

ЭВОЛЮЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО И ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I СТАДИИ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 27 ЛЕТ

УДК 618.19–006.6:615.28–08.59
Поступила 12.10.2013 г.



И.В. Колядина, к.м.н., ассистент кафедры онкологии¹; врач-онколог, хирург²;
И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой онкологии¹;
О.П. Трофимова, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиационной онкологии²;
доцент кафедры онкологии¹;
Д.В. Комов, д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением диагностики опухолей²;
А.И. Карселадзе, д.м.н., профессор, зав. отделением патологической анатомии опухолей²;
В.Д. Ермилова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Я.В. Вишневская, к.м.н., научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Г.А. Франк, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии¹;
В.А. Хайленко, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей²;
С.М. Банов, к.м.н., врач-онколог Клиники¹

¹Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, 123995, ул. Баррикадная, 2/1;

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24

Цель исследования — изучить динамику подходов к использованию хирургического, адъювантного лучевого и лекарственного лечения при раке молочной железы в течение последних 27 лет.

Материалы и методы. В исследование включили 1341 женщину (21–88 лет) с инвазивным раком молочной железы I стадии. Больные получили лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО (Москва) с 1985 по 2012 г. Все пациентки на I этапе перенесли радикальное хирургическое лечение (радикальную мастэктомию в 43,5% случаев или радикальную резекцию — в 56,5% случаев). Адъювантная лучевая терапия проведена более чем половине пациенток (58,9%), адъювантная системная терапия — 821 пациентке (61,0%). Только эндокринотерапия использовалась у трети больных (432 женщины, 32,1%), только химиотерапия — у 124 женщин (9,2%), комбинированное системное лечение (химиотерапию и эндокринотерапию) получили 526 пациенток (19,7%). Проанализировано изменение подходов к применению хирургического, адъювантного лучевого и лекарственного лечения с 1985 по 2012 г. Статистический анализ выполнен с использованием международной статистической программы SPSS 20,0.

Результаты. В течение 27 последних лет произошло изменение структуры локального лечения при раке молочной железы I стадии: лучевая терапия стала обязательным компонентом органосохраняющего лечения, у половины женщин (50,3%) она стала использоваться с «бустом» (лучевая терапия в дозе 14–16 Гр) на «ложе» удаленной опухоли. Сократилась доля пациенток, получивших лучевую терапию после радикальной мастэктомии (с 14,6 до 4,5%; $p < 0,05$). Адъювантная лекарственная терапия стала использоваться у большинства женщин (86,7%): существенно увеличилась доля больных, получивших эндокринотерапию (с 20,7 до 44,3%), химиотерапию (с 2,6 до 13,6%) или химиогормонотерапию (с 8,4 до 28,8%), $p < 0,05$. Изменились режимы химиотерапии: вместо безантрациклиновых режимов стали использоваться антрациклинсодержащие комбинации, а после 2005 г. — таксаны. Определение HER2-статуса применяется в клинической практике после 2000 г., а адъювантная терапия трастузумабом — после 2005 г.; около половины женщин с HER2-позитивным раком молочной железы I стадии (50,8%) получили анти-HER2-терапию трастузумабом. Сократилась доля пациенток, получающих эндокринотерапию только тамоксифеном (с 84,2 до 52,4%, $p < 0,05$), в пользу других режимов (ингибиторов ароматазы и последовательных режимов).

Ключевые слова: рак молочной железы I стадии; локальное лечение рака; адъювантная химиотерапия; адъювантная эндокринотерапия.

English

The Evolution of the Local and System Therapy of Breast Cancer Stage I: 27-Years's Data Analysis

I.V. Kolyadina, PhD, Tutor, the Oncology Chair¹; Oncologist, Surgeon²;
I.V. Poddubnaya, D.Med.Sc., Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences, Head of Oncology Chair¹;

Для контактов: Колядина Ирина Владимировна, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

O.P. Trofimova, PhD, Leading Research Worker, the Radiation Oncology Department²;
D.V. Komov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Surgical Department of Tumor Diagnostics²;
A.I. Karseladze, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumor Pathological Anatomy²;
V.D. Ermilova, D.Med.Sc., Leading Research Worker, the Department of Tumour Pathological Anatomy²;
Y.V. Vishnevskaya, PhD, Research Worker, the Department of Tumor Pathological Anatomy²;
G.A. Frank, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumor Pathological Anatomy¹;
V.A. Khaylenko, D.Med.Sc., Professor, Leading Research Worker, the Surgical Department of Tumor Diagnostics²;
S.M. Banov, PhD, Oncologist of the Clinic¹

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Barikadnaya St., 2/1, Moscow, Russian Federation, 123995;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Science, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478

The aim of the investigation is to study the dynamics of approaches in surgery, adjuvant radiotherapy and systemic therapy for breast cancer stage I over the past 27 years.

