

ISSN: 2782-4365



Научно-образовательный электронный журнал

ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА В XXI ВЕКЕ

**Выпуск №38 (том 2)
(май, 2023)**



Международный научно-образовательный
электронный журнал
«ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА В XXI ВЕКЕ»

ISSN 2782-4365

УДК 37

ББК 94

**Международный научно-образовательный электронный журнал
«ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА В XXI ВЕКЕ». Выпуск №38 (том 2) (май, 2023).**

Сборник содержит научные статьи отечественных и зарубежных авторов по экономическим, техническим, философским, юридическим и другим наукам.

Миссия научно-образовательного электронного журнала «ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА В XXI ВЕКЕ» состоит в поддержке интереса читателей к оригинальным исследованиям и инновационным подходам в различных тематических направлениях, которые способствуют распространению лучшей отечественной и зарубежной практики в интернет пространстве.

Целевая аудитория журнала охватывает работников сферы образования (воспитателей, педагогов, учителей, руководителей кружков) и школьников, интересующихся вопросами, освещаемыми в журнале.

Материалы публикуются в авторской редакции. За соблюдение законов об интеллектуальной собственности и за содержание статей ответственность несут авторы статей. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов статей. При использовании и заимствовании материалов ссылка на издание обязательна.

© ООО «МОЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ КАРЬЕРА»

© Коллектив авторов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Пестерев С.В. – гл. редактор, отв. за выпуск

Артикова Мухайохон Ботиралиевна	доктор педагогических наук, доцент
Батурин Сергей Петрович	кандидат исторических наук, доцент
Бекжанова Айнура Мархабаевна	доктор философии по педагогическим наукам (PhD)
Боброва Людмила Владимировна	кандидат технических наук, доцент
Богданова Татьяна Владимировна	кандидат филологических наук, доцент
Демьянова Людмила Михайловна	кандидат медицинских наук, доцент
Еремеева Людмила Эмировна	кандидат технических наук, доцент
Засядько Константин Иванович	доктор медицинских наук, профессор
Колесников Олег Михайлович	кандидат физико-математических наук, доцент
Коробейникова Екатерина Викторовна	кандидат экономических наук, доцент
Ланцева Татьяна Георгиевна	кандидат экономических наук, доцент
Нобель Артем Робертович	кандидат юридических наук, доцент
Ноздрина Наталья Александровна	кандидат педагогических наук, доцент
Павлов Евгений Владимирович	кандидат исторических наук, доцент
Петрова Юлия Валентиновна	кандидат биологических наук, доцент
Попов Сергей Викторович	доктор юридических наук, профессор
Табашникова Ольга Львовна	кандидат экономических наук, доцент
Тюрин Александр Николаевич	кандидат географических наук, доцент
Уразова Лариса Карамовна	кандидат исторических наук, доцент
Усубалиева Айнура Абдыжапаровна	кандидат социологических наук, доцент
Фаттахова Ольга Михайловна	кандидат технических наук, доцент
Худайкулов Хол Джумаевич	доктор педагогических наук

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

**Нигора Эргашевна Атаханова¹, Дилбар Мурадовна Алмурадова²,
Чарос Одилжон кизи Эркинова³, Адхамжон Акбаржон ўгли Юсупов⁴,
Наргиза Илхамовна Садуллаева⁵, Жахонгир Шухратович Жабборов⁶,
Хайрулло Ньматуллаевич Хакимов⁷**

- 1. Профессор, к.м.н., заведующая кафедрой Онкологии Ташкентской Медицинской Академии**
- 2. PhD, к.м.н, ассистент кафедры Онкология Ташкентской Медицинской Академии,**
- 3. Магистрант кафедры Онкология Ташкентской Медицинской Академии,**
- 4. Магистрант кафедры Онкология Ташкентской Медицинской Академии,**
- 5. Магистрант кафедры Онкология Ташкентской Медицинской Академии,**
- 6. Магистрант кафедры Онкология Ташкентской Медицинской Академии,**
- 7. Ординатор кафедры Онкологии Ташкентской Медицинской Академии,**

Актуальность. Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака: в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 миллиона случаев этого заболевания. В течение своей жизни раком молочной железы будет болеть примерно каждая двенадцатая женщина. Рак молочной железы является главной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний. В 2020 г. примерно 685 000 женщин умерли от этой болезни. Большинство случаев заболевания раком молочной железы и смерти от него имеют место в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСУД). Между странами с высоким уровнем дохода (СВУД) и странами с низким уровнем дохода наблюдаются значительные различия в

