

# Роль хирургического метода в лечении местно-распространённого и диссеминированного рака МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д-р мед. наук С. М. Портной

*В целом, при планировании лечения больных местно-распространённым и диссеминированным РМЖ клиницист должен исходить из совершенно различных целей. В первом случае лечение должно быть направлено на радикальное излечение, во втором – радикальное излечение невозможно в принципе, и целями лечения являются продление жизни и улучшение её качества.*

Оперативное лечение больных местно-распространённым и диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) возможно в ряде клинических ситуаций:

- при местно-распространённом раке радикальная мастэктомия (в одном из её вариантов) выполняется после эффективной предоперационной терапии как компонент радикального комплексного лечения либо как паллиативное вмешательство в случае распада опухоли;
- при диссеминированном раке, помимо паллиативной мастэктомии и иссечения местных рецидивов, достаточно постоянно оперируются больные по поводу компрессии спинного мозга, наблюдаемой при метастатическом поражении позвоночника. Значительно реже производятся операции по удалению метастазов при поражении головного мозга, печени, лёгких. На практике подобные вмешательства производятся редко по причине множественного характера метастазирования, типичного для РМЖ.

В целом, при планировании лечения больных местно-распространённым и диссеминированным РМЖ клиницист должен исходить из совершенно различных целей. В первом случае лечение должно быть направлено на радикальное излечение, во втором – радикальное излечение невозможно в принципе, и целями лечения являются продление жизни и улучшение её качества.

## ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННОГО РМЖ

Представление о местно-распространённом РМЖ в литературе достаточно неопределенно. В некоторых источниках литературы, например, под местно-распространённым раком понимается РМЖ T2N0M0. Мы, как и большинство авторов, в это понятие включаем опухоли III (T3N1M0, T0-3N2-3M0 и T4N0-3M0) и IV стадии в тех случаях, когда единственным отдалённым метастазом является поражение ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов.

Лечение местно-распространённого РМЖ (или первично иноперабельного РМЖ) складывается из предоперационного (индукционного) лечения, местного лечения (операция или лучевая терапия (ЛТ), или сочетание ЛТ с операцией) и адьювантной терапии. Такая тактика, общепринятая в настоящее время, сложилась не сразу. Исходно местно-распространённый рак был идентифицирован как иноперабельный. Здесь, прежде всего, можно сослаться на классические работы С. Naagensen [27, 28]. По его определению, операбельность при РМЖ подразумевает не просто техническую возможность полного удаления опухоли, но и возможность достижения с помощью операции стойкого местно-регионарного контроля болезни [27].

Итак, иноперабельные больные получали ЛТ, часть из них затем подвергалась операции. В дальнейшем местное лечение стали дополнять проведением химиотерапии (ХТ) и эндокринной терапии (ЭТ). Типичные результаты лечения представлены в таблице. Неудовлетворительные результаты были связаны с тем, что системную болезнь лечили местными средствами, либо системную терапию применяли в последнюю очередь.

Революционным было предложение начинать лечение местно-распространённого рака, как системной болезни, с проведения индукционной системной и регионарной химиотерапии, что позволило увеличить число оперированных больных, уменьшить частоту возникновения местных и отдаленных метастазов и, тем самым, улучшить результаты лечения больных местно-распространённым РМЖ [2, 3, 4, 6, 9, 13, 15, 17, 24, 29, 34].

Какие схемы ХТ наиболее эффективны для проведения предоперационного лечения? Несмотря на то, что комбинация CMF остается одним из наиболее популярных режимов индукционной химиотерапии, все большее распространение получают комбинации на основе антрациклинов (FAC, FEC, AC, EC) и таксанов (паклитаксел-док-

## Предоперационная лучевая терапия при местно-распространённом раке молочной железы

Автор, год публикации, номер ссылки	Число больных	Метод лечения	3-летняя общая выживаемость (в %)	5-летняя общая выживаемость (в %)
С.А. Холдин и соавт., 1971 [16]	50	Только операция	22	–
	18	ЛТ, операция, ХТ	72	
	18	ЛТ, операция, ЭТ, ХТ	61	
	34	ХТ, ЭТ, операция	59	
	70	Операция, ХТ	63	
А.В. Санчакова, 1972 [12]	207	Все виды лечения	54,5±3,3	29,4±3,1
	73	ЛТ + операция	52,0±5,7	27,3±5,4
	74	ЛТ + операция + ЭТ	48,6±5,7	24,2±4,8
	60	ЛТ+ операция + ЭТ + ХТ	65,0±6,1	38,3±6,2
R. Zucali и соавт., 1976 [40]	454	ЛТ ± операция	~43	~28
В.С. Даценко, 1979 [5]	T3-4N1	ЛТ ± операция	–	44,2+/-3,8

сорубицин или таксотер-доксорубин). Считается, что на этапе индукции больная должна получить не менее 4–6 курсов ХТ.