Materials and Methods. In the study included 1341 women (aged 21–88 years) with invasive breast cancer stage I, who had received treatment in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center and Clinic of RMAPE (Moscow) from 1985 to 2012. The first stage of treatment for all the patients included radical surgery (43.5% patients — radical mastectomy; and 56.5 % — breast-conserving surgery). More than half of the patients (58.9%) received adjuvant radiotherapy; adjuvant systemic therapy was used in 821 patients (61.0%), endocrine therapy alone — in the third of patients (432 women, 32.1%), chemotherapy alone — in 124 women (9.2%), and 526 patients (19.7%) received a combined systemic therapy (chemotherapy and endocrine therapy). We analyzed the change of approach to the surgical treatment, adjuvant radiotherapy and systemic therapy from 1985 to 2012. A statistical analysis was made by international statistical program SPSS 20.0.

Results. Over the past 27 years local treatment structure of stage I breast cancer has changed: radiotherapy has become an indispensable part of breast conserving therapy, and was added by “boost” (radiotherapy with a dose of 14–16 Gy) on tumor bed by a half of women (50.3%). The part of patients who received radiotherapy after radical mastectomy has decreased (from 14.6 to 4.5%, $p < 0.05$). Adjuvant systemic therapy has been used by the majority of women (86.7%): a part of patients receiving endocrine therapy has significantly increased (from 20.7 to 44.3%), chemotherapy (from 2.6 to 13.6%), or chemo-hormone therapy (from 8.4 to 28.8%), $p < 0.05$. Chemotherapy regimens have been changed: nonanthracycline combinations are used instead of anthracycline regimens, and after 2005 — taxanes. HER2-status detection has been used in clinical practice since 2000, and trastuzumab in adjuvant therapy — after 2005; about half of the women with HER2-positive breast cancer stage I (50.8%) have received anti-HER2-therapy by trastuzumab. The proportion of patients receiving endocrine therapy by tamoxifen alone has decreased (from 84.2 to 52.4%, $p < 0.05$) in favor of other agents (aromatase inhibitors and sequential modes).

Key words: breast cancer stage I; local therapy; adjuvant chemotherapy; adjuvant endocrine therapy.

Рак молочной железы является самой распространенной онкологической патологией среди женского населения в мире. Количество заболевших женщин неизменно растет [1, 2]. Активный маммографический скрининг введен во множестве стран и привел к существенному увеличению среди впервые выявленных случаев заболевания доли «раннего» рака молочной железы (неинвазивного и инвазивного рака I стадии), что вызвало изменение подходов к терапии этой патологии [3, 4]. Уменьшение размеров первичной опухоли способствовало активному внедрению органосохраняющего лечения, необходимости выработки стандартов локального лечения и переоценки роли лучевой терапии [5–8]. Изучение биологических характеристик опухоли и ее рецепторного статуса привело к индивидуализации лекарственной терапии и появлению таргетного лечения [9, 10]. Использование адъювантного системного лечения является наиболее дискуссионным вопросом при раке молочной железы I стадии: даже при наличии таких благоприятных прогностических факторов, как минимальные размеры опухоли и отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов, истинное прогностическое значение данной терапии в этой ситуации остается неизученным [11–13].

Цель исследования — изучить изменения в подходе к локальному и системному лечению рака молоч-

ной железы I стадии, произошедшие за последние 27 лет, и результаты этих изменений.

Материалы и методы.

Характеристика пациенток и опухолей. В наше исследование включена 1341 женщина с инвазивным раком молочной железы T_{1a-b-c}N₀M₀-стадии. Лечение осуществлено в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО (Москва) с 1985 по 2012 г. 583 пациентки (43,5%) на I этапе были оперированы в объеме радикальной мастэктомии; органосохраняющее лечение в объеме радикальной резекции выполнено 758 больным (56,5%). Возраст женщин, включенных в исследование, составил 21–88 лет, медиана — 52 года (табл. 1).

Данное ретроспективное исследование было одобрено Этическим комитетом РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и соответствует требованиям Хельсинкской декларации (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)). Все больные, поступающие в РОНЦ и Клинику РМАПО, дают расписку в истории болезни о согласии на использование их данных в научных целях.

