

Тарутинов Валерий Иванович, доктор медицинских наук

Руководитель Украинского лечебно-диагностического маммологического центра при Украинском НИИ онкологии и радиологии

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных опухолевых процессов у женщин во всем мире. В Украине он занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин. Каждые 35–37 минут в нашей стране выявляется новый случай рака молочной железы и каждый час от данного заболевания умирает одна женщина, что ведет к утрате более 33 тыс. человеко-лет жизни. Смертность от онкологических заболеваний у женщин трудоспособного возраста в настоящее время опережает смертность от сердечно-сосудистой патологии. Каждая женщина, заболевшая раком молочной железы, в среднем теряет 17–18 лет жизни, и это составляет 53% от всех потерь женской популяции нашей страны. За последние 10 лет заболеваемость раком молочной железы увеличилась почти в 2 раза, что составляет сегодня 51,3 случая на 100 тыс. населения.

Учитывая столь высокую распространенность рака молочной железы, даже небольшой успех в лечении ведет к спасению большого количества жизней ежегодно. Залогом успешного лечения является ранняя диагностика. Разработка и реализация программ ранней диагностики наряду с первичной и вторичной профилактикой – главное направление в борьбе за снижение смертности от рака молочной железы.

Среди причин, обуславливающих несвоевременную диагностику, весьма существенной является недостаточная эрудиция врачей амбулаторно-поликлинического звена, а также хирургов общего, неонкологического профиля.

Рак молочной железы является заболеванием, которое возникает в результате сочетанного действия многих факторов – генетических, конституциональных, связанных с особенностями питания, влиянием внешней среды (экологии), социально-экономических и др. Все они, так или иначе, формируют гормональные сдвиги в организме женщины. Имеющиеся гипотезы этиопатогенеза рака молочной железы, хотя и многочисленны, но все группируются вокруг дисгормональных изменений: – гипотеза о решающей роли дефицита андрогенов и/или, наоборот, об избыточном содержании овариальных андрогенов; об ановуляторно-лютеальной неадекватности; эстриольная и эстрогенная гипотезы; о недостаточности функции щитовидной железы, об избыточности пролактина и др. Какое сочетание гормональных сдвигов является пусковым механизмом развития рака молочной железы вообще и в каждом конкретном случае в частности, определить, как правило, сложно. В регуляции деятельности молочной железы участвуют как минимум 15 гормонов и, кроме того, реакция клетки на них зависит от целого ряда локальных обстоятельств, среди которых важную роль играет рецепторный статус и состояние внутриклеточного аппарата, ответственного за процесс деления. Характер и интенсивность ответа клетки на воздействие гормонов обеспечиваются совокупностью как внешних (для клетки) так и ее внутренних факторов, которые вместе составляют “эндокринную регуляторную единицу” [Moguire W.L. et al., 1997].

Риск возникновения рака молочной железы у конкретной женщины определяется действием разнообразных факторов – т.н. факторов риска, которые могут быть сведены в четыре группы (табл. 1). Реализация влияния всех этих факторов осуществляется через эндокринную и иммунную системы организма.

Таблица 1. Факторы риска рака молочной железы*

Связанные с образом жизни, профессиональные факторы
Курение (0,5), злоупотребление алкоголем и/или систематическое (даже умеренное) употребление пива (0,4), длительное воздействие радиации (1,0), длительный контакт с вредными газами, ядохимикатами, асбестовой пылью, синтетическими азокрасителями (0,3), избыточное потребление жирной пищи, жареных и копченых блюд
Связанные с сексуальной, репродуктивной и лактационной функцией женщины
Неадекватное половое влечение (1,0), неудовлетворенность половой жизнью (2,0), половые контакты реже 1 раза в неделю (1,0), половые контакты с частыми перерывами более 1 мес (2,5), отсутствие половой жизни в течение 10 и более лет у 25–50-летней женщины (3,5), использование прерванного полового акта с целью контрацепции (0,5), количество абортс более семи (0,5), первые роды в возрасте старше 28 лет (3,0), рождение первого ребенка с массой > 4 кг (1,5), большое количество молока при лактации (2,5), последние роды или аборт в возрасте старше 30 лет (3,5), кормление ребенка грудью менее 5 мес (0,5), раннее (до 12 лет) или позднее (после 16 лет) начало менструаций (1,0), продолжительность менструации более 5 дней (0,3), ранний (до 45 лет) климакс (1,5), поздний (после 53 лет) климакс (2,5)
Сопутствующие заболевания
Маточные кровотечения (0,5), артериальная гипертензия (0,3), неврастения (0,5), заболевания печени, в т.ч. перенесенная желтуха (0,6–1,8), избыточный вес > 10 кг (0,6), нарушения функции щитовидной железы (2,0), гипоталамический синдром (2,0), сахарный диабет (0,3), травмы молочных желез, матки (1,0), гинекологические заболевания (2,0–4,0), заболевания молочных желез (10,0–15,0)
Наследственная предрасположенность
Наличие рака молочной железы у близких родственников (3,0–5,0)

