

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

Д.м.н, профессор, Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

на тему:

«Рак молочной железы»

Выполнил:

клинический ординатор 1 года специальности ОНКОЛОГИЯ

Степанов Николай Андреевич

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н, доцент, Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск

2023

Оглавление

1.	Введение.....	3
2.	Факторы риска рака молочной железы	4
2.1	Классификация факторов риска рака молочной железы	4
3.	Эпидемиология рака молочной железы	6
4.	Классификация рака молочной железы.....	7
5.	Скрининг и диагностика рака молочной железы	9
6.	Лечение рака молочной железы	13
6.2	Медикаментозное лечение	14
6.3	Лучевая терапия	16
7.	Профилактика рака молочной железы	18
	Список литературы	19

1. Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является одной из главных проблем клинической онкологии в связи с тем, что частота этого заболевания остается самой высокой среди злокачественных опухолей у женщин. В последние годы наблюдается бурный прогресс в понимании фундаментальных основ механизма возникновения и роста этих опухолей. Определены основные молекулярно-генетические типы роста РМЖ: люминальные А, В, С и базальные (эстроген-рецепторотрицательные).

Выявлены главные факторы роста опухолей молочной железы - гены HER1, HER2/neu из семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF2), сосудистый фактор роста (VEGF). Эти же гены и белковые продукты генной амплификации являются мишенями (target) для проведения биологически направленной терапии с помощью гуманизированных моноклональных антител (трастузумаб-герцептин, бевацизумаб-авастин, лопатиниб).

И все же наше представление о РМЖ остается неполным. Несмотря на это, имеющаяся фактическая информация чаще всего позволяет контролировать данное заболевание. Так, можно считать доказанным, что массовый маммографический скрининг дает возможность выявить «доклинические» формы РМЖ, обеспечивая снижение смертности на 20-30%. Значительные успехи и повышение показателей выживаемости достигнуты с помощью современной системной терапии, включая неоадьювантную и адьювантную химио- и эндокринотерапию.

2. Факторы риска рака молочной железы

Минимальные показатели заболеваемости той или иной формой опухоли, наблюдаемые в популяциях, можно считать той конечной целью, на достижение которой должны быть направлены мероприятия по профилактике рака. Для популяций европейского происхождения это могло бы означать снижение заболеваемости РМЖ с 85,6 до 16,2 (на 100000 населения в год), т.е. в 5 раз. Известно, что профилактика и лечение того или иного заболевания эффективны в той мере, в какой известны условия, определяющие его возникновение и дальнейшее развитие.

В результате многочисленных экспериментальных и эпидемиологических исследований выявлен ряд факторов, повышающих риск возникновения опухолей молочной железы. Соответственно имеются и факторы, снижающие вероятность их возникновения.

Возникновение злокачественной опухоли молочной железы представляет собой многостадийный процесс, в котором имеются фаза *инициации* (первичного изменения в наследственных структурах ядра клетки под воздействием химических, физических или биологических канцерогенных факторов) и фаза *промоции* (усиления), вызываемая веществами, которые сами по себе не могут обуславливать возникновение опухоли, но оказывают усиливающее влияние на ее развитие. В отношении РМЖ такими промоторами чаще всего служат стероидные гормоны - эстрогены, основным источником которых являются яичники в репродуктивном возрасте и надпочечники или жировая ткань в постменопаузе (в результате энзимной реакции ароматизации из андрогенов в эстрогены). Эстрогены могут поступать в организм извне: с пищей или при лечении различных заболеваний, а также в контрацептивах или при проведении заместительной гормональной терапии.

Известно, что половина частоты нарастания онкологической заболеваемости связана с постарением населения. Чем выше в популяции средняя продолжительность жизни, тем чаще возникают злокачественные опухоли. В подавляющем большинстве случаев злокачественные опухоли выявляются после 50 лет. При короткой средней продолжительности жизни (менее 40 лет в XIX в.) большинство людей просто не доживало до возраста, когда возникают и клинически проявляются злокачественные опухоли, нередко погибая от неизлечимых тогда инфекционных заболеваний. С течением времени явно изменился и «внешний фон», многие элементы которого причастны к развитию рака (особенности питания, подверженность воздействию ионизирующего излучения, других физических или химических канцерогенов и т.д.).

