

Львівський державний
онкологічний регіональний
лікувально-діагностичний
центр, Львів, Україна

Ключові слова: рак грудної залози, хірургічне лікування, хіміотерапія, гормонотерапія, біотерапія, перспективи прогресу.

ЕВОЛЮЦІЯ КЛІНІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ПРОБЛЕМИ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ПРОГРЕСУ ОНКОЛОГІЧНОЇ НАУКИ

Резюме. Історія діагностики і лікування раку грудної залози (РГЗ) є показовою для прогресу клінічної онкології. РГЗ є однією із найрозповсюдженіших локалізацій пухлин. Усі нововведення в клінічній онкології (діагностика, лікування, організація) проходили апробацію на моделі РГЗ. Зараз для лікування РГЗ застосовують усі відомі в онкології методи: хірургію, променеви терапію, хіміотерапію, гормонотерапію, біологічну терапію. Львівська клініка онкології прицільно займається проблемою РГЗ від 1946 р. і базує свій досвід на приблизно 20 тис. спостережень. В статті приводиться огляд досвіду клініки на фоні досягнень і перспектив світової онкології. Накреслені перспективи на майбутні клінічні проблеми РГЗ у фокусі прогресу сучасної онкології.

Рак грудної залози (РГЗ) займає особливе місце серед злоякісних новоутворень людини. В першу чергу це один із найпоширеніших злоякісних процесів у більшості розвинених країн. Відомо, що захворюваність на РГЗ зростає майже в усьому світі і складає понад 20% від усіх нових випадків раку, що діагностують у жінок. Згідно з прогнозами на недалеке майбутнє ми наближаємося до цифри 1,5 млн первинно діагностованого РГЗ у світі. Серед населення різних країн РГЗ поширений нерівномірно. В економічно розвинених країнах Західної Європи, а також в США РГЗ посідає друге місце в загальній структурі захворюваності серед жінок. В той же час в деяких країнах Африки й Азії, а також Японії він зустрічається порівняно рідко. В Україні щороку РГЗ реєструють у приблизно 15 тис. жінок; в США ризик захворіти на РГЗ має майже кожна десята жінка. І хоча захворюваність в Україні ще не сягає таких показників, як, наприклад, в країнах Західної Європи та США, аналіз епідеміологічної ситуації чітко вказує на те, що ця тенденція відповідає європейським і американським. Тривожним є той факт, що співвідношення між тими, що захворіли, і тими, що померли, в Україні є гіршим, ніж в розвинених країнах світу. Це свідчить про недостатньо ефективне лікування, яке ми можемо запропонувати нашим пацієнтам. Зрозуміло, що така епідеміологічна ситуація зумовлює особливе зацікавлення цією патологією не лише фахівців-онкологів, але й широких верств населення [1]. Окрім того, необхідно враховувати деякі психологічні фактори, що сприяють особливому ставленню людей до цієї патології. РГЗ — це не лише небезпека для життя (як і при інших локалізаціях раку), але й реальна можливість втратити грудну залозу, тому що хірургічний метод лікування при РГЗ і тепер залишається на першому місці. Треба згадати, що груди є символом жіночності і материнства, що саме вони є предметом зображення художників усіх епох і оспівування поетів, що ми, як біологічний

вид, належимо до класу ссавців (російською — «млекопитающих», німецькою — «Säugetiere»), щоб усвідомити, що загроза грудній залозі несе й емоційне на шарування, яке необхідно враховувати.

Крім того, РГЗ має і ряд медичних особливостей. По-перше, це зовнішня (візуальна) локалізація раку, і тому РГЗ повинен виявлятися на ранній стадії. Але, на жаль, в Україні РГЗ виявляють на IV стадії у 8% випадків, на III — близько 20%, а на I і II стадіях, коли шанси на одужання найвищі, — у 70% хворих. Це призводить до того, що кількість вперше виявлених хворих, що проживають менше року, становить близько 14%.