* В скобках указана балльная оценка значимости фактора

Следует отметить, что большинство из факторов риска вполне могут быть устранены или ослаблены, другие, в частности генетические, могут лишь учитываться. При этом последние реализуются только в 5–7% случаев и не являются фатальными. Наследственная предрасположенность может не проявляться при условии правильного образа жизни и исключения влияния других факторов риска.

Современная классификация рака молочной железы, принятая ВОЗ (1992), представлена в таблице 2.

Таблица 2. Классификация рака молочной железы

Стадия	Распространение первичной опухоли (Т)	Поражение лимфатических узлов (N)	Отдаленные метастазы (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIА	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIБ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIА	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIБ	T4	N1–3	M0
	T1–4	N3	M0
IV	T1–4	N1–3	M1

T: Tis – карцинома in situ, T0 – отсутствие очевидной первичной опухоли, T1 – опухоль до 2 см, T2 – от 2 до 5 см, T3 – более 5 см, T4 – опухоль, прорастающая грудную стенку, кожу.

N: N1- смещаемые подмышечные узлы на стороне поражения, N2 – фиксированные подмышечные узлы на стороне поражения, N3 – метастазы в лимфатических узлах вдоль внутренней маммарной артерии (загрудинные).

M: M0 – отсутствие отдаленных метастазов, M1- наличие отдаленных метастазов.

Размер первичного очага дает представление о своевременности диагностики рака молочной железы и является важным прогностическим фактором, позволяющим определить план лечения. Как правило, но далеко не всегда, поражение лимфоузлов зависит от размера первичного очага. Возможны случаи, когда при “минимальных” раках имеются не только регионарные, но и отдаленные метастазы.

Существенное влияние на план лечения оказывает и локализация опухоли в молочной железе, размер самого органа. Наибольшей частотой метастазирования обладают опухоли центрального сектора железы, откуда метастазы могут идти в загрудинные лимфоузлы, как и от опухолей, расположенных в медиальных квадрантах. От опухолей субмаммарной складки метастазирование нередко происходит в печень, забрюшинные лимфоузлы. Расположение опухоли определяет также форму разреза кожи и объем операции.

По степени дифференцировки выделяют высокодифференцированные аденокарциномы (протекают относительно благоприятно), низко- и недифференцированные опухоли (более агрессивные формы с ранним гематогенным метастазированием).

Лимфогенное метастазирование более характерно для высокодифференцированных форм с низкой степенью злокачественности. Но если метастазами поражено более трех регионарных узлов, прогноз резко ухудшается.

В гистологической классификации опухолей молочной железы, принятой ВОЗ, различают:

1. неинвазивные или неинфильтрирующие раки (внутрипротоковый и внутридольковый) – карциномы in situ.
2. инвазивные или инфильтрирующие раки (инвазивные аденокарциномы, скirrosные, солидные, смешанные, низкодифференцированные и т.д.).
3. особые гистологические варианты – медуллярные, папиллярные, решетчатые, слизистые, дольковые, плоскоклеточные, болезнь Педжета, рак из внутрипротоковой фиброаденомы.

Диагностика

Основными методами диагностики рака молочной железы, особенно ранних форм, являются маммография и биопсия с морфологическим исследованием. Однако, игнорировать другие диагностические возможности не следует, поскольку важно определить не только характер патологии, но и ряд факторов, влияющих на тактику лечения.

При сборе **анамнеза** важно обращать внимание на многообразные факторы риска, влияющие на гормональный гомеостаз (см. табл. 1).

Хорошо собранный анамнез позволяет также сформировать представление о патогенетической форме заболевания, первых проявлениях и темпе роста опухоли.

Среди патогенетических форм заболевания В.Ф.Семиглазов (1989) различает **тиреоидную** (протекает с гипо-, эу- или гипертиреозом у пациенток преимущественно молодого возраста – до 35 лет), **яичниковую** (преобладает патология женских половых органов), **надпочечниковую** (полные женщины “без талии” с признаками гиперкортицизма, гипертоническим компонентом, заболеванием печени, преимущественно в возрасте 50–59 лет),

инволютивную (как правило, у женщин в менопаузе). Не следует также забывать о наличии смешанных форм и о сочетанных гипофизарно-гипоталамических нарушениях.

