

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гафур-Ахунув М.А., Юсупова Д.Б., Гафур-Ахунова К.М.

СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ БИРЛАМЧИ ТАРҚАЛГАН ТУРЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

Гафур-Ахунув М.А., Юсупова Д.Б., Гафур-Ахунова К.М.

A MODERN VIEW OF THE TREATMENT OF PRIMARY DISSEMINATED BREAST CANCER

Gafur-Akhunov M.A., Yusupova D.B., Gafur-Akhunova K.M.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкентский областной филиал РС-НПМЦОиР

Мақолада бирламчи-тарқалган сут беши саратонида даволашга замонавий ёндошув баён қилинган. Келтирилган статистик маълумотларга кўра, дунёнинг турли давлатларида ўртача 10% миқдорда сут беши саратонининг бирламчи – тарқалган тури аниқланади (IV босқичда). Аксарият холатларда бу Т3-4N1-3M1 босқичда ва регионар лимфатик тугунларда метастазлар аниқланган беморлардир. Бирламчи – тарқалган сут беши саратонида аксарият холатларда метастазлар суякларда, ўпкада, жигарда ва бир неча аъзоларни зарарланиши билан кечади. Ҳозирги кунга қадар даволаш стандартлари ишлаб чиқилмаган ҳамда бу йўналишда даволаш тактикасини аниқлашда ҳар ҳил фикрлар билдирилади. Мақолада Халқаро кўлаб марказлараро илмий текшириш – тадқиқотлар натижалари ва клиник таклифлар сут беши саратонини бирламчи – тарқалган турида қандай бўлиши ва уларни натижалари келтирилган, бунда катта эътибор ўсмани биологик табиатида қаратилган.

Калит сўзлар: сут беши саратонини бирламчи – тарқалган тури, суяклар, ўпкага, жигарга метастазлар, умумий яшовчанлик, прогрессиясиз ўтган давр, радикал мастэктомия, сут беши резекцияси, кимётерапия, гормонотерапия.

The article deals with the treatment of primary disseminated breast cancer. Statistics are presented that in various countries around 10% of patients treat stage IV disease. In most cases, these are patients with T3-4 and multiple metastases in the lymph nodes. Metastases are most often detected in bones, lungs, and liver, and several organs are also affected. Standards have not yet been developed and therefore there are disagreements regarding the tactics of treating patients in this category. The article presents data from multicenter scientific research and clinical recommendations for the treatment of patients with primary disseminated breast cancer, taking into account the biological characteristics of the tumor.

Key words: primary disseminated breast cancer, bone metastases, lung metastases, liver metastases, general survival, time without progression, radical mastectomy, chemotherapy, breast resection, hormone therapy.

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее распространённым формам злокачественных новообразований в мире. Если в мире (по данным ВОЗ, 2018) ежегодно регистрируется 18 млн новых случаев различных форм злокачественных новообразований, то 2,03 млн (11,3%) – это случаи РМЖ. К сожалению, число больных с этим заболеванием увеличивается с каждым годом, и по прогнозам ВОЗ к 2030 году число ежегодно регистрируемых больных может увеличиться до 2,5 млн. И это происходит, несмотря на то, что во многих странах мира широко проводятся скрининговые исследования [5].

Пятилетняя выживаемость больных раком молочной железы зависит от стадии. При I стадии этот показатель составляет 84-100%, II стадии – 65-80%, III стадии – 45-50%, IV стадии – 15-20% (ESMO, 2009) [3].

У 9% пациенток, страдающих РМЖ, уже на ранней стадии (опухоль 0,5 см) выявляются отдаленные метастазы. Метастазирование происходит еще до клинического проявления опухоли и определяется скоростью ее роста [10]. В России в 2015 году РМЖ занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин (20,9%). В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин

наибольший удельный вес также принадлежит РМЖ (16,7%).

По данным В.М. Мерабишвили, у значительного числа больных в России (11,5%) РМЖ выявляется на IV стадии.