По данным планового морфологического исследования, у всех больных (n=1341) размер инвазивной опухоли составлял до 2,0 см: микрокарциномы — до 0,5 см (T_{1a}), n=30, 2,2%; опухоли — 0,5–1,0 см (T_{1b}), n=199, 14,8%; в большинстве случаев (n=1112, 83%)

Таблица 1

Характеристика пациенток и опухолей, включенных в исследование

Характеристика исследуемого материала	Абс. число (n=1341)	%
Возраст больных:	21–88	
медиана	52,0	
<40 лет	160	11,9
40–50 лет	401	29,9
50–60 лет	392	29,3
>60 лет	388	28,9
всего	1341	
Размер инвазивной опухоли молочной железы:		
T _{1a} (<0,5 см)	30	2,2
T _{1b} (0,5–1,0 см)	199	14,8
T _{1c} (1,0–2,0 см)	1112	83,0
всего	1341	
Степень злокачественности опухоли:		
G1	111	13,8
G2	640	79,3
G3	56	6,9
всего	807	
Гистологический тип инвазивной опухоли:		
протоковый	1089	81,2
дольковый	136	10,1
смешанный	24	1,8
редкий	92	6,9
всего	1341	
Статус рецепторов эстрогенов в опухоли:		
ER+ (позитивный)	905	74,1
ER– (негативный)	317	25,9
всего	1222	
Статус рецепторов прогестерона в опухоли:		
PR+ (позитивный)	838	71,5
PR– (негативный)	334	28,5
всего	1172	
HER2-статус:		
гиперэкспрессия HER2	59	9,7
нет гиперэкспрессии HER2	554	90,3
HER2++, FISH не выполнялась	12	1,97
всего	608	
Ki67 (1–93%):		
Ki67<14	61	24,7
Ki67>14	186	75,3
Признаки перитуморального распространения опухоли:		
<i>Внутрипротоковый компонент</i>		
присутствует	152	16,2
отсутствует	784	83,8
<i>Лимфоваскулярная и/или периневральная инвазия</i>		
присутствует	210	22,2
отсутствует	734	77,8
<i>Морфологическая мультицентричность опухоли</i>		
присутствует	56	4,6
отсутствует	1150	95,4

размер опухоли составлял 1,0–2,0 см (T_{1c}). Степень анаплазии (G) изучена в 807 случаях, преобладали умеренно-дифференцированные опухоли (G2) —

640/807 случаев, 79,3%; высокодифференцированные раки (G1) отмечены в 111/807 случаев, 13,8%, а низкодифференцированные (G3) — реже, в 56/807 случаев (6,9%). Гистологический вариант опухоли изучен у всех женщин; преобладал инфильтративный протоковый рак (1089 опухолей, 81,2%), дольковый рак выявлен в 136 случаях (10,1%), смешанный рак диагностирован редко (24 случая, 1,8%) (см. табл. 1). Опухоли редких инфильтративных типов (медуллярного, папиллярного, слизистого, тубулярного, метапластического и др.) установлены у 92 пациенток (6,9%). Статус рецепторов эстрогенов (ER) был изучен в 1222 опухолях, рецепторов прогестерона (PR) — в 1172 случаях. Большинство пациенток имели гормонопозитивные опухоли: ER(+) — в 905/1222 случаев, 74,1%; PR(+) — 838/1172 случаев, 71,6%. Гиперэкспрессия HER2 (HER2+++ при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании; HER2++ и амплификация — при FISH-реакции) выявлена в 59 из 608 изученных опухолей (9,7%). Отсутствие гиперэкспрессии HER2 (HER0, HER1+ при ИГХ-исследовании, а также HER2++ и отсутствие амплификации при FISH-реакции) отмечено в 550 опухолях, 90,6%. У 12 пациенток при ИГХ-исследовании опухоли была выявлена гиперэкспрессия HER2++, однако FISH-реакция не выполнена вследствие различных причин; трактовать HER2-статус как позитивный или негативный в этой ситуации не представляется возможным. Индекс пролиферативной активности Ki67 оценен при ИГХ-исследовании в 247 опухолях и составлял от 1 до 93% (медиана — 24%). У большинства женщин (186/247 случаев, 75,3%) отмечены опухоли с высокой пролиферативной активностью (Ki67>14%); опухоли с низкой пролиферативной активностью (Ki67<14%) выявлены у 61 из 247 (24,7%). Мультицентричность опухоли обнаружена в 4,6% (56 из 1206 опухолей) случаев при морфологическом исследовании операционного материала. Внутрипротоковый компонент (распространение опухолевых клеток по протокам за пределы первичного опухолевого узла) отмечен в 152 из 936 случаев (16,2%); наличие лимфоваскулярной и/или периневральной инвазии — в 210 из 944 опухолей (22,2%) (см. табл. 1).

Характеристика проведенного лечения и отдаленные результаты. Адьювантная лучевая терапия выполнена большей половине пациенток — 790/1341 случая, 58,9% (табл. 2). Облучение оставшейся части молочной железы (± «буст» на «ложе» удаленной опухоли, где «буст» — лучевая терапия в дозе 14–16 Гр) является обязательным компонентом органосохраняющего лечения; около половины женщин в нашем исследовании (675 из 1341 случая, 50,3%) перенесли радикальную резекцию с лучевой терапией. Доля женщин, перенесших радикальную мастэктомию без лучевой терапии, также высока — 468 из 1341 (34,9%). Лучевая терапия после радикальной мастэктомии использовалась редко (115 из 1341, 8,6%) и включала лучевое воздействие на послеоперационный рубец, регионарные зоны с включением или без парастерального лимфоколлектора. Причинами отсутствия лучевой терапии после органосохраняющих операций (83 из 1341 паци-

ентки, 6,2%) чаще всего являлись отказ женщины либо наличие серьезной сопутствующей патологии со стороны легких или сердечно-сосудистой системы.

