

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПИСАРЕВ ВЛАДИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**НАУЧНЫЙ МАГИСТЕРСКИЙ ПРОЕКТ НА ТЕМУ:
«ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО РАСПАДОМ»**

5A720110 – ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

Научный руководитель:
Д.м.н., проф Атаханова Н.Э.

ТАШКЕНТ – 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1. Классификация, клиника и диагностика рака молочной железы.....	7
1.3 Хирургическое лечение рака молочной железы	19
1.4 Комбинированные методы лечения рака молочной железы	25
1.5 Лекарственная терапия рака молочной железы.....	27
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	36
2.2. Методы исследования.....	40
2.3 Статистическая обработка полученных результатов.....	44
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1 Результаты применения схемы Кселода + Доксорубицин в составе комплексного лечения рака молочной железы осложненного распадом...45	
3.2 Результаты применения схемы САФ в составе комплексного лечения рака молочной железы осложненного распадом.....47	
3.3 Сравнительные результаты различных методов лечения рака молочной железы осложненного распадом.....48	
ВЫВОДЫ	51
Практические рекомендации.....	51
ЛИТЕРАТУРА	52

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КТ- компьютерная томография

ЛУ- лимфатический узел

ЛМЖ- левая молочная железа

МРТ- магнитно-резонансная томография

Mts-метастаз

5-ФУ- 5-фторурацил

Tis- преинвазивная карцинома

СХТ- системная химиотерапия

ПХТ- полихимиотерапия

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ПМЖ- правая молочная железа

РМЖ- рак молочной железы

SCF- стволовой клеточный фактор

УЗИ- ультразвуковое исследование

РМ- радикальная мастэктомия

ЛТ- лучевая терапия

ВПРС- Внутрипротоковый неинвазивный рак

Введение

Актуальность проблемы: В последние десятилетия XX века в круг актуальных вопросов здравоохранения стремительно вошла проблема рака молочной железы. Если в 1975 году в мире эта болезнь была выявлена у 540.000 женщин, в 2000 году - у более 800 тыс., а 2006 году число зарегистрированных больных РМЖ приблизилось к миллиону (Parkin D. et al, 1999, В.М.Иванов и соавт., 2006).

По данным ВОЗ (Женева, 1986) за двадцать лет (1960-1980 гг.) смертность от РМЖ возросла в мире на 22%. Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время является одной из наиболее распространённых злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн. новых случаев РМЖ, и к 2010 году учёные прогнозируют рост заболеваемости до 1,45 млн. (Parkin D. et al, 1999).

В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ почти во всех экономически развитых странах занимает 1-е место (Coleman M. et al.,1993; Greenlee R. et al. 2000). При этом, удельный вес впервые выявленных больных с III-IV стадиями, приближается к 40% (В.П.Летягин и соавт. 2004).

Среди больных РМЖ у 15% отмечается осложненное течение болезни в виде распада, и хотя этот вид осложнения известен онкологам давно, лечение этой сложной группы пациенток остаётся актуальной проблемой. Актуальность проблемы заключается в отсутствии каких-либо фундаментальных работ, обобщающих своеобразное течение заболевания, закономерность и последовательность развития осложнений, отсутствие единой тактики лечения. Все это приводит к появлению разногласий в тех немногих публикациях, посвященных лечению пациенток с распадающимися формами РМЖ.

По мнению Портного С.М. (2006) проведение оперативного этапа лечения у больных с распадающимися формами РМЖ должно проводиться в рамках соблюдения максимальной радикальности, несмотря на наличие распада опухоли и кровотечение.

По данным ряда других авторов, перспективным направлением является индукционная химиолучевая терапия, позволяющая увеличить число оперированных больных за счёт уменьшения массы первичной опухоли и позволяет определить индивидуальную чувствительность опухоли к терапии, что важно для выбора

адьювантного лечения. При этом снижается частота местных рецидивов и отдалённых метастазов у больных МР РМЖ (М.И.Личиницер и соавт. 1997; М.В.Шомова, 1999; С.А.Тюляндин, 2000; G.N.Hortobagyi et al.,1996; V.Parmar et al.,2005).

Наряду с этим, при лечении распадающихся форм РМЖ постоянно сохраняется вопрос о необходимости предоперационного и послеоперационного облучения.

Из методов предоперационной лучевой терапии (ЛТ) (И.А.Гладилина, Г.Д.Монзуль, М.И. Нечушкин и др., 2005 г.) отдают предпочтение режиму крупного фракционирования – РОД = 4-5 Грей, до СОД = 24-30 Грей (40-42 Грей по изоэффекту) на молочную железу и зоны регионарного метастазирования. Такая методика сокращает длительность предоперационного периода, снижает частоту послеоперационных осложнений, а также улучшает отдалённые результаты лечения. Однако, Н.Н. Волченко (2000), отмечает, что при такой методике патоморфоз выражен слабо, и объясняет это тем, что лучевой эффект не успевает полностью реализоваться, в связи с чем, III степень лучевого патоморфоза отмечается лишь в 5,5% случаев.

Немаловажным вопросом для практической онкологии является выбор наиболее оптимальной комбинации лучевой и лекарственной терапии, а также очерёдность их применения (В.П. Летягин, 2004; Potyka et al., 2001, S.Han et al.,2005). Отсрочка хирургического удаления опухоли не исключает возможности диссеминации рака из первичного очага в случае неэффективности химиотерапии и возможности риска послеоперационных осложнений. Поэтому необходимым остаётся подбор рационального неoadьювантного лечения с оптимальным количеством курсов химиотерапии.

Таким образом, лечение распадающихся форм РМЖ является актуальной задачей, не смотря на использование современных схем лечения, а разработка новых подходов в лечении этой группы больных позволит улучшить непосредственные и отдалённые результаты лечения больных данной категории.

Цель исследования: оценить эффективность различных методов и выбор оптимального подхода в лечении рака молочной железы осложненного распадом опухоли.

Для решения установленной цели определены следующие задачи:

1. Изучить качество жизни больных раком молочной железы осложненного распадом в зависимости от различных методов лечения.
2. Изучить одногодичную выживаемость больных раком молочной железы осложненного распадом в зависимости от вида лечения.

ГЛАВА I

Обзор литературы.

Классификация, клиника и диагностика рака молочной железы

Классификация по TNM. (ВОЗ 1997 г.)

Для клинициста крайне важно определить прогноз заболевания и спланировать наиболее эффективный курс лечебных мероприятий, для чего требуется объективная оценка анатомической распространенности поражения. В этих целях необходима классификация, основные принципы которой были бы применимы ко всем локализациям злокачественных опухолей и которую, впоследствии можно было бы дополнить сведениями, полученными при патолого-гистологическом исследовании, и (или) данными хирургического вмешательства. Система TNM полностью отвечает этим требованиям.

При ее использовании необходимо гистологическое подтверждение диагноза. Анатомическая часть, где развивается опухоль, фиксируется, но не учитывается при классифицировании. В случае одновременного развития нескольких опухолей в одной железе Т-категория определяется по наибольшей. Одновременно развившиеся билатеральные опухоли классифицируются отдельно.

Анатомические области и части:

1. Сосок;
2. Центральная часть;
3. Верхневнутренний квадрант;
4. Нижневнутренний квадрант;
5. Верхненаружный квадрант;
6. Нижненаружный квадрант;
7. Аксиллярный отросток.

Регионарные лимфатические узлы

Подмышечные (на стороне поражения) – интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера) и лимфатические узлы, расположенные вдоль аксиллярной вены и ее притоков – подразделяются на следующие уровни:

- а) **уровень I (нижние подмышечные):** лимфатические узлы, расположенные латерально по отношению к боковому краю малой грудной мышцы;
- б) **уровень II (средние аксиллярные):** лимфатические узлы, расположенные между латеральным и медиальным краями малой грудной мышцы и интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера);
- в) **уровень III (верхние подмышечные):** лимфатические узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, включая подключичные и апикальные;

Интрамаммарные лимфатические узлы- кодируются как аксиллярные (подмышечные).

Внутренние лимфатические узлы молочной железы (на стороне поражения) располагаются в эндоторакальной фасции, в межреберных пространствах вдоль края грудины. Любые другие лимфатические узлы, пораженные метастазами, включая надключичные, шейные или контралатеральные внутренние лимфатические узлы молочной железы, обозначаются как отдаленные метастазы (M1).

Классификация по TNM (ВОЗ 1997г.)

T- первичная опухоль

Tx- недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

To- первичная опухоль не определяется;

Tis-преинвазивная карцинома: внутрипротоковая или внутридольковая carcinoma in situ, или болезнь Педжета без наличия опухолевого узла (болезнь Педжета, при которой пальпируется опухолевый узел, классифицируется по его размерам);

T1- опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T1a- опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении

T1b- опухоль до 1 см в наибольшем измерении

T1c- опухоль до 2 см в наибольшем измерении ;

T2- опухоль до 5 см в наибольшем измерении;

T3- опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4- опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу (грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц)

T4a- распространение на грудную стенку

T4б- отек (включая «лимонную корку») или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже молочной железы.

T4с- признаки, перечисленные в T4a и T4б вместе

T4d- воспалительная форма рака;

N-регионарные лимфатические узлы

Nx- недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0- нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов;

N1- метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (e) на стороне поражения;

N2- метастазы в подмышечных лимфатических узлах (e) на стороне поражения, фиксированные друг с другом или с другими структурами;

N3- метастазы во внутригрудных лимфатических узлах (e) на стороне поражения;

M- отдаленные метастазы

Mx- недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0- нет признаков отдаленного метастазирования;

M1- имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в надключичных лимфатических узлах).

Постхирургическая классификация

pT- первичная опухоль

Постхирургическая классификация требует исследования первичной опухоли, по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани. Если по краю резекции имеется лишь микроскопическое разрастание опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT; pT- категория соответствует T-категориям.

pN- регионарные лимфатические узлы

Для патогистологической классификации требуется иссечение и исследование хотя бы нижних подмышечных лимфатических узлов

(1 уровень). В таком материале содержится обычно не менее 6 лимфатических узлов.

pNx- недостаточно данных для оценки состояния

лимфатических узлов (регионарные лимфатические узлы не удалялись);

pNo- нет признаков поражения метастазами регионарных

лимфатических узлов;

pN1- выявлены метастазы в смещаемых лимфатических узлах

на стороне поражения:

pN1a-только микрометастазы (не более 0,2 см);

pN1b-микрометастазы в 1 или нескольких лимфатических узлах (более 0,2см);

pN1c-метастазы (до 2 см) в наибольшем измерении в 1-3

лимфатических узлах;

pN1d-метастазы (до 2 см) в 4 и более лимфатических

узлах;

pN1e-метастазы (до 2 см) в наибольшем измерении,

прорастающие капсулу лимфатического узла;

pN1f- метастазы (более 2 см) в наибольшем измерении в лимфатических узлах;

pN2- метастазы в подмышечных лимфатических узлах, связанные друг с другом или с другими структурами на стороне поражения;

pN3- метастазы во внутренних лимфоузлах (e).

pM- отдаленные метастазы. **PM**-категории соответствуют **M**-категориям.

G - гистопатологическая дифференцировка;

Gx- степень дифференцировки не может быть установлена;

G1- высокая степень дифференцировки;

G2- средняя степень дифференцировки;

G3- низкая степень дифференцировки;

G4- недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям

Stage 0	T is	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N3	M0

	T3	N1,N2	M0
Stage IIIb	T4 Any T	Any N N3	M0 M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Патоморфология. Гистологическая классификация.

Рак начинается большей частью в протоках разного размера, преимущественно мелких. Значительно реже процесс начинается в эпителии долек, давая развитие **дольковому раку молочной железы**. Эти формы являются исходными для всех других вариантов рака данной локализации.

