

Глава 26

РАК МОЛОЧНОЙ И ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- 26.1 Клиническая анатомия и функция молочной железы
- 26.2 Заболеваемость
- 26.3 Этиология и патогенез
- 26.4 Предраковые заболевания молочной железы,
тактика их ведения, лечение
- 26.5 Формирование группы риска и тактика их ведения
- 26.6 Первичная и вторичная профилактика рака молочной железы
- 26.7 Патологическая анатомия
- 26.8 Пути метастазирования
- 26.9 Клиническая классификация стадий распространения рака
(отечественная и по системе TNM)
- 26.10 Клиническая картина
- 26.11 Современные методы предварительной
и уточняющей диагностики
- 26.12 Дифференциальная диагностика
- 26.13 Методы лечения
- 26.14 Отдаленные результаты лечения
- 26.15 Рак грудной железы
- 26.16 Рак молочной железы у беременных и лактирующих женщин
- 26.17 Реабилитация
- 26.18 Диспансеризация
- 26.19 Использованная литература – 55 источников
- 26.20 Иллюстрационный материал – 11 рисунков

26.1 Клиническая анатомия и функция молочной железы

Молочная железа расположена на передней грудной стенке между грудиной и передней подмышечной линией на уровне III-VI (VII) ребер. Она состоит из паренхимы, стромы и жировой ткани. Паренхима молочной железы имеет трубчато-альвеолярное строение. Альвеола выстлана одним слоем железистых клеток лактоцитов, верхушки которых обращены в ее полость, а в основании альвеолы расположены миоэпителиальные клетки, способные сокращаться и выбрасывать через альвеолярный проток секрет. 150-200 альвеол объединяются в дольку, альвеолярные протоки сливаются в во внутривольковые протоки. 30-80 долек образуют долю железы, а внутривольковые протоки – долевыми протоками. Таким образом, молочные железы состоят из 15-20 долей с долевыми протоками, идущими в радиальном направлении к соску, у основания которого они ампулообразно расширяясь, образуют млечные синусы и открываются на соске в виде 8-15 точечных отверстий.

Строма представлена поверхностной фасцией, образующей капсулу молочной железы, а также идущими вглубь междольковыми и междольковыми пучками соединительной ткани, составляющими каркас железы. Между задним листком капсулы железы и собственной фасцией груди, покрывающей большую грудную мышцу, находится ретромаммарное пространство. Жировая клетчатка окружает железу снаружи, проникая вглубь между дольками железы.

Кровоснабжение молочной железы осуществляется ветвями внутренней грудной артерии (центральная и медиальная части), боковой артерии груди (наружные квадранты), а также межреберными артериями. Вены сопровождают одноименные артерии.

Лимфатические сосуды молочной железы разделены на 2 группы: кожи и паренхимы, которые образуют соответственно поверхностное и глубокое подареолярные сплетения. Из сплетений образуются отводящие сосуды, оттекающие в несколько групп лимфатических узлов:

1. Парамаммарные лимфатические узлы локализуются по наружному краю большой грудной мышцы, являются узлами первого этапа для наружных квадрантов молочной железы, выносящие сосуды впадают в подмышечные лимфатические узлы.

2. Подмышечные лимфатические узлы, которые делятся на 3 группы:
А/ I уровень (нижняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные латерально по отношению к латеральной границе малой грудной мышцы.

Б/ II уровень (средняя часть подмышечной ямки): лимфоузлы, расположенные между медиальной и латеральной границами малой грудной мышцы, и межгрудные лимфоузлы (Роттера).

В/ III уровень (верхушечная часть подмышечной ямки): апикальные лимфоузлы и узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, за исключением тех, которые определяются как подключичные.

3. Подключичные лимфатические узлы расположены в подключичной области, являются узлами первого этапа для верхних квадрантов молочной железы. Выносящие сосуды от этих лимфатических узлов впадают в надключичные лимфатические узлы.

4. Парастеральные лимфатические узлы, располагаясь за грудиной по ходу внутренней грудной артерии, лежат в первом-седьмом межреберных промежутках.

Закладка молочной железы происходит на 10-й неделе внутриутробной жизни. В детском возрасте молочная железа пребывает в состоянии функционального покоя.

Нейроэндокринная регуляция осуществляется по принципу положительной и отрицательной обратной связи между центральными и периферическими эндокринными органами: кора головного мозга → нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин, норадреналин) → гипоталамус → рилизинг факторы → гипофиз → тропные гормоны (ФСГ, ЛГ, пролактин, СТГ, ТТГ, АКТГ, МТГ) → яичники, надпочечники, щитовидная железа → органы-мишени, в т.ч. молочная железа, матка.

Рост и развитие молочных желез начинается с началом менархе. Маточный цикл, состоит из 4-х фаз: регенерация, пролиферация, секреция, десквамация. В фазе регенерации небольшое количество эстрогенов вызывает усиление выброса в кровь по типу обратной отрицательной связи фолликулостимулирующего гормона гипофиза, который способствует росту и созреванию доминантного фолликула в яичнике. В растущем фолликуле начинают синтезироваться эстрогены, которые стимулируют пролиферативные процессы в органах-мишенях – в молочной железе они ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани. Увеличение количества эстрадиола по механизму положительной обратной связи приводит к пиковому выбросу лютеинизирующего гормона гипофиза, что в конечном итоге приводит к овуляции – разрыву стенки доминантного фолликула и выходу яйцеклетки в брюшную полость. На месте разорвавшегося фолликула, если не происходит оплодотворение, начинает развиваться желтое тело (если произошло оплодотворение – желтое тело беременности), которое синтезирует гормон прогестерон. Прогестерон принимает участие в функции лактации, обеспечивает секреторные преобразования в органах-мишенях, в частности, в молочной железе обеспечивает рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек. Без синергичного взаимодействия эстрогенов и прогестерона невозможно нормального развития молочной железы. Обычно через 8-10 дней желтое тело регрессирует, снижается уровень половых гормонов в крови, что приводит к ишемическим и некротическим изменениям функционального слоя эндометрия матки и отторжению его.

В результате действия гормонов (эстрогенов, прогестерона, пролактина) в период полового созревания начинается быстрое развитие молочных желез: рост и разветвление молочных протоков, увеличение паренхимы железы, развитие лактоцитов, увеличение числа долек. Более всего увеличивается интерстициальная ткань, которая составляет к концу пубертатного периода 90% объема всей железы. К концу периода полового созревания масса железы составляет 150-200 г.

Во время беременности молочная железа достигает полной морфологической зрелости. Интенсивный рост и развитие желез происходят под влиянием возрастающего количества плацентарных эстрогенов, прогестерона и лактогена, а также пролактина гипофиза. Пролактин – гормон гипофиза, стимулирует пролиферативные процессы железистой и соединительной тканей в молочной железе, во время беременности и лактации способствует образованию секреторных клеток, в результате начинает увеличиваться число альвеол, долек, протоков, в альвеолярном эпителии начинает синтезироваться молоко, он также влияет на продукцию прогестерона желтым телом, под действием пролактина увеличивается число рецепторов эстрогенов в молочной железе. Во время беременности размеры молочной железы увеличиваются за счет роста железистой ткани, масса достигает 800-900 г.

После родов происходит интенсивная секреция молока и железа еще более увеличиваются (иногда до 3-5 кг). В лактирующей железе секреторной активностью обладают не только лактоциты альвеол, но и миелоциты, окружающие альвеолу и эпителий, выстилающий внутридольковые протоки. По окончании лактации в железе происходят инволютивные изменения, сущность которых заключается в прекращении пролиферативных и секреторных процессов, а также замещение соединительной ткани жировой.

Возрастные инволютивные изменения в структуре молочных желез усиливаются после 40 лет и характеризуются замещением паренхимы жировой и соединительной тканью.

Таким образом, рост и развитие молочной железы осуществляется с помощью отрицательной и положительной обратной связи между центральными и периферическими звеньями нейроэндокринной системы.

Нарушения в циклическом синтезе половых гормонов: ановуляторные циклы (персистенция и атрезия фолликула), недостаточность лютеиновой фазы (прогестерона), гиперпролактинемия, гиперандрогенемия могут приводить к возникновению пролифератов железистой и соединительной тканей, т.е. развитию дисгормональной гиперплазии молочной железы.

26.2 Заболеваемость

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) населения различных стран мира (мировой стандарт) в 2000 году составила $35,7\text{‰}$, смертность – $12,5\text{‰}$. Высокие показатели заболеваемости отмечены в странах Северной Америки, Европы, Австралии: США ($91,4\text{‰}$), Дания ($86,2\text{‰}$), Франция ($83,2\text{‰}$), Австралия ($82,7\text{‰}$), Новая Зеландия ($82,6\text{‰}$), Швеция ($81,0\text{‰}$), Канада ($81,8\text{‰}$); низкая заболеваемость – в странах Африки и Азии: Конго ($10,3\text{‰}$), Мали ($12,9\text{‰}$), Китай ($16,4\text{‰}$), Вьетнам ($17,4\text{‰}$), Индия ($19,1\text{‰}$).

В странах СНГ по данным 2002 года (мировой стандарт) высокие показатели заболеваемости РМЖ были отмечены в Армении (54,5), Молдавии (55,5), Киргизии (54,2), на Украине (53,0); низкая заболеваемость – в Таджикистане (19,8), Узбекистане (23,8), Грузии (28,6), Азербайджане (29,5).

В Республике Казахстан в 2005 году заболеваемость РМЖ составила $19,5\text{‰}$ (обычный показатель на 100000 населения), смертность – $9,1\text{‰}$, в структуре онкологической заболеваемости РМЖ в РК занимает 3-е ранговое место. Высокие показатели заболеваемости по РМЖ отмечены в г. Алматы ($32,3\text{‰}$), Павлодарской (29,5%), Карагандинской (26,0%), Северо-Казахстанской (25,9%), Акмолинской (24,8%) областях; низкие – в Кызылординской (9,4%), Южно-Казахстанской (10,8%), Жамбылской (10,9%), Атырауской (12,0%) областях.

Среди больных с впервые установленным диагнозом РМЖ на долю I-II стадии приходится 61%, IV стадии – 9,9%;

Наиболее часто рак молочной железы встречается в возрасте 40-60 лет, редко болезнь возникает у женщин до 30 лет, затем кривая заболеваемости повышается, снижаясь в глубокой менопаузе после наступления 70 лет. Число случаев раком молочной железы увеличивается в каждой стране, прибавляя ежегодно 1-2%.

26.3 Этиология и патогенез

Этиопатогенез РМЖ до конца не изучен. Существует более 70 факторов риска возникновения опухолей молочной железы. Их принято делить на несколько групп.

Классификация факторов риска рака молочной железы

I. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма:

А/

1. Менструальная функция (раннее начало месячных, поздняя менопауза, отсутствие овуляции, нерегулярные, обильные месячные);
2. Половая функция (отсутствие, позднее начало, нерегулярная);
3. Детородная функция (отсутствие родов, длительное предохранение от беременности, поздние первые роды, наличие в анамнезе бесплодия, аборт, выкидышей);
4. Лактационная функция (алактация, отказ от лактации, недостаточная лактация, маститы в анамнезе).

Б/ гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки (аднекситы, миома матки, эндометриоз, кисты яичников).

Менструальная функция – относительный риск заболеть РМЖ для женщин, у которых возраст наступления менархе до 12 лет в два раза выше, чем для женщин с началом месячных после 16 лет. Имеет также значение поздняя менопауза: риск возникновения РМЖ в 2-2,5 раза выше при наступлении менопаузы после 55 лет, чем при менопаузе до 45 лет.

Детородная функция – в 1844 г. Ригони-Стерн определил риск развития РМЖ у монахинь в 5 раз выше, чем у остальных женщин. Имеет наибольшее значение возраст женщины в период первой беременности, закончившейся родами. Мас Махон (1978) приводит доказательства, что у рожавших ранее 18 лет риск заболеть РМЖ втрое меньше, чем у впервые рожавших после 35 лет. Повышение риска РМЖ связывается также с наличием как самопроизвольных, так и искусственных абортов, особенно до первых родов, длительным предохранением от беременности, отсутствие родов, нарушение лактационной функции: короткая лактация или алактация.

II. Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями:

А/ ожирение;

Б/ гипертоническая болезнь;

В/ сахарный диабет пожилых;

Г/ атеросклероз;

Д/ заболевание печени;

Е/ заболевания щитовидной железы (гипотиреоз);

Ж/ дисгормональные гиперплазии молочных желез.

F. De Waard (1978) высказал гипотезу о существовании двух патогенетических типов рака молочной железы: пременопаузального, связанного с избыточной продукцией эстрогенов яичниками и постменопаузального – эстрогенов надпочечниками. Он доказал, что для больных РМЖ в постменопаузе характерно наличие ожирения, гипертонической болезни и сахарного диабета, что является признаком гиперфункции коры надпочечников.

В возникновении патологии молочных желез определенную роль играет заболевание печени. Как известно, в печени происходят ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Заболевания гепатобилиарного комплекса чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени.

По мнению большинства исследователей, щитовидная железа оказывает влияние на развитие опухолевых процессов в молочной железе опосредованно: через нарушение функции яичников, по всей видимости трийодтиронин влияет на биохимические процессы в клетке и определяет ароматазную активность цитохрома Р-450 и, следовательно, стероидогенез. Другая точка зрения – трийодтиронин через рецепторы к трийодтиронину эпителиальных клеток молочных желез активируют факторы роста, запускающие пролиферативные процессы.