Изменились и социальные условия, касающиеся особенностей формирования семьи, возраста вступления в брак, возраста первой беременности и родов, числа детей, особенностей половой жизни, кормления ребенка грудью. Изменились также и так называемые конституциональные признаки: нарастают рост и масса тела женщин, отмечаются более раннее начало менструальной функции и более позднее ее окончание (менопауза).

2.1 Классификация факторов риска рака молочной железы

- I. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма:
 - а) менструальная, половая, детородная, лактационная функции;
 - б) гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки.

- II. Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями:
- а) ожирение;
 - б) гипертоническая болезнь;
 - в) сахарный диабет пожилых;
 - г) атеросклероз;
 - д) заболевания печени;
 - ж) заболевания щитовидной железы (гипотиреоз);
 - з) дисгормональные гиперплазии молочных желез.
- III. Генетические факторы (носители генов BRCA1 или BRCA2):
- а) РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» РМЖ);
 - б) молочно-яичниковый синдром (РМЖ и рак яичников в семье);
 - в) синдромы: РМЖ + опухоль мозга, РМЖ + саркома, РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз, SBLA-синдром (саркома + РМЖ + лейкоз + карцинома коры надпочечников);
 - г) раково-ассоциированные генодерматозы:
 - болезнь Коудена
 - множественная трихолеммома кожи + рак щитовидной железы + РМЖ;
 - аденоматозный полипоз,
 - рак толстой кишки + РМЖ;
 - болезнь Блюма - аутосомный наследственный генодерматоз + РМ.
- IV. Экзогенные факторы:
- а) ионизирующее излучение;
 - б) курение;
 - в) химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей;
 - г) избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета;
 - д) алкоголь.

3. Эпидемиология рака молочной железы

Риск развития РМЖ увеличивается с возрастом, чаще всего РМЖ диагностируется в возрасте от 55 до 64 лет. Средний возраст постановки диагноза РМЖ в Китае (50-54 года) ниже, чем в США и Европейском Союзе (55-59 лет). У женщин с ранним менархе имеется повышенный риск развития РМЖ. Предполагается, что это связано с более ранней овуляцией и, следовательно, более длительным воздействием эстрогенов. Популяционное исследование случай-контроль, которое дифференцировало репродуктивные факторы риска различных подтипов РМЖ у женщин в возрасте от 20 до 44 лет, показало, что возраст менархе не имеет статистически значимой связи с риском РМЖ ни в одном из подтипов рака.

В России, в 2018 году, зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,5 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) составил 1,97 % за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 году составил 5,87 % при продолжительности жизни 74 года.

В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I–II стадиях. Так, в 2018 году этот показатель составил 71,2 %, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7 %. Стандартизованный показатель смертности снизился с 2008 по 2018 гг. с 17,05 до 14,02 соответственно. Риск умереть от рака молочной железы у женщин в 2018 г. составил 1,6 %. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8 %. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2 %.

РМЖ у мужчин составляет менее 1 % опухолей этой локализации, занимая 0,3 % в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин.

4. Классификация рака молочной железы

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-8 классификацию Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control, UICC). Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

T₀ – первичная опухоль;

T_x – недостаточно данных для оценки опухоли;

T₀ – нет признаков первичной опухоли;

T_{is} (DCIS) – протоковый рак in situ;

T_{is} (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру);

T_{1mic} – микроинвазия ≤0,1 см в наибольшем измерении.

Примечание:

T_{1a} – опухоль >1 мм, но ≤5 мм в наибольшем измерении;

T_{1b} – опухоль >5 мм, но ≤10 мм в наибольшем измерении;

T_{1c} – опухоль >10 мм, но ≤20 мм в наибольшем измерении;

T₂ – опухоль >20 мм, но ≤50 мм в наибольшем измерении;

T₃ – опухоль >50 мм в наибольшем измерении;

T₄ – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу;

T_{4a} – прорастание грудной стенки, исключая инвазию только в грудные мышцы;

T_{4b} – отек (включая «апельсиновую корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы;

T_{4c} – признаки, перечисленные в пунктах T_{4b} и T_{4d} ;

T_{4d} – воспалительный (отечный) рак;

N – регионарные лимфатические узлы;

N_x – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов;

N₀ – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

N₁ – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения); N – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N_{2a} – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;

N_{2b} – клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N₃ – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов);

N₃ – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически

определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах

при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов);

N_{3a} – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения;

N_{3b} – метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N_{3c} – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы;

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов;

M₁ – имеются отдаленные метастазы.