показателях, связанных с раком молочной железы. Пятилетняя продолжительность жизни при раке молочной железы превышает 90% в СВУД, но составляет лишь 66% в Индии и 40% в Южной Африке. Самые высокие стандартизированные по возрасту [1] коэффициенты смертности от рака молочной железы отмечаются в Африке и Полинезии. В странах Африки к югу от Сахары половина случаев смерти от рака молочной железы приходится на женщин в возрасте до 50 лет. За период с 1980 г. в лечении рака молочной железы достигнут значительный прогресс: с 1980-х гг. по 2020 г. в СВУД стандартизированная по возрасту смертность от этого вида рака сократилась на 40%. Но СНСУД еще только предстоит добиться сопоставимых показателей. Улучшение итоговых показателей возможно в случае сочетания раннего выявления и последующего эффективного лечения с использованием трех методов – хирургического вмешательства, лучевой терапии и терапевтического лечения. В 2020 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин, при этом в мире было зарегистрировано 685 000 случаев смерти от этой болезни. По данным на конец 2020 г., в живых оставались 7,8 миллиона женщин, у которых за последние пять лет был диагностирован рак молочной железы, а это означает, что данный вид рака является самым распространенным онкологическим заболеванием в мире. Число утраченных лет здоровой жизни (DALYs) женщин с этим диагнозом в мире превышает аналогичный показатель в отношении любого другого вида рака у женщин.

Частота и особенности метастазирования рака молочной железы в легкие. Легкие являются одним из органов, в которых наблюдается наиболее частая локализация отдаленных метастазов, выявляемых в процессе обследования или возникающих в различные сроки после лечения злокачественных новообразований. При обследовании метастазы в легких обнаруживаются у 6-15 % больных злокачественными опухолями любой локализации, а после лечения в случае прогрессирования опухолевого процесса они поражают преимущественно легкие [9]. Вопрос о частоте легочных метастазов при раке молочной железе представлен в литературе противоречивыми данными, как и при исследовании других злокачественных опухолей [7]. Большинство статистических показателей дают

сведения не об изолированном поражении легких метастазом рака молочной железы, а о метастазах в различные органы, в том числе и в легкие [4,8]. Наблюдения ряда авторов основаны на незначительных секциях, располагавшие всего 167 данными о больных раком молочной железы, метастазы в легких наблюдали у 50-75% больных раком молочной железы [10]. В другом клиническом исследовании авторы наблюдали метастазы в легкие у 100 из 698 больных раком молочной железы (14,3%) [4]. В легкие метастазируют солидные опухоли практически всех локализаций. Считается, что это связано с наличием в легких двойной системы кровообращения, густой капиллярной сети, артериально-венозных соустьев, мощной лимфатической системы. Легкие являются первым органом, через который проходит вся кровь после впадения в венозную систему крупных лимфатических сосудов. Обширный кровоток и постоянное присутствие кислорода создают благоприятные условия для дальнейшего роста опухолевых клеток [8,10]. Основным путем метастазирования считается гематогенный [5]. Выявлено также ретроградное лимфогенное метастазирование в легочную ткань из метастатических лимфатических узлов, которое встречается относительно редко. На первых этапах развития метастазы обычно хорошо отграничены от окружающей легочной ткани и располагаются, как правило, в поверхностных слоях легочной паренхимы. В дальнейшем распространение опухолевых клеток по направлению от субплевральных отделов к корню легкого по лимфатическим сосудам, периваскулярной и перибронхиальной клетчатке приводит к развитию метастатического поражения лимфатических бронхопульмональных узлов, корня легкого и средостеня, то есть источником лимфогенных метастазов являются гематогенные. При тотальном поражении легких развивается картина ортоградного ракового лимфангита [3,8]. Лимфогенный карциноматоз может возникнуть в результате ретроградного распределения опухолевых клеток из лимфоузлов корня легкого и распространения на плевру, антеградного распределения клеток через плевру к средостению или локального распространения злокачественной опухоли по легочной ткани. При этом лимфогенный карциноматоз может являться следствием первичного гематогенного метастазирования, когда опухолевые клетки оседают на эндотелии легочных капилляров, затем часть из них проникает в периваскулярные и перибронхиальные пространства и распределяется по лимфатическим сосудам в

направлении корня легкого. Такую форму принято называть милиарным карциноматозом [2,4,5]. Гематогенные метастатические опухоли легких могут поражать стенку крупного бронха, при этом клиническая и рентгенологическая семиотика напоминают проявления первичной злокачественной опухоли. Возможно также изолированное поражение висцеральной плевры в виде одиночных узловых образований, просовидных диссеминатов или инфильтратов без четких границ с плевральным выпотом или без него [5,10].

Механизм метастазирования рака молочной железы в легкие. Термин «метастаз» известен с 1829 года, когда впервые была описана опухоль в мозгу у женщины, умершей от рака молочной железы. В 1865 году появилось утверждение, что метастазы возникают вследствие эмболии сосудов клетками злокачественных опухолей. Различали две фазы метастатического процесса: фазу циркуляции и фазу прикрепления [6]. Механизм метастазирования проходит в три фазы: первая фаза - проникновение опухолевых клеток из первичного очага в кровеносные сосуды или лимфатические пути и перенос по правилам эмболии; вторая фаза — фиксация эмбола к стенке кровеносного сосуда; третья фаза - размножение или опухолевая пролиферация. При этом он отмечает, что поэтапный фазовый переход возможен не всегда, следовательно, метастатический процесс может прерваться на любой стадии. Большое внимание в процессе метастазирования обращается на реакцию регионарных лимфатических узлов, в частности на задержку опухолевых клеток в лимфоузлах, которые хотя и оказывают серьезное сопротивление опухолевому росту достаточно долго, но в конечном итоге опухоль преодолевает этот барьер и ее дальнейший рост идет за пределами узла [1,2]. Большинство исследователей выделяют в процессе метастазирования следующие стадии: отделение опухолевых клеток от основного опухолевого узла и попадание их в кровь и лимфу; циркуляция в кровеносных сосудах и лимфатической системе; прикрепление опухолевых клеток к стенке сосудов и формирование опухолевого эмбола; выход опухоли из сосуда и ее рост [1,3,6]. Процесс метастазирования от начала до конца является динамичным и непрерывным. Опухолевые клетки перед тем как дать начало метастазу, должны пройти сложный путь и выжить в потенциально летальных взаимодействиях с