З теоретичної точки зору РГЗ належить до гормонозумовлених, гормонозалежних і у ряді випадків гормоночутливих пухлин. В останні десятиліття прогрес у вивченні питань етіології, патогенезу і профілактики РГЗ пов'язують із відкриттями молекулярної біології і генетики, завдяки яким стало можливим виявлення генів предрисповиції, що залучаються до процесу канцерогенезу. На сьогодні наші уявлення про структуру і регулювання експресії генів, стосунки ген — білок, ген — ознака, генотип — фенотип значно конкретизувалися. Це призвело до зміни трактування клінічного, біохімічного і морфологічного фенотипу РГЗ, а також застосовується для прогнозування розвитку, доклінічної діагностики і профілактики спадкових варіантів РГЗ. Генетичний компонент у виникненні РГЗ стає все більш очевидним і актуальним. Зокрема, за наявності РГЗ у матері ризик захворіти у доньки підвищується в два рази, а при розвитку цієї пухлини у передменопаузальний період — в три рази. Наприклад, в США із 180 тис. жінок, у яких щорічно виявляють РГЗ, в 10% випадків його кваліфікують як спадкове захворювання. Мова може йти про аутосомно-домінантний ген із залежною від віку пенетрантністю. Було встановлено, що одна із 20 жінок, що мають онкологічно обтяжений анамнез і хворіють на РГЗ, є носієм спадкової схильності. В останні десятиліття ідентифіковано гени, що відповідають за родинні форми РГЗ. Це такі

високопенетрантні гени, як *BRCA-1*, *BRCA-2*, а також низькопенетрантні гени *P TEN*, *P-53*, *ATM*, *CHEK2*, *FAN K*, *NBS1*.

РГЗ притаманні усі загальні риси, властиві онкологічній патології взагалі. Тому онкологи-педагоги вважають, що засадничі основи загальної онкології можна успішно викладати саме на прикладі цієї локалізації. Ми вже згадували про епідеміологію і генетику даного захворювання. В етіології РГЗ задіяні як гормональні конституційні, так, можливо, і хімічні, і вірусні фактори. Патогенез РГЗ відносно непогано вивчений, нам відома низка внутрішньоклітинних і регуляторних факторів, що сприяють або попереджують пухлинний процес в цьому органі. Ці відомості вже використовуються на практиці у вигляді молекулярно-спрямованої (таргетної) терапії. Що стосується лікування, то всі відомі методи (хірургічний, променевиї, хімотерапевтичний, гормональний, біотерапевтичний та інші) знайшли своє застосування в терапії РГЗ. Кожен новий метод починає свою апробацію в клініці у пацієнтів із РГЗ. Тому під час ювілейних свят провідного наукового онкологічного закладу України, говорячи про історію, проблеми, успіхи і перспективи онкології як науки і практики, найдоцільніше проілюструвати ці аспекти на прикладі РГЗ.

Які ж основні проблеми постають перед лікарем щодо РГЗ? Це визначення ризику захворювання на РГЗ у цілому контингенту населення або в індивідуальному випадку; раннє виявлення хвороби (передракового стану чи РГЗ); визначення об'єму і характеру необхідних лікувальних заходів та мір для попередження рецидивів і метастазів пухлини (хірургічне втручання, в тому числі радикальне чи органозберігаюче, променева терапія (ПТ), хіміо- (ХТ), гормоно- (ГТ) та біотерапія (БТ)). Ранній РГЗ, місцеворозповсюджений, метастатичний, спадковий і РГЗ у чоловіків вже стали окремими проблемами, які вимагають особливої уваги; вони вже відокремлюються в незалежні і надто важливі глави клінічної онкології і заслужують на окремий розгляд. Ми лише зупинимося на загальних положеннях, що стосуються РГЗ.

