

*В.Ф. Завизион**В.А. Коссэ**В.Е. Машталер**О.В. Комисаренко**Н.Г. Безрук**М.Б. Завизион**В.С. Кислицына**Днепропетровская  
государственная медицинская  
академия**Днепропетровский областной  
клинический онкологический  
диспансер, Днепропетровск,  
Украина***Ключевые слова:** *рак молочной  
железы, органосохраняющее  
лечение, неоадъювантная  
химиогормонотерапия,  
биотерапия.*

В настоящее время практически доказана идентичность отдаленных результатов традиционного (мастэктомия) и органосохраняющего лечения (ОСЛ) больных раком молочной железы (РМЖ) [1–3]. При этом в онкологической практике все больше отдаются предпочтение органосохраняющим методам лечения [4–7], которые, кроме всего прочего, решают и психосоциальные вопросы. Проблема, с которой приходится сталкиваться при применении консервативного ОСЛ — локальный рецидив в оперированной молочной железе. С высокой частотой локального рецидивирования ассоциируются такие морфологические признаки, как внутримаммарное распространение по лимфатическим сосудам, некроз опухоли, лобулярный инвазивный рак. Основным фактором риска рецидива заболевания после консервативного лечения является обширный интрадуктальный компонент, обозначаемый в литературе как EIC (extensive intraductal component), по сути представляющий собой оставшиеся в молочной железе очаги карциномы *in situ*, выявляемые у более чем 30% больных моложе 35 лет и у около 18% — в возрасте старше 65 лет [8–12]. Однако, как показывает наш опыт [13], достоверной разницы в частоте локальных рецидивов при выполнении органосохраняющих операций (ОСО) и мастэктомии нет (у 4,5 и 4% больных соответственно), при этом после ОСЛ возможно повторное хирургическое лечение рецидива в объеме мастэктомии или повторной ОСО, а общая 5-летняя выживаемость больных несколько выше, чем при мастэктомии ( $96,7 \pm 1,2$  и  $92,4 \pm 2,1\%$  соответственно), как, впрочем, и безрецидивная ( $93,8 \pm 1,8$  и  $91,3 \pm 2,7\%$  соответственно).

## ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Резюме.** *В обзоре обобщены теоретические и практические предпосылки для оптимизации органосохраняющего лечения больных раком молочной железы (РМЖ). Неоадъювантная химиотерапия повышает возможности органосохраняющего лечения, однако остается нерешенным ряд вопросов, касающихся преодоления резистентности опухоли к цитостатикам, повышения устойчивости организма к метастазированию. Проанализированы современные направления исследований по разработке методов гормоно- и биотерапии РМЖ, в частности, с использованием веществ, подавляющих ангиогенез, а также цитокинов с плейотропным эффектом.*

Традиционно для повышения радикальности ОСЛ и обеспечения локального контроля проводят лучевую терапию (ЛТ) на молочную железу и зоны регионального метастазирования как в до-, так и в послеоперационный период. Эта методика по-прежнему актуальна, особенно при нерадикальности резекции, доказанной морфологически. Однако нельзя не учитывать тот факт, что больные РМЖ, как правило, погибают не от рецидива, а вследствие появления отдаленных метастазов (ОМ). ЛТ приводит к серьезным, часто трудно поддающимся лечению [14, 15] нарушениям структуры и функции органов, попадающих в поле облучения. Кроме того, ЛТ, снижая риск локального рецидива, способствует повышению смертности от других заболеваний, поэтому на общие показатели выживаемости облучение влияет мало [16] (данные исследования, охватывающие 28 405 больных, у которых получена достоверная информация о течении болезни).

Независимо от объема операции через несколько лет возникает другая проблема, пожалуй, более актуальная, чем местное рецидивирование, — манифестация ОМ [17–20]. Так, при I стадии прогрессирование за счет ОМ выявляют у  $7,4 \pm 1,7$ , при IIА — у  $8,8 \pm 1,5$ , при IIБ — у  $13,0 \pm 2,7$ , при IIIБ стадии — у  $20,0 \pm 4,8\%$  больных [18]. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость при стадии T1–2N0M0 составляет более 85%, а при стадии T3N0–1M0 — лишь 26–34% (в зависимости от метода лечения). По нашим данным [13, 21], при РМЖ в стадии T<sub>≤3см</sub>N0–1M0 после ОСЛ 5-летняя выживаемость составила 94,74%, после мастэктомии — 88,34%. Мы не определили статистически достоверную разность показателей выживаемости больных и безрецидив-

ного течения болезни в зависимости от объема лимфаденэктомии или ее отсутствия у больных с клинически неманифестированным поражением регионарных лимфоузлов. Было также установлено [22], что адьювантная ЛТ не обеспечивает достоверного снижения локального рецидивирования (после комбинированного и комплексного лечения рецидивы возникли у 8% больных, а после только хирургического — у 7,5%), а лишь замедляет наступление манифестации. Таким образом, ни объем операции, ни адьювантная ЛТ не могут гарантировать улучшения прогноза.