гомеостатическими системами организма [2,9]. Основные этапы метастазирования могут быть разделены следующим образом: -появление одной или нескольких опухолевых клеток. Их первоначальный рост обеспечивается питательными веществами, поступающими в клетки путем диффузии из окружающей микросреды. Опухолевый ангиогенез является обязательным этапом метастазирования. Он начинается не позже чем после достижения опухолью 0,5 мм в диаметре, и центральные клетки уже не могут получать питательные вещества только путем диффузии. В инициации и процессе ангиогенеза ключевую роль играет синтез опухолевыми клетками ангиогенных факторов.

3.Инвазия окружающей опухоль стромы может происходить с помощью нескольких механизмов:быстро пролиферирующая опухоль может создавать повышенное давление и выталкивать клетки за ее пределы; опухоли, растущие в больших полостях, могут рассеивать свои клетки через слизистую или серозную поверхности; гематогенное и лимфогенное распространение.Интравазация - опухоль преодолевает строму циркуляторной системы и попадает в сосудистое русло. При этом большинство (99,9%) раковых клеток погибает. Если опухолевыми клетками удастся выжить после циркуляции с током лимфы или крови, то на следующем этапе они должны задержаться в капиллярном русле какого-либо отдаленного органа путем прилипания либо к эндотелиальным клетками, либо к базальной мембране капилляра. Исторически этот вопрос волновал врачей и исследователей давно. В 1889 году S. Paget гениально предположил, что рост метастазов является, по существу, подобным росту «зерна» в определенной микросреде («почве»), и клинически определяемый метастаз развивается только в случае, если «зерно и почва» совместимы. Сорока годами позже, в 1928 году возникла гипотеза, что образование метастазов контролируется чисто механическими факторами (анатомические структуры сосудистой системы) . Эта точка зрения доминировала до конца XX века. Позже было высказано предположение, что, регионарное метастатическое поражение связано с анатомическими и механическими условиями, но отдаленное метастазирование является продуктом взаимодействия опухоли и организма. В эксперименте было показано, что лимфогенная и гематогенная диссеминация происходит одновременно. Поэтому метастазы в регионарных лимфатических узлах не являются этапом развития опухоли, а свидетельствуют о приобретении опухолью

способности к метастазированию и фактически являются маркером гематогенной опухолевой диссеминации [2].

Статус биологических маркеров при метастазирования рака молочной железы в легкие. При раке молочной железы пролиферативную активность клетки характеризует не только высокая степень злокачественности и низкая степень дифференцировки, но и ряд других показателей. За последние годы достигнут огромный прогресс в клиническом использовании различных биологических маркеров активности опухолевой клетки [6,7,8,10]. В их числе онкогены, рецепторы эстрогенов и прогестерона, молекулы, опосредующие апоптоз (p 53), маркер пролиферации (Ki 67) и экспрессия протоонкогена HER-2neu [1,3,5,9]. На метастазирование рака молочной железы в легкие оказывает влияние ряд морфологических характеристик опухоли: гистологическая форма рака, степень его злокачественности и дифференцировки, наличие или отсутствие круглоклеточной инфильтрации по периферии узла или в самом узле, наличие опухолевых элементов в кровеносных и/или лимфатических сосудах [9,10]. В характеристике рака молочной железы для оценки риска гематогенного метастазирования предлагается учитывать степень некроза опухоли [7]. Немаловажное значение для определения риска метастазирования в легкие имеет также гистологическая характеристика рака молочной железы после проведенного неoadьювантного химио- и лучевого лечения [1,3,9]. Кроме того, степень выраженности реакций опухоли на проведенное лечение может рассматриваться как предсказательный фактор для выбора последующей терапии [8,10]. В настоящее время все большее значение для определения риска метастазирования рака молочной железы в легкие, а также при планировании системной терапии, приобретают новые биологические характеристики молочной железы, получаемые с помощью иммуногистохимического метода и других молекулярно-генетических методик [1]. Прежде всего, это касается определения рецепторного статуса рака молочной железы по наличию или отсутствию рецепторов эстрогена и прогестерона [8,9,10]. Рецепторы стероидных гормонов - это белки, специфически и избирательно связывающие соответствующие стероиды после их проникновения в клетку [1,8,9,10]. Наличие отрицательного

