

ГЛАВА XVIII

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профессор Седаков И.Е.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) практически во всех странах мира является основной онкологической патологией у женщин, старше 40 лет. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. новых случаев рака молочной железы.

По данным Американского Национального онкологического реестра (National Comprehensive Cancer Network-NCCN), в США ежегодно регистрируются около 130 600 новых случаев рака молочной железы и 45 000 летальных исходов от этого заболевания. РМЖ является наиболее распространенной формой злокачественных заболеваний у женщин в США, а как причина онкологической смертности – уступает только раку легких. В США каждая 8 женщина рискует заболеть РМЖ и каждая 28 женщина умирает от этого заболевания. В странах Европы с каждым годом регистрируются более 180 000 вновь заболевших РМЖ. Уровень заболеваемости в большинстве стран возрастает на 1-2% ежегодно. При этом из-за отсутствия национальных скрининговых программ в большинстве развитых стран показатели смертности остаются высокими и 80% женщин заболевших РМЖ впоследствии умирают от этого заболевания.

Заболеваемость

Структура заболеваемости злокачественными опухолями женского населения большинства развитых стран мира, в том числе и в Украине, за последние годы претерпела серьезные изменения. Лидирующее место среди гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы женщин занимает РМЖ, составляя в Украине 53,7 случаев на 100 000 населения. Мужчины болеют РМЖ значительно реже: 0,1-0,2 на 100 000 мужского населения.

Отмечается быстрый рост заболеваемости РМЖ во всех развитых странах. Так, в странах ЕС риск заболевания в 6-10 раз выше, чем в государствах Азии. Особенно высокие показатели заболеваемости (90,0-110,0 на 100 000 женщин) в США, Канаде, Франции, Израиле, Швейцарии, Австралии, Прибалтийских странах. РМЖ стал национальным несчастьем многих стран мира. Наиболее низкая заболеваемость, от 4,0 до 14,0 отмечается в Японии, среднеазиатских и африканских странах. В странах СНГ ежегодно регистрируются свыше 50 тысяч новых случаев рака молочной железы, а смертность от данной патологии занимает первое место.

В западной популяции заболеваемость РМЖ возрастает в постменопаузальном периоде, в то время как в азиатских странах РМЖ регистрируется у женщин до 50 лет, то есть в репродуктивном возрасте. Если женщины из стран с низким риском заболеваемости переселяются в западные страны, угроза возникновения РМЖ в постменопаузе существенно увеличивается, особенно в следующих поколениях. Это свидетельствует о том, что, кроме наследственных причин (гены BRCA-1 или BRCA-2), на заболеваемость РМЖ или рак других органов репродуктивной системы влияют факторы окружающей среды, в частности – особенности питания и образа жизни (возраст вступления в брак, число родов и т.д.).

**Показатели заболеваемости и смертности от РМЖ
в странах Европейского Союза**

Страна,	заболеваемость	и ранг	Смертность	и ранг
Австрия	59.0	10	22.2	7
Бельгия	79.2	2	26.7	5
Дания	73.2	3	26.9	3
Финляндия	64.7	9	17.2	13-14
Франция	58.2	11	19.7	10
Германия	65.6	8	21.8	8
Греция	40.6	15	15.0	15
Италия	53.7	12	20.6	9
Люксембург	72,0	5	27,3	2
Нидерланды	81,0	1	26,8	4
Португалия	49,9	13	18,2	11
Испания	46.2	14	17.2	13-14
Швеция	72.8	4	17.8	12
Англия	68.1	6	28.2	1
Европейский союз	60.9		21.8	

Анализ статистических показателей в Украине также свидетельствует о непрерывном росте заболеваемости РМЖ. Если в 1992 г. этот показатель составлял 48,8 случая на 100 тыс. женского населения, то уже в 2003 г. он равнялся 58,8. Аналогичная тенденция прослеживается и в показателях смертности от РМЖ. По данным национального канцер-регистра Украины в 2002 г. в структуре онкозаболеваемости женского населения РМЖ занял первое ранговое место и составил 18,8%. По сравнению с среднемировым уровнем заболеваемости РМЖ (37,8 на 100 тыс. женского населения), заболеваемость в Украине составляет 58,8 на 100 тыс.

женского населения. Смертность от злокачественных новообразований молочной железы в мире равна 17,9, а в Украине – 29,9 на 100 тыс. женского населения.

Особую актуальность проблема РМЖ приобрела в промышленно развитых регионах Украины. Многолетний опыт внедрения современных диагностических методов существенно не повлиял на количество пациенток с впервые выявленными запущенными формами заболевания: в 1993 году этот показатель равнялся 44,9%, а в 2003 году – 35,9%. Как и раньше, неудовлетворительно высокими остаются показатели одногодичной летальности (17-19%) и смертности – 30-36 на 100 тыс. женского населения в год. По показателям заболеваемости и смертности Украина приближается к уровню стран Европейского Союза (53,7 случаев на 100 000 женщин). Однако по удельному весу запущенных форм РМЖ Украина находится на одном из первых мест в мире (более 60% впервые обращающихся женщин имеют III-IV стадию заболевания) и основными причинами этого являются недостаточный социальный уровень населения и низкий уровень оказания специализированной медицинской помощи.

В США на протяжении последних нескольких лет заболеваемость РМЖ непрерывно возрастает, однако смертность остается на относительно постоянном уровне, что указывает на повышение эффективности лечения. Смертность от РМЖ снижалась среди белых женщин, но увеличивалась среди афроамериканок.

Возрастные показатели заболеваемости имеют свои особенности. Если общая заболеваемость злокачественными опухолями с возрастом увеличивается, достигая максимума до 70-80 лет, то при РМЖ пик заболеваемости приходится на 55 лет [Elhabbash M., Alwindi A.A., 2005]. Заболевание редко встречается в возрасте 20 – 30 лет, затем уровень заболеваемости возрастает и, в последующем, снижается после 70 лет в глубокой менопаузе.

Этиология и патогенез рака молочной железы

Возникновение РМЖ представляет собой многостадийный процесс, в котором есть фаза инициации (первичного изменения в преемственных структурах ядра клетки под влиянием химических, физических или биологических канцерогенных факторов) и фаза промоции (усиления), вызванная продолжающимся воздействием канцерогенов или промоторов канцерогенеза – веществ, которые сами по себе не могут вызывать возникновения опухоли, но оказывают усиливающее влияние на ее развитие. Относительно РМЖ такими промоторами наиболее часто являются стероидные гормоны – эстрогены, основными источником которых являются яичники в реп-

родуктивном возрасте и надпочечники или жировая ткань в постменопаузе (в результате превращения из андрогенов в эстрогены вследствие энзимной реакции ароматизации). Кроме того, эстрогены могут поступать в организм извне (с пищей или при лечении разных заболеваний), а также в контрацептивах или при проведении так называемой заместительной гормональной терапии.

Роль гормональных факторов в развитии РМЖ заключается в том, что молочная железа является гормонозависимым органом, который находится под постоянным влиянием эстрогенов. Влияние всех содействующих факторов можно схематично объяснить таким образом: гипоталамус продуцирует гормон, который стимулирует гипофиз вырабатывающий, в свою очередь, гонадотропин – гормон, который стимулирует деятельность яичников, вырабатывающих фолликулин, вызывающий пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах. Уровень фолликулина в крови контролируется гипоталамусом, порог возбуждения которого с возрастом повышается. Благодаря этому концентрация эстрогенов в крови постоянно увеличивается. В детском возрасте влияние эстрогенов выражается в поведении девочек, их пристрастиях, увлечениях. Когда концентрация гормонов достигает уровня полового созревания формируются молочные железы, появляются вторичные половые признаки, начинаются менструации. Проллиферативные процессы в молочных железах происходят не только в период их созревания, но и с каждым менструальным циклом и каждой беременностью (значение абортов). Порог возбуждения гипоталамуса продолжает повышаться, следствием чего является повышающийся с возрастом уровень эстрогенов в крови – у 35-летней женщины он уже в 3 раза выше, чем у 25-летней, а в 45 лет – в 6 раз выше. Влияние эстрогенов на молочные железы усиливается. Попадающий в организм женщины при половом акте богатый андрогенами эякулят, частично компенсирует концентрацию эстрогенов в крови (значение правильного применения контрацепции, сроков начала и интенсивности половой жизни).

Менструации прекращаются тогда, когда компенсаторные возможности яичников исчерпываются, после чего наступает их постепенная атрофия. Преимственный фактор объясняется врожденной способностью яичников к компенсации. Чем она выше, тем позднее наступает климакс и тем выше уровень эстрогенов в пременопаузальном периоде. Гормональное влияние на молочные железы (эндометрий) усиливается еще и тем, что яичники на грани их «мощности» вырабатывают неклассические фенолстероиды, которые действуют искаженно.

В настоящий момент установлены также некоторые генетические изменения при РМЖ:

- отмечена гиперэкспрессия факторов роста, представленных протоонкогенами SIS, HST-1, INT-2;

- изучение рецепторов факторов роста позволило определить амплификацию (увеличение копий гена) протоонкогенов ERB B1, ERB B2 (HER 2/new), генную мутацию RET и транслокацию PDGF-R.

- зарегистрированы изменения активации мессенджерных белков (RAS, ABL) и ядерных регуляторных протеинов (MYC, N-MYC, циклин D1, циклин E1).

Однако единой схемы канцерогенеза при РМЖ в настоящее время нет и исследования в этом направлении продолжаются.

Согласно современным представлениям средняя продолжительность доклинического этапа развития РМЖ составляет 8,4 года (6 – 10 лет), опухоль достигает размера в 1 кубический сантиметр (10 000 опухолевых клеток) после 30 удвоений опухолевой массы, еще через 10 удвоений массы, на протяжении клинического периода развития опухоли – наступает гибель организма.

Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска, которые увеличивают вероятность возникновения РМЖ.

К ним можно отнести следующие группы факторов.

Факторы связанные с состоянием репродуктивной функции женского организма:

- раннее начало менструаций (до 13 лет);
- раннее и позднее (после 55 лет) наступление менопаузы ;
- отсутствие половой жизни (Умберто Веронези по разрешению Папы Римского обследовал монахинь и обнаружил, что среди них заболеваемость РМЖ в 2-3 раза выше (1989 г);
- позднее начало половой жизни, поздняя первая беременность и роды (после 35 лет);
- небольшое число родов (менее трех);
- короткий (меньше года) период лактации (например, в Японии, Средней Азии, Африке женщины рожают много детей и кормят их грудью на протяжении 2-х лет; в США, Канаде, Прибалтике женщины, как правило, прибегают к искусственному вскармливанию чтобы сохранить форму груди);
- большое количество аборт (зависимость подтверждена и в экспериментальных исследованиях).

Эндокринные и метаболические факторы, связанные с сопутствующими или перенесенными заболеваниями:

- ожирение;
- сахарный диабет;
- гипертоническая болезнь;

- атеросклероз;
- заболевания печени;
- гипотиреоз;
- дисгормональные доброкачественные дисплазии молочных желез.

Генетические факторы, как следствие мутаций генов BRCA1 или BRCA2 (приблизительно у одной из 800 женщин выявляют ген BRCA1 на 17 хромосоме, реже выявляют ген BRCA2 на 13 хромосоме, он ассоциирован с ранним началом заболевания), наличие этих генов объясняет семейные случаи РМЖ, которые составляют до 1% от всех случаев этого заболевания:

- семейный (наследственный) рак молочной железы в молодом возрасте – РМЖ чаще возникает у женщин, близкие родственники которых болели РМЖ, раком эндометрия или яичников;
 - сочетание РМЖ и рака яичников в семье;
 - наследственные синдромы : РМЖ + опухоль мозга; РМЖ+ саркома, РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз; SBLA – синдром + РМЖ+ саркома + лейкоз + рак коры надпочечника;
 - наследственные дерматозы: болезнь Cowden – трихилема кожи + рак щитовидной железы, полипоз и рак толстой кишки + РМЖ; болезнь Bloom – аутосомный дерматоз + РМЖ.

Экзогенные факторы:

- продолжительная гормональная заместительная терапия, длительный прием гормональных контрацептивов;
- проведенное ранее с терапевтическими целями облучение;
- курение ;
- высококалорийная пища с избытком животных жиров;
- воздействие химических канцерогенов;
- неадекватное применение некоторых лекарственных препаратов.

Риск заболеть раком молочной железы наиболее высок в перименопаузальном периоде. Пьер Денуа, изучая кинетику роста РМЖ, сделал вывод, что доклинический период роста опухоли длится около 10 лет, следовательно, если пик заболеваемости по обращаемости больных приходится на 55-летний возраст, то, фактически, наиболее часто рак молочной железы возникает у женщин в возрасте около 45 лет.

Предраковыми (предшествующими) заболеваниями молочной железы (согласно классификации TNM) принято считать следующие:

- фиброаденома молочной железы;
- локализованная или узловая мастопатия;
- без пролиферации;

- с пролиферацией;
- с пролиферацией и атипией;
- диффузная мастопатия;
- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная диффузная фиброзно-кистозная мастопатия;
- склерозирующий аденоз;
- эктазия крупных протоков с перидуктальным маститом;
- внутрипротоковая папиллома.

По современным онкологическим канонам все узловые образования молочных желез подлежат удалению. Частота малигнизации предраковых заболеваний различна: так фиброаденомы, по данным различных авторов, малигнизируются в 3 до 11% случаев, но нередко достигают больших размеров без признаков атипии. Узловая и диффузная мастопатии, по некоторым данным, озлокачиваются гораздо более часто (до 32%), вследствие чего требует системного лечения после уточнения гормонального статуса женщины. Нередко клиницисты сталкиваются с малигнизацией внутрипротоковых папиллом, которые, по мнению ряда авторов, являются промежуточным этапом в развитии внутрипротоковой карциномы.

Хирургическая анатомия молочных желез

Молочные железы как часть репродуктивной системы женщины – сложный в анатомическом и функциональном отношении орган, претерпевающий выраженные циклические изменения. В процессе маммогенеза в нем происходит сложная перестройка структуры, достигающая своего расцвета в период беременности и лактации.

По эмбриогенезу молочная железа тесно связана с потовыми железами. Анатомически молочные железы представляют сложный альвеоларно-трубчатый орган, состоящий из 15-24 долей. Каждая доля имеет конусовидную форму с вершиной у соска, окружена рыхлой соединительной тканью и небольшим количеством жировой клетчатки, частично проникающей между долями.

Все выводные протоки одной железистой доли соединяются в млечный ход, который оканчивается на вершуске соска. Количество протоков может быть от 12 до 20. В молочной железе существует два вида соединительной ткани – опорная и ложевая или мантильная. Опорная ткань входит в систему поддерживающей связки Купера и расположена, в основном, меж-

ду долями и дольками. Внутридольковые перегородки продолжают кпереди за пределы фасциального футляра к глубоким слоям кожи в виде связок Купера. Ложевая ткань распределена между ацинусами.

Кровоснабжение молочной железы осуществляется в основном из трех источников: внутренней грудной артерии (ветвь подключичной артерии), боковой грудной артерии (ветвь подключичной артерии и межреберных (от 3 до 7). Венозный отток осуществляется через межреберные и внутренние грудные вены.

Морфофункциональной единицей молочной железы являются альвеолы, величина которых изменяется в зависимости от гормональной фазы. Их стенки выстланы одним слоем железистых клеток – лактоцитов. Альвеолы, сужаясь, переходят в тонкий проток. 150-200 альвеол объединены в дольки с общим протоком более крупного диаметра. Дольки, в свою очередь, объединены в доли с более широкими протоками. Сократительный аппарат молочной железы представлен клетками миотелия и гладкой мускулатуры, которые являются важным звеном нейро-гормональной регуляции в период лактации.

Знание путей оттока лимфы от молочной железы позволяет определять направление процесса лимфогенного метастазирования. **Регионарными** для молочной железы являются следующие группы лимфатических узлов:

1. **Подмышечные** (гомолатеральные), межпекторальные узлы (Роттера) и лимфоузлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые подразделяются на следующие уровни:

- уровень I (нижняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные латерально от внешнего края малой грудной мышцы.

- уровень II (средняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные между внешним и внутренним краями малой грудной мышцы, и межпекторальные лимфоузлы (Роттера).

- уровень III (верхушечная часть подмышечной ямки): апикальные лимфоузлы и узлы, расположенные медиально от внутреннего края малой грудной мышцы, включительно с подключичными.

2. **Подключичные** (гомолатеральные) лимфоузлы.

3. **Внутримаммарные** (гомолатеральные) лимфоузлы: лимфоузлы в межреберных областях по краю грудины в эндоторакальной фасции.

4. **Надключичные** (гомолатеральные) лимфоузлы.

Состояние подмышечных лимфатических узлов является наиболее важным прогностическим фактором у больных РМЖ.

Различают следующие пути лимфооттока от молочной железы:

- подключичный;
- межреберный;

- медиастинальный – от внутренних квадрантов молочной железы лимфоотток происходит в парастернальные лимфатические узлы;
- внутрикожный и подкожный пути оттока лимфы в направлении лимфоузлов противоположной стороны;
- подкожную и субфасциальную сеть лимфатических узлов в эпигастральной области;
- внутрикожный путь по ходу внутренних и наружных ветвей верхних и нижних эпигастральных сосудов в направлении забрюшинных лимфоузлов, брюшины и яичников.

Гистологическая классификация рака молочной железы

По гистологической структуре рак молочной железы – это железистый рак в разных его вариантах: аденокарцинома, солидный (медулярный) рак, скирр и прочие.

Пролиферативные аномалии клеток молочной железы обнаруживаются в эпителии ее долей и протоков. Как в эпителии долей, так и в эпителии протоков может наблюдаться целый ряд аномалий пролиферации, а именно: **гиперплазия, атипическая гиперплазия, карцинома *in situ* и инвазивная карцинома**. Приблизительно 85% – 90% инвазивных карцином происходят из эпителия протоков. Инвазивные карциномы эпителия протоков включают необычные варианты РМЖ (коллоидный или муцинозный, адено-кистозный, тубулярный и медулярный), которые имеют более благоприятный ход.

Гипоплазия грудной железы может быть следствием ряда генетических синдромов или возникает вторично под влиянием ятрогенных факторов. Инцидентность этого недостатка развития и его связь с карциномой молочной железы на сегодняшний день неизвестны. A.V.Bassarova et al. (2002) впервые в англоязычной литературе приводят наблюдение развития инвазивной дольковой карциномы, которая возникла в гипопластической молочной железе у 66-летней пациентки.

В настоящее время на практике используется гистологическая классификация РМЖ Международного противоракового союза (2002г., 6-е издание), которая включает (рис.1-18).

Неинвазивный рак (*ca in situ*):

- внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак ***in situ***;
- дольчатый (лобулярный) рак ***in situ***.

Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома):

- протоковый;
- дольчатый;

- слизистый (муцинозный);
- медулярный (мозговидный);
- тубулярный;
- апокриновый;
- другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретенноклеточный, псевдосаркоматозный и др.).

Особые анатомо-клинические формы:

- рак Педжета (опухоль соска и ареолы);
- воспалительный рак.

Наиболее часто встречается инвазивный протоковый рак (50-70%), реже дольчатый (20%). Протоковый рак характеризуется более частым распространением по молочным ходам, а дольчатый – первичной множественностью и двусторонностью.