Известно, что жировая ткань, адипоциты молочной железы являются депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Адипоциты не синтезируют половые гормоны, но активно их захватывают из плазмы. Под влиянием фермента ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон. Этот процесс с возрастом усиливается, что возможно является одним из факторов увеличения риска развития РМЖ.

III. Генетические факторы (носители *BRCA-1* или *BRCA-2* генов):

А/ РМЖ у кровных родственников (наследственные и “семейные” РМЖ).

Б/ молочно-яичниковый “синдром” (РМЖ и рак яичников в семье).

В/ синдромы:

1. “РМЖ+опухоль мозга”;
2. “РМЖ+саркома”;
3. “РМЖ+рак легкого+рак гортани+лейкоз”;
4. “SBLA-синдром+саркома+РМЖ+лейкоз+карцинома коры надпочечников”.

Г/ раково-ассоциированные генодерматозы:

1. болезнь COWDEN – множественная трихилема кожи+рак щитовидной железы, аденоматозный полип, рак толстой кишки+РМЖ;

2. болезнь BLOOM – аутосомальный наследственный генодерматоз+РМЖ.

Наследственные факторы: эпидемиологами подсчитано, что среди женщин, родственники которых болели РМЖ, риск заболевания увеличивается в 2-3 раза по сравнению с общей популяцией женщин, и в 8 раз – при наличии этой патологии у сестры. Различают “семейный” и “наследственный” РМЖ. “Семейный” – скопление больных опухолями молочной железы в пределах одной семьи, которое чаще всего бывает случайным вследствие влияния общих внешних, канцерогенных факторов и проживанию в одинаковых условиях среды. Лишь 5% случаев РМЖ имеют наследственную природу. К особенностям наследственного РМЖ относятся следующие признаки:

1. Значительно более ранний возраст возникновения и выявления РМЖ (средний возраст 44 года).

2. Высокая частота билатеральных РМЖ (до 46%).

3. Наследственный РМЖ является гетерогенным заболеванием и может проявиться в кровном родстве различными сочетаниями опухолей.

Генетическая модель развития опухолей молочной железы заключается в том, что под действием канцерогенов протоонкогены, находящиеся в организме в не ак-

тивном состоянии, переходят в онкогены. Онкогены это дискретные генетические элементы в структуре ДНК, которые при их активации вызывают опухолевый рост. Схема онкогенеза выглядит следующим образом: канцероген → про-тоонкоген → онкоген → онкобелок → опухолевая трансформация → опухоль.

IV. Экзогенные факторы:

А/ ионизирующая радиация.

Б/ химические канцерогены, в том числе и курение.

В/ избыточное потребление животных жиров; высококалорийная диета.

Г/ вирусы (Битнера).

Д/ прием гормонов.

Радиационный эффект. После атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки увеличивалась заболеваемость РМЖ. Есть сообщения, что у женщин, получавших рентгеновское облучение в высоких дозах, при многократных флюорографических обследованиях участились случаи возникновения РМЖ. Возникли опасения по поводу эффективности маммографического скрининга в связи с канцерогенным действием облучения. Однако проведение во многих странах маммографического скрининга не только привело к увеличению риска заболевания, но и способствовало сокращению смертности от него: так, например, проведение МГ-го скрининга в Швеции среди женщин от 50 до 70 лет в течение 8 лет привело к снижению смертности от РМЖ на 30%.

Режим питания и риск. В серии исследований, проведенных в США, Канаде и Израиле было отмечено значительное увеличение риска РМЖ с нарастанием массы тела, а в Нидерландах – с увеличением роста. Среди предполагаемых механизмов действия жира на развитие опухолей молочной железы, выделяют следующие:

- нарушение эндокринного баланса;
- модификация липидов клеточных мембран;
- изменение метаболизма и биоактивности простагландинов;
- прямое влияние на метаболизм клетки;
- образование перекисных продуктов, промотирующих рост опухоли;
- изменение активности ферментов, метаболизирующих канцерогены;
- изменения в иммунной системе.

Значение *гормональных* оральных контрацептивов, заместительной гормонотерапии и других лекарственных средств в возникновении опухолей молочной железы. Риск возникновения опухолей молочной железы повышается у женщин в возрасте до 35 лет, длительно принимающих ОК (более 5 лет) повышается на 25%. Продолжительное применение неконтрацептивных эстрогенов во время менопаузы может повысить риск РМЖ примерно на 50% после 10-15-летнего их приема. Среди лекарств, повышающих риск возникновения РМЖ: транквилизаторы типа резерпина, сердечные гликозиды.

Роль вируса. Нет прямых доказательств существования у человека РМЖ, вызываемого вирусом. Однако в эксперименте показана возможность развития РМЖ у мышей с помощью вируса Битнера. Вирусные частицы, схожие на вирусы РМЖ мышей, обнаруживаются в молоке женщин. Сходные частицы обнаруживаются у женщин этнической группы Парси (Индия), в данном регионе наблюдается высокая частота заболеваемости РМЖ.

26.4 Предраковые заболевания молочной железы, тактика их ведения, лечение

К предраковым заболеваниям молочной железы относят некоторые формы доброкачественных опухолей и мастопатии, объединенных в понятие “дисгормональные гиперплазии молочных желез”.

Мастопатия, по определению ВОЗ это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительно-тканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Проллиферативные изменения включают гиперплазию, пролиферацию долек, протоков, соединительной ткани, а регрессивные – атрофию, фиброз, образование кист.

Этиопатогенез дисгормональных гиперплазии молочной железы до конца не ясен. Одни авторы утверждают, что для этих заболеваний характерен разнообразный спектр регуляторных нарушений в звеньях: ЦНС-гипоталамус-гипофиз, гипофиз-яичники, гипофиз-надпочечники, гипофиз-щитовидная железа, нарушение функции печени, способствующие повышению концентрации тех или иных гормонов; другие авторы считают причинным фактором изменения состояния рецепторов эпителия протоков и альвеол: их чувствительность, количественный и качественный состав.

Спорным также является вопрос о стадийности течения дисгормональных гиперплазий при переходе в рак молочной железы. Большинство исследователей считают, что мастопатия развивается в следующей последовательности: масталгия – диффузная мастопатия – узловатая мастопатия – рак молочной железы (В.Ф.Семиглазов, 2001, А.Е.Есенкулов, 1999, О.Г.Горюшина, 2001).

Клиническая классификация мастопатий включает:

1. Диффузные формы:

- с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- с преобладанием фиброзного компонента;
- с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма.

2. Узловые формы.

Различают 3 клинические фазы мастопатии:

1. *Масталгия* – начальная стадия диффузной мастопатии. Возраст 20-30 лет, менструальный цикл регулярный, но часто укорочен до 21-24 дней, за неделю до менструаций появляется нагрубание, болезненность молочной железы, ткань уплотняется и становится чувствительной при пальпации, при этом очаг уплотнения в молочной железе не удается пропальпировать, после начала месячных симптомы исчезают.

2. *Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия*. Возраст 30-40 лет, боль в молочных железах связана со стрессовыми факторами, переохлаждением, нарушениями менструальной, половой, детородной, лактационной функций, заболеваниями яичников, щитовидной железы, носит постоянный характер и длится в течение 2-3 недель до менструаций, после начала месячных боль или ослабевает, или исчезает; в железах пальпируются множественные уплотнения округлой формы (кисты) или в виде тяжей (фиброз), болезненные при пальпации, мягко-эластической консистенции, подвижные, с кожей и окружающими тканями не спаянные. В дальнейшем могут появ-

ляться выделения из соска различного характера: молочные выделения свидетельствуют о нарушении синтеза пролактина, гумозные (желтые, коричневые, зеленые) вызваны преимущественно воспалительным процессом, захватывающим терминальные молочные протоки, серозные или кровянистые выделения встречаются при внутритротоковых папилломах или раке.

3. В тех случаях, когда у больной на фоне диффузной мастопатии выявляются отдельные более четкие узлы, говорят об *узловой форме мастопатии*. Такой узел можно захватить двумя пальцами и более четко определить его границы. Узловую форму мастопатии обнаруживают у женщин всех возрастов, но чаще всего в возрасте 30-40 лет. При исследовании больной в положении лежа четкие контуры теряются (отрицательный симптом Кенига). При пальпации узел округлой или овальной формы, плоский, чувствительный, мягко-эластической консистенции, подвижный, с кожей и окружающими тканями не спаянный. Киста имеет округлую форму, тугоэластическую консистенцию, подвижная. Регионарные лимфатические узлы, как правило, не увеличены.

Доброкачественные опухоли молочной железы – аденома, внутритротоковая папиллома, фиброаденома, липома.

Аденома – редкая доброкачественная опухоль, обнаруживается у женщин в возрасте 18-25 лет, представляет собой четко очерченный узел, не связанный с кожей, легко смещаемый при пальпации.

Внутритротоковая папиллома (цистаденопапиллома) – доброкачественная опухоль молочной железы, выявляемая наиболее часто в пременопаузальном периоде. Основными клиническими проявлениями заболевания являются пальпируемый, часто болезненный узел и выделения из соска, преимущественно кровянистого характера. Локализуется он чаще всего в центральной зоне молочной железы, но не имеет связи с соском, имеет мягкую консистенцию, подвижный, диаметр не превышает 3 см.

Фиброаденома – это хорошо очерченный, подвижный опухолевый узел, не связанный с окружающими тканями. Образование имеет округлую форму, эластическую или плотноэластическую консистенцию, симптом Кенига (ладони) положительный. Размеры фиброаденом могут колебаться в широких пределах, но чаще не превышают 3,0 см. Наиболее часто фиброаденомы выявляются в репродуктивном возрасте (16-40 лет). Иногда они могут быстро расти, особенно в период полового созревания или после прерывания беременности.

Листовидная опухоль (филлоидная фиброаденома) – доброкачественная соединительно-тканно-эпителиальная опухоль, средний возраст женщин на момент выявления опухоли равен 45 годам. Клинически новообразование характеризуется длительным существованием и внезапным быстрым ростом, При пальпации определяется узел с четкими границами и гладкой полициклической поверхностью, консистенция ее обычно неравномерная – плотноэластические участки чередуются с очагами размягчения и флюктуации. Может малигнизироваться в саркому.

Липома – доброкачественная опухоль, мягкой консистенцией, подвижная, с четкими контурами, с гладкой поверхностью, не спаянная с окружающими тканями, чаще всего встречается у женщин с нарушением жирового обмена.

Диагностика.

Алгоритм обследования молочных желез представлен на схеме 1.

Схема 1. Обследование и выбор тактики лечения больных с фиброзно-кистозной мастопатией

Жалобы, анамнез, факторы риска, осмотр и пальпация молочных желез				
УЗИ женщинам до 35 лет, УЗИ и маммография на 5-10 день менструального цикла женщинам старше 35 лет				Нет изменений ↓
Фиброзно-кистозная мастопатия				Контрольный осмотр через год
↓ Узловая форма	↓ Диффузные формы			
Оперативное лечение	↓ Железистая форма	↓ Кистозная форма	↓ Наличие известковых включений	↓ Смешанные формы
	↓ Консервативное лечение	↓ Пункция	↓ Оперативное лечение	↓ Консервативное лечение
	↓ Контрольный осмотр через год	↓ Пневмоцистография, аспирационная биопсия		
	↓ Отсутствие пролиферации	↓ Пролиферация эпителия, геморрагическое содержимое		↓ Контрольный осмотр через 1-2 года в зависимости от выраженности процесса
	↓ Консервативное лечение	↓ Оперативное лечение		
	↓ Контрольный осмотр через год			

1. *Анамнез* (выясняется менструальная, половая, детородная, лактационная функции, перенесенные гинекологические, нейроэндокринные заболевания, наследственность).

2. *Осмотр* молочных желез лучше производить в вертикальном положении, с опущенными и приподнятыми за голову руками, обращая внимание на конфигурацию и симметричность молочных желез, наличие изменений со стороны кожи и соска. При предраковых заболеваниях молочные железы, как правило, симметричные, кожа обычной окраски, сосок не изменен.

Пальпацию молочных желез осуществляют в 1-ю половину менструального цикла в 3-х положениях. В вертикальном положении молочную железу пальпируют спереди, затем просят повернуться пациентку спиной, также производя прощупывание,

прижимая молочную железу к грудной стенке. Завершают пальпацию молочной железы в горизонтальном положении, подложив под лопатку валик. Кисть руки кладут на молочные железы плашмя, производя пальпацию ногтевой и средней фалангами пальцев от центра к периферии и обратно последовательно прощупывая все квадранты железы. Обязательно производят сдавливание околососкового поля для уточнения наличия отделяемого из соска. Обнаруженное уплотнение оценивают по следующим параметрам: консистенция, контуры, поверхность, подвижность, болезненность, связанность с кожей и окружающими тканями. Доброкачественные образования чаще всего с эластической консистенцией, с четкими границами, с гладкой поверхностью, подвижные, болезненные, не связанные с кожей и окружающими тканями.

Пальпацию подмышечных лимфатических узлов производят при расслабленном состоянии рук больной. Для этого просят пациентку положить руку на плечо врача и расслабить мышцы, вводят пальцы в подмышечную область и смещают их вниз по грудной клетке. При пальпации подключичных лимфатических узлов ладонью руки отжимают назад грудные мышцы. Для пальпации надключичных лимфатических узлов пациентку усаживают на стул и просят, чтобы она наклонила голову вперед, врач осуществляет пальпацию надключичной области позади от больной. В норме при мастопатии регионарные лимфатические узлы не прощупываются.