Риск появления ОМ, а значит, прогноз больше зависит от наличия неблагоприятных прогностических факторов РМЖ [23], которых в специальной литературе описано уже несколько десятков. В настоящее время большинство исследований сфокусировано на изучении прогностических параметров, характеризующих биологические особенности опухоли, специфику ее «поведения» и регуляции, способности к метастазированию (содержание эстрогеновых и прогестинных рецепторов, гиперэкспрессия *HER-2/neu*, уровень экспрессии *p53*, пролиферативная активность, неоваскуляризация и т.п.) [24–26]. Наличие в первичной опухоли рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестинных (РП) свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе, потенциальной чувствительности к гормонотерапии. Опухоли с высоким содержанием рецепторов стероидных гормонов, как правило, характеризуются высокой дифференцировкой, низкой пролиферативной активностью и менее агрессивным течением. Тем не менее, примерно 25–50% пациентов с рецепторположительными опухолями не реагируют на гормональное лечение [24, 25]. Учитывая, что экспрессия рецепторов стероидных гормонов не всегда отражает гормоночувствительность опухолевых клеток, изучают и внедряют в практику дополнительные параметры: эстрогенрегулируемый белок катепсин-Д, активаторы плазминогена [27]. Проведенные исследования выявили прямую взаимосвязь концентрации в сыворотке крови гликопротеина катепсина-Д и метастатического потенциала опухоли, причем особенно прогностически значима она для больных без регионарных метастазов. Предполагается, что высокий уровень компонентов урокиназной системы активации плазминогена обуславливает быстрое прогрессирование заболевания у пациентов с ранними стадиями РМЖ, при этом такие опухоли при рецидиве положительно отвечают на терапию тамоксифеном и оказываются резистентными к химиотерапии (ХТ) [28].

Среди исследованных белков — продуктов клеточных генов наибольшее значение с точки зрения прогнозирования чувствительности и резистентности к цитостатикам имеют появление белка множественной лекарственной резистентности (MDR), уровень экспрессии *HER-2/neu* и мутации *p53* [24–26]. Так, экспрессия MDR чаще наблюдается у боль-

ных с местно-распространенным и метастатическим раком и сопровождается низкой эффективностью химиотерапии. При *HER-2/neu*-положительных опухолях прогноз плохой и короткая безрецидивная выживаемость. Они часто РЭ-отрицательные и имеют большую скорость пролиферации, а РЭ-положительные опухоли, экспрессирующие этот ген, оказываются нечувствительными к тамоксифену. При этом *HER-2*-положительные опухоли резистентны к ХТ по схеме CMF, что требует применения антрациклинов в высоких дозах. Мутации гена *p53* — одно из самых распространенных нарушений, которые выявляют во всех типах опухолей человека. Клинически подтверждена меньшая эффективность адьювантной химиотерапии (АХТ) и целесообразность применения флуороурацила при неoadьювантной химиотерапии (НХТ) у больных РМЖ с регионарными метастазами и мутацией *p53*. Изучают прогностическую ценность и значимость рецепторов факторов роста клеток — рецепторов инсулиноподобных факторов роста, соматостатина, эпидермального фактора роста, а также белков, участвующих в управлении апоптозом (продукты протоонкогена *BCL-2*). Изучают роль экспрессии в опухолевых клетках CD95 рецептора, который может приводить к ускользанию от иммунологического контроля и блокированию запуска апоптоза, вызванного ХТ [26, 28, 29].

Оценку ангиогенеза опухоли рассматривают как один из самых оптимальных маркеров прогноза течения заболевания, наличия метастазов и чувствительности к противоопухолевой терапии [29, 30]. Количество сосудов в опухоли коррелирует с прогрессией, наличием метастазов в лимфатических узлах и ОМ: чем выше васкуляризация, тем хуже прогноз. Невысокая степень васкуляризации опухоли вызывает гипоксию, которая в свою очередь увеличивает экспрессию генов, связанных с лекарственной устойчивостью, и является причиной неэффективности полихимиотерапии (ПХТ) и ЛТ.

Изучение указанных особенностей опухоли открывает перспективы для применения в лечении больных препаратов, воздействующих на факторы регуляции опухолевого роста. Так, соматостатин тормозит секрецию гормона роста, инсулиноподобного фактора роста I, угнетает процесс неоваскуляризации [31]. С учетом биологических характеристик активности опухолевого процесса в настоящее время разрабатывают принципиально новые препараты, прицельно действующие на генетический аппарат опухолевой клетки; эти препараты на данном этапе проходят различные стадии клинических испытаний и в практической онкологии их не применяют [24, 25].