Рентгенологическое исследование. Наибольшее значение имеет *маммография*, которая проводится в двух проекциях – прямой и боковой. Для скрининга в некоторых случаях выполняется одна косая проекция, при необходимости дополняемая прицельными снимками. Интерпретация маммограмм должна осуществляться специалистом (иногда двумя-тремя), имеющим достаточный опыт. Качество маммограмм должно быть высоким, поэтому выполнять их следует на специальных рентгеновских аппаратах – маммографах. В противном случае нередко опухолевые образования не диагностируются, и больная впоследствии обращается уже с запущенным процессом.

При наличии выделений из соска производят *дуктографию* – в проток, из которого появляются выделения, вводится контрастное вещество (например, кардиотраст), что позволяет выявить внутрипротоковую патологию, установить ее локализацию.

Пневмоцистография является дополнительным дифференциально-диагностическим методом, заключающимся в том, что после эвакуации содержимого кисты в нее вводится воздух и производится повторный снимок. При этом удается проследить строение стенки кисты, наличие образований в ее полости.

Среди дополнительных диагностических методов следует указать на **ультразвуковое исследование** молочных желез, которое позволяет довольно эффективно выявлять кистозные процессы, помогает в дифференциальной диагностике и верификации пальпируемых образований, плохо определяемых на маммограммах. При этом под контролем УЗИ в некоторых случаях может осуществляться пункционная биопсия.

Для уточняющей диагностики используются компьютерная томография, методы, основанные на ядерно-магнитном резонансе, являющиеся весьма дорогостоящими. Следует помнить, что основным методом ранней диагностики рака молочной железы в условиях Украины пока остается маммография. К сожалению, большинство маммографов в нашей стране (их 313) устарело и физически, и морально, что не позволяет осуществлять широкомасштабные скрининговые программы. Поэтому столь важное значение в диагностике рака молочной железы имеет самообследование. В Финляндии, например, проведено специальное исследование, установившее, что в 9 из 10 случаев рака молочной железы опухоль выявили у себя сами пациентки.

Известно, что в случае своевременного обнаружения опухолевых образований в молочной железе можно сохранить грудь, излечить больную и на 30% снизить общую смертность от рака молочной железы. Необходимо обучать женщин самоосмотрам, начиная со школьной скамьи, в училищах, тем более в институтах, поручить это делать в фельдшерско-акушерских пунктах, кабинетах осмотра женщин и т.д. Однако в первую очередь раннее выявление опухоли зависит от самой женщины, от ее умения вовремя заметить патологические изменения в молочных железах, что обеспечивается своевременным и регулярным самообследованием молочных желез.

Самообследование груди должно войти в привычку. Если женщина еще менструирует, самообследование следует проводить раз в месяц через 7–10 дней после окончания менструации, когда проходят болезненность и набухание груди. Если уже установилась менопауза или менструальные циклы стали нерегулярными, делать это необходимо раз в месяц в любое, но фиксированное время вне нагрубания молочных желез. Для памяти можно совмещать эту процедуру с каким-либо другим ежемесячным мероприятием и делать пометку в календаре определенного числа каждого месяца. Важно не только то, в какой день проводится самообследование, а то, насколько добросовестно это делается каждый месяц.

Женщинам следует рекомендовать проводить самоосмотр по следующим правилам.

1. Начинайте с осмотра белья в тех местах, где оно прикасается к соскам, и убедитесь в отсутствии каких-нибудь пятен. В противном случае это указывает на выделения из соска.
2. Осмотрите соски и околососковое поле (ареолу) и убедитесь, что нет покраснения, высыпания, шелушения, втяжения, изъязвления или других изменений этой зоны.
3. Станьте перед зеркалом, обнажитесь до пояса, поднимите руки за голову, осмотрите кожу и обратите внимание на форму молочных желез, наличие втяжения или выпуклости кожи в отдельных частях молочной железы. Присмотритесь к цвету кожи, изменениям ее оттенка, убедитесь, что на коже нет площадок, напоминающих “лимонную корку”.

Асимметрия размеров и формы груди не всегда является признаком заболевания. Очень часто форма и размеры двух молочных желез у женщин могут несколько отличаться, но если эти отличия появляются и нарастают – это следует учесть.