3. *Ультразвуковое исследование* проводят в первую половину менструального цикла. Данный метод позволяет исследовать структуру молочных желез, обнаружить диффузные и очаговые поражения, в 100% случаев выявлять кистозные образования, дифференцировать полостные и плотные по консистенции образования. Кисты эхоскопически имеют вид округлых образований анэхогенной структуры с четкими, ровными контурами и дорсальным усилением ультразвука. Фиброаденома на эхограммах определяется как овальной формы узел с четкими ровными контурами гипоэхогенной структуры, с мелкими гиперэхогенными включениями, с капсулой в виде ободка сигналов повышенной интенсивности. При диффузной мастопатии определяются расширенные протоки анэхогенной структуры и гиперэхогенные полосы, соответствующие фиброзной ткани или так называемый симптом “слоенного пирога”.

Кроме того, эхоскопия позволяет судить о наличии и количестве увеличенных подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлов.

4. Рентгенологический метод включает контрастную и бесконтрастную маммографию, пневмоцистографию.

Бесконтрастную маммографию в прямой и боковой проекции рекомендуют проводить в первую половину менструального цикла.

Узловые доброкачественные образования рентгенологически имеют округлую или овальную форму с ободком просветления или затемнения, диффузные мастопатии представлены грубыми фиброзными тяжами, расположенные в радиальном направлении, кальцинаты крупноглыбчатые, расположены вдоль протоков, причем структура молочной железы не нарушена.

Контрастная маммография (дуктография, галактография) – рентгенологический метод исследования с введением контрастного вещества в проток молочной железы. Показанием к проведению являются кровянистые выделения из соска молочной железы без определяемой пальпаторно опухоли. Техника дуктографии: через млечное отверстие, из которого поступает отделяемое, вводят иглу со сточенным концом, подсоединяют шприц и нагнетают 0,5-1,5 мл контрастного вещества. Затем произво-

дят рентгенологические снимки в 2-х проекциях, полученные дуктограммы расшифровывают, обращая внимание на форму, ширину, положение и очертание контрастированных протоков.

Пнемоцистография – рентгенологический метод исследования кист. Для этого кисту пунктируют, аспирируют ее содержимое, затем вводят газ, после чего производят рентгенологическое исследование. При этом на фоне газа видна внутренняя поверхность кисты и тени внутрикистозных разрастаний. Введенный газ самостоятельно рассасывается на 7-10 день.

5. Решающими в постановке диагноза являются *цитологическое* и *гистологическое* исследования. Для цитологической верификации применяется пункционная аспирационная биопсия и мазок-отпечаток. Техника выполнения пункционной биопсии: после обработки кожи исследуемой молочной железы спиртом опухоль фиксируется пальцами левой руки, а правой рукой производят прокол кожи и опухоли иглой от 5-, 10-, 20-граммового шприца диаметром 0,7-0,8 мм, затем подсоединяют шприц и пытаются втянуть содержимое опухоли в иглу. На предметное стекло наносят содержимое иглы и направляют для исследования.

При выделениях из соска применяют цитологическое исследование мазка-отпечатка.

К методам гистологической верификации относят иссечение столбика ткани с помощью специальных игл – трепано-биопсию, а также эксцизионную биопсию, т.е. выполняют секторальную резекцию железы с последующей экспресс-биопсией. Техника секторальной резекции: кожный разрез радиальный, за исключением области ареолы, где выполняется параареолярный разрез. Двумя полулунными кожными разрезами, отступив 2 см от краев опухоли, отсекают сектор молочной железы вплоть до фасции большой грудной мышцы. Секторальная резекция молочной железы является решающим и окончательным методом диагностики, а также она используется в качестве лечения при локализованных формах мастопатии и доброкачественных опухолях.

6. К дополнительным методам исследования относят термографию, диафаноскопию и др.

Ранняя диагностика заболеваний молочной железы

Скрининг-метод – это массовое обследование всего населения с целью раннего выявления заболевания. Скрининг-диагностика заболеваний молочной железы включает: самообследование молочных желез, анкетно-опросный метод, профилактические осмотры и маммографию.

Метод самообследования заключается в ежемесячном осмотре и пальпации женщиной молочных желез. Желательно проводить осмотр и пальпацию молочных желез после окончания месячных на 7-12 день менструального цикла, женщинам в постменопаузе можно рекомендовать 1-й день каждого месяца для проведения этого метода. Осмотр молочных желез производят с помощью зеркала с опущенными и приподнятыми за голову руками, обращая внимание на симметричность желез, состояние сосков, изменения кожи. Пальпацию молочных желез производят в вертикальном и горизонтальном положениях ладонными поверхностями дистальной и средней фаланг рук, последовательно прощупывая все квадранты железы от центра к периферии, захватывая также ареолу и сосок. Границами пальпации молочных желез принято считать: сверху, начиная от ключицы, снизу – до субмаммарной складки, медиально – от парастеральной линии, латерально – от передней подмышечной линии. При наличии каких-то уплотнений женщина должна обратиться к врачу.

Анкетно-опросный метод представляет собой опросник, включающий все известные факторы риска при раке молочной железы, который должна заполнить женщина, обратившаяся к врачу по поводу любого заболевания.

На основании 4-х патогенетических форм РМЖ: тиреоидной, овариальной, надпочечниковой и инволютивной (В.Ф.Семиглазов, 1979, 1990 гг., Л.Ю.Дымарский, 1980 г., А.Е.Есенкулов, 1992 г.) были разработаны анкеты-опросники в зависимости от возраста.

1. Тиреоидная форма – для этой формы характерен молодой возраст больных (до 35 лет), заболевания щитовидной железы гипо-эутиреоидного характера, позднее (после 16 лет) наступление менструаций и поздние (после 30 лет) первые роды, а также частое наличие предшествующей мастопатии. Лабораторные данные: умеренное снижение функции щитовидной железы при определении основного обмена, уровня ^{131}I связанного с белком йода, поглощения ^{131}I , холестерина крови.

2. Овариальная форма – наблюдается у женщин 35-50 лет (ср. возраст 45 лет) с различной патологией репродуктивной системы (кистозные изменения яичников, пролиферирующие формы мастопатии) и хроническими гепатопатиями. У этих больных отмечается раннее (до 12 лет) начало *menses*, нерегулярность менструальной функции, обильные кровотечения, нарушение половой жизни (отсутствие, позднее начало, фригидность), нарушение детородной функции (бесплодие, отсутствие родов, поздние первые или последние роды), РМЖ в семейном анамнезе. Лабораторные данные: превышение уровня эстрогенов над уровнем андрогенов (коэффициент общих эстрогенов к 17-КС выше 4,0), повышение уровня пролактина.

3. Надпочечниковая форма – средний возраст 54 года. Характерны проявления гиперкортицизма, обменно-эндокринных нарушений. У больных отмечается гипертоническая болезнь, ожирение, атеросклероз, сахарный диабет, рождение крупного (более 4 кг) плода, позднее (после 50 лет) наступление менопаузы, фибромиома матки, злокачественные опухоли женских половых органов в семейном анамнезе. Лабораторные данные: признаки гиперкортицизма (снижение коэффициента 17-КС/17-ОКС ниже 0,9), резистентность к торможению экскреции 17-ОКС при нагрузке дексаметазоном, повышение уровня 17-ОКС крови, повышение уровня холестерина, В-липопротеидов, свободных жирных кислот.

4. Инволютивная форма – наблюдается у больных в глубокой (более 10 лет) менопаузе (средний возраст 65 лет). Отмечается сочетание раннего начала месячных и позднего их окончания, поздние первые или последние (после 40 лет) роды, длительное (более 5 лет) отсутствие половой жизни в репродуктивном периоде, злокачественные опухоли женских половых органов и (или) толстой кишки в семейном анамнезе. Лабораторные данные: снижение экскреции классических эстрогенов, фенолстероидов, 17-КС.

Профессором Есенкуловым А.Е. (1992 г.) было доказано наличие 4 патогенетических групп у женщин-казашек, причем частота тиреоидной и яичниковой форм рака у лиц коренной национальности в основном оказалась такой же, как у русских, однако у женщин-казашек в 1,3 раза чаще, чем у женщин-русских встречалась надпочечниковая форма РМЖ (разница статистически достоверная).

Опыт работы Республиканского центра патологии молочной железы (г. Алматы) показал, что при применении анкет-опросников, включающих факторы риска по РМЖ с учетом возраста и этнической принадлежности, повышается удельный вес ранних форм РМЖ в 4-6 раз.

Профилактические осмотры бывают массовые и индивидуальные. Массовые осмотры, в свою очередь, подразделяются на: комплексные (по всем органам) и целевые (только молочная железа). К индивидуальному осмотру относят обследование акушерками в смотровых кабинетах визуально доступных локализаций, в том числе и молочных желез; а также осмотр и пальпацию терапевтами, хирургами и гинекологами молочных желез при обращении женщин по поводу любого заболевания.

Маммография молочных желез является наиболее информативным методом диагностики заболеваний молочных желез. Маммографию, согласно рекомендациям ВОЗ (1995), рекомендуют проводить женщинам до 40 лет 1 раз в 2 года, старше 40 лет и лицам повышенного риска – ежегодно.

Система выявления РМЖ, разработанная в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова состоит из двух этапов. Первый этап включает:

- 1) ежемесячное обследование молочных желез (после обучения женщин методике самообследования) и немедленное обращение пациентки к врачу при обнаружении патологии;
- 2) обязательное и контролируемое клиническое обследование (опрос, осмотр, пальпация) всех женщин старше 35 лет, обращающихся в смотровые, гинекологические кабинеты и поликлиники по поводу других заболеваний;
- 3) ежегодный опрос женщин через врачей медико-санитарных частей и врачебно-санитарных служб (для работающих) и через участковых терапевтов и районных онкологов-маммологов (для неработающих) об отклонениях в состоянии молочных желез и о факторах повышенного риска развития рака молочной железы.

Первый этап заканчивается отбором групп лиц, имеющих патологию молочных желез и групп лиц, имеющих высокий риск возникновения РМЖ.

На втором этапе отобранная группа женщин подвергается углубленному специальному обследованию, включающее:

- 1) клиническое исследование;
- 2) выполнение бесконтрастной маммографии;
- 3) биопсии – а/ аспирационной (при наличии клинически определяемого уплотнения) и б/ эксцизионной биопсии в стационаре (в случае непальпируемой “минимальной” опухоли, обнаруживаемой лишь при маммографии).

По данным анализа многочисленных скрининг-программ следует, что широко-масштабное их внедрение может привести к снижению смертности от рака молочной железы (не менее 30%).

Лечение дисгормональных гиперплазий молочной железы носит комплексный характер и зависит от формы заболевания.

Масталгия – лечение консервативное. Женщинам устанавливают фон, на котором развилось заболевание (консультация гинеколога, эндокринолога); дают советы по нормализации менструальной и половой жизни, рекомендуют: беременность, роды и грудное вскармливание в течение 9-18 месяцев, ограничивать потребление кофе, чая, шоколада, какао, колы, соли, жидкости, ношение бюстгальтера соответствующей формы и размера.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия – лечение вначале негормональное, включающее:

- Витаминотерапию, особенно витамин Е (антиоксидант, регулирует синтез белков, пролиферацию клеток, участвует в нормализации клеточного метаболизма, в липид-

ном обмене), назначают витамин Е по 100-400 мг/сут в течение 2 месяцев, после 2-месячного перерыва лечение повторяют. Рекомендуется также назначение витаминов А, В₁, В₆, С в течение длительного времени (триовит, три-ви плюс, веторон и др.);

- 0,25% р-р йодистого калия, который стимулирует выработку ЛГ гипофиза, нормализует тем самым менструальный цикл, приводит к лютеинизации фолликулярных кист яичников. Назначается под контролем эндокринолога по 1 ч. л. или по 1 таблетке (200 мкг) 1 раз в день с молоком после еды в межменструальный период в течение длительного времени;

- Седативные средства (ново-пассид по 1 ч.л. 2-3 раза в день, персен по 1 т. 2-3 раза в день);

- Вобэнзим – комплекс протеолитических ферментов, оказывающих противоотечное, иммуностимулирующее, противовоспалительное действие: по 3-7 драже 3 раза в день за 30 минут до еды 2 месяца;

- Индинол – фитонутриент, вытяжка из капусты семейства крестоцветных, обладает противоопухолевой активностью на клеточном уровне, эффективен при гиперэстрогемии. Назначается по 1-2 к. 1-2 раза в день в течение 1-3 месяцев;

- Сбор желчегонных трав и гепатотропные средства;

- Тонизирующие препараты – настойка женьшеня, элеутерококка, китайского лимонника;

- Биологически активные добавки к пище и гомеопатические средства:

- Маммолептин – начинают по 2 капли 3 раза в день через 1 час после еды, затем дозу увеличивают до 5 капель 3 раза в день 1-2 месяца;

- Мастодинон – фитотерапевтический препарат, снижающий уровень пролактина в крови. Назначают по 30 капель или по 1 табл. 2 раза в день 3-6 месяцев;

- Кламин – экстракт бурых морских водорослей – по 1 табл. 3 раза в день 3-4 месяца.