Несмотря на значительный прогресс в понимании генетических аспектов опухолевого роста, до сих пор остается дискуссионным вопрос о целесообразности и времени начала химиогормонотерапии. Согласно теории «естественной истории» опухолевого роста [32], формирование метастазов

начинается уже с началом ангиогенеза, то есть после того, как количество опухолевых клеток превысит  $10^3$ , а диаметр опухоли — 0,5 мм (!!!) [33]. Начало проявления метастазов индивидуально и зависит прежде всего от времени удвоения объема опухоли [32]. Отмечено, что при десятилетнем наблюдении за больными с опухолью 0,5 см в диаметре у 9% из них выявляют ОМ [34], из чего следует вывод, что 5 лет, возможно, недостаточный срок для сравнения результатов лечения, поскольку occultные ОМ могут появляться гораздо позже.

Поскольку регионарные лимфоузлы не являются механическим барьером для опухолевых клеток, как это считалось ранее, лимфогенная и гематогенная диссеминация происходит одновременно [33, 35]. По данным Московского НИИ онкологии им. Герцена, практически при всех гистологических типах РМЖ (кроме внутрипротокового рака с неинвазивным протоковым компонентом, папиллярного рака с метаплазией, аденокистозного рака) существует прямая корреляция между поражением регионарного лимфатического аппарата и наличием ОМ. Исследование является еще одним подтверждением концепции В. Fisher [36], рассматривающей РМЖ как системное заболевание, сопровождающееся скрытой диссеминацией опухолевых клеток в организме даже на ранних этапах развития.

Внедрение в практику адъювантной химиотерапии (АХТ) позволило улучшить результаты оперативного лечения больных [37–39]. Вместе с тем, абсолютные отличия показателей 5 и 10-летней выживаемости в группах больных, подвергшихся различным видам адъювантной терапии, по сравнению с пациентками, которым проводили только хирургическое лечение, не превышают 10% [32]. При этом адъювантное системное лечение чаще всего приводит к замедлению (иногда — многолетнему) прогрессирования заболевания, но не позволяет добиться полного излечения. Одновременно АХТ, проведенная с помощью препаратов, к которым опухоль первично резистентна, не только не улучшает, а даже ухудшает результаты лечения [40]. Следовательно, РМЖ представляет собой патогенетически полиморфное заболевание и сомнительно, что у больных всех подгрупп эффект лечения будет одинаковым при проведении определенной терапии, а возможности индивидуальной оценки прогностических факторов крайне ограничены [41].

В последнее десятилетие получила распространение НХТ, целями которой являются уменьшение массы опухоли для облегчения выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств и определение чувствительности клеток к ХТ по степени их повреждения (степень лекарственного патоморфоза) [17, 42, 43]. Проведение НХТ иногда позволяет избежать выполнения мастэктомии у больных РМЖ с размерами первичной опухоли более 3 см [44] без снижения эффективности и является альтернативой для тех женщин, которые хотят сохра-

нить молочную железу. Показано [45], что в случае положительного ответа на НХТ при РМЖ IIb–IIIa стадии, отмеченного у 85% больных, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость после мастэктомии составила 67 и 56%, а после ОСЛ — 80 и 77% соответственно. Аналогичные результаты получены другими авторами [44, 46, 47]. Достоверное улучшение выживаемости больных и тенденция к уменьшению количества рецидивов и метастазов после НХТ установлены в исследовании, проведенном клиницистами из Института Кюри [49], в котором сравнивали такие методы: 1) 4 цикла НХТ в режиме FАC, после чего — местное лечение; 2) местное лечение, а затем — АХТ в том же режиме.

Результаты использования НХТ при лечении РМЖ широко обсуждались на Международной конференции в Сент-Галлене (1998) [48, 49]. Отмечены следующие положительные моменты: НХТ дает возможность повредить клоногенные клетки первичной опухоли, которые служат источником метастазов; раннее начало системного лечения снижает частоту развития резистентности к цитостатикам; чувствительность опухолей к ХТ является максимальной в сравнительно ранний период развития опухоли, что в клинических условиях тождественно сроку первичной диагностики; микрометастазы ускоряют свое развитие после удаления первичной опухоли; степень уменьшения опухоли после системной терапии служит ранним, простым и недорогим показателем чувствительности опухоли к цитостатическому лечению; НХТ угнетает выделение опухоли субстанций, которые защищают последнюю от воздействия иммунной системы.

