

Аспекты Диагностики, Лечения И Прогноза При Метастатическом Раке Молочной Железы

Л. Т. Алимходжаева, д.м.н.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии
и радиологии (РСНПМЦОиР)

М.Х. Норбекова, У.М. Курбанкулов
к.м.н., доцент, Кафедра онкологии ТМА

М.Ж. Хусанова
студент 3-го курса, Международный университет Киме в Ташкенте

Ж.Х. Отажонов
к.м.н., доцент, Университет Альфраганус

Резюме: Основной профилактикой возникновения рецидивов, выявление отдаленных метастазов и патологических изменений в регионарных лимфоузлах является основополагающим в прогнозе и выборе методов лечения РМЖ. При этом могут быть успешно использованы комбинации различных методов радикальной терапии (хирургического, лучевого, химиотерапевтического и лучевого). Диссекция сторожевого лимфоузла не является в настоящее время стандартом лечения больных РМЖ, но перспективно дальнейшее изучение этой методики для того, чтобы исключить выполнение подмышечной лимфаденэктомии при отсутствии ее метастатического поражения.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфоузлы, отдаленные метастазы, лимфадиссекция, адьювантная химиотерапия, морфологическая верификация.

Диагностика метастазов РМЖ представляет определенные трудности. Предложено множество методов исследований, начиная с общеклинического осмотра и пальпации, и заканчивая ядерно-магнитной резонансной и компьютерной томографией [10]. Активно используется радиотермометрия в алгоритме комплексного исследования молочных желез. Российскими учеными (Нечушкин М.И. и другие, 2003 г.) предложены современные методы исследования, такие как видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в диагностике распространенности рака молочной железы [15]. В последнее время предложены молекулярные и гистохимические методы исследования с использованием опухолевых и тканевых маркеров, позволяющие уточнить распространенность опухолевого процесса, провести адекватную оценку проведенного лечения и проследить отдаленные результаты [1,11]. Тем не менее рентгенологические методы исследования РМЖ и других опухолевых поражений груди остаются основополагающими и значимыми видами диагностики .

Важным звеном в процессе метастазирования является состояние регионарных лимфатических коллекторов. Выявление патологических изменений в регионарных лимфоузлах является основополагающим в прогнозе и выборе методов лечения РМЖ .

Талахадзе Н.Т. с соавторами представил обзор методов лучевого исследования парастернальных лимфатических узлов. Подробно рассмотрена методика сцинтимаммографии с $^{99\text{Tc}}$ - технетрилом. В наблюдениях авторов чувствительность метода составила 96,5% и специфичность — 95,4% [12].

В течение последних 5 лет были разработаны различные методики идентификации "сторожевых" лимфоузлов, которые являются первыми на пути оттока лимфы из первичной опухоли в молочной железе. Так предложены инъекции красителя или радиоизотопов в периареолярную зону опухоли непосредственно в саму опухоль перед ее удалением, или в ложе опухоли после ее удаления. При помощи этих инъекций появлялась возможность определения аксиллярных и/или парастернальных "сторожевых" лимфатических узлов у 95% больных первичным РМЖ [5]. Иногда это один узел, иногда два и более "сторожевых" лимфоузла. Если эти узлы удаляются и не содержат элементов опухоли, то с вероятностью 95-97% можно утверждать, что аксиллярные лимфатические узлы не содержат метастазов опухоли и тем самым отказаться от проведения подмышечной лимфаденэктомии [7]. Говоря о роли сторожевого лимфатического узла отмечено, что некоторые опухоли имеют "сторожевые" узлы, как в подмышечной зоне, так и в загрудинной зоне. В настоящее время обсуждается возможная роль удаления загрудинных узлов в случае, если только они являются единственным путем оттока лимфы от опухоли. Тем не менее, большинство специалистов считает, что эти узлы не должны удаляться или подвергаться биопсии.

Само собой разумеется, хирурги должны иметь определенный опыт в применении этой методики под руководством освоивших этот метод специалистов, прежде чем они смогут использовать ее в повседневной практике. Рекомендовано, чтобы было выполнено как минимум 30-40 процедур биопсии "сторожевого" узла с последующей полной аксиллярной диссекцией, прежде чем можно было сделать заключение, что данный хирург имеет даже минимальную компетентность в данном вопросе [8]. Это минимальное число наблюдений должно иметь 5% или меньше ложно-негативный результат и приемлемый уровень идентифицированных "сторожевых" узлов.