При неэффективности негормональной терапии, определяют гормональный фон в организме женщины и назначают гормонотерапию:

- Антиэстрогены назначаются женщинам старше 40 лет в течение 3-6 месяцев: тамоксифен – по 20 мг в день, у женщин в менопаузе – непрерывно, в пременопаузе – за 10 дней до месячных; торемифен – по 20 мг в день, у женщин в менопаузе – непрерывно, в пременопаузе – с 5 по 25 день месяца;

- Бромкриптин (парлодел) – снижает уровень пролактина, назначают по 1,25-2,5 мг с 16 по 25 день менструального цикла во время еды в течение 4-6 месяцев;

- При недостаточности лютеиновой фазы назначают гестагены: с 16 по 25 день месяца: норколут по 5 мг в день, прегнин по 0,02 г (2 таблетки) 3 раза в день, дюфастон по 5-10 мг в сутки или прожестожель местно 1-2 раза в день 3 месяца;

- Дановал (даназол, данол) – изоксалоновое производное синтетического стероида 17- α -этинилэстрадиола, снижает выработку гонадотропных гормонов и эстрогенов, назначается женщинам старше 40 лет по 200-300 мг в сутки 1 месяц, затем по 100 мг в день 2 месяца, затем по 100 мг в день с 14 по 18 день месяца – 2 месяца;

- Низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы применяются при нарушениях менструального цикла: логест, жанин, ярина и др.;

- Андрогены назначаются преимущественно женщинам старше 45 лет: метилтестостерон по 5-10 мг с 16 по 25 день месяца – 3 месяца, затем по 5 мг в те же дни месяца – 8-10 мес.

В возрасте 18-34 лет рекомендуют в качестве гормонотерапии последовательный прием эстрогенов и прогестинов, оральных контрацептивов; в 35-47 лет – прием

эстрогенов и прогестинов; в 48-54 лет – прием прогестинов, андрогенов антиэстрогенов; у женщин доклимактерического возраста возможно назначение аналогов гонадотропин-рилизинг гормонов (золадекс), однако следует помнить, что в детородном возрасте назначать последние препараты следует лишь в ситуации особого риска рака (III степень дисплазии или *c-ma in situ*).

При выраженной фиброзно-кистозной мастопатии не рекомендуется беременность, в связи с риском малигнизации.

Узловую мастопатию и доброкачественные опухоли лечат только хирургическим путем, выполняя секторальную резекцию молочной железы с последующим морфологическим исследованием.

Следует отметить, что нет универсальной схемы лечения. Успех терапии зависит от правильного выяснения причины, приводящей к возникновению дисгормональных гиперплазий, адекватной коррекции гормональных нарушений и лечения сопутствующих заболеваний.

Оптимальная частота обследования пациенток группы риска при диффузных формах дисгормональных заболеваний молочной железы – 1 раз в 6 месяцев; при узловых формах (при отказе от оперативного лечения) – 1 раз в 3 месяца, при отсутствии клинических признаков заболевания с наличием факторов риска диспансеризация осуществляется в сроки: до 40 лет – 1 раз в 2 года, после 40 лет – 1 раз в год. Периодичность осмотров для здоровых женщин – 1 раз в год (Ш.Х.Ганцев, 2004).

26.5 Формирование группы риска и тактика их ведения

- К факторам риска по возникновению рака молочной железы женщин относятся:
- раннее (до 12 лет) начало *menses*;
 - поздняя менопауза (старше 50 лет);
 - нарушение менструальной функции (нерегулярность, обильные кровотечения, болезненные месячные, отсутствие овуляции);
 - нарушение половой жизни – отсутствие, позднее начало, фригидность, нефизиологические методы предохранения от беременности (применение презервативов, внеполового семяизвержения, спринцеваний);
 - нарушение детородной функции (бесплодие, частые аборт, отсутствие родов, поздние первые (старше 30 лет) или последние (старше 40 лет) роды);
 - воспалительные или гиперпластические процессы придатков матки (хронические аднекситы, киста яичников, фибромиома матки, эндометриоз);
 - заболевания печени с нарушением детоксикационной функции;
 - отягощенная онконаследственность по материнской линии;
 - наличие мастопатии;
 - применение заместительной гормонотерапии в менопаузе более 5 лет;
 - сочетание гипертонической болезни, ожирения, атеросклероза, сахарного диабета;
 - перенесенные травмы, маститы;
 - заболевания щитовидной железы (гипотиреоз).

В “группу риска” по возникновению рака молочной железы относят женщин, имеющих 5 и более признаков.

Женщинам группы риска необходимо рекомендовать клиническое обследование (осмотр, пальпация), УЗИ, маммографию, при необходимости цитологическое и гистологическое исследование.

При выявлении предракового заболевания молочных желез назначается лечение (узловые формы – оперативное, диффузные – консервативное) с дальнейшим диспансерным наблюдением 2 раза в год.

Если выявляется злокачественное новообразование, то женщину направляют к онкологу.

Если патология не обнаружена, рекомендуют диспансерное наблюдение у маммолога 2 раза в год, женщинам до 40 лет – УЗИ 1 раз в год, старше 40 лет – маммографию 1 раз в год.

26.6 Профилактика

Первичная профилактика рака молочной железы – это предупреждение развития предраковых заболеваний молочной железы путем изучения этиологических факторов и факторов риска, охрана окружающей среды от накопления канцерогенных веществ и уменьшение влияния канцерогенов на организм человека, нормализация семейной жизни, регулярная половая жизнь, своевременное осуществление детородной функции (6-12 родов), длительное грудное вскармливание, исключение браков по обоюдной онкологической отягощенности, ограничения потребления животного жира, достаточным насыщением пищи овощами, фруктами, продуктами, богатыми витамином А и каротиноидами, применением тамоксифена по 20 мг в сутки или ралоксифена по 120 мг в сутки постменопаузальным женщинам высокого риска развития рака молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов.

Вторичная профилактика рака молочной железы – раннее выявление и лечение предопухолевых заболеваний молочных желез: различных форм мастопатии, фиброаденом, других доброкачественных опухолей и заболеваний, а также нарушений эндокринной системы, заболеваний женских половых органов, печени, щитовидной и поджелудочной желез, надпочечников.

26.7 Патологическая анатомия

Локализация. Молочная железа двумя взаимно перпендикулярными линиями, проходящими через сосок делится на квадранты: верхне-наружный, верхне-внутренний, нижне-наружный, нижне-внутренний и центральный, расположенный в области соска и ареолы. Наиболее часто рак молочной железы встречается в верхне-наружном квадранте.

Макро- и микроскопическое строение.

В зависимости от формы роста рак молочной железы делится:

1) узловой (может иметь несколько очагов – мультицентричный, локализоваться в добавочной доле молочной железы, сопровождаться выделениями из соска – секретобразующий рак, клинически не определяться – “скрытый” рак). Узловая форма рака на разрезе имеет вид белесоватого образования без капсулы с острыми краями и желтоватыми точечными включениями. Полости распада и участки размягчения обычно отсутствуют. При прорастании кожи опухоль иногда изъязвляется;

2) диффузный, его формы: отечно-инфильтративная, маститоподобная, рожистоподобная, панцирная;

3) рак соска (болезнь Педжета) и его формы: экземоподобная, псориазическая, язвенная, опухолевая.

Гистологическая классификация опухолей молочной железы (международный противораковый союз, 2002, 6-е издание):

А. Неинвазивный рак (in situ):

- внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак in situ;
- дольковый (лобулярный) рак in situ.

В. Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома):

- протоковый;
- дольковый;
- слизистый (муцинозный);
- медуллярный (мозговидный);
- тубулярный;
- апокриновый;
- другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретенчатый, псевдосаркоматозный и др.).

С. Особые (анатомо-клинические формы):

- рак Педжета;
- воспалительный рак.

Гистологически самая распространенная форма опухоли – аденокарцинома. Протоковая форма встречается у 90% больных, дольковая – у 10%. Различают неинфильтрирующие и инфильтрирующие формы аденокарциномы, а также особые гистологические варианты (медуллярный, папиллярный, слизистый, скirroзный, плоскоклеточный и др.), инфильтрирующие аденокарциномы различаются по степени дифференцировки клеток.

Выделяют 3 степени градации:

G₁ – высокая степень дифференцировки;

G₂ – средняя степень дифференцировки;

G₃ – низкая степень дифференцировки.

Степень дифференцировки опухоли имеет прогностическое значение: чем выше степень дифференцировки, тем лучше прогноз.

26.8 Пути метастазирования

Распространение клеток злокачественного новообразования происходит путем прямого роста опухоли, лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Опухоль может прорасти грудную стенку или выходить на кожу с обширным изъязвлением или внутрикожными метастазами. В зависимости от темпа роста существуют опухоли с быстрым темпом роста (время удвоения до 30 дней – 20% случаев), средним темпом роста (время удвоения 90-100 дней – 60% случаев) и медленным темпом роста (время удвоения более 110 дней – 20% случаев). В среднем от появления опухоли до ее клинического проявления проходит 8-9 лет. Темп роста зависит от многих факторов. Имеет значение форма опухоли, возраст женщины, нейроиммуно-эндокринные изменения: диффузные формы растут быстрее, рак Педжета – медленнее; у молодых женщин опухоль быстрее прогрессирует; ускоренными темпами рак развивается во время беременности или лактации.

Лимфогенное метастазирование при РМЖ может идти в следующих направлениях:

- 1) Пекторальный путь (60-70% случаев) – к парамаммарным лимфатическим узлам и далее к подмышечным лимфоузлам;

- 2) Подключичный путь (20-30% случаев) – к подключичным лимфатическим узлам;
- 3) Парастернальный путь (10% случаев) – к парастернальным лимфатическим узлам;
- 4) Перекрестный путь (5% случаев) – в подмышечные лимфоузлы противоположной стороны и другую молочную железу;
- 5) Позадигрудный путь (2% случаев) – к медиастинальным лимфоузлам, минуя парастернальные;
- 6) Транспекторальный путь (встречается редко) – к центральным (верхним) подмышечным лимфатическим узлам;
- 7) Лимфоотток по лимфатическим путям Герота (встречается редко) к эпигастральным лимфатическим узлам и узлам брюшной полости;
- 8) Внутрикожный путь (встречается редко) – по брюшной стенке к паховым лимфатическим узлам.

Пути метастазирования во многом зависят от локализации первичного очага в молочной железе. Это связано с особенностями лимфооттока из разных отделов молочной железы. При локализации опухоли в наружных квадрантах в 1-ю очередь поражаются подмышечные и подлопаточные лимфоузлы. При локализации опухоли во внутренних квадрантах железы метастазы могут появляться сразу в загрудных, над- и подключичных лимфатических узлах. При локализации опухоли в центральных отделах железы метастазы в равной степени могут поражать все указанные лимфатические узлы.

Отдаленные метастазы при РМЖ весьма разнообразны и могут появляться довольно рано при еще небольшой первичной опухоли. Наиболее часто отдаленные метастазы поражают кости, легкие, печень, кожу, головной мозг, яичники.

26.9 Клиническая классификация стадий распространения рака (по системе TNM и отечественная)

Классификация по системе TNM (2002 г.)

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T_0 – опухоль в молочной железе не определяется.

T_{is} – внутрипротоковый или внутридольковый рак in situ или болезнь Педжета без прощупываемого опухолевого узла.

T_1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T_{1a} – опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении.

T_{1b} – опухоль от 0,6 до 1 см в наибольшем измерении.

T_{1c} – опухоль от 1,1 до 2 см в наибольшем измерении.

T_2 – опухоль до 5 см в наибольшем измерении.

T_3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

T_4 – любая опухоль, прорастающая грудную стенку или кожу.

T_{4a} – распространение на грудную стенку (ребра, межреберные мышцы, передняя зубчатая мышца, но без грудных мышц).

T_{4b} – отек (включая “лимонную корочку”) или изъязвление молочной железы, или сателлиты в коже молочной железы.

T_{4c} – сочетание признаков, перечисленных в 4a и 4b.

T_{4d} – воспалительная форма рака (диффузное утолщение кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы).

N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 N_0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
 N_1 – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения.

N_2 – метастазы в неподвижном ипсилатеральном подмышечном лимфатическом узле (ах) или в клинически явном ипсилатеральном внутримаммарном лимфоузле (ах) при отсутствии клинически явных метастазов в подмышечных лимфоузлах.

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

N_{2b} – метастаз только в клинически явном внутримаммарном лимфоузле (ах) при отсутствии клинически явного метастаза в подмышечном лимфоузле.

N_3 – метастаз в ипсилатеральном подключичном лимфоузле (ах) с поражением подмышечных лимфоузлов или без них; или в клинически явном ипсилатеральном внутримаммарном лимфоузле (ах) при наличии клинически явных метастазов в подмышечных лимфатических узлах; или метастаз в ипсилатеральном надключичном лимфоузле (ах) с поражением подмышечных или внутримаммарных лимфоузлов или без них.

N_{3a} – метастаз в подключичном лимфатическом узле (ах).

N_{3b} – метастазы во внутримаммарных и подмышечных лимфоузлах.

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

M_0 – нет отдаленных метастазов.

M_1 – имеются отдаленные метастазы (в т.ч. надключичные лимфатические узлы).