статуса по рецепторам эстрогенов и прогестерона при раке молочной железы не только показатель неэффективности гормонотерапии (10-15% при гормонотрицательных опухолях, ($p < 0,002$)), но и показатель высокого агрессивного потенциала опухолевой клетки [230]. При метастазах рака молочной железы в легкие наиболее часто отмечается отрицательный рецепторный статус, что наблюдается в 80-87% наблюдений ($p < 0,05$) [1,6,7]. Отмечено, что в процессе метастазирования в легкие наблюдается потеря РЭ и РП. При оценке экспрессии рецепторов в материале метастаза легкого в сравнении с рецепторным статусом первичной опухоли отмечается снижение экспрессии РЭ и РП на 23-28% случаев. После проведения неоадьювантного химиолучевого лечения в 17-25% наблюдений отмечается потеря положительного рецепторного статуса ($p < 0,05$) [1,3]. Ряд авторов считают, что риск метастазирования в легкие при раке молочной железы увеличивается в связи с проведением неоадьювантного лечения и обуславливают это увеличением экспрессии РЭ- и РП- [2,4,5]. Кроме того, отрицательный рецепторный статус коррелирует с факторами агрессивности опухоли, такими как низкая степень дифференцировки и высокая степень злокачественности. Потеря РЭ и РП указывает на активную дедифференцировку клетки [8,10]. Пролиферативную активность опухоли наиболее оптимально характеризует маркер Ki-67. Индекс Ki-67 при метастазах рака молочной железы в легкие составил 80%, 5-летняя выживаемость у данных больных составила 43% [2,5,6]. К настоящему времени обнаружены многочисленные факторы ангиогенеза, имеющие, возможно, прогностическое значение. Среди них эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (известный также как тимидинфосфорилаза), семейство факторов роста фибробластов [1]. Пока в большинстве сообщений отрицается самостоятельное прогностическое и предсказывающее значение этих факторов, за исключением отрицательной корреляции с уровнем гормональных рецепторов [2,6,9]. Perou СМ. выделяет 5 типов РМЖ по особенностям экспрессии генов: люминальный (подтипы А и Б), базальный, тип Her2+, группа с экспрессией «нормального» генного профиля. При этом авторы полагают, что эта классификация будет иметь клиническое применение: базальный и Her2+ типы имеют наихудший прогноз, тогда как для

люминального типа характерны высокие показатели выживаемости. Ретроспективный анализ основывался на 84 случаях. Два года спустя авторы повторили исследование уже на 122 образцах, используя определение экспрессии 200 генов [10], и результаты подтвердились. Одно из наиболее перспективных исследований провел Pieru D.E. [2,5,7]. Он предлагает алгоритм исследования пяти генов, который позволил с точностью до 75% предсказать вероятность метастазирования рака молочной железы в легкие. Однако проблема заключается в низкой чувствительности теста, которая равна всего 50%. Группа японских исследователей, возглавляемая Yu D.S. [2,3,8], с помощью ДНК-анализа установила, что опухоли с метастазами в легкие и без наличия существенно различаются по 76 генам. Однако предлагаемые методы анализа достаточно трудоемкие, дорогостоящие и мало применимы в клинике. Необходимы дальнейшие разработки более чувствительных и специфичных методик. Во всех приведенных выше исследованиях использовались свежие и замороженные образцы тканей, однако разрабатываются более удобные для применения в клинике возможности анализа ДНК по тонкоигольному аспирату: над этим работают Sakurai и соавт. [2,6], а также по парафиновым блокам тканей -исследования Molino A. и соавт. [2,4,8].

Пути метастазирования рака молочной железы в легкие. По пути распространения метастазы классифицировались следующим образом: гематогенные, лимфогенные, лимфогематогенные. По форме легочные метастазы делятся на: а) шаровидные; б) узелковые (миллиарные и субмиллиарные); в) пневмониеподобные; г) распространенные [3,5,9]. На IX Международном противораковом конгрессе в Токио в 1966 году принята классификация метастатического процесса: капиллярные метастазы: опухолевые клетки в просвете капилляра; периваскулярные метастазы: клетки проникают в адвентицию по сосудам сосудов; внутривенные метастазы: опухолевые тромбы сначала в мелких, а затем крупных венах. В клинической практике большинство исследователей разделяют метастазы на одиночные, единичные (от 3 до 5) и множественные [4,5]. Метастаз в легкие диагностируется как одновременно с первичной опухолью, так и через какое-то время после ее удаления. На основании

этого признака легочные метастазы подразделяются на синхронные и метакронные [5,4]. По данным The international registry of lungmetastases [4,7], интервал между удалением первичной опухоли и возникновением метастаза в легкие составил от 0 до 11 месяцев - в 2199 случаях, от 12 до 35 месяцев - 1857 случаях и более 30 месяцев - в 1620 случаях. Синхронные метастазы в легкие были выявлены у 15% больных, а у остальных 85% метастаз в легкие выявляются в сроки от 3 до 17 месяцев [5,9]. Таким образом, появление и темпы метастазирования рака молочной железы в легкие определяются в совокупности как особенностями самого организма, эффективностью его защитных сил, так и морфологическими и биохимическими особенностями опухолевой клетки. Однако, по данным литературы, до настоящего времени не выделены морфологические и иммуногистохимические характеристики опухоли, позволяющие прогнозировать метастазирование рака молочной железы в легкие. Это позволило бы выделить группы риска по метастазированию рака молочной железы в легкие и тем самым оптимизировать алгоритм наблюдения и лечения данных больных.