В мире проводится множество исследовательских программ, в которых сравнивают эффективность различных режимов НХТ (FАC, FЕС, АС и др.), количество курсов ХТ, сочетания, включающие новые химиотерапевтические препараты (паклитаксел, доцетаксел, эпирубицин, новатрон, навельбин и др.) [50–54]. В большинстве режимов лечения используют довольно стандартный набор препаратов: алкилирующие вещества, антиметаболиты, антифолаты, противоопухолевые антибиотики. Все они оказывают то или иное влияние на иммунитет [55, 56]. Так, алкилирующие препараты тормозят пролиферативный ответ лимфоидных клеток на митогены или лимфокины [57]. Основной клеточной мишенью циклофосфида является лимфоцит. Препарат снижает фагоцитарную активность лейкоцитов, уменьшает бактерицидность крови, способность лимфоцитов к бластной трансформации [58]. Иммунодепрессивные свойства антиметаболитов проявляются в торможении пролиферативной фазы иммунного ответа и клеточных иммунных реакций [57]. Антифолаты подавляют образование антител и клеточно-опосредованный иммунитет [55, 57]. Пиримидиновые производные (флуорорурцил) подавляют индуктивную и продуктивную фазы антителогенеза с преимущественным угнетением клеток-антителопродуцентов. При этом

значительно задерживается иммунологическое «созревание» лимфоидной ткани [58]. В отличие от перечисленного, некоторые противоопухолевые антибиотики (доксорубин) селективно модулируют иммунный ответ, повышая клеточно-опосредованные цитотоксические эффекты, повышая активность Т-клеток и макрофагов. Одновременно происходит подавление антителообразования и ЕК [55]. В некоторых случаях ХТ приводит к развитию серьезных длительных нарушений здоровья пациенток, требующих коррекции режимов ХТ [59]. В целях повышения эффективности лечения с начала 70-х годов довольно широко применяют различные виды неспецифической иммунотерапии [60, 61], хотя роль отдельных звеньев иммунной системы на уровне реализации антиканцерогенных реакций до сегодняшнего дня изучена недостаточно [62]. Некоторые авторы [63] не рекомендуют использовать неспецифические иммуностимуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы), поскольку они могут вызвать непредвиденный дисбаланс состояния иммунной системы. В то же время, в последние годы все больше внимания уделяют биотерапии цитокинами [64, 65], в частности интерфероном (ИФ) [66–68], для лечения опухолевых заболеваний. Теоретическим обоснованием применения ИФ в онкологии послужили работы [69, 70], в которых установлены антипролиферативная способность и иммунорегуляторная активность последнего. В настоящее время практически доказано, что ИФ по своей природе относится к тканевым гормонам, оказывающим полипотентное действие. Биологические эффекты ИФ, особенно предотвращение формирования высокометастатических клонов и лекарственноустойчивых популяций опухолевых клеток, определили сферу клинического применения его препаратов. ИФ напрямую связан с индукцией апоптоза, а также может модулировать апоптоз, индуцированный различными факторами, в том числе использованием некоторых цитостатиков [71].

В онкологическом научном центре РАМН [37] существует опыт применения ИФ в программе комплексного лечения РМЖ, причем исследованы перитуморальный, интратуморальный и внутривенный пути введения препаратов. У 88,6% больных, получавших ИФ пери- или интратуморально, отмечали признаки лекарственного патоморфоза, причем у 22,6% — выраженный патоморфоз, который заключался в резком нарушении структуры опухоли за счет фиброзного замещения или обширного некроза. У 89,8% больных выявлена лимфогистиоцитарная инфильтрация, носящая как очаговый, так и диффузный характер. У больных, получавших ИФ внутривенно после окончания комплексной терапии, 5-летняя выживаемость в исследуемой группе достоверно отличалась от контрольной (48,8%), составляя 76,9%. В группе больных, получавших ИФ, количество умерших вдвое меньше (23%), чем в контроле (51,2%). На основании проведенного исследования авторы пришли к выводу о целесообразности применения ИФ в адъювантной терапии местнорас-

пространенного РМЖ. Апробированы различные схемы применения рекомбинантного интерферона альфа-2b интерферона в комплексном лечении больных РМЖ (под наблюдением находились 311 пациенток, получавших традиционное лечение, и 398, в аналогичные схемы лечения которых был включен и ИФ). Сравнение 3 и 5-летней выживаемости выявило статистически достоверное увеличение обоих показателей в группе больных, получавших интерферонотерапию [72]. В настоящее время появились публикации о влиянии ИФ на эстрогенрецепторный статус РМЖ, однако эти данные нуждаются в клинической проверке и изучении отдаленных результатов [73].