Группировка по стадиям

0 стадия	Tis	N_0	M_0
I стадия	T ₁	N_0	M_0
II а стадия	T ₀	N_1	M_0
	T ₁	N_1	M_0
	T ₂	N_0	M_0
II б стадия	T ₂	N_1	M_0
	T ₃	N_0	M_0
III а стадия	T ₀	N_2	M_0
	T ₁	N_2	M_0
	T ₂	N_2	M_0
	T ₃	$N_{1,2}$	M_0
III б стадия	T ₄	любая N_0	M_0
III с стадия	любая T	N_3	M_0
IV стадия	любая T	любая N	M_1

Отечественная классификация

I стадия – опухоль размерами менее 2 см в диаметре, без прорастания в жировую клетчатку и без метастазов в лимфатические узлы;

II стадия – опухоль до 5 см в диаметре, без или с наличием кожных симптомов (морщинистости, “площадки”), без (II а) или с одиночными (менее трех) метастазами в регионарные лимфатические узлы (II б);

III стадия – опухоль более 5 см, без или с прорастанием фасциально-мышечных слоев или кожи (симптом втяжения, ограниченный отек), без регионарных метастазов (III а), или опухоль любого размера с множественными (более двух) метастазами

в подмышечные, подключичные или подлопаточные лимфатические узлы (III б) или с метастазами в надключичные или парастернальные лимфатические узлы (III в);

IV стадия – распространенное поражение молочной железы с обширным изъязвлением или диссеминацией по коже, или прорастанием в грудную клетку (IV а), или с отдаленными метастазами (IV б). Все острые инфильтративные (отечно-инфильтративная, мастито- и рожистоподобная, панцирная) формы.

26.10 Клиническая картина

По наблюдению С.А. Холдина, наиболее часто опухоль обнаруживается в верхне-наружном квадранте молочной железы (у 46,8% больных), на втором месте стоит верхне-внутренний квадрант (11,6%), остальные отделы поражаются реже. На ранних этапах развитие опухоли РМЖ может протекать бессимптомно, и небольшие узлы рака выявляются во время маммографии или секторальной резекции по поводу мастопатии.

Узловой рак. Наиболее частой жалобой является наличие безболезненного узла в молочной железе, которое либо случайно прощупала сама пациентка, либо его обнаружили при профилактическом осмотре. Узел в молочной железе плотный, с нечеткими неровными контурами. При поверхностном расположении узла обычно определяются кожные симптомы РМЖ. Наиболее характерные из них следующие: втяжение кожи над опухолью, определяемое на глаз, особенно проявляется при поднятых вверх руках (напряжение связок Купера), симптом площадки (при попытке захватить кожу над опухолью двумя пальцами вместо толстой складки образуется плоская площадка), симптом лимонной корочки (при захвате кожи над опухолью выявляется чрезмерная ее пористость, напоминающая поверхность лимонной корки, что обусловлено отеком кожи вследствие лимфостаза).

В более поздних стадиях заболевания в молочной железе прощупывается плотный узел, безболезненный, малоподвижный, без четких контуров. Инфильтрация молочной железы приводит к втяжению соска, сосок уплотняется, становится похожим на пупок (симптом умбиликации). Дальнейший рост приводит к деформации молочной железы, фиксации ее к грудной стенке, появляются гиперемия и изъязвление кожи. Блокада метастазами лимфатических путей в зоне сосудистого пучка подмышечной, под- и надключичной областей вызывает отек верхней конечности. В подмышечной впадине, под и над ключицей обнаруживаются плотные, малоподвижные, безболезненные узлы, иногда сливающиеся между собой в опухолевый конгломерат. В дальнейшем, клинические симптомы зависят от метастатического поражения других органов.

Диффузный рак. По данным В.Ф. Семиглазова (1986 г.) эти формы РМЖ составляют 12-15%. Характеризуется быстрым нарастанием симптомов заболевания: молочная железа увеличивается в объеме, уплотняется, отекает, становится теплой на ощупь, появляется положительный симптом “лимонной корки” (отечно-инфильтративная форма), кожа меняет окраску от темно-красного с синюшным оттенком (маститоподобная форма) до ярко-красной гиперемии с неровными фестончатыми краями (рожистоподобная форма), на коже молочной железы могут появляться узелки, которые изъязвляются, покрываются корочкой (панцирная форма). Верхняя конечность с пораженной стороны может отекать или в подмышечной впадине определяется конгломерат лимфатических узлов.

При раке Педжета поражается эпителий на границе выводных протоков с кожей соска, опухоль распространяется по поверхности кожи и по протокам вглубь молочной железы. Клинически проявляется наличием на соске или ареоле эрозии с зернистым ярко-красным дном и валикообразными краями, чешуек, трещины, не заживающей в течение длительного времени. Субъективно сопровождается зудом, жжением, покалыванием пораженной области.

Наиболее благоприятной формой является рак Педжета, к самым прогностически неблагоприятным формам относят диффузный рак.

26.11 Современные методы предварительной и уточняющей диагностики

При раке молочной железы диагностика в основном базируется на детальном выявлении клинических симптомов, полученных при осмотре и пальпации молочной железы и зон регионарного метастазирования.

Опрос. Для РМЖ типичным является обнаружение безболезненного уплотнения в молочной железе случайно женщиной или при профилактическом осмотре.

Гинекологический анамнез следует собирать подробно, не забывая о том, что аборты, отказ от естественного вскармливания детей, отсутствие родов и бесконтрольный прием гормональных препаратов, а также различные заболевания женской половой сферы – фон для развития РМЖ. При этом следует обратить особое внимание на наличие патогенетических признаков, описанных выше, считающихся фактором риска заболевания.

Осмотр обеих молочных желез проводится в положениях: с опущенными руками, разведенными в стороны и заведенными за голову. При разных положениях можно заметить несимметричность желез, деформацию, выступающие узлы, втяжение в молочной железе или в зонах регионарного метастазирования, кожные симптомы (“лимонной корки”, “умбиликации”, “площадки”, Краузе – отечность соска и ареолы, “втяжения”). Сосок может отклоняться в сторону опухоли, уплощаться. При локализации опухоли в ареолярной зоне могут выявляться признаки ее деформации – укорочение радиуса с одной стороны, уплощение или вытянутость ареолярного кружка. При раке Педжета сосок и ареола превращаются в мокнущую поверхность с неровными валикообразными краями или покрытую сухими корочками.

Пальпация. Производят поверхностную пальпацию обеих молочных желез, а затем глубокую. Пальпацию осуществляют в вертикальном и горизонтальном положении фалангами пальцев в направлении от соска к периферии в разных квадрантах и обратном направлении. При этом опухоли (рак и фиброаденома) сохраняют свою консистенцию и очертания, а очаги мастопатии исчезают или становятся мягче (симптом Кенига). Следует обратить внимание на выделение из соска. Для рака молочной железы наиболее типичной является опухоль с каменистой плотностью, бугристой поверхностью, с нечеткими контурами, мало или неподвижная, безболезненная. Кожные симптомы, выявляемые при пальпации: при образовании складки над опухолью большим и указательным пальцами руки может определяться нарушение параллелизма морщинок, их конвергенция к одному участку (положительный симптом “морщинистости”), втяжение соска (симптом “умбиликации”) или уплощенный фиксированный участок (симптом “площадки”), при прижатии над опухолью ладони к

грудной клетке ощущение плотного образования сохраняется (симптом Кенига), при потягивании за сосок опухоль смещается вместе с соском (симптом Прибрама).

Обязательна пальпация зон регионарного метастазирования: подмышечных, над-подключичных лимфатических узлов, описанная выше.

Лучевая диагностика рака молочной железы

Маммография. Является эффективным методом исследования, позволяющим обнаружить непальпируемый рак у 80% больных. Рентгенологическое исследование молочных желез производят в прямой и боковой проекции желательна на 8-10 сутки менструального цикла. Существуют прямые и косвенные признаки рака молочных желез. К прямым признакам относят: наличие звездчатой тени маммографически меньше, чем пальпаторно; лучистость контуров тени; микрокальцинаты, расположенные на ограниченном участке – 15 кальцинатов на 1 см². К косвенным признакам относят: утолщение, втяжение и инфильтрация кожи, перестройка и деформация структурного рисунка, гиперваскуляризация и расширение вен, втянутость соска.

Внутрипротоковые опухоли размерами менее 0,5 см чаще всего не выявляются при обычной маммографии, а клинически проявляются выделениями из соска. Для определения характера опухоли выполняется контрастная маммография (дуктография).

Дуктография – рентгенологический метод исследования с введением контрастного вещества в проток молочной железы. Показанием к проведению являются кровянистые выделения из соска молочной железы без определяемой пальпаторно опухоли. Техника дуктографии: через млечное отверстие, из которого поступает отделяемое, вводят иглу со сточенным концом, подсоединяют шприц и нагнетают 0,5-1,5 мл водорастворимого, контрастного вещества (верографин). Затем производят рентгенологические снимки в 2-х проекциях, полученные дуктограммы расшифровывают, обращая внимание на форму, ширину, положение и очертание контрастированных протоков. Внутрипротоковые опухоли имеют вид округлых мелких дефектов наполнения. Могут наблюдаться ампутации протоков и неровность их стенок, выход контрастного вещества за пределы молочного хода в ткань железы, импрегнация поверхности и др.

Ультразвуковое исследование. В тех случаях, когда пальпируемое образование не видно на маммограмме вследствие плотного тканевого рисунка, показано выполнение эхографии. Дополнительным показанием является дифференциальная диагностика солидного и кистозного образования. Для целей скрининга эхография не выполняется.

Карцинома молочной железы чаще всего выглядят в виде образований пониженной эхогенности, с неравномерными эхосигналами от внутренних структур неправильной овоидной формы, без четких контуров, окруженных каймой инфильтрации и сопровождающихся дорзальной, асимметричной тенью за счет фиброза, микрообызвествлений. В редких случаях карциномы солидного строения слабо отражают ультразвуковые волны и дают полоску дорзального усиления. Чем более фиброзирована опухоль, тем выше ее эхогенность, что отчетливо прослеживается в скиррозных новообразованиях. Кроме того, эхоскопия позволяет судить о наличии и количестве метастазов в подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлах.

Компьютерная томография – метод, обладающий большими диагностическими возможностями при инфильтративных формах рака молочной железы и наличии метастазов в подмышечные лимфатические узлы. Существуют признаки, характерные для метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов, выявляемые с помощью компьютерной томографии:

- размер лимфатических узлов более 1,5 см;
 - увеличение количества лимфатических узлов на стороне поражения;
 - слияние лимфатических узлов в конгломераты;
 - нарушение четкости контуров лимфатических узлов или их конгломератов.
- Надключичные и подключичные лимфатические узлы в норме на КТ не видны.

Цитоморфологическое исследование

Пункционная аспирационная биопсия сводится к введению иглы в толщу уплотнения и отсасыванию через шприц частиц ткани. В 80-85% случаев цитологическое исследование пунктата дает возможность правильно поставить диагноз. Частота ложноотрицательных заключений достигает 15-20%.

При выделениях из соска, при раке Педжета применяется цитологическое исследование *мазка-отпечатка и соскоб*.

Трепан-биопсия производится с помощью специальных игл, позволяющих получить ткани, достаточные для гистологического исследования. Опасность диссеминации опухолевых клеток минимальна, т.к. проводится немедленная электрокоагуляция стенок раневого канала.

Эксцизионная биопсия наиболее эффективный метод. Она заключается в иссечении обнаруженного уплотнения вместе с участком окружающих тканей. Лучше всего это достигается путем секторальной резекции: на расстоянии 2-3 см от осязаемых краев уплотнения удаляется участок кожного покрова и окружающих опухоль тканей до фасции большой грудной мышцы. Секторальная резекция молочной железы является решающим и окончательным методом диагностики, а также она используется в качестве лечения при локализованных формах мастопатии и доброкачественных опухолях.

Радиоизотопный метод – используется радиоактивный фосфор P^{32} , т.к. он значительно больше накапливается в злокачественной опухоли, чем в нормальной ткани. Используется подсчет накопления P^{32} в опухоли и нормальной ткани с помощью газоразрядных, сцинтилляционных датчиков, вплотную прикладываемых к коже или внутритканевых игольчатых полупроводниковых β -зондов.

Термография – дистанционная регистрация собственного инфракрасного излучения тела с помощью специальных чувствительных аппаратов – тепловизоров, а затем результаты исследования демонстрируются в виде температурных карт – термограмм. В норме термографическая картина молочных желез характеризуется симметричным рисунком, обусловленным в основном за счет строения сосудистого русла. При наличии патологического процесса в молочной железе возникает повышение температуры на 1-2,0° по сравнению со здоровой стороной, гипертермия как ареолы, так и всей железы, патологическая васкуляризация и деформация нижнего контура железы. Диагностическая ценность термографии снижается при опухолях малых размеров (до 2 см).

Чрезгрудинная флебография – метод основан на том, что контрастное вещество, введенное под давлением в губчатое вещество грудины, попадает через v.v.sternales во внутренние грудные вены обеих сторон парастеральной области. Парастеральные лимфоузлы прилегают к стенке вен и увеличение их при метастатическом поражении может привести к изменению конфигурации вены, уменьшению калибра, а иногда и к полной облитерации.

Комплексная диагностика позволяет в большинстве случаев установить окончательный диагноз рака молочной железы.

26.12 Дифференциальная диагностика

Узловую форму рака молочной железы следует дифференцировать с узловой мастопатией и доброкачественными опухолями. От локализованной мастопатии узловой рак отличается плотной консистенцией, наличием кожных симптомов, меньшей подвижностью, бугристой поверхностью, изменениями со стороны соска, увеличенными плотными безболезненными лимфатическими узлами. Труднее всего выявлять мелкий раковый узел, развивающийся на фоне мастопатии. Единственной возможностью разрешить возникающие сомнения является секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием. Нужно помнить: чем меньше опухоль, тем больше процент полностью излеченных больных.