Диагностика рака молочной железы при наличии метастазов в легких.

Тщательный физикальный осмотр у всех пациентов, включающий пальпацию шейно-надключичных зон, оценка нутритивного статуса для верификации диагноза. В целях дифференциальной диагностики на этапе установки диагноза и в целях оценки эффективности лечения определять уровень следующих онкомаркеров (в зависимости от гистологической структуры РЛ): 1- нейронспецифической енолазы при МРЛ [1]; 2- растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCC) в крови; 3-CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме [8]; 4-CYFRA 21.1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке [8]. Пациентам с подозрением на РЛ проводить развернутый клинический и биохимический анализы крови (включая следующие показатели: глюкоза, креатинин, общий билирубин, альбумин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза), исследование свертывающей системы крови (включая оценку активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое

время), общий анализ мочи на наличие системной воспалительной реакции и определение уровня ее выраженности, установление функционального статуса кроветворной, гемостатической, детоксикационной и выделительной систем. При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака **рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *EGFR* (18-21-й экзоны), *BRAF V600E* в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическое); молекулярно-генетического исследования транслокации генов *ALK* и *ROS1*. При отрицательных или неизвестных данных о наличии мутаций гена *EGFR* или транслокаций гена *ALK* следует проводить тестирование для определения экспрессии белка PDL1 иммуногистохимическим методом (показано для неплоскоклеточного и плоскоклеточного немелкоклеточного рака (НМКР) и только на гистологическом материале). Исследования требуются для прогноза и определения тактики лечения болезни.

Лечение рака молочной железы при наличии метастазов в легких. Проблема своевременного лечения метастазов рака молочной железы в легкие относится к числу одной из актуальных в клинической онкологии. До недавнего времени появление метастазов в легких обычно рассматривалось как генерализация процесса, и до настоящего времени многие врачи назначают этой категории больных симптоматическое лечение. Вместе с тем рациональное применение химио- и иммунотерапии, лучевого воздействия, нередко в комбинации с хирургическим лечением, позволяет существенно продлить жизнь больных и улучшить ее качество. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов варьирует от 1,5 до 3,5 лет; 25-35% больных живут более 5 лет и только 10% - свыше 10 лет [5,9]. Причем некоторые больные живут достаточно долго даже после неадекватно выполненного лечения. Медиана выживаемости нелеченных больных IV стадиями составила 2,7 года [4,9]. С другой стороны, у части пациентов даже при условии проведенного самого современного лечения продолжительность жизни после выявления метастазов невысока. Лечение метастатических поражений плевры также затруднено. Накопление жидкости в плевральной полости ведет к сдавлению легкого, смещению органов средостения, вызывающих явления легочной и сердечно-сосудистой недостаточности, осложняющих течение заболевания у

ослабленных больных. При длительном существовании плеврального выпота возможно формирование спаек, препятствующих расправлению легкого, имеется опасность инфицирования выпота [2,9]. Выбор метода лечения метастазов в легкие зависит от локализации и гистологического строения первичной опухоли, распространенности опухолевого процесса к моменту выявления первичной опухоли, характера предпринятого лечения и его эффективности, сроков выявления метастазов, их количества и локализации в легком, плевре, в лимфатических узлах грудной полости [1,8]. Многолетний опыт крупнейших мировых онкологических центров, достижения в клинической онкологии последних десятилетий, синтез противоопухолевых препаратов с принципиально новыми механизмами действия привели к несомненному прогрессу в лечении диссеминированного рака молочной железы [4,7,8]. При оценке всего вышеизложенного реалистичный план лечения пациентов метастатическим раком молочной железы представляется как последовательное оптимальное применение всех лечебных воздействий для достижения максимального паллиативного эффекта и отсрочки, насколько возможно, прогрессирования заболевания и смерти [6,7,8]. Попытки изучения влияния терапии на выживаемость ранее предпринимались путем: сравнения продолжительности жизни больных, у которых был достигнут объективный лечебный эффект, с больными, у которых проводимое лечение оказалось неэффективным; сопоставления выживаемости определенной когорты больных (обычно наблюдаемых в одном учреждении) в течение ряда лет или декад до и после внедрения нового лечения; сравнения продолжительности жизни всех больных,

рандомизированных для лечения оцениваемым методом, с продолжительностью жизни пациентов, получавших стандартное лечение [5,6]. Анализ исследований, проведенных на основе этих подходов, не позволяет сделать окончательный вывод о возможности продления жизни больных метастатическим раком молочной железы с помощью химиотерапии. Согласно данным большинства исследований, продолжительность жизни больных, у которых с помощью терапии достигаются лечебные эффекты (полный регресс всех опухолевых очагов -CR, частичный регресс или уменьшение их размеров более чем на 50% - PR, стабилизация процесса или уменьшение размеров менее

