

У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ. ПИТАННЯ, ЯКІ НАЙЧАСТІШЕ ЗАДАЮТЬ ЛІКАРІ ПРО ЛІКУВАННЯ РАННІХ ФОРМ ЗАХВОРЮВАННЯ

D. W. Kinne

Breast cancer. Questions physicians often ask about early disease management
Consultant 1998; (Oct): 2323–2332

Органозберігаюче лікування раку грудної залози — це секторальна резекція грудної залози, аксиллярна лімфаденектомія та опромінення. Названий метод лікування рекомендують жінкам з ранніми стадіями інвазивного раку. Кандидатами на органозберігаюче лікування є переважно жінки з раком грудної залози першої та другої стадії. Найбільш бажаними претендентами є пацієнтки з пухлинами в стадії T1 або невеликими пухлинами в стадії T2, які розміщені в зовнішніх відділах грудної залози. Якщо можна досягти відсутності ознак пухлини по краях видаленого препарату за допомогою секторальної резекції, тоді можна лікувати первинні пухлини і більших розмірів. Якщо ж широке видалення призведе до деформації грудної залози, тоді необхідно зробити модифіковану радикальну мастектомію з реконструктивною операцією. Ризик рецидиву зростає у випадку відмови від опромінення. Абсолютні протипокази до органозберігаючих операцій на грудній залози: дві або більше первинних пухлин у різних квадрантах грудної залози, дифузні мікрокальцифікати на мамографії (підозрілі на наявність злоякісних пухлин), попереднє опромінення грудної залози, перший або другий триместр вагітності, наявність ознак пухлини по краях видаленого препарату. Ураження регіонарних лімфатичних вузлів не перешкоджає проведенню органозберігаючого лікування. Пошук та біопсія сторожового лімфатичного вузла стають надзвичайно важливими для встановлення стадії захворювання та визначення резектабельності пухлини. Новотвори з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів та великі пухлини без ураження регіонарних лімфатичних вузлів вимагають системної хіміотерапії після органозберігаючого лікування.

Із підвищенням захворюваності на рак грудної залози обізнаність населення з цією патологією стрімко зростає. Проте розуміння правил сучасного лікування відстає. Рандомізовані клінічні дослідження засвідчили, що збереження грудної залози в жінок з ранніми стадіями захворювання завдяки застосуванню секторальної резекції та опромінення дає такі ж результати, що й мастектомія. Проте жінкам з ранніми стадіями раку грудної залози (пацієнтки, які отримують найбільше користі від органозберігаючого лікування) продовжують робити мастектомії значно частіше, ніж це необхідно.

У цій статті я опишу найновіші рекомендації щодо лікування ранніх стадій раку грудної залози, обговорю покази та протипокази до органозберігаючого лікування, поясню значення пошуку і біопсії сторожового лімфатичного вузла та вкажу на те, чому виконувати часткову резекцію не рекомендує більшість хірургів,

але вибирає більшість жінок. Відповіді на тринадцять запитань допоможуть вам пояснити ці складні лікувальні проблеми вашим пацієнткам.

1. Які є рекомендації щодо місцевого лікування інвазивного раку грудної залози?

Жінкам з невеликим інвазивним раком грудної залози можна рекомендувати органозберігаюче лікування тому, що виживання є еквівалентним до віддалених результатів після модифікованої радикальної мастектомії. Органозбереження включає широке висічення первинного новотвору з відсутністю ознак пухлини по краях видаленого препарату. Це оперативне втручання відоме під такими назвами: секторальна резекція, широка резекція, або часткова мастектомія. Аксилярна лімфаденектомія, як звичайно, належить до комплексу операції, але виконується через окремий доступ. Крім того, жінці рекомендують опромінення грудної залози. Необхідність ад'ювантної хіміотерапії¹ визначається результатами гістологічного дослідження первинної пухлини та лімфатичних вузлів і не залежить від типу місцевого лікування.