Таким образом, с точки зрения морфологии рак молочной железы представлен тремя большими группами:

1. Неинфильтрирующие опухоли:

- а) внутрипротоковый рак;
- б) дольковый рак

2. Инфильтрирующие опухоли:

- а) инфильтрирующий протоковый рак;
- б) инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента;
- в) инфильтрирующий дольковый рак;
- г) слизистый рак;
- д) медулярный рак;

- е) папиллярный рак;
- ж) тубулярный рак;
- з) аденокистозный рак;
- и) секреторный (ювенильный) рак;
- к) апокриновый рак;
- л) рак с метаплазией (плоскоклеточного, веретенчатого, хондроидного, остеоидного, смешанного типов);
- м) другие

3.Болезнь Педжета соска

Диагностика рака молочной железы

Метод пальпации является инициальным моментом в диагностическом поиске различной патологии молочных желез. Полноценный осмотр молочных желез проводится по строго определенному плану, с использованием установленных положений. У молодых менструирующих женщин идеальным периодом регулярного динамического контроля является исследование в промежутке 7- 10 день нормального менструального цикла. Однако, если речь идет об узловом образовании, то время осмотра не имеет значения. К сожалению, пальпаторный метод не всегда выявляет истинные размеры опухоли. Для более точной диагностики применяется ряд лабораторно-инструментальных методик.

Маммографическое исследование играет большую роль в диагностике рака молочной железы благодаря высокой эффективности при распознавании и дифференциальной диагностике заболевания. По литературным данным, процент достоверности маммографического исследования составляет от 75 до 95%. При проведении массовых профилактических осмотров с использованием маммографии наряду с клиническим

исследованием установлено, что рак молочной железы 1 стадии выявляется в 50-70% случаев. При непальпируемых опухолях метод маммографии может выявить рак в 18 - 33% случаев.

При подозрении на внутрипротоковый рак, признаком которого является патологическая секреция из соска вне периода лактации, **рентгенологическое исследование применяется с контрастированием (дуктография)**. Для этого в систему сецернирующих протоков вводят йодсодержащее водорастворимое контрастное вещество, после чего выполняют снимки в прямой и боковой проекциях. Современные рентгеновские установки обладают очень высокой разрешающей способностью, позволяя выявить злокачественные опухоли размером от 5 до 10 мм.

Несмотря на довольно высокую эффективность, метод имеет определенные ограничения, обусловленные пределами его возможностей.

В частности, это связано с обследованием молодых нерожавших женщин, маммография у которых должна проводиться при условии высокой вероятности злокачественного процесса на основании данных пальпаторного обследования клиницистом.

В связи с внедрением в клиническую практику **ультразвукового исследования** (особенно с цветной доплерографией) удалось добиться значительного улучшения визуализации опухоли. Ряд исследователей предлагают дополнить рентгенологическое исследование молочной железы ультразвуком, указывая на высокую разрешающую способность последнего в определении размеров опухолевого узла и особенностей сосудистого русла при различных заболеваниях молочной железы.

Однако ультразвуковая томография не обладает достаточной разрешающей способностью при опухолях менее 1 см.

Использование ультразвуковой томографии в доклинической стадии показало, что при выявлении микрокальцинатов полученные данные ниже данных маммографии. В целом,

по разным данным, диагностическая точность ультразвукового метода исследования не превышает 87%.

Термография уже достаточно широко применяется в клинической практике. Сущность метода заключается в выявлении с помощью инфракрасных лучей температуры разных участков молочной железы, а поскольку при различных заболеваниях молочной железы происходят изменения кровотока и интенсивности обменных процессов, будет изменяться температура над пораженным участком. Однако диагностическая точность термографического исследования все же не так высока, как при маммографии и ультразвуковом исследовании. Поэтому данная методика в самостоятельном варианте используется лишь при определенных клинических ситуациях.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Данная методика стала особенно популярной последние несколько лет. К преимуществам МРТ относятся высокая разрешающая способность, неинвазивность, контрастность объекта любой плотности даже без применения контрастных веществ, возможности получения изображения в любой плоскости без механических перемещений, а также отсутствие лучевой нагрузки. Однако высокая стоимость, как оборудования, так и самого исследования зачастую делает чрезвычайно проблематичным массовое применение данного метода исследования.

Цитологический метод диагностики рака молочной железы позволяет судить о процессе до начала лечения, когда требуется максимально достоверное подтверждение клинического диагноза. При помощи этого метода определяются морфология и биология клетки, более полно характеризуется патологический процесс и в первую очередь - некоторые особенности опухолевого роста на основе установления степени атиплазии и злокачественности клеток. Цитологический метод первоначально включал изучение только выделений из соска, и лишь после 50-х годов в клинике стала применяться и получила широкое признание пункционная цитология.

Достоверность цитологического метода диагностики, по данным разных авторов, составляет от 60 до 98%, причем число предположительных заключений обычно превосходит число ошибочных.

Оценить распространенность рака молочной железы без исследования лимфатических узлов подмышечного коллектора невозможно.

Наиболее доступный и приемлемый метод исследования подмышечных лимфатических узлов - **пальпаторный**. Увеличение, уплотнение и потеря подвижности пальпируемых лимфоузлов - безусловный признак их поражения.

Ошибки при выявлении поражения подмышечных лимфатических узлов методом пальпации могут быть в сторону как гипо-, так и гипердиагностики. Затруднение выявления поражений подмышечных лимфоузлов может быть связано не только с обилием жировой клетчатки у некоторых больных, но и с частичным поражением лимфатического узла опухолевыми клетками (микрометастазы).

С целью оценки состояния подмышечно-подключичных лимфатических узлов в клинической практике J.V.Kinmonth в 1952г. применил **прямую цветную лимфографию**, выделяя из клетчатки лимфатический сосуд, пунктируя его и вводя водорастворимое контрастное вещество.

Главным признаком метастатического поражения подмышечных лимфоузлов при проведении прямой контрастной лимфографии является дефект наполнения различной величины и формы, обусловленные опухолевым поражением определенного участка. Характерным для метастаза признаком может быть “изъеденность” контуров узла, возникающая в результате прорастания опухоли в капсулу и паренхиму.

Лимфоангиография не получила широкого распространения при диагностике рака молочной железы.

К.Hultborn в 1955г. получил интересные результаты при введении радиоактивного золота Au198 внутривенно и подкожно вблизи опухоли молочной железы. Изотоп накапливался в подмышечных лимфоузлах в течение 12-48 часов после инъекции. Отсутствие изображения лимфоузлов на сцинтиграммах рассматривалось авторами как результат поражения метастазами.

Метод **радиоизотопной лимфосцинтиграфии** основан на том, что метастатически измененные лимфоузлы, в отличие от нормальных, частично или полностью теряют способность накапливать изотоп, и на сцинтиграммах возникает картина дефекта наполнения.

Некоторое время в целях верификации метастатического поражения лимфатических узлов использовалась **аксиллография**. Однако исследования последних лет показывают, что для этих целей более информативным является **ультразвуковое исследование**, чувствительность которого, по разным данным, колеблется от 70 до 90%, а точность достигает 80%.

Наиболее сложна при раке молочной железы дооперационная диагностика метастатического поражения парастеральных лимфатических узлов. Недоступные прямому осмотру и пальпации, эти лимфатические узлы вызывали большой интерес у ученых.

Один из наиболее широко известных методов выявления поражения метастазами парастеральных лимфатических узлов – **чрезгрудинная флебография**. Метод основан на том, что контрастное вещество, введенное под давлением в губчатое вещество грудины, попадает через многочисленные v.v.sternales во внутренние грудные вены обеих сторон парастеральной области. Лимфатические узлы парастеральных цепочек в

первом и третьем межреберьях прилегают к стенкам вен, и увеличение их размеров при метастатическом поражении или гиперплазии может привести к изменению конфигурации вены, уменьшению калибра, а иногда и к полному перерыву.

Частота изменений на флебограммах, по данным ряда авторов, различна и колеблется от 20 до 55%. Число ошибочных заключений (в сторону как гипер-, так и гипо-диагностики) не превышает 8 - 10%.

Необходимо отметить, что не всегда метастатическое поражение парастеральных лимфатических узлов проявляется на флебограммах. К отрицательным сторонам метода относится также невозможность проведения обследования определенной части больных из-за ряда противопоказаний (заболевания почек, печени, изменение миокарда, высокая индивидуальная чувствительность к препаратам йода и др). В связи с этим в последние годы ведется поиск новых безопасных методов исследования лимфатических узлов парастеральной области.

В частности, предложен метод **радиоизотопной лимфосцинтиграфии** парастеральной области с применением коллоидного золота Au198. Принципиально метод основывается на возможности транспорта коллоидных частиц Au198, введенных подкожно в регионарные для данной области лимфатические узлы. Задержка коллоидных радиоактивных частиц в лимфатических узлах обуславливает возможность их визуализации с помощью обычных сканирующих систем. Впервые сцинтиграфию парастеральных лимфатических узлов с применением коллоидного золота произвел R.Rossi (Rossi et al., 1962). В настоящее время для выявления поражения парастеральных лимфатических узлов наряду с радиоактивным коллоидным золотом используется радиоактивный технеций Tc99m. Достоверность данных радиоизотопной лимфосцинтиграфии, по сведениям разных авторов, колеблется от 50 до 98%.

Визуальный осмотр парастеральных лимфоузлов – **ретростерноскопия**. Метод состоит в следующем: во время радикальной мастэктомии во втором межреберье рассекаются

межреберные мышцы и обнажается парастернальное пространство, где видны внутренние грудные сосуды, по ходу которых располагаются парастернальная клетчатка и лимфатические узлы. В это пространство вводится детский бронхоскоп, с помощью которого производится визуальный осмотр парастернальных лимфоузлов. В случае выявления увеличенный лимфоузел либо извлекается, либо пунктируется с последующим морфологическим исследованием. Предложенный метод визуального осмотра парастернальных лимфатических узлов может успешно использоваться в клинической практике с целью морфологической верификации подозрительных лимфоузлов, выявленных при дооперационных исследованиях. При определенном практическом навыке исследование занимает не более 5 - 10 минут.

В последнее время в связи с развитием эндохирургических методик в практическую деятельность все шире внедряется метод **видеоторакоскопической лимфодиссекции**.

Хирургическое лечение

Оперативное лечение рака молочной железы, начатое в конце 17 века, получило широкое распространение в 19 веке. В 1891 году W. Halsted впервые опубликовал результаты предложенного им оперативного вмешательства у 13 больных. Почти одновременно с ним W. Meyer в 1894 году представил свой опыт использования аналогичной операции. Так возникла и затем сложилась классическая операция по Halsted- Meyer, которая длительное время являлась ведущей в хирургическом лечении рака молочной железы.

Начиная с этого периода, четко отграничились два направления в хирургической тактике. С одной стороны, W. Halsted начал расширять зону удаляемых тканей до надключичной

области. Однако, в последующем, сам автор достаточно сдержанно оценивал надключичную лимфодиссекцию. В настоящее время выполнение подобного вмешательства сводится в основном к следующим клиническим ситуациям:

1. прорастание опухолью фасции большой грудной мышцы или самой грудной мышцы;
2. большая местная распространённость процесса.

Ряд авторов рекомендуют выполнять радикальную мастэктомию при локализации опухоли в области переходной складки и наличии неблагоприятных морфологических факторов: обширная сосудистая инвазия и/или инфильтрация рака в окружающей жировой ткани, а также интраоперационное выявление метастатически изменённых лимфоузлов.

Ещё одним типом оперативного вмешательства, ставшим без сомнения достоянием истории, является предложенная в 1951 году Urban J. **расширенная радикальная мастэктомия**.

Обоснованием к её применению служили данные о возможности в 12-15% изолированного метастазирования рака молочной железы в парастернальные лимфатические узлы, особенно при медиально-центральной локализации опухоли.

Единомышленниками Urban J. в этом вопросе стали С.А.Холдин и Л.Д.Дымарский, предложившие выполнять расширенную радикальную мастэктомию при ранних формах процесса с медиально-центральной локализацией.

Однако большая травматичность, техническая сложность исполнения, неудовлетворительные функционально-косметические результаты, а также множество общих противопоказаний (наличие сердечно-сосудистой, лёгочной патологии и др.), а также отсутствие улучшения отдалённых результатов лечения привели к тому, что в настоящее время данная операция не выполняется ни в одной клинике мира.

