

ГЛАВА 22

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы увеличилось в 1,4 раза (зарегистрировано 2886 случаев в 2001 г., 3948 – в 2010 г.).

подавляющее большинство заболевших – женщины (3916). Лишь 32 случая выявлено у мужчин. У 1021 больного раком молочной железы (25,9%) установлена I стадия заболевания, у 2059 (52,2%) – II, у 609 (15,4%) – III, у 241 (6,1%) – IV.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости населения республики раком этой этиологии для всего населения составил $40,8^{0}/_{0000}$, женщин – $75,9^{0}/_{0000}$, мужчин – $0,7^{0}/_{0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $27,0^{0}/_{0000}$, $47,1^{0}/_{0000}$, $0,5^{0}/_{0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 35 530 больных раком молочной железы (35 339 женщин и 191 мужчина). Заболеваемость в целом по республике – $367,6^{0}/_{0000}$, у женщин – $685,3^{0}/_{0000}$, у мужчин – $4,2^{0}/_{0000}$.

В 2010 г. от рака молочной железы умерло 1225 женщин и 6 мужчин. Грубый интенсивный показатель смертности в целом – $12,7^{0}/_{0000}$, у женщин – $23,8^{0}/_{0000}$, у мужчин – $0,1^{0}/_{0000}$, а стандартизованный – $7,9^{0}/_{0000}$, $13,5^{0}/_{0000}$, $0,1^{0}/_{0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения – 5,8%, у женщин – 50,7%, у мужчин – 14,3%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком молочной железы выглядело следующим образом: 0,31 – среди всего населения и у женщин, 0,19 – у мужчин.

198. Гистологическая классификация

В настоящее время принято использовать гистологическую классификацию Международного противоракового союза (6-е изд., 2002).

198.1. Неинвазивный рак (in situ):

внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак in situ;

дольковый (лобулярный) рак in situ.

198.2. Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома):

протоковый;

дольковый;

слизистый (муцинозный);

медуллярный (мозговидный);

тубулярный;

апокриновый;

другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретенклеточный, псевдосаркоматозный и др.).

198.3. Особые (анатомо-клинические) формы:

рак Педжета;

воспалительный рак.

Чаще всего у больных встречается инвазивный протоковый (50–70%) и дольковый (20%) рак. Протоковый рак характеризуется более частым распространением по молочным ходам, а дольковый – первичной множественностью и двусторонностью.

При инвазивной карциноме (раке) в патоморфологическом заключении должны быть указаны:

диаметр опухоли;

тип опухоли (классификация ВОЗ);

степень дифференцировки опухоли (Elston–Ellis метод);

количество и тип компонентов рака in situ;

инвазия лимфатических и кровеносных сосудов;

состояние краев отсечения (расстояние от края отсечения до края инвазии опухоли);

эстрогенорецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток);

прогестеронорецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток);

HER2/neu статус;

Ki-67;

число лимфоузлов, присутствие / отсутствие метастазов, диаметр метастазов в миллиметрах – при биопсии сигнальных узлов;

число лимфоузлов с метастазами по уровням, общее число лимфоузлов по уровням, диаметр метастазов в миллиметрах – при подмышечной лимфаденэктомии (диссекции);

прорастание капсулы лимфоузла;

состояние наиболее удаленных лимфатических узлов.

199. Классификация TNM (7-е изд., 2009)

Классификацию применяют к карциномам, в том числе к женской и мужской молочной (грудной) железе. Требуется гистологическое подтверждение новообразования. Необходимо указать анатомическую локализацию опухоли, хотя это и не рассматривается в классификации.

В случаях множественных симультанных первичных опухолей в одной молочной железе для классификации нужно использовать опухоль с наибольшей категорией T (табл. 67). Симультанный двусторонний рак молочной железы независимо от разделения необходимо классифицировать по гистологическому типу.

199.1. Анатомические отделы:

сосок (C50.0);

центральная зона (C50.1);

верхневнутренний квадрант (C50.2);

нижневнутренний квадрант (C50.3);

верхненааружный квадрант (C50.4);

нижненааружный квадрант (C50.5);
 подмышечная область (C50.6).

199.2. Регионарные лимфатические узлы:

подмышечные (на стороне поражения): межгрудные лимфатические узлы (Роттера (Rotter)) и узлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:

(i) – уровень I (нижнеподмышечный): лимфатические узлы снаружи латерального края малой грудной мышцы;

(ii) – уровень II (среднеподмышечный): лимфатические узлы между медиальным и латеральным краями малой грудной мышцы и межгрудные (Роттера) лимфатические узлы;

(iii) – уровень III (верхушечно-подмышечный): верхушечные лимфатические узлы и узлы, расположенные внутри от медиального края малой грудной мышцы, за исключением подключичных;

I – подключичные (на стороне поражения)¹;

II – внутренние маммарные (на стороне поражения): лимфатические узлы в межреберных промежутках вдоль края грудины во внутригрудной фасции;

III – надключичные (на стороне поражения)².

Примечания:

¹ Интрамаммарные лимфатические узлы классифицируют как подмышечные узлы уровня I.

² Метастазы в любые другие лимфатические узлы, включая шейные и внутренние маммарные с противоположной стороны, классифицируют как отдаленные метастазы (M1).

199.3. T – первичная опухоль:

TX – первичная опухоль недоступна оценке;

T0 – нет признаков первичной опухоли;

Tis – рак in situ:

Tis (DCIS) – протоковая карцинома in situ;

Tis (LCIS) – дольковая карцинома in situ;

Tis (Paget) – болезнь Педжета соска, не связанная с инвазивной карциномой и/или карциномой in situ (DCIS и/или LCIS) в подлежащей паренхиме молочной железы. Карциному паренхимы молочной железы, сочетающейся с болезнью Педжета, классифицируют на основании размеров и характеристик опухоли паренхимы, при этом должно быть отмечено наличие болезни Педжета;

T1 – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении;

T1mi – микроинвазия (не более 0,1 см в наибольшем измерении)³;

T1a – более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении;

T1b – более 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении;

T1c – более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль любого размера с непосредственным распространением на грудную стенку и/или кожу (изъязвление или узелки на коже)⁴;

T4a – распространение на грудную стенку, за исключением инвазии в грудную мышцу;

T4b – изъязвление, сателлитные узелки на коже или отек кожи (включая вид «лимонной корочки») пораженной железы;

T4c – признаки T4a и T4b вместе;
T4d – воспалительная форма карциномы⁵.

Примечания:

³ Микроинвазия представляет собой распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны в прилежащие ткани при отсутствии очагов более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных очагов микроинвазии для ее классификации используют размер наибольшего очага (то есть не сумму размеров всех очагов!). Наличие множественных очагов микроинвазии должно быть отмечено так же, как при множественных крупных инвазивных карциномах.

⁴ Инвазию в дерму не расценивают как T4. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не грудные мышцы.

⁵ Воспалительная форма карциномы молочной железы характеризуется диффузным уплотнением кожи с эризиолоидными краями, обычно без подлежащих масс. Если результат биопсии кожи отрицательный и нет локального, поддающегося измерению очага первичной карциномы, категорию T классифицируют как патологическую стадию рТХ воспалительной формы карциномы (T4d). Формирование углублений на коже, втяжение соска или другие изменения кожи, кроме описанных в T4b и T4d, могут развиваться при T1, T2 или T3 без учета в классификации.

199.4. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, предварительно удалены);

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N1 – метастаз в подвижном подмышечном лимфатическом узле (-ах) I, II уровня на стороне поражения;

N2 – метастазы в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня на стороне поражения, спаянные между собой; клинически определяемый⁶ внутренний маммарный лимфатический узел (-ы) на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

N2a – фиксированные друг с другом или с другими структурами метастазы в подмышечных лимфатических узлах;

N2b – метастазы в клинически определяемых⁶ внутренних маммарных лимфатических узлах (-е) при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

N3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых⁶ внутренних маммарных лимфатических узлах (-е) на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных узлах, или метастазы в подключичных лимфатических узлах (-е) с или без метастазов в подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлах;

N3a – метастазы в подключичных лимфатических узлах (-е);

N3b – метастазы во внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах;

N3c – метастазы в надключичных лимфатических узлах (-е).

Примечания:

⁶ Клинически определяемый, выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования, за исключением лимфосцинтиграфии, имеющий признаки злокачественности или предполагающий макromетастаз на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием аспирационного биоптата без инцизионной биопсии, обозначают символом (f), например cN3a(f). Инцизионную биопсию лимфатического узла или биопсию «сторожевого» лимфатического узла при отсутствии указания рТ классифицируют как клиническую N, например cN1. Патологоанатомическую классификацию рN используют для оценки данных инцизионной биопсии или биопсии «сторожевого» лимфатического узла только в сочетании с патологоанатомическим указанием категории T.

199.5. M – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленные метастазы не определяются;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

199.6. Патогистологическая классификация pTNM.

199.6.1. pT – первичная опухоль.

Патологоанатомическая классификация оценивает первичную карциному при отсутствии макроскопических признаков в краях резекции. Наблюдение может быть классифицировано как pT, если имеются только микроскопические признаки опухоли в крае. Категория pT соответствует категории T.