Львівська онкологічна клініка, створена і керована Г.П. Ковтуновичем (1946–1961 рр.) і А.І. Гнатишаком (1961–1986 рр.) і на сьогодні їх учнями, має загальний досвід спостереження і лікування більше 20 тис. хворих на РГЗ. Ретроспективний аналіз нашого матеріалу [2] дозволяє проаналізувати деякі тенденції в лікуванні РГЗ і на цьому тлі обговорити сучасні парадигми. До 1950 р. в нашому розпорядженні було тільки хірургічне (мастектомія за Голстедом) і гормональне (аднексектомія) лікування. Це відповідало станові лікування РГЗ як в усьому світі, так і в нашій країні. Ідея Голстеда (W. Halsted), висловлена ним ще в 1894 р., полягала у припущенні, що РГЗ тривалий час є локальним процесом. Лімфатичні вузли (ЛВ) розглядалися як бар'єр на шляху поширення ракових клітин. Саме тому мастектомія була запропонована Голстедом у відомому об'ємі. Ця концепція тривалий час була не лише теоретичною основою лікування РГЗ, але й основним

принципом хірургічної онкології. Аналіз долі жінок із РГЗ, яким раніше проводили лише операцію Голстеда, показав, що протягом наступних 30 років 57% з них померли від РГЗ, 24% — з інших причин і лише 13% були радикально вилікувані.

Рівночасно з хірургією розвивалася ПТ, а дещо пізніше і ХТ. В 50-ті роки ХХ ст. з'явилася так звана глибока рентгенотерапія, і з цього часу ПТ посіла постійне місце у лікувальних схемах. За своєю суттю ПТ є засобом локального впливу, і тому тільки помірно впливає на результати лікування. Застосування ХТ для лікування РГЗ відбулося під дією концепції американського онколога Б. Фішера (B. Fisher), згідно з якою РГЗ від самого початку є системним захворюванням і тому лише хірургічне чи променеве лікування не може мати вирішального впливу. В 60-х роках ХХ ст. ми ввели у свою практику ХТ, яка здебільшого проводилася препаратами ТіоТЕФ в моноцитостатичному режимі. ПТ, ГТ і хірургічне лікування виконували за попередніми схемами. Концепції Голстеда і Фішера, співіснуючи, постійно конкурували і впливали на вибір методів лікування, що застосовувалися.

Починаючи з 1975 р. розширюється діапазон методів хірургічного лікування: впроваджується мастектомія за Холдіним — Урбаном, при якій видаляються внутрішньогрудні ЛВ, гамма-терапія замінює глибоку рентгенотерапію, що підвищує ефективність ПТ. ХТ починають проводити в режимі поліцитостатичних схем, серед яких найпопулярнішою стає схема Купера.

У 1980-ті роки хірургічний метод лікування при РГЗ проходить подальшу еволюцію — обмежують застосування, а з часом і зовсім перестають вживати операцію Холдіна — Урбана як високотравматичну, теоретично не додану і недостатньо ефективну. Одночасно розвивається тенденція до зменшення об'єму базової операції — все частіше замість операцій Голстеда застосовують операцію Пейті, при якій зберігається великий м'яз. Це призводить до зменшення кількості післяопераційних ускладнень, зокрема постмастектомічного синдрому [3]. В медикаментозній терапії з'являються різні схеми поліхімотерапії (ПХТ) (CMF, CAF) [4–6], ГТ стали проводити за індивідуалізованими схемами, використовуючи показник статевого хроматину. Запроваджуються в практику спроби імунотерапії і аутологічна мієлотрансплантація [7].

Сучасний стан лікування РГЗ характеризується широким застосуванням органозберігаючих операцій на індивідуальній основі [8]. Рідко проводяться класичні мастектомії за Голстедом, вони замінені модифікованими мастектоміями (за Пейті чи Маденом) і радикальними резекціями чи квадрантектomieями. Прогрес в ПТ в значній мірі залежить від технічних можливостей. Принцип ПТ при РГЗ полягає у застосуванні відносно пухлини адекватної дози енергії, щадячи довкružні тканини. ПТ проводиться у різних режимах, відповідно до принципів індивідуалізації. Наприклад, застосовуємо дрібно- та крупнофракційну телегамматерапію. Останнім часом

з'явилася можливість використовувати лінійні прискорювачі (електронів і протонів), а також гальмівне опромінення. Променева радіонуклідна терапія все ширше використовується при лікуванні метастазів в кістки (Sr^{90} і P^{32}).