За даними Конференції з розробки консенсусу в лікуванні ранніх стадій раку грудної залози, яка відбулась у 1990 році за сприяння Національного інституту раку, "органозберігаюче лікування — це адекватний метод первинного лікування більшості жінок з першою та другою стадіями раку грудної залози, йому віддають перевагу тому, що він забезпечує виживання, еквівалентне класичній мастектомії з аксилярною лімфаденектомією, і дає змогу зберегти грудну залозу". Ця рекомендація базується на результатах шести досліджень, в які включили понад 4300 пацієнок, рандомізованих на органозберігаюче лікування або мастектомію. Показники виживання були однаковими в обох групах хворих (таблиця).

Таблиця.

Органозберігаюче лікування проти мастектомії.
Виживання в рандомізованих дослідженнях.

Установа/ дослідження	Дати	Кількість пацієнок (всього 4357)	Виживання
Інститут Гюстава-Руссі	1972-1979	179	Еквівалентне
Міланський інститут раку	1973-1980	701	Еквівалентне
NSABP B-06*	1976-1984	1843	Еквівалентне
Національний інститут раку	1979- до тепер	112	Еквівалентне
EORTC**	1980-1986	903	Еквівалентне
Данське дослідження	1980-1986	619	Еквівалентне

*Національний проект хірургічного та ад'ювантного лікування пухлин грудної залози та кишкового каналу. **Європейська організація з дослідження та лікування раку.

¹ Застосування цитостатичних препаратів після радикального хірургічного лікування для ліквідації мікрометастазів злоякісної пухлини. Найчастіше використовують такі медикаменти: циклофосфамід, 5-фторурацил, метотрексат, доксорубіцин. (Прим. ред.).

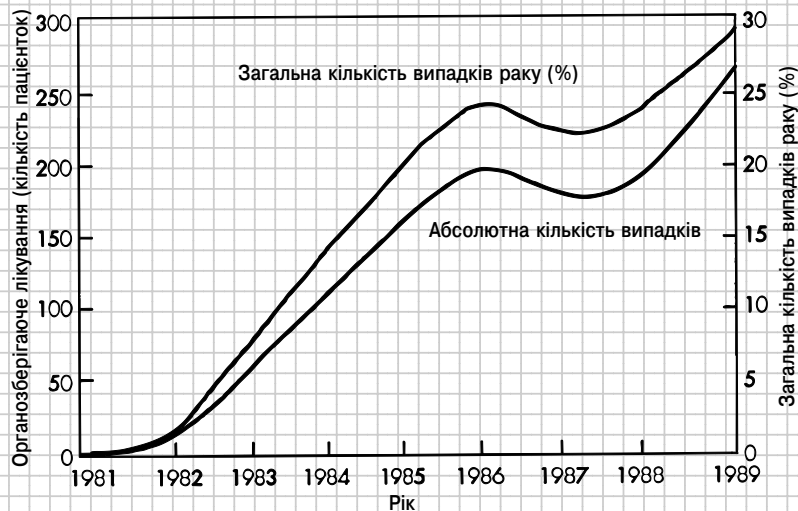


Рис. 1. Абсолютна кількість (нижня крива і ліва вертикальна вісь координат) і відсоток (верхня крива і права вертикальна вісь координат) жінок, яким було зроблено органозберігаюче лікування за останніх десять років. Упродовж того періоду кількість жінок, яким було виконано мастектомії, поступово зменшувалась.

Тенденція в лікуванні демонструє поступове зменшення кількості пацієнок, яким роблять мастектомію, та відповідне зростання кількості жінок, яким виконують органозберігаюче лікування (рис. 1).

Наприклад, у медичному центрі Колумбія-Пресвітеріан щороку близько 650 хворих отримують консультації хірурга та оперативні втручання з приводу раку грудної залози. Кількість пацієнок, яким роблять модифіковану мастектомію, є незначно вищою, ніж кількість хворих, яким виконують органозберігаюче лікування. Проте більшість жінок з першою стадією захворювання прагнуть зберегти грудну залозу. У 1996 році майже 80% жінок з першою стадією захворювання вибрали органозберігаюче лікування.