Гистологическая классификация рака молочной железы по степени дифференцировки первичной опухоли, или **G-гистопатологическая классификация** предусматривает следующие ее градации.

- G_x – степень дифференцирования не может быть оценена;
- G_1 – высокая степень дифференцировки;
- G_2 – средняя степень дифференцировки;
- G_3 – низкая степень дифференцировки;
- G_4 – недифференцированная карцинома.

По наличию эстрогенных рецепторов РМЖ разделяют:

1. **Эстроген (ER) – позитивные опухоли**, которые чаще встречаются в постменопаузе. Около 60-70% первичных раков молочной железы характеризует наличие ER.

2. **Эстроген (ER) -негативные** опухоли чаще встречаются у больных в пременопаузе. **У одной трети больных с ER – негативными первичными опухолями в последующем наблюдается развитие рецидивных ER -позитивных опухолей.**

Клинико-морфологические формы рака молочной железы

Клинические проявления РМЖ разнообразны и во многом зависят от формы роста опухоли. По форме роста различают **узловой рак и диффузный**. Кроме того, выделяют **рак Педжета**.

Узловая форма встречается чаще всего. В молочной железе пальпаторно определяется узел плотной консистенции, без четких границ, безболезненный, обнаруживается, как правило, случайно, вначале смещается вместе с молочной железой, при прорастании собственной фасции и мышц

становится фиксированным. По мере подрастания опухоли к коже появляются кожные симптомы (симптом складчатости, площадки, умбиликации, ракетки, лимонной корки, втяжение соска). Прорастание кожи приводит к деформации молочной железы и последующему изъязвлению. При узловой форме макроскопически удаленная опухоль сравнительно небольших размеров, с более или менее четкими границами, в виде солитарного узла плотной консистенции. При разрезе этого узла под скальпелем ощущается хруст. Опухоль имеет желтовато-серую окраску с серыми или желтыми зернышками включений. Гистологически узловые формы опухоли наиболее часто представляют собой скirrosные раки, реже – аденокарциномы. В некоторых случаях узловые формы являются сравнительно мягкими образованиями, иногда на разрезе похожими на кисту, наполненную коллоидом или слизью (коллоидный или слизистый рак). Стенки такой кисты бугристые, с большим количеством некротических, грязных на цвет тканей. Внешние контуры также бугристые, без четких границ.

Диффузный рак молочной железы имеет разные клинические формы: инфильтративно-отечную, маститоподобную, эризипелоидную (рожисто-подобную), панцирную, лимфангоитическую. Диффузные формы рака протекают быстро, злокачественно, прогностически неблагоприятно. При **диффузных формах** РМЖ опухоль не имеет четких границ, поражает большую часть ткани молочной железы в виде желтовато-серых тяжей. Опухолевые инфильтраты прорастают в кожу, мышцы, жировую клетчатку. Консистенция опухолей различная и зависит от гистологической структуры.

Гистологически среди диффузных опухолей молочной железы различают аденокарциномы, солидные, слизистые, коллоидные и атипические формы. Чаще встречаются аденокарциномы, наиболее зрелые, которые напоминают железистые разрастания молочной железы, но состоят из атипических клеток. Слизистые раки, также, по сути представляют собой аденокарциномы, но отличаются тем, что атипичные опухолевые клетки вырабатывают большое количество слизи или коллоида.

К атипичным формам РМЖ относятся плоскоклеточные раки, низкодифференцированные, веретенноклеточные и прочие.

Рак Педжета – плоскоклеточный рак соска молочной железы, который имеет своеобразную клиническую картину, напоминая экзему соска. Протекает он менее злокачественно, чем железистые раки, но в конечном итоге врастает в ткань железы вдоль протоков и дает лимфогенные метастазы.

Факторы прогноза течения РМЖ

Течение заболевания, метастазирование, чувствительность опухоли к гормональной и химиотерапии определяются различными биологически-

ми особенностями организма и опухоли. В настоящее время учитываются несколько групп факторов прогноза: скорость роста опухоли, склонность к метастазированию и особенности метастазирования, гормоночувствительность, химиорезистентность и т.д.

Наиболее важными из установленных в настоящее время являются следующие **факторы прогноза:**

- размеры опухоли;
- наличие регионарных лимфогенных метастазов;
- степень злокачественности опухоли – G;
- гормональный статус опухоли (наличие или отсутствие ER – рецепторов);
- маркеры синтеза ДНК: индекс метки, фракция S-фазы, активность тимидинкиназы, плоидность ДНК, Ki – 67;
- рецепторы факторов и регуляторов роста: эпидермального фактора роста (EGF-R), инсулинподобного фактора роста (IGF-R), HER2/neu, рецепторы соматостатина;
- гены опухолевой супрессии: p53, Nm23;
- изучаемые факторы: hsp27, pS2, трансформирующий фактор роста TGF- α , NRCR11, активаторы плазминогена и т.д..

Факторы прогноза эффективности лечения, к которым можно отнести:

- рецепторы стероидных гормонов – ER (их наличие характеризует чувствительность опухоли к гормональной терапии и чаще соответствует высокой степени дифференцировки);
- эпидермальные факторы роста (их наличие свидетельствует о резистентности к гормонотерапии и неблагоприятном прогнозе);
- онкоген HER2/neu, экспрессия которого выявляется у 15-30% больных РМЖ., сверхэкспрессия этого белка является также и предсказательным фактором – положительная реакция сочетается с резистентностью опухоли к химиотерапии, в том числе и к тамоксифену. Герцептин, представляющий собой гомогенизированные антитела к белку (p185) кодируемому рассматриваемым онкогеном, предназначен для лечения метастатического РМЖ, экспрессирующего этот белок

Факторы прогноза процесса метастазирования:

- наличие микрометастазов в регионарных лимфоузлах (прогноз ухудшается в зависимости от количества пораженных лимфоузлов);
- морфологические факторы благоприятного прогноза: высокая степень дифференцировки, отсутствие регионарных метастазов, лимфоидная инфильтрация опухоли, гистиоцитоз синусов лимфоузлов;
- анеуплоидность опухоли (худший прогноз при высоком индексе ДНК и количестве клеток в S- фазе более 7-14%).

Факторы прогноза прогрессирования опухоли и локализации метастазов:

- плазмин, uPA- урокиназный активатор плазминогена (снижают уровень внеклеточных матричных гликопротеидов, оказывают влияние на местное распространение опухоли и ее метастазирование);
- фактор проницаемости сосудов (определяет химио-гормонорезистентность опухоли);
- иммуноморфологические маркеры метастатического поражения лимфатических узлов (CAM5.2, ИКО-25, HEA-125).

Классификация TNM

Основная цель Международной классификации первичного рака молочной железы состоит в определении степени распространенности опухолевого процесса с учетом локализации, степени привлечения регионарного лимфатического аппарата и отдаленных органов и тканей. Точное знание стадии опухолевого процесса позволяет адекватно и наиболее эффективно выработать план лечебных мероприятий, оценить результаты лечения и определить индивидуальный прогноз. Последняя редакция классификации (6-е издание, 2002 г.) одобрена всеми национальными Комитетами TNM.

Согласно требованиям *TNM* стадия рака молочной железы устанавливается после первичного обследования больной, а затем уточняется после операции (*pTNM*). Классификация относится только к злокачественным опухолям.

В случае наличия первично-множественных синхронных опухолей в одной молочной железе для классификации должна быть взята опухоль с наиболее высокой категорией Т. Синхронные двусторонние опухоли молочных желез должны классифицироваться независимо одна от другой, чтобы дать возможность распределения случаев по гистологическим типам.

Для оценки категорий *T*, *N* и *M* должны использоваться следующие методы:

Категория Т – физикальное исследование и визуализация, например маммография.

Категория N – физикальное исследование и визуализация.

Категория М – физикальное исследование и визуализация.

Согласно международной классификации болезней (МКБ-10) для определения топографии опухоли выделены следующие *анатомические области молочной железы*:

- сосок (С 50.0);
- центральная часть (С 50.1);
- верхне-внутренний квадрант (С 50.2);

- ниже – внутренний квадрант (С 50.3);
- выше – наружный квадрант (С 50.4);
- ниже – наружный квадрант (С 50.5);
- подмышечный хвост (С 50.6).

Основные характеристики первичной опухоли (Т)

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T_0 – опухоль в молочной железе не определяется.

T_{is} – преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*).

T_{is} (DCIS) – протоковая карцинома in situ.

T_{is} (LCIS) – дольковая карцинома in situ.

T_{is} (Paget) – болезнь Педжета (соска) без опухоли (болезнь Педжета с наличием опухоли классифицируется соответственно размеру опухоли)

T_1 – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении.

T_{1mic} – микроинвазия до 0,1 см в наибольшем измерении (микроинвазией считают распространение раковых клеток за пределы базальной мембраны с очагами меньше 0,1 см. Если очаги микроинвазии множественные, классифицируется наибольший по размеру очаг (нельзя подытоживать размеры микроочагов)). Наличие множественных очагов микроинвазии следует отмечать дополнительно.

T_{1a} – опухоль более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении.

T_{1b} – опухоль более 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении.

T_{1c} – опухоль более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении.

T_2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении.

T_3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

T_4 – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу (грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не грудную мышцу).

T_{4a} – распространение на грудную стенку.

T_{4b} – отечность (включая «лимонную кожуру») или язва кожи молочной железы, или сателлиты в коже той же молочной железы.

T_{4c} – признаки, перечисленные в 4a и 4b, в общем.

T_{4d} – воспалительная форма рака молочной железы.