чем на 50% - NC), достоверно больше продолжительности жизни пациентов, у которых лечение. Высокая частота полных ответов (CR) является важным критерием излечиваемости заболевания и фактором, предопределяющим продолжительную выживаемость больных с некоторыми опухолями [5]. Это означает, что больные с полными ответами (CR) имеют большую продолжительность жизни, чем с частичными (PR) и стабилизацией (NC) процесса. Однако это нехарактерно для рака молочной железы с метастазами в легкие, при котором продолжительность жизни больных с полным, частичным ответами и стабилизацией процесса, по некоторым сведениям, одинакова. Следует, учитывать, что при всех этих трех состояниях выживаемость более длительная, чем у больных с прогрессирующими опухолями [5,9]. Кроме того, при раке молочной железы с метастазами в легкие CR наблюдается редко. При определении плана лечения особое внимание уделяется, к какой прогностической группе относится пациент. В группу благоприятного прогноза входят все пациентки с длительным безрецидивным периодом, в постменопаузе, с положительными рецепторами эстрогенов, небольшой распространенностью метастатического процесса. Пациентки, которые соответствуют этим характеристикам, подлежат на первом этапе гормональной терапии. Пациентки, характеризующиеся низким риском осложнений и имеющие гормонозависимые опухоли, естественно, лучше и эффективнее первоначально лечатся с помощью гормональных средств. Такая стратегия одновременно и достаточно эффективна, и нетоксична у подавляющего числа больных. Виды гормональных воздействий гормональных препаратов, используемых при метастазах гормонозависимого рака молочной железы, значительно изменились, современная гормонотерапия, как правило, хорошо переносится и стала значительно более эффективной. При высокой концентрации рецепторов эстрогенов и прогестерона (выше 20 фмоль/мл) до 70% больных «отвечают» на гормонотерапию. Однако исследование всей популяции, включая и пациенток с отсутствием рецепторов в опухоли, показывает, что только 30% пациентов положительно реагируют на гормонотерапию [5]. При гормонозависимом метастатическом раке молочной железы без учета возраста больных в качестве I линии терапии чаще применяют тамоксифен. Терапия тамоксифеном позволяет контролировать заболевание в период от 9 до 12 месяцев. Новое поколение ингибиторов ароматазы стремительно становится терапией II линии у

постменопаузальных женщин с метастазом рака молочной железы в легкие, прогрессирующим на фоне терапии тамоксифеном. Испытания нового поколения ингибиторов ароматазы (анастрозол, летразол) показали их большую эффективность по сравнению с прогестинами (мегестрол ацетат), а также лучшую переносимость и меньшую частоту токсических эффектов по сравнению с прогестинами [3,6,8]. Больные, опухоли которых стали гормонально-рефрактерными, а также пациентки с быстро прогрессирующим опухолевым процессом или наличием осложнений его должны подвергаться прежде всего химиотерапии [5,8]. При множественных метастазах химиотерапия, воздействуя на все опухолевые узлы, имеет преимущества перед хирургическим и лучевым методами. В настоящее время считается стандартом лечения одновременное сочетание (комбинация) двух или трех химиопрепаратов [9,10]. В настоящее время, I линией химиотерапии при метастазах рака молочной железы является применение антрациклиновых препаратов в стандартных комбинациях, таких как адриамицин, доксорубицин, эпирубицин. Однако использование схем с антрациклинами у данных больных не имеют достаточной эффективности - 36% [1,2,9]. Более эффективным является использование препаратов группы таксанов, как препаратов II линии химиотерапии [2,7]. При метастатическом раке молочной железы используется препарат данной группы - таксол, эффективность которого в монорежиме составляет 30-60%, при комбинации с платином - до 94% [2,4,5]. При метастазах в легкие рака молочной железы целесообразно помнить, что комбинация из 4 препаратов, так называемая схема Купера (CMFVP), может оказаться востребованной, в частности - при метастатическом лимфангите, особенно в его начальной стадии [1,4,5]. Установлено, что процент полных регрессов после химиотерапии у больной с этой локализацией метастазов с менопаузой до 5 лет в 2,4 раза выше, чем у пациенток в глубокой менопаузе. Средняя длительность полного регресса составляет 18,2 месяцев а концу первого года наблюдения живы 40% больных, второго - 35%, третьего - 20% [4,7]. В ряде случаев опухоль может оказаться рефрактерной как к гормонотерапии, так к химиотерапии, что вызывает необходимость исследовать экспрессию рецептора Her-2/ пей. Больные с Her-2 - положительными опухолями характеризуются более агрессивным течением заболевания по сравнению с пациентами с Her-2 - отрицательными опухолями. В