2. Чим відрізняється органозберігаюче лікування від мастектомії?

Стандартна мастектомія (модифікована радикальна мастектомія) — це цілковите видалення грудної залози і аксиллярна лімфаденектомія із збереженням обох грудних м'язів (або хоча б великого грудного м'яза). Органозберігаюче лікування — це хірургічне усунення видимої пухлини, аксиллярна лімфаденектомія для виявлення поширеності захворювання та опромінення для ерадикації мікроскопічних залишків раку.

3. Хто є кандидатом на проведення органозберігаючого лікування?

Кандидатами на збереження грудної залози є жінки з раком грудної залози першої та другої стадії. Оскільки первинним завданням органозберігаючого лікування є косметичні результати, основними критеріями є розміри пухлини та розміщення новоутвору відносно величини грудної залози. Теоретично немає обмежень у величині пухлини, поки є можливість досягти відсутності ознак новоутвору по краях видаленого препарату. Навіть первинну пухлину величиною 5 см, розміщену у

верхньому зовнішньому квадранті грудної залози, можна вилікувати з добрим косметичним ефектом, якщо грудна залоза має достатньо великі розміри. Якщо ж широке висічення призведе до деформації грудної залози, ліпше застосувати мастектомію з реконструкцією грудної залози (одномоментно або через деякий час). Деталі такого лікувального підходу необхідно заздалегідь обговорити з пацієнткою.

В ідеалі кандидати на органозберігаюче лікування повинні мати маленькі периферичні пухлини в стадії T1 або невеликі новотвори в стадії T2. Більші пухлини іноді можна зменшити за допомогою неоад'ювантної хіміотерапії², надаючи можливість дотриматись принципу органозбереження. Субареолярна пухлина не є протипоказом до органозбереження, хоч резекція ареоли та соска може погіршити косметичність операції.

4. Чи органозберігаюче лікування вимагає одночасного застосування хіміотерапії та опромінення?

Дослідження В-06, здійснене Національним проектом хірургічного та ад'ювантного лікування пухлин грудної залози та кишкового каналу, організувало довготермінове спостереження за великою групою пацієнток, рандомізованих на мастектомію або органозберігаюче лікування. Воно є одним з найважливіших досліджень, яке засвідчило еквівалентне виживання для обох лікувальних підходів. Названа наукова праця дала відповідь на запитання, поставлене в назві розділу.

Одним з найважливіших висновків дослідження В-06 є те, що застосування лише хіміотерапії не впливає на частоту місцевих рецидивів, які виникають у жінок з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів після секторальної резекції та аксиллярної лімфаденектомії (рис. 2).

Пацієнтки з метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, які отримували хіміотерапію, але не отримували опромінення, мали помітно більшу кількість місцевих рецидивів, порівняно з хворими, які отримували опромінення. Отже, опромінення є невід'ємною частиною органозберігаючого лікування для більшості хворих на рак грудної залози.

Тривалого виживання можна досягти, незважаючи на місцеві рецидиви. У дослідженні В-06, яке провів NSABP, дев'ятирічне виживання було однаковим серед пацієнток, яким виконали мастектомію, секторальну резекцію або секторальну резекцію з опроміненням. Група хворих, якій зробили лише секторальну резекцію, мала більше місцевих рецидивів, проте виживання було не гіршим, ніж в обох інших групах. Опромінення дає змогу уникнути високого рівня місцевих рецидивів.

5. Яким є ризик виникнення раку в контралатеральній грудній залозі після органозберігаючого лікування?

Ризик виникнення раку в контралатеральній грудній залозі не зростає після органозберігаючого лікування на протилежній грудній залозі. Було припущення, що розсіяне опромінення може підвищити названий ризик. Проте клінічні дослідження засвідчили, що рак контралатеральної грудної залози трапляється з однаковою частотою в пацієнток як після органозберігаючого лікування, так і після мастектомії без опромінення. В обох групах відсоток виникнення раку контралатеральної грудної залози (від 0,5% до 1% на рік) є вищим, ніж у пацієнток, які раніше не мали раку грудної залози.