Воспалительная карцинома молочной железы характеризуется диффузной бурой индурацией кожи с рожистоподобным краем, обычно без подлежащей опухоли. Если биопсия кожи указывает на отсутствие вовлечения ее в процесс и нет локализованного, с определенными размерами, первичного рака – категория Т является rT_x при патогистологическом стадировании воспалительной карциномы (T_{4d}). Кожа, покрытая ямочками, вовлечение соска или другие изменения кожи, за исключением тех, которые бывают при

T_{4b} и T_{4d} , могут оцениваться как T_1 , T_2 или T_3 , не влияя при этом на классификацию.

Характеристика метастазов в регионарные лимфатические узлы (N)

N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N_0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N_1 – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (и) на стороне поражения.

N_2 – метастаз(ы) в фиксированном подмышечном лимфатическом узле(ах) или в клинически доказанном гомолатеральном внутримаммарном лимфоузле(ах) при отсутствии клинически доказанных метастазов в подмышечных лимфоузлах.

N_{2a} – метастаз(ы) в подмышечном лимфатическом узле(ах), спаянными друг с другом или с другими структурами.

N_{2b} – метастаз(ы) только в клинически доказанном внутримаммарном гомолатеральном лимфоузле(ах) при отсутствии клинически выявленного метастаза в подмышечном лимфоузле(ах).

N_3 – метастаз(ы) в гомолатеральном подключичном лимфатическом узле(ах) с поражением подмышечных лимфоузлов или без них; или в клинически выявленном гомолатеральном внутримаммарном лимфоузле(ах) при наличии клинически доказанных метастазов в подмышечных лимфоузлах; или метастаз(ы) в гомолатеральном надключичном лимфоузле(ах) с поражением подмышечных или внутримаммарных лимфоузлов или без них.

N_{3a} – метастаз(ы) в подключичном гомолатеральном лимфоузле(ах).

N_{3b} – метастаз(ы) во внутримаммарных и подмышечных гомолатеральных лимфоузлах.

N_{3c} – метастаз(ы) в надключичном гомолатеральном лимфоузле(ах)

Метастазы в любых других лимфоузлах определяются как отдаленные метастазы (M_1), включая шейные или контрлатеральные внутримаммарные лимфоузлы.

Примечание. «Клинически доказанные» означает выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии).

Характеристика отдаленных метастазов (M).

M_x – данных для подтверждения наличия отдаленных метастазов недостаточно.

M_0 – признаков отдаленных метастазов нет.

M_1 – обнаруживаются отдаленные метастазы.

Категории M_1 и pM_1 могут быть уточнены в соответствии со следующими условными пометками:

Легкие PUL Костный мозг MAR

Кости OSS Плевра PLE

Печень HEP Брюшина PER

Мозг BRA Надпочечники ADR

Лимфоузлы LYM Кожа SKI

Другие OTN

Уточненная после операции патогистологическая классификация (pTNM)

Для патогистологической классификации необходимо исследование первичной карциномы (pT – первичная опухоль) по краям резекции опухолевая ткань должна отсутствовать. Случай можно классифицировать как pT, если по краю есть только микроскопическая опухоль. Категории pT отвечают категориям T.

Примечание. При классификации pT размер опухоли – это величина инвазивного компонента. Если есть большой компонент in situ (например 4см) и маленький инвазивный компонент (например 0,5см), опухоль классифицируется как pT_{1a} .

Патогистологическая характеристика метастазов в регионарные лимфатические узлы (pN)

Для гистопатологической классификации необходимо исследование одного или более сторожевых лимфоузлов. Если классификация основывается только на биопсии сторожевого лимфоузла без последующей диссекции подмышечных лимфоузлов, то ее следует обозначать как (sn) (sentinel node – сторожевой узел), например: pN_1 (sn).

pN_{1mi} – микрометастаз (более 0,2мм, но не более 2мм в наибольшем измерении).

pN_1 – метастазы в 1-3 гомолатеральных подмышечных лимфоузлах(е) и/или в гомолатеральных внутримаммарных узлах с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не определяемыми.

pN_{1a} – метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах(ы), среди них, по крайней мере один, больше 2 мм в наибольшем измерении.

pN_{1b} – внутримаммарные лимфоузлы с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не определяемыми.

pN_{1c} – метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах и внутримаммарных лимфоузлах с микроскопическими метастазами, выявленными в результате диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не определяемыми.

pN_2 – метастазы в 4-9 гомолатеральных подмышечных лимфоузлах или в клинически явных гомолатеральных внутримаммарных лимфоузлах при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах (срок «клинически не явные» означает не выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии); «клинически явные» означает выявленные в результате клинического исследования или применения средств визуализации (за исключением лимфосцинтиграфии), или макроскопически визуальные.

pN_{2a} – метастазы в 4-9 подмышечных лимфоузлах, среди них, по крайней мере один, размером более 2 мм.

pN_{2b} – метастазы в клинически явном внутримаммарном лимфоузле(ах) при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах.

pN_3 – метастазы в 10 или более гомолатеральных подмышечных лимфоузлах; или в гомолатеральных подключичных лимфоузлах; или в клинически явных гомолатеральных внутримаммарных лимфоузлах при наличии одного или более пораженных подмышечных лимфоузлов; или в более чем 3 подмышечных лимфоузлах с клинически не определяемыми микроскопическими метастазами в внутримаммарных лимфоузлах; или в гомолатеральных надключичных лимфоузлах.

pN_{3a} – метастазы в 10 или более подмышечных лимфоузлах (по крайней мере, один из них более 2 мм) или метастазы в подключичных лимфоузлах.

pN_{3b} – метастазы в клинически явном внутримаммарном лимфоузле(ах) при наличии пораженного подмышечного лимфоузла(ов); или метастазы в более чем 3 подмышечных лимфоузлах и во внутримаммарных лимфоузлах с микроскопическим метастазом, выявленном при диссекции сторожевого лимфоузла, но клинически не явным.

pN_{3c} – метастазы в надключичном гомолатеральном лимфоузле(ах).

pM – отдаленные метастазы (Категории pM отвечают категориям M).

Метастазирование рака молочной железы

Рак молочной железы склонен к раннему метастазированию, на момент установления диагноза около 30% больных имеют клинически определяемые отдаленные метастазы. Экспериментальные исследования (B.Fisher) показали, что лимфогенная и гематогенная диссеминация опухоли развиваются практически одновременно. В связи с этим *наличие метастазов в*

регионарных лимфатических узлах предложено оценивать к качестве маркера гематогенной диссеминации, свидетельствующего о том, что заболевание приобрело системный характер и, следовательно, требует системного лечения.

Основной путь лимфогенного метастазирования РМЖ – подмышечно-подлопаточно-подключичный. Однако, метастазы могут поражать подключичные лимфоузлы, минуя подмышечные. Центральные раки и опухоли которые располагаются во внутренних квадрантах, поражают также парастеральные лимфоузлы, расположенные по ходу внутренней грудной артерии – **парастеральный путь**. Дальнейшее распространение опухоли ведет к поражению надключичных, шейных лимфоузлов и лимфоузлов средостения – **медиастиальный путь**. Существуют более редкие пути метастазирования: **интрапекторальный** (огибает наружный край большой грудной мышцы и впадает в межмышечные лимфоузлы Роттера и далее в подключичные лимфоузлы), **транспекторальный** (проходит через ткань обеих грудных мышц сразу в подключичные лимфоузлы), **медиальный или перекрестный** (в подмышечные лимфоузлы противоположной стороны), **эпигастральный или путь Герота** (в направлении эпигастральной области, далее в сеть предбрюшинной клетчатки и в ворота печени).

Гематогенные метастазы наиболее часто поражают легкие и кости, реже печень, яичники, кожу, головной мозг и прочие органы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁ *	N ₀	M ₀
Стадия IIА	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ *	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIВ	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIА	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ *	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIВ	T ₀	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIC	любая Т	N ₃	M ₀
Стадия IV	любая Т	любая N	M ₁

Примечание. *T₁ включает T₁mic (микроинвазия 0,1см или менее в наибольшем измерении).

Классификация опухоли после лечения, или R-классификация

Отсутствие или наличие остаточной опухоли после лечения обозначается символом R. Определение R классификации:

R_x – наличие остаточной опухоли не может быть установлено.

R_0 – остаточная опухоль отсутствует.

R_1 – микроскопическая остаточная опухоль.

R_2 – макроскопическая остаточная опухоль.

Клиническая картина рака молочной железы

Основными клиническими проявлениями раннего РМЖ следует считать наличие пальпируемого уплотнения в ткани молочной железы, выделения из соска, появление болезненности в одной из желез во время менструации и дискомфорт при физических упражнениях. По данным Американской ассоциации маммологов в 96% случаев также отмечаются нарушения менструального цикла.

В ранних стадиях грамотно проведенное клиническое обследование: учет анамнестических данных, осмотр молочных желез, тщательно и правильно проведенная пальпация – не менее эффективны, чем другие, весьма дорогостоящие методы исследования. На основании клиники заболевания удастся поставить правильный диагноз 83,6% больных. Тот факт, что многие женщины не имеющие отношения к медицине, сами обнаруживают у себя небольшие опухоли, указывает на то, что это еще более доступно для врача, владеющего методикой пальпации молочной железы.

Таким образом, клиническая диагностика РМЖ довольно эффективна. Следует лишь умело использовать ее как наиболее экономичный, массовый и легко осуществляемый метод выявления этого тяжелого заболевания.

Клиническая диагностика РМЖ базируется на оценке жалоб и анамнестических сведений, данных осмотра и пальпации молочной железы и регионарных лимфатических узлов.

При изучении анамнеза необходимо выяснить: сроки появления первых признаков заболевания и темп их развития, были ли операции на молочной железе, семейное положение, сексуальную функцию, возраст при первой беременности и первых родах, возраст появления менструальной функции, сроки ее окончания, возраст при последней беременности, число беременностей и абортов, наличие гинекологических заболеваний, указание на травмы молочной железы в анамнезе, перенесенные послеродовые маститы.