Варто зазначити, що ХТ проводять за різними схемами, базуючись на постулаті, що комбінована ХТ є ефективнішою від монохіміотерапії. З цією метою застосовуються декілька препаратів з різними механізмами дії і з відмінними механізмами (профілями) токсичності. Виходячи з цього принципу, провідними онкологічними центрами запропоновано і апробовано в міжнародних кооперативних рандомізованих дослідженнях ряд комбінацій цитостатиків, названих схемами або режимами ХТ [9]. Наша клініка активно бере участь у таких міжнародних кооперативних дослідженнях. Ще й досі є популярним режим СМФ, що використовують у трьох модифікаціях як в ад'ювантному, так і в неoad'ювантному режимах. Рівночасно застосовуємо за відповідними показами схеми з антрацикліновими антибіотиками (FAC, CAF, AVCF, FEC), схеми із включенням паклітакселу (AT, ET) та інші [9, 10]. Звичайно, проблема медикаментозного лікування РГЗ настільки широка, що в одній журнальній статті її неможливо відобразити повною мірою. Ми хочемо лише підкреслити те, яке місце посіла ХТ в сучасному комплексному лікуванні при РГЗ, а також той факт, що застосування цитостатиків в наш час регламентується форумами найвпливовіших мамологів світу, на яких рішення приймаються шляхом консенсусу. Такі традиційні зустрічі проводяться в Сент-Галені (раз у два роки), а також на щорічних форумах ASCO, в Національному інституті раку США, конгресах ESMO та ін. Висновки таких форумів стають загальноприйнятими стандартами і слугують для формування національних лікувальних рекомендацій. В Україні створена і впроваджується у практику національна програма «Онкологія», а також розроблені обов'язкові клінічні рекомендації, затверджені Міністерством охорони здоров'я [11]. В червні 2010 р. в Чикаго пройшов черговий конгрес ASCO, на якому було представлено близько 4500 доповідей. Декілька наукових сесій були присвячені виключно питанням РГЗ: розглядалися нові препарати спрямованої молекулярної дії, дискусійне питання ГТ, доцільність профілактичних лімфаденектомій при N_0 та ін.

Говорячи про медикаментозне лікування при РГЗ, треба приділити особливу увагу ГТ. Фундаментальні дослідження ендокринології і клітинної біології стали тією основою, на якій виросла сучасна патогенетично виправдана ГТ. ГТ має цікаву і повчальну історію. Ще в 1836 р. Соорег зауважив, що симптоми РГЗ залежать від фази менструального циклу пацієнтки. Beatson в 1895 р. здійснив першу успішну двобічну оваріектомію у жінки із занедбаним РГЗ, і з того часу видалення яєчників стало звичайним методом в комплексному лікуванні при РГЗ. В 1922 р. Cournelles замінив оваріектомію променевою кастрацією. Але за зрозумілими тепер причинами позитивний ефект аблятив-

ної ГТ не перевищував 30%, тому пошуки ефективного гормонального впливу на організм хворих і пухлину продовжувалися. Зараз вже відомо, що близько 2/3 РГЗ містять рецептор естрогенів (РЕ), що відіграє важливу роль у розвитку хвороби і її реакціях на терапію. Іншим типом рецепторів статевих стероїдних гормонів є рецептори прогестерону (РП). Визначення обох цих типів рецепторів дозволило переглянути і стандартизувати підходи до лікування РГЗ. Тому впровадження в практику визначення рецепторного статусу РГЗ є важливим етапом у розвитку медикаментозної терапії. Але, на жаль, і цей об'єктивний метод не дав відповіді на ряд питань, які поставило життя, про що піде мова далі.