серии исследований 1989-1998 гг., проведенных в Сан-Франциско, удалось получить антитела к этому гену, а позднее и лекарственную форму гуманизованного моноклонального антитела -трастузумаб (герцептин). В качестве монотерапии трастузумаб позволяет достигнуть полной или частичной ремиссии опухоли у 13-20% больных. Несомненно, при опухолях с повышенной экспрессией гена Нег-2 трастузумаб в сочетании с цитотоксической терапией представляет собой наиболее оптимальный режим I линии [5,8]. Изучение отдаленных результатов показало, что первостепенное значение имеет оценка клинической ситуации, виды метастазирования, возраст, ранее проведенное лечение и выбор активной схемы полихимиотерапии. Индивидуальный подход позволяет добиться 3-летней выживаемости у 20% больных с метастазами в легкие, имеющих очень плохой прогноз [5,6]. Хирургическое лечение применяется не более чем у 5-10% больных раком молочной железы с метастазом в легкие. С 1960 по 1991 год в Nicon University School Of Medicini выполнялась резекция легких по поводу метастазов у 103 больных, в том числе у 10 больных раком молочной железы. Некоторые авторы считают нецелесообразным оперативное лечение метастазов в легкие рака молочной железы, при котором метастатический процесс носит характер лимфоидной диссеминации с быстрым развитием лимфангоита, карциноматоза плевры и развитием злокачественного плеврита [3,7]. Из 57 больных раком молочной железы только трое имели солитарные метастазы в легкие, а у остальных наблюдался карциноматоз плевры с гидротороксом [5,9]. В последние десятилетия задачи и возможности хирургического метода лечения при метастатических опухолях легких заметно расширились. Оперативное лечение предусматривает: «радикальное» удаление солитарного, единичных или «рецидивных» метастазов в надежде продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество; паллиативную резекцию с целью предупреждения или устранения болей, стеноза бронха, пневмоторакса, поскольку этого не удастся добиться консервативными методами; резекцию с целью уменьшения массы опухоли; изучение свойств опухоли (после предоперационной химиотерапии, определение гормональных рецепторов, чувствительности и резистентности к химиопрепаратам). Обязательными условиями отбора больных, у которых можно планировать хирургическое

«радикальное» удаление метастазов в легких, являются: надежная излеченность первичной опухоли; установление гистологического типа первичной опухоли; наличие метастазов в легком без признаков поражения грудных лимфатических узлов и других органов (применение результативных и адекватных методов диагностики).

Принцип оперативного вмешательства при метастазах рака молочной железы в легкое - щадящий. Наиболее распространены экономные операции типа клиновидной или краевой сублобарной резекции. По материалам ряда авторов, можно проследить, что удельный вес атипичной резекции или сегментэктомии составляет 69%, а по данным Харченко В.П. (1997) - 73,7%, тогда как пневмонэктомию выполняют у небольшого числа больных - 3% [2,4]. При метастазах в легких применяют следующие оперативные доступы: односторонняя торакотомия, двухсторонняя торакотомия, срединная стернотомия. Последний доступ используют при двустороннем поражении легких. При субплевральной локализации одиночных метастазов в послед случае выполняют видеоторакоскопическую экономную резекцию легкого. Однако ряд авторов утверждают, что метастазы в паренхиме нельзя удалять с использованием данного метода [3,4]. Частота послеоперационных осложнений не превышает 10%. Из осложнений наиболее часто развиваются: послеоперационная пневмония, ателектаз и нарушение дренажной функции бронхов. Тяжелые послеоперационные осложнения констатированы лишь у 1,8% больных. Реторакотомия требовалась у 14 (2,9%) пациентов. Послеоперационная летальность колебалась от 0 до 2,8% [4]. С 1985 года В.П. Харченко применяет экономные резекции легкого в хирургическом лечении солитарных метастазов по разработанной в клинике модификации. Было отмечено снижение частоты послеоперационных осложнений и летальности после таких операций. Это дало возможность по новому подойти к решению проблемы органосохраняющего лечения больных с солитарными метастазами рака молочной железы в легкие [4,6]. С. Lohrisch и соавт. (2000) установили, что 5-летняя выживаемость у больных раком молочной железы после хирургического удаления метастазов равнялась 50%, средняя продолжительность жизни - 47 месяцев. Важное значение имеет интервал между окончанием лечения первичной опухоли и возникновением