Классификация применима только для рака. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Анатомическая часть, где развивается опухоль, фиксируется, но не учитывается при классификации. В случае одновременного развития нескольких опухолей в одной железе категория Т определяется по наибольшей. Одновременно возникшие билатеральные опухоли классифицируются отдельно.

5. Скрининг и диагностика рака молочной железы

Под скринингом понимают комплекс мероприятий, направленных на определение групп пациенток с наибольшей вероятностью развития РМЖ. Отбор больных в данные группы производят методом анкетирования населения или беседы с врачом.

Цель скрининга - обнаружение РМЖ на ранних стадиях (I, IIА), при которых лечение позволяет достичь стойкого выздоровления у 90-95% больных. Выявление РМЖ в доклинической стадии позволяет уменьшить летальность на снижая инвалидизацию и затраты на лечение. Доля женщин, имеющих факторы риска, учитываемые при различных скрининговых программах, составляет около 30% от числа заболевших РМЖ.

Единственный метод ранней диагностики - маммография. Во многих западных странах маммографическое обследование женщин проводят уже давно, при этом регистрируют снижение смертности от РМЖ на 24%. В настоящее время в большинстве развитых стран маммография - обязательный метод обследования женщин. При наличии семейного анамнеза РМЖ маммографию рекомендуют проводить ежегодно начиная с возраста 35 лет. Всем остальным женщинам, достигшим 35-36-летнего возраста, выполняют первичную маммографию для определения структуры ткани молочных желёз. Регулярно проводить маммографию рекомендуют начиная с 40 лет. С 40 до 49 лет маммографию производят один раз в два года (при показаниях - чаще). С 50 лет маммографию проводят ежегодно. Верхняя возрастная граница для прекращения маммографического скрининга не определена (женщины старше 75 лет должны индивидуально принимать решение о скрининговой маммографии).

Диагностику опухоли рентгеновским методом у женщин моложе 40 лет затрудняет высокая плотность ткани железы, обусловленная преобладанием железистого (мастопатийного) компонента. Обнаружение на маммограммах трудно интерпретируемых изменений ткани требует для исключения РМЖ дальнейшего обследования, включая биопсию и хирургическое вмешательство, а также повторных визитов к врачу.

Самостоятельное ежемесячное обследование молочных желёз рекомендуют проводить всем женщинам, достигшим 20-летнего возраста. Эффективность самообследования молочных желёз для ранней диагностики рака и снижения смертности не установлена. В России более 80% опухолей в молочной железе женщины обнаруживают самостоятельно. Цель самообследования - повышение внимания женщин к состоянию груди и своевременное обращение к врачу при обнаружении пагологических изменений в молочных железах. Большинство находок при самообследовании - не злокачественные опухоли, о чём необходимо проинформировать пациентку.

Диагностика

Подробно изучают сроки наличия опухоли, темпы её роста, провоцирующие факторы (беременность, сильные стрессы): при опросе необходимо выяснить наличие в семейном анамнезе РМЖ; характер менструальной функции; длительность лактации; факт приёма гормональных препаратов (контрацептивы, заместительная гормональная терапия); присутствие заболеваний матки и яичников, щитовидной железы; состояние нервной, пищеварительной систем. Следует оценить изменение клинических симптомов в

зависимости от фазы менструального цикла, физической нагрузки или психологических стрессов.

Физикальное обследование

Осмотр проводят в хорошо освещённом помещении, с опущенными, а затем поднятыми руками. Отмечают асимметрию, деформацию контура, отёк (симптом «лимонной корки») или гиперемии кожи молочной железы, деформацию ареолы, изменение положения соска. Большая часть признаков, обнаруживаемых при клиническом осмотре (не злокачественное новообразование), требует поведения дальнейшего уточняющего обследования. Необходимо учитывать и наличие рентгеногемативного рака, о чём следует информировать пациентку.

