

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для индивидуального
использования,
© «ГЭОТАР-Медиа»

МКБ-10: • **C50** Злокачественное новообразование молочной железы • **C50.0** Соска и ареолы • **C50.1** Центральной части молочной железы • **C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы • **C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы • **C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы • **C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы • **C50.6** Подмышечной задней части молочной железы • **C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций • **C50.9** Молочной железы неуточнённой части.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость раком молочной железы увеличивается с возрастом, начиная с 40 лет, и достигает пика в 60–65 лет. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы у женщин за последнее десятилетие продолжают возрастать во всех странах мира. В экономически развитых странах с начала 80-х годов XX века рак молочной железы стал наиболее частой формой онкологической патологии у женщин, в связи с чем диагностика и лечение данного заболевания превратились в важнейшую социальную и медицинскую задачу.

Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости раком молочной железы зарегистрированы в США, где он составляет 32% всех впервые диагностированных случаев рака у женщин. Риск развития инвазивного рака в течение жизни составляет 12,6% (1 из 8 женщин). Показатели в Западной Европе значительно ниже и самые высокие зарегистрированы во Франции (86 на 100 000). Самая низкая заболеваемость раком молочной железы в странах Африки (Алжир – 10 на 100 000) и Азии (Таиланд – 14,6 на 100 000). Наиболее часто заболевают женщины в возрасте 50–60 лет.

В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак молочной железы с 1985 г. вышел на первое место и в 2004 г. составил 19,8%. При этом прирост за 10 лет с 1994 по 2004 гг. составил 35,6%. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, смертность от рака молочной железы в России не снижается из-за выявления заболевания в поздние сроки. В 2004 г. рак молочной железы I–II стадии диагностирован у 61,6% больных, III стадии – у 25,4%, IV стадии – у 11,9%.

Снижение смертности от рака молочной железы в ряде развитых стран связывают с ранней диагностикой (маммографический скрининг) и применением тамоксифена.

ЭТИОЛОГИЯ

Рак молочной железы — злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы железы. Возникновение рака определяет сложное взаимодействие между эндокринной и иммунной системами организма, воздействующих на трансформированные под влиянием различных канцерогенов клетки. Конкретной причины появления рака молочной железы в настоящее время не установлено.

Скорее генез рака молочной железы может быть рассмотрен как результат накопления генетических повреждений в нормальных клетках молочной железы на протяжении многих лет. Эти генетические изменения индуцируют как внутренние, так и внешние факторы. За развитие рака ответственны два типа молекулярных повреждений: мутация ДНК и индукция клеточной пролиферации, в первую очередь на фоне гиперэстрогенизации [43].

Ведущую роль в этиологии sporадического рака молочной железы отводят воздействию эстрогенов.

Генетически предрасположенный рак (мутации генов BRCA-1 и BRCA-2) составляет примерно 9%. Отмечают случаи рака молочной железы у кровных родственников, а также ассоциированный рак яичников и толстой кишки.

Наиболее важные факторы риска рака молочной железы:

- Раннее (до 12 лет) менархе и/или позднее (после 55 лет) наступление менопаузы.
- Поздние (после 30 лет) первые роды и нерожавшие женщины.
- Возраст старше 50 лет.
- Атипичная гиперплазия ткани молочной железы при биопсии.
- Наличие в семейном анамнезе рака молочной железы (особенно у прямых родственниц в пременопаузе).
- Мутации генов BRCA-1 и BRCA-2.
- Рак молочной железы в анамнезе.

Фактор питания

Многочисленные исследования указывают на связь между употреблением животных жиров и возникновением рака молочной железы. Увеличение риска рака молочной железы может быть обусловлено повышением синтеза эстрогенов в жировой клетчатке у женщин с избыточной массой тела. Проведение гормонозаместительной терапии и приём пероральных контрацептивов несколько повышают риск рака молочной железы, что не должно препятствовать назначению данного лечения при наличии объективных показаний к нему.

Наличие факторов риска не означает обязательное возникновение заболевания — их выявление требуется для определения метода профилактики и частоты скринингового обследования. Отсутствие факторов риска не исключает развития заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА

Возможности первичной профилактики во многом связаны с экологическими и социальными аспектами. Восстановление и сохранение нормальной окружающей среды ограничивают влияние различных канцерогенов на организм человека. Нормализация семейной жизни, осуществление своевременной детородной функции, грудное вскармливание младенца, удовлетворение половой жизнью, исключение браков при обоюдной онкологической отягощённости служат профилактикой рака молочной железы.

В настоящее время более реалистичной представляется вторичная профилактика рака молочной железы, т.е. превентивное выявление опухоли на ранних (I, IIА) стадиях, когда лечение даже с помощью одного хирургического метода приводит в 90–95% случаев к стойкому многолетнему излечению. Для вторичной профилактики рака обязательны выявление предраковых заболеваний — очагов тяжёлой дисплазии эпителия, быстрорастущих фиброаденом и их лечение — хирургическое удаление и медикаментозная профилактика мастопатии. Необходимы организационные и методические мероприятия — противораковое просвещение населения, обучение методам самообследования молочных желёз, проведение скринингов.

Применение **тамоксифена** оправдано у женщин с высоким риском рака молочной железы — у пациенток старше 40 лет с атипичной гиперплазией эпителия (по данным биопсии), при наличии в семейном анамнезе рака молочной железы, у женщин — носительниц мутации генов BRCA^A [8, 18].

- Тамоксифен снижает риск возникновения эстроген-рецептор-положительных опухолей молочной железы и не влияет на частоту развития рецептор-отрицательных^A [13].
- Необходимо учитывать сопутствующие заболевания (патологические состояния), которые могут влиять на соотношение выгода/осложнения от длительного приёма тамоксифена. К числу осложнений, связанных с применением тамоксифена, относят тромбозэмболические осложнения, рак эндометрия, чаще в возрасте старше 50 лет.
- Пациентки должны быть информированы о преимуществах и недостатках профилактического применения тамоксифена.

Овариэктомия как вариант гормонального воздействия может быть предложена пациенткам – носительницам мутации гена BRCA с сохранённой менструальной функцией.

Профилактическая мастэктомия (с реконструкцией молочных желёз или без неё) у носительниц мутаций генов BRCA-1, BRCA-2 либо при наличии нескольких случаев рака молочной железы, яичников у близких родственниц^B [25, 33].

СКРИНИНГ

Под скринингом понимают комплекс мероприятий, направленных на определение групп пациенток, у которых данное заболевание наиболее вероятно. Отбор больных в группы проводят методом анкетирования населения или беседы с врачом. Цель скрининга – выявление рака молочной железы на ранних (I, IIА) стадиях, когда лечение позволяет достичь стойкого выздоровления у 90–95% больных.

По результатам опроса, в группу риска попадает около 20% женщин. Однако количество женщин, имеющих факторы риска, составляет только 30% от числа заболевших раком молочной железы. Таким образом, отсутствие факторов риска не может исключить возможность развития злокачественного новообразования.

Единственный метод ранней диагностики на сегодня – маммография. Во многих западных странах маммографическое обследование женщин проводят уже длительное время. Анализ 7 крупных рандомизированных исследований показал, что благодаря скринингу смертность от рака молочной железы снижается на 24% [21]. В настоящее время в большинстве стран маммография является обязательным методом обследования женщин. При наличии в семейном анамнезе рака молочной железы маммографию рекомендуют проводить ежегодно с возраста 35 лет. Всем остальным женщинам в возрасте 35–36 лет выполняют первичную маммографию (с целью зарегистрировать структуру ткани желёз). Регулярно проводить маммографию рекомендуют всем женщинам начиная с 40 лет. С 40 до 49 лет маммографию проводят один раз в 2 года (если врач не рекомендует 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).

Маммография

Выявление доклинической стадии рака молочной железы позволяет уменьшить летальность на 20–30%^A [23], проводить орган-

сохраняющее лечение большему количеству больных, снижает инвалидизацию и затраты на лечение.

При проведении тотального маммографического скрининга может быть выявлено 77–95% всех случаев рака, которые были бы диагностированы на протяжении следующего года^A [14].

Результат маммографического скрининга зависит от уровня заболеваемости в регионе и ожидаемой продолжительности жизни женщин. При наличии изменений в железе применяют все возможные диагностические методы для верификации диагноза.

Изменения на маммограммах, не являющиеся признаками рака, также требуют дополнительного исследования и вызывают беспокойство у женщин: примерно 10% скрининговых маммограмм расценивают как патологические и служат поводом к назначению УЗИ, тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), трепано- или хирургической биопсии. На 8 биопсий (среди 40–49-летних) в среднем выявляют 1 инвазивный рак и 1 рак *in situ*.

В то же время сплошное маммографическое обследование всех женщин — дорогостоящее мероприятие, и на сегодняшний день в России проводить его не представляется возможным. Нужно учитывать также, что маммография, проводимая с интервалом 12–24 мес, не может выявить рак на ранней стадии у 25% больных, а проведение маммографии с интервалом 6 мес нереально по экономическим соображениям. Один из 4 инвазивных раков в возрасте 40–49 лет не диагностируют при маммографии (у женщин в возрасте 50–59 лет этот показатель составляет 1 из 10).

При невозможности проведения маммографии допускается клинический осмотр онкологом, значение которого возрастает при рентгеногнатальном раке молочной железы.

Один из способов ранней диагностики рака молочной железы — повышение онкологической настороженности медицинских работников общей лечебной сети и населения.

Ограничения метода. Диагностика опухоли затруднена при высокой плотности ткани железы, обусловленной преобладанием железистого мастопатийного компонента. При маммографии выявляют также трудноинтерпретируемые изменения ткани, которые с целью исключения рака требуют дальнейшего исследования, включая биопсию и хирургическое вмешательство, повторных визитов к врачу.