В 80-х годах было впервые проведено два рандомизированных исследования, в которых сравнивали эффективность гормонотерапии тамоксифеном и хирургического лечения у пациенток в возрасте старше 70 лет [74, 75]. Результаты оказались идентичными. Учитывая это, в Великобритании проводится рандомизированное исследование эффективности неоадъювантной гормонотерапии тамоксифеном и анастрозолом в монорежимах, а также комбинаций этих препаратов, при использовании которых авторы отмечают снижение маркера пролиферации Ki67 при наличии в опухоли РЭ и РП [76]. Проводятся исследования, в которых сравнивают эффективность тамоксифена и ингибитора ароматазы нового поколения (ворозола) у пациенток с наличием РЭ и размером опухолевого узла более 2 см (курсы гормонотерапии в течение 12 нед) [77]. Предварительные данные свидетельствуют о более раннем ответе на лечение ингибитором ароматазы. Другая группа ученых [78] отмечает положительный эффект применения тамоксифена у больных с ЭР-положительными опухолями до операции и проводит проспективное изучение неоадъювантного применения анастрозола. На основании полученных данных авторы отмечают, что после проведения гормонотерапии в течение 12 нед медиана уменьшения объема опухоли как у больных, получавших тамоксифен, так и у больных, получавших анастрозол, составила около 75%. В целом, проблема неоадъювантной гормонотерапии РМЖ остается малоизученной, хотя хорошая переносимость гормональных препаратов и их высокая эффективность в адъювантном режиме дают основания для дальнейшей клинической оценки гормонотерапии в неоадъювантном режиме.

Немаловажным представляется психологический аспект лечения больных РМЖ [79]. В течение всего курса лечения больная постоянно находится в состоянии психологического напряжения. Всевозможные фобические расстройства могут повлечь за собой серьезные соматические и психологические нарушения, что дополнительно утяжелит состояние пациентки. Состояние хронического стресса неблагоприятно сказывается и на иммунном статусе больных, что может дополнительно потенцировать развитие микрометастазов после удаления первичной опухоли. Больные больше боятся ЛТ и ХТ, меньше —

операции [80–83]. Проведенные нами исследования [79, 84] позволяют предположить, что ОСО способствует нормализации показателей иммунного статуса, а также облегчает социально-психологическую реабилитацию пациентов.