4. Следующий этап – ощупывание молочных желез лежа. Прилягте на кровать, под лопатку со стороны осматриваемой молочной железы положите подушку в виде валика, чтоб грудная клетка была приподнята, а молочная железа более распластана на грудной клетке. Правая молочная железа ощупывается подушечками и двумя фалангами трех-четырёх пальцев левой руки. Положите пальцы плашмя и круговыми движениями, сантиметр за сантиметром, передвигайтесь по молочной железе, ощупывайте все ее зоны.

Прощупывайте молочную железу по кругу, вверх и вниз, или по сегментам. Каждый раз проделывайте эту процедуру одинаково. Это поможет вам убедиться в том, что вы прощупали всю грудь до подмышек и запомнить, что вы почувствовали, ощупывая свою грудь, каждый месяц.

5. Теперь таким же образом прощупайте левую грудь подушечками пальцев правой руки. Очень важно делать это, не захватывая кончиками пальцев ткань молочной железы, а прикладывая пальцы плашмя (как минимум, средние и концевые фаланги II–V пальцев).
6. Можно провести дополнительное самообследование под душем. Мыльные пальцы, скользя по мокрой коже, иногда могут легче обнаружить патологию в молочных железах.

Запомните или, лучше, запишите то, что Вы обычно прощупываете в груди в этом месяце, а затем ежемесячно дописывайте в свой дневник результаты осмотра.

Если при самообследовании Вы выявили какие-нибудь изменения, особенно нарастающие в динамике, Вам необходимо обратиться к врачу-маммологу.

Запомните, Вы проводите самообследование с целью убедиться в том, что Вы здоровы, а не для того, чтобы найти болезнь.

Тягостные душевные переживания женщин, обнаруживших у себя опухоль молочной железы, в значительной степени связаны с теми предрассудками и предубеждениями, которые сложились в сознании людей вокруг понятия “опухоль”. Люди, как правило, считают, что опухоль – это неизлечимая, роковая болезнь. Под влиянием этого мнения, при малейшем подозрении на опухолевое заболевание, они обычно впадают в состояние тяжелого эмоционального стресса. Стресс и тревога, естественно охватывающие женщин, могут быть преодолены только с помощью знаний, доверия и информации.

Лечение

Мы приведем только некоторые основные аспекты лечения рака молочной железы. Но даже из этого краткого представления врачи должны понять, что лечение этой патологии должно осуществляться специалистами-маммологами, поскольку результаты лечения рака молочной железы в общелечебной сети как минимум в 2 раза хуже, чем в специализированных стационарах.

Тактика лечения должна формироваться с учетом возраста, состояния репродуктивной функции, стадии заболевания, гистоструктуры опухоли, патогенетической формы, сопутствующей патологии, гормонального и иммунного статуса.

Лечение рака молочной железы должно быть комбинированным или комплексным. Проведение только операции или применение какого-либо другого метода (лучевая, химиогормональная терапия) не может быть признано адекватным и полноценным лечением.

Хирургическое лечение является одним из основных методов и основывается на двух основных принципах: радикализм вмешательства и соблюдение правил абластики и антибластики.

Необходимость операции при лечении первичного рака молочной железы не вызывает сомнений. Но дискутируется вопрос о типе хирургического вмешательства: спектр предложений простирается от секторальных резекций до операции по Урбану-Холдину (удаление молочной железы с обеими грудными мышцами, подмышечными, подключичными, загрудными лимфоузлами и чрезгрудным вскрытием средостения, резекцией части реберных хрящей). В последнее время от расширенных мастэктомий большинство авторов отказалось. Зато неоправданно широко стали проводиться “радикальные секторальные резекции”, иногда с подмышечной лимфаденэктомией отдельным доступом. К сожалению, в большинстве случаев такие операции недостаточны и нередко оборачиваются ранними рецидивами и метастазами. При выборе такого объема вмешательства должны соблюдаться четкие показания и противопоказания, строго учитываться соотношение размера опухоли и размера молочной железы, локализация опухоли в молочной железе и связь с окружающими тканями, патогенетическая форма, гистоструктура опухоли, необходимость и возможность комбинированного или комплексного лечения.

При противопоказаниях к проведению органосохраняющих операций осуществляются операции типа Холстеда (удаление молочной железы с большой и малой грудными мышцами, подмышечными, предлопаточными и подключичными лимфоузлами единым блоком) или Пейти-Дисона (отличается от предыдущей тем, что сохраняются грудные мышцы).