При классификации pT, кроме опухоли, измеряют и инвазивный компонент. Если имеется широкий компонент *in situ* (например, 4 см) и небольшой инвазивный компонент (например, 0,5 см), то опухоль классифицируют как pT1a.

199.6.2. Для патологоанатомической классификации необходимо удаление и исследование как минимум нижних подмышечных лимфатических узлов (I уровень). При этом должно быть удалено не менее 6 лимфатических узлов.

pN – регионарные лимфатические узлы:

pNX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах^{1,2} (если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то их классифицируют как pN0);

pN1 – микрометастазы, или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, и/или в клинически неопределяемых^{1,2} внутренних маммарных узлах при наличии метастаза, выявленного во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN1mi – микрометастазы (более 0,2 мм, но не более 2 мм и/или более 200 клеток);

pN1a – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении;

pN1b – клинически неопределяемые^{1,2} внутренние маммарные лимфатические узлы с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN1c – метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и в клинически неопределяемых^{1,2} внутренних маммарных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN2 – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения или метастаз в клинически определяемом^{1,2} внутреннем маммарном лимфатическом узле (-ax) на стороне поражения при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

pN2a – метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах, один из метастазов более 2 мм;

pN2b – метастазы в клинически определяемых^{1,2} внутренних маммарных лимфатических узлах (-e) при отсутствии метастаза в подмышечном лимфатическом узле;

pN3a – метастазы в 10 или более подмышечных лимфатических узлах (один из которых более 2 мм) или метастазы в подключичных лимфатических узлах;

pN3b – метастазы в клинически определяемых^{1,2} внутренних маммарных лимфатических узлах (-e) при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах (-e), или метастазы более чем в 3 клинически неопределяемых^{1,2} подмышечных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопи-

ческими метастазами, выявленными при биопсии «сторожевого» лимфатического узла;

pN3c метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

Примечания:

¹ Изолированные клетки опухоли (ИКО). Скопление (кластер) ИКО представляет собой наличие единичных опухолевых клеток или их мелких скоплений размером не более 0,2 мм в наибольшем измерении, которое определяется при рутинном исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, или при иммуногистохимическом исследовании. Дополнительным критерием для отнесения к скоплению ИКО является выявление менее 200 клеток в одном гистологическом срезе. Узлы, содержащие только ИКО, исключают из общего числа позитивных узлов при классификации категории N, но они должны быть включены в общее количество исследованных узлов.

урN после лечения (y – классификация после первичного комплексного лечения, sn – сторожевой лимфатический узел).

урN после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N). Обозначение (sn) используют в том случае, если оценка «сторожевого» узла была проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагается, что оценка подмышечных узлов была выполнена после их диссекции.

Рубрикацию X (урNX) нужно использовать, если не была выполнена оценка урN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов.

Категории N аналогичны тем, которые используют для pN.

² Клинически определяемый (выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования, за исключением лимфосцинтиграфии, имеющий признаки злокачественности или предполагающий патологический макрометастаз на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием). Клинически неопределяемый – не выявляемый при клиническом обследовании или с помощью лучевых методов исследования, за исключением лимфосцинтиграфии.

199.7. G – гистопатологическая классификация:

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцируемая опухоль.

199.8. Группировка по стадиям (табл. 68):

Таблица 68

| | | | |
|-------------|--------------------------|------------|----|
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадия IA | T1 ³ | N0 | M0 |
| Стадия IB | T0, T1 ³ | N1mi | M0 |
| Стадия IIA | T0, T1 ³ | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Стадия IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Стадия IIIA | T0, T1 ³ , T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1, N2 | M0 |
| Стадия IIIB | T4 | N0, N1, N2 | M0 |
| Стадия IIIC | Любая T | N3 | M0 |
| Стадия IV | Любая T | Любая N | M1 |

Примечание:

³ T1 включает T1mi.

200. Диагностические мероприятия

200.1. Клиническая диагностика включает:

анамнез. Учитывая возможность наследственного РМЖ, обязательным является выяснение случаев заболевания у ближайших родственников;

осмотр молочных желез. При осмотре определяют симметричность расположения и форму молочных желез; уровень стояния сосков и их вид (втяжение, отклонение в сторону); состояние кожи (гиперемия, отек, морщинистость, втяжения или выпячивания на ней, сужение ареолярного поля и т.д.); патологические выделения из соска (количество, цвет, длительность); наличие отека руки на стороне поражения;

пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях; пальпацию подмышечных и шейно-надключичных лимфатических узлов, как правило, производят в вертикальном положении.

200.2. Рентгенологическая диагностика.

Рентгенологическая диагностика – один из ведущих методов выявления РМЖ, особенно если опухоль небольших размеров и не пальпируется.

Всем больным старше 40 лет с установленным диагнозом «рак молочной железы» либо с подозрением на РМЖ обязательно проводить двустороннюю маммографию, а больным моложе 40 лет – УЗИ молочных желез, регионарных зон.

200.3. Методы обследования до начала лечения:

физикальное обследование;
пункционная биопсия опухоли с цитологическим исследованием;
трепанобиопсия опухоли с морфологическим исследованием;
УЗИ органов брюшной полости;
рентгенологическое исследование легких;
остеосцинтиграфия (в учреждениях, оснащенных радиоизотопной лабораторией);
УЗИ молочных желез, регионарных лимфатических узлов;
УЗИ органов таза;
ЭКГ.

Маммография и УЗИ дополняют друг друга, так как при маммографии могут быть видны опухоли, которые не определяются при УЗИ, и наоборот. При непальпируемых опухолях выполняется тонкоигольная биопсия или трепанобиопсия под контролем УЗИ либо маммографа.

При непальпируемой опухоли в молочной железе, отсутствии ультразвуковых и маммографических данных в пользу опухоли и наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах для уточняющей диагностики выполняется МРТ молочных желез.

Пациенткам с IIIA, B, C (любая T N1–3 M0) стадиями рекомендовано выполнять остеосцинтиграфию, КТ, или УЗИ, или МРТ органов брюшной полости и таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Всем женщинам в возрасте 50 лет и старше, впервые обратившимся в любое медицинское учреждение, рекомендовано проводить двустороннюю маммографию.

200.4. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;
серореакция на сифилис (по показаниям);
общий анализ крови;
общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (мочевина, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, Са общий);
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки (по показаниям).

200.5. Морфологическая диагностика:

цитологическая (пункционная) биопсия (тонкоигольная биопсия);

трепанобиопсия или секторальная резекция молочной железы с гистологическим исследованием – при необходимости;

определение рецепторов эстрогена (RE), прогестерона (RP), эпидермального фактора роста HER2/neu, Ki-67 – после операции.

При уровне экспрессии протеина HER2/neu + 2 необходимым является FISH-или CISH-исследование.

Сведения о распространенности опухолевого процесса и его микроскопических признаках способствуют определению стадии заболевания, помогают оценить риск возможного рецидива опухоли и дают информацию, которая позволяет прогнозировать лечебный эффект. Для получения точного патогистологического заключения нужен контакт между клиницистом и патоморфологом, то есть необходимы:

сведения о ранее выполняемых биопсиях молочной железы, ранее проводимом облучении грудной клетки;

сведения о наличии либо отсутствии беременности;

характеристика пораженной области, подвергшейся биопсии (например, опухоль определяется пальпаторно, выявлена при маммографии, имеются микрокальцинаты);

сведения о клиническом состоянии лимфатических узлов;

сведения о наличии воспалительных изменений или других патологических состояний кожи;

сведения о том, проводилось ли ранее какое-либо лечение (например, химиотерапия).

201. Общие принципы лечения

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание с различными вариантами клинического течения опухолевого процесса. В связи с этим возникает необходимость выбора тактики лечения с учетом не только стадии заболевания, но и основных прогностических факторов.

Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной, биотерапии.

Важная составляющая комплексного лечения – операция.

Выбор того или иного вида радикальной операции определяется не только степенью распространения опухолевого процесса, но и клинической формой, локализацией опухоли, возрастом больных и некоторыми другими факторами, характеризующими их общее состояние.

В последнее время все большее значение придается вопросам улучшения качества жизни, которое достигается выполнением органосохраняющих операций на молочной железе, а также реконструктивно-восстановительных операций с использованием местных тканей, имплантов.

Техника радикальной резекции заключается в удалении сектора ткани молочной железы с опухолью вместе с подлежащим участком фасции большой грудной мышцы единым блоком с клетчаткой и лимфатическими узлами

подключичной, подмышечной и подлопаточной областей. При локализации опухоли в латеральных квадрантах молочной железы рассекают кожу двумя поперечными разрезами, окаймляющими подлежащий удалению сектор железы с опухолью. Обязательным является удаление подареолярной клетчатки при близком расположении опухоли к сосково-ареолярному комплексу. Граница разреза медиально сходится выше ареолы, а латерально – у наружного края широчайшей мышцы спины. При медиальной локализации опухоли возможно ее удаление вместе с окружающими тканями и лимфаденэктомия из отдельных разрезов. Выполнение органосохраняющей операции предполагает рассечение ткани железы на всю глубину до фасции большой грудной мышцы, отступив от краев опухоли не менее 2–10 мм.