В ходе другого исследования ALMANAC (аксиллярная лимфатическая разметка против аксиллярной диссекции) оценена способность хирургов-маммологов овладения новой техникой биопсии "сторожевого" лимфоузла. Согласно исследованию Mansel C.D. больным операбельным РМЖ без клинических признаков метастазов в подмышечные лимфоузлы выполняли биопсию "сторожевого" лимфоузла с последующей аксиллярной диссекцией в случае обнаружения его метастатического поражения или удаление подмышечных лимфоузлов [5]. Все участвующие в исследовании хирурги проходили стадию аудита, когда при лечении первых 40 больных им всем выполняли идентификацию и биопсию сторожевого узла с последующей аксиллярной диссекцией независимо от результатов биопсии. "Сторожевые" узлы идентифицировались с использованием инъекции радиофармпрепарата вокруг опухоли, а также интраоперативным введением синего красителя и ручного гамма-датчика. Согласно протоколу исследования каждый хирург должен достичь 90% уровня локализации и 5% ложно-негативных результатов в фазе аудита. В фазе аудита 400 пациентам 10 хирургами была выполнена биопсия "сторожевого" лимфоузла. Частота обнаружения сторожевого лимфоузла составила 96,6%, частота ложно-отрицательных результатов (когда в лимфоузле отсутствовали метастазы, а в подмышечных лимфоузлах они были обнаружены) составила 5% [10,13]. Таким образом, 10 хирургов отвечали требованиям и смогли участвовать в фазе рандомизации. Несмотря на различные результаты, показанные хирургами в процессе первой фазы, большинству хирургов потребовалось 40 процедур для соответствия критериям аудита.

Далее Mansel R. E., (2004) сообщил о потенциальных факторах риска ошибок при локализации аксиллярного «сторожевого» лимфоузла. Высокий индекс массы тела (выше 30), опухоль во внутренних квадрантах молочной железы, инвазивный дольковый рак расцениваются как статистически значимые факторы риска ошибки при определении

локализации "сторожевого" лимфатического узла. Размер опухоли и статус лимфатических узлов не являются факторами, влияющими на определение локализации.

Другой интересный доклад (Louis-Sylvestre С., 2001) представлял обновление проспективного рандомизированного исследования, сравнивавшего лампэктомию с лучевой терапией на подмышечную область и лампэктомию с аксиллярной лимфодиссекцией [7]. За период 1982-87 гг. 657 пациентов после выполнения сохранной операции по поводу РМЖ

$T < 3$ см, N0 или N1a, были рандомизированы на две группы, одна из которых получала облучение на аксиллярную зону, а другая - лимфодиссекцию. Все больные получали послеоперационное облучение молочной железы. Средний возраст этих женщин составил 51,2 лет. Метастатическое поражение одного лимфоузла было отмечено у 57% больных, от 2 до 3 лимфоузлов у 34% и 3 и более лимфоузлов у 9% больных, которые подверглись аксиллярной лимфодиссекции. Обновление данных исследования показало, что у пациентов с аксиллярной диссекцией достоверно реже наблюдали рецидив в аксиллярной зоне, однако не было отмечено различий в частоте развития отдаленных метастазов, безрецидивной и общей выживаемости, даже при продлении периода наблюдения. Высказано мнение, что при позитивном "сторожевом" лимфоузле в равной степени можно рекомендовать использование, как аксиллярной диссекции, так и облучения подмышечной зоны.

Большое количество исследователей занимаются поиском факторов, способных предсказать с высокой долей вероятности отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов. Sharp С. и другие сообщили, что опухоли с высокой степенью дифференцировки (grade I) с размерами < 1 см имеют очень низкую вероятность поражения лимфатических узлов и им не должна выполняться подмышечная лимфаденэктомия [2]. Seavolt с коллегами проанализировали результаты лечения 111 больных старше 70 лет и размерами первичной опухоли менее 1 см. Они пришли к выводу о возможности отказа от выполнения подмышечной лимфаденэктомии у этой группы пациенток.