Статеві стероїдні гормони, зокрема естрогени, беруть участь в регуляції клітинної проліферації. Цей факт був використаний при створенні препаратів антиестрогенної терапії, і впровадження її в практику лікування при RE^+ РГЗ склало епоху в розвитку ГТ. Першим препаратом ГТ був тамоксифен, застосування якого стало загальноприйнятим методом лікування, ефективність якого доведена багатьма рандомізованими дослідженнями. Новою главою в ГТ при РГЗ є застосування інгібіторів ароматази як 1-ї, так і 2-ї лінії ГТ у жінок в постменопаузальний період [12]. Існують два типи інгібіторів ароматази: стероїдні і нестероїдні. Інгібітори ароматази посилено вивчаються в клініці, і вони займають належне місце як в ад'ювантній, так і в паліативній ГТ. У пацієток в пременопаузальний період застосовують ГТ препаратами ЛГ-РГ.

Ще одним яскравим прикладом успішного застосування результатів теоретичних досліджень для підвищення ефективності лікування РГЗ є створення препаратів з принципово новим механізмом дії, спрямованих на конкретні молекули-мішені. Це так звана прицільна (таргетна) терапія. Оригінальність нового підходу до медикаментозного лікування полягає у зміні концепції: замість цитолітичної канцероцидної дії препаратів використовують вплив позаклітинних і внутрішньоклітинних сигнальних молекул, що відіграють вирішальну роль в канцерогенезі і при блокуванні яких безупинний поділ ракової клітини неможливий. Останніми роками виявлено ряд таких молекулярних мішеней (англ. targets), які можна атакувати за допомогою нових препаратів, що призводить до зміни життєдіяльності клітини. Серед мішеней важливу патогенетичну роль відіграють рецептори епідермального фактора росту (EGFR), зокрема Her1 (ErbB1), Her2/neu (ErbB2) Her3 (ErbB3), Her4 (ErbB4), що контролюють клітинне виживання і проліферацію, ангиогенез і адгезію. Ампліфікація гена *Her2/neu* пов'язана в 10–34% випадків із інвазивним РГЗ і є несприятливим прогностичним фактором. Тому з'явилася нова концепція протипухлинної стратегії. На вищезазначені рецептори спрямовують моноклональні антитіла (МкАТ) або малі молекули (що гальмують активність рецепторної тирозинкінази). Так, завдяки новим глибоким фундаментальним дослідженням на молекулярному рівні і гібридній технології одержання МкАТ з'явився

новий метод протипухлинної терапії. Це такі препарати, як трастузумаб, лапатініб, капецитабін, бевацизумаб та інші.

Клініцистів давно хвилював той факт, що прогноз лікування при РГЗ не завжди залежить від відомих критеріїв, таких як стадія (TNM), вік хворої і навіть наявність рецепторів (PE, PP, Her2/neu) в пухлинних клітинах. Нові дослідження дозволяють зрозуміти різницю між окремими клінічними випадками на молекулярному рівні і на цій основі індивідуалізувати лікування. Базуючись на трьох показниках (PE, PP, Her2/neu), нині виділяють п'ять типів РГЗ: люмінальний А (PE⁺, PP⁺, Her2/neu⁻); люмінальний В (PE⁺, PP⁺, Her2/neu⁺); базальний (PE⁻, PP⁻, Her2/neu⁻); Her2/neu-позитивний (PE⁻, PP⁻, Her2/neu⁺) та неklasифікований. Ці типи РГЗ відрізняються один від одного за прогнозом і реакцією на лікування, що змушує нас вносити корективи у прийняті схеми лікування, які базуються тільки на класичних показниках [13–15]. Це перспективний напрям пошуків в клінічній онкології РГЗ, що вимагає подальшого дослідження і визначення місця нових прогностичних факторів у плануванні терапії при РГЗ.

Боротьба з РГЗ триває. Модерний спосіб життя (обмеження народжень, відмова від грудного вигодовування, тривалість естрогенної стимуляції, зміни в соціальному стані жінок) не дає надії на швидке зниження захворюваності. Актуальними залишаються організаційні заходи щодо ранньої діагностики РГЗ. З'являються нові проблеми: в першу чергу, це спадковий РГЗ і пов'язана з ним потреба у профілактичній мастектомії (?) [16].