На основании полученных отчетов установлено, что в динамике отмечается рост заболеваемости больных РМЖ в Узбекистане. Если в 2009 году были зарегистрированы 2105 больных РМЖ, то в 2018 году их число увеличилось до 2932. За 10 лет выявлены 20809 первичных больных РМЖ. К 2018 году на диспансерном учете состояли 18598 больных РМЖ. В 2009 году IV стадия диагностирована у 9% больных, в 2018 году этот показатель составил 11%. Изучение 5-летней выживаемости в динамике показало, что в 2009 году она составила 46%, в 2018 г. – 45%. За 10 лет показатель 5-летней выживаемости не повысился.

По разным источникам, около 11% больных на момент установления диагноза имеют метастатическую болезнь. Медиана выживаемости больных с метастатическим процессом составляет около 20 месяцев (от 18 до 24 месяцев) [12]. По данным многих авторов, местно-распространённый рак является основной причиной ранней диссеминации опухоли-

вого процесса. Прогрессирование опухолевого процесса в 30% случаев наблюдается при N0 процессе, а при наличии N1 – в 70% случаев. При наличии микрометастазов они реализуются в среднем на 19-21 месяц быстрее, чем при раннем раке молочной железы – в среднем через 37-42 месяца. В отличие от узловой формы при отечно-инфильтративной форме наблюдается ранняя диссеминация опухоли. При этом отмечается диффузное распространение опухоли по тканям молочной железы и раннее метастазирование, неблагоприятный исход заболевания [28].

Существенное влияние на первичную генерализацию опухоли оказывает количество метастазов в регионарных лимфатических узлах.

10-летняя безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы с отсутствием метастазов в лимфоузлах составляет 55%, с поражением 1-3 узлов – 40%, с поражением 4-10 узлов – 20%, с поражением более 10 узлов – 8%.

При планировании лечения больных этой категории преимущество отдается системной терапии, и на момент установления диагноза больным удалять первичную опухоль обычно рекомендуется, но в некоторых случаях (распад, кровотечение) выполняются санационные операции. Операции на первичном очаге направлены на ликвидацию осложнений или их предупреждение [7,16].

В последние годы было показано, что оперативное вмешательство на первичном очаге при первично-диссеминированном (ПДРМЖ) достоверно увеличивают общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [17,18,22].

Несколько десятилетий назад диагноз диссеминированного РМЖ был практически приговором, средняя продолжительность жизни не превышала 15 месяцев, более 3-х лет удавалось прожить 15% больным, а более 5 лет – лишь 10%. Теперь средняя продолжительность жизни больных ПДРМЖ составляет 51 месяц, а 3- и 5-летняя общая выживаемость при некоторых формах (метастазирование в кости, мягкие ткани) достигает соответственно 61 и 40% [24,27].

Изучение влияния операций на первичном очаге на выживаемость у больных с ПДРМЖ показал, что медиана общей выживаемости пациентов с резекцией молочной железы и лимфодиссекцией (n=29) равна 76 месяцам, с мастэктомией и лимфодиссекцией (n=62) – 42 месяцам. Медиана ВБП – соответственно 43 и 26 месяцев (p=0,353). По некоторым данным, объём операции на первичном очаге не влияет на показатели выживаемости [19,20].

Е.В. Черновой [12] на основании результатов многофакторного анализа были определены наиболее значимые критерии, влияющие на прогноз и продолжительность жизни. По мнению автора, оптимальным можно считать удаление первичной опухоли у больных ПДРМЖ с исходным статусом по ECOG 0-1:

- с неосложненным РМЖ: размеры первичного очага 2-5 см: РЭ (+) и и/или РП (+) 6 с метастатическим поражением только одного органа: с 1-3 отдалёнными метастазами суммарно; получивших на первом этапе системное противоопухолевое лечение;

достигших объективного эффекта (ПР+ЧР) на фоне I линии химиотерапии. Удаление первичной опухоли на пике комбинированного и комплексного лечения у больных ПДРМЖ имеет практическую значимость, увеличивает продолжительность жизни у определённых категорий пациенток.

Удаление первичной опухоли при поражении одного органа достоверно увеличивает ОВ и ВБП. Медиана ОВ оперированных и не оперированных равна соответственно 85 и 38 месяцам (p=0,026), ВБП – 61 и 11 месяцам (p=0,009). При поражении двух и более органов статистических различий в ОВ и ВБП в зависимости от операции не выявлено.

Удаление первичной опухоли целесообразно выполнять после системного лечения: медиана ОВ у больных ПДРМЖ, оперированных на первом этапе лечения, равна 34 месяцам, после системной терапии – 82 месяцам, медиана ВБП достигла соответственно 26 и 76 месяцев [21,22].