² Застосування цитостатичних препаратів до радикального хірургічного лікування. Стандартні комбінації цитостатиків — CMF (циклофосфамід, метотрексат, фторурацил), FAC (фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід), AC (доксорубіцин, циклофосфамід). (Прим. ред.).

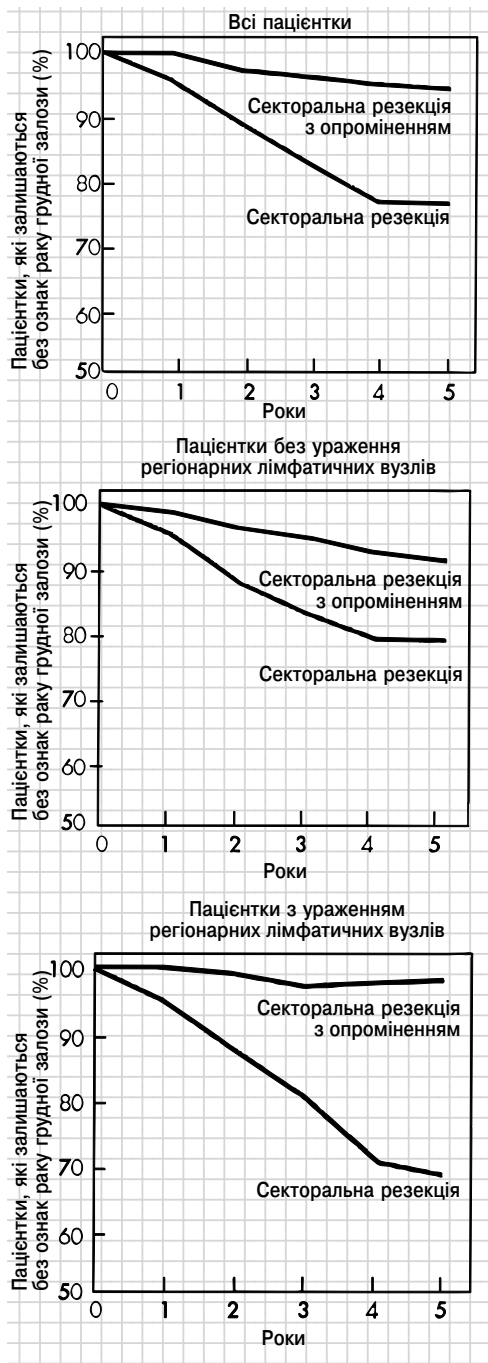


Рис. 2. Пацієнтки, яким виконали секторальну резекцію та опромінення, мали менше місцевих рецидивів, ніж хворі, яким зробили лише секторальну резекцію. Це твердження є правильним як при ураженні метастазами регіонарних лімфатичних вузлів, так і без нього.

6. Якими є віддалені результати після органозберігаючого лікування?

Умберто Веронезі та його колеги з Національного інституту пухлини в Мілані доклали значних зусиль, щоб засвідчити, що віддалені результати органозберігаючого лікування для відповідно дібраної групи пацієнок є такі самі, як і при виконанні більш агресивних заходів. Рівень рецидивування в пацієнок, пролікованих групою Веронезі з Міланського національного інституту пухлини, є найнижчим у світі. Ключем до надзвичайного успіху став обсяг резекції. Секторальна резекція грудної залози включала 25% тканини грудної залози і називалась квадрантектомією.