Самообследование молочной железы

Ежемесячное самообследование молочных желёз рекомендуют проводить всем женщинам начиная с 20 лет. Эффективность само-

обследования молочных желёз для ранней диагностики рака и снижения смертности не установлена^В [39]. В России более 80% опухолей молочной железы женщины обнаруживают самостоятельно. Цель самообследования — повышение внимания женщин к состоянию груди и своевременному обращению к врачу при выявлении патологических изменений в молочных железах. Необходимо информировать пациентку, что большинство находок при самообследовании не является злокачественной опухолью^В [35].

КЛАССИФИКАЦИЯ TNM, СТАДИИ

Новая классификация рака молочной железы введена с января 2003 г. и включает следующие основные изменения по сравнению с TNM-5.

- Классификация поражения лимфатических узлов учитывает число поражённых лимфатических узлов, а не сам факт поражения: до 3 лимфатических узлов — pN1a, от 1 до 10 лимфатических узлов — pN2a, более 10 лимфатических узлов — pN3a.
- Поражение подключичных лимфатических узлов расценивают как N3.
- Поражение внутригрудных лимфатических узлов варьирует от pN1 (определены только по методике исследования «сторожевого» лимфатического узла), до pN3 — поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов с той же стороны.
- Поражение надключичных лимфатических узлов определяют не как M1, а как N3.
- Делают различие между микрометастазами и отдельными группами клеток. Критерий микрометастаза — размер более 0,2 мм и менее 2 мм.

Правила классификации

Клиническая стадия (сTNM). Классификация применима только для рака. Диагноз должен быть подтверждён цитологически (мазок-отпечаток) или гистологически (трепанобиопсия, инцизионная биопсия). Размер опухоли должен быть установлен до выполнения биопсии. Обследование должно включать анамнез, клинический осмотр, стандартное лабораторное обследование, УЗИ и рентгенологическое исследование (маммография). Для измерения размера первичной опухоли используют наиболее точный метод из выполненных: пальпация, УЗИ, КТ, маммография. При различии заключений о размере первичной опухоли категорию T вычисляют как сумму $\frac{1}{2}$ диаметра определенного при клиническом исследовании и маммографии. КТ и скинтимаммография помога-

ют также уточнить наличие поражения парастернальных лимфатических узлов.

Анатомическое расположение опухоли в классификации не учитывают, но оно должно быть указано точно.

Патоморфологическую стадию (pTNM) устанавливают на основании данных, полученных во время обследования, операции (распространённость опухоли) и исследования удалённой опухоли (железы), краёв резекции и подмышечных лимфатических узлов. Если в крае резекции макроскопически определяется опухолевый рост, случай классифицируют как ТХ, поскольку нельзя установить истинную распространённость первичной опухоли. Случай классифицируют категорией pТХ, если имеется только микроскопически диагностируемая опухоль по краю резекции.

Для установления pТ определяют размер только инвазивного компонента опухоли. Например, протоковый рак с внутрипротоковым ростом на протяжении 4 см и инвазивным компонентом 0,4 см классифицируют как pТ1а.

При выполнении подмышечной лимфаденэктомии должно быть удалено и исследовано не менее 10 лимфатических узлов. Количество метастатически поражённых и общее число исследованных лимфатических узлов указывают в записи в скобках: Т2N2(6/13)M0.

При отсутствии клинических признаков поражения подмышечных лимфатических узлов необходимо удалить и исследовать как минимум нижнеподмышечные лимфатические узлы (I уровень). Как правило, в таком случае должно быть исследовано не менее 6 лимфатических узлов.

Метастатические узлы в жировой клетчатке самой железы при отсутствии ткани лимфатического узла считают регионарным метастазом.

Патоморфологическую классификацию проводят на основании одной из комбинаций.

- pTpNpM.
- pTpNcM.
- cTcNpM.

Классификация по TNM

Т – первичная опухоль

- Tis – рак in situ:
 - ◇ Tis (DCIS) – протоковый рак in situ;
 - ◇ Tis (LCIS) – дольковый рак in situ;
 - ◇ Tis (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по её размеру).
- T1 mic – микроинвазия (до 0,1 см в наибольшем измерении).

- T1a – опухоль размером до 0,5 см в наибольшем измерении.
- T1b – опухоль размером до 1 см в наибольшем измерении.
- T1c – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 – опухоль размером до 5 см в наибольшем измерении.
- T3 – опухоль размером более 5 см в наибольшем измерении.
- T4 – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу:
 - ◇ T4a – распространение на грудную стенку;
 - ◇ T4b – отёк (включая симптом «лимонной корочки»), или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже данной железы;
 - ◇ T4c – признаки, перечисленные в 4a и 4b;
 - ◇ T4d – воспалительная форма рака.
- N – регионарные лимфатические узлы**
- NX – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N1 – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения).
- N2 – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов:
 - ◇ N2a – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;
 - ◇ N2b – клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов.
- N3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутригрудных лимфатических узлов):
 - ◇ N3a – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения;
 - ◇ N3b – метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

- ◇ N3c – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.
- pNX – недостаточно данных (не найдено лимфатических узлов, не удалены).
- pN0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились.
 - ◇ pN0(I–) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях;
 - ◇ pN0(I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, но они определяются иммуногистохимическими методами (кластеры не более 0,2 мм);
 - ◇ pN0(mol–) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и молекулярных исследованиях (RT–PCR);
 - ◇ pN0(mol+) – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, но они определяются молекулярными методами (RT–PCR).
- pN1mic – микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2 мм).
- pN1 – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.
 - ◇ pN1a – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах.
 - ◇ pN1b – микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.
 - ◇ pN1c – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.
- pN2 – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов.
 - ◇ pN2a – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление более 2 мм);

- ◇ pN2b – клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов.
- pN3 – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов, или поражение надключичных лимфатических узлов.
- ◇ pN3a – метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах;
- ◇ pN3b – клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов;
- ◇ pN3c – метастазы в надключичные лимфатические узлы на стороне поражения.

Микроинвазия рака молочной железы – распространение раковых клеток за пределы базальной мембраны в прилегающую ткань размером не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов микроинвазии классификацию проводят по наибольшему из них. Нельзя использовать суммацию их размеров. Наличие множественных фокусов должно быть указано.

Мультицентрический рак молочной железы. При наличии множественных синхронных опухолей одной молочной железы (определяемых макроскопически) используют следующие правила:

- Для определения категории Т учитывают размер наибольшей из опухолей.
- В диагнозе должно быть отражено наличие множественных первичных опухолей, поскольку такие случаи анализируют отдельно.

Билатеральный рак молочной железы. Каждую опухоль классифицируют отдельно как первичные опухоли в отдельных органах.

Отёчно-инфильтративный рак (воспалительная форма) характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, гиперемией, обычно без подлежащего пальпируемого опухолевого субстрата. Главный признак – наличие отёка железы – определяется преимущественно при осмотре и пальпации. Эхографическим признаком отёка железы может являться утолщение кожи более 3 мм. Маммографически могут определяться опухолевый узел и типичные изменения мягких тканей. Если при биопсии кожи оп-

ределяют наличие в ней раковых эмболов и отсутствие локализованной опухолевой массы, при клинической классификации применяют категорию T4d, а при наличии опухоли, отёка железы и отсутствии раковых эмболов в коже – T4в.

Рак Педжета (соска). Наличие рака Педжета при отсутствии клинических признаков опухоли или инвазивного рака при гистологическом исследовании классифицируют как pTis. В противном случае опухоль классифицируют применительно размеру опухоли (клинически) или инвазивного компонента (патоморфологически).

Кожные симптомы. Втяжение кожи, соска, другие изменения кожи (за исключением характеристик T4b и T4d) могут возникать при разных размерах первичной опухоли, но не влияют на классификацию. Прорастание опухоли кожи без изъязвления не трактуют как T4.

Грудная стенка. К поражениям грудной стенки относят поражения рёбер, межрёберных и передней зубчатой мышц, но не грудных мышц.

Группировка по стадиям

Группировку по стадиям выполняют следующим образом (табл. 1).

Таблица 1. Группировка по стадиям

Стадия 0 (D.05)	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIВ	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия IIIС	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

G – степень дифференцировки ткани

- GX – степень дифференцировки нельзя установить.
- G1 – высокая степень дифференцировки ткани.
- G2 – умеренная степень дифференцировки ткани.
- G3 – низкая степень дифференцировки ткани.
- G4 – недифференцированная опухоль.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

При **опросе** необходимо выяснить наличие в семейном анамнезе рака молочной железы, характер менструальной функции, длительность лактации, факт приёма гормональных препаратов (контрацептивы, заместительная гормональная терапия), наличие заболеваний матки и яичников, щитовидной железы, состояние нервной, пищеварительной систем. Следует оценить изменение клинических проявлений в зависимости от фазы менструального цикла, физической нагрузки или психологических стрессов.

Осмотр проводят в хорошо освещённом помещении с опущенными, а затем поднятыми руками. Отмечают наличие асимметрии, деформации контура, отёка (симптом «лимонной корочки») или гиперемии кожи молочной железы, деформацию ареолы, изменение положения соска. Большая часть находок при клиническом осмотре не является злокачественным новообразованием, но требует дальнейшего уточняющего обследования (необходимо учитывать и наличие рентгеноотрицательного рака), о чём следует информировать пациентку.