Больных после неoadъювантной химиотерапии и лучевой терапии с хорошим клиническим эффектом (ПР+ЧР) после I линии химиотерапии ОВ и ВБП значительно больше, чем без клинического эффекта.

Хирургическое лечение больных ПДРМЖ с метастазами в кости коррелирует с увеличением ВБП, с метастазами в печень – с увеличением ОВ в сравнении с не оперированными пациентами.

По данным И.С. Давиденко [2], для повышения эффективности лечения раннего метастатического рака молочной железы необходимо учитывать медико-биологические особенности опухолевого процесса, что позволит своевременно обосновать целесообразность применения таргетной терапии в комплексном лечении.

В алгоритм комплексного лечения больных раком молочной железы T1N1-3M1 целесообразно включать при высоких показателях HER2/или 1+, 2+, 3+ и VEGF в неoadъювантном и адъювантном режиме полихимиотерапии (TAD,FAC) в сочетании с герцептином, авастинном [2].

Метастазы в кожу более чувствительны к химиотерапии по схеме TAD, а в кости по схеме FAC.

По некоторым данным [5], при запущенном раке молочной железы химиотерапия и гормонотерапия являются основными методами лечения, позволяющими значительно продлить жизнь больной и улучшить ее качество. У 10-25% женщин с диссеминированным раком молочной железы возможно достижение полной регрессии опухоли с длительным безрецидивным периодом. Наиболее эффективной схемой лечения I линии являются антрациклины или таксаны. При гиперэкспрессии HER2/neu назначение герцептина повышает эффективность лечения на 42-60%.

По данным Р.В. Орловой [8], лечение больных диссеминированным раком молочной железы представляет собой одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии.

Средняя продолжительность жизни больных с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает 3-х лет. При этом более 5 лет живут 25-30%, более 10 лет – 10% больных. Медиана выжива-

емости больных, получивших современное лечение при ПДРМЖ, на 3-4 месяца больше, чем нелеченых больных.

Концепция неизлечимости диссеминированного рака молочной железы определяется выбором методов лечения, основной целью которого является максимальное продление жизни и облегчение симптомов заболевания. В связи с этим лечение должно быть этапным, рациональным, последовательным, адекватным, перспективным, своевременным и комплексным.

Основным принципом лечения ПДРМЖ является системный подход, то есть проведение изначально химиотерапии, но нельзя забывать и о локальном подходе к лечению (лучевая терапия, циторедуктивное хирургическое лечение), который улучшит качество жизни больной и увеличить её продолжительность [2,4].

Во многих публикациях доказана целесообразность хирургического лечения у определенной части больных метастатическим РМЖ. Более 25% пациенток после такой терапии живут 15 лет и более. Однако сегодня нет четкого представления о значимости циторедуктивных операций при диссеминированном РМЖ.

Существует несколько патофизиологических обоснований целесообразности удаления первичной опухоли при ПРРМЖ. Одно из них базируется на наблюдениях об обратной корреляции выживаемости и количества метастазов, а также пораженных органов и систем. Известны результаты целенаправленных иммунологических исследований об активации иммунной системы и улучшении соматического статуса после удаления первичной опухоли. Установлено, что некоторые опухоли, в том числе РМЖ, способны индуцировать иммуносупрессию и за счет секреции цитокинов ускорять прогрессирование болезни. Выявлена прямая корреляция между степенью иммуносупрессии и количеством циркулирующих микрометастазов опухоли [13,14].

В 2015 году R. Badwe и соавт. опубликовали результаты исследования NCT00193778, проведенного в Мумбае в 2005-2013 гг., в которое были включены 350 пациенток с ПРРМЖ. В группе up-front выполнялось оперативное лечение, за исключением случаев, когда опухоль была нерезектабельна. Таким пациенткам на I этапе проводили 6-8 циклов химиотерапии, при регрессе опухоли больную включали в исследование.

При среднем периоде наблюдения 23 месяца достоверных различий в показателях выживаемости в группах не получено: средняя продолжительность жизни составила 19,2 месяца в группе оперированных больных и 20,5 месяца – в контрольной группе (p=0,79).