Elangovan А.Е. с соавторами показали, что лимфоваскулярная инвазия первичной опухоли сочетается с обнаружением метастатического поражения "сторожевого" лимфоузла и сделали вывод, что больным с лимфоваскулярной инвазией и размерами опухоли более 2 см показано выполнение подмышечной лимфаденэктомии без предварительной биопсии сторожевого узла [3].

ReitingerF. с коллегами сделали доклад о сравнении качества жизни и подвижности верхней конечности после аксиллярной диссекции и после биопсии "сторожевого" лимфоузла [5]. Было отмечено, что пациенты после биопсии "сторожевого" узла имели менее выраженный болевой синдром и более активные движения плеча и всей верхней конечности, чем больные после лимфаденэктомии. Качество жизни, определенное на основе опросника Европейской Организации исследования и лечения рака (EORTC), опросника McGill, а также визуальной аналоговой шкалы боли, было лучше у пациентов после биопсии.

Таким образом диссекция сторожевого лимфоузла не является в настоящее время стандартом лечения больных РМЖ, но перспективно дальнейшее изучение этой методики для того, чтобы исключить выполнение подмышечной лимфаденэктомии при отсутствии ее метастатического поражения.

Целью **предоперационной химиотерапии (ХТ)** у заведомо операбельной больной является уменьшение размеров опухоли для выполнения органосохранного лечения и воздействие на первичный очаг и микрометастазы для улучшения прогноза заболевания. В литературе (WolffA.C., DavidsonN.E, 2000) сообщено несколько рандомизированных исследований, посвященных изучению роли предоперационной ХТ [8]. В большинстве из них было показано, что проведение предоперационной ХТ не улучшает результаты лечения больных операбельным РМЖ по сравнению с адьювантной ХТ. В качестве иллюстрации в данной работе использованы результаты наиболее представительного исследования (Fisher В., 1998) NSABP В-18. В этом исследовании 1500 женщин с операбельным РМЖ получали 4 курса ХТ

с комбинацией АС (доксорубин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м² каждые 3 недели) до или после проведенной операции [4].

В результате исследования были получены следующие ответы. Эффективность предоперационной ХТ не уступает (но и не превосходит) результаты адьювантной ХТ. Показатели безрецидивной и общей выживаемости были одинаковыми для обеих групп. Далее, при проведении предоперационной ХТ полный эффект был зарегистрирован у 36% больных, частичный у 43%, стабилизация у 18% и прогрессировать лишь у 3%. При морфологическом исследовании у 13% больных была подтверждена полная резорбция опухолевой ткани. Эффект от проведенной химиотерапии коррелировал с продолжительностью безрецидивного периода, но не оказывал существенного влияния на продолжительность жизни. Только больные с морфологически подтвержденной полной регрессией демонстрировали достоверно лучшие результаты как 5-летней безрецидивной, так и общей выживаемости. И, наконец, предоперационная химиотерапия позволила уменьшить стадию заболевания, как за счет уменьшения размеров первичной опухоли (частота объективного эффекта первичной опухоли на химиотерапию составила 80%), так и подмышечных лимфоузлов (полная клиническая регрессия отмечена у 73% больных с ранее пальпируемыми узлами, из них у 32% морфологически подтвержденная). Частота обнаружения метастазов в подмышечных лимфоузлах составила 41% в группе предоперационной ХТ и 57% в группе адьювантной ХТ. Все это позволило несколько повысить частоту выполнения органосохранных операций, которая составила 67% и 60% в группах предоперационной и адьювантной ХТ соответственно [13].

Означает ли это, что применение предоперационной ХТ не имеет перспектив? Отнюдь нет. Предоперационная ХТ может быть использована в первую очередь у больных, которым выполнение органосохранной операции на первом этапе не представляется возможным. В этом случае успешное проведение предоперационной ХТ может позволить выполнение подобной операции. Исследование В-18 убедительно показало, что достижение морфологически подтвержденной полной регрессии опухоли достоверно улучшает отдаленные результаты лечения. Т.о. полная морфологическая регрессия служит индикатором высокой чувствительности к проводимой химиотерапии не только первичного очага, но и отдаленных микрометастазов. Именно успешная элиминация отдаленных микрометастазов приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости. Становится очевидным, что целью проведения предоперационной ХТ является морфологически подтвержденное полное уничтожение первичной опухоли. Все остальные клинические эффекты не имеют принципиального значения.