Пальпацию проводят обязательно в положении стоя и лёжа. При обследовании пациентки, имеющей жалобы, целесообразно начинать осмотр с противоположной (здоровой) железы, чтобы явные клинические находки не отвлекли врача от детального обследования обеих желёз. Вначале проводят поверхностную пальпацию, а затем – более глубокую. При поверхностной пальпации определяют консистенцию ткани железы, наличие уплотнений, опухолей в ткани железы, взаимоотношение их с окружающими тканями. Консистенция молочной железы меняется в зависимости от фазы менструального цикла и зависит от соотношения железистой, жировой и соединительной ткани. При поверхностно расположенных опухолях можно определить симптом площадки, 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 необходимо тщательно осмотреть их на наличие изъязвлений, мацерации. В положении лёжа можно более тщательно прощупать все отделы железы, особенно у пациенток с большой грудью. Необходимо обратить внимание на изменение консистенции при переходе из положения стоя в положение лёжа: размягчение краёв при сохранении плотности центра, различная степень плотности, увеличивающаяся к центру, характерны для опухоли. При дисгормональных процессах участки уплотнения заметно размягчаются либо перестают определяться.

В конце исследования необходимо слегка сдавить область ареолы и соска с целью выявления выделений и их характера. К патологическим относят кровянистые или обильные прозрачные выделения из протоков. Наличие небольшого количества выделений не является признаком заболевания, о чём необходимо сразу информировать пациентку.

Обязательный элемент обследования — пальпация лимфатических узлов. Необходимо определить наличие уплотнения или увеличения (свыше 1–1,5 см) одного или нескольких регионарных лимфатических узлов, связь их между собой и с окружающими тканями. Для улучшения доступа к подмышечным лимфатическим узлам пациентка должна полностью расслабить руку. Степень расслабления мышц врач контролирует, придерживая предплечье пациентки второй рукой. Пальпацию надключичных лимфатических узлов лучше производить, находясь позади пациентки. Изолированное увеличение подмышечных лимфатических узлов чаще является следствием неспецифического воспаления, но может быть и первым проявлением рака молочной железы (оккультный рак).

Считают, что клиническое обследование молочной железы, проводимое по строгим стандартам, — достаточно эффективный метод своевременной диагностики рака, особенно у женщин с повышенным содержанием железистой ткани.

Целесообразно также произвести обследование щитовидной железы с целью выявления гиперплазии или узловых образований, поскольку значительная часть дисгормональных состояний связана с тиреоидными нарушениями. Отрицательные данные клинического исследования не означают отсутствие рака, поэтому следует разъяснить пациентке целесообразность дообследования и/или скрининга рака молочной железы.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Маммография

Задачи маммографии – диагностика рака до его клинического проявления: скрининг, дифференциальная диагностика рака и опухолеподобных заболеваний, выявление непальпируемых изменений в поражённой и/или противоположной железе при раке, определение распространённости опухолевого процесса в железе.

Рентгенологическое исследование на специально разработанных аппаратах – основной метод ранней диагностики рака молочной железы. Для повышения качества изображения и снижения лучевой нагрузки используют специальные усиливающие экраны, компрессию железы. Современная аппаратура позволяет снизить дозу облучения при маммографии до 0,4 мЗв, что безопасно для организма. Стандартно выполняют снимки каждой железы в двух проекциях – вертикальной и косой (45°). При необходимости уточнения диагноза используют нестандартные укладки, местную компрессию, контрастные методы – пневмоцистографию, дуктографию.

- Дуктографию проводят при наличии патологических выделений из сосков. Исследование протоков позволяет выявить внутрипротоковые папилломы.
 - Пневоцистографию выполняют для диагностики внутрикистозных папиллом, рака и других образований в стенке кисты (кровеносное содержимое в кисте, наличие образований в кисте по данным УЗИ).
- В интерпретации маммограмм учитываются следующие параметры:
- Наличие опухолевых образований: локализация, размер, плотность, форма, контуры.
 - Асимметрия плотности и васкуляризации симметричных участков желёз.
 - Нарушение архитектоники железы.
 - Микрокальцинаты.
 - Структура и степень развития железистой ткани с учётом возраста и гормонального статуса.
 - Состояние кожи, соска и ретромаммарного пространства.
 - Наличие патологически изменённых лимфатических узлов.

Наиболее частая находка – микрокальцинаты и округлые образования различной плотности (чаще кисты, реже солидные опухоли). Локальное скопление микрокальцинатов наиболее характерно для рака *in situ*, в то время как округлые образования и локальная перестройка структуры, асимметрия плотности и гипертваскуляризация – для инвазивного рака.

Для общей оценки найденных изменений на маммограммах используют классификацию Американского колледжа радиологов – BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System).

- 1 – отклонений не выявлено.
- 2 – доброкачественные изменения.
- 3 – вероятно, доброкачественные изменения.
- 4 – подозрение на злокачественное новообразование.
- 5 – высокая вероятность злокачественного новообразования.

В зависимости от трактовки рентгенологом найденных изменений решают вопрос о проведении уточняющих обследований (чаще биопсии) или сроке контрольного обследования для оценки динамики процесса и характера патологии.

УЗИ

Для исследования молочной железы используют аппараты с частотой датчика 7,5–10 МГц. Ультразвук отражается от границ раздела сред с разной плотностью, и в результате можно получить представление о структуре исследуемой ткани, наличии очагового уплотнения (разрежения) ткани, определить, является образование солидным (плотной опухолью) или жидкостным (кисты). Цель любого УЗИ – обнаружение и интерпретация любых патологических изменений в молочной железе. Очаговое образование необходимо измерять в 3 проекциях. Это легко сделать при доброкачественных опухолях, для которых типичны гладкие, чёткие границы. Однако иногда трудно увидеть границу, где заканчивается опухоль и начинается деформированная окружающая ткань, при злокачественных новообразованиях. Для определения характера патологического образования врачу необходимо определить следующие характеристики: края и форму, акустический эффект позади образования, внутреннюю эхоструктуру, эхогенность, эффект компрессии на форму и внутреннюю эхоструктуру, отношение высоты образования к ширине. Необходимо обратить внимание на взаимоотношения образования с окружающими тканями: кожей, фасцией, большой грудной мышцей. Исследование лимфатических коллекторов показано всем пациенткам с наличием клинически, маммографически или сонографически определяемого патологического образования в молочной железе. Цель его – выявление регионарных метастазов у пациенток с раком молочной железы или дифференцирование злокачественных и доброкачественных новообразований. Метастатически поражённые лимфатические узлы увеличены в размерах, округлой (а не бобовидной) формы, имеют однородную гипозоногенную структуру и легко дифференцируются от воспалительной

гиперплазии. Кроме подмышечной области, необходимо осматривать над- и подключичные, шейные лимфатические узлы (особенно при диспансерном наблюдении за больными, получавшими лечение по поводу рака молочной железы). При использовании специального датчика можно увидеть и парастернальные лимфатические узлы.

Чувствительность метода в диагностике заболеваний молочной железы составляет 98,4%, специфичность – 59%. Его преимущества: низкая стоимость, возможность использования у молодых женщин, отсутствие вредного влияния на организм. Однако УЗИ не может служить методом скрининга рака, поскольку с его помощью нельзя выявить микрокальцинаты и перестройку структуры ткани железы, характерных для доклинической стадии рака молочной железы.

Показания к УЗИ

- Обследование молочных желёз у пациенток с увеличенным содержанием железистой или фиброзной ткани (молодые женщины, беременные и кормящие, подростки).
- Уточнение характера пальпируемых образований (кист и солидных опухолей).
- Оценка неясных уплотнений в молочных железах.
- Коррекция движения иглы при биопсии непальпируемых или нечётко локализуемых опухолей.
- Контроль за эффективностью проводимого лечения.
- Контроль за состоянием имплантированных протезов.

При направлении на УЗИ необходимо указать предварительный диагноз, цель исследования, желательно провести маркировку участка железы (на коже), подозрительного при пальпации.

В целях скрининга рака молочной железы УЗИ не используют^D [17].

КТ и МРТ

КТ и МРТ – вспомогательные методы диагностики первичных опухолей молочной железы и необходимы при распространённых процессах для оценки состояния внутригрудных лимфатических узлов, исключения метастатического поражения печени, лёгких, костей скелета. Назначение этих исследований до консультации онколога нецелесообразно.

Радиоизотопное сканирование костей

Радиоизотопное сканирование костей используют для выявления субклинических метастазов при морфологической верификации рака молочной железы или клинических признаках (боли в костях), в том числе у больных по окончании лечения рака молочной железы.

Лабораторные исследования

Рутинное использование сывороточных опухолеассоциированных маркёров (раково-эмбриональный антиген, СА–15.3) оказалось малоинформативным. Метод имеет низкую специфичность и для предоперационной дифференциальной диагностики неинформативен. Однако может быть целесообразным определение СА–15.3 для контроля больных с установленным диагнозом. Уровень СА–15.3 оказался повышенным у 84% женщин с метастатическим раком, особенно при поражении трубчатых костей. Повышение концентрации этого маркёра в крови после проведённого комплексного лечения может свидетельствовать о прогрессировании ракового процесса.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Тонкоигольная аспирационная биопсия — способ получения материала из опухоли (уплотнения) для цитологического и иммуноцитологического исследований. При наличии кисты аспирация становится диагностическим и лечебным мероприятием. Цитологическое исследование содержимого кисты показано при кровянистом содержимом или наличии внутрикистозного образования по данным УЗИ (пневмоцистографии).

Трепанобиопсию проводят специальной иглой для получения участка ткани, она позволяет дать полное гистологическое заключение о характере патологического процесса, включая отличие инвазивных опухолей от рака *in situ*, наличие рецепторов эстрогена, прогестерона в опухолях, степени дифференцировки опухоли. При непальпируемых опухолях или микрокальцинатах иглу вводят под контролем УЗИ или маммографии (стереотаксическая биопсия).

Хирургическую биопсию выполняют при подозрении на рак молочной железы, если ТАБ и трепанобиопсия не смогли подтвердить (исключить) диагноз злокачественного новообразования. Возможность расширения объёма операции при диагностике рака необходимо обсудить с больной и получить её письменное согласие до госпитализации.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Неинфильтрирующие.
 - 1.1. Внутрипротоковый рак *in situ*.
 - 1.2. Дольковый рак *in situ*.