Вторым направлением явилось предложенное 1948 году D.Patey и W.Dyson **оперативное вмешательство, предусматривающее сохранение большой грудной мышцы.** Модификация, использованная D.Patey, постепенно приобрела огромную популярность, в силу её меньшей травматичности и лучших функциональных результатов, и стала широко применяться для лечения ранних стадий рака молочной железы в качестве самостоятельного метода.

Принципиальным отличием её от радикальной мастэктомии по Halsted является сохранение большой грудной мышцы. Результатом этого явилось лучшее заживление раны, хорошие косметические и функциональные результаты, практически полное отсутствие лимфостазов верхней конечности при адекватном, с онкологических понятий, объёме хирургического вмешательства.

Современные представления о показаниях к выполнению этой операции, по мнению ряда авторов, сводятся, в основном, к следующему:

1. больная предпочитает мастэктомию;
2. мультицентричный характер роста опухоли;
3. множественные микрокальцинаты на рентгенограмме;
4. центральная локализация образования в молочной железе;
5. протоковый рак *in situ*;
6. беременность.

Продолжателем тенденции сокращения объёма оперативных вмешательств без нарушения онкологических принципов можно считать J.Madden. Автор предложил **удалять лимфоузлы подмышечной и межпекторальной области в едином блоке с молочной железой, сохраняя обе грудные мышцы.**

Использование подобной операции позволяет, наряду с соблюдением принципов радикальности и отсутствием статистически достоверных различий в отдалённых результатах лечения, добиться высоких функциональных и эстетических показателей.

С 90-х годов XX века, впервые в отечественной практике, в клинике опухолей молочных желез РОНЦ им. Н.Н.Блохина выполняется **модифицированный вариант радикальной мастэктомии с сохранением большой и малой грудных мышц**, внедренный руководителем отделения опухолей молочных желез РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН проф. В.П.Летягиным, как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения. Разрез, после которого рубец повторяет траекторию ребра, оправдан по всем канонам пластической хирургии. Подобный разрез редко способствует образованию нежелательного келоида, а его низкое расположение позволяет носить открытые наряды и купальные костюмы. Раздвижение грудных мышц в противоположные стороны путём применения муфтообразного зажима обеспечивает идеальный доступ к апикальным лимфоузлам, что является ключевым моментом данной модификации.

Модифицированная радикальная мастэктомия стала операцией выбора для всех стадий заболевания, обеспечивающей длительный безрецидивный период, минимальные последствия, и создающей перспективу для реконструктивно-пластических операций.

Проф. Н.С.Андросовым и М.И.Нечушкиным был разработан **метод радикальной мастэктомии в радиохирургическом варианте с послеоперационным внутритканевым облучением парастернальной цепочки при ограниченных, узловых формах рака молочной железы с локализацией в центральном и внутренних квадрантах.**

В 1927 году немецкий гинеколог J.Hirsch впервые в мире опубликовал результаты 13-летнего опыта органосохраняющего лечения рака молочной железы: иссечение опухоли с морфологическим контролем краёв резекции, биопсия аксиллярных лимфоузлов с последующей закладкой препаратов Ra, один из которых помещался в ложе опухоли,

другой - в подмышечной впадине. За 5-6 сеансов с интервалом в 4 дня (экспозиция 12 часов) суммарная доза в пересчёте на современные параметры составила 50Гр. Лечение проводилось 22 больным, из которых 19 прослежены. Локальный рецидив возник в 3 наблюдениях. Одна больная умерла от инфаркта миокарда без рецидива, 18 жили от 5 до 13 лет.

С этого времени "консервативная" хирургия рака молочной железы начала развиваться особенно активно.

Условием для планирования органосохранного лечения является такое его выполнение, когда продолжительность жизни больных окажется не хуже, чем при мастэктомии.

Принципам отбора пациенток для сохранных оперативных вмешательств посвящено множество работ. В отношении противопоказаний к подобной тактике лечения большинство авторов (мы разделяем их точку зрения) выделяют следующие моменты:

- 1. центральная локализация опухоли;**
- 2. мультицентричный характер роста;**
- 3. неблагоприятные рентгенологические данные (множественные**
 - i. микрокальцинаты, заинтересованность центральных отделов);**
- 4. мужской пол;**
- 5. заведомо неудовлетворительные косметические результаты**
 - ii. (очень маленькая молочная железа).**

Во всех остальных случаях вышеописанный вариант оперативного вмешательства с лучевой терапией обеспечивает адекватные отдалённые результаты.

Подобного типа вмешательства значительно уменьшают количество и спектр послеоперационных осложнений (с 49% при мастэктомии в различных вариантах до 35%

при радикальной резекции). С точки зрения социально-психологической реабилитации и косметических результатов данного типа операции, несомненно, предпочтительнее.

В конце 80-х XX века, в связи с работами U.Veronesi, эволюция консервативных хирургических вариантов лечения рака молочной железы продолжилась. Всё большую популярность завоёвывает так называемая **туморэктомия с лимфаденэктомией в сочетании с лучевой терапией**.

Лучевая терапия

Проблема **лучевой терапии при раке молочной железы** чрезвычайно важна. Этот метод лечения, получивший широкое распространение, может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методиками.

В сочетании с оперативным вмешательством (до него) он позволяет проводить операцию в более оптимальных условиях за счёт гибели большинства опухолевых клеток и резкой девитализации оставшихся.

На всём протяжении развития лучевой терапии постоянно меняются варианты и способы лучевого воздействия: от использования орто-вольтовой рентгенотерапии до применения тормозного излучения и электронного пучка бетатронов и линейных ускорителей, от дополнительного к операции лечебного фактора до самостоятельного метода лечения, и от строго локального метода рационального воздействия до опосредованного угнетения функции гипофиза с помощью протонного медицинского пучка.

Желание изучить непосредственные и отдалённые результаты лечения привело к идее сочетанного использования облучения и операции, то есть комбинированного лечения.

Существует 3 метода комбинированного лечения:

1. облучение в предоперационном периоде с последующим оперативным вмешательством
2. операция с последующей лучевой терапией
3. лучевая терапия, проводимая как до, так и после операции.

При операбельных опухолях (T1-2N0M0 и T1N1M0) используется методика предоперационного облучения крупными фракциями первичной опухоли и подключично-подмышечной зоны в течение 5 дней до суммарной дозы 20Гр. Вызывая гибель малодифференцированных и анаплазированных клеточных популяций и подавляя дополнительные участки злокачественного роста, а также микрометастазы в лимфоузлах и лимфатических сосудах, данная методика является оправданной, с онкологических позиций, и не осложняет хирургическое вмешательство, проводимое в ближайшие 1-3 дня после окончания облучения.

Адьювантное облучение после сохраненных операций является наиболее частым вариантом применения послеоперационной лучевой терапии. В зону лучевого воздействия включается молочная железа и ложе опухоли. Разовая доза равняется 2Гр., подводится 5 раз в неделю до суммарной дозы 50Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфоузлах в зону облучения включается подмышечная зона.

Регионарные зоны рекомендуется облучать в следующих случаях:

- при медиальной локализации облучение парастернального коллектора
- в случае поражения $> 50\%$ аксиллярных лимфоузлов и при неблагоприятных морфологических признаках, а также при центральной локализации опухоли - подмышечный и подключичный коллектор.

Регионарные зоны облучаются до суммарной дозы 45 Грей. Начинать послеоперационное лечение рекомендуется не ранее 2-й и не позднее 5-й недели от момента выполнения оперативного вмешательства. Основной задачей послеоперационного облучения молочной железы после сохранной операции является снижение числа местных рецидивов.

Послеоперационное облучение после радикальной мастэктомии показано лишь в определённых случаях. К ним относят центральную и медиальную локализацию первичного очага в связи с высоким (до 55%) риском поражения парастерального коллектора. В данном случае облучение цепочки загрудинных лимфоузлов обязательно.

Дистанционная лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения применяется достаточно редко. Показанием к подобной консервативной терапии являются:

1. абсолютные противопоказания к проведению оперативного вмешательства (пожилой возраст, тяжёлая соматическая патология и т.д.)
2. отказ больной от хирургического лечения
3. неоперабельная или отёчно-инфильтративная форма рака молочной железы.

В данных случаях облучение производится в 2 этапа до суммарной дозы на опухоль молочной железы 60-70Гр. и 50Гр. на зоны регионарного метастазирования.

Лекарственная терапия

Лекарственная терапия рака молочной железы имеет полувековую историю. Представление о раке молочной железы как об изначально системном процессе является основанием для использования системной терапии как до, так и после хирургического вмешательства. Преимуществом этого метода является как местное, так и системное воздействие на опухолевые клетки. Это позволяет осуществлять профилактику местных рецидивов и метастазов после оперативного лечения.

Как правило, химиотерапия применяется в лечении местно-распространённого рака молочной железы. На сегодня уже известно, какие именно цитостатические средства обладают выраженной способностью эффективного воздействия на опухолевый процесс. В этой связи закономерен вопрос о необходимости и целесообразности применения данного вида лечения для больных, не имеющих метастазов в регионарных лимфатических узлах. Подобным вопросам, в частности, была посвящена V11 международная конференция в Швейцарии (Сант-Галлен, 2000), реальные выводы которой послужили основой для практических рекомендаций по проведению системного лечения в группе ранних стадий рака молочной железы.

Системная адъювантная терапия

Использование системного лекарственного лечения должно базироваться на ряде прогностических факторов, к важнейшим из которых следует относить: наличие и число пораженных регионарных лимфатических узлов, размеры первичной опухоли, степень ее дифференцировки и возраст больной.

1) Больные без поражения регионарных лимфатических узлов

Данная группа пациенток может быть разделена на категории низкого и высокого риска в зависимости от уровня стероидных рецепторов в опухолях, ее размеров, степени дифференцировки, а также возраста больной. У пациенток низкого риска терапией выбора может быть тамоксифен (20 мг\сут) или вообще отказ от системной терапии вплоть до первого прогрессирования, причем в группе менопаузальных больных антиэстроген назначается длительно (5 лет), без какого-либо воздействия на яичники. Для больных с сохранной менструальной функцией использование тамоксифена или его аналогов (нольвадекс, зитазониум) логичнее после соответствующего выключения функции яичников при помощи хирургической (лапароскопической) овариэктомии, лучевой

кастрации или назначение антигонадотропинов (золадекс в дозе 3,6 мг п\к 1 раз в 28 дней не менее 2 лет).

У больных с высокой степенью риска и с отрицательными рецепторами стероидных гормонов в опухоли рекомендуется проведение 6 курсов системной полихимиотерапии (АС, FAC, CMF) независимо от состояния менструальной функции.

Молодым больным с высокой степенью риска, но с положительным рецепторным статусом опухолей, помимо прочего, рекомендуется использование антиэстрогенов (минимум 5 лет) после соответствующего выключения функции яичников.

У пациенток, находящихся в менопаузе основной системного адьювантного лечения является тамоксифен в течении минимум 5 лет. Вопрос о химиотерапии для данной категории больных решается индивидуально и только в группе высокого риска.

В постменопаузе (возрастная группа старше 70 лет) антиэстрогены также являются необходимой составляющей системного адьювантного лечения. Вопрос о химиотерапии в данной возрастной группе решается строго индивидуально, с учетом сопутствующей патологии, желаний самой больной и при отсутствии стероидных рецепторов в опухоли.

2) Больные с поражением регионарных лимфатических узлов

Прогностической значимостью для данной группы больных, в первую очередь, обладает число метастазов в регионарных зонах, а тактика определяется по состоянию менструальной функции пациентки, наличию РЭ и\или РП в опухоли. Основой адьювантной терапии у пременопаузальных больных является химиотерапия.

При поражении 4 лимфатических узлов показано 6 курсов антрациклин-содержащих комбинаций или 6 курсов классического CMF.

При поражении более 4 лимфатических узлов необходима более длительная адъювантная терапия. Этим больным может быть рекомендована комбинация 4 курсов доксорубицина с последующим назначением 8 циклов CMF. При положительных рецепторах стероидных гормонов необходимо использование тамоксифена в стандартной дозе не менее 5 лет после выключения функции яичников.