В настоящее время показано, что повышение эффективности предоперационной ХТ возможно за счет увеличения числа курсов предоперационной ХТ, использования в комбинациях предоперационной ХТ современных эффективных противоопухолевых препаратов, таких как таксаны, более тщательного отбора больных с факторами, предсказывающими высокую эффективность предоперационной ХТ и ранней оценки эффективности проводимой предоперационной ХТ.

Winer E. P. с коллегами (2004) было проведено сравнение эффективности паклитаксела в стандартной и повышенной дозах при лечении больных распространенным раком молочной железы. В исследование было включено 474 больных, которым ранее не проводилась химиотерапия или проводилась первая линия химиотерапии по поводу рака молочной железы. Всем больным назначали 3-часовые инфузии паклитаксела 1 раз в 28 дней в разных дозах 175 мг/м², 210 мг/м² и 250 мг/м². Все пациентки заполняли опросник по качеству жизни в начале лечения и после 3 курсов химиотерапии [6].

Повышение дозы паклитаксела не повлияло на частоту объективного эффекта (23%, 26% и 21%, соответственно), время до прогрессирования и продолжительность жизни. В группах с повышенной дозой препарата чаще отмечались гематологическая токсичность и нейротоксичность. Качество жизни в трех группах было одинаковым. Повышение дозы

паклитаксела не улучшает результаты лечения больных диссеминированным РМЖ. Паклитаксел в дозе 175 мг/м² должен рассматриваться как стандартный режим химиотерапии.

Burstein H. и его коллегами (2003) определена эффективность и переносимость еженедельных, инфузий доцетаксела у женщин с метастатическим РМЖ. Лечение проведено 29 больным, которые получали еженедельно доцетаксел в дозе 40 мг/м/нед. в виде одночасовой инфузии. Каждый цикл состоял из 6 недель терапии с последующим двухнедельным перерывом. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или отказа пациента [6]. Адьювантная химиотерапия ранее была проведена у 52% больных, химиотерапия по поводу метастатического процесса получали 21% включенных в исследование. Почти у трети больных (31%) ранее применялись антрациклины. У 66% больных имелись метастазы в печень. Токсичность оценена у всех больных, эффективность - у 27. Среднее число инфузии составило 18 с общей суммарной дозой доцетаксела 720 мг/м². Полных эффектов не наблюдалось, у 12 (41%) пациентов отмечена частичная регрессия опухоли, достигнутая у всех из них в течение первых двух курсов. Сходная эффективность наблюдалась и у больных, получавших ранее антрациклины. У 17% больных наблюдалась стабилизация заболевания продолжительностью свыше 6 месяцев. В целом, режим оказался хорошо переносим. Токсичность 4 степени не отмечена. Только у 28% пациентов развилась токсичность 3 степени, главным образом, нейтропения и слабость. Острая токсичность, включая миелосупрессию, была невыраженной. Выраженность слабости, задержки жидкости и конъюнктивиты нарастала с увеличением числа введений, но редко превышая 2 степень. Редукция доз проводилась у 8 из 29 больных, в основном, по причине развития слабости [9]. Таким образом, еженедельное применение доцетаксела оказалось эффективным у больных метастатическим РМЖ. Токсичность данного режима отличается от таковой при "обычном" (каждые 3 недели) использовании доцетаксела.

Целью Levin A.M. и его коллег (2004) было изучить реакцию на химиотерапию, как предрасполагающий фактор при лечении метастатического РМЖ. Было обследовано 1430 больных с 1977 по 1992 гг., которые получили химиотерапию, основанную на антрациклиновых антибиотиках. С использованием статистических методов мультивариантного анализа и регрессионной модели было показано, что объективный ответ на ХТ был отмечен у 60% больных. Были использованы около 15 биологических параметров. Отмечено, что основными прогностическими факторами являются: проведение адьювантной ХТ, наличие метастазов в легкие, первичный статус больных и плевральный выпот. Авторы надеются, что с широким внедрением в схемы ХТ таксанов можно получить более обнадеживающие результаты [13, 14].

По некоторым данным по изучению фазы 3 ХТ Авастин или Бевацизумаб с Паклитакселом является первой линией ХТ при МРМЖ. При этом показано, что безрецидивная выживаемость от такой ХТ в два раза эффективнее, чем использование только Паклитаксела. Общая выживаемость при этом также увеличивается [4, 7].