При выполнении органосохраняющих операций обязательно гистологическое исследование края резекции. Все случаи с позитивными краями отсечения должны сопровождаться повторными операциями, включая реиссечение до негативных краев или выполнение мастэктомии.

В случае если позитивными оказались несколько краев отсечения, мастэктомия – оптимальный метод лечения.

При наличии рака молочной железы или рака яичников у ближайших родственников по материнской линии (наследственный рак?) выполнение органосохраняющей операции не рекомендуется.

Органосохраняющие операции при РМЖ обеспечивают, наряду с высокими показателями выживаемости, хорошие косметические и функциональные результаты. Социально-трудовая реабилитация больных после радикальной резекции молочной железы происходит быстрее, чем после мастэктомии.

При выполнении органосохраняющей операции обязательно интраоперационная маркировка ложа опухоли танталовыми скрепками для последующего планирования и проведения послеоперационной лучевой терапии.

201.1. Показания к выполнению органосохраняющих операций на молочной железе:

- желание больной сохранить молочную железу;
- наличие узловой формы рака размером до 3,0–4,0 см;
- отсутствие мультицентрического роста (на маммограммах, УЗИ либо клинически);

медленный и умеренный темпы роста, удвоение размера опухоли не быстрее чем за 3 месяца (по данным анамнеза);

отсутствие отдаленных метастазов;

допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;

благоприятное соотношение размеров молочной железы и опухоли для получения удовлетворительного косметического результата операции.

Реконструктивно-восстановительные операции могут выполняться при I–III стадиях РМЖ по желанию пациентки при любой локализации опухоли.

Женщина должна быть ознакомлена со всеми видами хирургических вмешательств, а также со всем комплексом планируемых лечебных мероприятий.

201.2. Реконструкция молочной железы. Восстанавливать молочную железу можно как одномоментно, так и отсрочено (после завершения комплексного лечения). Для восстановления молочной железы можно использовать импланты, кожно-мышечные лоскуты либо сочетание имплантов и собственных тканей пациентки.

Предполагаемая частота локального рецидива при подкожной (кожесохраняющей) мастэктомии такая же, как и при обычной мастэктомии.

Кожеосохраняющая мастэктомия выполняется бригадой опытных, специально обученных хирургов, которые на дооперационном этапе должны работать в тесном контакте с мультидисциплинарной бригадой специалистов для определения оптимальной схемы последующей адъювантной терапии и достижения максимального радикализма в лечении.

Режимы и показания к проведению послеоперационной лучевой терапии после кожеосохраняющей мастэктомии такие же, как и после обычной.

Сосково-ареолярный комплекс при выполнении кожеосохраняющей мастэктомии рекомендуется удалять при любой локализации опухоли. В тех случаях, когда планируется реконструкция молочной железы собственными тканями пациентки и предполагается проведение послеоперационного облучения, то предпочтительна отсроченная реконструкция, так как в ином случае ухудшается косметический результат.

При использовании имплантов предпочтительна одномоментная реконструкция во избежание в последующем растяжения кожных лоскутов.

Операция по замене тканевых экспандеров на постоянные импланты может быть выполнена как перед проведением лучевой терапии, так и после нее.

После проведенной лучевой терапии использование экспандер-протезов, имплантов является относительным противопоказанием.

Выбор метода реконструкции молочной железы основывается на совокупности ряда факторов: оценке комплексного противоопухолевого лечения, конституциональных особенностей, истории курения, сопутствующих заболеваний, пожеланий пациентки. Курение – относительное противопоказание для выполнения реконструктивных операций на молочной железе. Пациентки должны быть информированы об увеличении риска послеоперационных осложнений, частичных и полных некрозов лоскутов у курильщиц.

201.3. Вид адъювантной системной терапии определяется в соответствии с категориями риска. Для определения категорий риска необходимо использовать рекомендации Международного консенсуса по лечению первичного РМЖ (St Gallen, 2009) (табл. 69–71).

Таблица 69

| Определение категорий риска для пациенток с операбельным РМЖ | |
|---|--|
| Низкий риск | Непораженные лимфоузлы и наличие всех из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 35 лет; $pT \leq 2$ см, Grade 1; отсутствие перитуморальной инвазии сосудов; нет гиперэкспрессии / амплификации HER2/neu |
| Промежуточный риск | Непораженные лимфоузлы и по крайней мере один из следующих признаков: возраст < 35 лет; $pT > 2$ см; Grade 2–3; наличие перитуморальной инвазии сосудов; имеется гиперэкспрессия или амплификации HER2/neu; пораженные лимфоузлы (1–3) и нет гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu |
| Высокий риск | Пораженные лимфоузлы (1–3) и имеется гиперэкспрессия / амплификация HER2/neu, нет экспрессии ER и PR; пораженные лимфоузлы (4 и более) |

Таблица 70

| Общие критерии для выбора адъювантной терапии | | | |
|--|--|--|---|
| | Гормоночувствительные опухоли (≥ 10% эстроген и/или прогестерон-положительных клеток) | Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость: 1–10% эстроген и/или прогестерон-положительных клеток) | Гормоночувствительные опухоли |
| Низкий риск | Гормонотерапия (далее – ГТ) или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии) | ГТ или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии) | Гормонотерапия и химиотерапия не показаны |
| Промежуточный риск | ГТ или химиотерапия (далее – ХТ) → ГТ | ХТ → ГТ | ХТ |
| Высокий риск | ХТ → ГТ | ХТ → ГТ | ХТ |

Таблица 71

| Адъювантная системная терапия для больных операбельным РМЖ | | | | | | |
|---|---|--|--|--|-------------------------------|---------------|
| Группы риска | Лечение в соответствии с гормональной чувствительностью опухоли | | | | | |
| | Гормоночувствительные опухоли | | Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость) | | Гормоночувствительные опухоли | |
| | Пременопауза | Постменопауза | Пременопауза | Постменопауза | Пременопауза | Постменопауза |
| Низкий | Тамоксифен, или выключение функции яичников, или наблюдение | Тамоксифен, или ингибиторы ароматазы ¹ , или наблюдение | Тамоксифен, или выключение функции яичников, или наблюдение | Тамоксифен, или ингибиторы ароматазы, или наблюдение | Наблюдение | |
| Промежуточный | Выключение функции яичников → тамоксифен, или ХТ → тамоксифен (с выключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле) | Тамоксифен, или ингибиторы ароматазы, или ХТ → тамоксифен, или ХТ → ингибиторы ароматазы | ХТ → тамоксифен ± выключение функции яичников, или ХТ → ингибиторы ароматазы ± выключение функции яичников | ХТ → тамоксифен или ХТ → ингибиторы ароматазы | ХТ | |
| Высокий | ХТ → тамоксифен (с выключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле) или ХТ → ингибиторы ароматазы (с выключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле) | ХТ → тамоксифен или ХТ → ингибиторы ароматазы | ХТ → тамоксифен + выключение функции яичников или ХТ → ингибиторы ароматазы + выключение функции яичников | ХТ → тамоксифен или ХТ → ингибиторы ароматазы | ХТ | |

Примечание:

¹ Ингибиторы ароматазы (согласно табл. 69) назначаются при противопоказаниях к применению тамоксифена.

201.4. Адъювантная гормонотерапия.

Показания к проведению гормонотерапии определяются в зависимости от гормонорецепторного статуса опухоли (табл. 68–70). Адъювантная гормонотерапия большим раком молочной железы в менопаузе проводится в течение 5 лет: 2–3 года тамоксифеном (20 мг внутрь ежедневно), последующие 2–3 года ингибиторами или инактиваторами ароматазы (по 1 таблетке внутрь ежедневно). Если у больной имеются противопоказания к назначению тамоксифена, то адъювантная гормонотерапия проводится ингибиторами ароматазы.

Адъювантная гормонотерапия проводится после окончания адъювантной химиолучевой терапии. Если адъювантная химиолучевая терапия не показана, то адъювантная гормонотерапия проводится после хирургического лечения.

Большим раком молочной железы в пременопаузе выключение функции яичников может осуществляться хирургическим или медикаментозным методом (введением аналогов гонадотропных рилизинг-гормонов). После выключения функции яичников адъювантная гормонотерапия проводится в течение 5 лет:

2–3 года тамоксифеном (20 мг внутрь ежедневно), последующие 2–3 года ингибиторами или инактиваторами ароматазы (по 1 таблетке внутрь ежедневно).

Если у больной имеются противопоказания к назначению тамоксифена, то адъювантная гормонотерапия проводится ингибиторами ароматазы.

Большим раком молочной железы с гормононечувствительными опухолями адъювантная гормонотерапия не проводится.

201.5. Лечение и наблюдение за больными, получающими ингибиторы ароматазы.

Всем больным, начинающим получать терапию ингибиторами ароматазы, следует рекомендовать ограничение физических нагрузок, поднятие грузов. Рекомендуются прием препаратов кальция и витамина Д. Международная организация по борьбе с остеопорозом советует постменопаузальным женщинам, получающим терапию ингибиторами ароматазы, принимать как минимум 800, а максимум 2000 МЕ витамина Д в день, 1300 мг кальция.