Для больных в менопаузе основой адъювантного лечения является длительная антиэстрогенная терапия. Методом выбора при общем сохранном состоянии пациентки и неблагоприятных прогностических факторах может стать химиотерапия (АС или CAF) в объеме 4 циклов.

В возрастной группе старше 70 лет оптимальным следует считать применение тамоксифена, и лишь в отдельных, строго индивидуальных ситуациях - химиотерапию с антрациклинами (4 курса).

Касательно предоперационной лекарственной терапии в группе операбельных больных VII международной конференцией были сделаны следующие выводы:

1. Подобное лечение не влияет на отдаленные результаты;
2. Использование предоперационной химиотерапии у операбельных больных целесообразно лишь в тех ситуациях, когда невозможно выполнить органосохранное оперативное вмешательство.
3. Больные местнораспространенным раком молочной железы.

Однако, существуют ситуации, когда применение химиотерапии до операции является не только целесообразным, но совершенно необходимым. Это касается местнораспространенного рака молочной железы. Из наиболее часто применяемых схем химиотерапии следует отметить следующие: **АС, FACVP, CMFA, CMFAV, AVCF, VAM, VCAF, CAMP, CAP** и др.

При подобных процессах системная лекарственная терапия является неотъемлемым компонентом первого (комбинированного этапа) комплексного лечения. Причем, следует отметить, что при подобных распространениях рака молочной железы на инициальном этапе уже необходим весь арсенал существующих средств, применяемых в целях максимальной интенсификации лечения.

Вопрос комбинации неoadьювантной химиотерапии и лучевой терапии рассматривается многими авторами, но оптимальная схема их применения остается неоднозначной. Кроме того, нет точных данных о том, следует ли использовать только один метод воздействия или их сочетание. Некоторые авторы считают, что предоперационное химиолучевое лечение обеспечивает наибольшую продолжительность жизни при раке молочной железы III стадии, а наиболее оптимальным является многокомпонентный подход к лечению (химиолучевое лечение + операция + химиогормонотерапия).

В настоящее время многие авторы сообщают о применении высокодозной химиотерапии с целью получения лучших результатов лечения, как при метастатическом, так и при местнораспространенном раке молочной железы. Для того, чтобы повысить эффективность лечения и увеличить дозы применяемых препаратов, используются различные колоний стимулирующие факторы.

Растущее число *in vitro* исследований по применению рекомбинантного человеческого стволового клеточного фактора (SCF) для увеличения пролиферативной способности стволовых клеток позволило ряду авторов начать клиническое применение SCF-фактора.

Несомненный интерес представляет применение модификаторов химиотерапии в комплексном лечении больных с III стадией рака молочной железы. Отмечается высокая эффективность индометацина из-за его двойного положительного влияния: с одной стороны это блокада синтеза простагландинов, с другой стороны индометацин уменьшает иммуносупрессорное действие химиотерапии.

Вторым из применяемых модификаторов является интерферон или его синтетические аналоги. Включение его в схемы комплексного лечения рака молочной железы IIIБ и IIIв стадий позволило увеличить 5-летнюю выживаемость.

В настоящее время появилось множество новых противоопухолевых препаратов, вопросы эффективности которых являются предметом активной дискуссии.

Одними из наиболее интересных и хорошо изученных новых лекарств являются таксаны: паклитаксел (Таксол) и доцетаксел (Таксотер).

Большинство комбинированных режимов с таксолом включают доксорубицин или цисплатин. Особенностью второго таксана - таксотера является высокая эффективность при метастазах в печень и других висцеральных метастазах.

Другими эффективно используемыми препаратами являются Винорельбин (Навельбин), митоксантрон (Новантрон). Из класса антиметаболитов значительный интерес представляет новый аналог дезоксицитидина гемцитабин (Гемзар), действующий по тем же механизмам, что и цитозин-арабинозид, однако имеющий более широкий спектр противоопухолевой активности. Новая генерация антагонистов фолатов включает триметрексат и эдатрексат. Продолжают изучаться различные модификации 5-ФУ с лейковорином.

Эндокринная терапия

Согласно современным концепциям, отбор больных для системной терапии базируется на совокупности клинических факторов и биологических характеристик **опухоли**, одним из которых является рецепторный статус. Под последним подразумевается определённая концентрация рецепторов к эстрогенам или прогестерону. Известно, что РЭ- опухоли

чаще положительно отвечают на **химиотерапию**, а РЭ+ опухоли - на **системную гормонотерапию**. Раковые клетки гормоно-чувствительных опухолей реагируют на воздействие гормонов аналогично нормальным клеткам той же ткани. Следовательно эффект не должен существенно отличаться в **раковых клетках** от нормальных. На функциональное состояние молочных желёз влияют как минимум 13 гормонов. Однако доминирующую роль играет сочетанное воздействие эстрогенов и одного из гормонов гипофиза: пролактина, ФСЛ или особой субстанции, названной маммогеном. Таким образом, задача эндокринотерапии состоит в удалении хотя бы одного из этих гормонов.

С этой целью применяются следующие виды лечения:

1. оперативное удаление источника (овариэктомия, адреналэктомия, гипофизэктомия);
2. введение гормонов для подавления функции железы (эстрогены, андрогены, кортикостероиды, аминоклутатеиды);
3. введение антагонистов гормонов (антиэстрогены и т.д.).

В 1896г. Beatson G.T. выполнил **овариэктомию** при лечении **генерализованного рака молочной** железы. Это явилось одним из отправных моментов **эндокринотерапии**.

Широкое увлечение в 50-70х годах XX века адреналэктомией и гипофизэктомией сменилось полным охлаждением к этой процедуре из-за большого количества послеоперационных осложнений, высокой летальности и недостаточной эффективности.

Появление таких неинвазивных методик, как лучевое выключение функции яичников, лапароскопическая овариэктомия, системная терапия аминоклутотемидом и аримидексом (препараты, блокирующие функцию коры надпочечников) позволило в значительном проценте избежать ненужных побочных эффектов при условии максимальной эффективности.

С введением в широкую практику препарата **Золадекс**, являющегося ингибитором синтеза релизинг-гормонов, открыло новые возможности как моно- так и комбинированной гормонотерапии.

На сегодняшний день наиболее применимым из антагонистов гормонов считается антиэстрагенный препарат **Тамоксифен**. Первое упоминание о применении тамоксифена при лечении метастатического рака молочной железы относится к 1971г. С этого момента препарат прочно занял одно из ведущих мест в адъювантной терапии как местно-распространённого, так и раннего рака молочной железы.

Данные, полученные в эксперименте, свидетельствуют в пользу нескольких путей действия тамоксифена на клеточном уровне, и не всегда эстроген-рецепторзависимых.

Клинические данные подтверждают, что у 10-15% больных распространённым раком молочной железы наблюдаются объективные ремиссии при рецептороотрицательных опухолях.

А по данным Оксфордского мета-анализа использование **Тамоксифена** в возрастной группе после 50 лет с низким уровнем эстрогеновых рецепторов сокращает ежегодный показатель смертности на 16%. Причем следует отметить, что в группе пременопаузальных больных подобная терапия целесообразнее после выключения функции яичников, в частности при помощи агонистов релизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (**Золадекс**).

На принципе предупреждения синтеза эстрогенов путем ингибиции ароматазы основано использование ингибиторов ароматазы (**аминоглютатемид, маммомит**). Это были препараты первого поколения, обладающие довольно выраженными побочными эффектами.

В поисках более избирательно действующих, легче переносимых и менее токсичных аналогов был создан **лентарон (форместан)**.

И, наконец, последние годы ознаменовались получением таких высокоэффективных ингибиторов ароматазы третьего поколения как **Фемара (летрозол)** [производитель **Новартис**] и **Аримидекс**. Данная группа препаратов помимо хорошей переносимости, большей избирательности действия, обладает и большей эффективностью.

Синтезированные за последние годы антипрогестины (**онапристон, мефипристон**), к сожалению, не оправдали пока возлагаемых на них надежд в качестве патогенетической терапии при содержании в опухолях не рецепторов к эстрогенам, а рецепторов к прогестерону. Определение показаний и выбора метода эндокринотерапии необходимо основывать на комплексе критериев: степень дифференцировки опухоли, возраст, состояние менструальной функции, уровень рецепторов стероидных гормонов и т.д.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Общая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 60 пациенток раком молочной железы осложненного распадом опухоли, которые обратились в отделение маммологии Городского Онкологического Диспансера за 2006- 2008 год.

Базовая информация была получена из следующих источников:

1. Данные объективного статуса на момент обследования и лечения, анамнеза амбулаторной карты, истории болезни, операционного журнала, данные патоморфологической и иммунологической лаборатории, архивные данные ТашГОД.

2. Данные динамического наблюдения, опроса больных, запросы в онкологические диспансеры.

Средний возраст больных колебался от 39 до 78 лет в 2-х группах.

В первой группе возраст больных колебался от 39 до 77 лет в среднем 63 ± 2.1 лет

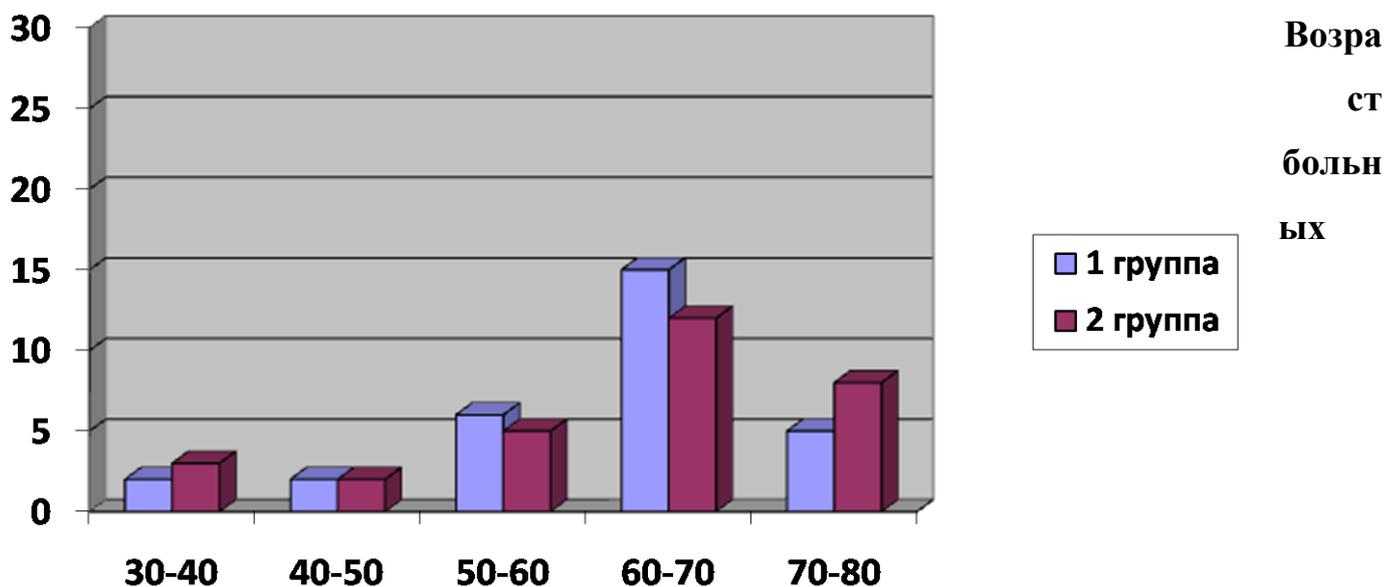
Во второй группе (контроль) возраст больных находился в пределах от 40-78 лет, средний возраст больных составил 61 ± 3.2 соответственно.

Продолжительность анамнеза с момента появления первых признаков заболевания до обращения к врачу в первой группе составила от 5 до 12 месяцев, в среднем 8.8 мес., во второй группе от 7 до 14 месяцев в среднем 9.5 мес.

В соответствии классификации ВОЗ (1997г.) у всех больных включенных в наше исследования установлен патогистологический диагноз: инфильтрирующий протоковый или инфильтрирующий дольковый рак.

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту в зависимости от группы:



Комплексные диагностические методы исследования позволили выявить стадийность и локализацию ракового процесса у пациенток раком молочной железы осложненного распадом.