Пальпацию проводят в положении стоя и лёжа. Целесообразно начинать пальпацию с противоположной (здоровой) железы, чтобы выраженные клинические признаки опухоли не отвлекли врача от детального обследования обеих желёз. Вначале выполняют поверхностную пальпацию, затем - более глубокую. При поверхностной пальпации определяют консистенцию ткани железы, наличие уплотнений, опухолей в ткани железы, взаимоотношение их с окружающими тканями. Необходимо учитывать, что консистенция молочной железы меняется в зависимости от фазы менструального цикла и зависит от соотношения железистой, жировой и соединительной ткани. При поверхностно расположенных опухолях обнаруживают симптомы «площадки» и «умбиликации». При глубокой пальпации необходимо определить плотность опухоли, её размеры, форму, характеристику (чёткость) краёв, наличие в ткани железы других узлов и уплотнений. При втянутых сосках проводят их обследование на наличие изъязвлений, мацерации. В положении лёжа можно более тщательно прощупать все отделы железы, особенно у пациенток с большой грудью. Учитывают изменение консистенции при переходе из вертикального положения в лежачее: размягчение краёв при сохранении плотности центра; различная степень плотности, увеличивающаяся к центру, - признаки, характерные для опухоли. При дисгормональных процессах участки уплотнения при пальпации в различных положениях заметно размягчаются либо их не определяют. В конце обследования область ареолы и соска слегка сдавливают для обнаружения выделений, а также их характера. К патологическим относят кровянистые или обильные прозрачные выделения из протоков. Кровянистые выделения - выделений признак внутрипротоковых папиллом.

Обязательный элемент обследования – пальпация лимфоузлов. Определяют наличие уплотнения или увеличения (свыше 1,0-1,5 см) одного или нескольких регионарных лимфоузлов, связь их между собой и окружающей тканью.

Лабораторные исследования

К лабораторным методам относят исследование венозной крови на опухолевые маркёры. При РМЖ исследуют РЭА, СА15-3, СА125. Данные маркёры имеют низкую специфичность, поэтому их не используют для первичной диагностики РМЖ.

Однако их применяют для мониторинга больных с установленным диагнозом. К примеру, повышение уровня этих маркёров в крови после проведённого комплексного

лечения может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. У 84% пациентов с метастазами, особенно при поражении трубчатых костей, определяют повышение уровня СА15-3. Для объективной интерпретации показателей онкомаркёров необходимо учитывать, что повышение их уровня в крови происходит у больных с такими заболеваниями, как бронхогенная карцинома, рак желудка и печени, поджелудочной железы, яичников, эндометрия и матки, а также при доброкачественных заболеваниях молочных желёз и ЖКТ, циррозе печени и хронической почечной недостаточности, ВИЧ-инфекции, хроническом бронхите и туберкулёзе.

Инструментальные исследования

Маммография

Рентгенологическое исследование - основной метод ранней диагностики РМЖ. Для повышения качества изображения и снижения лучевой нагрузки используют специальные усиливающие экраны, проводят компрессию железы. Современная аппаратура позволяет снизить дозу облучения при маммографии до 0,4 мЗв (безопасная для организма доза). Обычно выполняют снимки каждой железы в двух проекциях - вертикальной и косой (45°). Для уточнения диагноза используют нестандартные укладки, местную компрессию, контрастные методы (пневмоцистографию, дуктографию).

Ультразвуковое исследование

Для исследования молочной железы используют аппараты с частотой датчика 7,5-10 МПц. Ультразвук отражается от границ раздела сред с разной плотностью, в результате получают представление о структуре исследуемой ткани, наличии очагового уплотнения (разрежения) ткани; определяют характер образования - солидное (плотная опухоль) или жидкостное (киста). Очаговое образование измеряют в трёх проекциях. Это легко сделать при доброкачественных опухолях (гладкие, чёткие границы). При злокачественных новообразованиях иногда сложно увидеть границу, где заканчивается опухоль и начинается деформированная окружающая ткань. Для определения характера патологического образования необходимо изучить края и форму, акустический эффект позади образования, внутреннюю эхоструктуру, эхогенность, эффект влияния компрессии на форму, отношение высоты образования к ширине.