2. Инфильтрирующие.
 - 2.1. Инфильтрирующий протоковый рак.
 - 2.2. Инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутривнутрипротокового компонента.
 - 2.3. Инфильтрирующий дольковый рак.
 - 2.4. Слизистый (медуллярный) рак.
 - 2.5. Папиллярный рак.
 - 2.6. Тубулярный рак.
 - 2.7. Аденокистозный рак.
 - 2.8. Секреторный рак.
 - 2.9. Апокринный рак.
 - 2.10. Рак с метаплазией:
 - 2.10.1. плоскоклеточного типа;
 - 2.10.2. веретёноклеточного типа;
 - 2.10.3. хондроидного и остеоидного типов;
 - 2.10.4. смешанного типа.
3. Болезнь Педжета (рак соска).
4. Саркома.
5. Лимфома (первичная).
6. Метастазы опухолей других органов.

Кроме ответа на вопрос о наличии либо отсутствии злокачественной опухоли, гистологическое исследование даёт подробную характеристику патологического процесса.

При операциях по поводу узловых форм фиброаденоматоза наряду с определением степени выраженности пролиферации, наличием атипичных изменений имеет значение указание на присутствие кистозных изменений, склерозирующего аденоза.

В 1998 г. было дополнено положение о предопухолевых изменениях ткани молочной железы согласно гистологическим данным с выделением относительного риска развития рака молочной железы по сравнению с таковыми у женщин без патологических изменений.

- Незначительно повышен риск при:
 - ◇ склерозирующем аденозе;
 - ◇ фиброаденомах с наличием пролиферативных изменений в окружающих тканях;
 - ◇ «цветущей» гиперплазии без атипии;
 - ◇ внутривнутрипротоковой папилломе без атипии.
- Умеренно повышен риск развития рака при дольковой или протоковой атипичной гиперплазии эпителия или склерозирующем аденозе с атипичной гиперплазией эпителия.
- Значительно повышен риск при карциноме *in situ*.

Наиболее важное значение гистологическое исследование имеет при раке молочной железы. Указывают морфологическую характеристику опухоли (дольковый или протоковый рак, рак *in situ* или инвазивный и т.д.), степень дифференцировки опухоли, наличие инвазии сосудов, выраженного внутрипротокового компонента, лучевого патоморфоза. Указывают число исследованных и поражённых метастазами лимфатических узлов, их характеристику (микрометастазы, макрометастазы, размеры узлов).

Некоторые гистологические характеристики являются также важными прогностическими факторами. При опухолях так называемых благоприятных гистологических форм (папиллярный, тубулярный, слизеобразующий рак) показатели выживаемости выше, чем при инвазивном протоковом или дольковом раке.

Плохое прогностическое значение имеет инвазия лимфатических и кровеносных сосудов (значительно повышает вероятность отдалённых метастазов и снижает выживаемость больных). В ряде случаев при инвазии опухолью кровеносных сосудов могут обнаруживаться опухолевые эмболы — признак плохого прогноза.

Перечисленные морфологические маркёры объединяют общим понятием «степень злокачественности (дифференцировки) опухоли».

Иммуногистохимическое исследование

Рецепторы стероидных гормонов при раке молочной железы используют для оценки гормональной чувствительности опухоли и имеют прогностическое значение. Опухоли с высоким содержанием рецепторов стероидных гормонов, как правило, имеют высокую дифференцировку, низкую пролиферативную активность и менее агрессивное течение.

Определение рецепторов эстрогена и прогестерона проводят гистохимическими методами в ткани опухоли и метастазов.

Пограничные значения для определения статуса рецепторов эстрогена в ткани опухоли для различных методик следующие:

- связывание лигандов — минимум 10 фмоль/мг, максимум > 100 фмоль/мг;
- иммуноферментный анализ — минимум 20 фмоль/мг, максимум > 100 фмоль/мг;
- окрашивание гистохимическим методом (% клеток) — не менее 10% клеток (максимальное значение 30–100%).

В опухолевой ткани молочной железы идентифицированы и другие факторы, характеризующие метастатический потенциал опухоли. Наибольшее внимание уделяют онкогену HER-2/*neu* как прогностическому фактору, а также возможности использования

анти-HER-2/neu-антител для лечения рака молочной железы как в сочетании с химиотерапией, так и самостоятельно. Гиперэкспрессия этого гена определяется в ткани опухоли примерно у $\frac{1}{3}$ больных раком молочной железы и ассоциируется с плохим прогнозом и малой чувствительностью к тамоксифену.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дисгормональные заболевания. Повышение плотности ткани железы, дольчатость или зернистость без доминантных образований. Симптомы чаще носят циклический характер, усиливаясь перед менструацией. Хирургическое лечение не показано.

Фиброаденома. Плотноэластическая, с чёткими контурами, подвижная, часто очень подвижная опухоль. При характерной клинической картине, данных УЗИ и ТАБ, отсутствии роста в течение 1 мес и более возможно наблюдение^В [38].

Киста. Болезненное, обычно «внезапно» появившееся образование. Чаще при УЗИ выявляют множественные кисты. После подтверждения диагноза выполняют ТАБ. Хирургическое лечение не показано.

Внутрипротоковая папиллома. Кровянистые или обильные серозные выделения из одного протока. После подтверждения дуктографией локализации папиллом показано оперативное лечение.

Субареолярный абсцесс. Болезненное образование под краем ареолы с гиперемией кожи над ним. Диагноз подтверждают ТАБ. После разрешения воспаления показано скрининговое обследование.

Рак молочной железы. Плотная, с нечёткими контурами, ограниченно подвижная опухоль. Могут быть втяжение, отёк и утолщение кожи, увеличение лимфатических узлов. Боль отмечается у 5–20% больных. Маммография, УЗИ и ТАБ обязательны, при сомнениях в диагнозе показана трепано- или хирургическая биопсия.

ЛЕЧЕНИЕ

Применяют следующие методы лечения: хирургический, комбинированный (сочетание операции с лучевой или лекарственной терапией) и комплексный (сочетание операции с лучевой и лекарственной терапией). Доминирует хирургический метод лечения.

План лечения составляют с учётом стадии опухолевого процесса, морфологической структуры опухоли, возраста пациентки, сопутствующих заболеваний, общего состояния больной.

Цели лечения

- При начальных стадиях — добиться полного выздоровления (радикальное лечение).
- При распространённом процессе или возникновении метастазов — продление жизни (паллиативное лечение) и/или улучшение её качества (симптоматическое лечение).

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для проведения хирургического лечения и в ряде случаев — сложных диагностических исследований. Лучевая и химиотерапия могут проводиться амбулаторно, а при плохой переносимости, ослабленном соматическом состоянии показано лечение в стационаре.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургический метод является на сегодня ведущим в излечении больных раком молочной железы. С развитием методов лучевой и химиотерапии, разработкой новых эффективных методов диагностики, уточняющих распространённость опухолевого процесса в железе, появились и активно внедряются с 80-х годов XX века органосохраняющие операции при раке молочной железы.

Большинству больных с I–II стадией при размере опухоли до 2,5 см может быть проведено органосохраняющее лечение, результаты которого не отличаются от таковых при мастэктомии^A [41]. К органосохраняющим операциям относятся лампэктомия, широкое иссечение опухоли, сегментарная (секторальная) резекция, квадрантэктомия. Независимо от терминологии их цель — радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей с удовлетворительным косметическим результатом. При удалении больших объёмов (субтотальная резекция и подкожная мастэктомия) эстетический эффект можно достичь только при одномоментной реконструкции железы. Обязательный этап — подмышечная лимфаденэктомия либо биопсия «сторожевого» лимфатического узла^B [22].

Мастэктомию можно выполнять с одномоментной реконструкцией молочной железы собственными тканями без или в комбинации с эндопротезом.

У больных раком молочной железы IIВ и IIIА стадий метод выбора — радикальная мастэктомия по Маддену с или без реконструкции или органосохраняющая операция при удалении более $\frac{2}{3}$ железы (субтотальная или подкожная мастэктомия), которые должны сопровождаться одномоментной реконструкцией железы. При

IIIВ стадии выполняют радикальную мастэктомию или расширенную радикальную модифицированную мастэктомию. Реконструктивные операции не показаны.

Противопоказания к хирургическому лечению

- Распространённость опухолевого процесса:
 - ◇ рожистоподобный рак;
 - ◇ распространённый отёк кожи молочной железы с переходом на грудную стенку;
 - ◇ отёк верхней конечности в результате множественных метастазов в лимфатических узлах;
 - ◇ обширное изъязвление кожи, прорастание опухолью грудной стенки.
- Общие противопоказания:
 - ◇ тяжёлая сердечно-сосудистая недостаточность;
 - ◇ выраженные нарушения обменных процессов — декомпенсация сахарного диабета, тяжёлая почечная и печёночная недостаточность;
 - ◇ нарушения мозгового кровообращения.

ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОПЕРАЦИЙ

- Лампэктомия.
- Радикальная секторальная резекция (по Блохину).
- Квадрантэктомия с лимфаденэктомией.
- Гемимастэктомия с лимфаденэктомией.
- Субтотальная резекция с лимфаденэктомией.
- Подкожная мастэктомия с лимфаденэктомией.

Лампэктомия

Под лампэктомией понимают удаление пальпируемой опухоли в пределах здоровых тканей без их обширного иссечения. Остальные виды операций предполагают удаление не менее 2, а чаще до 4 см здоровой ткани по краям опухоли. Органосохраняющие операции обязательно следует дополнять лучевой терапией. Объём удаляемой ткани определяется размерами опухоли, её гистологической характеристикой и результатами интраоперационного цитологического исследования, подтверждающими отсутствие опухоли в краях резекции.