Авторы не рекомендуют удаление первичной опухоли при ПРРМЖ в качестве рутинной практики, в том числе у больных, ответивших на проведенную front-line химиотерапию. Однако следует отметить, что продолжительность наблюдения за пациентками недостаточна для окончательных выводов.

Второе рандомизированное исследование, в которое включены 274 больных ПРРМЖ, проведено в Турции как многоцентровое в 2007-2013 гг. Результаты были представлены в 2016 г. на ASCO. В этом исследо-

вании после оперативного лечения зарегистрировано статистически достоверное увеличение медианы выживаемости с 37 до 46 месяцев (p=0,01).

Наиболее значимые улучшения показателей выживаемости после операции наблюдались у больных с РЭ+ и/или РП+, HER-2/neu – статусом опухоли, а также при метастатическом поражении только опорно-двигательного аппарата [1]. Значимыми оказались биологические характеристики опухоли, число отдаленных метастазов и «чистота» краев резекции.

После удаления первичной опухоли относительный риск смерти снижался на 39%, 3-летняя выживаемость – 35% у пациенток после хирургического лечения с «чистыми» краями резекции, 26% – в группе с признаками опухолевого роста в краях резекции и 17,3% – среди не оперированных больных (p=0,0001).

Было отмечено, что даже при изолированном поражении костей и наличии менее 3-х метастатических очагов оперативное вмешательство уменьшает продолжительность жизни, а также способствует дальнейшему развитию отдаленных метастазов (медиана продолжительности жизни 11,3 мес. у оперированных и 19,8 мес. у не оперированных (ОР 1,42; 95% ДИ 1,08-1,85; p=0,012)).

Отмечено также, что общая выживаемость на 34% была выше в 1-й группе (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49-0,88, p=0,005).

За 5-летний период наблюдения результаты существенно отличались и составили соответственно 41,6% у оперированных и 24,4% у не оперированных пациенток (медианы общей продолжительности жизни – соответственно 46 и 37 мес.) [25,26].

При анализе результатов выявлено значительное увеличение общей выживаемости в группе хирургического лечения при положительных РЭ, РП (ОР 0,64, 0,46–0,91, p=0,01), отрицательном HER2 (95% ДИ 0,38–0,86; p=0,006), единичных метастазах в костях (ОР 0,47, 95% ДИ 0,23–0,98; p=0,04), а также у больных моложе 55 лет. По мнению авторов, именно такие пациентки являются наилучшими кандидатами для удаления первичной опухоли.

Все больные были разделены на группы в зависимости от лечения: гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение и сочетание нескольких методов.

Медиана продолжительности жизни пациенток, которым было выполнено удаление первичной опухоли, составила 25 месяца, а у 105 (67%) не оперированных больных – 13 месяцев (logrank p=0,06). Медиана времени жизни у 37 женщин, получивших только химиотерапию, составила 21 месяц, у 14 больных, которые получали химиотерапию и лучевую терапию, – 40 месяцев, у 33 пациенток после химиотерапии и хирургического лечения – 22 месяца.

Еще W. Halsted (1905) предположил, что РМЖ – локальная болезнь. Опухолевые клетки, отделяясь от первичного очага, дают начало отдаленным метастазам, что доказывает необходимость его удаления. В.Н. Лу, N.P. Nguyen (1998), проанализировав 14 научных работ, посвященных этой проблеме, сообщили, что медиана общей продолжительности жизни увеличи-

вается с 12,6-28,3 месяцев среди пациенток, не получивших хирургического лечения, до 25-42 месяцев у больных, у которых первичный очаг был удален.

В России в 2011 году рак молочной железы IV стадии впервые в жизни выявлен у 9,1% больных. Основной задачей лечения этих пациенток является продление жизни и улучшение ее качества. Приоритет при планировании специальной терапии у больных РМЖ IV стадии принадлежит системному лечению, которое может быть дополнено локальными методами. На момент постановки диагноза удалять первичную опухоль обычно не рекомендуется. Тем не менее, в некоторых случаях выполняются санационные операции. Показаниями к удалению первичного очага являются борьба с местными осложнениями (распад опухоли, кровотечение) и локальный контроль первичной опухоли. Показано, что наряду с системным специальным лечением удаление первичной опухоли достоверно увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. И только в двух исследованиях отмечено, что операция достоверно не увеличивает выживаемость больных [12,14].

