниченной операции показатели местного рецидивирования колебались от 10% до 34%. К сожалению, не во всех этих исследованиях принимались во внимание факторы, определяющие риск местного рецидива: мультифокальность, внутритротоковый компонент (EIC), гистологическая степень злокачественности, инвазия сосудов, рецепторный статус, «чистота» хирургических краев. К тому же некоторые исследователи полагают, что возникающие после органосохраняющего лечения рецидивы в молочной железе не сказываются на выживаемости больных и не должны причисляться к неудачам лечения. При этом В. Fisher [15] утверждает, что возникшие в молочной железе рецидивы (в зоне операции или других квадрантах), являются лишь индикатором повышенного риска метастазирования, но не причиной и не источником развития отдаленных метастазов. Был предпринят ряд исследований с целью оценить прогностическое значение «изолированных» рецидивов в молочной железе в отношении отдаленного метастазирования и выживаемости [4, 5].

В наше клиническое испытание (табл. 3, 4), проведенное с 1985 по 1996 г., вошло 360 больных РМЖ T1-2N0M0 (первичная опухоль ≤ 2 см). Больные подвергались секторальной резекции, отступая от края опухоли, как минимум, на 10 мм, и подмышечной диссекции до III уровня. После операции, в соответствии с рандомизацией, формировалось две группы: 1-я группа больных, получавших лучевую терапию на молочную железу (171 больная),

и 2-я группа больных, не получавших послеоперационной лучевой терапии (контроль). Больные с мультицентрическими опухолями (опухоли в других квадрантах) подвергались модифицированным мастэктомиям и не вошли в исследование. Лучевая терапия проводилась на аппарате «Рокус» (СОД 50 Гр, фракционирование по 2 Гр, 5 фракций в неделю). На ложе опухоли подводилось дополнительно 10 Гр за 5 фракций. У 4,6% больных 1-й группы и 10% больных 2-й группы развился рецидив в зоне операции. Рецидив в других квадрантах также реже возникал в группе с лучевой терапией (1,1% против 4,7%). За период наблюдения в среднем 67,9 месяца (ранг от 18 до 144 мес) отдаленные метастазы выявлены у 5,2% больных 1-й группы (с лучевой терапией) и 7,4% в контроле ($p=0,067$). В общей группе местный рецидив заболевания выявлен у 27 больных (6,5%). При этом у 22,2% из них впоследствии развились отдаленные метастазы опухоли, против 5,1% больных без местного рецидива заболевания ($p<0,05$). Это исследование показало, что возникновение местного рецидива заболевания после органосохраняющего лечения, несомненно, ассоциируется с увеличенным риском развития отдаленного рецидива. Применение послеоперационной лучевой терапии явно улучшает местный контроль заболевания. Остается, однако, неясным значение лучевой терапии для «дистанционного» контроля (т.е. отдаленного метастазирования) при столь ранних стадиях РМЖ и относительно непродолжительных сроках наблюдения (5–7 лет).

В хорошо известном Миланском исследовании двух «консервативных» стратегий – QUART (квадрантэктомия + дистанционная лучевая терапия) и TART (туморэктомия + дистанционная лучевая терапия внутритканевая «boost» терапия с имплантацией ^{192}Ir), получено достоверное ($p<0,0001$) отличие частоты рецидивов в молочной железе через 10 лет наблюдения (7,4% против 18,6%). Однако не выявлено значимых отличий между группами с разным объемом и интенсивностью местного лечения в частоте отдаленного метастазирования и показателях общей выживаемости.

В самом крупном рандомизированном исследовании NSABP [15] было показано, что при явном нарастании частоты местных рецидивов в группе больных, подвергавшихся одному «консервирующему» хирургическому вмешательству, показатели общей выживаемости достоверно не отличались от тех, которые наблюдались у больных с лучевой терапией, и даже после мастэктомии.

Создается впечатление, что при небольших «локализованных» опухолях без метастазов в лимфатических узлах объем и интенсивность местного лечения не имеют столь решающего значения для выживаемости больных как при более местно-ре-

гионарно распространенных стадиях РМЖ. И все же анализ проведенных клинических испытаний не позволяет определить ту подгруппу больных с особенно благоприятным прогнозом (не исключая даже протоковую карциному *in situ* [15]), где можно было бы безопасно (с точки зрения качества местного контроля) отказаться от проведения послеоперационной лучевой терапии.