Узловую форму рака также нужно дифференцировать с туберкулезным маститом. Для туберкулезного поражения молочной железы характерно наличие одного или нескольких узлов, сливающихся в конгломерат. При прогрессировании процесса образуется казеозный распад, размягчение узла с образованием туберкулезного абсцесса, который вскрывается через свищи, из которых выделяется гной, после заживления свищи закрываются звездчатыми рубцами. Диагностика основывается на пункционной и эксцизионной биопсии. В пунктате – клетки Пирогова-Ланганса. Возможно наличие первичного туберкулезного комплекса, положительная реакция Манту.

Диффузный рак молочной железы, в особенности маститоподобный, следует дифференцировать с маститами. Для маститоподобного рака молочной железы характерно: в анамнезе – предшествующая мастопатия, чаще всего отсутствие связи с лактацией, боли в железе умеренные, температура тела субфебрильная, молочная железа диффузно уплотнена, регионарные лимфатические узлы увеличенные, плотные, безболезненные, может отекать верхняя конечность, в общем анализе крови: признаки воспаления отсутствуют или ускоренное СОЭ не соответствует количеству лейкоцитов, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии. Мастит наиболее часто встречается у лактирующих женщин, температура тела высокая, интенсивные боли в молочных железах, в общем анализе крови – лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, ускоренное СОЭ, эффект от противовоспалительной терапии.

Рак Педжета следует дифференцировать с кожными заболеваниями – экзема, псориаз. В отличие от неонкологических заболеваний, поражающих сосок, рак Педжета имеет прогрессирующее течение, сосок при этом втягивается, разрушается, цитологически верифицируется наличием клеток Педжета (крупные клетки со светлой цитоплазмой и гиперхромным ядром), в 40-50% случаев при раке Педжета имеется опухоль в молочной железе.

26.13 Методы лечения

А/ Общие принципы.

При лечении рака молочной железы применяется хирургический метод, лучевая терапия, лекарственная химиотерапия, гормонотерапия, их комбинация.

Основным методом лечения РМЖ остается по-прежнему хирургический.

Операции, применяемые при раке молочной железы:

1) Радикальная мастэктомия (РМЭ) по В. Холстеду и В. Майеру – удаление молочной железы, большой и малой грудных мышц, фасцией, подкожно-жировой

клетчаткой и лимфатическими узлами подмышечной, подлопаточной, подключичной областей.

2) Расширенная РМЭ по Урбану и Холдину. Показание – медиальная или центральная локализация опухоли (в настоящее время выполняется редко). Предусматривает удаление молочной железы, вместе с грудными мышцами, подключично-подмышечной и подлопаточной клетчаткой, участком грудной стенки с парастернальными лимфатическими узлами и внутригрудными сосудами.

3) Модифицированная мастэктомия (МРМЭ) по Пэйти-Дайсену – мастэктомия с удалением малой грудной мышцы и аксиллярно-подлопаточно-подключичной лимфаденэктомией.

4) МРМЭ по Маддену – мастэктомия с аксиллярно-подлопаточно-подключичной лимфаденэктомией.

5) МРМЭ по Есенкулову – мастэктомия с удалением большой грудной мышцы и аксиллярно-подлопаточно-подключичной лимфаденэктомией.

6) Органосохраняющие операции – широкая секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфаденэктомией, радикальная резекция, квадрантэктомия.

Показания к выполнению органосохраняющих операций на молочной железе:

А/ локализация – верхне-наружная;

Б/ наличие узловой формы рака размером до 2,5 см;

В/ расположение опухоли на расстоянии не менее 3 см от ареолы;

Г/ отсутствие мультицентрического роста (на маммограммах, УЗИ, клинически);

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

Е/ благоприятное соотношение размеров молочной железы и опухоли для получения хорошего косметического результата операции;

Ж/ отсутствие отдаленных результатов;

З/ отсутствие инвазивной дольковой и инвазивной протоковой карциномы с внутрипротоковым компонентом;

И/ желание больной сохранить молочную железу.

Новым направлением в хирургической тактике лечения РМЖ стало выполнение биопсии сигнального лимфатического узла, т.е. первого лимфатического узла, куда попадают опухолевые клетки из зоны лимфооттока. Эту методику осуществляют в основном больным РМЖ с клинически не определяемыми лимфоузлами (N_0), вводя непосредственно рядом с опухолью 1% раствор синего изосульфана, в результате происходит их окрашивание, выделение и морфологическое исследование.

В связи с различными взглядами на природу возникновения злокачественных опухолей молочной железы (теория Холстеда о последовательном развитии рака, теория Фишера о системном заболевании независимо от размера опухоли) и совершенствованием ранней диагностики РМЖ (маммография) объем хирургического вмешательства видоизменялся от расширенных мастэктомий до органосохраняющих операций. Каждая операция должна выполняться по показаниям с учетом принципа радикализма.

Лучевое лечение. Лучевая терапия (ЛТ) РМЖ применяется в сочетании с другими методами лечения (операция, химиотерапия, гормонотерапия) или самостоятельно (по радикальной программе).

Существует несколько вариантов облучения:

1. Предоперационная лучевая терапия. Целью предоперационной ЛТ является гибель анаплазированных и оксигенированных клеток опухоли, для повышения радика-

лизма операции и снижения риска развития рецидива и имплантационных метастазов. Может осуществляться методами:

а/ классическим или дробно-протяженным методом фракционирования с разовыми очаговыми дозами (РОД) по 2 Гр. до суммарной очаговой дозы (СОД) на молочную железу 50 Гр., подмышечную, подключичную и надключичную области до 40-45 Гр., на каждую парастернальную область (при медиальной и центральной локализации рака, а также при выявленных метастазах в парастернальных лимфоузлах) – до 40-45 Гр. Через 2 недели после облучения производят операцию. Показанием для проведения данного метода являются III А и III В стадии РМЖ.

б/ Интенсивно-концентрированный метод: РОД по 4-5 Гр. в течение 4-5 дней, суммарная доза (СОД) 20-25 Гр. Через 1-3 дня после ЛТ выполняется операция. Показание – II стадия РМЖ.

2. Послеоперационная лучевая терапия применяется если:

А/ при I, II А стадиях после мастэктомии выявляются метастазы в 1-2 лимфатических узлах (II В стадия) или более чем в 3-х лимфоузлах (III В стадия) или при больших размерах опухоли с врастанием в грудную мышцу. Доза облучения составляет РОД – 2 Гр., СОД – 40-44 Гр.

Б/ при II А стадии, медиальной локализации опухоли выполняется мастэктомия без удаления парастернальных лимфатических узлов, то в послеоперационном периоде целесообразно проводить лучевую терапию на парастернальную и надключичные зоны. Доза облучения СОД 40-45 Гр.

В/ при I-II А стадиях выполняется органосохраняющая операция, через 2 недели после операции проводится облучение на область молочной железы СОД 45 Гр., аксиллярную и надключичную области СОД 45 Гр., на послеоперационный рубец СОД 16 Гр.

3. В качестве самостоятельного метода лечения лучевую терапию применяют при отказе больного от операции, наличии противопоказаний к операционному вмешательству, неоперабельных и диффузных формах РМЖ. В таких случаях рекомендуется проводить дистанционную гамма-терапию в дозе не менее 60-70 Гр. на опухоль и 50 Гр. на зоны регионарного метастазирования. Если на фоне проведения лучевой терапии есть изменения со стороны кожи, облучение осуществляют расщепленным курсом – РОД по 2 Гр. 5-6 раз в неделю до СОД 40 Гр., затем 2-3 недельный перерыв, после РОД 2 Гр., СОД 30 Гр.

Существенным недостатком хирургического метода и лучевой терапии является сугубо локальное воздействие на первичный очаг и регионарные лимфоузлы. Поэтому в последние годы прогресс в лечении РМЖ связывается с широким применением комплексного лечения, включающего наряду с местно-регионарным (оперативно-лучевое) и системные воздействия, такие как химиотерапия и гормонотерапия.

Химиотерапия.

Рак молочной железы относится к опухолям, чувствительным к большому количеству цитостатических химиопрепаратов.

Химиотерапия (ХТ) РМЖ обладает системным воздействием. Необходимость системного воздействия объясняется склонностью РМЖ к гематогенному и лимфо-генному метастазированию. Исследования показывают, что даже при минимальных размерах опухоли (до 1 см) в крови и лимфе имеет место циркуляция опухолевых клеток, образование клинически неопределяемых микрометастазов в отдаленных

органах, т.е. РМЖ можно расценить как первично-генерализованное заболевание. Химиотерапия назначается с адъювантной и неоадъювантной целью. Адъювантная ХТ – т.е. дополнительная, выполненная после операции; неоадъювантная ХТ – когда цитостатики назначаются в качестве первого этапа лечения. Адъювантная ХТ способствует улучшению результатов выживаемости прооперированных больных, воздействует на микрометастазы опухоли. Микрометастазы, по данным Hortobagyi, встречаются у 25-30% больных при отсутствии метастазов в аксиллярных лимфоузлах и 35-90% при поражении этих групп лимфоузлов. Неоадъювантная ХТ назначается для уменьшения размеров первичной опухоли, возможности проведения органосохраняющих операций и определения чувствительности опухоли к применяемым цитостатикам.

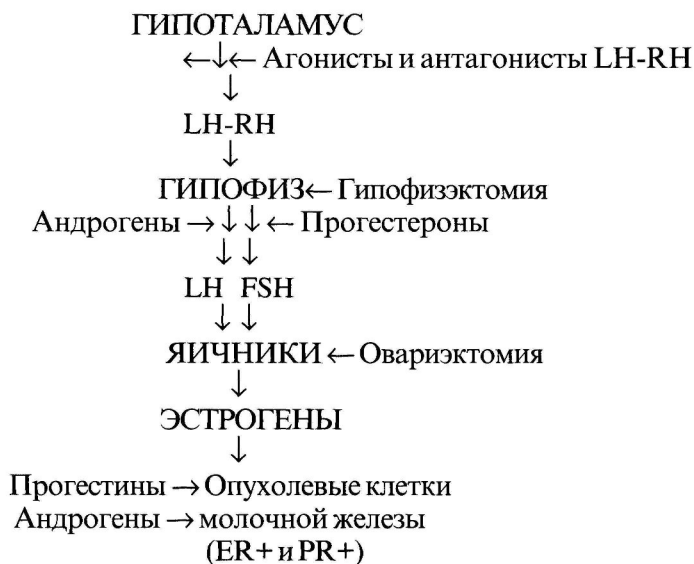
Наиболее эффективными препаратами, применяемыми при РМЖ, являются: алкилирующие соединения (циклофосфан, тиофосфамид), антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин), препараты растительного происхождения (винкристин, винбластин, винорельбин), противоопухолевые антибиотики (адриамицин, доксорубицин, эпирубицин), таксаны (доцетаксел, паклитаксел).

Гормонотерапия.

Молочная железа находится под влиянием гормонов (эстрогены, прогестерон, пролактин), вырабатываемых яичниками, надпочечниками, гипоталамо-гипофизарной системой.

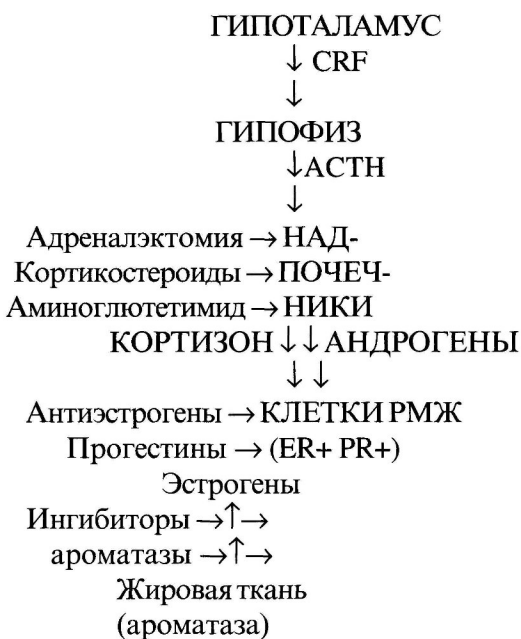
Пути синтеза эстрогенов и эндокринные основы лечения рака молочной железы у менструирующих пациентов и у женщин в менопаузе представлены на схемах 2, 3.

Схема 2. Основы эндокринной терапии РМЖ у менструирующих больных



где, ЛН-РН – лютеинизирующий гормон – релизинг гормон,
 ЛН – лютеинизирующий гормон,
 FSH – фолликулостимулирующий гормон.

Схема 3. Основы эндокринной терапии РМЖ у больных в менопаузе



где CRF – кортикотропный рилизинг-фактор,
АСТН – адренкортикотропный гормон.

В постменопаузе гормоны могут синтезироваться в надпочечниках, жировой ткани, мышцах, во внутренних органах. Сущность гормонотерапии при раке молочной железы заключается в уменьшении влияния эстрогенов на клетки рака молочной железы, что в случае гормонально-зависимой болезни, приводит к замедлению роста опухоли, уменьшению опухолевых масс, вплоть до их полного исчезновения. Большинство опухолей молочной железы имеют на клеточной мембране рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). При наличии в опухоли эстрогенных и прогестероновых рецепторов эффективность гормонотерапии достигает 50-80%, если присутствуют рецепторы одного вида (РЭ или РР), эффективность снижается до 30-50%, но даже в случае рецептор-негативных опухолей в 11% случаев гормонотерапия может быть успешной.