Адьювантная системная терапия проведена в 821 из 1341 случая (61,0%); только эндокринотерапия использовалась у трети больных (432/1341 женщины, 32,2%), только химиотерапия — у 124/1341 (9,2%), комбинированное системное лечение (химиотерапию и эндокринотерапию) получили 526/1341 пациентки (19,7%) (см. табл. 2). При анализе режимов химиотерапии (данные об использованных режимах химиотерапии известны у 388 больных) было отмечено преобладание антрациклинсодержащих режимов (AC, CAF, FEC и др.) — в 325 из 388 случаев (83,8%); режимы адьювантной химиотерапии с включением таксанов (паклитаксела или доцетаксела) получили 13 из 388 (3,4%); комбинированные режимы химиотерапии таксанов с антрациклинами (одновременные или последовательные) — 12 из 388 (3,1%); другие схемы лечения (безантрациклиновый режим — CMF и др.) использовались в 38 из 388 случаев (9,8%). Более половины пациенток с HER2-позитивным раком (30 из 59 женщин, 50,8%) получали адьювантную терапию трастузумабом. При анализе адьювантной эндокринотерапии (данные о режимах эндокринотерапии доступны у 694 больных) нами отмечено, что у большинства женщин (427 из 694; 61,5%) использовались только антиэстрогены (тамоксифен и др.); только ингибиторы ароматазы (анастрозол или летрозол) получали 100 из 694 больных (14,4%); в 16 из 694 случаев (2,3%) была выполнена только кастрация; тамоксифен после кастрации применялся у 95 из 694 женщин (13,7%), ингибиторы ароматазы после кастрации использовались реже (всего 5 случаев, 0,7%); последовательные режимы тамоксифена и ингибиторов ароматазы (2+3 или 3+2 года) применялись в 51 из 694 случаев (7,4%).

Время наблюдения за больными составило 6–312 мес, медиана — 75 мес. Показатели общей, безрецидивной и онкоспецифической выживаемости представлены только для женщин со сроком наблюдения не менее 36 мес — соответственно для 1209, 1167 и 1182 пациенток.

Рецидивы болезни выявлены у 255 из 1167 прослеженных больных (21,9%); из них локальные рецидивы составили 32,5% (83/255 случаев), регионарные рецидивы — 6,7% (17/255 случаев) и отдаленные метастазы — 60,8% (155/255 случаев). Время до прогрессирования заболевания составило 6–204 мес, медиана — 36 мес. В течение периода наблюдения умерло 197 из 1209 женщин (16,3%); в большинстве случаев (169 из 197 человек, 85,8%) — от прогрессирования рака и в 28/197 случаев (14,2%) — от других причин.

В соответствии со временем хирургического лечения первичной опухоли мы разделили пациенток на четыре временные группы: 1) получившие лечение до 1995 г.

Таблица 2

Характеристика лечения, проведенного больным раком молочной железы I стадии с 1985 по 2012 г.

Вид полученного лечения	Абс. число (n=1341)	%
до 1995 г.	309	23
1995–2000 гг.	160	11,9
2000–2005 гг.	289	21,6
После 2005 г.	583	43,5
Хирургическое лечение:		
радикальная мастэктомия	583	43,5
радикальная резекция молочной железы	758	56,5
Адьювантная лучевая терапия:		
проведена	790	58,9
не проведена	551	41,1
Локальное лечение:		
радикальная мастэктомия с лучевой терапией	115	8,6
радикальная мастэктомия без лучевой терапии	468	34,9
радикальная резекция с лучевой терапией	675	50,3
радикальная резекция без лучевой терапии	83	6,2
Адьювантное системное лечение:		
только эндокринотерапия	432	32,1
только химиотерапия	124	9,2
химиотерапия и эндокринотерапия	265	19,7
адьювантная системная терапия не проводилась	520	39,0
Терапия трастузумабом при HER-позитивном раке:		
проводилась	30	50,8
не проводилась	29	49,2

(309 женщин, 23,0%); 2) группа 1995–2000 гг. — 160 женщин, 11,9%; 3) группа 2000–2005 гг. — 289 женщин, 21,6% и 4) получившие лечение после 2005 г. — 583 женщины, 43,5%.

В каждой из групп мы изучили динамику изменений локального и лекарственного лечения.