Во всех рассмотренных нами случаях поражение являлось односторонним.

В первой группе частота поражения ЛМЖ и ПМЖ составила 53.3 % и 46.7 % соответственно.

Во второй группе (контроль) частота поражения ЛМЖ и ПМЖ составила 43.3 % и 56.7 % соответственно. У одной пациентки на момент обращения в ГОД были выявлены mts в легкие (3.3%)

Таблица 2.2 Распределение больных по локализации поражения (n=60).

Сторона поражения	Левая молочная железа	Правая молочная железа
Первая группа	16(53.3 %)	14(46.7 %)
Вторая группа (контроль)	13 (43.3 %)	17 (56.7 %)
Итого:	29 (48.3%)	31(51.7%)

Размер поражения в первой группе составил от 8 до 24 см. в среднем 15.5 см, во второй группе от 11 до 17 см, в среднем 14.3 см.

Таблица 2.3 Размер опухоли в первой группе

Размер	8-12	13-17	18-24

Размер опухоли, см.	8-12	13-17	18-24
Левая	2	11	-

опухоли, см.			
Левая молочная железа	4	10	2
Правая молочная железа	3	10	1

Таблица 2.4 Размер опухоли во второй группе (контроль)

молочная железа			
Правая молочная железа	3	13	2

В основном локализация процесса была в наружном верхнем квадранте 60% в первой группе и 66.7% во второй группе, нижний наружный квадрант 20% для первой группы и 13.3% для второй группы, локализация опухоли на границе нижнего внутреннего квадранта составила 0% для первой группы и 13.3% для второй группы. Локализация во внутреннем верхнем квадранте составила 6.7% для первой группы и 0% для второй группы соответственно. В центральной части поражение молочной железы наблюдалось в 13.3% для первой группы и 6.7% для второй группы. Связь между локализацией опухоли и стороной поражения нами не была установлена.

Таблица 2.5 Локализация поражения.

	Наружный верхний квадрант	Наружный нижний квадрант	Внутренний верхний квадрант	Внутренний нижний квадрант	Центральное поражение
Первая группа	60%(18)	20%(6)	6.7%(2)	-	13.3%(4)
Вторая группа (контроль)	66.7%(20)	13.3%(4)	-	13.3%(4)	6.7%(2)

В нашем исследовании все больные к моменту обращения в городской онкологический диспансер (ТашГОД) имели такое осложнение, как распад опухоли. Т.е. согласно классификации по TNM от 1997 г. ВОЗ, все больные были с IV стадией РМЖ.

Частота клинических симптомов РМЖ осложненного распадом.

Клиническая картина РМЖ осложненного распадом зависит от запущенности процесса, общего состояния больной, сопутствующих заболеваний, а так же гистологического типа опухоли и наличие метастатических поражений других органов на момент обращения пациентки в специализированное учреждение.

Таблица 2.5 Частота клинических симптомов при РМЖ (%)

Группа	Боль	Кровотечения	Распад	Воспаление
1	23(75%)	15 (50%)	12(40%)	4 (13%)
2	21(72%)	13 (45%)	11(37%)	5 (15%)

Перед проведением ПХТ у всех больных была взята биопсия или цитологический материал для верификации диагноза.

Вследствие чего было выявлено, что примерно в 70% процентов случаев у пациенток был инфильтрирующий протоковый рак, различной степени злокачественности и примерно в

30% инфильтрирующий дольковый рак для первой группы. 63.3% инфильтрирующий протоковый рак наблюдался во второй группе, а инфильтрирующий дольковый рак в 11 (36.6 %) случаев. Больные с редкими видами опухолей нами не рассматривались ввиду их редкой встречаемости и малой значимости для данного исследования. Плановое патоморфологическое исследование удаленной молочной железы так же подтвердило наличие рака у всех больных.

Таблица 2.6 Распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли (n= 60).

Гистологический тип опухоли	1 группа	2 группа
Инфильтрирующий протоковый рак	21 (70%)	19 (63.3 %)
инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента	–	–
инфильтрирующий дольковый рак	9 (30%)	11 (36.6 %)
слизистый рак	–	–
папиллярный рак	–	–
тубулярный рак	–	–
Апокриновый рак	–	–

Больные

вошедшие в

данное исследование были разделены на две равные группы в произвольном порядке.

В первую группу вошли 30 больных, которым первым этапом проведена предоперационная химиотерапия по схеме **Кселода + Доксорубицин** 4 курса. В последующем было проведено радикальное оперативное вмешательство в различных модификациях с последующей химиолучевой терапией.

Во вторую группу (контроль) так же вошли 30 пациенток, которым первым этапом выполнили предоперационную химиотерапию по схеме **CAF- 4 курса**. В последующем так же как и в первой группе проведено радикальное оперативное вмешательство в различных модификациях с последующей химиолучевой терапией.

Таблица 2.7 Распределение больных в зависимости от проведенного метода лечения (n=60)

Метод лечения	Группа
1.Предоперационная полихимиотерапия по схеме Доксорубин + Кселода (4 курса) + радикальная мастэктомия + адьювантная химиолучевая терапия	30 пациенток, первая группа
2.Предоперационная полихимиотерапия по схеме CAF (4 курса) + радикальная мастэктомия + адьювантная химиолучевая терапия.	30 пациенток, вторая группа (контроль)

2.2. Методы исследований:

Всем больным применяли следующие стандартные методы диагностики.

- 1) Сбор жалоб больных: Основной жалобой, при поступлении больных в клинику являлись жалобы на наличие образования в молочной железе, кровотечение из

опухоли, а так же на зловонный, гнилостный запах из распадающийся опухоли, слабость, потерю веса.

- 2) Сбор анамнеза жизни пациентки: : о перенесенных заболеваниях, выяснение факторов риска, т.е. контакт с радиацией, профессиональные вредности, семейный анамнез, вредные привычки.
- 3) Наружный осмотр
- 4) Анкетирование по оценочной шкале MDASI, для определения качества жизни больных после проведенного лечения.

Для оценки распространённости опухолевого процесса, эффективности проводимой терапии и качества жизни больных были использованы традиционные методы исследования.

Обязательная диагностическая программа состояла из:

1. сбора анамнеза;
2. пальпации молочных желез;
3. маммографии (при отсутствии кровотечения из опухоли)
4. ультразвукового исследования опухоли: зон регионарной лимфатической системы, органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства;
5. цитологическое исследование опухоли и лимфатических узлов, с обязательным предварительным и послеоперационным гистологическим исследованием опухоли с оценкой степени терапевтического патоморфоза;
6. электрокардиографии
7. рентгенологического исследования органов грудной клетки;
8. исследования биохимических показателей;
9. клинический анализ крови и мочи.

К дополнительным методам диагностической программы, проводимым по показаниям, были отнесены:

1. радиоизотопное исследование костей скелета;
2. компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей;

3. исследование рецепторов стероидных гормонов и HER2/neu.

При наличии сопутствующих соматических заболеваний были проведены консультация других специалистов (эндокринолог, кардиолог, гастроэнтеролог, гинеколог, невропатолог и др.).

С целью оценки предоперационного лечения определялись степени лечебного патоморфоза опухоли.

Для этого проводилась оценка выраженности дистрофических и некробиотических изменений опухолевых клеток, развитие элементов соединительной ткани, плотность воспалительной инфильтрации и микроциркуляторного русла, в соответствии с критериями патоморфоза опухоли, описанными Е.Ф.Лушниковым в 1977, 1993 гг..

Согласно его исследованиям, принято выделять 4 степени терапевтического патоморфоза опухоли:

- **для 1 степени** характерны изменения на молекулярном и субклеточном уровне, в окружающих опухолевые комплексы тканях изменения не достаточно изучены, трудность их расшифровки обусловлена в основном быстротечностью и сложностью происходящих процессов;

- **для 2 степени** характерны повреждения в большей степени в паренхиматозных элементах опухоли, хотя и не минуют «здоровые» участки, такое состояние объясняют неодинаковой репараторной способностью нормальных и опухолевых клеток.

Морфологически в этой стадии в опухолевых клетках выявляют дистрофические и некробиотические изменения, нарушение деления этих клеток с появлением гигантских клеток, сосудистые изменения, активизацию клеток соединительной ткани,

- **для 3 степени** характерным является массовая гибель опухолевых клеток с образованием полей некроза, выраженные сосудистые расстройства в виде кровоизлияний

и лимфостаза, разрастания соединительной ткани. Сохраняются устойчивые к терапии популяции опухолевых клеток без грубых повреждений, которые в дальнейшем могут приводить к рецидиву опухоли. В окружающих нормальных тканях нарастают явления атрофии и дистрофии;

· для 4 степени патоморфоза характерны замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

Критерием оценки качества жизни больных явилась оценочная шкала

Assessing symptom distress in cancer patients. The M.D. Anderson symptom inventory – MDASI. The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, которая в настоящее время активно используется американскими клиницистами для оценки качества жизни пациенток после проведенных операциях на молочной железе.

В эту шкалу вошли следующие показатели:

1. Снижение аппетита
2. Головная боль
3. Стоматит (все виды)
4. Утомляемость
5. Нерегулярно принимают анальгетики
6. Слабость
7. Сухость во рту
8. Нарушение сна
9. Тошнота
10. Чувство подавленности

11. Возврат к прежнему образу жизни

У больных, общее состояние которых оценивалось тяжелым и крайне тяжелым присутствовали следующие симптомы: нарастающая слабость; боли в области грудной клетки, требующие неоднократного приема различных анальгетиков; распад опухоли, кровотечение из опухоли; анемия тяжелой степени тяжести, обусловленная кровопотерей из распадающейся опухоли; нарушение работы ЖКТ, проявляющееся отсутствием аппетита.

2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного или стандартное отклонение (σ) - мера разброса измеренных величин, стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Глава III РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Результаты применения схемы Кселода + Доксорубин в составе комплексного лечения рака молочной железы осложненного распадом

В результате применения нами схемы Кселода +Доксорубицин в качестве неоадьювантной ПХТ при лечении РМЖ осложненного распадом были получены следующие результаты:

После операции была оценена эффективность применяемой нами неоадьювантной ПХТ путем оценки лечебного патоморфоза опухоли:

У 11 больных наблюдался патоморфоз 1-2 степени

У 15 больных наблюдался патоморфоз 3 степени

Патоморфоз 4 степени не удалось наблюдать ни у одного больного, что может свидетельствовать о том, что ПХТ чувствительна на более ранних стадиях этого заболевания.

Без патоморфоза наблюдалось 4 больных

Таблица 3.1

	1-2 степени	3-степени	4-степени	Без патоморфоза
Патоморфоз	36.7%	50.0%	0%	13.3%

После проведения комплексного лечения больные подверглись наблюдению в течении одного года путем проведения контрольного осмотра и профилактического осмотра в условиях ТашГОД, а так же наблюдения у онколога по месту жительства. Было выявлено следующее: по истечении первых 6 мес. mts появились у 3 больных. В течении 9 мес. mts появились у 4 больных (легкие, печень, кости). Итого в течении 12 мес. mts появились у 11 больных. Данные о метастазах представлены в таблице ниже.