1. Если опухоль не имеет РЭ, РП и отсутствуют признаки гормональной зависимости болезни, гормонотерапию не проводят, показано назначение химиотерапии.

2. В случае наличия РЭ, РП гормонотерапия зависит от возраста женщин и менструального статуса:

- если женщина в менопаузе, назначаются либо антиэстрогены – тамоксифен по 20 мг в сутки в течение 5 лет, либо ингибиторы ароматазы (летрозол по 2,5 мг в сутки, аримидекс по 1 мг в день).

- менструирующим женщинам необходимо выключить яичники с помощью операции (овариэктомия), лучевым или химическим (аналоги гонадотропин-рилизинг гормона гипофиза: золадекс, вводится подкожно в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней или по 19,8 мг

1 раз в 84 дня в течение 2-х лет) методами, с дальнейшим назначением тамоксифена по 20 мг в сутки 5 лет.

Краткая характеристика гормонопрепаратов, применяющихся при РМЖ.

Антиэстрогены. При проведении гормонотерапии наиболее часто применяют тамоксифен (нольвадекс, зитазониум), относящийся к антиэстрогенам. Механизм действия препаратов этой группы заключается в конкурентном связывании специфических рецепторов эстрогенов, находящихся на поверхности опухолевой клетки. Рекомендуются доза тамоксифена 20 мг в сутки в течение 5 лет. Согласно рекомендациям по адьювантной гормонотерапии (Ст. Галлен, 2005), тамоксифен следует рекомендовать при наличии положительных рецепторов к прогестерону и отсутствии гиперэкспрессии Her-2; ингибиторы ароматазы целесообразно назначать постменопаузальным женщинам с положительными рецепторами к эстрогену в опухоли или при наличии противопоказаний к тамоксифену. В связи со способностью тамоксифена при длительном применении повышать риск возникновения рака эндометрия, появились попытки синтезировать новые антиэстрогены. Одним из таких препаратов является торемифен (Фарестон), который в отличие от тамоксифена имеет атом хлора, благодаря чему не обладает мутагенными и тератогенными свойствами и не приводит к развитию гепатоцеллюлярного рака и рака эндометрия. Рекомендуются стандартная доза составляет 60 мг/сут. Изучение новых антиэстрогенов, например, фазлодекса, находится на этапе клинических испытаний.

Ингибиторы ароматазы. Синтез эстрогенов помимо яичников, может также происходить в надпочечниках, жировой и мышечной тканях, печени путем ароматизации андрогенов. Под действием фермента ароматазы происходит превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол. Угнетение данного фермента приводит к снижению уровня эстрогенов и, в случае гормонально-чувствительной опухоли, замедлению ее роста. Следует отметить, что ингибиторы ароматазы применяются только у женщин в постменопаузе, т.к. у менструирующих пациенток их применение может привести к повышению синтеза эстрогенов яичниками по принципу “обратной связи”. Ингибиторы ароматазы по химической структуре бывают стероидные (лентарон, экземестан) и нестероидные. Нестероидные в свою очередь делятся на:

- первого поколения: аминоглютетимид, 4-гидроксиандростендион (лентарон, форместан);
- второго поколения: фадразол;
- третьего поколения: летрозол (фемара), анастрозол (аримидекс).

Ингибиторы ароматазы третьего поколения являются наиболее перспективными в лечении рака молочной железы в связи с избирательностью только на фермент ароматазу и меньшими побочными эффектами. Суточная доза аримидекса – 1 мг, фемары – 2,5 мг.

Таким образом, ароматазные ингибиторы 3-го поколения должны использоваться в режиме адьювантного лечения у больных в менопаузе с положительными рецепторами эстрадиола или прогестерона. Тамоксифен держит свои позиции при финансово-трудной ситуации.

Прогестины – препараты гормона желтого тела или их аналоги. Механизм действия до конца не ясен, они снижают уровень эстрогенов, гонадотропных гормо-

нов гипофиза, могут оказывать цитотоксическое действие, подавляя рост гормонально-чувствительных клеток и влияя на факторы роста. При лечении распространенного РМЖ у менопаузальных больных перешли на 3-е место после антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. Наибольшее применение находят медроксипрогестерона ацетат или МПА (фарлутал, провера) и мегестрола ацетат (мегейс). В последние годы изучаются антипрогестины (мифепристон, онапристон), которые не могут конкурировать с прогестинами в связи с высокой токсичностью и малой эффективностью.

Терапия *эстрогенами* и *андрогенами* может применяться в качестве четвертой или пятой линии гормонотерапии, когда все остальные методы уже исчерпаны. Механизм действия андрогенов связан с подавлением синтеза гонадотропинов и занятием эстрогенных рецепторов в опухолевых клетках, экзогенных эстрогенов – с нарушением регуляции синтеза эстрогенных рецепторов в опухолевых клетках. Эстрогены (диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол) эффективны лишь у постменопаузальных больных, на фоне которых у 25-30% женщин развиваются маточные кровотечения. Андрогены целесообразно назначать женщинам детородного возраста лишь после овариэктомии, основным побочным действием является маскулинизация.

Адреналэктомия и *гипофизэктомия* в настоящее время не применяются, в связи с высокой частотой послеоперационных осложнений и необратимыми эндокринными последствиями, а также с появлением препаратов, заменяющих действие адреналэктомии (аминоглютетимид, кортикостероиды) и гипофизэктомии (аналоги LHRH-релизинг гормонов).

Лечение узлового рака молочной железы по стадиям.

Лечение карциномы *in situ*

Это форма рака молочной железы, представленная изначально пулом злокачественных клеток, ограниченных эпителием, не вовлекающих в процесс базальную мембрану, но потенциально способных к инвазии. Карцинома *in situ* делится на дольковую и протоковую.

При дольковой карциноме *in situ* во многих клиниках производят простую мастэктомию без удаления лимфатических узлов с первичной маммопластикой. Альтернативным методом считается широкая эксцизионная биопсия (секторальная резекция) с последующим длительным наблюдением.

При внутрипротоковой карциноме *in situ* возможно несколько вариантов лечения: А/ если опухоль растет мультицентрически, т.е. имеется поражение нескольких квадрантов и имеются микро- и макрокальцинаты, то производится радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц, возможно с первичной маммопластикой.

Б/ мастэктомия без лимфодиссекции (с предварительным удалением “сторожевого” лимфоузла и при отсутствии его метастатического поражения), возможно с первичной маммопластикой.

В/ при отсутствии метастаза в “сторожевом” лимфатическом узле следует ориентироваться на Ван Наэский прогностический индекс (таблица 1) (по M.J.Silverstain, M.D.Lagios, 1997).

Таблица 1

Баллы	1	2	3
Размер опухоли (мм)	<15 мм	16-40 мм	>41 мм
Ширина краев резекции (мм)	>10 мм	1-9 мм	<1 мм
Степень гистологической злокачественности	Низкая или промежуточная степень, без некроза (NG I и II)	Низкая или промежуточная степень, с некрозом (NG I и II)	Высокая, с или без некроза (NG III)
		Сумма баллов	
Низкий риск рецидива		3-4	
Умеренный риск рецидива		5-7	
Высокий риск рецидива		8-9	

Если суммарный индекс составляет 8-9 баллов, то производится радикальная мастэктомия; при индексе 5-7 баллов – широкая секторальная резекция. В обоих случаях в послеоперационном периоде производится дистанционная лучевая терапия по 2 Гр. 5-6 раз в неделю до СОД 50 Гр. При индексе 3-4 балла достаточно радикальной мастэктомии с удалением подмышечных лимфатических узлов I порядка.

В обзоре, посвященном лечению преинвазивного внутритротокового рака, основанном на материале 36400 случаев было показано, что наилучшие показатели 5-летней выживаемости получены у больных, перенесших радикальную мастэктомию с сохранением грудных мышц – 98-99%; после комбинации радикальной резекции с лучевой терапией этот показатель составил 91,1%, а после радикальной резекции без облучения – 75% (В.П.Летягин, 2004).

Таким образом, по мнению ведущих специалистов наиболее эффективным вариантом лечения в данной группе больных является радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц с возможной первичной маммопластикой. Альтернативной методикой считают секторальную резекцию с последующей лучевой терапией на оставшуюся часть молочной железы и зоны регионарного метастазирования.

Лечение рака Педжета

При отсутствии опухолевого узла в молочной железе проводится только хирургическое лечение (радикальная модифицированная мастэктомия). Допустимо выполнение широкой центральной резекцией с послеоперационной лучевой терапией на молочную железу (при желании женщины сохранить ее). При наличии опухоли в молочной железе болезнь Педжета лечится как рак соответствующей стадии.

Лечение рака молочной железы I стадии ($T_1 N_0 M_0$)

1) При центральной локализации опухоли производят радикальную мастэктомию с сохранением обеих грудных мышц с возможной первичной или отсроченной маммопластикой. При медиальной локализации обязательно использование видеоторакоскопической лимфодиссекции с последующим применением контактной или дистанционной лучевой терапии на парастермальную зону.

2) В случае отказа больной от радикальной мастэктомии или наличия противопоказаний к ней производят широкую секторальную резекцию молочной железы с аксиллярной лимфаденэктомией II уровня (латеральная и центральная группа лимфоузлов). Затем проводят лучевую терапию мелко-протяженным методом фракционирования в СОД 50 Гр. на область молочной железы, на аксиллярные, надключичные лимфати-

ческие узлы (при центральной и латеральной локализации) и парастернальные (при внутренней локализации) в СОД на каждое поле 30-35 Гр.

Дополнительное лечение больных РМЖ I стадии зависит от ряда прогностических факторов (таблица 2, Н.И.Переводчикова, М., 2005)

Таблица 2. Прогностические группы больных РМЖ при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы

Прогностические группы	Признаки
Низкий риск	РЭ+ и/или РП+ при наличии всех ниже перечисленных признаков: pT < 2 см; степень дифференцировки I; возраст > 35 лет
Высокий риск	РЭ- и РП- или РЭ+ и/или РП+ при наличии хотя бы одного из ниже перечисленных признаков: pT > 2 см; степень дифференцировки II, III; возраст < 35 лет

Примечание: РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона; pT – патологоанатомический размер первичной опухоли.

Пациентам с низкой степенью (таблица 2) риска можно отказаться от дополнительного лекарственного лечения.

У больных с высокой степенью риска и отсутствием РЭ и/или РП в опухоли рекомендуется проведение адьювантной ХТ (6 курсов АС, FАС или СМФ) независимо от состояния менструальной функции.

Схемы ПХТ:

АС: доксорубицин 60 мг/м² в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждые 3 недели.

FАС: 5-фторурацил 500 мг/м² в 1-й день, доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день, циклофосфамид 500 мг/м² в 1-й день, каждые 3 недели.

СМФ: циклофосфамид 100 мг/м² внутрь ежедневно в 1-14 день, метотрексат 40 мг/м² внутривенно в 1, 8 день, 5-фторурацил 600 мг/м² внутривенно в 1, 8 день, каждые 4 недели.

Менструлирующим больным с высоким риском и положительными рецепторами в опухоли (РЭ+ и РП+) целесообразно назначение 6 курсов ХТ (АС, FАС или СМФ), после химиотерапии – выключение функции яичников путем эндоскопической или лучевой кастрации, или медикаментозной (золадекс, диферелин, андрокур) с последующим назначением тамоксифена в течение 5 лет по 20 мг в день.

В менопаузальной группе при положительных эстрогенных рецепторах в опухоли возможно использование гормонотерапии 1-й линии (тамоксифен не менее 5 лет); пациенткам с высоким риском можно рекомендовать химиотерапию с последующим назначением тамоксифена.

Женщинам старше 70 лет основой адьювантного лечения является тамоксифен.

Лечение РМЖ II стадии

Стадия II A.

Возможны следующие варианты:

A/ Мастэктомия по Маддену или по Пэйти. При медиальной и центральной локализации опухоли применяют послеоперационную дистанционную лучевую терапию на парастернальную и надключичную зоны одноименной с поражением стороны.

Б/С превентивной целью назначают предоперационную лучевую терапию интенсивно-концентрированным способом на зону опухоли и подключично-подмышечную области РОД 4-5 Гр. до СОД 20 Гр. Через 1-3 дня выполняют мастэктомию (по Маддену, Пэйти).

Общее воздействие при II А стадии назначают в соответствии с таблицей 3 (Н.И.Переводчикова, М., 2005).

Таблица 3. Рекомендации по проведению адъювантной терапии при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы

Менструальный статус	Низкий риск	Высокий риск
Гормоночувствительные опухоли		
Пременопауза	Тамоксифен или ничего	Выключение функции яичников (или аналог LH-RH) + тамоксифен (\pm химиотерапия), или химиотерапия + тамоксифен (\pm выключение функции яичников) (или аналог LH-RH), или тамоксифен либо выключение функции яичников (или аналог LH-RH)
Постменопауза	Тамоксифен или ничего	Тамоксифен или химиотерапия + тамоксифен
Гормонорезистентные опухоли		
Пременопауза	–	Химиотерапия
Постменопауза	–	Химиотерапия

Стадия II В. Лечение комплексное.

Варианты:

А/Радикальная модифицированная мастэктомия по Маддену, Пэйти. Послеоперационную лучевую терапию целесообразно назначить при наличии метастазов в удаленных лимфоузлах РОД 2 Гр., СОД 40-45 Гр. на подмышечно-подключичную, а при медиальной локализации опухоли – на парастермальную и надключичную области.