Локализацию и форму разреза при проведении лампэктомии выбирают в зависимости от локализации опухоли и с учётом мак-

симального сохранения кожи. При локализации опухоли в центральном квадранте оптимальные доступы периареолярный или дугообразный, в нижних отделах предпочтительнее радиальный разрез. После рассечения кожи ткань железы вокруг опухоли иссекают на всю глубину до фасции большой грудной мышцы. Большинство хирургов предпочитают проводить иссечение с помощью скальпеля, поскольку необходимо исследовать края разреза микроскопически для подтверждения отсутствия опухоли в краях резекции. Пальцами хирург оттесняет опухоль в сторону во время диссекции, что снижает риск проведения разреза через опухолевую ткань.

Целесообразно произвести мобилизацию удаляемого участка ткани сбоку и снизу от опухоли сначала с одной, а затем с другой стороны.

Как самостоятельный метод хирургического лечения лампэктомию применяют, как правило, только при карциноме *in situ* и небольших опухолях, выявленных при скрининговой маммографии. Больных следует тщательно обследовать для исключения мультифокальности/мультицентричности опухоли.

Секторальная резекция

Сам термин определяет, что удаляемый объём ткани соответствует сектору ткани молочной железы (как правило, несколько долей) с опухолью и магистральными протоками. В зарубежной литературе приняты термины «широкое иссечение» (*wide excision*) или «сегментарная (*partial*) мастэктомия». При удалении $\frac{1}{4}$ части железы используют термин «квадрантэктомия». В отечественной литературе данную операцию принято называть также радикальной резекцией. При выполнении операции обязательно удаление кожи над опухолью и магистральных протоков до соска, фасции большой грудной мышцы соответствующей зоны.

При расположении небольшой опухоли в верхненаружном квадранте удалять опухоль и подмышечные лимфатические узлы можно единым блоком за счёт продления разреза по краю большой грудной мышцы (радикальная секторальная резекция по Н.Н. Блохину).

При этих операциях из эстетических соображений необходимо сохранять не менее $\frac{2}{3}$ железы. Для выполнения подобных операций важно соблюдать критерии отбора больных. Основные критерии – I и IIА стадии заболевания, размер опухоли не более 2,5 см в наибольшем измерении, медленный темп и моноцентричный характер роста опухоли. Соблюдение этих критериев ограничивает широкое применение подобных операций.

АКСИЛЛЯРНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ

Удаление подмышечных лимфатических узлов остаётся важным компонентом в хирургии рака молочной железы как при радикальной мастэктомии (единым блоком), так и при органосохраняющих операциях, выполняемых чаще из дополнительного разреза.

В целом лимфаденэктомия преследует в основном диагностические цели — определение показаний к адъювантной химиотерапии и прогноза заболевания. Для получения достоверной информации следует удалять и исследовать не менее 10 лимфатических узлов.

Для уменьшения осложнений, связанных с лимфаденэктомией (отёк руки, лимфорея), предложена методика выявления и удаления для анализа первого от опухоли лимфатического узла — «сторожевого лимфатического узла». При этом исследовании проводят сцинтимаммографию с ^{99}Tc для определения расположения лимфатических узлов, а непосредственно перед операцией субареолярно вводят краситель, контрастирующий пути лимфоттока. Ориентируясь на данные гамма-счётчика и визуально на окрашенные в синий цвет лимфатические сосуды, хирург удаляет первые 2–3 лимфатических узла от опухоли к подмышечной области (I уровень). Отсутствие поражения этих лимфатических узлов достаточно для установления стадии заболевания pN0. Данная методика показана у больных с отсутствием клинических признаков поражения лимфатических узлов.

Методика выполнения аксиллярной лимфаденэктомии из отдельного доступа

Рука больной на стороне поражения отведена под углом 90° и супинирована. Производят горизонтальный разрез на 2,5–3 см ниже места соединения кожи плеча и подмышечной впадины, между краем большой грудной мышцы и широчайшей мышцей спины. Кожные лоскуты отсепааровывают сверху до уровня плеча и книзу на 4–6 см ниже подмышечного отростка молочной железы. Освобождают наружный край большой грудной мышцы без удаления клетчатки с её передней поверхности. Клетчатку подтягивают зажимом и отсепааровывают от края широчайшей мышцы спины сверху до её сухожильной части. Затем крючком приподнимают край большой грудной мышцы, освобождают fascia clavipectoralis до места её прикрепления у ключицы. Фасцию рассекают поперечно. Клетчатку отсепааровывают только ниже подключичной вены. На расстоянии 2–3 см от грудной стенки находятся грудоспинные артерия и вена. Несколько медиальнее расположена n. thoracodorsalis. Сосуды и нерв образуют треугольник, а ниже проходят вместе. После освобожде-

ния этих сосудов удаляют оставшуюся клетчатку верхнелатерального отдела подмышечной впадины. При этом встречаются лишь 2–3 мелких сосуда, которые необходимо лигировать. При пальпации клетчатки можно обнаружить идущий поперечно п. intercostobrachialis. Его можно сохранить, что поможет избежать нарушений чувствительности внутренней поверхности плеча. Если подозрительные лимфатические узлы трудно отделить от нерва, его пересекают. Затем отсекают и максимально полно удаляют жировую клетчатку между грудоспинальными сосудами и широчайшей мышцей спины.

Остаются обнажёнными подлопаточная и широчайшая мышца спины. Медиальнее грудоспинальных сосудов на грудной стенке располагается п. thoracicus longus. После его чёткой визуализации удаляют оставшуюся клетчатку боковой поверхности грудной стенки. Операцию завершают дренированием для активной аспирации. Дренаж удаляют обычно на 4–5-е сутки (когда количество отделяемого за сутки становится менее 30 мл).

ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ РАДИКАЛЬНЫХ МАСТЭКТОМИЙ

- Радикальная мастэктомия по Маддену.
- Радикальная мастэктомия по Пэйти.
- Радикальная мастэктомия по Холстеду.
- Расширенная радикальная модифицированная мастэктомия.
- Расширенная радикальная подмышечно-грудинная мастэктомия.
- Мастэктомия по Пирогову.
- Простая мастэктомия.

Радикальная мастэктомия по Маддену

В настоящее время мастэктомия по Маддену является функционально-щадящей радикальной операцией. Удаляют молочную железу с подлежащей фасцией одновременно с подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомией и удалением межмышечной клетчатки. При этом сохраняют как большую, так и малую грудные мышцы. Данная операция предпочтительнее при узловых формах рака молочной железы. Сохранение обеих грудных мышц снижает до минимума нарушение функции руки, не ухудшая показатели безрецидивной выживаемости^B [1]. Сохранение малой грудной мышцы может создать некоторые технические сложности во время удаления подключичной клетчатки.

Радикальная мастэктомия по Пэйти

Операция отличается сохранением большой грудной мышцы, но при этом удаляют малую грудную мышцу для облегчения доступа к лимфатическим узлам II–III уровня. После отсепаровки кожи молочную железу удаляют с фасцией подлежащей большой грудной мышцы. Ассистент отводит крючком большую грудную мышцу, хирург отсекает малую грудную мышцу и удаляет клетчатку с лимфатическими узлами II–III уровня. Сохранение большой грудной мышцы снижает инвалидизацию больных, улучшает условия для последующего протезирования или реконструкции молочной железы. Необходимо помнить, что пересечение срединного грудного нерва (который огибает малую грудную мышцу) приводит к атрофии латеральной части большой грудной мышцы. Удаление малой грудной мышцы может способствовать развитию рубцовых изменений в области подключичной вены.

Радикальная мастэктомия по Холстеду

Радикальная мастэктомия по Холстеду – радикальное удаление поражённой молочной железы вместе с большой и малой грудными мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной жировой клетчаткой с лимфатическими узлами. Кожу отсепаровывают сверху до ключицы, медиально до грудины, книзу до верхней трети прямой мышцы живота, латерально до широчайшей мышцы спины. Удаляют единым блоком молочную железу, большую и малую грудные мышцы и подключично-подмышечно-подлопаточную клетчатку с лимфатическими узлами.

Данную операцию в настоящее время выполняют только при прорастании опухоли в большую грудную мышцу. При этом допускается сохранение части большой грудной мышцы. Используют различные виды разрезов кожи в зависимости от локализации и размеров опухоли с учётом закрытия раневого дефекта.

Расширенная радикальная подмышечно-грудинная мастэктомия

Расширенная радикальная подмышечно-грудинная мастэктомия [40] предусматривает одноблочное удаление молочной железы с грудными мышцами или без них, подключично-подмышечно-подлопаточной жировой клетчатки, а также парастермальными лимфатическими узлами и внутренними грудными сосудами, для удаления которых резецируют 2–3 рёберных хряща по парастеральной ли-

нии. Показание к расширенной мастэктомии — рак, расположенный во внутренних и центральном отделах молочной железы, I, IIА, IIВ стадий. Выявление во время мастэктомии множественных подмышечных метастазов делают иссечение парастеральных лимфатических узлов нецелесообразным, так как это не влияет на прогноз заболевания. В настоящее время разработана значительно менее травматичная методика видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии.

Мастэктомия по Пирогову

Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией [3] может быть произведена как радикальное и как паллиативное оперативное вмешательство. Показание к такой операции — начальные (I–IIА) стадии заболевания у пожилых ослабленных больных с тяжёлой сопутствующей патологией.

Простая мастэктомия

Простая мастэктомия — удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы — с онкологических позиций не может быть отнесена к радикальному оперативному вмешательству. Показание к мастэктомии — необходимость санирующей операции при распадающейся опухоли, преклонный возраст больной, тяжёлые сопутствующие заболевания.