Таким образом, по нашему мнению, судьба больных РМЖ определяется не столько объемом хирургического вмешательства на МЖ и лимфатическом аппарате и не ЛТ, а эффективностью НХТ и АХТ, назначаемых с учетом биологических свойств опухоли. АХТ позволяет повысить результаты лечения вследствие замедления развития и манифестации ОМ, однако ее существенным недостатком является то, что нередко лечение проводят практически вслепую, без учета чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Проблему в определенной степени разрешает НХТ, которая дает возможность оценить регрессию опухоли. Высокая эффективность и относительно легкая переносимость гормонотерапии больными дает основание для использования ее как в нео-, так и в адьювантном режимах как дополнение, а иногда альтернативу ХТ. Определенный оптимизм внушают первые результаты использования при лечении больных РМЖ средств биотерапии. В частности, на прогресс в решении вопросов преодоления лекарственной резистентности опухолей и усиления антиметастатических реакций организма позволяет надеяться потенцирование эффективности НХТ ИФ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Летягин ВП.** Современные подходы к лечению первичного рака молочной железы. Маммология 1998; (1): 34–7.
2. **Вьчелс НК.** [Surgical therapy of primary breast carcinoma — options and perspectives]. *Langenbecks Arch Suppl Kongressbd* 1997; **114**: 1207–11.
3. **Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al.** Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1456–61.
4. Современные подходы к диагностике и лечению рака молочной железы (Под ред **Коссэ ВА**). Днепропетровск, 1998. 28 с.
5. **Скляр СЮ, Тарутінов ВІ, Досенко ІВ.** Виконання органозберігаючих операцій з приводу раку молочної залози. *Клінічн хірургія* 1998; (2): 43–5.
6. **Zanon C, Alluminio P, Margarita V, et al.** Local control in breast cancer. Old and new lines and analysis of our experience. *Panminerva Med* 1993; **35** (1): 47–51.
7. **Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio D, et al.** Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancer of breast. *N Engl J Med* 1981; **305**: 6–11.
8. **Володько НА, Райнер А, Рудас М.** Експресія глікопротеїну CD44 та його ізоформ в інтрадуктальних та інвазивних раках грудної залози. *AML* 1996; (2): 9–13.
9. **Семиглазов ВФ.** Лечение ранних форм рака молочной железы. В: Юбилейный сборник научных работ онкологического диспансера Санкт-Петербурга. С-Петербург: Моби Дик, 1996: 135–41.
10. **Скляр СЮ.** Органозберігаюче лікування хворих на рак молочної залози. *Врач дело* 1997; (6): 107–11.
11. **Harris S.** The relationship of anextensive intraductal component (EIS) to local recurrence. EORTC in situ breast cancer workshop. Netherlands, 1988: 62–3.
12. **Van Dongen J, Harris S, Petersen J.** In situ breast cancer: EORTC consensus meetin. *Lancet* 1989; **88**: 1–11.
13. **Безрук НГ.** Отдаленные результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы. *Вісн проблем біол і мед* 1998; (1): 112–6.
14. **Бардычев МС, Пасов ВВ.** Лечение вторичных лучевых повреждений после комбинированного лечения рака молочной железы. *Рос онкол журн* 1998; (1): 18–21.
15. **Иваницкая ВИ, Кисличенко ВА, Геринштейн ИГ и др.** Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. Киев: Здоров'я, 1989: 184 с.
16. **EBCSTCG** Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1444–55.
17. **Савран ВР.** Становлення, принципи та сучасний стан ад'ювантної хімотерапії злоякісних пухлин. *AML* 1996; (1): 76–8.
18. **Пак ДД, Демидов ВП, Борисов ВИ и др.** Разработка органосохраняющего метода лечения локализованных и местно-распространенных форм рака молочной железы. В: I съезд онкологов стран СНГ, тезисы докладов. Москва, 1996; (часть 2): 508.
19. **Савран ВР, Сендецька РІ, Білінська БЕ та ін.** Органозберігаюче лікування раку молочної залози. В: IX з'їзд онкологів України, тези доповідей. Київ, 1995: 269–70.
20. **Сендецька РІ, Савран ВР, Білінська БЕ та ін.** Консервативне лікування раку молочної залози T3N0M0 і T3N1M0 стадій. В: IX з'їзд онкологів України, тези доповідей. Київ, 1995: 271–72.
21. **Kosse V, Bezruk N, Mashtaler V, et al.** Axillary lymph-node dissection of breast cancer patients T=3smN0M0 stage and its influence on result of treatment. В: Онкология 2000, тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев 2000. *Exp Oncol* 2000; **22** (Suppl): 882.
22. **Коссэ ВА, Безрук НГ, Овсянников ПВ и др.** Рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения. *Вісн проблем біол і мед* 1999; (1): 119–21.
23. **Recht A, Come SE, Craig Henderson I, et al.** The sequencing of chemotherapy and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1356–61.
24. Новое в терапии рака молочной железы (Под ред **НИ Переводчиковой**) Москва, 1998. 91 с.
25. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей (Под ред **ВА Горбуновой**) Москва, 1998. 128 с.
26. **Луцьянова НЮ, Кулик ГИ, Чехун ВФ.** Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. *Вопр онкологии* 2000; **46** (2): 121–8.
27. **Герштейн ЕС, Костылева ОИ, Никогосян СО и др.** Система активации плазминогена — показатель метастатической активности: значение при некоторых опухолях человека. В: Онкология 2000, тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев 2000. *Exp Oncol* 2000; **22** (Suppl): 125.
28. **Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ.** Система активации плазминогена в оценке прогноза и гормоночувствительности рака молочной железы. *Вестн ОНЦ РАМН*, 1999; **2**: 52–60
29. **Барышников АЮ, Степанова ЕВ.** Роль биомаркеров в диагностике лекарственной резистентности. В: Материалы Европейской Школы по онкологии. Москва, 1999: 42–51.
30. **Кушлинский Н, Гольдберг В, Герштейн Е.** Биохимические маркеры при лекарственной терапии в онкологии. В: Материалы Европейской Школы по онкологии. Москва, 1999: 52–7.
31. **Орел НФ, Лопаткина ТН.** Возможности применения сандостатина у онкологических больных <http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/n01/26.shtml>
32. **Моисеенко ВМ, Семиглазов ВФ, Тюлядин СА.** Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. Санкт-Петербург: Грифон, 1997. 254 с.
33. **Liotta L, Steller-Stevenson W.** Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis. In: *Cancer principles and practice of oncology* (3d ed). Philadelphia: J Lippincott company, 1989: 98–115.