Если у больных происходит годовое снижение минеральной плотности костной ткани на $\geq 10\%$ или $\geq 4\text{--}5\%$ у женщин с нарушением остеогенеза в исходном состоянии (при использовании одного и того же двухэнергетического рентгеновского аппарата для абсорбциометрии), то должны быть исследованы вторичные причины остеопороза, например дефицит витамина Д, и назначено лечение разрежения костной ткани.

У больных, начавших терапию ингибиторами ароматазы, с индексом $T \geq 2,0$ по T-балльной шкале (показатель остеоденситометрии) и при отсутствии других факторов риска перелома, минеральная плотность костей и статус риска должны быть заново определены через 1–2 года. Годовое снижение минеральной плотности костной ткани на $\geq 10\%$ (или годовое снижение на 4–5% у больных с нарушением остеогенеза в исходном состоянии) является основанием для исследований вторичных причин остеопороза, например дефицит витамина Д, и назначения лечения разрежения костной ткани. Любая больная, которая начинает или уже получает терапию антиароматазными ингибиторами, имеющая два фактора риска – число баллов по T-балльной шкале $< 1,5$, возраст > 65 лет, низкий индекс минеральной плотности ($< 20 \text{ кг/м}^2$), семейный анамнез переломов бедра, личный анамнез ломкости костей после 50 лет, пероральный прием кортикостероидов > 6 месяцев, курение в настоящее время или в прошлом, – должна получать терапию против разрежения костной ткани. Любой больной, начинающей или уже получающей терапию ингибиторами

ароматазы, у которой число Т-баллов < 2,0, необходимо проводить лечение разрежения костной ткани. Поэтому, когда назначается антирезорбтивная терапия для предотвращения дополнительного разрежения костной ткани, установленный остеопороз не является противопоказанием к терапии ингибиторами ароматазы у постменопаузальных больных. По данным, имеющимся на сегодняшний день, золедроновая кислота (4 мг 1 раз в 6 месяцев) – предпочитаемый препарат для профилактики и лечения разрежения костной ткани.

У всех больных, получающих пероральную терапию бисфосфонатами, должны проводиться мониторинг минеральной плотности костей и оценка эффективности лечения каждые 1–2 года. Периодическое определение уровней маркера разрежения костной ткани дает удобный, неинвазивный, но объективный показатель ответа на лечение. В случае недостаточной эффективности лечения или слабого увеличения минеральной плотности костной ткани после 1–2 лет рекомендуется перейти на внутривенное применение бисфосфонатов. У больных, которым бисфосфонаты или другие препараты вводятся внутривенно, мониторинг минеральной плотности костей во время лечения должен проводиться на индивидуальной основе.

Больные, получающие ароматазные ингибиторы, подвержены повышенному риску переломов по крайней мере в течение времени лечения. По этой причине рекомендуется продолжать антирезорбтивную терапию в течение всего срока получения больной ингибиторов ароматазы (до 5 лет).

201.6. Лечение по стадиям.

201.6.1. I стадия (Tis N0 M0).

201.6.1.1. Внутрипротоковая карцинома *in situ*.

Возможны следующие варианты хирургического лечения:

резекция молочной железы;
мастэктомия.

После выполнения радикальной резекции обязательно проведение послеоперационной лучевой терапии на всю молочную железу в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр.

При расстоянии от края опухоли до края кожи менее 2 мм обязательным является дополнительная локальная лучевая терапия на ложе опухоли в РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр.

У пожилых пациенток с ранним раком молочной железы после органосохранных операций может быть использован режим лучевой терапии в РОД 2,66 Гр (16 фракций), СОД 42,5 Гр на всю молочную железу.

После выполнения мастэктомии с лимфодиссекцией послеоперационная лучевая терапия не проводится.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли больным в менопаузе назначается тамоксифен 20 мг ежедневно в течение 5 лет.

201.6.1.2. Дольковая карцинома *in situ*.

Варианты хирургического лечения аналогичны таковым при внутрипротоковой карциноме *in situ*.

Послеоперационная лучевая терапия не проводится, за исключением плеоморфного варианта, лечение которого такое же, как и при внутрипротоковой карциноме *in situ*.

Всем больным при отсутствии противопоказаний назначается тамоксифен в течение минимум 5 лет.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли больным в менопаузе назначается тамоксифен 20 мг ежедневно в течение 5 лет.

201.6.2. IA (T1 N0 M0) и IB (T0 1N 1m1 M0) стадии.

Возможна органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–II уровней либо мастэктомия с лимфаденэктомией I–II уровней. По желанию больной выполняется реконструктивно-восстановительная операция. Хирургическое лечение предпочтительно осуществлять с максимальным сохранением сосудисто-нервных структур подмышечно-подлопаточной области.

После органосохраняющей операции проводится послеоперационное облучение всей молочной железы в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли в РОД 2 Гр, СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия, электронный пучок). Облучение бустами показано и пожилым больным, но может не проводиться при сочетании факторов низкого риска развития местного рецидива (широкие края резекции, N0, отсутствие опухолевой инвазии). У больных старше 70 лет с гормонозависимыми опухолями и негативными краями резекции возможен отказ от лучевой терапии без ущерба выживаемости.

У пожилых пациенток в постменопаузе с ранним раком молочной железы без метастазов в лимфатических узлах после органосохраняющих операций может быть использован режим лучевой терапии в РОД 2,66 Гр (16 фракций), СОД 42,5 Гр на молочную железу.

После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

Адьювантная системная терапия осуществляется в соответствии с табл. 69–71, 75.

201.6.3. IIA стадия (T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0), IIB стадия (T2 N1 M0; T3 N0 M0) или IIIA стадия (T3 N1 M0).

Возможна органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I–II уровней либо мастэктомия с лимфаденэктомией I–II уровней. Удаление лимфатических узлов 3 уровня при лимфодиссекции производится при признаках распространности опухолевого процесса по данным, полученным при удалении лимфатических узлов I–II уровней. По желанию больной выполняется реконструктивно-восстановительная операция. Хирургическое лечение предпочтительно выполнять с максимальным сохранением сосудисто-нервных структур подмышечно-подлопаточной области.

После органосохраняющей операции при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах проводится послеоперационное облучение всей молочной железы в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр с дополнительным локальным облучением ложа опухоли в СОД 10–16 Гр (фотонное излучение, брахитерапия либо электронный пучок).

При поражении регионарных лимфатических узлов обязательно проводится послеоперационная лучевая терапия на над- и подключичную области на стороне поражения в РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50 Гр. Лучевая терапия на парастермальную область выполняется при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов.

После любого вида хирургического лечения проводятся все курсы адьювантной полихимиотерапии, затем – лучевая терапия, гормонотерапия. Если адьювантная химиотерапия не показана, то после операции проводится лучевая терапия, а затем гормонотерапия. Адьювантную химио- или лучевую терапию (если химиотерапия не показана) рекомендуется начинать не позднее чем через 30 дней после хирургического лечения. Адьювантную таргетную терапию трастузумабом можно проводить одновременно с адьювантной химиотерапией, не приводящей к развитию кардиотоксических побочных эффектов.

Возможно проведение неоадьювантной полихимиотерапии по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. перед выполнением органосохраняющей операции с целью уменьшения размеров опухоли. Проведение неоадьювантной полихимиотерапии начинается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного и Ki-67 и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта неоадьювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения 2 курсов. При отсутствии эффекта дальнейшее проведение ПХТ нецелесообразно. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3–4 курса предоперационной полихимиотерапии, в послеоперационном периоде – лучевая терапия по вышеуказанным схемам. Показания к проведению послеоперационной лучевой терапии больным после неоадьювантной полихимиотерапии, а также формирования полей облучения должны основываться на тех характеристиках опухоли, которые были до начала проведения полихимиотерапии. Указанное выше лечение дополняется адьювантной системной терапией в соответствии с табл. 68–70, 74–75. Если проводилось 3–4 курса неоадьювантной полихимиотерапии, то проводится 3–4 курса адьювантной полихимиотерапии.

При мультицентрическом, мультифокальном росте опухоли после выполнения мастэктомии обязательным является гистологическое исследование краев резекции.

После радикальной мастэктомии:

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опухоли < 5 см и при негативном крае резекции лучевая терапия не проводится;

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опухоли < 5 см и при позитивном крае резекции проводится облучение грудной стенки;

при отсутствии метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размере опухоли > 5 см, либо при T4, либо при положительном крае резекции проводится облучение грудной стенки и над-подключичной области на стороне поражения.

При пораженных подмышечных лимфатических узлах независимо от размера первичной опухоли обязательно проводится облучение грудной стенки и над-подключичной области (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр). Лучевая терапия на парастермальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов.

201.6.4. IIIA стадия (T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0), IIIB стадия (T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0), IIIC стадия (любая T N3 M0).

201.6.4.1. Традиционно операцией выбора у больных местно-распространенным РМЖ является мастэктомия.

