

Breast cancer

Edited by

Wendy Y Chen

Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School,
Attending Physician
Gillette Center for Breast Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Andrew Wardley

Consultant Oncologist
Medical Oncology Department
Christie Hospital NHS Trust
Manchester, UK

Series Editor

Arthur T. Skarin

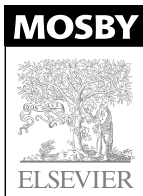
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Attending Physician
Medical Director, Lowe Center for Thoracic Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Рак молочной железы

Под редакцией У.И. Чен, Э. Уордли

Редактор серии
А. Т. Скарин

Перевод с английского



EDINBURGH LONDON NEW YORK OXFORD
PHILADELPHIA ST LOUIS SYDNEY TORONTO 2007

Москва
Рид Элсивер
2009

Мы хотим поблагодарить за помощь помощников редакторов ранее вышедшего *Атласа диагностики онкологических заболеваний*. Д-р Maxine Jochelson (в настоящее время занимает должность директора Oncologic Radiology and Women's Imaging, Cedars-Sinai Medical Center, Лос-Анджелес, Калифорния) и д-р Robert Penny (в настоящее время занимает должность директора Hematopathology, Community and St. Vincent's Hospital of Indianapolis, Индиана) помогли при подготовке первого издания. Их неоценимая помощь при отборе и анализе рентгенограмм и морфологических препаратов для отдельных глав обеспечила успех *Атласа*. Мы также глубоко признательны помощникам редактора при подготовке третьего издания, д-ру Kitt Shaffer, которая в настоящее время работает в городской клинике Кембриджа (Кембридж, Массачусетс), и д-ру Tad Wiczorek, консультанту по патологии в Brigham and Women's Hospital. Их помощь в отношении наглядности и обучающих аспектов третьего издания оказалась незаменимой. Без их тяжелого труда над *Атласом диагностики онкологических заболеваний* данная серия руководств никогда бы не вышла в свет.

Мы также благодарим сотрудников издательства Elsevier Ltd, которые помогли подготовить серию руководств *Dana-Farber Cancer Institute Handbook Series*.

Также искренне благодарим за иллюстрации из *Атласа диагностики онкологических заболеваний* и *Атласа рака молочной железы* (под ред. Hayes DF), вошедшие в данную книгу.

В связи с улучшением системы здравоохранения и некоторыми другими факторами, в США и других странах мира наблюдается увеличение среднего возраста населения. Подсчитано, что доля лиц старше 65 лет в США увеличится с 12,6% в 2000 г. до 14,7% в 2015 г. и до 20% в 2030 г.¹ В Италии этот показатель составляет 18,1% в 2000 г. (Италия выбрана для сравнения как страна с наиболее пожилым населением в мире), 22,2% в 2015 г. и 28,1% в 2030 г. Поскольку заболеваемость злокачественными новообразованиями возрастает с возрастом, можно ожидать увеличения числа новых случаев онкологических заболеваний и смертности от них. Поэтому скрининговые обследования имеют большое значение для раннего выявления злокачественных новообразований и последующей помощи. Опубликованы пересмотренные рекомендации American Cancer Society по проведению скрининговых обследований,² включающие обследование молочных желез как часть периодического клинического обследования, предпочтительно каждые 3 года у женщин моложе 40 и ежегодно — у женщин старше 40 лет, а также и регулярную маммографию начиная с 40 лет у женщин без клинических проявлений и отсутствия рака молочной железы в семейном анамнезе. Обычное самообследование молочных желез несколько утратило свое значение в связи с отсутствием веских доказательств в поддержку его эффективности. Хотя этот метод может давать женщинам определенную уверенность, что с молочными железами все в порядке, их следует предупреждать о том, что полагаться лишь на самообследование нельзя. Тех, кто решает ограничиться самообследованием, необходимо инструк-