Путем осмотра определяют симметричность и форму молочных желез, уровень стояния сосков и состояние кожных покровов (следует помнить, что у многих женщин в норме молочные железы асимметричны по разме-

рам – у правшей правая железа несколько больше, у левшей – левая). Даже при небольшой опухоли (до 2 см) над ней можно обнаружить специфический для опухолевого процесса симптом морщинистости кожи. Иногда даже при незначительных уплотнениях центральной локализации можно заметить втяжение соска, отклонение его в сторону, сужение ареолярного поля. Для РМЖ характерны отсутствие четких границ при пальпации, постепенный переход в окружающие ткани, хрящевая плотность, нарастающая от периферии к центру. В более редких случаях, при коллоидном раке или цистокарциноме консистенция опухоли мягковатая, тугоэластичная.

Пальпация всегда должна начинаться со здоровой стороны. Принято начинать пальпацию одной рукой (при этом существует несколько вариантов последовательности пальпации), затем переходя к бимануальной пальпации. Исследование производят в положении стоя и лежа. После исследования непосредственно молочных желез приступают к пальпации регионарных лимфатических узлов с последующим обязательным исследованием всех групп периферических лимфоузлов, доступных пальпации.

При больших раковых опухолях диагностика облегчается, так как появляется ряд новых признаков:

1. **Симптом умбиликации** или симптом площадки (при поднимании МЖ над опухолью появляется втяжение кожи округлой или овальной формы).

2. **Симптом Прибрама** (при потягивании за сосок опухоль смещается за ним).

3. **Симптом Кенига** (при прижатии ладонью плашмя молочной железы злокачественная опухоль не исчезает).

4. **Симптом Краузе** (утолщение кожи ареолы вследствие поражения опухолевыми клетками лимфатического сплетения подареолярной зоны).

5. **Симптом Пайра** (при захватывании кожи над опухолью двумя пальцами справа и слева образуется не продольная, а поперечная складчатость).

6. **Ретракция и деформация соска.**

7. **Симптом Форже** (стояние соска с пораженной стороны выше горизонтальной линии, проведенной через здоровый сосок).

8. **Симптом Ри** (при отведении руки на пораженной стороне до прямого угла опухоль остается неподвижной). Признак фиксации опухоли молочной железы к грудной клетке.

Различают следующие основные клинические формы рака молочной железы: узловой рак, диффузный рак (инфильтративно-отечный, маститоподобный, рожистоподобный) и рак Педжета).

При **узловом раке** пальпаторно определяется довольно четко очерченное, округлое, плотное новообразование с мелко- и крупнобугристой поверхностью, ограниченно подвижное по отношению к ткани железы в свя-

зи с инфильтрацией окружающих тканей. В случае центрального расположения опухоли при малых размерах ее отмечается отклонение соска в сторону или его фиксация. При более распространенном процессе в результате прорастания крупных выводных протоков развивается симптом втяжения соска.

К диффузным ракам молочной железы относят первичную и вторичную отечно-инфильтративные формы. При **первичном отечно-инфильтративном раке** молочная железа увеличена, кожа ее пастозна и отечна, выражены гиперемия и симптом апельсиновой корки. Пальпируется инфильтрат без четких контуров, занимающий большую часть железы, на его фоне выявить опухолевый узел в ткани железы трудно. Отек обусловлен блокадой лимфатических путей самой железы метастатическими эмболами или их сдавлением опухолевым инфильтратом. К этой форме относят: панцирный рак, эризипеловидную (рожистоподобную) форму, маститоподобную форму.

При **вторичном отечно-инфильтративном раке** в молочной железе четко определяется опухолевый узел, но также присутствует и вторичный лимфостаз, обусловленный метастазами в регионарных лимфоузлах.

Рак Педжета – опухоль соска, отличается рядом признаков: начало заболевания внешне напоминает экзему соска; заболевание протекает достаточно благоприятно; опухоль отличается мультицентрическим ростом, поэтому органосохраняющие операции при ней не применяются; опухоль сравнима по гормональной чувствительности с внутрипротоковой карциномой.

Диагностика рака молочной железы

Выбор правильного лечения рака молочной железы возможен только при установлении верного диагноза и точной оценке степени распространенности опухолевого процесса. В настоящее время доказана высокая эффективность таких исследований, как маммография, крупнокадровая флюоромаммография, цитологическое исследование, ультразвуковая радиоизотопная диагностика, радиоизотопная лимфосцинтиграфия, чрезгрудинная флебография, определение рецепторов, определение уровня стероидных гормонов и маркеров опухолевого роста и т.д.

Рак молочной железы относится к визуальным локализациям, но его диагностика в ряде случаев бывает достаточно сложной, особенно это касается минимальных форм рака.

Несмотря на существенные достижения в области инструментальной диагностики РМЖ основным методом выявления ранних форм заболевания остается **пальпация**, при этом важная роль отводится **самопальпации**, как самому простому, доступному и эффективному методу диагностики РМЖ. В связи с этим в обязанности специалистов – маммологов должна входить и разъясни-

тельная работа по правилам, технике проведения и кратности самопальпации. У молодых менструирующих женщин оптимальным временем для пальпации молочных желез является период с 7 по 10 дни менструального цикла. При пальпации определяются: локализация опухоли, ее размеры, форма, наличие связи с окружающими тканями, состояние регионарных лимфатических узлов.

Маммография является одним из ведущих методов первичной диагностики РМЖ, позволяя диагностировать опухоли размерами 5-10 мм. Достоверность метода составляет 75 – 95%, его применение при клинической диагностике РМЖ позволяет выявить опухоли 1 стадии в 50 – 70% случаев. При непальпируемых опухолях маммография позволяет выявить заболевание в 18 – 33% случаев. Несмотря на высокую эффективность, метод имеет ряд недостатков: невозможность дифференциальной диагностики кисты и солидного образования, лучевая нагрузка на пациентку повышающая риск возникновения опухоли в будущем, трудность выявления опухоли на фоне мастопатии или при исследовании желез у молодых женщин с плотным железистым фоном, у которых железистый треугольник перекрывает тень опухоли, не всегда возможно получить изображение очагов в аксиллярной области. Поэтому маммографию рекомендуется применять у молодых женщин только при высокой вероятности наличия злокачественной опухоли.

Ультразвуковой метод исследования (УЗИ) молочной железы

Описанные недостатки рентгенологического метода побуждали внедрять в практику новые, безвредные и информативные диагностические методы, к которым относится ультразвуковое сканирование молочной железы, которое впервые выполнили Wild и Reid в 1952 году. Ультразвуковой скрининг показан для выявления доброкачественных образований, диаметром более 1 см. При этом УЗИ принадлежит решающая роль в диагностике кист, где точность метода достигает 98 – 100%. Относительными недостатками УЗИ являются: невозможность определить наличие кальцинатов, сложность исследования при большом количестве жировой ткани, низкая информативность метода при размерах патологического образования менее 1 см в диаметре.

Безвредность УЗИ делает возможность контролировать размер опухоли и лимфатических узлов после проводимого лечения. По литературным данным точность ультразвуковой диагностики в выявлении рака молочной железы не превышает 87%.

Ультразвуковая томография на сегодняшний день является главным неинвазивным методом изображения жидкостьсодержащих объемных образований. Чувствительность метода по сводным данным составляет 94 – 100%. Минимальные размеры кисты, выявляемые при УЗИ – 2 мм.

В случаях, когда УЗИ и маммография дополняют друг друга, точность диагностики достигает 98%.

Термография молочных желез широко применяется в клинической практике для дифференциальной диагностики в сложных случаях, однако ее диагностическая ценность в плане выявления РМЖ невелика.

Пункционная(аспирационная) биопсия играет определяющую роль в диагностике образований молочной железы, при непальпируемых образованиях пункция производится под контролем УЗИ или маммографа, с последующим цитологическим исследованием полученного материала. При пункционной биопсии возможна также маркировка непальпируемых опухолей с помощью так называемых «якорей», позволяющих во время операции четко идентифицировать зону, подлежащую удалению.

Трепан-биопсия позволяет получить столбик ткани доступный гистологическому исследованию, определить рецепторный статус опухоли и изучить тканевые маркеры, в процессе неоадьювантного или паллиативного лечения трепан-биопсия позволяет изучить лечебный патоморфоз опухоли. Разработаны многочисленные устройства для трепан-биопсии, в том числе с вакуумным приводом, позволяющие при минимальной травме окружающих тканей получать максимальное количество материала. Из осложнений метода следует отметить нечастые кровотечения и гематомы, как правило, не требующие срочного оперативного вмешательства. Для минимизации осложнений исследование лучше производить под контролем УЗИ или маммографа.

Цитологическое исследование отделяемого из сосков выполняется при наличии патологических выделений, при отсутствии верификации диагноза принято исследование повторять троекратно. Цитологическое исследование отделяемого из сосков в ряде случаев позволяет установить диагноз при ранних формах протоковых карцином, когда другими доступными методами визуализировать опухоль не представляется возможным. Некоторыми авторами предложен метод **дуктального лаважа** с последующим цитологическим исследованием отделяемого, однако в силу трудоемкости и дороговизны метода, последний является скорее методом уточнения доступным в крупных маммологических центрах, нежели методом скрининга. Ценным диагностическим исследованием является **дуктография**, позволяющая выявить и локализовать внутрипротоковые образования, в том числе карциномы в ранних стадиях. В качестве контраста используют водорастворимые контрастные вещества. Противопоказаниями к данному исследованию являются воспалительные процессы в молочных железах, особенно в области сосково-ареолярного комплекса, а также воспалительные формы РМЖ, так как при это происходит распространение опухолевых клеток по протокам.