Статистический анализ осуществлен с использованием международной статистической программы SPSS 20.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При сравнении особенностей хирургического лечения в различные временные периоды мы не выявили существенных различий в объеме выполненных операций между группами: доля радикальной мастэктомии до 1995-го и после 2005 г. идентична (42,1 и 41,7%; $p > 0,05$), в период с 1995-го по 2000 г. отмечено небольшое увеличение доли органосохраняющих операций — до 61,9% — с ее последующим снижением до 48,4% (с 2000-го по 2005 г.), что, по-видимому, объясняется отработкой техники операции и определения групп пациенток — возможных кандидатов для радикальной резекции. Доля пациенток, получивших адьювантную лучевую терапию, практически не изменилась в течение 27 лет (60,8 до 1995 г. и 59,7% после 2005 г.; $p > 0,05$). Однако при сравнении видов локального лечения мы отметили существенные различия ($p < 0,05$): сократилась доля пациенток, которым проводилась адьювантная лучевая терапия после радикальной мастэктомии (14,6% до 1995 г. и 4,5% после 2005 г.); выполнение лучевой терапии после ра-

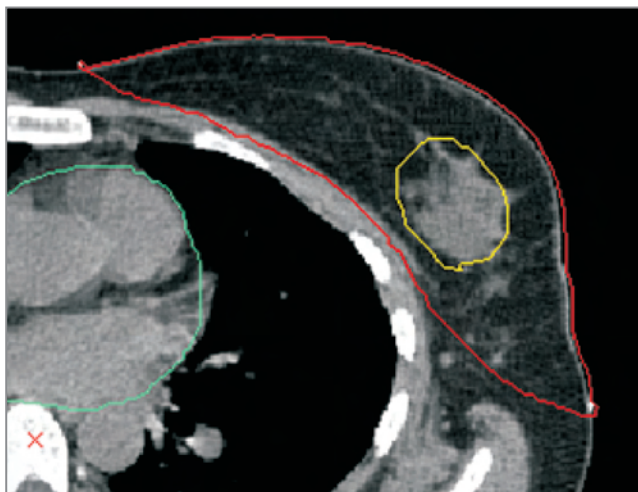


Рис. 1. Послеоперационная серома на КТ-срезе

дикальной резекции стало обязательным стандартом и привело к существенному уменьшению доли больных, которым проведено органосохраняющее лечение без лучевой терапии (11,7% до 1995 г. и 3,1% — после 2005 г.). Соответственно, большинство женщин, вошедших в исследование, после 2005 г. перенесли либо радикальную мастэктомию без лучевой терапии (37,2%), либо радикальную резекцию с лучевым лечением (55,2%).

Кроме того, примерно половине женщин, перенесших органосохраняющее лечение после 2005 г. (155 из 308, 50,3%), проведена дистанционная лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы с дополнительным облучением «ложа» удаленной опухоли в дозе 10–16 Гр («буст»). Согласно международным рекомендациям, «буст» проводится с целью улучшения локального контроля у больных моложе 50 лет (у пациенток старше 50 лет — только при наличии факторов высокого риска возникновения рецидивов). Раньше ориентирами для определения «ложа» удаленной опухоли при планировании лучевого воздействия служили серомы, анатомические ориентиры на КТ-срезах (рис. 1), что вызывало определенные сложности в связи с рассасыванием серомы со временем.

Начиная с 2010 г. размеры полей дополнительного облучения, глубину залегания «ложа» опухоли уточняли с помощью рентгеноконтрастных клипс, изготовленных из титановой проволоки определенного профиля и устанавливаемых хирургами во время операции (рис. 2). Титан, применяемый для производства хирургических клипс, является биологически инертным, рентгеноконтрастным и немагнитным материалом.

Наиболее существенные изменения установлены при сравнении видов адъювантной лекарственной терапии, проведенной в различные временные периоды ($p < 0,05$). Так, доля пациенток, получивших только адъювантную эндокринотерапию, увеличилась с 20,7% (до