Исследование лимфатических коллекторов показано всем пациенткам с наличием клинически, маммографически или сонографически определяемого патологического образования в молочной железе. Цель - обнаружение регионарных (подмышечных, надключично-шейных) метастазов, дифференцирование злокачественных и доброкачественных новообразований.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

КТ и МРТ в последние годы широко используют в онкомаммологии (в связи с развитием инструментальной диагностической базы). Методы используют для оценки состояния внутригрудных лимфатических узлов, исключения метастатического поражения печени, лёгких, костей скелета. Информативность КТ, как и маммографии, высока, особенно у больных с жировой инволюцией железы (выглядит на снимках как линейно-сетчатый рисунок). На этом фоне малейшие изменения в структуре молочной

железы, в том числе опухоли, визуализируют без особого труда. С помощью КТ диагностируют инфильтративно-отёчные формы РМЖ (по сравнению с УЗИ и маммографией метод позволяет точнее определить утолщения структурного рисунка молочной железы, обнаружить опухоль на фоне диффузноизменённой ткани и утолщение кожи до 10 мм и более). Возможности КТ позволяют обнаружить опухоли, расположенные в ретромаммарном пространстве и определить степень распространения опухоли на переднюю грудную стенку (имеет значение при планировании объёма оперативного вмешательства и лечебной тактики).

Радиоизотопное сканирование костей

Радиоизотопное сканирование костей с применением радиоизотопного препарата технеция 99 используют для обнаружения субклинических метастазов при морфологической верификации РМЖ или при клинических признаках (боли в костях), в том числе и у больных, ранее лечившихся (успешно) по поводу РМЖ.

Гистологический и иммуногистологический методы диагностики

Гистологический метод позволяет определить морфологические характеристики опухоли. В настоящее время подробно изучены такие важные прогностические факторы, как размер опухоли; количество поражённых метастазами регионарных лимфоузлов; гистологическая форма; степень гистологической злокачественности; наличие опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах. Иммуногистохимический метод позволяет исследовать молекулярные опухолевые маркёры (в последние годы изучают особенно тщательно). Данные маркёры имеют прогностическое значение: по ним проводят оценку эффективности различных химиотерапевтических и гормональных препаратов, а также биологически направленной (таргетной) терапии. Исследуя опухолевые маркёры, учёные получают дополнительную информацию о биологическом потенциале новообразований. К данным опухолевым маркёрам относят рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), маркёр пролиферации Ki-67, онкоген HER2-neo (human epidermal growth factor receptor 2).

Рецепторы стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона) при РМЖ позволяют оценить гормональную чувствительность опухоли. Новообразование считают рецептороположительным при обнаружении 10 и более фмоль/мг белка соответствующих рецепторов. Опухоли с высоким содержанием рецепторов стероидных гормонов, как правило, имеют высокую дифференцировку, низкую пролиферативную активность и менее злокачественное течение. Опухоли с ER более чувствительны к неоадьювантной химиотерапии, чаще резорбируются, характеризуясь выраженным лечебным патоморфозом. Ki-67 - ядерный антиген, экспрессируемый в пролиферативной фазе клеточного цикла (Фазы G1, S, G2, M), но отсутствует в фазе G0. Существует корреляция между количеством клеток, экспрессирующих Ki-67, степенью злокачественности опухоли и митотическим индексом. HER2-neu - протоонкоген, кодирующий рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа (c-erbB-2). Его относят к группе рецепторов тирозинкиназы. Гиперэкспрессию этого рецептора в ткани опухоли обнаруживают примерно у трети больных РМЖ; это ассоциируют с плохим прогнозом.

6. Лечение рака молочной железы

6.1 Хирургическое лечение

Хирургическая операция - основной метод лечения больных РМЖ, позволяющий у части больных добиться излечения самостоятельно, без дополнительных противоопухолевых методов. Развитие методов лучевой и химиотерапии позволяет улучшить результаты лечения и пересмотреть необходимый объём вмешательства при РМЖ.

У подавляющего большинства больных РМЖ с минимальным размером первичной опухоли (до 1 см) и отсутствием регионарных метастазов (N₀) системного распространения процесса не обнаруживают. Таким пациенткам для излечения назначают местное воздействие в сочетании с органосохраняющей операцией и послеоперационным облучением (или без облучения) оставшейся ткани молочной железы.

При распространении опухолевого процесса (T₁₋₂ N₀. M₀, - размер опухоли более 1,5 см) повышается вероятность скрытой системной диссеминации. Адьювантную химиотерапию назначают больным младше 35 лет, при отсутствии в опухоли рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, наличии гиперэкспрессии HER2 или высокой (II степени) злокачественности опухоли.

Гормонотерапию назначают при обнаружении в ткани опухоли рецепторов эстрогенов и/или прогестеронов. В случае гиперэкспрессии и/или амплификации HER2 назначают адьювантную терапию трастузумабом (герцептин) в течение 1 года после проведения хирургического вмешательства, завершения неoadьювантной и/или адьювантной химиотерапии и/или лучевой терапии.