Целесообразность оперативного лечения при местно-распространённом РМЖ оспаривается F. Baillet и соавт. [18]. 134 больных (в том числе 108 имели T3 и 27 – T4) лечили с применением предоперационной ХТ (винбластин 6 мг/м<sup>2</sup>, тиофосфамид 6 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 25 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 350 мг/м<sup>2</sup> и доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 10 дней на протяжении 2 мес), лучевой терапии (наружное облучение 23 Гр за 4 фракции + внутритканевая терапия с использованием <sup>192</sup>Ir 20 – 30 Гр). После лучевой терапии ХТ продолжалась по прежней схеме на протяжении 12 – 18 мес (введение доксорубина прекращалось по достижении кумулятивной дозы 400 мг/м<sup>2</sup>). Операция применялась только в случаях местно-регионарного рецидива. 5- и 10-летняя выживаемость составила 64 и 50% соответственно. Местно-регионарный рецидив наблюдался у 20% больных. Считают, что все другие сочетания лечебных методов, включающие операцию, дают худшие результаты.

Другие попытки избежать оперативного вмешательства были менее удачны. D.B. McLaren и соавт. [30] ретроспективно анализируют результаты лечения 91 больной местно-распространённым РМЖ, из которых 2/3 имели T4 и/или поражение лимфатических узлов. Предоперационная ХТ (по различным схемам) была эффективна в 61%, дополнительная лучевая терапия повышала частоту эффекта до 93% (в том числе 56% полных регрессов), однако оперативному вмешательству подверглись только 31% больных. 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составили 18 и 8%, 5- и 10-летняя общая выживаемость – 28 и 11%. Прогрессирование заболевания в 31% случаев было связано с развитием местного рецидива и в 15% – с одновременным развитием местного рецидива и отдалённых метастазов. M. Buric и соавт. [21] приводят результаты консервативного лечения 30 больных отёчно-инфильтративной формой

РМЖ. Лечение включало 3 цикла ХТ по схеме CAF (циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>) с интервалом 4 нед, затем облучение и ещё 3 цикла ХТ по схеме CAF. Через 1–32 мес у 22 (73%) больных наблюдалось местное прогрессирование болезни, появление отдалённых метастазов отмечено у 7 больных.

Проблема **оценки операбельности** местно-распространённого (или первично неоперабельного) РМЖ относится только к больным, имеющим в результате предоперационного лечения частичный эффект или положительный результат в виде стабилизации болезни. Больные с прогрессированием опухоли остаются иноперабельными, операция им может производиться с паллиативной целью (например, при распаде опухоли). Пациентки, у которых на фоне проведенной индукционной ХТ был достигнут полный регресс, являются кандидатами для радикальной мастэктомии. Как уже указывалось, операбельность при РМЖ подразумевает не просто техническую возможность полного удаления опухоли, но возможность достижения с помощью операции стойкого местно-регионарного контроля болезни [27].

Возможно ли предсказать развитие рецидива заболелания на основании биологических характеристик опухоли после проведенной индукционной химиотерапии? Как было показано, плоидность опухолевых клеток, доля клеток, находящихся в S-фазе, уровень рецепторов стероидных гормонов не имеют дополнительного значения для прогнозирования местно-регионарного рецидива болезни [25].

По нашим данным, имеет прогностическую информацию относительное накопление <sup>32</sup>P в остаточной опухоли [11]. Мы определили относительное накопление <sup>32</sup>P в остаточной опухоли после проведения предоперационной терапии у 40 больных РМЖ III стадии. Все больные имели частичный регресс или стабилизацию, были прооперированы и получали адьювантную системную терапию. Двухлетняя выживаемость без местно-

регионарного рецидива больных с низким накоплением  $^{32}\text{P}$  в остаточной опухоли составила 96%, больных с высоким накоплением  $^{32}\text{P}$  в остаточной опухоли – 31% ( $p < 0,02$ ).