Расширенная радикальная модифицированная мастэктомия

Одновременно с железой удаляют прилежащую к ней кожу с подкожной клетчаткой на расстоянии около 5 см от макроскопических краёв железы, что соответствует следующим границам: сверху — второе межреберье, медиально — противоположный край грудины, латерально — задняя подмышечная линия, снизу — на 5 см ниже субмаммарной складки. Тканевый дефект закрывают кожно-подкожным лоскутом, формируемым путём продления разреза из углов раны вниз и кнаружи или перемещённым на сосудистой ножке нижнеабдоминальным лоскутом^с [2]. Данную операцию стали применять с 2001 г. при лечении отёчных форм рака молочной железы, наличии большой опухоли с изъязвлением, рожеподобном раке, т.е. в случаях, когда имеется риск продолженного роста опухоли после выполнения традиционных мастэктомий (Холстеда, Пэйти, Маддена).

РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Реконструкция молочной железы может быть произведена как одномоментно с радикальной операцией на железе, так и отсрочено.

Общеизвестные методики одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы после мастэктомии осложняются формированием заново формы и объёма железы, созданием сосково-ареолярного комплекса, субмаммарной складки. Эстетический недостаток данных операций — наличие послеоперационного рубца по всему периметру вновь восстановленной железы. Эстетически предпочтительными являются варианты реконструкции после субтотальной и подкожной мастэктомий, при которых сохраняют кожу железы и сосково-ареолярный комплекс, а возникающий дефект молочной железы восстанавливают перемещённым на сосудистой ножке аутотрансплантантом — широчайшей мышцей спины или деэпителизированным абдоминальным подкожно-мышечным лоскутом с или без эндопротеза. Противопоказания к вышеуказанным операциям — подрастание опухоли к ареоле и соску, раковая инфильтрация в клетчатке подмышечной области.

Возможность выполнения реконструктивных операций с хорошими результатами способствует быстрому восстановлению психосоматического статуса больных.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевую терапию в предоперационном периоде проводят с целью повышения абластичности операции или перевода неоперабельной опухоли в операбельную (при недостаточных возможностях неoadъювантной химиотерапии). Послеоперационную лучевую терапию назначают для снижения числа местных рецидивов при органосохраняющих операциях^А [10, 42] и после мастэктомии при поражении более 4 лимфатических узлов^В [19, 30].

Задачи предоперационной телегамматерапии:

- Девитализация либо максимальное угнетение клоногенных опухолевых клеток, которые неизбежно будут выделяться в кровеносное русло во время операции; назначают для профилактики диссеминации процесса. Облучение проводят в режиме крупных фракций при первично-операбельных опухолях T1–2N1 на первичную опухоль и подмышечные лимфатические узлы по 5 Гр через день, суммарно 25 Гр. Может проводиться однократно 10–13 Гр на область воздействия. Операцию выполняют через 24–48 ч.

- Перевод опухоли в первично-операбельную форму при опухолях Т3–4 у пожилых больных. Облучение проводят методом обычного фракционирования. Разовая доза 2,5–3 Гр, суммарная 40–50 Гр на молочную железу и регионарные лимфатические узлы. Оперативное вмешательство проводят через 14–21 день после стихания лучевой реакции кожи.

Использование послеоперационного облучения грудной стенки и зон регионарного метастазирования имеет цель уменьшить риск местного рецидива опухоли. При размере опухоли более 5 см, прорастании фасции большой грудной мышцы, наличии 4 и более поражённых лимфатических узлов риск развития местного рецидива без лучевой терапии даже после мастэктомии составляет более 25%.

Лучевую терапию при выполнении органосохраняющих операций проводят на оставшуюся часть молочной железы в дозе 50 Гр и на регионарные лимфатические узлы в дозе 40 Гр. Начинать облучение необходимо не позднее 12 нед после операции.

Проведение послеоперационной телегамматерапии – очень важное мероприятие, поскольку использование химио- и гормональной терапии снижает риск развития отдалённых метастазов и смертности от рака у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы, однако мало влияет на частоту местных рецидивов.

В некоторых случаях (при противопоказаниях либо отказе больной от операции) лучевую терапию проводят как основной метод лечения. Для полной эрадикации требуют высокие дозы (до 80–90 Гр), выходящих за пределы толерантности окружающих нормальных тканей, поэтому лечение не может быть радикальным, но в ряде случаев позволяет добиться хорошего клинического эффекта, особенно у пожилых больных.

Осложнения лучевой терапии

Осложнения лучевой терапии могут быть общими и местными. К общим относятся слабость, снижение аппетита, тошнота, диспепсические расстройства, снижение показателей крови (лейко- и тромбоцитопении), к местным – изменения кожи на облучаемых участках – радиодерматит. Все они поддаются коррекции во время лечения и исчезают после окончания курса лучевой терапии. К отдалённым осложнениям лучевой терапии относится поражение миокарда. Уменьшить негативное влияние на миокард можно за счёт использования более современной аппаратуры, позиционирования больных.

Противопоказания к лучевой терапии

Противопоказания к лучевой терапии: беременность, предшествующее облучение грудной клетки (в том числе при болезни Ходжкина), тяжёлая сердечно-сосудистая и сердечно-лёгочная недостаточность в стадии суб- и декомпенсации, тяжёлая форма сахарного диабета, острые формы туберкулёза и ревматизма, тяжёлые заболевания центральной нервной системы (эпилепсия, шизофрения), диффузный токсический зоб, анемия (гемоглобин ниже 100 г/л), лейкопения (ниже $3 \cdot 10^{12}/л$), распад и гнойное воспаление опухоли, сопровождающееся лихорадкой, массивное кровотечение из опухоли или регионарных лимфатических узлов.

Склеродермия и системная красная волчанка — относительные противопоказания.

ХИМИОТЕРАПИЯ

У большинства больных после операции, а при распространённых опухолях и до неё необходимо проведение химиотерапии.

При наличии метастатического поражения лимфатических узлов либо высоком риске (размер первичной опухоли более 2 см, молодой возраст, рецептор-отрицательные или низкодифференцированные опухоли) обязательно проведение химиотерапии^А [27, 28].

Химиотерапию применяют как после (адьювантная), так и до (неoadьювантная) операции. Преимущество отдают схемам с использованием антрациклинов^А [16].

Современные схемы лечения позволяют добиться выраженного клинического эффекта у 50–80% больных с диссеминированным раком молочной железы. Поскольку доказано преимущество комбинированной химиотерапии при раке молочной железы, монотерапию применяют редко. Риск летальных осложнений химиотерапии, который в 80-е годы XX века составлял до 25%, в настоящее время в связи с усовершенствованием методик и использованием колониестимулирующих факторов снизился и составляет около 3%.

Одна из первых и до сих пор применяемых схем химиотерапии — схема CMF. В настоящее время схемы, содержащие антрациклины, считают методом выбора в качестве I линии химиотерапии у большинства больных. Включение доксорубина в схемы полихимиотерапии повышает их противоопухолевую активность и увеличивает число полных ремиссий. В то же время доксорубин имеет кумулятивную кардиотоксичность, его суммарная доза не должна превышать 550 мг/м² (в последнее время более широкое приме-

ние находит эпирубицин, обладающий меньшей кардиотоксичностью и аналогичной эффективностью, суммарная доза не должна превышать 1000 мг/м²). Наиболее часто используют комбинации противоопухолевых препаратов: CAF, FAC, FEC, NFC, CAP.

Высокая противоопухолевая активность препаратов нового класса — таксанов (паклитаксел, доцетаксел) — привела к разработке множества режимов комбинированной химиотерапии с использованием этих препаратов и антрациклинов. В 1999 г. начато применение трастузумаба, который относится к классу моноклональных антител и по сути является биологическим препаратом. Большинство препаратов при химиотерапии вводят внутривенно. Существует методика и регионарной внутриартериальной химиотерапии, заключающейся в катетеризации внутренней грудной артерии либо эмболизации артерии химиотерапевтическими препаратами. Достаточно эффективна эндолимфатическая химиотерапия, при которой используют одновременно и более высокие дозы препаратов.

Адьювантная химиотерапия (АХТ)

С помощью АХТ удаётся увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период. При этом важно, чтобы в случае развития рецидива в дальнейшем опухоль оставалась чувствительной к цитостатикам, иначе увеличение безрецидивного периода будет сопровождаться снижением общей выживаемости.

Обычно АХТ начинают на 14–28-е сутки после операции. В современной онкологии считают необходимым проводить многокурсовую АХТ.

В связи с тем что микрометастазы состоят из гетерогенной массы опухолевых клеток, многие из них остаются малоактивными в период проведения химиотерапии, поэтому не повреждаются или слабо повреждаются химиопрепаратами. Если ограничиться 2 курсами химиотерапии, то неповреждённые клетки в дальнейшем активизируются и вызовут развитие метастазов. Наиболее распространено проведение химиотерапии с интервалом 28 дней, за которые обеспечивается полная регенерация повреждённых нормальных тканей организма.

Выбор схемы АХТ — прерогатива лечащего врача. Многие исследователи отмечают лучшую переносимость и эффективность схемы CMF. У больных с высоким риском рецидива (молодой возраст, низкодифференцированные опухоли, наличие онкогена HER-2/neu) предпочтение отдают схемам с использованием антрациклинов.