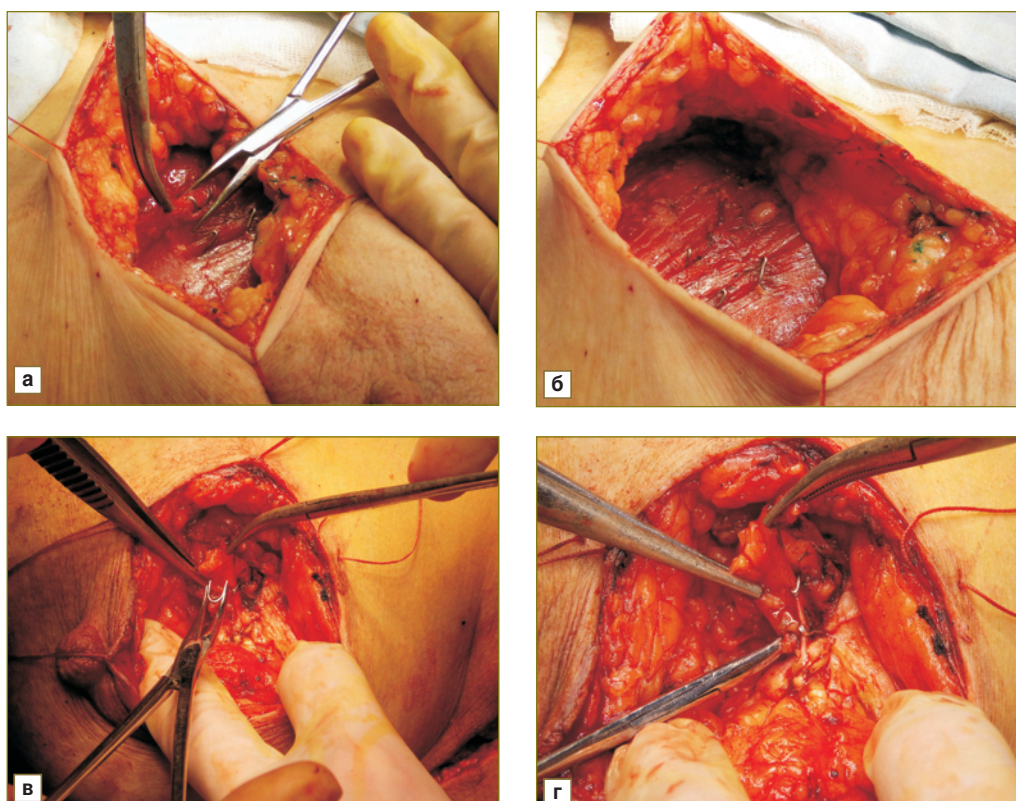


Рис. 2. Варианты клипирования «ложа» удаленной опухоли: а — клипсы фиксируются к большой грудной мышце (выполняется при радикальной резекции и при глубоком расположении опухоли молочной железы); б — вид операционной раны с фиксированными клипсами; в, г — клипсы фиксируются непосредственно к тканям молочной железы, образующим «ложе» удаленной опухоли (выполняется при лампэктомии и при поверхностном расположении опухоли)

1995 г.) до 44,3% (после 2005 г.); доля женщин, получивших только адъювантную химиотерапию, возросла с 2,6 до 13,6%, а перенесших химиогормонотерапию — с 8,4 до 28,8%. Существенно сократилось число пациентов, которым адъювантная системная терапия не проводилась (68,3% до 1995 г. и 13,3% после 2005 г.; $p < 0,05$). Анализ режимов адъювантной химиотерапии показал существенное увеличение доли женщин, которые получили антрациклинсодержащие комбинации цитостатиков (АС, FAC, FEC и др.): с 61,8% (до 1995 г.) до 84,6% (после 2005 г.); после 2005 г. в клиническую практику были введены адъювантные режимы с таксанами (доцетакселом и паклитакселом) — 5,3%; последовательные или одномоментные комбинации антрациклинов и таксанов применялись у 4,9% пациенток после 2005 г.

Существенно сократилась доля женщин, получивших лечение с использованием безантрациклиновых комбинаций (CMF) — с 38,2% (до 1995 г.) до 5,2% (после 2005 г.), $p < 0,05$. Определение HER2-статуса в клиническую практику внедрено после 2000 г., однако адъювантная терапия трастузумабом при HER2-позитивном раке молочной железы стала использоваться только после 2005 г. (у 50,8% женщин с HER2-позитивным раком). Адъювантная эндокринотерапия также претерпела существенные изменения в течение 27 лет: сократилась доля пациенток, получивших только антиэстрогены (тамоксифен): с 84,2% (до 1995 г.) до 52,4% (после 2005 г.), $p < 0,05$; после 2000 г. стали использоваться ингибиторы ароматазы и последовательные режимы тамоксифена и ингибиторов ароматазы; доля

Таблица 3

Характеристика лечения, проведенного больным раком молочной железы I стадии с 1985 по 2012 г. (по годам), %