После радикальной мастэктомии проводится адьювантная ПХТ (табл. 68–70, 74–75), затем – облучение грудной стенки, над-подключичной области, подмышечной (в случае подозрения на наличие резидуальной опухоли) в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. Лучевая терапия парастермальной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастермальных лимфатических узлов.

201.6.4.2. В случаях, когда ввиду местного распространения опухолевого процесса радикальная мастэктомия либо органосохраняющая операция невозможна, выполняется неоадьювантная полихимиотерапия по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. Проведение неоадьювантной полихимиотерапии начи-

нается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного Ki-67 и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта от неоадьювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения двух курсов. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3–4 курса предоперационной полихимиотерапии.

201.6.4.3. В случае регрессии опухоли после проведения неоадьювантной полихимиотерапии возможны следующие варианты лечения:

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией и последующим облучением грудной стенки, над-подключичной, парастеральной зон; впоследствии возможно выполнение реконструктивной операции; адьювантная системная терапия проводится в соответствии с табл. 68–70, 74–75;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующим облучением всей молочной железы, над-подключичной, парастеральной (при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов) зон в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адьювантная системная терапия проводится в соответствии с табл. 68–70, 74–75;

В случае невозможности выполнения радикальной операции проводится лучевая терапия, полихимиотерапия, гормонотерапия в соответствии с табл. 69–71, 75–76.

201.6.4.4. Если нет ответа на проведение 1-й линии НПХТ, то возможно проведение 2-й линии и (или) предоперационной лучевой терапии.

201.6.5. Возможные варианты предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы (после проведения неоадьювантной ПХТ):

схема 1: предоперационное облучение молочной железы и зоны регионарного метастазирования (подмышечная, над-подключичная) в РОД 4 Гр, СОД 20 Гр, что изоквивалентно дозе 30 Гр классического режима фракционирования. Одновременно на зоны клинически определяемого поражения (локально на первичный очаг и манифестирующий подмышечный лимфоузел) дополнительно ежедневно подводится доза 2 Гр, СОД 10 Гр. Таким образом, СОД за весь курс на опухоль молочной железы и пораженные лимфатические узлы изоквивалентна дозе 54 Гр, а на зоны субклинического распространения – 30 Гр в режиме классического фракционирования. Лучевая терапия на парастеральную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов. Хирургическое лечение осуществляется не позднее 3 дней после завершения предоперационной лучевой терапии (ЛТ). Послеоперационная ЛТ проводится в режиме классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр, СОД 20 Гр на над-подключичную зону, грудную стенку;

схема 2: предоперационное облучение молочной железы и зон регионарного метастазирования (подмышечная, над-подключичная) в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. Хирургическое лечение – через 2–3 недели после завершения предоперационной ЛТ. Послеоперационная ЛТ не проводится.

Лучевая терапия при раке молочной железы проводится с использованием конформного 3D планирования.

В зависимости от ответа на лечение возможны следующие варианты дальнейшей терапии:

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией и последующим облучением грудной стенки, над-подключичной, парастеральной зон (с учетом доз предоперационной лучевой терапии); впоследствии возможно выполнение

реконструктивной операции; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с табл. 68–70, 74–75;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующим облучением всей молочной железы, грудной стенки, над-подключичной, парастернальной зон в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адъювантная системная терапия – в соответствии с табл. 68–70, 74–75.

201.7. Неоадъювантная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (IIA–IIIC (T2–4 N0–2 M0)). Данный вид лечения проводится у женщин постменопаузального возраста с гормонозависимым раком молочной железы (ER+), поскольку позволяет получить ту же самую частоту частичной или полной регрессии опухоли и возможность выполнения органосохраняющих операций, что и химиотерапия. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы представляется разумной альтернативой химиотерапии у данной категории пациенток, особенно в клинических случаях, когда низкая токсичность лечения считается основным условием, например у женщин старше 70 лет. Неоадъювантная эндокринотерапия должна продолжаться до максимального ответа или как минимум в течение 4–8 месяцев.

201.8. Инфламаторная форма рака молочной железы – IIIБ стадия (T4d N0–3 M0). Инфламаторный рак молочной железы – агрессивная форма, характеризующаяся отеком и гиперемией кожи молочной железы, опухолевой инфильтрацией ткани молочной железы. Опухоль в молочной железе, как правило, не определяется. Клиническая картина обусловлена блоком лимфатических сосудов кожи опухолевыми эмболами.

Обследование: двусторонняя маммография, оптимальная опция – МРТ молочных желез, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, таза, остеосцинтиграфия. Рекомендуются выполнение биопсии кожи молочной железы. До начала лечения необходимо определить уровни экспрессии ER, PR, Her 2 neu, Ki-67.

Неоадъювантное лечение предпочтительно: полихимиотерапия с включением антрациклинов, таксанов. При положительном ответе проводят курсы полихимиотерапии длительно, затем выполняют мастэктомию с лимфодиссекцией. После хирургического лечения проводится послеоперационное облучение грудной стенки, над-подключичной области, при подтверждении поражения парастернальных лимфатических узлов данная область входит в объем облучения. Возможна реконструкция молочной железы. В последующем – курсы адъювантной полихимиотерапии, если их проведено недостаточно в неоадъювантном режиме. При положительном гормонорецепторном статусе опухоли проводится адъювантная гормонотерапия. По показаниям в адъювантном режиме выполняется таргетная терапия трастузумабом (см. п. 201.10.2).

Если после проведенных двух курсов неоадъювантной полихимиотерапии положительного лечебного эффекта не зарегистрировано, то проводится 2-я линия полихимиотерапии или предоперационная лучевая терапия. Лучевая терапия на парастернальную область проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастернальных лимфатических узлов. При положительном ответе – хирургическое лечение и последующая такая же схема терапии, как и при положительном ответе на 1-ю линию неоадъювантного лечения. Если нет эффекта от 2-й линии лечения, то проводится терапия в индивидуальном режиме.

201.9. Техника проведения лучевой терапии при раке молочной железы.

Предлучевая подготовка осуществляется с использованием рентгеновских симуляторов, обязательное условие использования которых – иммобилизация пациентки. Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 2–3D-системами.

Облучение осуществляется на линейных ускорителях либо на современных гамма-терапевтических установках.

Лучевая терапия молочной железы и зон регионарного метастазирования выполняется тормозным излучением ускорителя или на гамма-терапевтических аппаратах, а парастернальной зоны – путем чередования фотонного и электронного пучков или только электронным излучением в зависимости от глубины залегания цепочки парастернальных лимфатических узлов. Облучение парастернальной зоны с помощью ^{60}Co или только фотонным пучком приводит к развитию постлучевого пульмонита, медиастинита, перикардита. При облучении молочной железы в предоперационном периоде зона опухолевого роста дополнительно облучается электронным пучком. Облучение больной проводится в положении на спине, рука (на стороне поражения) отводится в сторону под углом 90° с использованием фиксирующего устройства. Для устранения влияния кривизны грудной клетки на дозное распределение выбирается положение больной под углом над горизонтальной плоскостью. В случаях, когда молочная железа не сохраняет свою форму в положении лечения, используются фиксирующие устройства.

201.9.1. Над-подключичное поле:

облучение надключичных лимфатических узлов проводится с переднего поля наклоном пучка на $10\text{--}15^\circ$ латерально, чтобы избежать переоблучения спинного мозга, пищевода и трахеи;

верхний край поля – на уровне верхнего края перстнещитовидного углубления;

медиальная граница – на 1 см от середины грудины в противоположном направлении от стороны поражения;

свинцовым блоком защищаются гортань, пищевод, трахея;

латеральная граница – медиальный край головки плеча;

нижняя граница – на уровне грудино-ключичного сочленения, соприкасается с верхней границей тангенциального поля;

точка расчета лежит на глубине 3 см.

201.9.2. Парастернальное поле:

медиальный край – средняя линия грудины;

латеральный край – на 4–5 см латеральнее средней линии;

верхний край – нижний край надключичного поля;

нижний край – нижний край 5 ребра в месте прикрепления его к грудине;

глубина расположения точки расчета определяется по компьютерно-томографическому скану в центре поля.

201.9.3. Тангенциальные поля:

верхняя граница – уровень грудино-ключичного сочленения;

медиальная граница – латеральная граница парастернального поля;

нижняя граница – на 2 см ниже субмаммарной (переходной) складки;

латеральная граница – на 2 см латеральнее пальпируемой ткани молочной железы или вдоль среднеподмышечной линии.

В послеоперационном периоде после мастэктомии границы тангенциальных полей следующие:

- верхняя – уровень грудино-ключичного сочленения;
- медиальная – латеральная граница парастерального поля;
- нижняя – на уровне субмаммарной складки противоположной железы;
- латеральная – средняя подмышечная линия.

При облучении молочной железы и грудной стенки тангенциальными полями в зону облучения попадают подмышечные лимфоузлы.

Облучение передней грудной стенки после мастэктомии или облучение оставшейся молочной железы после радикальной резекции осуществляется фотонным пучком с тангенциальных полей, направленных таким образом, чтобы в зону 100% изодозы попадало не более 2 см легочной ткани.