Медиана ОВ больных, которым выполнено удаление первичного очага, с РЭ(+) (n=41) в опухоли равна 67 месяцам, с РЭ(-) (n=40) – 50 месяцам. (p=0,0491). Медиана ВБП у них достигала соответственно 40 и 26 месяцев (p=0,0517). Таким образом, опухоли могут быть не только источником отдаленных метастазов, но и результатом самообсеменения. Необходимо провести хорошо спланированное проспективное исследование, чтобы пересмотреть мнение о целесообразности удаления первичной опухоли в комплексном лечении больных ПДРМЖ [23].

Гематогенное метастазирование рака молочной железы характеризуется многообразием поражения отдаленных органов и тканей: легких (6,3-31,8%), печени (35-40%), костей (5,2-27,6%), реже яичников, кожи. Лечение больных метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) представляет собой одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии [9,11].

В середине прошлого века считалось, что удаление первичного очага у больных раком молочной железы IV стадии нецелесообразно, так как это не оказывает существенного влияния на общую выживаемость, а, напротив, может стимулировать дальнейший рост метастазов.

Было проведено исследование, доказавшее, что удаление первичной опухоли значительно увеличивает общую выживаемость (5-летняя выживаемость составила 18% против 7% в группе пациенток, у которых хирургическое вмешательство не проводилось) (p<0,001).

Другое исследование включало 9734 больных МРМЖ, наблюдавшихся с 1988 по 2003 г. У пациенток, которым выполнялось хирургическое удаление первичного очага (47%), медиана выживаемости оказалась значительно лучше и составила 36 месяцев по сравнению с 21 месяцем у больных без хирургического лечения (p<0,001) [18,19].

Изучалась общая выживаемость, преимущества хирургического удаления первичного очага и состояние краев резекции. Пятилетняя выживаемость

у группы женщин, подвергнутых хирургическому вмешательству, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции составила 27%, при их наличии – 16%, у женщин с неизвестным статусом краев резекции – 12%, у не оперированных пациенток – 12% (p=0,0002) [2,28].

По мнению Н.А. Климова [7], имеется возможность хирургического лечения метастатического рака молочной железы. При выполнении паллиативной операции на первичном очаге у больных ПДРМЖ 3-летняя выживаемость повышается на 24%, 5-летняя выживаемость на 31%.

У больных, подвергнутых операции на первичном очаге при ПДРМЖ, прогностическими факторами являются количество отдаленных метастазов, их локализация, экспрессия РЭ/РП, HER2/неу, молекулярный тип опухоли, ответ на предоперационную системную терапию (полный/частичный регресс), вид системного лечения, «чистота» краев резекции при выполнении мастэктомии. Наибольший эффект получен при метастазах в мягкие ткани и кости, РЭ/РП «+», отсутствии экспрессии HER2/неу, хорошим ответом на предоперационное лечение и «чистыми» краями резекции.

Операции на отдаленных метастазах в кости целесообразны только при одиночном костном очаге и возможности его радикального удаления и абляции. У этих больных выживаемость на 23 месяца больше, чем у лиц контрольной группы. Основным критерием отбора больных для лечения являются «чистые» края резекции при удалении первичной опухоли, положительные рецепторы (РЭ/РП+), люминальный тип А и использование новых схем системной терапии, которые увеличивают медиану выживаемости до 46 месяцев против 19 месяцев при использовании только системной терапии. При остеометастатическом РМЖ целесообразно выполнение мастэктомии и метастазэктомии (факторы: репродуктивный возраст, хороший ответ на лечение, одиночный метастаз, люминальный подтип А) [6,20].

Выполнение хирургического лечения на метастазах в легких увеличивает ОВ и ВБП на 23 месяца по сравнению с контролем. Автор утверждает, что удаление первичной опухоли целесообразно после проведенной предоперационной системной терапии.

Лечение метастазов опухоли в кости должно проводиться (операции) только при одиночных поражениях или при наличии осложнения (в позвоночнике, патологических переломах трубчатых костей).