Комбинированное лечение предполагает сочетание хирургического и лучевого методов. Лучевая терапия при радикальном лечении может быть неоадьювантной (осуществляется до операции) или адьювантной (проводится после хирургического вмешательства). При невозможности осуществить радикальную операцию она носит паллиативный характер. Адьювантная лучевая терапия заболевания проводится по интенсивной (в зависимости от стадии и патогенетической формы) или по обычной методике на опухоли и в регионарные зоны метастазирования. После операции лучевая терапия осуществляется по обычной методике на необходимые зоны в зависимости от размеров опухоли и наличия метастазов в регионарных лимфоузлах.

Существенным недостатком комбинированного лечения является сугубо локальное воздействие на опухоль, в то время как рак молочной железы является системным заболеванием. Поэтому в последние годы прогресс лечения рака молочной железы связывается с **комплексным лечением**, включающим, помимо хирургического и лучевого, химио- и гормонотерапию, а также вспомогательные методы (иммунотерапия, энзимотерапия, криовоздействие, гипертермия, гипергликемия, лазерная терапия и др.)

Представляем некоторые аспекты химиогормонотерапии

Лекарственное лечение рака молочной железы является одним из важных компонентов комплексной терапии и включает два основных компонента – химио- и гормонотерапию. Каждый вид медикаментозного лечения имеет соответствующие показания, которые определяются как качественными характеристиками самой опухоли, состоянием гомеостатических систем организма, так и рядом прогностических факторов (факторы риска прогрессирования процесса). Последние делятся на 3 группы – зависящие от опухоли, зависящие от организма и зависящие от адекватности проводимого комплексного лечения. Вопросы формирования и выбора адекватной лекарственной терапии с учетом всех факторов составляют основную трудность при лечении рака молочной железы. Здесь кроются возможности многих ошибок, сокращающих или ухудшающих качество жизни больных. Разумеется, изложить все возможные варианты лечения в одной статье невозможно, поэтому представим лишь основные принципы формирования индивидуальной тактики лекарственной терапии рака молочной железы.

Химиотерапия предусматривает, в первую очередь, прямое цитотоксическое влияние на опухоль и является одним из основных компонентов комплексного лечения в виде неоадьювантной, адьювантной или “лечебной” (в запущенных стадиях) химиотерапии.

Неoadьювантная полихимиотерапия (ПХТ) может носить системный (внутривенное, пероральное введение препаратов) или регионарный, локальный характер (эндолимфатическое или селективное внутриартериальное подведение препаратов к первичному очагу и метастатическим узлам).

Показаниями к проведению неoadьювантной ПХТ являются:

- стадии процесса – II б и более (T2–4N1–3M0);
- яичниковая, надпочечниковая или тиреоидная патогенетические формы.

Следует помнить, что при инволютивной форме рака молочной железы опухоль более чувствительна к лучевой терапии, поэтому лечение необходимо начинать с облучения.

Схема ПХТ подбирается с учетом органотропности химиопрепаратов и индивидуальной чувствительности опухоли к ним. При отсутствии возможности определения чувствительности опухоли к химиопрепаратам включаются средства, действующие на разные фазы клеточного цикла, имеющие различный механизм воздействия на структуры, обеспечивающие митоз (ДНК, митохондрии, микротрубочки и т.д.).

Существующее сегодня многообразие препаратов для ПХТ рака молочной железы определяет возможность составления многочисленных лечебных схем с включением алкилирующих соединений (тиофосфамид, циклофосфамид), антиметаболитов (5-фторурацил, фторафур), антифолиевых препаратов (метотрексат), противоопухолевых антибиотиков (адрибластин, доксорубин, фарморубин, др.), растительных алкалоидов (винкристин, винбластин, розевин, онковин, навельбин, др.), препараты платины с компонентом алкилирующего действия (цисплатин и др.), таксоиды, действующие на микротрубочки (паклитаксел–таксол, доцетаксел–таксотер). В настоящее время предложено множество схем ПХТ – CMF, CTF, AM, AP, AMC, CMFA, CMFAV, VCAF и др., названия которых формируются по первым буквам латинских названий химиопрепаратов (С – циклофосфан, М – Метотрексат, А – адрибластин, F– 5-фторурацил, Т – тиофосфамид, V – винкристин, винбластин и т.д.).

Нам представляется целесообразным начинать лечение со схем CMF (циклофосфан 200 мг в/м 8 дней, метотрексат 30 мг в/в на 3 и 7 сутки, 5-фторурацил 500 мг/м² поверхности тела в/в в эти же сроки) или CTF (вместо метотрексата – тиофосфамид), или комбинации цисплатина, адрибластина и митоксантрона при селективной внутриартериальной ПХТ.