Объём операции - квадрантэктомия с удалением «сторожевых лимфоузлов» полной подключично-подмышечной лимфаденэктомией. При локализации опухоли во внутренних квадрантах операцию дополняют эндоскопической видеоассистированной парастернальной лимфаденэктомией.

При поражении регионарных лимфатических узлов (N₁) независимо от размера первичной опухоли существует высокий риск возникновения скрытых отдалённых метастазов. Таким пациенткам (после операции) назначают системное лечение; его варианты разрабатывают с учётом всех прогностических факторов: возраста заболевшей, менструальной функции, существования в ткани опухоли рецепторов эстрогенов и прогестеронов, гиперэкспрессии HER2. Степень поражения и абсолютное количество метастатически поражённых лимфатических узлов - наиболее значимый прогностический фактор для оценки риска рецидива заболевания.

Радикальная мастэктомия

Радикальная мастэктомия - метод выбора при лечении местно-распространённого РМЖ (стадии IIB, IIIA). Некоторым пациентам невозможно выполнить органосохраняющую операцию из-за большого размера опухоли; небольшого размера груди; мультифокальности поражения; медицинских противопоказаний к лучевой терапии (коллагенозы, предшествующая лучевая

терапия). В некоторых случаях пациентки сознательно настаивают на мастэктомии из-за опасения возможного рецидива.

Радикальную мастэктомию (Холстеда) в настоящее время проводят только при прорастании опухоли в большую грудную мышцу. При этом выполняют различные разрезы кожи в зависимости от локализации и размеров опухоли, требований к закрытию раневого дефекта. Кожные лоскуты отсепааровывают кверху до ключицы, медиально - до грудины, книзу - до верхней трети прямой мышцы живота, латерально - до широчайшей мышцы спины. Молочную железу, большую и малую грудные мышцы, а также жировую клетчатку подмышечно-подлопаточной области с лимфатическими узлами удаляют единым блоком.

Модифицированная радикальная мастэктомия (Пэйти). При данной операции сохраняют большую грудную мышцу, но удаляют малую грудную мышцу для облегчения доступа к подключичным лимфатическим узлам. После отсепааровывания кожи молочную железу отсекают от большой грудной мышцы вместе с её фасцией. Данную операцию в настоящее время считают оптимальной при узловых формах РМЖ - она носит функционально-щадящий характер и не увеличивает частоту возникновения местных рецидивов, по сравнению с операциями Холстеда и Пэйти.

6.2 Медикаментозное лечение

Химиотерапия

Большинству пациентов после операции, а при распространённом процессе и до неё, необходимо проведение химиотерапии.

Современные схемы лечения позволяют достичь положительных результатов у 50-80% больных с диссеминированным РМЖ. Вероятность летального исхода при выполнении современной ПХТ составляет не более 3%. Это связано с усовершенствованием методик и использованием колониестимулирующих факторов.

РМЖ - опухоль, чувствительная к большинству современных противоопухолевых препаратов. В настоящее время препаратами выбора в качестве I линии химиотерапии у большинства больных считают антрациклины. Включение антрациклинов в схемы ПХТ повышает их противоопухолевую активность и вероятность полных ремиссий. Использование антрациклинсодержащих комбинаций, по сравнению с CMF, позволяет уменьшить риск рецидива на 12%, риск смерти - на 11%, а пятилетнюю общую выживаемость повысить на 2,7%. Однако адриамицин обладает свойством кумулятивной кардиотоксичности, его суммарная доза не должна превышать 550 мг/м². В последнее время применяют фарморубицин, обладающий меньшей кардиотоксичностью и аналогичной эффективностью, сум-марная доза его не должна превышать 1000 мг/м². Наиболее часто используют комбинации противоопухолевых препаратов: CAF, FAC, FEC, NFC, CAP.