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ)

НАХТ проводят до оперативного вмешательства. Как и АХТ, она нацелена на подавление или уничтожение возможно существующих микрометастазов, однако уменьшение размеров первичной опухоли также даёт ряд преимуществ. После проведения НАХТ в ряде случаев появляется возможность выполнения органосохраняющих операций или перевода опухоли из неоперабельной в операбельную. Кроме того, раннее начало системного лечения снижает частоту развития резистентности к цитостатикам, которые спонтанно возникают при росте опухоли. Определение степени лекарственного патоморфоза позволяет своевременно решить вопрос о необходимости перехода к более агрессивным схемам лечения. Наиболее распространены схемы AC, CAF, CAM, CMF. Как правило, проводят 3–4 цикла НАХТ, затем производят операцию. У ряда больных целесообразно проведение лучевой терапии, а затем операции. В послеоперационном периоде химиотерапию продолжают — 6 циклов по схеме, выбранной на основе определения степени лекарственного патоморфоза.

НАХТ не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и является неотъемлемым компонентом лечения местно-распространённого рака молочной железы, поскольку позволяет повысить число органосохраняющих операций, а также операций в более абластичных условиях.

Противопоказания к химиотерапии

Противопоказания к химиотерапии: кахексия, интоксикация, метастазы в печень при высоких уровнях билирубина, метастазы в головной мозг (только при тяжёлом состоянии больной).

ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Выявление наличия в ткани опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона, синтез препаратов — антагонистов эстрогенов, ингибиторов ароматазы, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) привели к дальнейшему прогрессу в использовании средств гормонального воздействия на рак молочной железы. В основе всех методов гормональной терапии рака молочной железы лежит попытка воспрепятствовать воздействию эстрогенов на опухолевые клетки. Источник эстрогенов у женщины в пременопаузе — яичники, а также андростендион, продуцируемый корой надпочечников, который при реакции ароматизации конвертируется в эстрогены. Контроль функции яичников осуществляется гонадотропином, продукция кото-

рого, как и лютеинизирующего гормона гипофиза, контролируется релизинг-гормоном, продуцируемым гипоталамусом. В менопаузе единственный источник эстрогенов — андрогены, продуцируемые надпочечниками и превращающиеся под действием ароматазы в эстрогены.

Снизить содержание эстрогенов в организме женщины в пременопаузе можно путём хирургической, лучевой или лекарственной кастрации аналогами ГнРГ. У женщин в менопаузе для снижения уровня эстрогенов используют ингибиторы ароматазы, препятствующие конверсии андрогенов в эстрогены.

Выключение функции яичников независимо от метода давало около 30% ремиссий у больных в пременопаузе и было неэффективно у женщин старше 50 лет. Кастрация даёт улучшение исходов аналогично химиотерапии, в связи с чем возникло предположение о эндокринно-ассоциированном, а не цитотоксическом эффекте химиотерапии у женщин в пременопаузе, хотя не исключена и суммация эндокринного и цитотоксического эффектов. Преимущество препаратов группы агонистов ГнРГ заключается в том, что эффект кастрации сохраняется только на период лечения и он обратим. Наиболее известен среди препаратов этой группы гозерелин, который выпускается в шприц-ампулах и вводится подкожно по 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Побочные эффекты связаны с посткастрационными проявлениями: приливы, ослабление либидо, сухость влагалища, головная боль, лабильность настроения.

Антиэстрогены

Наиболее популярные и широко используемые гормональные препараты при раке молочной железы — антиэстрогены. Самый распространённый нестероидный антиэстроген тамоксифен и в настоящее время остаётся стандартом лечения при гормонотерапии рака молочной железы у женщин в постменопаузе. У больных 50 лет и старше тамоксифен сокращает ежегодно риск возникновения рецидива на 29%, а смертность на 20%. У женщин в пременопаузе наиболее целесообразно применять тамоксифен после выключения функции яичников.

В основном тамоксифен эффективен при опухолях с наличием рецепторов эстрогенов (до 60% эффективности), при их отсутствии его активность составляет около 10%.

Тамоксифен не является только антиэстрогеном, он обладает и слабой эстрогенной активностью, с чем связано его влияние на минеральный и липидный обмен, а также стимулирующее влияние на эндометрий. У некоторых больных наблюдают развитие гиперплас-

тических процессов эндометрия при длительном приёме тамоксифена, что может привести к развитию злокачественных опухолей.

К новым препаратам группы антиэстрогенов относят торемифен, который назначают в суточной дозе до 60 мг.

Ингибиторы ароматазы

Ароматаза относится к группе цитохром Р450-содержащих ферментов и отвечает за превращение андрогенов (ароматизация в жировой клетчатке) в эстрогены. Ингибирование ароматазы приводит к снижению концентрации эстрогенов, и при гормоночувствительности опухоли к замедлению её роста.

Аминоглутетимид — нестероидный ингибитор ароматазы, первый из препаратов этой группы. В дозе 500–1000 мг/сут он вызывает снижение активности ароматазы на 95%, но требует дополнительного применения глюкокортикоидов, поскольку угнетает их синтез.

Летрозол представляет собой ингибитор ароматазы III поколения, препарат назначают по 2,5 мг/сут. Обладает большой селективностью по сравнению с аминоглутетимидом.

Анастрозол — нестероидный конкурентный селективный ингибитор ароматазы. Не оказывает влияния на функцию надпочечников, не проявляет повреждающего действия на ДНК. Назначают в дозе 1 мг/сут. Анастрозол не проникает через гематоэнцефалический барьер, чем и объясняют отсутствие приливов при его применении. В последних исследованиях выявлен хороший эффект препарата при применении в неадьювантном режиме у пожилых женщин с местно-распространённым раком. Это имеет значение для пожилых больных с тяжёлой сопутствующей патологией, у которых уменьшение объёма операции снижет риск осложнений, а химиотерапия зачастую невозможна.

Эксеместан — последний из синтезированных препаратов данной группы, неконкурентный ингибитор ароматазы. Побочные эффекты незначительны.

Прогестины

К гормональным препаратам, используемым при раке молочной железы, относятся также прогестины — медроксипрогестерона ацетат в дозе до 300–1000 мг/сут. В США в основном используют мегестролацетат в дозе 160 мг/сут внутрь. Побочные явления при приёме прогестинов — прибавление массы тела, алопеция, тромбоэмболические осложнения. Препараты используют в качестве III линии (после тамоксифена и ингибиторов ароматазы).

Андрогены

Несмотря на нежелательные побочные эффекты (вирилизация), у ограниченной группы больных преимущественно молодого возраста и с метастазами в кости, могут быть использованы андрогены в качестве III линии гормонотерапии. Необходимо помнить о пути синтеза эстрогенов из андрогенов, поэтому их применение необходимо сочетать с ингибиторами ароматазы.

Выбор режима гормонотерапии

При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона показано проведение гормонотерапии^А [24, 32].

В пременопаузе используют один из методов исключения функции яичников^В [11, 20, 34] (овариэктомия, облучение яичников или применение гозерелина) с последующим назначением тамоксифена. В постменопаузе основной метод — применение антиэстрогенов (тамоксифен) в течение 5 лет^А [9, 31].

Сейчас во многих странах Европы разрешено также использовать ингибиторы ароматазы (аримидекс, фемара, аромазин) в качестве препарата I линии. Препаратами III линии химиотерапии являются прогестины.

У больных с наличием в опухолевой ткани рецепторов стероидных гормонов эффективность гормонотерапии составляет 50–60%.

Эффект гормонотерапии в большинстве случаев выражается в стабилизации процесса. В ряде исследований показано, что выживаемость больных раком молочной железы со стабилизацией процесса более 6 мес приближается к таковой больных с выраженным клиническим эффектом после первого курса лечения.

Существовавшее до недавнего времени представление, что при неэффективности I линии больные не подлежат дальнейшему гормональному лечению пересматривается. Больные, отвечавшие на один тип гормонотерапии, имеют шанс ответить на последующие гормональные воздействия. Так, в последнее время получены доказательства того, что новые ингибиторы ароматазы оказались эффективными у больных в менопаузе, у которых наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на терапию антиэстрогенами.

Эффект гормонотерапии в ряде случаев выражается в стабилизации процесса. Ответ на нее маловероятен в следующих ситуациях:

- Короткий безрецидивный период (до 1 года).
- Возраст до 35 лет.
- Быстрое распространение метастазов, при метастазах в печень, головной мозг.

- Низкодифференцированные опухоли (III степень злокачественности опухолевых клеток по Блюму).
- Короткая ремиссия после проводимой гормональной терапии.

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Варианты лечения зависят от стадии заболевания, морфологической структуры и локализации опухоли. Чаще всего оно должно быть комплексным (сочетание хирургического, лучевого, химио- и гормонального лечения).

Неинвазивный рак

- Протоковый рак in situ.
 - ◇ органосохраняющая операция + лучевая терапия ± тамоксифен;
 - ◇ простая мастэктомия ± тамоксифен;
 - ◇ органосохраняющая операция;
 - ◇ подкожная мастэктомия с реконструкцией железы.
- Дольковый рак in situ:
 - ◇ только наблюдение (после биопсии);
 - ◇ тамоксифен для снижения риска инвазивного рака;
 - ◇ профилактическая билатеральная мастэктомия без лимфаденэктомии;
 - ◇ подкожная мастэктомия с реконструкцией железы.

Инвазивный рак без поражения лимфатических узлов (T1–2N0M0)

Местно-регионарное лечение

- Органосохраняющая операция с биопсией подмышечных лимфатических узлов либо модифицированная мастэктомия с лимфаденэктомией с или без реконструкции молочной железы.
- Лучевая терапия на молочную железу (при органосохраняющих операциях) и зоны регионарного метастазирования (надключичные и парастеральные лимфатические узлы при локализации опухоли во внутренних квадрантах).

Мастэктомия при отсутствии прочих неблагоприятных прогностических факторов, ограничивающих применение органосберегающих операций, не даёт каких-либо преимуществ больным. Однако мастэктомия продолжает оставаться методом выбора при лечении достаточно большого числа больных раком молочной железы в ранних стадиях. Некоторые пациенты не подходят для консервативной

хирургии из-за большого размера опухоли или маленького объёма молочной железы, мультицентричности опухоли, медицинских противопоказаний к лучевой терапии (коллагенозы, предшествующая лучевая терапия по поводу лимфомы Ходжкина).