Исходное использование схем CMF или CTF при неoadьювантной терапии оправдано тем, что эти схемы не менее эффективны и более адекватны в качестве последующей адьювантной ПХТ, чем схемы с доксорубином (адриабластин). При этом проверяется чувствительность опухоли к ним и возможность их эффективного применения в качестве адьювантной ПХТ в послеоперационном периоде. Следует учесть, что если при неoadьювантной ПХТ отсутствует эффект от схемы CMF или CTF, то имеется резерв проведения адьювантной ПХТ более агрессивного плана.

Режимы и схемы неадьювантных курсов ПХТ по методикам разных авторов существенно отличаются. Нередко осуществляется 4–6 курсов с интервалом 21–28 дней. При этом иногда после операции в препарате не находят опухолевого узла. Но такие случаи редки и не исключают появления в дальнейшем рецидивов и метастазов, поскольку рак – это системное заболевание, и сколь бы не была агрессивной ПХТ – все опухолевые клетки не погибают, образуются новые, более устойчивые клоны, а причины, вызывающие опухолевую болезнь, появление новых и новых миллионов опухолевых клеток в организме остаются. Агрессивная ПХТ резко снижает иммунитет, увеличивает число послеоперационных осложнений. Развившиеся на этом фоне метастазы значительно труднее лечить. Как правило, такое лечение оказывается малоэффективным, несмотря на массивную сопровождающую терапию.

Исходя из вышесказанного, мы предпочитаем проводить 1–2 курса неoadьювантной ПХТ по схеме CMF или CTF с интервалом в 3–4 нед (иногда с предоперационной лучевой терапией – при T>3 см) и проведением операции через 24 ч после ее окончания. Таким образом, “под прикрытием” химиопрепаратов и при снижении активности периферической зоны опухоли удаляется основной источник рассеивания опухолевых клеток, не столь сильно угнетается иммунная система, что позволяет в дальнейшем в адьювантном режиме закончить ПХТ при лучшем качестве жизни больных и меньшем числе послеоперационных осложнений.

Проведение ПХТ адриабластином с препаратами платины при селективном внутриартериальном введении лекарственных средств оправдано тем, что предоперационные курсы в операбельных случаях при III стадии заболевания длятся всего 4–6 дней. При этом основная концентрация препаратов создается в опухолевом очаге, который через 24 ч после окончания ПХТ удаляется и адьювантную ПХТ можно проводить в обычно принятом режиме с учетом чувствительности опухоли к химиопрепаратам.

В неоперабельных случаях, естественно, тактика должна быть иной – проводится 6–10 сеансов на курс в течение 3–5 дней. Затем, через 3–6 недель осуществляется еще 2–4 сеанса внутриартериальной ПХТ и, если опухоль через 3–4 недели становится операбельной, производится ее удаление.

Адьювантная химиотерапия является разновидностью системной и может быть моно- или полихимиотерапией. Она проводится в дополнение к локальному лечению опухоли, начинается в послеоперационном периоде, как правило, на 7–8 сутки и продолжается в виде нескольких курсов в течение 6 мес, иногда до 1–2 лет.

Проведение адьювантной химиотерапии обосновывается, в первую очередь, необходимостью воздействия на клинически не определяемые микрометастазы опухоли, наличие которых нельзя исключить после удаления первичного очага даже небольшого размера. При этом эффективность адьювантной химиотерапии обусловлена тем, что в малых метастазах имеется больший пул пролиферирующих клеток и лучшая васкуляризация при меньшей вероятности мутаций. Исходя из кинетики опухолевого роста (время удвоения клеток рака молочной железы в среднем равно 43 дням, колеблясь от 20 до 120 дней) и теории цитостатического опухолевого воздействия, адьювантная химиотерапия должна была бы приводить к клиническому излечению. Однако на практике, различные схемы ПХТ хотя и обладают явными позитивными клиническими эффектами (предупреждают развитие метастазов и

улучшают отдаленные результаты), приводят, в основном, лишь к удлинению периода без рецидивов и метастазов, отсрочке их появления, полностью не предотвращая их развитие.

Расхождение ожидаемых теоретических и практических результатов может быть связано с: 1) различиями в чувствительности первичной опухоли и метастатических очагов; 2) исходно сниженным иммунным статусом (цитостатики его еще больше угнетают, поэтому неумелое применение адъювантной ПХТ может ухудшить отдаленные результаты радикального лечения); 3) отсутствием учета патогенетической формы заболевания (показано, в частности, ухудшение 5-летней выживаемости при инволютивной и надпочечниковой формах на 13–16% [Семиглазов В.Ф., 1980]).