Неoadъювантная химиотерапия

Назначение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) - подавление или уничтожение микрометастазов, а также уменьшение размеров первичной опухоли. Считают, что в ряде случаев существует возможность перевода опухоли из нерезектабельной в операбельную форму. Кроме того, раннее начало системного лечения снижает вероятность развития резистентности к цитостатикам (спонтанно возникает при

росте опухоли). Определение степени лекарственного патоморфоза позволяет своевременно решить вопрос о необходимости перехода к более агрессивным методам лечения. Как правило, проводят 4 цикла химиотерапии, затем выполняют оперативное лечение. Непосредственный эффект НАХТ констатируют по степени резорбции опухоли in vivo и/или степени лекарственного патоморфоза в удалённой опухоли. В случае эффективности НАХТ в послеоперационном периоде химиотерапию продолжают по той же схеме, в случае резистентности опухоли производят замену химиопрепаратов в процессе НАХТ или в АХТ.

Противопоказания к химиотерапии:

- Кахексия;
- Интоксикация;
- Метастазы в печень (при высоких значениях билирубина);
- Метастазы в головной мозг (только при тяжёлом состоянии больной).

Адьювантная химиотерапия

Термин «адьювантная терапия» обозначает комплекс дополнительных лечебных мероприятий, направленных на уничтожение скрытых метастазов после радикального удаления первичного очага опухоли. Использование адьювантной химиотерапии (АХТ) повышает выживаемость больных и удлиняет безрецидивный период. Важно сохранить чувствительность опухоли к цитостатикам при развитии рецидива (в дальнейшем), иначе увеличение безрецидивного периода будет сопровождаться снижением общей выживаемости.

Обычно АХ начинают на 21-28 сут после операции, проводят не менее 4-6 курсов. Больным с высоким риском развития рецидива и метастазов (молодые пациентки; низкодифференцированные опухоли; отсутствие рецепторов эстрогена/прогестерона; наличие гиперэкспрессии онкогена HER-2-neu) назначают схемы, включающие антрациклины и таксаны. Наилучшую переносимость и эффективность схемы СМ пожилыми больными отмечают большинство исследователей.

Анти-HER2 терапия

С 1999 г. при гиперэкспрессии молекулярного онкомаркера HER2-neu используют трастузумаб (герцептин). Препарат относят к классу моноклональных антител. Применение трастузумаба привело к возникновению нового метода биологической, таргетной («target» означает мишень) терапии опухолей. Герцептин рекомендуется назначать только больным с гиперэкспрессией HER2 (3+ при иммуногистохимическом исследовании или 2+ при иммуногистохимическом исследовании с FISH-положительным тестом).

Гормонотерапия РМЖ

Обнаружение рецепторов эстрогена и прогестерона в ткани опухоли; синтез препаратов - антагонистов эстрогенов, ингибиторов ароматазы, аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), ингибирующего функцию яичников, привело к дальнейшему развитию гормональной терапии для лечения РМЖ. В основе всех методов гормонотерапии РМЖ стоит препятствие воздействию

эстрогенов, вызывающих пролиферацию клеток новообразования, на опухоль.

Источник эстрогенов у женщины в менопаузе - яичники и андростендион, продуцируемый корой надпочечников (в результате ароматизации конвертируется в эстрогены). Регуляцию функций яичников осуществляет гонадотропин. Синтез гонадотропина и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза контролирует рилизинг-гормон, продуцируемый гипоталамусом. ГнРГ стимулирует секрецию ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) - совместно с эстрогеном и прогестероном регулируют менструальный цикл у женщин. Эстрадиол и прогестерон контролируют синтез и секрецию ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи. В гормонотерапии РМЖ используют антагонисты эстрогенов, ингибиторы ароматазы, прогестины.

6.3 Лучевая терапия

Лучевая терапия - метод антибластического локорегионарного воздействия, позволяющий существенно снизить риск развития рецидива и последующего роста опухоли в процессе лечения с использованием комбинированных и комплексных методов. После удаления опухоли размером не менее 5 см, прорастающей фасции большой грудной мышцы и поражающей более четырёх лимфатических узлов, риск возникновения местного рецидива при отсутствии лучевого лечения составляет более 25%. При проведении лучевой терапии вероятность развития постмастэктомического рецидива РМЖ снижается до 5-7%. Облучение назначают до или после операции.