34. **Семиглазов ВФ, Орлов АА.** Клиника и лечение минимальных форм рака молочной железы. *Вопр онкологии* 1983; **27** (5): 28–33.
35. **Галай ОО.** Комплексна діагностика уражень лімфатичних вузлів середостіння у хворих на рак грудної залози. *AML* 1996; (2): 29–32.
36. **Fisher B.** Biological and clinical consideration regarding the use of surgery and chemotherapy treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977; **40**: 574–84.
37. **Летягин ВП, Высоцкая ИВ, Легков АА и др.** Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Москва: Рондо, 1997. 288 с.
38. **Тюляндин СА.** Адьювантная терапия рака молочной железы: гипотезы и практика. В: Материалы Второй ежегодной Российской онкологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей», 8–10 декабря 1998 года, Москва [http://www.rosoncweb.ru/library/2nd\\_conf/7.html](http://www.rosoncweb.ru/library/2nd_conf/7.html).
39. **Machiavelli MR, Romero AO, Pérez JE, 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): 125–31.
40. **Савран ВР, Гнатишак АІ.** Ретроспективний аналіз впливу чутливості злоякісних пухлин до цитостатичних препаратів на ефективність ад'ювантної хіміотерапії (на моделі раку шлунка та раку грудної залози). *AML* 1996; (2): 75–81.
41. **Семиглазов ВФ.** Эффективность адьювантного лечения больных раком молочной железы ранних стадий (I–II). *Вопр онкологии* 1998; **44** (2): 137–41.
42. **Kuske RR, Farr GH, Harris K, et al.** Is breast preservation possible in women with large, locally advanced breast cancers? *J La State Med Soc* 1993; **145** (4): 165–7.
43. **Makris A.** Application of neoadjuvant chemoendocrine therapy for operable breast carcinomas. *Eur J Cancer Care* 1997; **6** (suppl 4): 16–20.
44. **Calais G, Descamps P, Chapet S, et al.** Primary chemotherapy and radiosurgical breast-conserving for patients with locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; **36** (1): 37–47.
45. **Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky, et al.** Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; **2**: 362–9.
46. **Огнерубов НА.** Неoadьювантная химиотерапия местнораспространенного рака молочной железы. Автореф дис ... д-ра мед наук. Москва, 1992. 25 с.
47. **Bott C, Vici P, Scinto AF, et al.** Prognostic value of lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy for large-sized operable carcinoma of the breast. *J Am Coil Surg* 1995; **181**: 202–8.
48. **Шпарик ЯВ.** Ад'ювантна терапія раку груди: сучасні досягнення і проблеми (за матеріалами Міжнародної конференції в Сент-Галлені, Швейцарія, 25–28 лютого 1998 р.). *Медицина світу* 1998; (3): 160–4.
49. **Шпарик ЯВ, Білінський БТ.** Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози. В: Посібник для лікарів. Львів, 1997. 64 с.
50. **Левин МН, Брамвель ВГ, Причард КИ и др.** Результаты рандомизированной химиотерапии больных раком молочной железы в менопаузе с метастазами в лимфатические узлы (циклофосфамид, эпирубицин, флюороурацил или циклофосфамид, метотрексат, флюороурацил). *Онкология* 1999; (2): 144–54.
51. **Abe K, Watanabe T.** Report of the Twelfth International Symposium of the Foundation for Promotion of Cancer Research: Basic and Clinical Research in Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999; **29** (8): 399–402.
52. **Marty M, Espie M, Cottu PH, et al.** Optimizing Chemotherapy for Patients with Advanced Breast Cancer. *Oncology* 1999; (1): 21–6.
53. **Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, et al.** Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; **54** (10): 552–8.
54. Международный опыт использования доцетаксела (таксотера) для лечения больных с солидными опухолями. *Онкология* 2000; **2** (1–2): 286–9.
55. Руководство по иммунофармакологии (Под ред ММ Дейла, ДжК Формена). Москва: Медицина, 1998. 332 с.
56. **Гершанович МЛ, Филов ВА, Акимов МА и др.** Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. Санкт-Петербург, СОТИС: 1999. 152 с.
57. Клиническая иммунология. Руководство для врачей (Под ред ЕИ Соколова). Москва: Медицина, 1998. 272 с.
58. **Проценко ЛД, Булкина ЗП.** Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов: Справочник. Київ: Наук думка, 1985. 268 с.
59. **Ставицкий РВ, Гуслистый ВП, Сергеев ИЕ и др.** Анализ реакции организма на химиотерапевтическое лечение рака молочной железы. *Маммология* 1998; (2): 37–9.
60. **Летягин ВП, Лактионов КП, Высоцкая ИВ и др.** Рак молочной железы. Москва: Рондо, 1997. 150 с.
61. **Гриневич ЮА.** Аспекты клинической иммунологии опухолей. В: Справочник по онкологии. Киев: Здоров'я, 2000: 51–7.
62. **Бережная НМ, Чехун ВФ.** Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000. 224 с.
63. **Шпарик ЯВ.** Мета-аналіз інтенсивності дози в хіміотерапії солідних пухлин. *AML* 1996; (2): 69–74.
64. **Oldham R.K.** Biotherapy: the fourth modality of cancer treatment. *J Cell Physiol Suppl* 1986; **4**: 91–9.
65. **Моисеенко ВМ.** Биотерапия солидных опухолей. *Вопр онкологии* 1998; **1**: 120–5.
66. **Коровін СІ, Жильчук ВЄ, Ткачук ТЄ та ін.** З досвіду застосування вітчизняного рекомбінантного  $\alpha 2b$ -інтерферону — лаферону в онкологічній клініці. *Фармац журн* 1998; (1): 66–70.
67. **Колесник ЕА, Черный ВА, Кикоть ВА и др.** Внутривнутрибрюшинная химиотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными опухолями прямой кишки. *Онкология* 1999; (1): 36–40.
68. **Pandmanabhan N, Balkwill FR, Bodmer JG, et al.** Recombinant DNA human interferon alpha 2 in advanced breast cancer: a phase 2 trial. *Br J Cancer* 1985; **68** (1): 55–60.
69. **Воронцова АЛ.** Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу малигнизации. В: Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1971: 37–8.
70. **Salerno RA, Whitmire CE, Garcia IM.** Chemical Carcinogenesis in Mice inhibited by Interferon. *Nat New Biol*, 1972; **88**: 31–2.
71. **Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ.** Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных. *Онкология* 2000; **2** (1–2): 16–20.
72. **Жильчук ВЕ.** Обоснование целесообразности включения рекомбинантного  $\alpha 2b$ -интерферона-лаферона в комплексное лечение больных раком молочной железы. В: *Онкология* 2000, тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев 2000. *Exp Oncol* 2000; **22** (Suppl): 864.
73. Современные подходы к диагностике и лечению рака молочной железы (Под ред ВА Косса). Днепропетровск, 1998. 28 с.
74. **Gazet J-C, Makopoulos CH, Ford HT, et al.** Prospective randomized trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988; **332**: 679–81.
75. **Robertson JFR, Todd JH, Ellis IO, et al.** Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *Br Med J* 1998; **297**: 511–4.
76. **Boeddighua IM, Dowsett M, Smith IE, et al.** Neoadjuvant arimidex or tamoxifen, alone or in combination, for breast cancer (IMPACT): PgR-related reductions in proliferative marker Ki67. In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36<sup>th</sup> annual Meeting. Louisiana, New Orleans, 2000: 360.
77. **Harper-Wynne C, Shenton K, A'Hern R, et al.** A randomized multicentre study of vorozole compared to tamoxifen as primarytherapy in postmenopausal breast cancer: relationship of