7. Neugent AI: Cancer epidemiology and prevention. *Sci Am* 2004; 12: 2–11.
8. Bennett IC, Gattas M, The BT: The management of familial breast cancer. *Breast* 2000; 9: 247–263.
9. Jimbo M, Nease DE, Ruffin MT, et al: Information technology and cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 26–36.
10. Tsao AS, Kim ES, Hong WK: Chemoprevention of cancer. *Cancer J Clin* 2004; 54: 150–180.
11. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–2741.
12. Kelloff GJ, Lippman SM, Dannenberg AJ, et al: Progress in chemoprevention drug development: The promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer — a plan to move forward. *Clin Cancer Res* 2006; 12(12): 3661–3697.
13. Chen Y, Hunter DJ: Molecular epidemiology of cancer. *Cancer J Clin* 2005; 55(1): 45–54.
14. Ramaswamy S, Golub TR: DNA microarrays in clinical oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1932–1941.
15. Quackenbush J: Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006; 354: 2463–2472.
16. Fan C, Oh D, Wessels L, et al: Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 560–569.
17. Geho DH, Petricoin EF, Liotta LA: Blasting into the microworld of tissue proteomics: A new window on cancer. *Clin Cancer Research* 2004; 10: 825–827.
18. Smith L, Lind MJ, Welham KJ, et al: Cancer proteomics and its application to discovery of therapy response markers in human cancer. *Cancer* 2006; 107(2): 232–241.
19. Herbst RS, Bajorin DF, Bleiberg H, et al: Clinical cancer advances 2005: Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening — a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 190–205.
20. Von Hoff DD, Gray PJ, Dragovich T: Pursuing therapeutic targets that are and are not there: A tumor's context of vulnerability. *Semin Oncol* 2006; 33(4): 367–368.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ И ДРУГИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

2

Гистоморфологическое исследование по сей день остается краеугольным камнем диагностики, классификации и определения стадии злокачественных новообразований. В большинстве случаев для постановки диагноза и определения прогноза бывает достаточно световой микроскопии в сочетании с гистохимической окраской. Однако такое исследование отличается субъективностью и неточностью при оценке опухолей низкой степени дифференцировки, опухолей неизвестного первичного происхождения и необычных новообразований. В эпоху все более изолированных терапевтических режимов (зачастую направленных против молекулярных процессов, ведущих к образованию злокачественной опухоли) и в связи с необходимостью получать максимум информации из образцов, полученных минимально инвазивным путем (например, при пункционной биопсии или тонкоигольной аспирации) были разработаны дополнительные методы исследования, повышающие специфичность и воспроизводимость диагноза. В их основе лежит анализ экспрессии антигенов, специфичных для определенных клеток, и опухолеспецифических генетических изменений, что дает ценную диагностическую, прогностическую и/или терапевтическую информацию.

В большинстве случаев окраска моноклональными антителами, направленными против клеточных белков, в сочетании с иммунопероксидазным методом вытеснила прямое ультраструктурное исследование тканей, так как позволяет более точное различение опухолей эпителиального, мезенхимального, гематолимфатического, нейроэндокринного или

ВВЕДЕНИЕ

РМЖ — наиболее частая причина заболеваемости и смертности среди женщин старше 45 лет, особенно в США. В 2007 г. в США ожидается свыше 178 000 новых случаев и более 40 000 летальных исходов от данного заболевания. В целом, за последние два десятилетия в странах Запада смертность из-за РМЖ снизилась. Следует отметить, что РМЖ чрезвычайно неоднороден как по морфологии, так и по клинической картине. Наиболее важный и распространенный фактор риска — возраст (рис. 3.1), однако имеется связь РМЖ и с многими другими факторами. К ним относятся наследуемые мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, наличие РМЖ у родственниц, РМЖ в анамнезе, раннее менархе, поздние первые роды, наличие в анамнезе доброкачественных заболеваний молочной железы, гормональная заместительная терапия и некоторые особенности образа жизни (см. табл. 3.1). Кроме того, существуют географические различия в частоте РМЖ (рис. 3.2).

За последние 20 лет были достигнуты большие успехи в диагностике и лечении первичного и метастатического РМЖ. Широкое распространение маммографии увеличило выявляемость первичного рака на ранних стадиях, что значительно снизило смертность (рис. 3.3–3.7). МРТ молочной железы позволяет обнаружить мелкие очаги, не определяемые другими методами, но, к сожалению, ее специфичность ниже, чем маммографии (рис. 3.8). Менее агрессивное, консервативное местное лечение во многих случаях дает такую же продолжительность жизни, что и мастэктомия, но при этом позволяет