Некоторыми исследователями (Hartmann L.C., et al., 1999) рассматриваются возможности профилактической мастэктомии противоположной груди с целью предотвращения метастазирования в ней [5].

Таким образом, обзор литературных данных показал, что имеется довольно высокая частота встречаемости метастатических форм рака молочной железы. По данным большинства авторов, особенно в развивающихся государствах от 50 до 70% больных уже при поступлении имеют запущенные формы болезни (местно-распространенные формы, в виде поражения регионарных лимфоузлов и отдаленные метастазы в различные органы). Характер и частота отдаленных метастазов рака молочной железы весьма разнообразны. В 40-80% случаев рак молочной железы метастазирует в кости. Однако он может метастазировать и другие органы и системы, например в печень, легкие, яичники, головной мозг и другие. Диагностика и лечение отдаленных метастазов рака молочной железы представляют

актуальную проблему в онкомамологии, так как смертность при этих формах остается очень высокой, а отдаленные и ближайшие результаты лечения до сих пор весьма неудовлетворительные.

Список использованной литературы:

1. Arpino G. Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgRCE) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications /Arpino G., Weiss H., Lee A. et al. // Breast cancer research and treatment. 27 th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. - 2004. - Vol. 88. - Suppl. - Abstr. 105
2. Burstein H. Docetaxel Administered on Weekly Basis for Metastatic Breast Cancer. / Burstein H, Manola J, Younger J. et al. // J. Clin. Oncol. - 2000.-V. 18.-P. 1212-1219
3. Elangovan A.E. Predicting sentinel node involvement: Manchester experience. Breast Cancer Research Treatment /Elangovan A.E., Wilson M., Knox F.W. et al. //Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. - 2001. - V.69. - P.220. - Abstract 114
4. Fisher B. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study /Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. // J Natl Cancer Inst. - 1998. - V.90. -P. 1371-1388
5. Hartmann L.C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / PeitingerF., Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E., et al. // N Engl J Med. - 1999. - V. 340. - P. 77-84
6. Hutcheon A.W. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial / Winer E. P., Hutcheon A.W., Burstein H., Heys S.D., Sarkar T.K. et al. // Breast Cancer Res. Treat. - 2004. - Vol. 82. - Suppl. 1. - P. 911
7. Louis-Sylvestre C. A randomized trial comparing axillary dissection and axillary radiotherapy for early breast cancer: 15 year results. Breast Cancer Research Treatment /Louis-Sylvestre C., Clough K.B., Falcou M-C., et al. //Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. - 2001. - V.69. - P.212. Abstract 16
8. Системная терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы //Соврем, онкол.. - 2000. - Т.2 - № 4 - С. 23 – 29
9. Артамонова Е.В. Применение комбинации карбоплатина, доксорубицина и 5-фторурацила в предоперационном химиолучевом лечении местно-распространенного рака молочной железы. /Артамонова Е.В., Манзюк Л.В., Хайленко В.А. и др. //Русск. мед.журнал. - 2003. - Т. 11 - №26 - С. 45 – 52
10. Бурдина Л.М. Радиотермометрия в алгоритме комплексного обследования молочных желез /Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г., Хайленко В.А. и др. //Современная онкология - 2004. - Т.6 - №1 - С.36-41.
11. Герштейн Е.С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. // Практическая онкология - 2002. — Т.3 - № 1 - С. 38-44.
12. Давыдов Г.А. Возможности сцинтиграфии и ОЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом в диагностике рецидивов рака молочной железы /Давыдов Г.А., Смирнова И.А., Пекшина Т.В. //Тез.докл. II съезда Росс. Общества ядерной медицины, 2000, Москва, с. 48
13. Ермилова В.Д.' Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы. // Практ. онкол. - 2002. - т. 3, № 1.-С. 15-20
14. Кушлинский Н.Е. Современные возможности молекулярно- биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы /Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. //Вестн. РАМН. - 2001.-№9.-С. 65-70
15. Нечушкин М.И. Видеоторакоскопическаяпарастернальнаялимфодиссекция в диагностике рака молочной железы /Нечушкин М.И., Бекузарова Н.В., Триголосова А.В. и др. //Современная онкология.2003. - т.5 - № 3 - С. 23 – 34