Предоперационная лучевая терапия

Предоперационную лучевую терапию проводят для повышения абластичности предстоящей операции за счёт девитализации наиболее анаплазированных и клоногенных опухолевых клеток, которые выделяются в кровеносное русло во время операции и приводят к диссеминации злокачественного процесса. При местнораспространённом процессе (Т₃ или Т₄ N - любая; или Т - любая, N₂₋₃) предоперационная лучевая терапия приводит к уменьшению объёма опухоли и метастатического конгломерата. Облучение проводят в течение пяти дней до СОД 25 Гр. Возможно и однократное облучение в дозе 10-13 Гр. Операцию выполняют через 24-48 ч после окончания курса лучевой терапии. При местно-распространённом процессе облучение проводят методом динамического фракционирования дозы. Подводят три фракции по 4 Гр, далее по 2 Гр до СОД 44 Гр, что по изоэффекту соответствует 50 Гр классического фракционирования. Регионарные лимфатические узлы облучают в РОД 2,5 Гр до СОД 40 Гр (изоэффект 45 Гр классического фракционирования). Оперативное вмешательство проводят на 14-й-21-й день после исчезновения (уменьшения) лучевой реакции кожи. Надключичную и парастермальную зоны облучают через 14-20 дней после операции в классическом режиме: по 2-2,5 Гр ежедневно на каждую зону до СОД 44 Гр.

Послеоперационная лучевая терапия

При выполнении органосохраняющих операций лучевую терапию проводят после операции. Доза облучения оставшейся части молочной железы - 50 гр. регионарных

лимфатических узлов - 40 Гр, а затем на послеоперационный рубец дополнительно 10-15 Гр. Начинать облучение необходимо не позднее чем через 12 нед после операции. При отёчно-инфильтративных формах рака выполняют предоперационную лучевую терапию с использованием режимов классического или динамического фракционирования дозы на молочную железу и все зоны регионарного лимфооттока одновременно. В случае выраженного эффекта неоадьювантной химиотерапии, позволившей локализовать опухолевый процесс, и отсутствия конгломерата, т.е. при резектабельной опухоли, допускают проведение лучевой терапии после операции. В некоторых случаях (при существовании противопоказаний или отказе больной от операции) лучевую терапию проводят как основной метод лечения. Для полной деструкции опухоли требуется её применение в высоких дозах (до 80-90 Гр), которые невозможно применить вследствие предела толерантности окружающих нормальных тканей. При проведении лучевой терапии как самостоятельного метода лечения подводят дозы до 60-70 Гр на молочную железу с последующим подведением радикальной дозы с локального поля непосредственно на зону опухоли до 70-80 Гр. Поэтому лечение не может быть радикальным, но в ряде случаев позволяет достичь хорошего клинического эффекта, особенно у пожилых пациенток.

7. Профилактика рака молочной железы

Первичная профилактика во многом связана с экологическими и социальными аспектами. Восстановление и сохранение нормальной окружающей среды ограничивает влияние различных канцерогенов на организм человека. Нормализация семейной жизни, осуществление своевременной детородной функции, грудное вскармливание младенца, уменьшение числа аборт, лечение воспалений придатков, эндометриозов могут значительно снизить риск возникновения РМЖ.

Вторичная профилактика РМЖ в настоящее время более реалистична. Превентивное обнаружение опухоли на ранней (I, IIА) стадии, когда лечение даже с помощью одного хирургического метода в 90-95% случаев приводит к стойкому многолетнему излечению. Для вторичной профилактики рака необходимо определение предраковых заболеваний (очагов тяжёлой дисплазии эпителия, быстрорастущих фиброаденом), а также их лечение - хирургическое удаление новообразований и медикаментозная профилактика мастопатии. Важно проводить организационные и методические мероприятия - противоонкологическое просвещение населения; обучение методам самообследования молочных желёз; проведение скринингов. Назначение антиэстрогенных препаратов (тамоксифена и др.) целесообразно только женщинам с высоким риском развития РМЖ - пациенткам старше 40 лет.

Список литературы

1. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. МЕДпресс-информ 2009. – 176 с.
2. Rojas K., Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors // Clin. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 59 (4). – P. 651-672. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000239>.
3. Li C. I., Beaber E.F., Mei-Tzu C. T., Porter P. L., Daling J. R., Malone K. E. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age // Breast Cancer Res. Treat. – 2013. – Vol. 137. – P.579-587.
4. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 р.
5. Чиссов, В. И. Онкология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с. - ISBN 978-5-9704-3982-1.
6. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. Breast cancer version 3.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(4):542–590.
7. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2018;8:113–144.
8. Gradishar W. J. et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2020;18(4),452–478.
9. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005 Oct 20;23(30):7703–20. Epub 2005 Sep 12.
10. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (UIJCC).