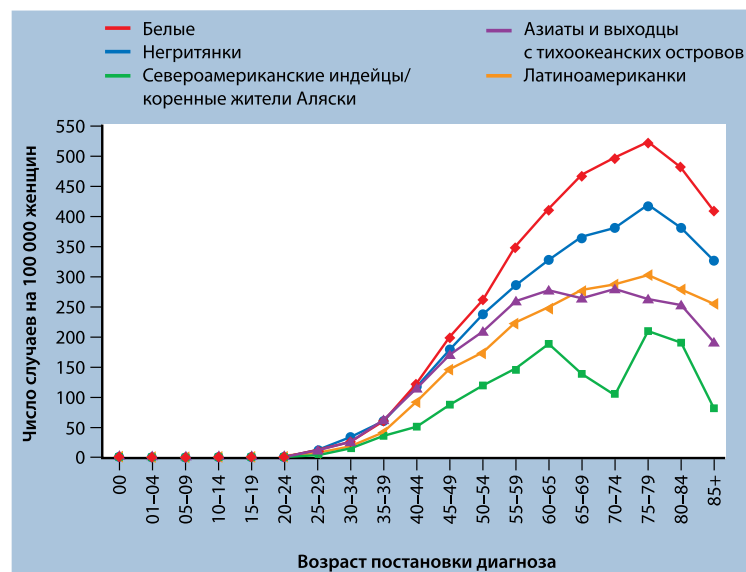


Рис. 3.1 Кривая зависимости заболеваемости раком молочной железы от возраста. Данные из Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (<http://seer.cancer.gov>) SEER*Stat Database: Incidence — SEER 1–3 Regs Public-Use, Nov 2005 Sub (1992–2003), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006, based on the November 2005 submission.

избежать косметических дефектов, связанных с обширным иссечением тканей. Биопсия сторожевого лимфоузла (рис. 3.9) снизила частоту осложнений, связанных с традиционной подмышечной лимфодиссекцией. Аджьювантная системная терапия, например, химиотерапия и/или гормональная терапия, тоже повысила продолжительность жизни больных с ранними стадиями РМЖ. Наконец, открытие молекулярных мишеней, таких как гиперэкспрессия *Her2neu*, дало начало использованию биотерапии как в адьювантном режиме, так и при метастатическом РМЖ, в результате чего увеличилась выживаемость при *Her2neu*–положительных опухолях.

Wendy Y. Chen

4 ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Первая методика мастэктомии разработана в конце XIX века Холстедом, что позволило улучшить местные результаты лечения рака молочной железы. В последующие 50–75 лет врачебная тактика при ранних стадиях этой опухоли определялась концепцией последовательного распространения рака молочной железы из первичного очага через регионарные лимфоузлы в отдаленные органы (рис. 4.1 и 4.2). В то время операцией выбора была радикальная мастэктомия (полное удаление молочной железы, грудных мышц и клетчатки подмышечной полости). В дальнейшем было показано, что менее травматичная модифицированная радикальная мастэктомия обеспечивает сходную выживаемость. В последние 15 лет показано, что органосохраняющая операция (лампэктомия или секторальная резекция) с последующим облучением оставшейся части молочной железы дает выживаемость, сходную с таковой после мастэктомии. В большинстве случаев органосохраняющее лечение обеспечивает хорошие косметические результаты (рис. 4.3 и 4.4).

Методика обследования подмышечной области для выявления метастазов в лимфоузлах была усовершенствована. Обычно первым метастазами рака поражается сторожевой подмышечный лимфоузел (первый на пути оттока лимфы от молочной железы). У некоторых больных биопсия сторожевого лимфоузла позволяет избежать полной подмышечной лимфодиссекции. В опытных руках биопсия сторожевого лимфоузла служит предпочтительным методом оценки распространенности забо-