В одному з досліджень більш ніж 1000 жінок з інвазивним раком грудної залози величиною до двох сантиметрів у діаметрі були рандомізовані на проведення мастектомії (на момент початку дослідження це була радикальна мастектомія за Голстедом) або секторальної резекції з аксиллярною лімфаденектомією та опроміненням. Виживання виявилось однаковим в обох групах жінок. Воно було аналогічним також у жінок без ураження регіонарних лімфатичних вузлів або з ураженням одного регіонарного лімфатичного вузла. Проте виживання було нижчим в осіб з ураженням двох або більше регіонарних лімфатичних вузлів. Загальне п'ятирічне виживання становило 91%, десятирічне — 78%.

Інші дослідження надали додаткову інформацію про віддалені результати секторальної резекції.

- ◆ Якщо є виражений екстенсивний внутрішньопротоковий компонент, то об'єм резекції повинен бути більший за стандартний.
- ◆ Кількість місцевих рецидивів зростає, якщо хірургічне втручання має відносно малий обсяг або квадрантектomia виконується без опромінення.
- ◆ Пацієнтки віком понад 55 років мають нижчий рівень місцевих рецидивів (навіть без опромінення), ніж молодші хворі. Це означає, що в жінок похилого віку, які здатні перенести широку резекцію з аксиллярною лімфаденектомією, можна знехтувати опроміненням.
- ◆ Пацієнтки віком до 35 років на момент встановлення діагнозу раку, особи, в яких виявлено перитуморальне ураження лімфатичних судин, та хворі з місцевим рецидивом до двох років мають високий ризик появи місцевих рецидивів і віддалених метастазів. Таких пацієнток з самого початку повідомляють про високий ризик рецидивування, але залишають серед кандидатів на органозберігаюче лікування.
- ◆ Пацієнтки з екстенсивним внутрішньопротоковим компонентом, до яких належить 20% усіх пацієнток, мають підвищений ризик виникнення місцевого рецидиву, але не мають вищого ризику появи віддалених метастазів. Успіху можна досягти, зробивши ширші відступи під час операції. У названих пацієнток через потенційно погані косметичні результати перевага надається мастектомії та реконструкції грудної залози.
- ◆ Жінки з великими первинними пухлинами та ураженням аксиллярних лімфатичних вузлів мають високий ризик виникнення віддалених метастазів. Їм необхідно провести системне ад'ювантне лікування після органозберігаючих втручань.

7. Які є протипокази до органозберігаючого лікування?

Американський радіологічний коледж, Американський коледж хірургів і Товариство хірургічної онкології склали перелік відносних та абсолютних протипоказів до органозберігаючого лікування раку грудної залози.

Абсолютні протипокази:

- ◆ перший та другий триместр вагітності;
 - ◆ дві або більше первинних пухлин, розміщених в окремих квадрантах;
 - ◆ дифузні мікрокальцифікати на мамографії, підозрілі на наявність злоякісної пухлини;
 - ◆ попереднє опромінення грудної залози;
 - ◆ гістологічні ознаки пухлини по краях видаленого препарату на випадок виконання обширного хірургічного втручання після первинної операції.
- Відносні протипокази (необхідно врахувати думку пацієнтки):
- ◆ колагеноз в анамнезі;
 - ◆ численні великі пухлини в одному квадранті;
 - ◆ сумнівні кальцифікати на мамографії;
 - ◆ пухлина великого розміру;
 - ◆ величина грудної залози (значні розміри, всяка грудна залоза).

8. Чи є суперечливі покази і протипокази до органозберігаючого лікування раку грудної залози?

Є не вивчені до кінця аспекти лікування, у трактуванні яких немає згоди всіх клініцистів. Наприклад, ураження пухлиною регіонарних лімфатичних вузлів не обов'язково перешкоджає виконанню органозберігаючого лікування. Хворі з

клінічним ураженням аксиллярних лімфатичних вузлів мають не гірші віддалені результати при застосуванні органозберігаючого лікування, порівняно з мастектомією. Можливо, що навіть мають деякі переваги, враховуючи позитивний додатковий та синергічний ефект застосування системної хіміотерапії та опромінення грудної залози. Крім того, мультицентрична форма раку не є протипоказом до органозберігаючого лікування, якщо утвори розміщені в одному квадранті.