Таблица 3.2 Отдаленные метастазы в течении 1 года

		6мес.	9 мес.	12мес.	Итого
1 группа	Легкие	-	3.3%	6.6%	10.0%

n=30	Печень	3.3%	3.3%	10.0%	16.6%
	Кости	3.3%	6.6%	10.0%	20.0%
	Головной мозг	-	-	3.3%	3.3%
	Яичники	3.3%	-	6.6%	10.0%

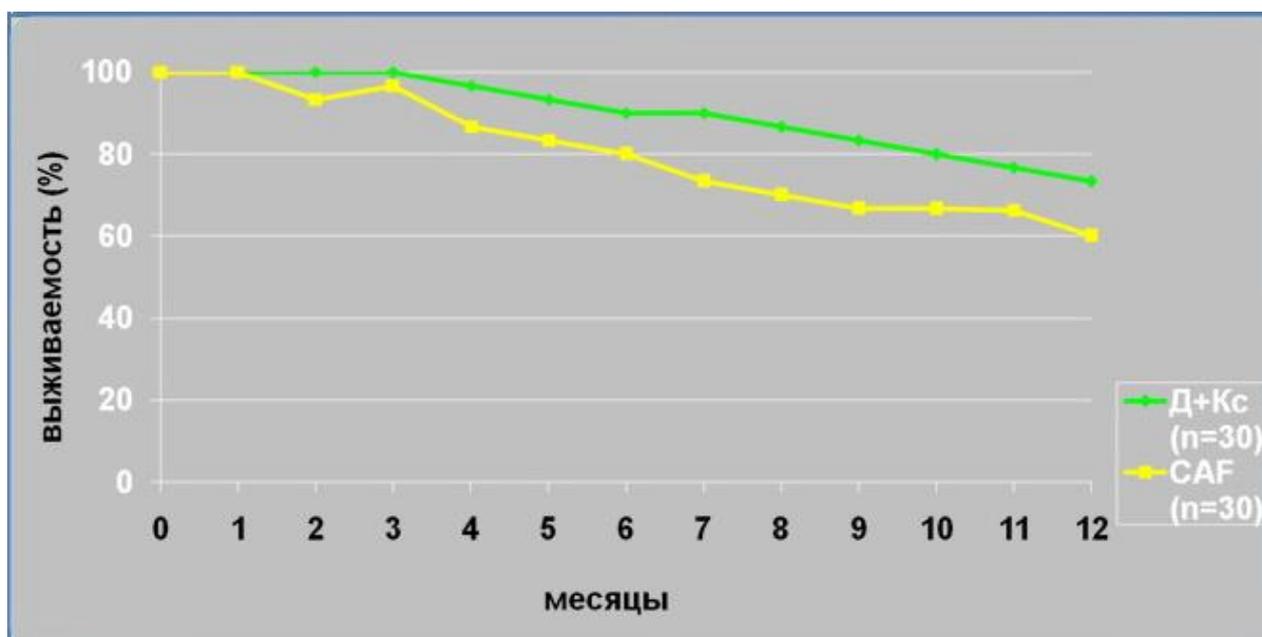
Все больные из первой группы получающие лечение по схеме Кселода + Доксорубин 4 курса + мастэктомия по Маддену + химиолучевая терапия находились под наблюдением 12 мес. Что позволило собрать данные о рецидивах в этой группе.

Таблица 3.3 Рецидивы в течении 1 года.

После		6 МЕС.	9 МЕС.	12 МЕС.	ИТОГО
	1 группа n=30	-	3.3%	6.6%	10.0%

наблюдения за больными в этой группе в течении 1 года, было выяснено, что **одногодичная выживаемость в этой группе составила 73.3%**

Одногодичная выживаемость больных раком молочной железы, осложненного распадом



3.2 Результаты применения схемы САФ в составе комплексного лечения рака молочной железы осложненного распадом.

В результате применения нами схемы САФ в качестве неоадьювантной ПХТ при лечении РМЖ осложненного распадом были получены следующие результаты:

После операции была оценена эффективность применяемой нами неоадьювантной ПХТ путем оценки лечебного патоморфоза опухоли.

У 10 больных наблюдался патоморфоз 1-2 степени

У 11 больных наблюдался патоморфоз 3 степени

Патоморфоз 4 степени не удалось наблюдать ни у одного больного, что может свидетельствовать о том, что ПХТ чувствительна на более ранних стадиях этого заболевания.

Без патоморфоза наблюдалось 9 больных

Таблица 3.2.1 Лечебный патоморфоз.

	1-2 степени	3-степени	4-степени	Без патоморфоза
Патоморфоз	33.3%	36.7%	0%	30.0%

Больные подвергались наблюдению в течении одного года и было выявлено следующее: в течении первых 6 мес. mts появились у 5 больных: в легкие -2 больных, в печень-2 больных, в кости-1 больная. В течении 9 мес. mts появились у 7 больных: легкие- 2 ,печень-1, кости-2, головной мозг-1, яичники-1 больная. В течении 12 мес. mts появились у 11 больных: легкие- 4 больных, печень- 3 больных, кости- 4 больных.

Таблица 3.2.2 Отдаленные метастазы в течении 1 года.

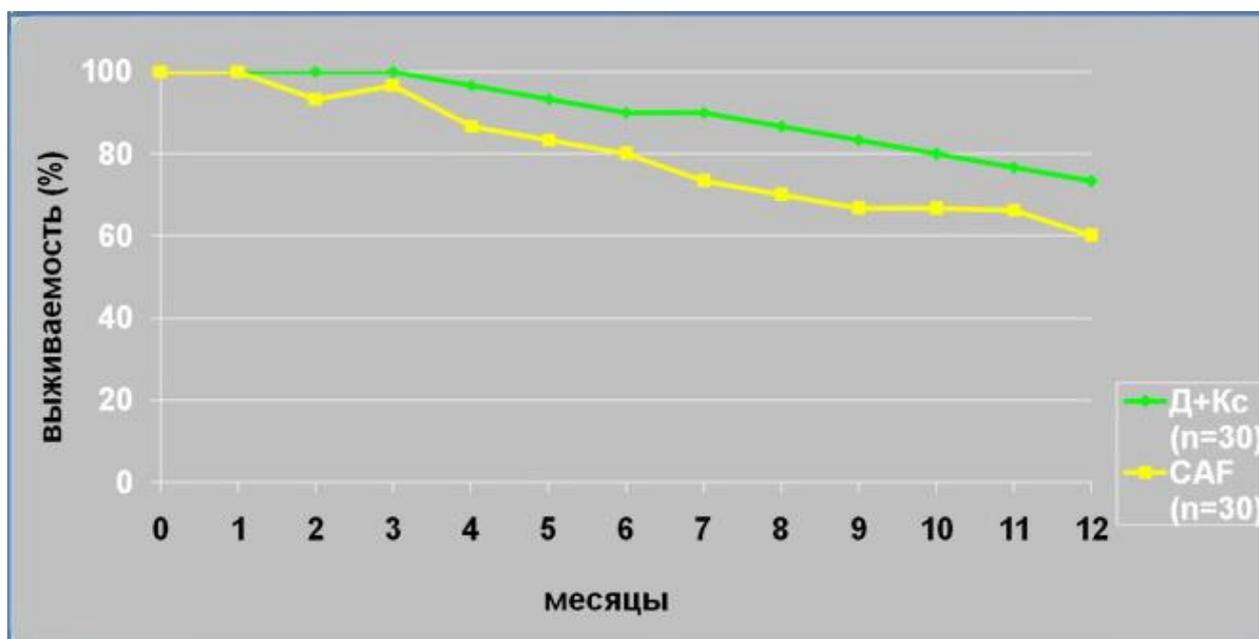
		6мес.	9 мес.	12мес.	Итого
2 группа (контроль) n=30	Легкие	6.6%	6.6%	13.3%	23.3%
	Печень	6.6%	3.3%	10.0%	20.0%
	Кости	3.3%	6.6%	13.3%	23.3%
	Головной мозг	-	3.3%	-	3.3%
	Яичники	-	3.3%	-	3.3%

Все больные из первой группы получающие лечение по САФ 4 курса + мастэктомия по Маддену + химиолучевая терапия находились под наблюдением 12 мес. Что позволило также собрать данные о рецидивах в этой группе.

Таблица 3.2.3 Рецидивы в течении 1 года.

	6 МЕС.	9 МЕС.	12 МЕС.	ИТОГО
2 группа n=30	-	6.5%	10.0%	16.5%
(контроль)				

дногодичная выживаемость в этой группе составила 60%



3.3 Сравнительные результаты различных методов лечения рака молочной железы осложненного распадом

Произведя сравнительный анализ полученных данных в результате проведенного нами исследования, были полученные данные были оценены следующими критериями:

1. Частота рецидивов после проведенного лечения

	6 мес	9 мес	12 мес	итого
1 группа n=30	-	3.3%	6.6%	10.0%
2 группа n=30	-	6.5%	10.0%	16.5%

Из данной таблицы видно, частота рецидивов в течении 1 года после проведенного лечения в первой группе ниже чем во второй 10% и 16.5% соответственно, что говорит о эффективности применяемой нами схемы лечения.

2. Частота метастазирования в отдаленные органы

		6мес.	9 мес.	12мес.	Итого
1 группа n=30	Легкие	-	3.3%	6.6%	10.0%
	Печень	3.3%	3.3%	10.0%	16.6%
	Кости	3.3%	6.6%	10.0%	20.0%
	Головной мозг	-	-	3.3%	3.3%
	Яичники	3.3%	-	6.6%	10.0%
2 группа (контроль) n=30	Легкие	6.6%	6.6%	13.3%	23.3%
	Печень	6.6%	3.3%	10.0%	20.0%
	Кости	3.3%	6.6%	13.3%	23.3%
	Головной мозг	-	3.3%	-	3.3%
	Яичники	-	3.3%	-	3.3%

Из вышеуказанной таблицы видно, что частота и количество метастазов в течении одного года в первой группе составило около 60%, а во второй группе 73.2% Что дает все основания полагать, что разработанная нами схема неоадьювантной ПХТ терапии является эффективным способом снизить количество пациентов с отдаленными метастазами в течении 1 года.

3. Оценка качества жизни после проведенного лечения оценивалась по шкале (The M.D. Anderson symptom inventory – MDASI The M.D. Anderson symptom inventory – MDASI)

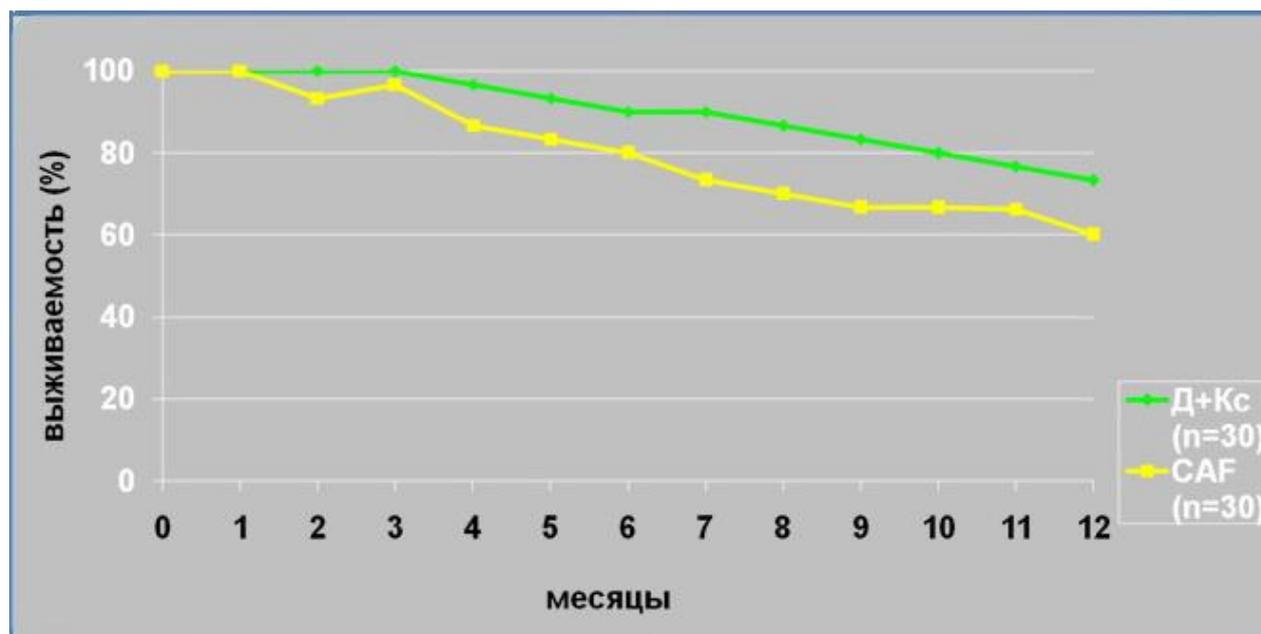
	1 ГРУППА	2 ГРУППА (КОНТРОЛЬ)
Снижение аппетита	17	24
Головная боль	3	9
Стоматит (все виды)	5	8
Утомляемость	14	20
Нерегулярно принимают анальгетики	7	13
Слабость	15	23
Сухость во рту	4	9
Нарушение сна	4	10
Тошнота	13	20

Чувство подавленности	12	19
Прежний образ жизни	18	12

4. Изучение отдаленных результатов- изучение одногодичной выживаемости больных раком молочной железы осложненного распадом.