Возможность органосохраняющих операций при местно-распространенном РМЖ в большинстве современных публикаций оценивается весьма оптимистично. При этом исходят из двух принципиальных положений: 1) при раннем РМЖ с размером первичной опухоли до 3 см органосохраняющая операция в сочетании с лучевой терапией является столь же эффективной лечебным воздействием, как и радикальная мастэктомия; 2) больным местно-распространенным РМЖ после эффективного предоперационного лечения с остаточной опухолью до 3 см можно проводить такое же местное лечение, как и при раннем РМЖ. Первое положение обосновано рандомизированными исследованиями (EBCSG), второе – требует подтверждения соответствующими исследованиями.

Абсолютное большинство современных публикаций в качестве выполняемого варианта радикальной мастэктомии описывают модифицированную радикальную мастэктомию, при которой сохраняется большая грудная мышца (Patey & Disson) или обе грудные мышцы и удаляются лимфатические узлы I, II и III уровней [7, 23, 31, 36]. По данным РОНЦ, при раке III стадии радикальная мастэктомия по Halsted не имеет преимуществ перед модифицированными радикальными мастэктомиями [11].

В работе М.Р. Osborne и P.I. Borgen [32] точно определены показания к радикальной мастэктомии по Halsted, которая показана при прямом распространении опухоли на большую грудную мышцу, поражении лимфатических узлов Роттера (по задней поверхности большой грудной мышцы) и при выполнении паллиативных операций.

### АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Вопрос о проведении адьювантной химиотерапии после проведенной ранее индукционной химиотерапии в полном объеме (4–6 курсов) и местного лечения (лучевая терапия и/или оперативное вмешательство) остается спорным. Вряд ли будет уместно проведение адьювантной терапии теми же комбинациями и препаратами, которые были использованы на этапе индукции. Проведение высокодозной химиотерапии не оправдало надежд при лечении больных РМЖ. Возможно, что появление новых противоопухолевых препаратов с принципиально другими механизмами противоопухолевого действия сделает перспективным их использование для проведения адьювантной терапии у больных местно-распространенным РМЖ. В настоящее время можно рекомендовать назначение дополнительной гормонотерапии больным с наличием положительных рецепторов эстрогенов и/или прогестерона в опухоли: назначение тамоксифена больным в пременопаузе, или назначение тамоксифена после предварительного выключения функции яичников у больных в пременопаузе сроком на 5 лет. Больным, которые не получили предоперационную лучевую терапию, следует рекомендовать ее проведение после выполнения оперативного вмешательства адьювантно.

Таким образом, лечебная тактика при местно-рас-

пространенном РМЖ включает проведение индукционной терапии, местного лечения и адьювантной гормонотерапии [10]. Индукционная ХТ проводится в стандартных дозах каждые 3 нед (для комбинаций с включением антрациклинов) или 4 нед (для CMF) не менее 4–6 курсов. Местное лечение включает и облучение, и операцию. Исключение первого или второго сопровождается высокой частотой местного рецидива. В качестве адьювантной терапии может быть использовано назначение тамоксифена (с предварительной операцией или химической кастрацией у больных в пременопаузе). Остаются недоказанными при лечении местно-распространенного РМЖ: преимущества применения на первом этапе химиопрепаратов, традиционно относящихся ко второй линии; адекватность органосохраняющих операций, полезность высокодозной ХТ.

*Паллиативные хирургические вмешательства* у больных с местно-распространенным неоперабельным или метастатическим процессом могут выполняться только по жизненным показаниям (кровотечение или абсцедирование распадающейся опухоли). “Паллиативность” паллиативной мастэктомии относительна. Паллиативная мастэктомия, выполняемая у больной, не имеющей отдаленных метастазов или при остающихся перспективах подавления диссеминированной болезни, по возможности, должна иметь все признаки радикальной операции. Совершенно не исключено, что после проведения адьювантного лечения первая пациентка окажется радикально излеченной, а второй будут подарены годы жизни.