Вид полученного лечения	Временные группы				Всего (n=1341)
	до 1995 г. (n=309)	1995–2000 гг. (n=160)	2000–2005 гг. (n=289)	после 2005 г. (n=583)	
Хирургическое лечение:					
радикальная мастэктомия	42,1	38,1	51,6	41,7	43,4
радикальная резекция	57,9	61,9	48,4	58,3	56,5
	$p=0,7$				
Адъювантная лучевая терапия:					
проведена	39,2	41,2	44,6	40,3	58,9
не проведена	60,8	58,8	55,4	59,7	41,1
	$p=0,5$				
Локальное лечение:					
радикальная мастэктомия с лучевой терапией	14,6	7,5	11,1	4,5	8,6
радикальная мастэктомия без лучевой терапии	27,5	30,6	40,5	37,2	34,9
радикальная резекция с лучевой терапией ± «буст»	46,3	51,2	44,3	55,2	50,3
радикальная резекция без лучевой терапии	11,7	10,7	4,1	3,1	6,2
	$p=0,0001$				
Адъювантное системное лечение:					
только эндокринотерапия	20,7	16,2	28,0	44,3	32,1
только химиотерапия	2,6	2,5	11,4	13,6	9,2
химиотерапия и эндокринотерапия	8,4	5,0	21,8	28,8	19,7
системная терапия не проводилась	68,3	76,3	38,8	13,3	39,0
	$p=0,0001$				
Адъювантная химиотерапия:					
режимы с антрациклинами	61,8	66,7	91,7	84,6	83,8
режимы с таксанами	0	0	0	5,3	3,4
антрациклины и таксаны	0	0	0	4,9	3,1
другие режимы (CMF и др.)	38,2	33,3	8,3	5,2	9,8
	$p=0,0001$				
Анти-HER2-терапия при HER-позитивном раке:					
проводилась	0	0	0	50,8	50,8
не проводилась	100	100	100	49,2	49,2
	$p=0,0001$				
Адъювантная эндокринотерапия:					
антиэстрогены	84,2	84,1	72,2	52,4	61,5
ингибиторы ароматазы	0	0	4,6	20,9	14,4
только кастрация	4,0	4,5	2,6	2,3	2,3
кастрация и антиэстрогены	11,8	11,4	16,6	13,4	13,7
кастрация и ингибиторы ароматазы	0	0	0	0,8	0,7
антиэстрогены → ингибиторы ароматазы (2+3 или 3+2)	0	0	4,0	10,2	7,4
	$p=0,0001$				

пациенток, перенесших только кастрацию и комбинированный режим (кастрация, тамоксифен), существенно не изменилась с течением времени ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, за последние 27 лет установлены существенные изменения в подходах к лечению рака молочной железы I стадии: после 2005 г. лучевая терапия является обязательным компонентом органосохраняющего лечения и у половины женщин (50,3%) стала дополняться «бустом» на «ложе» удаленной опухоли. Доля пациенток, получивших лучевую терапию после радикальной мастэктомии, существенно сократилась — с 14,6% (до 1985 г.) до 4,5% (после 2005 г.), $p < 0,05$. Адьювантная лекарственная терапия при раке молочной железы стала использоваться у подавляющего большинства пациенток (86,7%): существенно увеличилась доля женщин, получивших эндокринотерапию (с 20,7 до 44,3%), химиотерапию (с 2,6 до 13,6%) или химиогормонотерапию (с 8,4 до 28,8%), $p < 0,05$. Произошли важные изменения в режимах химиотерапии: на смену безантрациклиновым режимам (CMF) пришли антрациклинсодержащие комбинации, а после 2005 г. — таксаны. Определение HER2-статуса стало использоваться в клинической практике после 2000 г., а адьювантная терапия трастузумабом — после 2005 г.; около половины женщин с HER2-позитивным раком молочной железы I стадии (50,8%) получали анти-HER2-терапию трастузумабом. Сократилась доля пациенток, получающих эндокринотерапию только тамоксифеном (с 84,2 до 52,4%; $p < 0,05$), в пользу других режимов (ингибиторов ароматазы и последовательных режимов). Эти прогрессивные изменения в лечении российских женщин подтверждают общемировые тенденции эволюции хирургического и лекарственного лечения самой распространенной онкопатологии — рака молочной железы.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

- Gatta G., Trama A., Capocaccia R. Variations in cancer survival and patterns of care across Europe: roles of wealth and health-care organization. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013; 2013(46): 79–87, <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/igt004>.
- Souza F.H., Polanczyk C.A. Is age-targeted full-field digital mammography screening cost-effective in emerging countries? A micro simulation model. *Springerplus* 2013 Jul 31; 2: 366, <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-2-366>.
- Elkin E.B., Atoria C.L., Leoce N., Bach P.B., Schrag D. Changes in the availability of screening mammography, 2000–2010. *Cancer* 2013 Aug 13, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28305>.
- Abrahamsson L., Humphreys K. A statistical model of breast cancer tumour growth with estimation of screening sensitivity as a function of mammographic density. *Stat Methods Med Res* 2013 Jul 9, <http://dx.doi.org/10.1177/0962280213492843>.
- Syed B.M., Green A.R., Paish E.C., Soria D., Garibaldi J., Morgan L., Morgan D.A., Ellis I.O., Cheung K.L. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer* 2013 Mar 19; 108(5): 1042–1051, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.601>.

- Rodríguez-Spiteri Sagredo N., Martínez Regueira F., Olartecoechea Linaje B., Arredondo Chaves J., Cambeiro Vázquez M., Pina Insausti L.J., Elizalde Pérez A., García-Lallana A., Sola Gallego J.J. Accelerated partial breast irradiation with multicatheters during breast conserving surgery for cancer. *Cir Esp* 2013 Jul 1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.02.016>.