Рекомендації жінці з мутацією генів BRCA1 або BRCA2 є суперечливими. Дотепер на основі даних клінічних досліджень не вироблено жодної чіткої поради. Я не підтримую хірургів, які рекомендують профілактичну білатеральну мастектомію кожній жінці з такими генетичними особливостями.

9. Чому багато хірургів продовжують виконувати мастектомії жінкам, яким можна зробити секторальну резекцію з аксиллярною лімфаденектомією та опроміненням?

Багато хірургів, напевно, вважають, що адекватну аксиллярну лімфаденектомію можна виконати лише під час радикальної мастектомії, яка надає значно ширший доступ до аксиллярної ділянки. Виконувати аксиллярну лімфаденектомію через маленький розріз, що зумовлено вимогами органозбереження, незручно. Це пояснює, чому значній кількості жінок з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів роблять модифіковану радикальну мастектомію. Багато хірургів продовжують виконувати мастектомії, базуючись на власній освіті, практичному досвіді та особистих упередженнях.

10. Що може забезпечити досягнення доброго результату, крім відповідного добору пацієнток?

Для досягнення оптимального косметичного результату важливо дотримуватись деяких технічних правил. Як звичайно, застосовують два криволінійні розтини. Перший виконують над первинною пухлиною, другий — над аксиллярною впадиною для проведення аксиллярної лімфаденектомії. У випадку відсутності клінічного ураження аксиллярних лімфатичних вузлів видаляють лімфатичні вузли першого та другого рівнів. При наявності клінічного ураження аксиллярних лімфатичних вузлів виконують повну лімфаденектомію (видалення вузлів першого, другого та третього рівнів), що дає змогу уникнути опромінення. В окремих пацієнток при розміщенні первинної пухлини поблизу аксиллярної впадини найліпше зробити один розтин для виконання секторальної резекції та аксиллярної лімфаденектомії.

11. Чи мають суттєве значення пошук та біопсія сторожового лімфатичного вузла?

Питання пошуку та біопсії сторожового лімфатичного вузла³, особливо при малих та непальпабельних раках грудної залози, проходить клінічну оцінку і, можливо, скоро стане стандартом лікування. На мою думку, пошук сторожового лімфатичного вузла буде необхідний для пацієнток з маленьким (на мамографії) резектабельним раком грудної залози, для якого ризик метастазів в аксиллярні лімфатичні вузли не перевищує 10%.

³ Перший лімфовузол, у який надходить лімфа від первинної пухлини. (Прим. ред.).

Пошук сторожового лімфатичного вузла здійснюється таким чином. Голубий ізосульфат (і або) маркований технецієм сірчаний колоїд вводять у ділянку первинної пухлини. Через кілька годин на розкритій аксиллярній ділянці видно забарвлені голубим кольором вузли (або вони візуалізуються за допомогою гамма-датчика). Лімфатичні вузли забарвлюють гематоксилін-еозином або роблять імуногістохімічне дослідження на цитокератини. У недавньому клінічному дослідженні серед більш ніж 100 хворих, яким було виконано пошук сторожового лімфатичного вузла, у 32% виявили метастатичне ураження сторожових лімфатичних вузлів. У 68% пацієток лікарі не виявили ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Проте після негативного результату забарвлення гематоксилін-еозином у 15% випадків було виявлено ураження лімфатичних вузлів після імуногістохімічного дослідження.

Якщо в сторожовому лімфатичному вузлі після виконання обох названих методик не виявлено метастазів, то ймовірність відсутності ураження інших аксиллярних лімфатичних вузлів сягає 99%. У багатьох пацієток сторожові лімфатичні вузли можуть міститись за межами першого рівня. Отже, лімфаденектомія вузлів першого рівня може не виявити значну кількість лімфатичних вузлів, у які дрениється лімфа з первинної пухлини в грудній залозі.

12. Які є покази до застосування системної хіміотерапії після органозберігаючого лікування?