biological markers with clinical responses. In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36<sup>th</sup> annual Meeting. Louisiana, New Orleans, 2000: 358.

78. **Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, et al.** The Effects of Neoadjuvant Anastrozole (Arimidex) on Tumor Volume in Postmenopausal Women with Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind, Single-Centre Study. Clin Cancer Res 2000; **6**: 2229–35.

79. **Завізіон ВФ.** Вплив обсягу операції на психологічний стан хворих на пухлинні захворювання молочної залози. Мед перспективи 1998; **2**: 56–8.

80. **Mendelsohn GA.** Psychosocial adaptation to illness by women with breast cancer of other sites. J Psychosoc Oncol 1990; **4**: 1–25.

81. **Striffmatter G.** Bewältigung der Krebserkrankung aus psychologischer Sicht Heilkunst. 1990; **2**: 447–51.

82. **Wolberg Willam H.** Mastectomy or breast conservation in the management of primary breast cancer: psychosocial factors. Oncology 1990; **10**: 101–4.

83. **Завізіон ВФ.** Психологічна реабілітація онкологічних хворих на етапі діагностики та лікування. Автореф дис ... канд мед наук. Донецьк, 1998. 16 с.

84. **Завізіон ВФ, Коссе ВА, Безрук НГ.** Психологические и клинические аспекты органосохраняющего лечения рака молочной железы. В: Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении, сборник научных работ международного конгресса. Москва, 1996: 81–2.

## APPROACHES TO IMPROVE THE RESULTS OF AN ORGAN-SAVING TREATMENT OF BREAST CANCER

*V.F. Zavizion, V.A. Kosse, V.E. Mashtaler,  
O.V. Komisarenko, N.G. Bezruk, M.B. Zavizion,  
V.S. Kislitsyna*

**Summary:** *The review summarizes conceptual and practical premises for the optimization of the organ-saving treatment of breast cancer (BC). Neoadjuvant chemotherapy improves the chances of organ-saving treatment. A number of problems, however, remain unresolved. These problems deal with overcoming the resistance of the tumor to cytostatic drugs and prevention of metastasizing. Up-to-date directions are analyzed in the research aimed at the development of approaches to hormone-mediated therapy and biotherapy of BC, in particular those involving the agents that suppress angiogenesis as well as cytokines with a pleiotropic effect.*

**Key Words:** breast cancer, organ-saving treatment, neoadjuvant chemotherapy, biotherapy.