*Операции по поводу компрессии спинного мозга*, возникающей в результате метастатического поражения позвоночника, выполняются в двух вариантах: декомпрессионная ламинэктомия, резекция позвонка. Наиболее часто поражаются позвонки грудного отдела позвоночника, реже – поясничного и ещё реже – шейного отделов [33]. Первый и самый частый симптом – локальная боль, затем – прогрессирующая мышечная слабость вплоть до паралича, нарушения чувствительности, нарушения мочеиспускания и дефекации. В большинстве случаев темп развития симптомов измеряется неделями. Показаниями к операциям являются: неэффективность лучевой терапии, рецидив компрессии спинного мозга после эффективной лучевой терапии, сдавление спинного мозга преимущественно костными фрагментами, а не опухолевой тканью [26]. Шансы на восстановление двигательных расстройств и функции тазовых органов сохраняются, если декомпрессия выполняется в первые сутки после их появления.

Операции по удалению метастазов при поражении головного мозга, печени, лёгких выполняются довольно редко, что связано с множественным характером метастазирования, типичным для РМЖ. Решение вопроса о целесообразности таких операций должно базироваться на анализе онкологической ситуации у пациентки в целом. Можно предложить следующую формулировку показаний к таким операциям: *целесообразно удалить одиночный (единичные) метастаз, если на протяжении не менее полугода системной терапии он (они) не исчезают при отсутствии других признаков прогрессирования болезни.*



## ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин С.Н., Лактионов К.П., Портной С.М. и др. К вопросу о первичной пластике при раке молочной железы собственными тканями// Вестн. ОНЦ РАМН.–1994.–Приложение.–55–57.
2. Викманис УЭ. Лечение первично распространённого рака молочной железы: Автореф. Дис... канд. мед. наук.–М., 1975.
3. Гольдман Б.Г. Внутриаартериальная регионарная химиотерапия в комплексном лечении местно-распространённого рака молочной железы: Дисс. ... канд. мед. Наук.–, 1966.–261с.
4. Гольдман Б.Г. Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии рака молочной железы// Вопр. Онкол.– 1975, N 10.–С. 19–21.
5. Даценко В.С. Комплексное лечение рака молочной железы// Вопр. онкол.–1979, N 4.–С. 54–57.
6. Ионеску Н., Драганеску К., Палос С., Деметриу Ф. Сочетание химиотерапии с хирургией при лечении рака молочной железы и яичников// В: VIII Междунар. Противорац. Конгресса.–Том 6.–286–288.
7. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы. Диагностика, лечение, прогноз.–М., 1996.–160 с.
8. Ознерубов Н.А., Бялик А.Я., Соловьёв А.И. и др. Выживаемость больных местно-распространённым раком молочной железы в зависимости от объёма хирургического вмешательства// I съезд онкологов стран СНГ.– 3–6 декабря 1996.–М.–часть II.–506 с.
9. Полевая Е.Б. Лечение распространённого рака молочной железы у молодых женщин: Тезисы симпозиума.–Л., 1975.– С. 95–96.
10. Портной С.М. Лечение местно-распространённого рака молочной железы.– В кн.: Новое в терапии рака молочной железы/ Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой.–М., 1998, С. 36–42.
11. Портной С.М. Рак молочной железы: (факторы прогноза и лечение): Дисс. Д-р мед. Наук.–М., 1997.–306с.
12. Санчакова А.В. Возможности комбинированного лечения диффузно-инфильтративных форм рака молочной железы// Вопр. онкол.–1972, N 4.–С. 6–10.
13. Семиглазов В.Ф. Роль хирургического вмешательства в паллиативном лечении рака молочной железы// III ежегодная Российская онкологическая конференция 29 ноября – 1 декабря 1999 г. СПб: С. 134.
14. Сидоров С.В., Малыгин Е.Н., Вардосанидзе К.В., Малыгин С.Е. Реконструкция молочной железы у больных с биологически неблагоприятными формами рака. The First international symposium plastic and reconstructive surgery in oncology, Moscow, Russia. March 19 – 21.–1997.–123.
15. Соколова И.Г. Предоперационная полихимиотерапия в комплексном лечении местно распространённого рака молочной железы. Дисс. ... канд. мед. Наук.–М., 1983.–143 с.
16. Холдин С. А., Дымарский Л. Ю., Бавли Я. Л. Лечение распространённых и инфильтративных форм рака молочной железы. Новости онкологии.–Л., 1971.–С. 61–65.
17. Шомова М.В. Местно распространённый рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): Автореф. дис. ... д-р мед. наук.–М. 1999.–45 с.
18. Baillet F., Rozec C., Ucla L., et al. Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-yr results of 135 tumors larger than 5 cm treated by external-beam therapy, brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy. Pisa Symposia in Oncology. Breast Cancer: From Biology to Therapy. October 19–21, 1992, Pisa, Italy, p. 22.
19. Barni S., Piazza E., Frontini L. et al. Three year survival and relapse after neoadjuvant high dose epidoxorubicin (EPI) in stage II–IIIa breast cancer. Proc. ASCO, 1997, v.16, 556 (abstract).
20. Blokhin S.N., Portnoj S.M., Laktionov K.P., et al. Immediate breast reconstruction (IBR) in breast cancer patients. European J. Cancer, 1996, v.32A, Suppl. 2, PP–2–14 (abstract).
21. Buric M., Filipovic S., Projevic M., Veselinovic S. Metastatic dissemination in the inflammatory breast cancer (IBC). European J. Cancer, 1996, v.32A, Suppl. 2, PP–8–22 (abstract).
22. Calais G., Descamps P., Chapet S., et al. Primary chemotherapy and radiosurgical breast-conserving treatment for patients with locally advanced operable breast cancers. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993, 26, 1, 37–42.
23. Colozza M., Gori S., Mosconi A.M., et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Long-term results. Am. J. Clin. Oncol. 1996, 19, 1, 10–17.
24. DeLena M., Zucali R., Viganotti G., et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b–T4) breast cancer. Cancer Chemother. Pharmacol., 1978, 1, 53.
25. Ewers S.B., Attewell R., Baldetero B., et al. Flow cytometry DNA analysis and prediction of loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer. Acta Oncol; 31(7): 733–40 1992
26. Freilich R.J., Foley K.M. Epidural Metastasis. In: "Diseases of the breast." Phil. – NY, 1996, 779–789.
27. Haagensen C. Diseases of the breast. 1965.
28. Haagensen C., Stout A. Carcinoma of the breast: criteria of operability. Ann. Surg., 1943, 118, 1032–1052.
29. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., McNeese M.D. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: "Diseases of the breast." Phil. – NY, 1996, 585–599.
30. McLaren D.B., Keen C.W., Webster D.W., Barrett-Lee P.J. 15 years of neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the breast. Br. J. Cancer 1995, 72, Suppl. 25, 4.
31. Morrell L.E., Lee Y.J., Hurley J., et al. Phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in the treatment of locally advanced breast cancer (LABC). Proc. ASCO, 1997, v.16, 643 (abstract).
32. Osborne M.P., Borgen P.I. Role of mastectomy in breast cancer. Surg. Clinics North Am. 1990, 70, 5, 1023 – 1046.
33. Posner J.B. Neurologic complications of cancer. Phil., 1995.
34. Reemtsma K., Ryan R.F., Kremens E.T., Creech O. Treatment of selected adenocarcinomas by perfusion technique. Arch. Surg., 1959, 78, 5, 724–728.
35. Schwartz G.F., Lange A.K., Topham A.K. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIB and III). A surgical perspective. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 1995, 4, 4, 657–669.
36. Schwartzberg L., Birch R., Weaver C., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without paclitaxel and high-dose chemotherapy (HDC) with peripheral blood progenitor cell (PBPC) support for locally advanced breast cancer (LABC). Proc. ASCO, 1996, v.15, 160 (abstract).
37. Taucher S., Gnant M., Kandioler D., et al. Interactions of risk factors, primary response, and survival after neoadjuvant cytotoxic chemotherapy in patients with stage I – III breast cancer. Proc. ASCO, 1997, v.16, 680 (abstract).
38. Veronesi U., Bonadonna G., Zurrada S., et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. Ann. Surg., 1995, 222, 5, 612–618.
39. Zambetti M., Oriana S., Terenziani M., et al. Combined modality treatment in locally advanced breast cancer (LABC) with anthracycline primary chemotherapy (PC). Proc. ASCO, 1997, v.16, 699 (abstract).
40. Zucali R., C.Usleghi, R.Kenda, G.Bonadonna. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. Cancer, 1976, 37, 3, 1422–1431.