При нетипичной локализации послеоперационного рубца и расположении части его за пределами обозначенных границ полей облучения рекомендуется дополнительное облучение этой части рубца с захватом тканей не менее чем на 2 см за его пределами. Такое облучение должно осуществляться электронным пучком или с помощью контактной лучевой терапии.

201.9.4. Лопаточно-подмышечное поле.

В случае необходимости дополнительного облучения зоны расположения подмышечных лимфоузлов используется лопаточно-подмышечное поле, границы которого расположены:

- медиальная – на 1 см кнутри от края грудной клетки;
- верхняя – верхний край ключицы;
- боковая – латеральный край головки плеча;
- нижняя – тот же уровень, что и нижний край над-подключичного поля.

При облучении нескольких смежных полей расстояние между границами этих полей следует определять в зависимости от выбранного вида энергии излучения.

Все поля облучения выбираются индивидуально при предлучевой подготовке с помощью компьютерного томографа, рентгеносимулятора.

При проведении центрации необходимо исключить попадание легочной ткани в зону облучения.

201.9.5. Объемы предоперационного облучения (табл. 72–74):

Таблица 72

| Объемы облучения |
|---|
| GTV (опухоль молочной железы) |
| CTV (ткань молочной железы) |
| PTV (CTV + 3–5 мм) |
| При облучении молочной железы в предоперационном периоде дополнительно облучается электронным пучком: |
| GTV (зона опухолевого роста) |
| CTV (GTV + 10 мм) |
| PTV (CTV + 3–5 мм) |
| PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи |
| Для лимфоузлов: |
| GTV (метастатически пораженные лимфоузлы) |
| CTV (GTV + 10 мм), PTV (CTV + 3–5 мм) |
| CTV (лимфоузлы зоны субклинического распространения) |
| PTV (CTV + 3–5 мм) |

Таблица 73

| Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после органосохраняющих операций | | | |
|---|--|--|--|
| | 0 стадия – внутривидеокарцинома in situ | CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли в РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками, PTV (CTV + 3–5 мм), из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major, PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи | |
| | I стадия | | |
| Органосохраняющая операция | IIA стадия (T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0), IIB стадия (T2 N1 M0; T3 N0 M0), IIIA стадия (T3 N1 M0) | При отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах (N–) | CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть промаркировано скрепками, PTV (CTV + 10 мм). Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major. PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи |
| | | С наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах (N+) | CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками, PTV (CTV + 10 мм). Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major. PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи. Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные лимфоузлы. Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов |
| | IIIA стадия (T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0), IIIB стадия (T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0) | CTV (ткань молочной железы), PTV (CTV + 3–5 мм). При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками, PTV (CTV + 10 мм). PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи. Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major. Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы; PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов | |

Таблица 74

| Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после мастэктомии | | | |
|--|--|--|---|
| Ради- каль- ная ма- стэ- кто- мия | 0 стадия – внутри- протоковая карци- нома in situ | Лучевая терапия не проводится | |
| | I стадия | | |
| | IIA стадия (T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0), IIB стадия (T2 N1 M0; T3 N0 M0), IIIA стадия (T3 N1 M0) | Отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов, размер опухоли < 5 см, позитивный край резекции; отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размер опухоли > 5 см, T4, поражение подмышечных лимфоузлов (N+, T0–3), положительный край резекции | CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм); CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм). Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы, PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов |
| | IIIA стадия (T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0), IIIB стадия (T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0) | CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм). Зоны субклинического распространения: надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы, PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов | |
| | IIIC стадия (любая T N3 M0) | CTV (все ткани, включая грудную стенку), PTV (CTV + 3–5 мм). Зоны субклинического распространения: подмышечные, надключичные, подключичные, CTV лимфоузлы, PTV (CTV + 3–5 мм). Облучение парастеральной области проводится при клиническом или патогистологическом подтверждении поражения парастеральных лимфатических узлов | |

201.10. Адьювантную полихимиотерапию рекомендуют больным раком молочной железы со средним и высоким риском возврата болезни. Обычно применяют антрациклинсодержащие схемы, особенно при Her2/neu: 3+. Однако некоторым пациенткам (старше 70 лет, выраженная сопутствующая патология, патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и др.) целесообразно назначать CMF. Пациенткам с высоким риском возврата болезни, с HER2 neu-позитивными опухолями и при наличии противопоказаний к назначению антрациклинов предпочтительно назначать карбоплатин + доцетаксел.

Рекомендуемые режимы адьювантной полихимиотерапии (табл. 75):

Таблица 75

| Режимы | Количество курсов | Интервал между курсами (недели) | Группы риска | |
|------------------|-------------------|---------------------------------|--------------|-------------|
| | | | Высокий риск | Низкий риск |
| AC ¹ | 4 | 3 | – | + |
| CMF | 6 | 2 | – | + |
| A–CMF | 4–4 | 3–2 | + | – |
| CAF | 6 | 3 | + | – |
| AT–CMF | 4–4 | 3–4 | + | – |
| AC–Т еженедельно | 4–4 | 3–1 | + | – |
| ddAC–ddT (G–CSF) | 4–4 | 2–2 | + | – |
| CRBPDCESTRAS | 6 | 3 | + | – |

Примечание:

¹ А – доксорубин; С – циклофосфид; Е – эпирубин; F – флуороурацил; Т – паклитаксел; М – метотрексат; (G–CSF) – филграстим; dd – дозовый интенсивный режим; CRBPDCESTRAS – карбоплатин + доцетаксел + трастузумаб; CMF – циклофосфамид + метотрексат + флуороурацил.

201.10. 1. Для адьювантной ПХТ используются следующие схемы:

АС:

доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал – 3 недели (4 курса);

CMF (табл. 76):

Таблица 76

| Схема | Препарат | Разовая доза, мг/м ² | Путь введения | Дни введения |
|---|---------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|
| С | Циклофосфамид | 100 | Внутрь | ежедневно с 1-го по 14-й |
| М | Метотрексат | 40 | Внутривенно струйно | 1–8-й |
| F | Флуороурацил | 600 | Внутривенно струйно | 1–8-й |
| Курсы лечения повторяют каждые 4 недели (повторяют курс на 29 день, то есть интервал между курсами – 2 недели). Всего – 6 курсов ² | | | | |

Примечание:

² Для больных старше 60 лет доза метотрексата составляет 30 мг/м², флуороурацила – 400 мг/м². Перед началом лечения производится катетеризация периферической или центральной вены. Наиболее рациональной является аппаратная инфузия.

CAF:

циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

флуороурацил 500 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день.

Интервал 3 недели (6 курсов);

A–CMF:

доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день.

Интервал – 3 недели (4 курса);

CMF – 4 курса (14-дневный вариант).

Интервал – 2 недели;

АТ– СМF:

доксорубицин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

паклитаксел 200 мг/м² внутривенно в 1-й день на фоне пре- и постмедикации.

Интервал – 3 недели (4 курса).

СМF – 4 курса (14-дневный вариант), интервал – 2 недели;

АС–Т еженедельно:

доксорубицин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

циклофосамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Интервал – 3 недели (4 курса);

паклитаксел 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Интервал – 1 неделя (12 курсов);

ddAC– ddT (G–CSF):

доксорубицин 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

циклофосамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день;

филграстим 5 мкг/кг в день подкожно в 3–10-й день.

Интервал – 2 недели (4 курса);

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день;

филграстим 5 мкг/кг в день подкожно в 3–10-й день.

Интервал – 2 недели (4 курса);

CRBPDOCETRAS:

доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день;

карбоплатин АUC6 внутривенно в 1-й день;

трастузумаб 8 мг/кг (первое введение 90-минутная инфузия, последующие введения 6 мг/кг 30-минутная инфузия) внутривенно в 1-й день.

Интервал – 3 недели (6 курсов).

201.10.2. Трастузумаб с адьювантной целью при наличии совокупности следующих признаков: с Her2/neu 3+ (или Her2/neu 2+ и положительной Fish-реакцией), поражением 4 и более лимфатических узлов, высокой пролиферативной активностью опухоли (уровень экспрессии Ki-67 более 15%). Схемы введения трастузумаба:

первое введение (обязательно в условиях стационара) в дозе 4 мг/кг, последующие – 2 мг/кг еженедельно или первое введение (обязательно в условиях стационара) 8 мг/кг, последующие – 6 мг/кг с интервалом в 3 недели. Продолжительность адьювантной терапии трастузумабом 1 год.

При введении трастузумаба необходимо контролировать фракцию выброса левого желудочка сердца.

201.11. IV стадия.

Эта стадия РМЖ неизлечима. В ряде случаев в результате лечения можно получить длительную многолетнюю выживаемость и сохранить качество жизни пациенток.

При IV стадии рака молочной железы больные получают системную терапию. Лучевая терапия может быть использована с симптоматической целью.

Больным РМЖ с изъязвленной опухолью, осложненной инфицированием, кровотечением выполняется паллиативная мастэктомия или ампутация молочной железы с санитарной целью. Лечение дополняется химиолучевой, гормональной терапией.