Избирая режим адъювантной химиотерапии, необходимо помнить, что восстановление иммунологических показателей после очередного курса ПХТ происходит через 2,5–3 мес; кроме того, опухолевый процесс, протекающий волнообразно, дает пики рецидивирования и метастазирования через 6 мес (первый “небольшой”), 9–12 мес (“наиболее существенный”), 18–19 мес (“менее выраженный”), 24–25 мес (еще “довольно заметный”), затем отмечаются менее существенные пики рецидивирования и метастазирования в 3 и 5 лет после радикального лечения. Логично, что именно на фоне этих пиков и целесообразно проводить очередные курсы адъювантной ПХТ.

Исходя из сказанного, режим ПХТ, при котором курсы проводятся каждые 2,5–3 мес, учитывает восстановление иммунных механизмов, волнообразность течения болезни и периоды метастазирования. При таком режиме значительно меньше страдает качество жизни больных, улучшаются результаты лечения, особенно, если оно проводится индивидуализированно и с учетом патогенетических форм заболевания. Для адъювантной терапии предпочтительны схемы по CMF или STF, по эффективности не уступающие более агрессивным.

Гормонотерапия является перспективным компонентом современного комплексного лечения рака молочной железы. Основными критериями для ее адекватного назначения являются: 1 – гормоночувствительность опухоли, оцениваемая определением рецепторов эстрогенов и прогестерона, или, в условиях дефицита реактивов, определением полового хроматина в опухолевых клетках; 2 – состояние гормонального гомеостаза организма по прямым и косвенным критериям – уровень гормонов в крови и моче, их соотношения, в частности, дискриминанта Бальбрука; состояние репродуктивной функции, возраст, наличие менопаузы; данные кольпоцитогаммы, являющиеся показателем суммарных итогов гормонального баланса в организме.

Интегрирующим показателем, свидетельствующим, с одной стороны, о преобладании того или иного гормонального профиля в организме, а с другой – о гормональной чувствительности опухоли, является патогенетический тип рака молочной железы – тиреоидный (на фоне гипо-, эу- или гипертиреоза), яичниковый, (свидетельствует о гиперэстрогенизации и большей чувствительности к гормонотерапии), надпочечниковый (требует нормализации стероидогенеза), инволютивный (свидетельствует о большей чувствительности к лучевой и антигормональной терапии).

Естественно, ориентировка на патогенетические формы не исключает уточняющих методов исследования, указанных выше. При нынешней финансовой ситуации в нашей стране, ориентир на патогенетические формы более доступен и значительно уменьшает возможность ошибок при назначении химио-, гормоно- и лучевой терапии.

При **тиреоидной форме**, протекающей с гипотиреозом или эутиреозом во время химио- или лучевой терапии назначают препараты тироксина, в частности, тиреоидина по 0,1–0,2 г 3 раза в сутки, преднизолон 20 мг/сут, отвары мочегонных и желчегонных трав, гепатотропные средства. При гиперфункции щитовидной железы следует также назначать тиреоидин, но в меньших дозах – 0,05 г/сут, поскольку во время ПХТ и лучевой терапии увеличивается нагрузка на щитовидную железу и происходит снижение ее функции. По показаниям назначается андрогенотерапия (тестенат, пролотестон), но не овариэктомия, поскольку у женщин до 40 лет эта операция практически не эффективна.

При **надпочечниковой форме** ПХТ и лучевую терапию проводят на фоне приема преднизолона 15–30 мг/сут и андрогенов (тестенат, пролотестон) в расчете на подавление функции гипофиза. Регуляция стероидогенеза с блокированием образования эстрогенов осуществляется препаратами, ингибирующими ароматазу (аминоглутетимид, мамомит, оримитен, фадрозол, анастрозол, экзестан и др.)

При **яичниковой форме** акцент делается на андрогенотерапию, проводящуюся даже после овариэктомии в течение не менее 6 месяцев. Во время ПХТ и лучевой терапии добавляется прием преднизолона и тироксина. Препараты группы тамоксифена (фарестон) у менструирующих пациенток не рекомендуются, поскольку могут произойти существенные нарушения в гипофизарно-овариальной системе и усугубление имеющихся гормональных сдвигов.

Инволютивная форма с сохраняющимся влиянием эстрогенов предполагает необходимость приема фарестона (торемифен), являющегося антиэстрогеновым препаратом, производным тамоксифена. Последний менее предпочтителен, поскольку, в отличие от фарестона, обладает канцерогенным и гепатотоксическим эффектами. В настоящее время продолжается синтез новых производных тамоксифена (дролоксифен, ралоксифен, идоксифен и т.д.)