Системна хіміотерапія показана:

- ◆ пацієткам з ураженням аксиллярних лімфатичних вузлів;
- ◆ пацієткам без ураження регіонарних лімфатичних вузлів у випадках наявності первинної пухлини, більшої за 1 см.

Системну хіміотерапію призначають також хворим з меншими пухлинами, які мають негативні прогностичні ознаки. Наприклад, молоді пацієтки з пухлинами високого ступеня злоякісності. Хворі, яким зробили мастектомію у випадку рецидиву захворювання, мають високий ризик виникнення віддалених метастазів і їм, імовірно, треба рекомендувати системну хіміотерапію. Названа рекомендація є особливо категоричною, якщо величина рецидиву перевищує 1 см або якщо рецидив виникає упродовж перших чотирьох років після лікування первинної пухлини.

13. Чому в загальнонаціональному масштабі не так багато жінок обирають органозберігаюче лікування?

На противагу нашому досвіду в штаті Колумбія, у загальнонаціональному масштабі жінки та їх лікарі не квапляться обирати органозберігаюче лікування. У клінічному дослідженні, яке нараховувало 41 000 хворих, лише третина жінок з першою стадією захворювання обрали органозберігаюче лікування. Є певні регіональні відмінності. На північному сході США значно більша відносна кількість пацієток, яким лікували рак грудної залози за допомогою органозберігаючих методик, ніж у північній частині середнього заходу. Незважаючи на те, що незначна кількість пацієток має протипокази, а окремі регіони недостатньо забезпечені технічними можливостями для проведення опромінення та іншої спеціалізованої медичної допомоги, регіональні відмінності та очевидне неповне використання органозберігаючого підходу свідчить, що є необхідність в проведенні навчання лікарів та населення.

По-перше, окремі регіони країни мають недостатнє технічне забезпечення для виконання опромінення. По-друге, пацієнтки вважають мастектомію найшвидшим і найпростішим засобом. Окремі жінки не мають часу або бажання опроміюватись протягом шести тижнів. По-третє, хірурги та інші лікарі дотепер мають упереджене ставлення, яке фаворизує мастектомію, незважаючи на незаперечні дані досліджень, які засвідчили, що секторальна резекція еквівалентна мастектомії для відповідно дібраної групи хворих.

У дослідженні, виконаному в сільських районах штату Кентуккі, пацієнток запитували, чому вони не бажать вдатися до органозберігаючого лікування. Найчастішою відповіддю був страх перед опроміненням. Половина респондентів вважала, що не має часу на опромінення. Найменша, але суттєва частка побоювалась рецидивів.

Висновки

- ◆ Органозберігаюче лікування та мастектомія забезпечують еквівалентне виживання жінкам з інвазивним раком грудної залози невеликих розмірів.
- ◆ Рішення про призначення ад'ювантної системної хіміотерапії базується на гістологічному аналізі первинної пухлини та лімфатичних вузлів, а не на виборі методу місцевого лікування.
- ◆ Екстенсивний внутрішньопротоковий компонент підвищує ризик рецидиву, яке не впливає на частоту віддалених метастазів і є підставою для обширнішої резекції.
- ◆ Ризик регіонарних та віддалених метастазів є високим у жінок, які молодші 35-ти років на момент встановлення діагнозу, мають первинну пухлину з перитуморальним ураженням лімфатичних судин, або коли виникає рецидив у межах двох років. Незважаючи на це, органозберігаюче лікування залишається одним із варіантів лікування таких пацієнток.
- ◆ Пошук та біопсія сторожового лімфатичного вузла стають важливими для демонстрації відсутності ознак пухлини після секторальної резекції та видалення частини аксиллярних лімфатичних вузлів. Якщо сторожовий лімфатичний вузол оцінюють як не уражений метастазами, базуючись на забарвленні гематоксилін-еозином та імуногістохімічному дослідженні, решта лімфатичних вузлів майже напевно не мають ознак пухлини.

Переклад *Тараса Качмара*