Дополнительные методы исследования применяются с целью уточняющей диагностики и корректного стадирования процесса:

- **КТ и МРТ** используются для диагностики отдаленных метастазов в легкие, органы брюшной полости;
- **радиозотопная сцинтиграфия** скелета применяется для выявления костных метастазов;
- **чрезгрудинная флебография** может использоваться для визуализации поражения загрудинных лимфатических узлов;
- **радиоизотопная лимфосцинтиграфия** применяется для визуализации пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов, в том числе интраоперационно;
- **интраоперационная видеоретростероноскопия** – интраоперационное визуальное исследование ретростеральных лимфатических узлов.

Алгоритм диагностики рака молочной железы

1. Жалобы, анамнез, предшествующие заболевания, наследственные факторы.
2. Осмотр: определение локализации, размеров, распространенности, консистенции пальпируемого образования; исследование периферических лимфоузлов (подмышечные, над- и подключичные).
3. Визуализация пальпируемого или непальпируемого образования в молочных железах, исследование регионарных лимфоузлов (маммография, УЗИ обеих молочных желез, УЗИ или КТ лимфатических узлов): определение размеров, отношение к окружающим тканям, наличие других образований в молочных железах.
4. Морфологическая верификация диагноза (характер новообразования, эстрогенный статус): цитологическое исследование выделений из соска, тонкоигольная пункция опухоли и лимфатических узлов (под контролем УЗИ), трепанбиопсия, при необходимости – секторальная резекция с экспресс-гистологическим исследованием или биопсия лимфоузлов.
5. Уточняющая диагностика: рентгенография (КТ) органов грудной клетки, УЗИ (КТ) паренхиматозных органов, сцинтиграфия скелета.
6. Формулировка диагноза по системе TNM, определение факторов прогноза.
7. Определение тактики лечения

Лечение рака молочной железы

В настоящий момент существует более 200 схем лечения РМЖ, идеология и стратегия лечения изменяется постоянно.

Хирургическое лечение РМЖ

Изучение отдельных попыток лечения рака молочной железы по имеющимся историческим документам за 5 тысячелетий показывает, что фактически они были неэффективными и, как правило, носили симптоматический характер (уменьшение боли, обработка опухолевых язв), но не продлевали жизнь заболевших.

Первое упоминание о хирургическом лечении РМЖ приписывается греческому врачу Леонидису (1 столетие н.э.). Впоследствии многими смелыми хирургами предпринимались попытки оперативного лечения РМЖ, однако даже к концу 18 века в лучших Европейских клиниках смертность достигала 10% от нагноительных процессов и кровотечений.

Качественный скачок повышения эффективности лечения рака молочной железы произошел в конце XIX столетия, когда Чарльз Мур в 1867 г. сформулировал основные принципы хирургического лечения РМЖ, не потерявшие своей актуальности и в настоящее время:

- широкое удаление всей молочной железы и кожи, включая ареолу и сосок,
- сохранение обеих грудных мышц,
- удаление подмышечной клетчатки,
- как можно более широкое отступление от краев опухоли во время резекции.

В 1889 году W. S. Halsted опубликовал методику радикальной мастэктомии, предусматривающую удаление в едином блоке с молочной железой большой грудной мышцы и подмышечно-подключично-подлопаточной клетчатки. Десятью днями позже В. Майер представил почти аналогичный метод, отличающийся удалением малой грудной мышцы. Эта операция на протяжении почти ста лет считалась основной при РМЖ и обозначалась как стандартная **радикальная мастэктомия**.

К середине XX столетия было установлено, что кроме подмышечных и подключичных лимфатических узлов метастазы на ранних стадиях заболевания обнаруживаются в загрудинных, парастернальных и медиастинальных лимфатических узлах, что потребовало расширения объема операции. В 1951 году М. Margotti впервые выполнил радикальную мастэктомию с одномоментным удалением подмышечных, подключичных, загрудинных, парастернальных и медиастинальных лимфатических узлов. Эта операция получила название расширенной радикальной мастэктомии. Однако погоня за лимфогенными метастазами, с точки зрения современного представления о раке молочной железы, не вполне оправдана, поскольку гематогенное метастазирование может происходить одновременно с лимфогенным и даже значительно раньше, чем лимфогенное.

Поэтому в 1958 г. была разработана новая концепция более щадящей радикальной мастэктомии по Пейти и Дайсону с сохранением большой грудной мышцы.

Но в это же время была разработана и сверхрадикальная подмышечно-загрудинная мастэктомия по Урбану-Холдину, предусматривающая удаление медиастинальных лимфоузлов.

На сегодняшний день существует множество наименований расширенных оперативных вмешательств, которые представляют больше исторический интерес:

- радикальная мастэктомия с парастеральной и надключичной диссекцией (Dahl-Jversen E., Soerensen B., 1951);
- радикальная мастэктомия с удалением единым блоком цепочки парастеральных лимфатических узлов (Urban J., 1951);
- суперрадикальная мастэктомия (Wangensteen O., 1952);
- широкая ампутация молочной железы с удалением грудных мышц и тройным кюретажем – иссечением парастеральной, надключичной и подмышечной клетчатки (Redon H., Lacour J., 1953);
- расширенная подмышечно-грудинная мастэктомия (Холдин С.А., 1960);
- расширенная ампутация грудной железы с удалением лимфатической парастеральной цепочки (Вишневецкая Э.М., 1967);
- расширенная радикальная мастэктомия (Баженова А.П., 1967).

Хирургическое лечение, как и прежде, остается одним из основных методов комплексной терапии РМЖ и базируется на двух основных требованиях: радикализм операции и соблюдение принципов абластики и антибластики.

Не вызывает сомнения необходимость операции при первичном раке молочной железы, но вопрос о типе хирургического вмешательства дискутируется. В настоящее время большинство онкологов отказались от выполнения расширенных мастэктомий на ранних стадиях заболевания, вместе с тем доказано, что **радикальные секторальные резекции с моно- или разно-блочной подмышечной лимфаденэктомией в ряде случаев сопровождаются ранним рецидивированием и метастазированием.**

Общеизвестно, что при выборе объема хирургического вмешательства необходимо придерживаться четких показаний и противопоказаний, учитывая наличие или отсутствие мультицентрического опухолевого роста; соотношение размера опухоли и размера молочной железы; локализацию опухоли и связь с окружающими тканями; патогенетическую форму; гистологическую структуру опухоли; необходимость и возможность комбинированного и комплексного лечения и т.п. **При опухолях размером более 3см в**

диаметре, органосохраняющие оперативные вмешательства следует считать противопоказанными. Важно подчеркнуть, что опухоли, которые считались во времена W.S. Halsted ранними, то есть, операбельными, в настоящее время большинством онкологов относятся к запущенным – иноперабельным и распространенным процессам, которые требуют применения системного лечения, включая лучевую, химио- и гормонотерапию.

Многочисленные клинические исследования, проведенные в разных центрах и странах, показали, что удаление или, наоборот, сохранение регионарных лимфатических узлов любой группы (подмышечных, подключичных, надключичных, парастернальных) приводит лишь к уменьшению частоты локо-регионарных рецидивов, но фактически не влияет на показатели 5 и 10-летней выживаемости.

Поэтому суперрадикальные операции, при которых удаляются не только подмышечные, подключичные, но и парастернальные, надключичные и даже средостенные лимфатические узлы, считаются сегодня не совсем оправданными в силу их травматичности и неэффективности в плане борьбы с диссеминацией опухолевого процесса.

В 70-х годах прошлого столетия сложилась концепция целесообразности применения операций меньшего объема, чем радикальная мастэктомия по Холстеду. Возросло количество радикальных мастэктомий по Пейти, Маддену-Очиклосу с сохранением большой и малой грудных мышц, результаты многоцентровых рандомизированных исследований свидетельствуют о целесообразности применения органосохраняющих операций. Обязательным условием при этом является послеоперационная лучевая терапия, которая позволяет увеличить общую 5-летнюю выживаемость до 89,75%, а безрецидивную – до 87,1%. Частота развития местных рецидивов при этом не превышает 2,6% [M.D. Wood, 1994].

Виды современных хирургических вмешательств при РМЖ:

1. Лампэктомия (секторальная резекция) с лимфаденэктомией подмышечных лимфатических узлов (1 и 2 -го уровня) и послеоперационным облучением применяются при небольших опухолях (менее 3 см) и при интрадуктальных карциномах.

2. Простая мастэктомия (операция Маддена) включает удаление молочной железы с околососковой зоной и удалением лимфатических узлов 1-го уровня.

3. Модифицированная радикальная мастэктомия (операция Пэйти) включает удаление молочной железы, малой грудной мышцы, клетчатки с лимфатическими узлами подмышечной, подключичной и подлопаточной областей (выживаемость и частота рецидивов при этой операции сравнимы с таковыми при мастэктомии по Холстеду, а косметический дефект значительно меньше).

4. Радикальная мастэктомия по Холстеду – включает удаление молочной железы, большой и малой грудных мышц, клетчатки с лимфатическими узлами подмышечной, подключичной и подлопаточной областей.

5. Обширная радикальная мастэктомия (операция Урбана-Холдина) включает удаление парастеральных лимфатических узлов. Операция показана при больших или медиально расположенных опухолях с наличием внутригрудных (парастеральных) метастазов. Высокий риск интраоперационной летальности.

6. Операции по реконструкции молочной железы выполняют одновременно с мастэктомией либо вторым этапом после полного заживления первичной операционной раны.

Операция при РМЖ может быть радикальной или паллиативной:

- удаление всей пораженной молочной железы необходимо при высокой вероятности многофокусности заболевания, примерно в 30-35% случаев находят предраковые или раковые поражения в прилежащих к опухоли тканях;

- удаление подмышечных лимфатических узлов необходимо для определения поражения узлов и корректного стадирования заболевания.