Если хирургическое лечение не планируется, то на первом этапе выполняются трепанобиопсию опухоли либо биопсию метастатического лимфатическо-

го узла. Определяют гормонорецепторный HER2/neu статус опухоли, уровень пролиферативной активности опухоли Ki-67. В соответствии с результатом исследования проводят либо последовательные схемы гормонотерапии, либо химиогормональное лечение, либо полихимиотерапию, либо лечение трастузумабом. По показаниям проводится лучевая терапия.

При положительном гормонорецепторном статусе опухоли и наличии метастазов в костях и (или) в мягких тканях (при условии отсутствия метастазов в висцеральных органах) у больных в менопаузе проводится первая линия эндокринотерапии: тамоксифен по 20 мг внутрь длительно до прогрессирования. При появлении признаков прогрессирования заболевания на фоне приема тамоксифена последний отменяется, назначается 2 линия эндокринотерапии: ингибиторы ароматазы. Если не помогает – 3 линия: прогестины.

При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначаются последовательные линии монохимиотерапии.

После окончания ремиссии от последовательных схем монохимиотерапии проводится полихимиотерапия.

У больных в пременопаузе с вышеуказанной локализацией метастазов и с положительным гормонорецепторным статусом опухоли производится хирургическая либо фармакологическая (гозерелин) кастрация, затем – антиэстрогенотерапия тамоксифеном, после окончания которой назначают ингибиторы ароматазы, прогестины. При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначают последовательные схемы монохимиотерапии. После окончания ремиссии от последовательных схем монохимиотерапии проводится полихимиотерапия.

При отрицательном гормонорецепторном статусе опухоли проводится системная химиотерапия. При этом у больных с гиперэкспрессией / амплификацией HER2/neu назначается трастузумаб в сочетании или без ПХТ.

Схемы химиотерапии такие же, как и при лечении рецидивов и метастазов рака молочной железы после ранее проведенного лечения.

При гиперкальциемии и литических метастазах в костях длительно назначаются бисфосфонаты.

202. Лучевая терапия при метастазах рака молочной железы

202.1. Метастазы в головном мозге.

При солитарном метастазе в головном мозге тактика лечения должна определяться консилиумом с участием хирурга-маммолога, радиационного онколога, химиотерапевта и нейрохирурга для определения тактики лечения (хирургическое, радио-, химиотерапевтическое, назначение темозоломида).

Облучается весь головной мозг РОД 4 Гр, СОД 20–24 Гр (либо РОД 3 Гр, СОД 30 Гр), затем прицельно зона метастаза РОД 2 Гр, СОД до эквивалента 60 Гр с учетом всего курса лучевой терапии на головной мозг.

После окончания облучения обязательна консультация химиотерапевта.

202.2. Метастатическое поражение костей.

При поражении позвоночника в облучаемый объем включают пораженный позвонок и по одному выше и ниже лежащим позвонкам. При локализации метастатического поражения в шейном и грудном отделах подводится РОД 4 Гр, СОД 24 Гр при длине поля облучения свыше 10 см. При локальном облучении зоны менее 10 см СОД может быть увеличена до 28 Гр. При единичном поражении других костей скелета СОД может составить 60 Гр с учетом толерантности окружающих нормальных тканей.

При выраженном болевом синдроме и отсутствии сдавления спинного мозга в зоне планируемого облучения с симптоматической обезболивающей целью возможно проведение однократного локального облучения зоны поражения в СОД 8 Гр.

При метастазах в костях показано применение золедроновой кислоты (4 мг внутривенно капельно 1 раз в 3–4 недели) или клодроновой кислоты (1600 мг в сутки (при необходимости доза может быть повышена, но не выше 3200 мг в день)).

202.3. Метастазы в печени.

При выявлении метакронного солитарного метастатического очага в печени тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта. При отказе от проведения системной терапии и от хирургического удаления метастаза проводится лучевая терапия.

При локальном поражении (солитарный очаг) проводится облучение прицельно на зону метастаза в РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

При множественном поражении возможно облучение печени РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

203. Лечение рецидивов и метастазов рака молочной железы после ранее проведенной терапии

При возврате болезни у больных с гормоночувствительными опухолями, которые получали адъювантную гормонотерапию в течение первого года и более, обязательно надо рассматривать вопрос о гормональном лечении 2-й линии. Если физическое состояние больной удовлетворительное (ECOG 0–1) и нет массивного поражения висцеральных органов, назначают гормонотерапию 2–3-й линии (ингибиторы ароматазы, прогестины) до прогрессирования заболевания, и только затем назначается химиотерапия.

При появлении локального рецидива болезни лечение всегда индивидуальное. Обязательным при этом является предварительное обследование по системам с целью исключения отдаленных метастазов.

Если локальный рецидив возник после ранее выполненной мастэктомии, при возможности проводится хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией и последующим системным воздействием.

Если локальный рецидив возник после ранее выполненной органосохраняющей операции с лимфодиссекцией и лучевой терапией, производится удаление оставшейся части железы с последующим системным воздействием, если лимфодиссекция ранее не выполнялась, – мастэктомия с последующей системной терапией. Обязательно гистологическое исследование удаленного препарата и определение в нем уровней гормональных рецепторов и экспрессии HER2/neu.

204. Общая стратегия при лечении IV стадии заболевания и рецидивов и метастазов после ранее проведенного радикального лечения

При общем удовлетворительном состоянии больной и незначительном распространении опухолевого процесса лечение начинают с гормонотерапии антиэстрогенами. При прогрессировании процесса от приема антиэстрогенов назначают ингибиторы ароматазы, в последующем – прогестины.

При дальнейшем прогрессировании проводят монокимиотерапию с применением антрациклиновых производных (доксорубицин, эпирубицин), если процесс развивается дальше, проводят монотерапию таксанами или винорельбином, затем – капецитабином и /или тегафуром.

При прогрессировании процесса разрастания от приема капецитабина и/или тегафура переходят к полихимиотерапии в любых комбинациях (CMF, гемцитабин + карбоплатин и т.д.).

При ургентном состоянии пациентки и массивном распространении опухолевого процесса лечение сразу начинают с полихимиотерапии.

204.1. Монохимиотерапия:

204.1.1. Доксорубин 10–20 мг/м² внутривенно или в фиксированной дозе 30 мг внутривенно еженедельно.

204.1.2. Паклитаксел 80 мг/м² внутривенно в течение более 1 часа еженедельно.

204.1.3. Гемцитабин 800–1000 мг/м² внутривенно еженедельно.

204.1.4. Винорельбин 25–30 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин или 60–80 мг/м² внутрь 1 раз в неделю. У больных с площадью поверхности тела 2 м² и более разовая доза винорельбина не должна превышать 60 мг.

204.1.5. Паклитаксел 175 мг/м² (внутривенная 3-часовая инфузия на фоне премедикации). Интервал – 3 недели.

204.1.6. Капецитабин по 1000–1250 мг/м² внутрь 2 раза в день (2500 мг/м²/сут.) не позднее чем через 30 минут после еды в течение 14 дней, запивая только водой. Повторные курсы через 7 дней.

204.1.7. Тегафур 800 мг внутрь 2 раза в день в 1–21-й день. Интервал – 2 недели.

204.2. Полихимиотерапия:

204.2.1. CMF:

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

метотрексат 40 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день;

флуороурацил 600 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни.

Интервал – 3 недели (курс повторяют на 21-й день).

204.2.2. FAC:

флуороурацил 500 мг/м² внутривенно в течение 10 мин в 1-й день;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал – 3 недели.

204.2.3. Доксорубин + паклитаксел:

доксорубин 60 мг/м² внутривенно в течение 15 мин в 1-й день, затем через 1 час;

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 ч (на фоне премедикации) в 1-й день.

Интервал – 3 недели;

204.2.4. Винорельбин + доксорубин:

винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин или внутрь 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день.

Интервал – 3 недели.

204.2.5. Капецитабин + винорельбин:

капецитабин по 1000 мг/м² внутрь утром и вечером с 1 по 14 дни;

винорельбин 60 мг/м² внутрь в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 7 дней после окончания приема капецитабина.

204.2.6. Паклитаксел + карбоплатин:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов (на фоне премедикации) в 1-й день;

карбоплатин AUC 5–6 внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й день.
Интервал – 3 недели.

204.3. У больных с гиперэкспрессией / амплификацией HER2/neu в опухоли химиотерапию проводят по следующим схемам:

204.3.1. Винорельбин + трастузумаб:

винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин в 1-й день еженедельно;

трастузумаб внутривенно в 1-й день еженедельно (первое введение в дозе 4 мг/кг в виде 90-минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг; при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин (или первое введение трастузумаба в дозе 8 мг/кг, все последующие введения в дозе 6 мг/кг с интервалом в 3 недели)).

204.3.2. Трастузумаб + паклитаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день еженедельно (первое введение в дозе 4 мг/кг в виде 90-минутной инфузии; все последующие введения в дозе 2 мг/кг; при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин (или первое введение трастузумаба в дозе 8 мг/кг, все последующие введения в дозе 6 мг/кг с интервалом в 3 недели));

паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации.