Прогнозуючи подальші шляхи розвитку лікування РГЗ, можна зробити висновок, що хірургія РГЗ у перспективі обмежиться органозберігаючими операціями у більшості хворих; така ж тенденція відмічається і в розвитку ПТ. Поглиблення наших знань щодо патогенезу РГЗ буде сприяти впровадженню нових патогенетично виправданих методів біологічної, гормональної і спрямованої терапії [17, 18]. Тривалий час ще збережуться стандарти попередніх років, які будуть застосовувати у хворих на більш пізніх стадіях захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Билынский БТ. Рак груди как общеврачебная проблема. Междунар мед ж 2002; **8** (4): 111–7.
2. Билинський БТ. Лікування раку грудної залози: ретроспектива, сучасний стан, перспектива. ЖАМН України 1999; **5** (3): 544–55.
3. Савран ВВ. Радикалізм хірургічного лікування раку молочної залози: особливості хірургічної техніки і профілактики ускладнень. [Автореф дис... канд мед наук]. Київ, 2005. 18 с.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, et al. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. Cancer J Clin 1995; **45**: 227–43.
5. Madej G. Chemoterapia onkologiczna doroslych i dzieci. Warszawa: Wyd Lek PZWL, 1994. 315 p.

6. Шпарик ЯВ, Билинський БТ. Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози. Львів: Acta-medica Україна, 1997. 65 с.
7. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the breast. Cancer: Principles and Practice of oncology / Ed: VT Devite, S Hellman, SA Rosenberg / 4th Ed. Philadelphia, 1993: 1264–332.
8. Hsueh EC, Hansen N, Ginliano A. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. Cancer J Clin 2000; **50**: 279–91.
9. Інститут онкології АМН України. Адаптовані клінічні постанови європейського товариства медичної онкології та клінічні протоколи спеціалізованої допомоги хворим на злоякісні новоутворення. Київ, 2007. 187 с.
10. Билинський БТ, Шпарик ЯВ. Сучасні проблеми медикаментозної терапії раку грудної залози. Львів: Галицька Видавнича Спілка, 2001. 156 с.
11. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих. Онкологія 2008; **10** (1, Приложение): 5–9.
12. Шпарик ЯВ. Гормональна терапія раку грудної залози: роль летрозолу. Львів: Галицька видавнича спілка, 2001. 95 с.
13. Andre F. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancers: current recommendations and future directions. Congress ESMO **34**, 2009; Scientific programme. 21.
14. Jackish C. Therapeutic approach of early and advanced triple negative breast cancer. ECCO 15, 2009. Clinical relevance of the triple negative breast cancer concept.
15. Caldas C. Triple negative breast cancer: clinical and prognostic implications. ESMO **34**, 2009. Scientific programme.
16. Winchester DP. Putting prophylactic mastectomy in proper perspective. Cancer J Clin 1995; **45** (5): 261.
17. Бережная НМ, Чехун ВФ. Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000. 225 с.
18. Осинский СП, Ваупель П. Микрофизиология опухоли. Киев. Наукова думка, 2009. 254 с.

EVOLUTION OF CLINICAL PROBLEMS IN BREAST CANCER AND THE MODERN ONCOLOGY PROGRESS

B. Bilynskyj

Summary. *The history of breast cancer diagnostics and treatment is very significant for understanding of the modern oncology progress. Breast cancer is one of the most widened localizations of tumors in the world. All innovations in the clinical oncology (diagnostics, treatment, organization) were approbated on this model. Nowadays we use in the breast cancer treatment all known methods – surgery, radiation therapy, chemotherapy, hormone therapy, biological therapy. Lviv oncological clinic deals with breast cancer since 1946 year and we have the experience of treatment nearly 20 000 patients. In this article the experience of our clinic is presented on the background of achievements and perspectives of world oncology. Some future perspectives of breast oncology are discussed.*

Key Words: breast cancer, surgical treatment, chemotherapy, hormone therapy, bioterapy, progress perspectives.

Адреса для листування:

Билинський Б.
79031, Львів, вул. Гашека, 2А
Львівський державний онкологічний
регіональний лікувально-діагностичний центр