Несмотря на то, что консервативное лечение РМЖ с каждым днем завоевывает все новые позиции, остается ряд нерешенных проблем, в частности, вопрос о «чистоте» хирургических краев удаляемого препарата молочной железы при выполнении органосохраняющего лечения. На сегодняшний день лишь относительно небольшое количество опубликованных исследований [4, 25], изучавших влияние статуса краев на последующий риск развития местного рецидива при проведении органосохраняющего лечения РМЖ, выявило значимый эффект ($p<0,05$) статуса краев на его развитие в сохраненной железе. В других же работах [3], где также рассматривалась эта проблема, данную тенденцию выявить не удалось. Однако считается предпочтительным, что больные с «чистыми» хирургическими краями все же ассоциируются с более низким уровнем развития рецидива в сохраненной молочной железе. Это особенно относится к пациенткам, имеющим опухоль, которая содержит EIC(+)-компонент. С другой стороны, в 50% случаев при выполнении резекции у больных с «позитивными» краями удается найти остаточную резидуальную опухоль. В то же время женщины, у которых в краях резекции обнаружен даже одиночный микроскопически «позитивный» край, уже имеют повышенный риск развития рецидива в дальнейшем, и данной категории больных настоятельно рекомендуется реиссечение краев послеоперационной раны. The Joint Center for Radiation Therapy в Бостоне установил взаимосвязь между размером экзисии, EIC(+)-компонентом опухоли и последующим риском развития рецидива в сохраненной молочной железе. У пациенток, опухоль которых не содержала EIC-компонента, размер резекции не коррелировал с последующим риском развития рецидива, как для опухолей, относящихся к категории T1, так и T2. В то же время было выявлено 3–4-кратное увеличение риска развития рецидива у женщин, имеющих EIC(+)-опухоли, которые подверглись «малой» резекции по сравнению с той же категорией больных, у которых объем оперативного вмешательства был расширен до большой резекции. Таким образом, пациентки, имеющие EIC(+)-опухоли, на сегодня относятся к группе риска развития рецидива в сохраненной молочной железе, особенно, когда края резекции «неизвестные» (т.е. не осмотрены патоморфологом).

С другой стороны, утверждается, что EIC(+)-опухоли значительно чаще имеют микроочаги опухоли в оставшейся ткани молочной железы, являясь преимущественно инвазивными (т.е. carcinoma in situ) и с большим расстоянием от первичного опухолевого узла, чем EIC-негативные опухоли. Это говорит о мультицентричности опухоли, что является противопоказанием для проведения консервативного лечения. Как известно, мультифокальность является относительным противопоказанием для проведения органосохраняющего лечения, так как все очаги удаляются в одном секторе. Поэтому наличие микроскопической мультицентрической болезни или резидуальной опухоли в оставшейся части молочной железы и служит главным аргументом для проведения адъювантной лучевой терапии после ограниченного хирургического вмешательства.

Недавние исследования показали, что риск мультицентричного рака возрастает с уменьшением возраста, у них же преобладает EIC(+)-компонент в опухолях. Значение «молодого» возраста, как прогностического фактора рецидива при ранних стадиях РМЖ, по-прежнему широко дискутируется при проведении консервативной терапии. На сегодняшний день нет точного объяснения увеличения риска развития рецидива в молочной железе у молодых женщин, подвергшихся консервативному лечению.

Также важным прогностическим фактором развития рецидива является степень злокачественности опухоли по Bloom–Richardson. У женщин, имеющих степень злокачественности опухоли I или II, местный рецидив развивается только у 5% в течение первых 5 лет по сравнению с 10% женщин, имеющих степень злокачественности опухоли III.

В настоящее время предпринято много попыток определить надежный метод оценки прогноза РМЖ во время первоначального лечения. EORTC признало главными факторами риска следующие:

1. Возраст больных.
2. Размер опухоли.
3. Статус лимфатических узлов.
4. Степень злокачественности опухоли по Bloom–Richardson.
5. ER-статус опухоли.

На основании различных комбинаций основных факторов риска был создан индекс прогноза Nottingham, используя его можно определить с одной стороны, группу малого риска, где 15-летняя выживаемость составляет 80%, с другой стороны, группу высокого риска, у которой 15-летняя выживаемость падает до 13%.

Датская группа (DBGC) определила группу риска у «постменопаузальных» женщин с учетом размера опухоли и состояния лимфатических узлов. На основании 3 поколений протоколов DBCG, у

«постменопаузальных» женщин была определена группа «малого риска» [9].

1. Инвазивная протоковая карцинома.
2. Возраст от 50 до 69 лет.
3. Размер опухоли 20 мм и менее.
4. I степень злокачественности опухоли по Bloom–Richardson.
5. Отрицательный статус лимфатических узлов.
6. Отсутствие инвазии кровеносных и лимфатических сосудов.