Многочисленные клинические исследования показали, что удаление или сохранение регионарных лимфатических узлов сказывается на частоте местных рецидивов, но практически не влияет на 5 и 10- летнюю выживаемость.

Согласно современной теории Фишера принято считать, что РМЖ уже на ранних стадиях может быть фактически диссеминированным заболеванием. Становится очевидной невозможность контролировать процесс метастазирования, который является основной причиной смертности при этой патологии, использованием местнорегионарных методов лечения. Поэтому все больные с операбельным РМЖ должны получать дополнительное лечение.

Дальнейший прогресс в терапии рака молочной железы связывают с внедрением комплексного лечения, которое включает, кроме хирургического и лучевого, еще и химио- гормонотерапию. В случае необходимости лечение дополняют иммуно- и энзимотерапией, криовоздействием, гипертермией, гипергликемией, лазерной терапией, применением адаптогенов, колониестимулирующих факторов, модификаторов химиолучевой терапии. Дополнительные лечебные методы дают возможность по-новому подойти к проведению химиолучевой терапии, интенсифицировать режимы лечения, повысить эффективность стандартных методик терапии РМЖ.

Лучевая терапия РМЖ

Лучевая терапия как компонент комбинированной терапии и самостоятельный метод лечения играет важную роль в лечении РМЖ. В многочис-

ленных рандомизированных исследованиях показано, что проведение лучевой терапии при раннем РМЖ достоверно увеличивает продолжительность безрецидивного периода, а при распространенных формах – увеличивает продолжительность жизни пациенток и улучшает ее качество. В клинической практике применяются следующие методики лучевой терапии:

1. **Предоперационное облучение**, направленное на повышение аблас-тичности операции, курс крупнофракционного предоперационного облу-чения на молочную железу и зоны регионарного метастазирования (РОД 5 Гр, 5 фракций, СОД 25 Гр).

2. **Послеоперационная лучевая терапия**, направленная на профилак-тику местных рецидивов – после удаления опухоли и подмышечных лим-фоузлов проводится курс лучевой терапии на область молочной железы и регионарных лимфатических узлов, при обнаружении в них метастазов (РОД 2-2,5 Гр, 5 фракций, СОД 37,5-40 Гр).

3. **Облигатная послеоперационная лучевая терапия** – проводится боль-ным РМЖ при наличии любого из нижеперечисленных факторов риска:

- размер первичной опухоли более 5 см;
- наличие метастазов более чем в 4 подмышечных лимфоузлах;
- распространение опухоли до линии резекции, в грудную фасцию и/или мышцу, либо ее распространение из лимфатических узлов в подмыш-ечную жировую клетчатку.

Больные с высоким риском отдаленного метастазирования могут полу-чать лучевую терапию до завершения адъювантной химиотерапии или на ее фоне (РОД 2-2,5 Гр, 5 фракций, СОД 37,5-40 Гр). Послеоперационное облучение подмышечной впадины повышает риск развития отека верхней конечности.

4. **Паллиативная лучевая терапия** проводится при местнораспространен-ном РМЖ с целью стабилизации процесса, а также на солитарные метастати-ческие очаги в печени и костях (РОД 2-2,5 Гр, 5 фракций, СОД до 60 Гр).

В качестве самостоятельного метода лечения дистанционная лучевая терапия применяется при РМЖ редко и при наличии следующих специаль-ных показаний:

- наличие абсолютных противопоказания к хирургическому лечению;
- отказ больной от хирургического лечения;
- неоперабельные формы РМЖ.

Системная химиотерапия РМЖ

Основанием для назначения системной терапии при РМЖ является оп-ределение степени риска на основе учета ряда прогностических факторов:

Прогностические группы	Прогностические факторы
Низкий риск	Положительный РЭ и/или РП статус опухоли, возраст более 35 лет опухоль менее 2 см., степень дифференцировки 1.
Высокий риск	Отрицательный РЭ и/или РП статус опухоли или положительный РЭ и/или РП статус опухоли при наличии любого следующего признака: возраст менее 35 лет, опухоль более 2 см., степень дифференцировки II -III.

Химиотерапия давно заняла прочные позиции в лечении РМЖ – это обусловлено, прежде всего, тем, что согласно современным представлениям, РМЖ уже в ранних стадиях приобретает черты системного заболевания и требует комплексного лечения. Накопленный обширный опыт показывает, что полихимиотерапия (ПХТ) замедляет или предупреждает развитие местного рецидива, улучшает выживаемость больных с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов, улучшает качество жизни и ее продолжительность при распространенном опухолевом процессе. За последние десятилетия продолжительность жизни больных РМЖ значительно возросла, прежде всего, вследствие широкого внедрения в практику ПХТ.

При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах больным с гормоночувствительными опухолями и высоким риском назначается адъювантная химиотерапия + тамоксифен (менструирующим женщинам при этом выключается функция яичников), больным с низким риском возможно назначение только тамоксифена. Больным с гормонрезистентными опухолями при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, но при высоком риске, назначается химиотерапия.

Всем больным с метастазами в регионарные лимфоузлы и (или) неблагоприятными прогностическими факторами показано проведение 4-6 курсов системной ПХТ по стандартным схемам (CMF, CAF), менструирующим женщинам выключается функция яичников. Адъювантная химиотерапия наиболее эффективна у пациенток в пременопаузе и приводит к снижению 5-летней летальности на 30%. Комбинированная химиотерапия предпочтительней монотерапии, особенно в группе больных с метастатическим раком молочной железы. Шесть курсов ПХТ по стандартным схемам в течение полугодия – оптимальный по эффективности и длительности метод лечения.

При местнораспространенном РМЖ показана неоадъювантная (паллиативная) ПХТ с последующей оценкой эффекта и решением вопроса о проведении хирургического лечения, комплексной или комбинированной терапии.

Основные схемы полихимиотерапии:

1. Метотрексат, циклофосфамид, 5-фторурацил (CMF) – классическая схема.
2. Больным с высоким риском развития рецидива рекомендуется схема: циклофосфамид, доксорубицин и 5-фторурацил (CAF). Эффективность ее применения у больных с метастатическим раком молочной железы составляет 65-80%.
3. Альтернативные схемы для больных с метастазирующим раком включают: доксорубицин, эпирубицин, тиоТЭФ, винбластин, высокие дозы цисплатина, митомицин, митоксантрон, таксотер, паклитаксел и другие химиопрепараты.

Методики разработанные в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ).

В ДОПЦ под руководством академика Бондаря Г.В. разработана эффективная методика лечения РМЖ с применением *адьювантной регионарной полихимиотерапии через систему внутригрудной артерии*, которая позволяет даже при местнораспространенном раке ($T_{3-4} N_{1-2} M_0$) добиться регрессии опухоли в 84,7 % случаев и создать условия для выполнения радикальной, в том числе функциональнощадящей операции, а при неоперабельной опухоли достичь стабилизации опухолевого процесса. Концентрация химиопрепаратов в опухоли при внутриартериальном введении увеличивается в два раза, а в ткани лимфатических узлов в 1,5 раза по сравнению с внутривенным введением. Курс внутриартериальной ПТХ по модифицированной схеме CMF начинают со второго дня после операции, наиболее оптимальным является введение химиопрепаратов по принципу: «один день – один препарат», ежедневно в режиме непрерывной длительной инфузии с использованием инфузомата вводится 1/3 курсовой дозы каждого препарата. Длительность курса составляет девять суток, интервалы между курсами – 3 недели.

Другим альтернативным методом химиотерапии, разработанным в Донецком областном противоопухолевом центре, является *эндолимфатическая химиотерапия* в режиме непрерывной длительной инфузии, позволяющая за счет повышения терапевтической концентрации препарата в крови, при одновременном снижении частоты токсических осложнений, улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных. Химиопрепараты вводятся эндолимфально путем катетеризации лимфатических сосудов внутренней поверхности бедра, перерывы между курсами составляют 3 недели, через установленный катетер удастся провести несколько повторных курсов лечения. Эндолимфатическая антибиотикохимиотерапия наиболее эффективна при отсложненных, отечных и вторично – инфильтративных формах РМЖ.

Гормональная терапия РМЖ

Датой начала применения гормонотерапии в лечении РМЖ следует считать 1896 г., когда английский хирург George Beatson впервые осуществил удаление яичников при лечении распространенного рака молочной железы у больной в пременопаузе. Постепенно эволюционируя, гормональное лечение РМЖ прошло путь от простой овариэктомии к заместительной андрогенотерапии. Современные достижения в молекулярной и генетической онкологии позволили обосновать применение антиэстрогенной терапии на основании определения экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER/PR) в опухоли, выявления роли трансформирующего фактора роста-альфа (TGF β), генов пролиферативной активности (HER-2/neu и Ki-67), экспрессии регулирующих белков p53 и т. д.

В настоящее время гормонотерапия, наряду с хирургическим, лучевым, химиотерапевтическим и другими известными методами лечения РМЖ, является одним из основных компонентов комплексной терапии этого заболевания. Изучены механизмы действия гормональных препаратов, выделены факторы прогноза гормоночувствительности, важнейшими из которых является возраст больной, ее менструальный статус и уровень рецепторов стероидных гормонов в клетках опухоли. Доказано, что высокое количество рецепторов эстрогенов и прогестерона является благоприятным прогностическим фактором течения РМЖ, в подобных случаях. антиэстрогенная терапия позволяет достоверно увеличить показатели выживаемости больных.

Выбор гормонального лечения базируется на его безопасности и малотоксичности, внедрение эффективных гормональных препаратов позволило отказаться от хирургических вмешательств: ингибиторы ароматазы (летрозол, экземестан) заменили адреналэктомию, аналоги рилизинг-гормонов (гозерилин, лейпрорелин) заменили овариэктомию, антиэстрогены (тамоксифен, торемифен) заменили применение эстрогенов в постменопаузе, а прогестины (провера, депо-провера) – отчасти заменили андрогены.