Следует отметить, что в последние годы число новых препаратов для химио- и гормонотерапии значительно увеличивается. Наряду с уже хорошо апробированными (циклофосфамид, холотексан, метотрексат, адриабластин, доксарубицин, фарморубицин, навельбин, винбластин, винкристин и другие растительные алкалоиды, цисплатина, платидиам) при лечении рака молочной железы себя оправдывают таксоиды (наклитаксел–таксол, доцетаксел–такотер), действующие на системы микротрубочек, ингибиторы топоизомеразы I (топотекан), прогестин мегестрол ацетат и аналог гонадотропин-рилизинг гормона гозерелин (золадекс). В отношении последнего следует учитывать, что в начале лечения (первая неделя) происходит подъем уровня эстрогенов, что предполагает необходимость параллельного приема антиэстрогенов (фарестон).

При лечении рака молочной железы IV стадии необходимо помнить, что препараты в той или иной степени обладают органотропностью. Поэтому, при метастазах в легкие используют преимущественно препараты платины (платидиам, карбоплатин, цисплатин, цисплатил), тиофосфамид, 17-оксипрогестерон капронат (ОПК), мегестрол ацетат; при метастазах в кости – адриабластин, 17-ОПК, бонефос, парлодел (кирим, бромокриптин и др.); при

метастазах в печень – циклофосфамид (per os), 5-фторурацил (per os), таксотер, торемифен (фарестон), селективно внутриартериально – платидиам, адриабластин.

Большую роль при проведении химиотерапии играет т.н. **сопровождающая терапия**, уменьшающая побочные эффекты – кардиоксан, навобан, лейкомакс, граноцит, бластолен, Т-активин, эсберитокс, различные сорбенты (энтеросорбенты), эрбисол и другая симптоматическая терапия.

Особый интерес составляет начинающаяся развиваться энзимотерапия с использованием вобэнзима, вобэмугоса и др. Но использование этих препаратов следует сочетать с химио- или лучевой терапией, поскольку протеолитические ферменты ослабляют связи между опухолевыми клетками, и может происходить их отрыв в сосудистое русло.

При проведении терапии в соответствии с вышеприведенными принципами с учетом патогенетических форм заболевания 5-летняя выживаемость в нашей клинике составила:

- после органосохраняющих операций – T1N0M0 – 100%, T2N0M0 – 96,5%, T2N1M0 – 82,1%, T3N0-1M0 – 70,6%;
- после мастэктомий, выполненных при локализациях преимущественно во внутренних квадрантах и при небольших размерах молочных желез – T1N0M0 – 97,5%, T2N0M0 – 96,1%, T2N1M0 – 84,5%, T3N0-1M0 – 76,3%.

Таким образом, современная комплексная терапия рака молочной железы – это многокомпонентное лечение, предполагающее строго индивидуальный подбор препаратов для достижения оптимальных результатов. Наиболее хороших результатов можно достичь, ориентируясь на патогенетические формы заболевания при сочетании хирургического, лучевого, химио- и гормонального лечения, адекватной сопровождающей терапии.

Рекомендуемая литература

1. Діагностика і лікування раку молочної залози: Методичні рекомендації/Тарутінов В.І., Скляр С.Ю., Досенко І.В. та ін.– Київ, 1993.– 15 с.
2. Огнерубов Н.А., Летагин В.П.. Рак молочной железы: неадьювантная химиолучевая терапия.– Воронеж: ИНФА, 1996.– 110 с.
3. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия.- Москва: Медицина, 1993.– 219 с.
4. Семиглазов В.Ф. Минимальный рак молочной железы.– Ленинград: Медицина, 1992.– 276 с.
5. Семиглазов В.Ф. Разработка новых подходов к лечению рака молочной железы//Вопросы онкологии.– 1997.– Т.43, №1.– С. 22–26.
6. Сидоренко Л.Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы.– Ленинград: Медицина, 1991.– 265 с.
7. Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей.– Материалы конф. 9–10 дек. 1997 г.– Москва.– 72 с.
8. Трапезников Н.Н., Летагин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочной железы.– Москва: Медицина, 1989.– 175 с.
9. Dodd G.D. Radiation detection and diagnosis of breast cancer//Cancer.– 1981.– V. 47, N7.– P. 1766–1769.
10. V.T.De Vita, Jr., S.Hellman//Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5th Edition.– USA.– 1996.– 3125 p.

Поступила 27 февраля 1998 г.