Проведение предоперационной ПХТ по схеме Доксорубицин + Кселода в составе комплексной терапии рака молочной железы, осложненного распадом улучшает одногодичную выживаемость до 73.3% по сравнению с группой пациенток получивших ПХТ по схеме САФ – 60.0% соответственно. ($t=2.2; p \leq 0.05$)

Одногодичная выживаемость больных РМЖ осложненного распадом.



5. Оценка достоверности полученных результатов в ходе проведенного исследования.

Статистическая обработка проводилась при помощи оценки достоверности полученных результатов критерием Стьюдента для малых выборок ($n \leq 30$) для $p \leq 0.05$

Средняя ошибка средней арифметической величины определяется по формуле:

$m = \sigma \sqrt{n}$, где σ - среднеквадратичное отклонение; n - число наблюдений

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{где} \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{1}{n} (x_1 + \dots + x_n)$$

X_i — i -й элемент выборки; \bar{X} — среднее арифметическое выборки; n — объём выборки.

$t = (M1 - M2) / \sqrt{m}$, где $M1$ и $M2$ — среднее арифметическое из 2-х выборок.

Вычисления:

После проведения статистической обработки нами были получены следующие результаты.

Для определения достоверности одногодичной выживаемости при $p \leq 0.05$ были получены следующие данные:

Выборка 1- больные получившие Кселода+Доксорубицин 4 курса в неоадьювантном режиме

Выборка 2 (контроль)- больные получившие САФ- 4 курса в неоадьювантном режиме

Таблица 2.3.1

Месяцы:	Выборка 1 - Кселода+Доксорубицин Кол-во больных, n	Выборка 2 -CAF Кол-во больных, n
1	30	30
2	30	30
3	30	28
4	29	26
5	28	25
6	27	24
7	27	22
8	26	21
9	25	20
10	24	20
11	23	19
12	22	18

Подставляя полученные в ходе нашего исследования значения в выше перечисленные формулы, мы получили следующие значения $p \leq 0.05$:

$$M1=26,75$$

$$M2=23,58$$

$$s1=2,68$$

$$m1=0,77$$

$$s2=4,05$$

$$m2=1,17$$

$$t=2,2$$

Подставляя полученное значение $t=2,2$ в таблицу Стьюдента для $p \leq 0.05$ мы видим, что полученная нами разница между пациентами 2-х групп является статистически достоверной.

После проведения анкетирования больных после проведенного лечения нами были получены следующие результаты, которые так же были подставлены вышеперечисленные формулы в результате чего были получены следующие данные для $p \leq 0.05$:

Таблица 2.3.2

Месяцы:	Выборка 1 - Кселода+Доксорубицин Кол-во баллов	Выборка 2 -CAF Кол-во баллов
1	17	24
2	3	9
3	5	8
4	14	20
5	7	13
6	15	23
7	4	9
8	4	10
9	13	20
10	12	19

$$M1=26,75$$

$$M2=23,58$$

$$\sigma_1=5.04$$

$$m1=1.59$$

$$\sigma_2=5.99$$

$$m2=1.89$$

$$t=2,3$$

Подставляя полученное значение $t=2,3$ в таблицу Стьюдента для $p \leq 0.05$ мы видим, что полученная нами разница между пациентами 2-х групп является так же статистически достоверной.

Выводы:

1. Проведение предоперационной ПХТ по схеме Доксорубицин + Кселода в составе комплексной терапии рака молочной железы, осложненного распадом улучшает годовичную выживаемость до 73.3% по сравнению с группой пациенток получивших ПХТ по схеме CAF – 60.0% соответственно.($t=2.2;p\leq 0.05$)
2. Проведение предоперационной ПХТ по схеме Доксорубицин + Кселода позволяет улучшить качество жизни больных и позволяет вернуться к прежнему образу жизни.($t=2.3;p\leq 0.05$)

Практические рекомендации:

1) У больных раком молочной железы осложненного распадом, когда хирургические методы лечения не дают желаемого результата, проведение неоадьювантной ПХТ по схеме Доксорубицин + Кселода 4 курса в составе комплексной терапии, позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения и улучшить качество жизни больных и несомненно, повысит хирургическую активность онкологических учреждений.

2) Применение шкалы (The M.D. Anderson symptom inventory – MDASI The M.D. Anderson symptom inventory – MDASI) для оценки качества жизни пациенток раком молочной железы осложненного распадом, позволяет адекватно и полноценно оценить эффект проводимого лечения, что в дальнейшем позволит улучшить и усовершенствовать данную методику лечения этой сложной категории больных.

Литература

1. Parkin D. et al Grio R., Cellura A., Germao R. et al. // Minerva Gynecologica. 1998. Vol. 50 N3. P. 101-103.
2. Kotller M. L., Stwrzec A., Carre M. C. et al. // Int J Cancer. 1997. Vol. 71. N 4. P. 595-599.
3. Online management of breast diseases, [Benign Breast Lesions](#). TransMed Network
4. Диагностика заболеваний молочных желез В. Н. Серов, Т. Т. Тагиева, В. Н. Прилепская Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (дир.-акад. РАМН В. И. Кулаков). [Интерактивно](#).
5. Сидоренко Л. Н. Молочная железа. Как уберечь себя от рака. 1998.
6. Armstrong, K., Eisen, A., & Weber, B. (2000) Primary Care: Assessing the Risk of Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 342(8), 564-571. Goldhirsch, A., Glick, J.H., Gelber, R.D., Coates, A.S., Senn, H-J. (2001)
7. Breast Cancer Risk Factors. [Интерактивно](#).
8. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al.: Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 (5): 941-7, 1992. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, et al.: The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 (2): 291-9, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. [Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы\(мастопатии\)](#)
Д. Балтиня, А. Сребный Латвийский научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной медицины, Рига (Латвия).
11. Keshelava V.V. // New treatment and diagnostic means in oncology. International Medical Journal 5' 2000 p. 457-459.
12. [The use of Tamoxifen \(Breast Cancer Drug\) is Questioned](#) in Dutch Study because of a higher incidence of Endometrial Cancer. By Denise Grady не находит страницу

13. Selective estrogen receptor modulation: the search for an ideal hormonal therapy for breast cancer.
Dhingra K. Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, New Jersey 07110, USA. *Cancer Invest* 2001;19(6):649-59
14. [Oncolinks](#). Breast Cancer: The Basics. Christopher Dolinsky, MSIV The University of Pennsylvania Cancer Center, May 29, 2002.
15. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19(18), 3817-3827.
16. Hortobagyi, G.N., (1998) Drug Therapy: Treatment of Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 339(14), 974-984.
17. [Herceptin®](#) (Trastuzumab). Genentech, Inc. 1 DNA Way South San Francisco, CA 94080-4990
18. XELODA® (capecitabine). [Mechanism of Action](#).
19. Kruger, W. et al. Reverse transcriptase/polymerase chain reaction detection of cytokeratin-19 mRNA in bone marrow and blood of breast cancer patients. / *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1996, 122 (11), 679-686. 16. Ethier, S. P. et al.
20. Differential isolation of normal luminal mammary epithelial cells and breast cancer cells from primary and metastatic sites using selective media. / *Cancer Res.* 1993, 53 (3), 627-635.
21. Immunogenicity and immune response in breast cancer. Carasevici E. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2001 Oct-Dec;60(4):285-96
22. Natural anti-Gal antibody as a universal augmentor of autologous tumor vaccine immunogenicity. *Immunology Today*. vol.18, No. 6, June 1997, pp. 281-285. Uri Galili and Denise C. LaTempl.
23. Tumor antigens recognized by T cells. *Immunology Today*. Thierry Boon, Pierre G. Coulie and Benoit Van den Eyde. vol.18, No. 6, June 1997, pp. 267-268.
24. [Analysis of endogenous peptides bound by soluble MHC class I molecules: a novel approach for identifying tumor-specific antigens](#). *Eur J Immunol* 2002 Jan;32(1):213-22.

- Barnea E, Beer I, Patoka R, Ziv T, Kessler O, Tzehoval E, Eisenbach L, Zavazava N, Admon A. The Smoler Protein Center, Department of Biology, Technion, Haifa, Israel.
25. Stress, coping, and immune function in breast cancer. Luecken LJ, Compas BE. Department of Psychology, Arizona State University, Tempe 85287, USA. *Ann Behav Med* 2002 Fall; 24(4):336-44.
26. Identification of HLA-A3-restricted CD8+ T cell epitopes derived from mammaglobin-A, a tumor-associated antigen of human breast cancer. Jaramillo A, Majumder K, Manna PP, Fleming TP, Doherty G, Dipersio JF, Mohanakumar T. Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. *Int J Cancer* 2002 Dec 10;102(5):499-506.
27. Major histocompatibility complex class II antigen and costimulatory molecule expression on the surface of breast cancer cells. Fan P, Wang S, Liu X, Zhen L, Wu Z. Department of General Surgery, First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002 Jul;24(4):327-30.
28. [Impact of high-dose chemotherapy on antigen-specific T cell immunity in breast cancer patients. Application of new flow cytometric method.](#) Svane IM, Nikolajsen K, Hansen SW, Kamby C, Nielsen DL, Johnsen HE. Department of Oncology, Herlev Hospital/University of Copenhagen, DK-2730 Herlev, Denmark. *Bone Marrow Transplant* 2002 Apr;29(8):659-66.
29. Pantel, K. et al. / Establishment of micrometastatic carcinoma cell lines: a novel source of tumor cell vaccines. / *J. Natl. Cancer Inst.* 1995, 87 (15), 1162-1168. 15.
30. The most important part in defeating cancer is a well working immune system... [ИНТЕРАКТИВНО.](#)
31. The present and future of cancer vaccines – a measured perspective... [ИНТЕРАКТИВНО.](#)
32. How to find [current cancer vaccine clinical trials?](#)
33. Vecchione A. New and old in prognosis determination. 1993, Nov-Dec, 7 (6B0. p.623-636).
34. Yasasever V., Karaloglu D., Erturk N. Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer. *Eur. J. Gynaecol Oncol.* 1994, 15(1), p. 33-36.

35. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. Cancer incidence in five continents. Vol. IX. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007. (IARC scientific publications no. 160), (Accessed December 27, 2007).
36. Борисов В.И., Сарибекян Э.Л. «Неoadьювантная химиотерапия рака молочной железы» // В кн. «Новое в терапии рака молочной железы» под ред. Проф. Н.И.Переводчиковой.– 1998.– С. 43 – 7.
37. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. «Некоторые аспекты неoadьювантной терапии местнораспространенного рака молочной железы». // Юбилейный сборник «Этюды химиотерапии».– Москва.– 2000.– С. 90 – 98.
38. Летягин В.П., Высоцкая И.В. «Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз)» // М.– 1996.– 160 С.
39. Личиницер М.И., Загрекова Е.И., Вышинская Г.В. и др. «Неoadьювантная химиотерапия местнораспространенного рака молочной железы». // Мат. конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей».– Москва.– 9–10 декабря 1997 г.– С. 64 – 65.
40. Огнерубов Н.А., Летягин В.П., Поддубная И.В. «Неoadьювантная химиолучевая терапия в комплексном лечении местно–распространенного рака молочной железы» // Воронеж.– 1993.– С.72.
41. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. «Статистика рака молочной железы» // В кн.: «Новое в терапии рака молочной железы» под. ред. проф. Н.И. Переводчиковой.– М.– 1998.– С. 6 – 10.