Адьювантная системная терапия

Химиотерапия показана при отсутствии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона, возрасте больных до 40 лет, размере первичной опухоли более 2 см, низкодифференцированных опухолях.

При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона используют один из методов гормонального воздействия, который может быть альтернативой химиотерапии, однако стандартом является химиотерапия. У больных в пременопаузе до назначения гормонотерапии необходимо выключение функции яичников.

Инвазивный рак с поражением лимфатических узлов (T1–3N1–2M0)

Местно-регионарное лечение

- Органосохраняющая операция (гемисубтотально-подкожная мастэктомия) с подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомией и реконструкцией молочной железы либо модифицированная мастэктомия с лимфаденэктомией с или без реконструкции молочной железы.
- Лучевая терапия на молочную железу (при органосохраняющих операциях), грудную стенку после мастэктомий и зоны регионарного метастазирования (надключичную, парастермальную, подключичную, подмышечную).

Адьювантная системная терапия

Показано проведение 4–5 курсов адьювантной химиотерапии по схеме CAF, включающей циклофосфамид, антрациклины, фторурацил.

При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона проводят антиэстрогенную терапию тамоксифеном по 20 мг ежедневно. При непереносимости тамоксифена применяют препараты II линии гормонотерапии – ингибиторы ароматазы.

Местно-распространённый рак (T4N любая, T любая N3)

Лечение начинают с системного воздействия (химио-, гормонотерапия) и лучевой терапии. Хирургическое лечение показано при

переводе опухоли в операбельную форму либо с санирующей целью для профилактики осложнений (распад, кровотечение). В послеоперационном периоде продолжают химио- и гормонотерапию.

Метастатический рак (Т любая N любая M1)

Основной метод лечения — химио- и гормонотерапия, лучевая терапия. Задача лечения — достижение частичной ремиссии или стабилизации процесса, уменьшение симптомов заболевания. При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона показаны выключение функции яичников, приём антиэстрогенов. Препаратами II линии гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы, III — прогестины. Химиотерапию можно проводить как одним препаратом, так и комбинацией. При литических метастазах в кости применение бисфосфонатов уменьшает число осложнений (болевого синдром, патологические переломы).

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ

Пациенткам следует предоставить полную информацию о заболевании (диагнозе) с указанием на необходимость дополнительных методов его уточнения (маммография, биопсия), если они не могут быть выполнены в данном учреждении.

При диагностике рака молочной железы необходимо выполнить следующие мероприятия:

- Указать на необходимость выработать план лечения с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога.
- Разъяснить наличие различных вариантов хирургического лечения, включая органосохраняющие операции и реконструкцию молочной железы, возможность назначения первым этапом химиотерапии или лучевого лечения.
- Информировать о преимуществах и побочных эффектах, связанных с лечением.
- Декларировать возможность получения «второго мнения» как о заболевании, так и о методах лечения.
- Рекомендовать обращение к психологу или в группу поддержки.
- Пригласить для участия в скрининговой программе родственниц больной.

С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендуют максимально ограничить травматические воздействия на конечность со стороны операции (не рекомендуют измерять артериальное давление, проводить забор крови для анализов, делать инъекции), избегать бытового травматизма.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА

Всех больных с подозрением на рак или доказанным раком молочной железы, консультированных хирургом-онкологом (маммологом), необходимо направить в специализированное онкологическое учреждение — онкологический диспансер, институт, центр. Необходима информационно-просветительная беседа с пациентом о полной неэффективности нетрадиционных методов лечения опухолей, которые приведут к потере времени, дальнейшему развитию опухолевого процесса, что может ухудшить прогноз жизни и специализированного лечения. При установленном диагнозе рака молочной железы до начала лечения необходима консультация хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога для выработки плана лечения.

После направления для консультации или лечения в специализированное онкологическое учреждение необходимо контролировать обращение больной за лечением.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Больные нуждаются в проведении длительного лечения, что требует и освидетельствования в МСЭК с учётом наличия функциональных нарушений, и клинико-трудового прогноза. При неблагоприятном прогнозе (распространение процесса) оформление группы инвалидности возможно и до истечения 4 мес нетрудоспособности.

После завершения специального лечения пациентка должна проходить регулярное обследование.

- Ежемесячное самообследование молочной железы.
- Клинический осмотр с интервалом 3 мес в 1-й год, 6 мес на 2-й и 3-й годы, затем 1 раз в год.
- Ежегодная маммография противоположной железы или обеих желез при органосохраняющей операции.
- Углублённое обследование (КТ, онкомаркёры) не показано без наличия клинических подозрений на рецидив заболевания или наличие метастазов^B [6].

При возникновении рецидива или метастазов больных направляют к онкологу для выработки плана лечения.

Больным 3-й клинической группы не противопоказано санаторно-курортное лечение.

ПРОГНОЗ

Прогноз ухудшается с увеличением стадии заболевания (наличие поражения лимфатических узлов и/или отдалённых метастазов), в

молодом возрасте, при низкодифференцированных опухолях, отсутствии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона и/или наличия гиперэкспрессии онкогена Her-2/new, прекращения или отказе от лечения.

Литература

1. Пак Д.Д. Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении рака молочной железы : дис. ... д-ра мед. наук — М., 1998.
2. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К., Пономарев Р.С. Проблема продолженного роста при лечении отёчных форм рака молочной железы : материалы III Съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — Ч. II. — С. 66–67.
3. Пирогов Н.И., 1847.
4. Холдин С.А., Дынарский Л.Ю. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы // Л.; Медицина, 1975. — С. 180.
6. Bast R.C.Jr., Ravdin P., Hayes D.F. et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 1865.
7. Bezwoda W.R., Esser J.D., Dansey R. et al. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. // Cancer. — 1991. — Vol. 68. — P. 867.
8. Cuzick J., Powles T., Veronesi U. et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 296.
9. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1681.
10. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // Ibid. — 1995. — Vol. 333. — P. 1444.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2000.
12. Eifel P., Axelson J.A., Costa J. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer. Nov. 1–3, 2000 // J. Natl Cancer. Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 979.
13. Eisen A., Dhesy S. A meta-analysis of randomized trials of tamoxifen for the prevention of breast cancer (abstract) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 22. — P. 98.
14. Elwood J.M., Cox B., Richardson A.K. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women // Online J. Curr. Clin. Trials. — 1993. — Vol. 32. — P. 1059.

15. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1233.
16. Fisher B., Brown A.M., Dimitrov N.V. et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 1483.
17. Foster R.S. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 1996. — Jan; 5 (1): P. 79–107.
18. Gail M.H., Costantino J.P., Bryant J. et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer // *J. Natl Cancer. Inst.* — 1999. — Vol. 91. — P. 1829.
19. Harris J.R., Halpin-Murphy P., McNeese M. et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 44. — P. 989.
20. Houghton J., Baum M., Rutqvist L. et al. The ZIPP trial of adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: an update at five years (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 93.
21. Kerlikowski K., Grady D., Barclay J. et al. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation // *JAMA.* — 1996. — Vol. 276. — P. 39–43.
22. Krag D.N., Julian T. Expert perspectives: update on NSABP B32, a randomized phase III trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection for clinically node-negative breast cancer // *Breast Dis. Year Book Q.* — 2002. — Vol. 13. — P. 113.
23. Lagios M.D., Westdahl P.R., Margolin F.R. et al. Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50. — P. 1309.
24. Manni A., Arafah B., Pearson O.H. Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy // *Cancer.* — 1980. — Vol. 46. — P. 2838.
25. Marcus J.N., Watson P., Page D.L. et al. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage // *Ibid.* — 1996. — Vol. 77. — P. 697.
26. Ovarian ablation for early breast cancer. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000.
27. Piccart M.J., Di Leo A., Beauduin M. et al. Phase iii trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 3103.

28. *Poole C.J., Earl H.M., Dunn J.A. et al.* NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 4.
29. *Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M. et al.* Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: Results of a prospective Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 1284.
30. *Recht A., Edge S.B., Solin L.J. et al.* Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology // *Ibid.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1539.
31. *Robert N.J., Wang M., Cella D. et al.* Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer < or =3 cm (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 5.
32. *Robertson J.F., Bates K., Pearson D. et al.* Comparison of two oestrogen receptor assays in the prediction of the clinical course of patients with advanced breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 65. — P. 727.
33. *Robson M., Gilewski T., Haas B. et al.* BRCA-associated breast cancer in young women // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 1642.
34. *Rutqvist L.E.* Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: A randomized trial by the Cancer Research Campaign (C.R.C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (G.I.V.I.O.) (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 18. — P. 67a.
35. *Smith R.A., Saslow D., Sawyer K.A. et al.* American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003 // *CA. Cancer J. Clin.* — 2003. — Vol. 53, N 3. — P. 141–169.
36. *Smith T.J., Davidson N.E., Schapira D.V. et al.* American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1080.
37. *Solin L.J., Kurtz J., Fourquet A. et al.* Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast // *Ibid.* — 1996. — Vol. 14. — P. 754.
38. *The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast.* — 1998.
39. *Thomas D.B., Gao D.L., Ray R.M. et al.* Randomized trial of breast self-examination in shanghai: final results // *J. Natl Cancer. Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1445.
40. *Urban J.* Radical excision of the chest wall for mammary cancer. // *Cancer.* — 1951. — Vol. 4, № 6. — P. 1263–1285.

41. *Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1227.
42. *Veronesi U., Salvadori B., Luini A. et al.* Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 211. — P. 250.
43. *Weinstein I.*, 1988.

Для индивидуального
использования,
© «ГЭОТАР-Медиа»

Для индивидуального
использования,
© «ГЭОТАР-Медиа»