- Skandarajah A.R., Bruce Mann G. Selective use of whole breast radiotherapy after breast conserving surgery for invasive breast cancer and DCIS. *Surgeon* 2013 Apr 27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2013.03.005>.

- Murphy J.O., Sacchini V.S. New innovative techniques in radiotherapy for breast cancer. *Minerva Chir* 2013 Apr; 68(2): 139–154.

- Holleczek B., Jansen L., Brenner H. Breast cancer survival in Germany: a population-based high resolution study from saarland. *PLoS One* 2013 Jul 31; 8(7): e70680, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070680>.

- Hernandez-Aya L.F., Gonzalez-Angulo A.M. Adjuvant systemic therapies in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013 Apr; 93(2): 473–491, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2012.12.002>.

- Hickey B.E., Francis D.P., Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30; 4: CD005212, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005212.pub3>.

- Pestalozzi B.C., Holmes E., de Azambuja E., Metzger-Filho O., Hogge L., Scullion M., Láng I., Wardley A., Lichinitser M., Sanchez R.L., Müller V., Dodwell D., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M.J., Cameron D. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 2013 Mar; 14(3): 244–248, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70017-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70017-2).

- Kurian A.W., Lichtensztajn D.Y., Keegan T.H., Leung R.W., Shema S.J., Hershman D.L., Kushi L.H., Habel L.A., Kolevska T., Caan B.J., Gomez S.L. Patterns and predictors of breast cancer chemotherapy use in Kaiser Permanente Northern California, 2004–2007. *Breast Cancer Res Treat* 2013 Jan; 137(1): 247–260, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2329-5>.

References

- Gatta G., Trama A., Capocaccia R. Variations in cancer survival and patterns of care across Europe: roles of wealth and health-care organization. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013; 2013(46): 79–87, <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/igt004>.

- Souza F.H., Polanczyk C.A. Is age-targeted full-field digital mammography screening cost-effective in emerging countries? A micro simulation model. *Springerplus* 2013 Jul 31; 2: 366, <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-2-366>.

- Elkin E.B., Atoria C.L., Leoce N., Bach P.B., Schrag D. Changes in the availability of screening mammography, 2000–2010. *Cancer* 2013 Aug 13, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28305>.

- Abrahamsson L., Humphreys K. A statistical model of breast cancer tumour growth with estimation of screening sensitivity as a function of mammographic density. *Stat Methods Med Res* 2013 Jul 9, <http://dx.doi.org/10.1177/0962280213492843>.

- Syed B.M., Green A.R., Paish E.C., Soria D., Garibaldi J., Morgan L., Morgan D.A., Ellis I.O., Cheung K.L. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer* 2013 Mar 19; 108(5): 1042–1051, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.601>.

- Rodríguez-Spiteri Sagredo N., Martínez Regueira F., Olartecoechea Linaje B., Arredondo Chaves J., Cambeiro Vázquez M., Pina Insausti L.J., Elizalde Pérez A., García-Lallana A., Sola Gallego J.J. Accelerated partial breast irradiation with multicatheters during breast conserving surgery for cancer. *Cir Esp* 2013 Jul 1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.02.016>.

- Skandarajah A.R., Bruce Mann G. Selective use of whole breast radiotherapy after breast conserving surgery for invasive breast cancer and DCIS. *Surgeon* 2013 Apr 27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2013.03.005>.

- Murphy J.O., Sacchini V.S. New innovative techniques

in radiotherapy for breast cancer. *Minerva Chir* 2013 Apr; 68(2): 139–154.

9. Holleccek B., Jansen L., Brenner H. Breast cancer survival in Germany: a population-based high resolution study from saarland. *PLoS One* 2013 Jul 31; 8(7): e70680, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070680>.

10. Hernandez-Aya L.F., Gonzalez-Angulo A.M. Adjuvant systemic therapies in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013 Apr; 93(2): 473–491, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2012.12.002>.

11. Hickey B.E., Francis D.P., Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30; 4: CD005212, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005212.pub3>.

12. Pestalozzi B.C., Holmes E., de Azambuja E., Metzger-Filho O., Hogge L., Scullion M., Láng I., Wardley A., Lichinitser M., Sanchez R.I., Müller V., Dodwell D., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M.J., Cameron D. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 2013 Mar; 14(3): 244–248, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70017-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70017-2).

13. Kurian A.W., Lichtensztajn D.Y., Keegan T.H., Leung R.W., Shema S.J., Hershman D.L., Kushi L.H., Habel L.A., Kolevska T., Caan B.J., Gomez S.L. Patterns and predictors of breast cancer chemotherapy use in Kaiser Permanente Northern California, 2004–2007. *Breast Cancer Res Treat* 2013 Jan; 137(1): 247–260, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2329-5>.