Е.А. Ивановой [6] изучена клиничко-биологическая характеристика рецидивно-диссеминированного РМЖ. В исследование включены 739 больных, имевших рецидив и диссеминации опухоли после лечения первичной опухоли T0-4N0-2M0. При этом иммуногистохимическое исследование проведено 189 больным. Больные разделены на 4 группы. У больных с тройным негативным типом чаще, чем у больных с люминальным А типом встречалось поражение легких (33,3±7,3% и 17,2±5,0%), а в группе с амплифицирующим типом достоверно реже отмечалось поражение кожи (0 и 20±6,81%), а также периферических лимфоузлов (10,3±9,0 и 28,6±7,6%).

Местный рецидив при люминальном В типе выявлялся чаще, чем при люминальном А типе ($45,8 \pm 6,5$ и $25,8 \pm 5,2\%$).

При первичной диагностике РМЖ диссеминация обнаруживается у 6% пациенток, а среди оперированных по поводу ранних стадий РМЖ – у 30-50%. Эффективность лекарственного лечения составляет – 15%. По данным А.М. Гарина (1999), до настоящего времени нет общепринятых стандартов лечения этой патологии.

79,5% больных, имевших положительные результаты РЭ и РП, переживали 3-летний период, 63,6% – 5-летний период, в 34,1% – 10-летний период. При отрицательных значениях 25 и 10% больных не переживали 10- и 15-летний период. При положительных рецепторах РЭ/РП+ показатель ВБП был самым длительным – $96,6 \pm 15,2$ месяца, при отрицательном рецепторном статусе – $38,4 \pm 6,7$ месяца.

ОВ и ВБП были значительно снижены у HER2/neu положительных по сравнению с HER2/new отрицательными пациентками.

При ПДРМЖ высокий уровень HER2/neu сочетался с высокой степенью злокачественности.

Частота и сроки диссеминации опухолевого процесса у больных РМЖ коррелирует с размерами первичной опухоли и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также степенью выраженности клинического эффекта предоперационной химиотерапии. Количество курсов химиотерапии должны быть не менее 4-х.

Н.Ю. Добровольской [4] изучена эффективность лекарственной и лучевой терапии в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы.

При метастазах в печени оптимальным режимом химиотерапии является комбинация доксорубицина+таксотера. Эффект отмечается у 73,9% больных (полный у 39,1%).

При проведении индуцированной химиотерапии только у HER2-отрицательных пациенток была достигнута III и IV степени лекарственного патоморфоза.

При метастатическом плеврите эффективным препаратом оказался вепезид, эффект получен у 91,7% больных (полный у 42,8%), длительность ремиссии составила $9,6 \pm 2,0$ месяца, при частичном эффекте – $4,8 \pm 0,65$ месяца. При геморрагическом плеврите эффективность оказалась ниже – 84,6%, чем при серозном – 95% [4,8].

При лечении метастазов в печень РМЖ предлагается использовать в качестве I линии комбинации доксорубицина и таксотера, фарморубицина, вепезида и циклофосфана, а также комбинации навельбина и доксорубицина. При метастатическом плеврите рекомендуется 60 мг/м^2 вепезида внутривенно.

При литических метастазах в костях, осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показана бисфосфонатотерапия.

Гормонотерапия показана при всех формах ПДРМЖ, особенно при люминальном А и В типах. Гормонотерапия назначается после химиотерапии длительно.

Одновременное назначение гормоно- и химиотерапии не рекомендуется.

При сохранении функции яичников рекомендуется выключение их функции, в этих случаях показаны оварэктомия + гормонотерапия, (тамоксифен 20 мг/сут) или препараты ингибиторов ароматазы (летразол 2,5 мг/сут или анастразол 1 мг/сут, препараты Са+вит. Д).

При менопаузе рекомендуются ингибиторы ароматазы, фульвестран 500 мг 1 раз в месяц или тамоксифен 20 мг/сут. Гормонотерапию при ПДРМЖ проводят до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности. Прогрессирование опухоли после 3-й линии гормонотерапии говорит об отсутствии эффекта, в этих случаях необходимо переходить к химиотерапии.

Химиотерапия показана следующим категориям больных: тройной негативный РМЖ (РЭ (-), РП (-), HER2+ РМЖ; люминальный тип РМЖ, резистентный к гормонотерапии. Стандарта химиотерапии при ПДРМЖ нет. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больной. Химиотерапию с использованием одной и той же комбинации можно продолжать до прогрессирования болезни. Длительность стабилизации надо расценивать как положительный эффект лечения и не считать основанием для прекращения или смены терапии. Не существует стандартов в назначении 2-й линии химиотерапии. Продолжение химиотерапии обсуждается с больными при удовлетворительном состоянии.