Таким образом, приведенные данные крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что консервативное лечение РМЖ (при соблюдении соответствующих правил отбора) не только не уступает по эффективности более широким хирургическим вмешательствам (в частности, мастэктомии), но имеет очевидные преимущества перед ними, так как не сопровождается столь выраженной психической травмой, функциональной неполноценностью верхней конечности и эстетическими потерями. Возможность сохранить молочную железу в процессе лечения РМЖ является крупнейшим достижением мировой клинической онкологии.

Заключение

Оценивая результаты лечения по имеющимся историческим документам за все тысячелетия, можно сказать, что фактически оно было неэффективным и, как правило, носило симптоматический характер, т. е. было направлено на облегчение страданий (уменьшение боли, обработка опухолевых язв), но не продлевало жизнь заболевших. И только в конце XIX века наметился некоторый прогресс, когда Холстед, основываясь на представлении о преимущественно лимфогенном распространении рака, начал производить удаление не только молочной железы, но также большой грудной мышцы с целью гарантированного иссечения подмышечных и подключичных лимфатических узлов, нередко пораженных метастазами опухоли. Заметный прогресс в результатах лечения РМЖ в значительной мере связан с эволюцией взглядов о природе заболевания от механистической «центробежной» модели Холстеда до биологической «системной» модели Фишера. Главной составляющей, обеспечившей сокращение смертности от РМЖ в ряде стран, явился тотальный маммографический скрининг. Многолетний анализ демографических последствий тотального маммографического скрининга позволил уточнить биологическую гипотезу Фишера. Скрининг также сыграл решающую роль в хирургических принципах лечения в сторону значительного уменьшения объема вмешательства как на молочной железе (вплоть до секторальной резекции), так и на зонах регионарного метастазирования (удаление только сигнальных [sentinel] лимфатических узлов при N0).

Литература

1. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб.: Грифон, 1997. – 254 с.
3. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. Эффективность органосохраняющих операций при раке молочной железы T1-2N0M0 // *Вопр. онкол.* – 1998. – Т. 4. – С. 439-442.
4. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Пожарисский К.М. и др. Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы. Методические указания. – СПб, 2001.
5. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). – Алматы, 2001. – 345 с.
6. Холдин С.А., Дымарский Л.Ю. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы. – Л.: Медицина, 1975. – 232 с.
7. Albertini J.J., Cox C., Yeatman T. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 14. – P.A. 99.
8. Ariel I., Cleary J. Breast cancer. Diagnosis and Treatment. – New York.: McGraw-Hill Book Co., 1987. – P. 577.
9. Breasted J. The Edwin Smith Surgical Papyrus. – Chicago: University of Chicago Press, 1930. – Vol. 1. – P. 363-463.
10. Bland K.I., Copeland E.M. The Breast. – Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1991. – P. 1128.
11. Blichert-Toft M.A. A Danish randomised trial comparing breast conservation with mastectomy in mammary carcinoma // *Brit. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 62. – P. 12-15.
12. Cataliotti L., Distante V., Rontini M. et al. Role of axillary dissection in breast carcinoma//*Chir. Ital.* – 1995. – Vol. 47. – P. 23-31.
13. Donegan W.L., Spratt J.S. Cancer of the Breast. – London.: W.B. Saunders Co, 1995. – P. 860.
14. Farndon J.R. Breast Surgery. – London: W.D.Saunders Co, 2001. – P. 301.
15. Fisher B. Five year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 665.
16. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 220. – P. 391-401.
17. Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M. et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2345-2350.
18. Haagensen C. Diseases of the Breast. – Philadelphia: P.A. Saunders, 1986.
19. Halsted W.S. The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // *Johns Hopkins Hosp Bull.* – 1895. – Vol. 4. – P. 297.
20. Halsted W.S. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast// *Ann Surg.* – 1898. – Vol. 28. – P. 557.
21. Patey D.H., Dyson W.H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed // *Brit. J. Cancer.* – 1948. – Vol. 2. – P. 7-13.
22. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage II–IIIa breast cancer // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 591-595.
23. Urban J.A., Baker H.W. Radical mastectomy in continuity with en block resection of the internal mammary lymph chain // *Cancer (Philad.)*. – 1952. – Vol. 5. – P. 992-1008.
24. Van der Veen H., Hoekstra O.S., Paul M.A. et al. Gamma-probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy // *Brit. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 1769-1770.
25. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer. – New Dehly, 1988. – P. 164-170.
26. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1864-1867.