В последние годы определены основные факторы чувствительности опухоли к гормонотерапии, среди них: степень дифференцировки опухоли, гистологическая степень злокачественности, наличие полового хроматина, рецепторы стероидных гормонов. Определение рецепторов стероидных гормонов в значительной степени облегчает определение показаний к гормонотерапии, прогностическая значимость этого параметра сохраняется независимо от вида гормонотерапии. В настоящее время ER и PR являются важнейшими параметрами, которые характеризуют гормоночувствительность клеток РМЖ, по литературным данным, общий процент положительных опухолей молочной железы по обоим видам рецепторов варьирует от 49,8% до 82,3%. Экспрессия PR может свидетельствовать о функциональной

активности ER. Доказано, что опухоли молочной железы, положительные как по ER, так и по PR, как правило, реагируют на эндокринную терапию лучше, чем опухоли, отрицательные по PR или по обоим видам рецепторов.

Высокий уровень количества рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER+PR+) позволяет предположить высокую эффективность гормонотерапии у 73-79% больных, однако в 21-27% случаев этот вид терапии все-же оказывается неэффективным, несмотря на позитивный гормональный статус опухоли.

При отсутствии рецепторов стероидных гормонов в клетках рака молочной железы (ER-PR-) эффективность эндокринной терапии, то есть полный или частичный эффект, может наблюдаться всего у 6-11% больных.

Положительный лечебный эффект, при противоположном количестве двух видов рецепторов, отмечается у 25-31% больных с ER+PR- опухолями и у 43-48% больных – с ER-PR+ опухолями, что также говорит о большей гормоночувствительности и более благоприятном течении прогестеронпозитивных новообразований молочной железы.

Эффективность гормонотерапии у больных пременопаузального возраста достигает 62-70% при неизвестном рецепторном статусе опухоли и до 73-81% – при эстрогенпозитивных опухолях. Сопоставление результатов применения тамоксифена и овариэктомии у этих больных не выявило различий ни в эффективности, ни в выживаемости.

С целью лечения гормонотерапию применяют в тех случаях, если опухоли являются позитивными к рецепторам эстрогенов и/или прогестерона, если у больных выявлено поражение только костных или мягких тканей или диагностировано ограниченное бессимптомное висцеральное поражение. У пациенток, которые раньше не подвергались влиянию антиэстрогенов, антиэстрогенная терапия является лучшей формой гормонотерапии.

Женщинам в менопаузе, которым раньше проводилось лечение антиэстрогенами, рекомендуется применение ингибиторов ароматазы, использование прогестинов, андрогенов, эстрогенов в высоких дозах. Овариоэктомия (медикаментозная, хирургическая или радиотерапевтическая) выполняется у больных с сохраненной репродуктивной функцией. Тем больным, которые в ответ на такое гормональное лечение реагируют уменьшением размеров опухоли, или продолжительной стабилизацией заболевания, в случае начала прогрессии заболевания должна проводиться дополнительная эндокринная терапия.

Новая версия клинического пособия по лечению РМЖ – National Comprehensive Cancer Network's (2005) содержит определение термина «менопауза», поскольку новые методы лечения с использованием ингибиторов ароматазы возможны только при полном прекращении синтеза гормонов яичниками. Критериями для определения наличия менопаузы являются:

- хирургическое удаление яичников;
- возраст 60 лет и старше;

- в возрасте до 60 лет (без проведения химиотерапии или гормонотерапии) — отсутствие менструаций в течение 12 и более месяцев или случаи, когда содержание ФСГ и ЛГ в крови отвечает лабораторным нормам для менопаузы;
- в возрасте менее 60 лет на фоне антиэстрогенной терапии содержание ФСГ и ЛГ в плазме крови отвечает лабораторным нормам для менопаузы;
- невозможно определение состояния менопаузы пациенткам, которые получают лечение аналогами ЛГ-РФ.

Женщины в пременопаузе к началу адъювантного лечения не могут быть отнесены к менопаузальным на основании отсутствия менструаций, поскольку после отмены препаратов функция яичников восстанавливается. И хотя в ряда женщин на фоне химиотерапии прекращаются менструации, по мнению R. Carlson, «в их организме, как и прежде, может вырабатываться эстрадиол в количестве, которое превышает уровень менопаузального состояния, что лишает смысла применение ингибиторов ароматазы».

Больным с опухолями, которые не имеют рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также больным с симптоматическими метастазами во внутренние органы или при наличии резистентности к гормонотерапии, должна проводиться химиотерапия.

Рекомендации ESMO по гормональной терапии РМЖ:

1. Подавление функции яичников облучением или овариоэктомией приводит к неоднозначным результатам; в отдельных подгруппах больных отмечают продолжительные периоды улучшения состояния.

2. Гормональное лечение. Позитивный ответ на гормональную терапию вероятен при следующих условиях: длительный период без метастазирования (более 5 лет), пожилой возраст, наличие метастазов в костях, региональные метастазы и минимальные метастазы в легких, гистологические подтвержденная злокачественность 1 и 2 степени, длительная ремиссия в результате предшествующей гормонотерапии. Антагонист эстрогенов тамоксифен задерживает наступление рецидивов, улучшает выживаемость и предпочтительнее для больных в постменопаузе с ER-позитивной опухолью. Препарат неэффективен либо оказывает слабое воздействие на ER-негативные опухоли.

Гормональное лечение метастазирующего РМЖ

Гормональное лечение применяют у больных с подкожными метастазами, вовлечением в процесс лимфоузлов, наличием плеврального выпота, метастазами в кости и нелимфогенными легочными метастазами.

Больным с метастазами в печень, лимфогенными метастазами в легкие, перикард и другими опасными для жизни метастазами следует проводить химиотерапию.

3. Больные с ER -позитивными первичными опухолями положительно реагируют на гормональное лечение по меньшей мере в 30% случаев. Наличие в опухоли одновременно эстрогенных и прогестероновых рецепторов повышает лечебный эффект до 75%.

4. Больные с неизвестным рецепторным статусом опухоли могут реагировать на лечение гормонами при высокодифференцированных опухолях или при наличии интервала в 1-2 года между появлением первичной опухоли молочной железы и развитием метастазов.

Следует отметить некоторые особенности применения различных видов гормонотерапии:

- овариэктомия эффективна только у женщин с сохраненной менструальной функцией или в течение ранней менопаузы;
- ингибиторы ароматазы и эстрогены эффективны только у больных в естественной или индуцированной постменопаузе;
- аналоги релизинг-гормонов эффективны только у больных репродуктивного возраста;
- ингибиторы ароматазы более эффективны при диссеминированных формах РМЖ.

Ближайшие и отдаленные результаты лечения РМЖ

По данным ESMO при операбельных формах РМЖ 5 – летняя выживаемость у рецепторпозитивных пациенток составляет около 70%, у рецепторно-негативных – 50-55%. При анализе многоцентровых рандомизированных исследований доказано что органосохраняющее лечение резко увеличивает частоту местного рецидивирования, однако практически не влияет на показатели 5 и 10 летней выживаемости.

При местнораспространенном РМЖ пятилетняя выживаемость составляет менее 30%, а наличие отдаленных метастазов на момент первичного обращения определяет пятилетнюю выживаемость не более 14 %.

Исследования проведенные на базе ДОПЦ показали, что использование режима непрерывной длительной инфузии химиопрепаратов в бассейне внутренней грудной артерии у подавляющего большинства больных с запущенными формами РМЖ позволило увеличить сроки безрецидивного периода и повысить среднюю продолжительность жизни до 4,52±0,6 лет.

Качество жизни больных

Вполне естественно, что качество жизни больных РМЖ напрямую зависит от объема проведенных оперативных вмешательств и стадийности процесса.

С внедрением в клиническую практику органосохраняющих операций и регионарной химиотерапии качество жизни больных существенно улучшилась. Для улучшения качества жизни больных и достижения эстетичес-

кого эффекта нами разработан и внедрен в клиническую практику вариант выполнения подкожной мастэктомии с одномоментным эндопротезированием при начальных формах рака молочной железы.

Основные принципы хирургической, медицинской и социальной реабилитации

Сохранение молочной железы, пораженной раковой опухолью, представляется в идеале тем способом лечения, который не подвергает заболевшую двойному шоку «психологическому коллапсу», обусловленному утратой женственности и утратой надежды на сохранение привычного образа жизни. Длительная клиническая практика убеждает, что инстинкт сохранения женственности у значительной части заболевших выше инстинкта самосохранения. В ряде стран введена система психосоциальной адаптации женщин подвергшихся операциям на МЖ. Такая система включает в себя несколько этапов: внутрибольничная реабилитация, индивидуальные посещения психолога, посещение специальных клубов и пансионатов, изготовление и ношение одежды позволяющей скрыть косметические дефекты и др. В настоящий момент в маммологическом отделе ДОПЦ с больными РМЖ работает психолог, который проводит самостоятельные беседы и участвует в беседах лечащих врачей с больными. По словам больных, сам факт внимания врачей к данной проблеме внедряет веру в выздоровление и помогает наладить правильные взаимоотношения пациентки и врача.

Диспансеризация больных РМЖ

Каждый онкологический больной подлежит диспансеризации. За каждым больным РМЖ ведется диспансерное наблюдение, для чего на каждого больного заводится контрольная карта в которой регистрируются данные методов диагностики, диагноз, проведенное и планируемое лечение, эффективность лечения, данные контрольных осмотров и даты предстоящих осмотров. С 1995 года внедряются компьютеризированные методы диспансеризации и учета больных в маммологическом отделе ДОПЦ, что позволяет значительно сокращать время нахождения данных и оптимизировать сбор информации.