Некоторые авторы при ПДРМЖ рекомендуют применение монотерапии доксорубицина или ингибиторов микротрубочек (паклитаксел, доцетаксел, эрибулин, иксабенилин) или антиметаболиты (гемзар, капецитабин), как 1-й линии химиотерапии [12,15].

Кроме того, рекомендуется комбинированные режимы по схеме CAF,FAC,FEC, AC,EC, APtx, CMF, DtxCap, CapVub, CDtx.

При HER2+ рекомендуется трастузумаб + химиотерапия (часто с TCH, TPtx, TDtx, TVub) 1-й, 8-й и 15-й дни + бевизицидум 10 мг/кг 1-й и 15-й дни внутривенно.

В данных клинических рекомендациях мало внимания уделяется хирургическому лечению первичного очага и метастатических пораженных органов [15].

В клинических рекомендациях под редакцией В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой [15] указано, что при ПДРМЖ используется лечебная химиотерапия. При метастазах в кости применяются антрациклины в сочетании с ингибиторами ароматазы и бисфосфонаты. Возможно локальное облучение пораженных костей скелета с циторедуктивной и анальгезирующей целью. При метастатическом поражении висцеральных органов используются антрациклины, таксаны для 2-й линии – комбинации, включающие винорельбин, цисплатин, митомицин, капецитабин, гемцитабин. При специфических плевритах – внутривенное введение тиофосфамида, фторурацила, блеомицина. Показана высокая эффективность трастузумаба при HER2/neu+опухолях. В последние годы в лечении метастатического РМЖ широко используются антиангиогенные препараты в комбинации с химиотерапией. Как показали результа-

ты рандомизированного исследования, проведенного у 722 больных, применение паклитаксела и безацизумаба в лечении ПДРМЖ, в отличие от монотерапии, только паклитакселом увеличивает общую эффективность (соответственно 36,9 и 21,2%), увеличивает медианы времени до прогрессирования (соответственно 11,8 и 5,9 мес.). Авторы рекомендуют сочетание двух препаратов в 1-й линии лечения метастатического РМЖ.

При ПДРМЖ основным методом лечения является химио- и гормонотерапия, а также лучевая терапия. Цель – достижение частичной ремиссии или стабилизации процесса, уменьшения симптомов заболевания. Химиотерапию можно проводить как одним препаратом, так и комбинацией нескольких препаратов. При литических метастазах в кости используются бисфосфонаты для уменьшения числа осложнений (болевого синдрома, патологические переломы).

По данным Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой [9], основным методом лечения ПДРМЖ является лекарственная терапия. Лечение паллиативное, направлено на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности. Лекарственная терапия должна проводиться в оптимальных (рекомендованных) дозах и режимах. Схемы химиотерапии должны быть четко обоснованы, а смена режима проводится при высокой токсичности и неэффективности использованных препаратов. Частая смена схемы лечения приводит к быстрому исчерпанию возможных вариантов лечения и в конечном итоге негативно сказывается на исходе лечения. Выбор варианта лекарственного лечения осуществляется с учётом биологических маркеров, особенностей клинико-морфологической картины и анатомических данных.

При ПДРМЖ химиотерапия показана следующим категориям больных: базальноподобный/трижды негативный РМЖ, HER2+ (не люминальный) РМЖ, люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного. При ПДРМЖ используются все варианты химиотерапии в монорежиме, а также в комбинации антрациклины, таксаны, антиметаболиты, комбинированные режимы (CAF, FAC, FEC, AC, EC, APtx, ADtx, CMF, DtxCap, CapVub, CPTx, CDtx, TCH, TPtx, TDtx, PtxBuc).

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что в последние десятилетия получены обнадеживающие результаты лечения больных ПДРМЖ. Полученные результаты говорят об улучшении показателей общей выживаемости, увеличении времени без прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни.