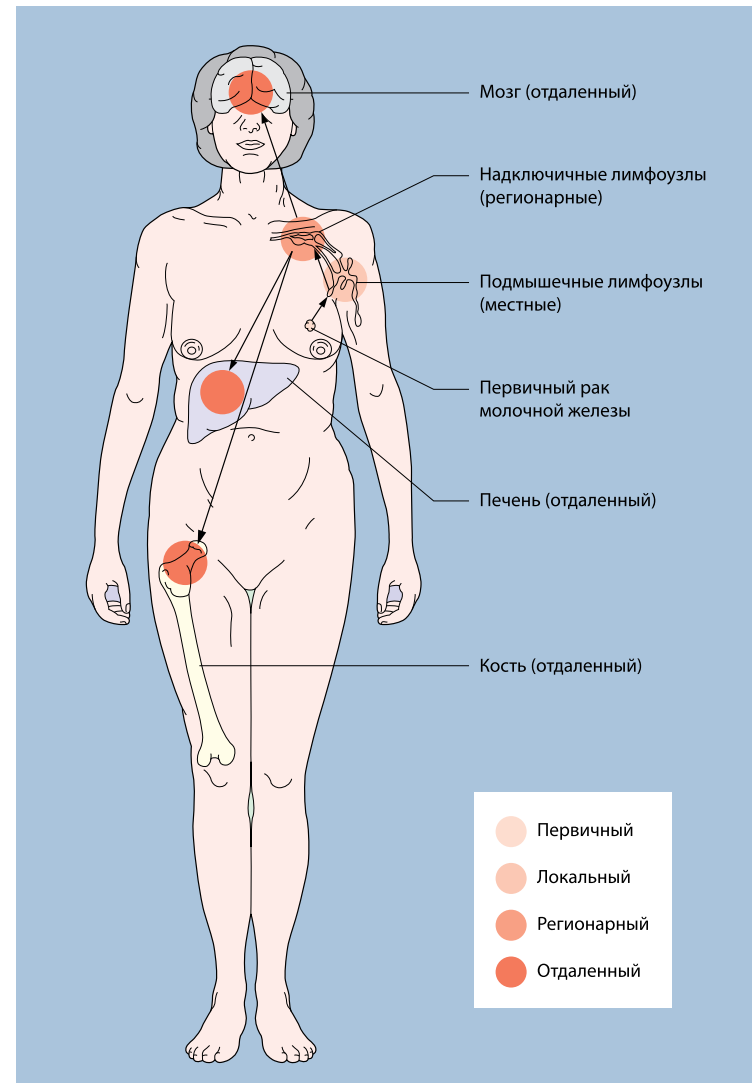


Рис. 4.1 Распространение рака молочной железы согласно теории Холстеда. Согласно ей рак зарождается в молочной железе, распространяется на прилегающую кожу и/или лимфоузлы и в конечном итоге поражает отдаленные органы. Данная теория отстаивает убеждение, что локальные/регионарные лимфоузлы выполняют функцию «барьера» для распространения метастатического рака молочной железы. Эта теория подразумевает, что более интенсивная местная терапия должна увеличить частоту излечения.

159. Chamberlain MC, Sandy AD, et al: Leptomeningeal metastasis: A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990; 40(3 Pt 1): 435-438.
160. Freilich RJ, Krol G, et al: Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995; 38(1): 51-57.
161. Wasserstrom WR, Glass JP, et al: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49(4): 759-772.
162. Grossman SA, Finkelstein DM, et al: Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 561-569.
163. Fizazi K, Asselain B, et al: Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. *Cancer* 1996; 77(7): 1315-1323.
164. Jaeckle KA, Phuphanich S, et al: Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001; 84(2): 157-163.
165. Goldhirsch A, Glick JH, et al: Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1569-1583.
166. NCCN guidelines available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf [accessed 25 September 2006].

ИСТОЧНИКИ ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Источниками иллюстраций для настоящей главы послужила указанная ниже книга, опубликованная Cower Medical Publishing. Номера рисунков, приведенные ниже, соответствуют таковым в данной главе. Номера страниц в скобках соответствуют номерам в оригинальной публикации.

Hayes DF, ed: *Atlas of Breast Cancer*. Mosby Europe, London, 1993: Figs 4.1 (p. 1.3); 4.2 (p. 1.3); 4.3 (p. 5.5); 4.7 (p. 5.14); 4.8 (p. 5.14); 4.9 (p. 5.12); 4.10 (p. 5.12); 4.11 (p. 5.17).

Joseph P. Eder, Arthur T. Skarin

СИСТЕМНЫЕ И МЕСТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ

5

Противоопухолевая химиотерапия, наряду с хирургическим лечением и лучевой терапией, представляет собой одну из важнейших составляющих лечения онкологических заболеваний. Противоопухолевые препараты отличаются от большинства других лекарств тем, что их основное действие предусматривает токсичность для клеток человека. Из-за этой особенности терапевтический индекс (диапазон доз, в котором возникает желаемый эффект, но не развиваются побочные) у подавляющего большинства, но не всех, химиопрепаратов очень узок. Мишень для противоопухолевых химиопрепаратов служат пролиферирующие клетки опухоли. В большинстве нормальных тканей делящихся клеток мало, однако некоторые органы и ткани (гемопоэтические клетки, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, кожа) активно пролиферируют и поэтому в первую очередь страдают от токсического действия химиопрепаратов. Кроме того, токсичность каждого химиопрепарата более выражена в отношении определенных органов, что связано с его химической структурой и механизмом действия.

Основные группы противоопухолевых средств следующие: алкилирующие средства (непосредственно действуют на ДНК); антрациклины и ингибиторы топоизомеразы (действуют на ДНК опосредованно); антиметаболиты; препараты, связывающиеся с тубулином; гормоны; препараты, воздействующие на клеточные рецепторы. Несмотря на то, что все эти классы лекарственных веществ сильно отличаются друг от друга, все же некоторое обобщение об их эффектах можно сделать. За более подробной информацией читателю следует обратиться к более полным руководствам.^{1,2}