Повторные введения через 3 недели;

204.3.3. Трастузумаб + карбоплатин + паклитаксел:

трастузумаб внутривенно в 1-й день еженедельно (первое введение в дозе 4 мг/кг в виде 90-минутной инфузии, все последующие введения в дозе 2 мг/кг; при хорошей переносимости время введения может быть сокращено до 30 мин (или первое введение трастузумаба в дозе 8 мг/кг, все последующие введения в дозе 6 мг/кг с интервалом в 3 недели));

паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации (курс повторяется каждый 21-й день);

карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день внутривенно в течение 15–30 мин.

Интервал – 3 недели;

204.3.4. Гемцитабин + цисплатин:

гемцитабин 750 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно на 250 мл физиологического раствора в течение 30 мин;

цисплатин 30 мг/ м² в 1-й и 8-й дни внутривенно на 500 мл физиологического раствора в течение 45 мин.

Пациенткам, у которых было 2 и более предшествующих режима химиотерапии, рекомендуется стартовая доза гемцитабина 600 мг/м². Интервал – 3 недели;

204.3.5. Гемцитабин + паклитаксел:

паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день (3-часовая инфузия на фоне премедикации);

гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно на 250 мл физиологического раствора в течение 30 мин.

Интервал – 3 недели;

204.3.6. Метрoномная полихимиотерапия (циклофосфамид + метотрексат):

циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно;

метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели – до прогрессирования.

204.3.7. Винорельбин + циклофосфамид + флуороурацил:

винорельбин 30 мг/м² в 1-й и 5-й дни;
 циклофосфамид 500 мг/м² в 1-й день;
 флуороурацил 600 мг/м²/сут. (непрерывная инфузия в 1–5-й день).
 Интервал – 3 недели.

205. Рак грудной железы у мужчин

Рак грудной железы у мужчин лечится так же, как и рак молочной железы у женщин при центральной локализации опухоли. Следует помнить, что органосохраняющие операции у мужчин не выполняются. Во всех случаях производится мастэктомия. Пациентам с гормоночувствительными опухолями рекомендован в адьювантном режиме тамоксифен по 20 мг в течение 5 лет.

206. Рак Педжета

Для правильного установления диагноза болезни Педжета необходимо выполнить следующие диагностические мероприятия:

- клиническое обследование;
- двустороннюю маммографию;
- биопсию сосково-ареолярного комплекса и кожи молочной железы на всю ее глубину;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

После гистологического исследования может быть выявлен рак Педжета сосково-ареолярного комплекса, а также сочетание его с:

- протоковой карциномой *in situ*;
- инвазивной карциномой молочной железы.

Во всех случаях выполняется радикальная мастэктомия, которая является методом выбора лечения для любой манифестирующей формы болезни Педжета.

Возможен вариант органосохраняющего лечения: удаление опухоли молочной железы вместе с сосково-ареолярным комплексом с последующим проведением курса послеоперационной лучевой терапии на всю молочную железу и локально на ложе опухоли и зону сосково-ареолярного комплекса.

При раке Педжета сосково-ареолярного комплекса возможно хирургическое удаление последнего с проведением курса послеоперационной лучевой терапии на область всей молочной железы и локально на зону сосково-ареолярного комплекса.

При сочетании рака Педжета с протоковой карциномой *in situ* лечение дополняется назначением тамоксифена в течение 5 лет.

При сочетании рака Педжета с инвазивной карциномой молочной железы проводится лечение как при инвазивной карциноме соответствующей стадии (табл. 68–70).

207. Филлоидные опухоли (филлоидные цистосаркомы)

Филлоидные опухоли состоят как из стромальных, так и эпителиальных элементов. Существуют доброкачественные, пограничные и злокачественные подтипы филлоидных опухолей, хотя нет общих единых рекомендаций относительно критериев их отнесения к тому или иному подтипу или прогнозирования биологического поведения.

В плане риска развития рецидива более важным представляется состояние края резекции, чем гистологический подтип опухоли. Больные с синдромом Ли–Фраумени подвержены высокому риску развития филлоидных опухолей.

Лечение филоидных опухолей – хирургическое. Предпочтительным видом операции является удаление опухоли или частичная резекция молочной железы, отступив от края опухоли 1 см и более. Выполнение мастэктомии необходимо только тогда, когда не представляется возможным получить невовлеченные края резекции при выполнении органосохраняющей операции.

Поскольку филоидные опухоли редко метастазируют в подмышечные лимфоузлы, хирургическое стадирование или выполнение подмышечной лимфодиссекции не нужно, если при клиническом обследовании не выявляются патологические их изменения.

Лечение местных рецидивов – широкое иссечение со свободным от опухоли краем резекции.

Хотя эпителиальный компонент большинства филоидных опухолей содержит рецепторы к стероидным гормонам, нет доказательств, что эндокринная терапия может быть использована для лечения филоидных опухолей. Также нет доказательств, что адъювантная цитостатическая терапия или лучевая терапия уменьшают риск развития рецидива или смертности.

Лечение филоидных цистосарком с отдаленными метастазами проводится в соответствии с рекомендациями по лечению сарком мягких тканей.

208. Наблюдение, сроки и объем обследования

После окончания специального лечения в течение первого года больные наблюдаются каждые 3 месяца, на второй год – 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год (пожизненно). Наблюдение осуществляется в областных и межрайонных онкологических диспансерах по месту жительства.

При каждом посещении необходим осмотр онкологом, онкогинекологом (ежегодный осмотр гинекологом особенно необходим женщинам в состоянии менопаузы, принимающим тамоксифен), УЗИ молочной железы.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки необходимо выполнять 1 раз в год.

При органосохраняющем лечении один раз в 2 года проводится двусторонняя маммография, после мастэктомии один раз в 2 года – маммографическое исследование противоположной молочной железы, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – 1 раз в 6 месяцев (первые два года), затем 1 раз в год, скинтиграфия костей скелета – 1 раз в 2 года.

209. Рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за больными раком молочной железы, у которых заболевание диагностируется на фоне беременности

У беременных женщин со злокачественными опухолями молочной железы, как правило, диагностируются внутрипротоковые карциномы больших размеров с высокой степенью пролиферации и распространенной стадией заболевания. Эти опухоли низкодифференцированные, чаще всего эстроген- и прогестерон-рецептор-положительные, приблизительно в 30% случаев HER2-neu положительные.

209.1. Диагностика и стадирование.

Обследование беременной пациентки с подозрением на рак молочной железы должно начинаться с физикальных методов. Особое внимание уделяется состоянию регионарного лимфатического аппарата. Для оценки степени распространенности опухолевого процесса при опухолях T1 и T2 с клинически не вовлеченными лимфатическими узлами рекомендуется выполнять УЗИ молоч-

ной железы и регионарных зон. При экранировании органов брюшной полости можно безопасно выполнять маммографию, рентгенографию органов грудной клетки. Необходимо оценить функцию печени и почек, выполнить общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. Для цитологического исследования может быть произведена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли (подозрительной на злокачественную) и лимфатических узлов. Однако более предпочтительный метод диагностики – трепанобиопсия: она позволяет получить материал для гистологического исследования и определения уровня экспрессии ER, PR, HER2-neu и Ki-67. У больных с клинически пораженными лимфатическими узлами или опухолями ТЗ в дополнение к вышеуказанному объему исследований необходимо выполнить УЗИ печени и рассмотреть вопрос о возможном проведении экранированной МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника без контрастирования. Необходимо получить у гинеколога заключение о состоянии матери и плода с оценкой сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, осложнения предыдущих беременностей. Необходимо также получить подтверждение роста и развития плода, его возраст с помощью УЗИ. Примерное определение даты родов поможет в планировании системной химиотерапии. Заключение о состоянии матери и плода должно обязательно включать рекомендацию о сохранении или прерывании беременности.

209.2. Лечение.

Оптимальная стратегия лечения должна определяться консилиумом в составе хирурга-онкомаммолога, химиотерапевта, акушера-гинеколога, радиационного онколога, неонатолога. В обсуждении стратегии лечения необходимо участие пациентки и ее семьи.

Хирургическое лечение может выполняться как в объеме мастэктомии, так и радикальной резекции молочной железы. В тех случаях, когда это возможно, любой вид хирургического вмешательства необходимо отложить до второго триместра. Органосохраняющее хирургическое лечение не является приоритетным в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах хирургическое лечение не должно существенно отличаться у беременных по сравнению с небеременными. При выполнении операции в 25-недельном сроке беременности обязательно присутствие акушера-гинеколога и перинатального специалиста, помощь которых может понадобиться в случае преждевременных родов жизнеспособного плода.

Показания к проведению системной химиотерапии те же, что и у небеременных, но химиотерапию не рекомендуется проводить ни при каких обстоятельствах в течение первого триместра.

Если проведение химиотерапии началось, то необходим мониторинг состояния плода перед началом каждого курса химиотерапии. Химиотерапия не должна проводиться после 35-й недели беременности или в пределах 3 недель до планируемых родов с целью избежания возможных гематологических осложнений во время родов.

Эндокринотерапия и лучевая терапия противопоказаны. При наличии показаний к этим видам лечения необходимо их начинать не ранее послеродового периода.

209.3. Наблюдение.

Последующее наблюдение пациенток проводится в соответствии с общепринятыми стандартами.