Литература

1. Важенина А.А. Динамика молекулярно-генетических преобразований метастатического рака молочной железы до и в процессе лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – С. 9-10.
2. Давиденко И.С. Лечение раннего метастатического рака молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Барнаул, 2010. – С. 84.
3. Давыдов М.И. Онкология: Клиническая рекомендация. – М., 2015. – С. 308-336.
4. Добровольская Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местно-распространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017. – С. 45.
5. Загрекова Е.И., Мещеряков А.А. Лекарственное лечение рака молочной железы. Рак молочной железы // Мед. обозрение. – 2019. – №2/1. – С. 51.
6. Иванова Е.А. Клинико-биологическая характеристика рецидивно-диссеминированного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 2013. – 22 с.
7. Климов Н.А. Возможности хирургического лечения метастатического рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2015. – С. 5-6.
8. Орлова Р.В. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. – СПб, 2013. – С. 23-24.
9. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практ. медицина, 2017. – С. 241-257.
10. Фрай И.В. Эффективность интенсифицированных режимов химиотерапии местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 29 с.
11. Фрай И.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Интенсифицированная неоадьювантная химиотерапия в плотном режиме с использованием комбинаций паклитаксел с гемидитабином и доцетаксела с доксорубицином при местно-распространенном раке молочной железы // Опухоли женской репродукт. системы. – 2012. – №А3. – С. 28-37.
12. Чернова Е.В. Прогностическое значение резекции и мастэктомии в комплексном лечении больных первично-диссеминированном раке молочной железы: Автореф. дис. ... канд. наук. – М., 2014. – 24 с.
13. Чернова Е.В., Хайленко В.А., Артамонова Е.В. и др. Результаты удаления первично-диссеминированным раком молочной железы с метастазами в кости // Материалы 7-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – С. 296-297.
14. Чернова Е.В., Хайленко В.А., Артамонова Е.В. и др. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы // Рос. онкол. журн. – 2013. – №2. – С. 27-30.
15. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: Клиническая рекомендация. – 2-е изд., испр. и доп. – 2009. – С. 362-416.
16. Andre F, Slimane K, Bachelot T et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, №16. – P. 3302-3308.
17. Baum M, Demicheni R, Hrushesky W et al. Does surgery unfavourably perturb the «natural history» of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? // Europ. J. Cancer. – 2005. – Vol. 41. – P. 508-515.
18. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G. et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247, №5. – P. 732-738
19. Coffey J.C., Wang J. H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure. Therapy at a cost // Lancet Oncol. – 2003. – Vol. 4. – P. 760-768.
20. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, №12. – P. 3345-3351
21. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D. et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, №8. – P. 2187-2194.
22. Le Scodan R., Stevens D., Brian E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, №9. – P. 137-138.
23. Ly B.H., Vlastos G., Rapti E. et al. Localregional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients // Tumori. – 2010. – Vol. 96, №6. – P. 947-954.
24. Nguyen D.H., Truong P.T., Alexander C. et al. Can locoregional

al treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 84, №1. – P. 39-45.

25. Olson J.A., Marcom P.K. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247, №5. – P. 739-740.

26. Rapiti E., Verkooyen H.M., Vlastos G. et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24, №18. – P. 2743-2749.

27. Ruitkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis // Europ. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35, №11. – P. 1146-1151.

28. Shien T., Kinoshita T., Shimizu C. et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer // Oncol. Rep. – 2009. – Vol. 21, №3. – P. 827-832.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гафур-Ахунов М.А., Юсупова Д.Б.,

Гафур-Ахунова К.М.

Описаны методы лечения первично-диссеминированного рака молочной железы. Приведены данные статистики о том, что в разных странах мира около 10% больных обращаются с IV стадией заболевания. В большинстве случаев это больные с T3-4N1-3M1 и множественными метастазами в лимфатических узлах. Метастазы наиболее часто выявляются в костях, легких, печени, отмечается также поражение нескольких органов. До сих пор не разработаны стандарты, поэтому имеются разногласия в отношении тактики лечения больных этой категории. Приводятся данные многоцентровых научных исследований и клинические рекомендации по лечению больных с первично-диссеминированным раком молочной железы с учетом биологической особенности опухоли.

Ключевые слова: *первично-диссеминированный рак молочной железы, метастазы в костях, легкие, печень, общая выживаемость, время без прогрессирования, радикальная мастэктомия, резекция молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия.*