42. Тюляндин С.А. «Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы». Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции.– Москва.– 21–23 ноября 2000.– С.43–45.
43. Eltahir A., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. «Treatment of large and locally advanced breast cancer, using neoadjuvant chemotherapy» *Am. J. Surg.*– 1998.– 172 (2).– p.127 – 32.
44. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., Mc Nese H.D. «Treatment of locally advanced breast cancer» *Disease of the breast.*– Philadelphia: Lippincott – Raven.– 1996.– p.589 – 9.
45. Machiavelly M.R., Romero A.O., Peres J.E. et al. «Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma» *Cancer J. Sci. Am.*– 1998.– 4(2).– p.125 – 31.
46. Cui X., Dai Q., Tseng M., Shu X.-O., Gao Y.-T., Zheng W. Dietary patterns and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1443-1448.
47. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007.
48. Thomas D.B., Gao D.L., Ray R.M. et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1445-1447.
49. Anderson B.O., Shyyan R., Eniu A. et al. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. *Breast J.* 2006; 12: Suppl. 1: S3-S15.

50. Coleman, M., P. Babb, and P. Damiecki, Cancer Survival Trends in England and Wales, 1971-1995: Deprivation and NHS Region. Vol. 1999: TSO.
51. Rachet, B., et al., Population-based cancer survival trends in England and Wales up to 2007: an assessment of the NHS cancer plan for England *The Lancet Oncology* (2009). Standardised figures were provided by the author on request.
52. Office for National Statistics (ONS), Survival Rates in England, patients diagnosed 2001-2006 followed up to 2007
53. Richard, MA., Trends and inequalities in survival for 20 cancers in England and Wales 1986-2001: population-based analyses and clinical commentaries. Foreword. *Br Journal Cancer*, 2008, Vol. 99, Supplement 1, September
54. Rachet, B., et al., Population-based cancer survival trends in England and Wales up to 2007: an assessment of the NHS cancer plan for England *The Lancet Oncology* (2009).
55. Office for National Statistics Long term Breast cancer Survival, England and Wales, up to 2003. 2005
56. Information and Statistics Division Breast cancer survival in Scotland 2009
57. Office for National Statistics. Breast cancer Survival, England and Wales, 1991-2003. 2005
58. Berrino, F. De Angelis, R. Sant, M. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed 1995-1999: results of the EUROCORE-4 Study. *The Lancet Oncology* 2007 8:773
59. West Midlands Cancer Intelligence Unit. www.wmpho.org.uk/wmciu
60. Woods, LM. Rachet, B. Coleman, MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review *Ann Oncol* 2006; 17:5-19
61. Quinn, MJ. Cooper, N. Rachet, B. Mitry, E. Coleman, MP. Survival from cancer of the breast in women in England and Wales up to 2001 *Br J Cancer* 2008; 99 Suppl 1:S53-5
62. Shack, LG. Rachet, B. Brewster, DH. Coleman, MP. Socioeconomic inequalities in cancer survival in Scotland 1986-2000 *Br J Cancer* 2007; 97:999
63. Thomson, CS. Hole, DJ. Twelves, CJ. Brewster, DH. Black, RJ. Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:308-15
64. EUROCORE. Survival of cancer patients in Europe www.eurocare.it/
65. Verdecchia, A. Francisci, S. Brenner, H. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCORE-4 data *The Lancet Oncology* 2007; 8:784
66. Sant, M. Allemani, C. Capocaccia, R et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe *Int J Cancer* 2003; 106:416-22
67. Sant, M. Allemani, C. Berrino, F. et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States *Cancer* 2004; 100:715-22
68. Richards, M EUROCORE-4 studies bring new data on cancer survival. *The Lancet Oncology* 2007; 8:752

69. Coleman, MP, Quaresma, M, Berrino, F. et al Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) *The Lancet Oncology* 2008; 9:730
70. Corazziari, I., Quinn, MJ., Capocaccia, R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer* 2004; 40:2307-16
71. Coleman, M., P. Babb, and P. Damiecki, Cancer Survival Trends in England and Wales, 1971-1995: Deprivation and NHS Region. *Studies on Medical and Population Subjects* No.61 Vol. 1999: TSO.
72. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2+ breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353:1673-1684 and supplementary appendix.
73. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK et al (2007-08-01). "Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence". *Clinical Cancer Research* (American Association for Cancer Research) 13: 4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
74. "Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer". Cancer Network. Retrieved 2010-05-08.
75. ^ Giordano SH, Hortobagyi GN (2003). "Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed". *Breast Cancer Research* 5 (6): 284–8. doi:10.1186/bcr608. PMID 14580242.
76. a b c d Merck Manual of Diagnosis and Therapy (February 2003). "Breast Disorders: Cancer". Retrieved 2008-02-05.
77. a b c d American Cancer Society (2007). "Cancer Facts & Figures 2007" (PDF). Retrieved 2007-04-26.
78. ^ eMedicine (August 23, 2006). "Breast Cancer Evaluation". Retrieved 2008-02-05.
79. National Cancer Institute (June 27, 2005). "Paget's Disease of the Nipple: Questions and Answers". Retrieved 2008-02-06.
80. Lacroix M (December 2006). "Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells". *Endocrine-related Cancer* 13 (4): 1033–67. doi:10.1677/ERC-06-0001. PMID 17158753.
81. National Cancer Institute (September 1, 2004). "Metastatic Cancer: Questions and Answers". Retrieved 2008-02-06.
82. Merck Manual of Diagnosis and Therapy (February 2003). "Breast Disorders: Introduction". Retrieved 2008-02-05.
83. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN (July 2004). "Breast carcinoma in men: a population-based study". *Cancer* 101 (1): 51–7. doi:10.1002/cncr.20312. PMID 15221988.
84. "Breast Cancer Risk Factors". 2008-11-25. Retrieved 2009-11-10.

85. "Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.". *Lancet* 360 (9328): 187–95. August 2002.
86. France de Bravo B, and Zuckerman D (October 2009). "5 Ways You Can Cut your Risk of Breast Cancer". National Research Center for Women & Families.
87. Yager JD; Davidson NE (2006). "Estrogen carcinogenesis in breast cancer". *New Engl J Med* 354 (3): 270–82. doi:10.1056/NEJMra050776. PMID 16421368.
88. Santoro, E., DeSoto, M., and Hong Lee, J (February 2009). "Hormone Therapy and Menopause". National Research Center for Women & Families.
89. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN (November 1995). "Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors". *Journal of the National Cancer Institute* 87 (22): 1681–5. doi:10.1093/jnci/87.22.1681. PMID 7473816.
90. National Cancer Institute BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing
91. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. (December 2006). "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study". *Journal of the National Cancer Institute* 98 (24): 1767–76. doi:10.1093/jnci/djj494. PMID 17179478.
92. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J (August 2006). "The burden of cancer attributable to alcohol drinking". *International Journal of Cancer* 119 (4): 884–7. doi:10.1002/ijc.21903. PMID 16557583.
93. BBC report Weight link to breast cancer risk
94. a b American Cancer Society (2005). "Breast Cancer Facts & Figures 2005-2006" (PDF). Retrieved 2007-04-26.
95. WHO international Agency for Research on Cancer Press Release No. 180, December 2007.
96. Feig SA, Hendrick RE (1997). "Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years.". *J Natl Cancer Inst Monogr* 22: 119–24.
97. >"2009 Update: When Should Women Start Regular Mammograms? 40? 50? And How Often is "Regular"?" National Research Center for Women & Families. November 2009.
98. "Gain in Body Mass Index Increases Postmenopausal Breast Cancer Risk". National Cancer Institute. Retrieved 2010-04-26.
99. "WHO - Induced abortion does not increase breast cancer risk". who.int. Retrieved 2007-12-24.
100. "ACS :: Can Having an Abortion Cause or Contribute to Breast Cancer?". cancer.org. Retrieved 2008-03-31.
101. "Summary Report: Early Reproductive Events Workshop - National Cancer Institute". cancer.gov. Retrieved 2007-11-04.

102. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF (1 October 1999). "A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk". *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 8 (10): 843–54. PMID 10548311.
103. "32nd Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium". Sunday Morning Year-End Review. Dec. 14, 2009.
104. Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, et al. (August 2006). "Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention". *Biochimica et Biophysica Acta* 1766 (1): 63–78. doi:10.1016/j.bbcan.2006.03.001. PMID 16675129.
105. Farlex (2005). ">immunological surveillance "The Free Dictionary: Immunological Surveillance". Retrieved 2008-02-10.
106. Haslam SZ, Woodward TL. (June 2003). "Host microenvironment in breast cancer development: epithelial-cell-stromal-cell interactions and steroid hormone action in normal and cancerous mammary gland.". *Breast Cancer Res.* 5 (4): 208–15. doi:10.1186/bcr615. PMID 12817994.
107. Wiseman BS, Werb Z: Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* 296:1046, 2002.
108. "Breast and Ovarian Cancer", Richard Wooster and Barbara L. Weber, *New Engl J Medicine*, 348:2339-2347, June 5, 2003. (Free Full Text)
109. "Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review.". *Breast cancer research and treatment.* 2010. doi:10.1007/s10549-010-0750-1. PMID 20130983.
110. Kösters JP, Gøtzsche PC (2003). "Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer". *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003373. doi:10.1002/14651858.CD003373. PMID 12804462.
111. Gøtzsche PC, Nielsen M (2009). "Screening for breast cancer with mammography". *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD001877. doi:10.1002/14651858.CD001877.pub3. PMID 19821284.
112. "Breast Cancer: Screening". United States Preventive Services Task Force.
113. "Breast Cancer: Screening". United States Preventive Services Task Force.
114. "Surgery Choices for Women with Early Stage Breast Cancer". National Cancer Institute and the National Research Center for Women & Families. August 2004.
115. University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (2009, November 4). Early-stage, HER2-positive Breast Cancer Patients At Increased Risk Of Recurrence. *ScienceDaily*. <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/11/091102172028.htm> Retrieved February 7, 2010
116. "Breast Cancer: Breast Disorders: Merck Manual Professional". Merck.com. Retrieved 2010-05-08.

117. Jahanzeb M (August 2008). "Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer". *Clin. Breast Cancer* 8 (4): 324–33. doi:10.3816/CBC.2008.n.037. PMID 18757259.
118. "Herceptin® (trastuzumab) Adjuvant HER2+ Breast Cancer Therapy Pivotal Studies and Efficacy Data". Herceptin.com. Retrieved 2010-05-08.
119. "Aspirin Intake and Survival After Breast Cancer -- Holmes et al., 10.1200/JCO.2009.22.7918 -- *Journal of Clinical Oncology*".
120. Breastcancer.org Treatment Options
121. "Breast Cancer: Breast Disorders: Merck Manual Professional". Merck.com. Retrieved 2010-05-08.
122. Peppercorn J (2009). "Breast Cancer in Women Under 40". *Oncology* 23 (6).
123. Liu CC, Prior J, Piwnica-Worms D, Bu G (March 2010). "LRP6 overexpression defines a class of breast cancer subtype and is a target for therapy". *Proc Natl Acad Sci U S A*. doi:10.1073/pnas.0911220107. PMID 20194742.
124. Pritchard KI (2009). "Ovarian Suppression/Ablation in Premenopausal ER-Positive Breast Cancer Patients". *Oncology* 23 (1).
125. a b Robb C, Haley WE, Balducci L, et al. (April 2007). "Impact of breast cancer survivorship on quality of life in older women". *Critical Reviews in Oncology/hematology* 62 (1): 84–91. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.11.003. PMID 17188505.
126. "WHO Disease and injury country estimates". World Health Organization. 2009. Retrieved Nov. 11, 2009.
127. "Breast cancer: prevention and control". World Health Organization.
128. Laurance, Jeremy (2006-09-29). "Breast cancer cases rise 80% since Seventies". *The Independent*. Retrieved 2006-10-09.
129. "Breast Cancer: Statistics on Incidence, Survival, and Screening". Imaginis Corporation. 2006. Retrieved 2006-10-09.
130. Stewart B. W. and Kleihues P. (Eds): *World Cancer Report*. IARC Press. Lyon 2003
131. Breast Cancer: Breast Cancer in Young Women WebMD. Retrieved on September 9, 2009
132. a b c American Cancer Society (September 13, 2007). "What Are the Key Statistics for Breast Cancer?". Retrieved 2008-02-03.
133. W.B. Cutler, R.E. Burki, E. Genovese, M.G. Zacher (September 2009). "Breast cancer in postmenopausal women: what is the real risk?". *Fertility and Sterility* 92 (3): S16. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.061. (inactive 2010-01-06). PMID 123455.