метастазов: при интервале более 12 месяцев 5 лет прожили 575 пациенток, продолжительность их жизни составила 82 месяца, то есть почти 7 лет, а при наличии легочных метастазов раньше чем через 12 мес ни одна больная не пережила 5 лет, средняя продолжительность жизни - 15 месяцев, то есть 1 год 3 мес ($p=0,004$). Продолжительность жизни больных статистически достоверно больше при положительных эстрогенорецепторах в опухоли, так, 5-летняя выживаемость данных больных составляет 25-49% [2,5]. Помимо всего, необходимо помнить, что в настоящее время в клиниках почти нет больных с метастазом в легкие, которые не получали бы лечение противоопухолевыми препаратами, что не может не сказаться на продлении жизни. У больных с изолированными метастазами в легкие при раке молочной железы удалось получить сведения о длительности жизни 45 больных. Средняя продолжительность жизни составила 18,5 месяцев [1,3,8]. Опыт лечения показывает, что больные с крупными метастазами не должны подвергаться длительному лечению противоопухолевыми препаратами даже при современных возможностях химиогормонотерапии. Крупные метастазы (3,5 см) при подобном лекарственном лечении не поддаются регрессии, несмотря на применение ударных доз. Если размеры метастазов не превышают 1-1,5 см в диаметре, то проводимая интенсивная химиогормонотерапия может привести к полной регрессии. В наблюдениях Самойленко В.М. из 45 больных, получавших химиогормонотерапию по поводу множественных метастазов рака молочной железы в легкие, до конца 3-го года дожило 48,8%, а до конца 5-го - 30,1% больных [5,7]. Таким образом, основная задача системного лечения при раке молочной железы с метастазами в легкие - максимальный эффект при минимальных токсических воздействиях [5,6]. Она разрешима только путем индивидуализации терапии, то есть с учетом факторов, предсказывающих эффект от лечения и прогноз течения заболевания. Прогностические факторы коррелируют с выживаемостью независимо от лечения и используются для определения группы пациентов, нуждающихся в дополнительном системном лечении. Предсказывающие факторы (predictive factors) коррелируют с ответом на лечение независимо от прогноза. Некоторые маркеры ассоциированы с прогнозом, некоторые - с ответом на лечение, а есть группа факторов, имеющих как

прогностическое, так и предсказывающее значение [2,9]. В настоящее время к широкому клиническому использованию рекомендованы лишь несколько из перечисленных опухолевых маркеров, а именно: Ki-67, ЭР, ПР, Her-2/neu [3,7,8]. Весьма вероятно, что другие названные факторы имеют большое самостоятельное значение, однако пока существует дефицит информации для окончательных выводов по различным причинам (немногочисленные исследования, неоднородность и невысокое качество применяемых методов оценки молекулярных маркеров и т.д.). Необходимы общие усилия для устранения этих методологических погрешностей и скорейшего получения достоверной информации. Очень перспективными представляются исследования всех маркеров в совокупности влияния на метастазирование рака молочной железы в легкие.

Выводы. Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака: в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 миллиона случаев этого заболевания. В течение своей жизни раком молочной железы будет болеть примерно каждая двенадцатая женщина. Рак молочной железы является главной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний. В 2020 г. примерно 685 000 женщин умерли от этой болезни. Большинство случаев заболевания раком молочной железы и смерти от него имеют место в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСУД). Между странами с высоким уровнем дохода (СВУД) и странами с низким уровнем дохода наблюдаются значительные различия в показателях, связанных с раком молочной железы. Пятилетняя продолжительность жизни при раке молочной железы превышает 90% в СВУД, но составляет лишь 66% в Индии и 40% в Южной Африке. Самые высокие стандартизированные по возрасту [1] коэффициенты смертности от рака молочной железы отмечаются в Африке и Полинезии. В странах Африки к югу от Сахары половина случаев смерти от рака молочной железы приходится на женщин в возрасте до 50 лет. За период с 1980 г. в лечении рака молочной железы достигнут значительный прогресс: с 1980-х гг. по 2020 г. в СВУД стандартизированная по возрасту смертность от этого вида рака сократилась на 40%. Но СНСУД еще только предстоит добиться сопоставимых показателей. Улучшение итоговых

показателей возможно в случае сочетания раннего выявления и последующего эффективного лечения с использованием трех методов – хирургического вмешательства, лучевой терапии и терапевтического лечения.

Список Литературы

1. Atakhanova , NE, Almuradova , DM, Khakimov , GA, Usmonova , ST, & Durmanov , AS (2020). Values of a mathematical model for predicting the survival of patients with triple negative breast cancer depending on androgen receptors. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(3), 695–704. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.03.104>
2. D.M. Almuradova . The role of chemotherapy in triple negative breast cancer. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2018. 8 (5) P.163-167.
3. Almuradova D.M. Atakhanova N.E. Different chemotherapy regimens in the treatment of metastatic breast cancer with a triple negative phenotype. *Journal Bulletin of Science and Practice* 2018 No. 3. R. 41-47.
4. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(10): 1495-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359465>.
5. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10: 2379-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348566>.
6. Ilbawi AM, Velazquez-Berumen A. World Health Organization List of Priority Medical Devices for Cancer Management to Promote Universal Coverage. *Clin Lab Med.* 2018; 38(1): 151-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29412879>.
7. Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G, Ali Z, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10: 2365-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348571>.

8. McCormack V, McKenzie F, Foerster M, Zietsman A, Galukande M, Adisa C, et al. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. *The Lancet Global health*. 2020; 8(9): e1203-e12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32827482>.

9. Rositch AF, Unger-Saldana K, DeBoer RJ, Ng'ang'a A, Weiner BJ. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer*. 2020; 126 Suppl 10: 2394-404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348574> Velazquez Berumen A, Jimenez Moyao G, Rodriguez NM.

10. Shulman LN. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. *Lancet Oncol*. 2018; 19(12): e709-e19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30507437>.