Б/Назначается предоперационная лучевая терапия интенсивно-концентрированным способом на зону опухоли и подключично-подмышечную области РОД 4-5 Гр. до СОД 20 Гр.

Через 2-3 дня после облучения проводят операцию (модифицированная мастэктомия по Маддену, Пэйти).

Адъювантное лечение у больных со II в стадией проводят в соответствии с таблицей 4 (Н.И.Переводчикова, М., 2005).

Таблица 4. Рекомендации по проведению адъювантной терапии у больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы

Гормоночувствительные опухоли	
Пременопауза	Химиотерапия+тамоксифен (\pm выключение функции яичников) (или аналог LH-RH), или выключение функции яичников (или LH-RH)+тамоксифен (\pm химиотерапия)
Постменопауза	Химиотерапия+ тамоксифен или Тамоксифен (ингибиторы ароматазы)
Гормонорезистентные опухоли	
Пременопауза	Химиотерапия
Постменопауза	Химиотерапия

Системное лечение больных с гормонорезистентными формами РМЖ включает 6 курсов антрациклин-содержащих комбинаций (CAF или AC) или 6 курсов CMF с пероральным приемом циклофосфана.

При гормоночувствительных опухолях назначается вначале химиотерапия (6 курсов CAF, AC, CMF), затем гормонотерапия: менструирующим женщинам либо овариэктомия, либо агонисты рилизинг гормонов, например, золадекс по 3,6 мг 1 раз в 28 дней 2 года, с последующим назначением тамоксифена по 20 мг в сутки в течение 5 лет; в менопаузе можно рекомендовать или антиэстрогены (тамоксифен 20 мг в сутки 5 лет), или ингибиторы ароматазы (фемара 2,5 мг в день, аримидекс по 1 мг в день).

Больным пожилого возраста (старше 70 лет) с позитивными гормональными рецепторами в опухоли назначается только тамоксифен (20 мг в день 5 лет).

Лечение РМЖ III стадии

Лечение рака при данной распространенности процесса включает, как правило, 3 компонента: предоперационный (лекарственный, лучевой или их комбинация), оперативный (различного характера радикальные операции), послеоперационный (лучевая, лекарственная терапия или их сочетание с обязательным включением гормонотерапии в случае положительных рецепторов эстрогенов в опухоли).

Существует несколько вариантов лечения местно-распространенного РМЖ.

1 вариант. Начинают лечение с предоперационной лучевой терапии мелко-протяженным способом: РОД 2 Гр., СОД на молочную железу – 50 Гр., регионарные зоны – 40-45 Гр.

Оперативное лечение. Хирургическое вмешательство проводится через 2 недели с момента окончания предоперационной ЛТ. Оперативное пособие выполняется в объеме радикальной мастэктомии с лимфодиссекцией подмышечной, подключичной и подлопаточной зон (по Маддену, Пэйти, Есенкулову, Холстеду). Предпочтительным является электрохирургический способ выполнения операции.

Адьювантная химиотерапия.

При наличии до 4-х метастических лимфатических узлов, проводят 6 курсов химиотерапии (CAF, AC или CMF с приемом внутрь циклофосфана). Если метастазы обнаружены более чем в 4-х лимфатических узлах, необходима длительная адьювантная химиотерапия. Этим больным рекомендуется назначение 4 курсов доксорубина с последующим проведением 8 курсов CMF: циклофосфан 100 мг/м² внутрь 1-14 день, метотрексат 40 мг/м² 1, 8-й день в/в, 5-фторурацил 600 мг/м² 1, 8-й день в/в x 3 нед. (Zambetti M., 1995).

По данным 11 рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность схем CMF и антрациклин-содержащих комбинаций, последние уменьшают риск развития рецидива на 12% и смерти на 11% по сравнению с CMF (С.А. Тюляндин, 2004). Классическая схема CMF с пероральным приемом циклофосфана в течение 14 дней, превосходящая по эффективности варианты CMF с внутривенным введением циклофосфана, может быть рекомендована больным с противопоказаниями к назначению антрациклинов или с низким риском прогрессирования заболевания.

Целесообразность включения таксанов в схемы адьювантной терапии интенсивно проверяется. Потенциальными препаратами для включения в адьювантные программы являются капецитабин, гемцитабин, винорельбин, герцептин.

2 вариант. По мнению Семиглазова В.Ф., при лечении местно-распространенных и диссеминированных форм рака молочной железы общепринятой стратегией является

проведение первичной, или индукционной химиотерапии с последующей операцией и/или лучевой терапией и курсами адъювантной химио- и гормонотерапии. Целью неоадъювантной терапии является уменьшение размеров опухоли, повышение шанса выполнения органосохраняющей операции, уменьшение стадийности.

Применяются следующие комбинации неоадъювантной ХТ (А.М.Гарин, 2005):

- Таксотер (65 мг/м²) + гемцитабин (2,5 г/м²) каждые 2 недели, 6 циклов;
- Таксотер (60 мг/м²) + доксорубин (50 мг/м²) каждые 2 недели, 4 цикла;
- Таксотер (60 мг/м²) + винорельбин (45 мг/м²) каждые 2 недели, 6 циклов;
- Гемцитабин (1000 мг/м² 1 и 4 дни) + эпирубицин 90 мг/м² 1 день, паклитаксел 175 мг/м² 1 день.

После химиотерапии возможно несколько вариантов (Kusre R., 2000):

1) если назначение неоадъювантной ХТ привело к полному или частичному эффекту, вторым этапом следует оперативное вмешательство (мастэктомия или органосохраняющая). В послеоперационном периоде рекомендуется назначение лучевой терапии в СОД: на молочную железу/грудную стенку – 50 Гр., на регионарные зоны – 50 Гр., добавочно на послеоперационный рубец, ложе опухоли – 10 Гр.;

2) при отсутствии ответа на неоадъювантную терапию, или если наблюдается прогрессирование заболевания, вторым этапом планируется проведение лучевой терапии в СОД на молочную железу – 50 Гр., регионарные зоны – 50 Гр., добавочная доза на опухоль, если она все еще остается операбельной – 10-16 Гр. Если есть эффект от лучевой терапии, планируется радикальная мастэктомия (по Маддену, Пэйти, Есенкулову, Холстеду);

3) прогрессирование или нет ответа на неоадъювантную ХТ, мастэктомия не предполагается после лучевой терапии, назначается лучевая терапия в СОД: на молочную железу – 50 Гр., на регионарные зоны – 50 Гр., добавочная доза на основную часть опухоли – 20-26 Гр.

Гормонотерапия местно-распространенного рака молочной железы также зависит от рецепторного статуса опухоли и состояния менструальной функции пациентки. Большим с негативными ЭР и/или ПР в опухоли, необходимо назначить адъювантную химиотерапию; с позитивными – гормональное лечение, в зависимости от возраста и деятельности яичников: у постменопаузальных женщин – после химиотерапии назначают тамоксифен по 20 мг в сутки в течение 5 лет или ингибиторы ароматазы (аримидекс, фемара); у менструирующих больных после завершения химиотерапии и продолжающейся менструальной функции показано либо выполнение двусторонней овариэктомии, либо назначение агонистов рилизинг-гормонов: например, золадекс по 3,6 мг подкожно каждые 4 недели в течение 2 лет с одновременным приемом тамоксифена в течение 5 лет.

Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы:

- в настоящее время тамоксифен является стандартным препаратом (66%) при положительных рецепторах к прогестерону и отсутствии гиперэкспрессии HER2;
- ингибиторы ароматазы являются альтернативой при положительных рецепторах к эстрогену у женщин в постменопаузе и препаратами выбора у женщин с противопоказаниями к тамоксифену;
- у женщин в постменопаузе после 5 лет приема тамоксифена следует переходить к приему ингибиторов ароматазы в течение как минимум 2,5 лет;
- альтернативно после 2-3 лет приема тамоксифена нужно думать о переходе на

ингибитор ароматазы с общим сроком адъювантной гормонотерапии 5 лет (Coombes et. al., 2004).

Лечение диффузного рака молочной железы

1) Лучевая терапия по радикальной программе по 2 Гр. до суммарной дозы 60-70 Гр. В промежутке между первым и вторым этапами может быть выполнена двусторонняя овариэктомия женщинам в менопаузе.

2) При рецепторположительной опухоли в менопаузе (или в менопаузе после овариэктомии) назначается тамоксифен по 20 мг ежедневно в течение 5 лет и 6 курсов ПХТ по схемам CMF или CAF, при рецепторотрицательной опухоли – 6 курсов ПХТ по схемам CMF или CAF. Могут также использоваться схемы с антрациклинами, цисплатином, винрельбином, таксанами.

Лечение диссеминированного рака молочной железы (IV стадия)

При диссеминированном РМЖ решают, какому методу паллиативной терапии отдать предпочтение. Если диссеминация развилась после операции, при множественных очагах метастазирования, при висцеральных метастазах, агрессивном течении, отрицательных стероидных рецепторах опухоли предпочтение отдается химиотерапии.

Химиотерапия. При лечении диссеминированного рака молочной железы желательно придерживаться следующих принципов:

- предпочтение отдается препаратам, вызывающим наибольшее число объективных лечебных эффектов (полный и частичный регресс);
- при наличии нескольких препаратов, обладающих одинаковой эффективностью, предпочтение отдается наименее токсичным;
- препарат должен использоваться в наиболее эффективных дозах и режиме.

При диссеминированном раке молочной железы используются цитостатики разных групп. На смену антрациклин не содержащих (CMF) и содержащих (CAF, AC) комбинаций пришли новые, построенные вокруг таксанов, винорельбина, капецитабина, гемцитабина (иногда с включением доксорубицина или эпирубицина). Проводятся рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность прежних схем полихимиотерапии диссеминированного рака молочной железы с новыми, например, таксаны (паклитаксел, доцетаксел) + доксорубицин. В исследовании международной группы по изучению рака молочной железы (NSABP, 2001) у 1491 больных сравнили 5-летнюю выживаемость двух групп больных после проведения 6 курсов адъювантной полихимиотерапии. В 1-й группе больных проводилась полихимиотерапия по схеме FAC (фторурацил 500 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м², каждые 3 недели), во 2-й группе – по схеме TAC (доцетаксел 75 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м², каждые 3 недели). После 5-летнего наблюдения у пациенток с ЭР+/ПР+, получивших терапию по схеме TAC, отмечено статистически значимое увеличение времени до прогрессирования на 28% по сравнению с FAC, у больных с отрицательными рецепторами (ЭР-, ПР-) также выявлено увеличение времени до прогрессирования на 31%. Общая выживаемость составила 89% и 87%. Однако токсические реакции в виде нейтропении 3 и 4 степени чаще встречались при терапии TAC по сравнению с FAC (65% и 49,3%) соответственно, p<0,05.

В сравнении с монохимиотерапией полихимиотерапия имеет преимущества: препараты с различным механизмом действия потенцируют их противоопухолевый эффект и уменьшают риск развития лекарственной резистентности опухолевых клеток;

препараты с различными проявлениями токсичности могут использоваться в полных дозах без ухудшения переносимости.

Схемы ПХТ, применяемые при диссеминированном РМЖ (А.М.Гарин, 2005):

- Доксорубин (50 мг/м²) + паклитаксел (175 мг/м²) каждые 3 недели;
- Эпирубин (60 мг/м²) + паклитаксел (175 мг/м²) каждые 3 недели;
- Паклитаксел (135 мг/м²) 1-й день + винорельбин (30 мг/м²) 1-й и 8-й день;
- Доксорубин (50 мг/м²) + таксотер (75 мг/м²) каждые 3 недели;
- Таксотер (50 мг/м²) 1-й и 15-й день + гемцитабин (1500 мг/м²) 1-й и 15-й день;
- Гемцитабин (1000 мг/м² 1-й и 8-й день) + винорельбин (25 мг/м² 1-й и 8-й день), каждые 3 недели;
- Гемцитабин (2000 мг/м² 1-й день) + капецитабин (2500 мг/м² 1-14 день).

Наиболее приемлемыми режимами химиотерапевтических воздействий у больных РМЖ с метастазами в печень являются схемы, предполагающие использование доцетаксела и паклитаксела в монорежиме или в комбинации с доксорубицином.

При выпоте в серозных полостях в случае отсутствия ответа на системную химиотерапию показано внутриволостное введение блеомицина до 60 мг, тиотепы 20-40 мг, фторурацила 500-750 мг, митоксантрона 25-30 мг, цисплатина 50-60 мг 1 раз в 7 дней, суммарно 100-180 мг.

При положительных Her-2 рецепторов в опухолевой ткани после проведения химиотерапии или одновременно рекомендуется проведение адьювантной терапии трастузумабом (герцептин) первоначально 4 мг/кг в/в в течение 90 мин, затем по 2 мг/кг в течение 30 мин 1 раз в нед.

Одним из перспективных считается еженедельный режим введения трастузумаба с таксанами или винорельбином.

При проведении химиотерапии лечебный эффект обычно проявляется через 7-14 недель. Это означает, что для оценки клинического эффекта необходимо проведение не менее 2 циклов с интервалом 3-4 недели. В отношении продолжительности химиотерапии предлагаются два подхода:

- 1) химиотерапия по одной схеме проводится до прогрессирования опухоли (в некоторых случаях 10-14 циклов и более);
- 2) проводится по одной схеме 4-8 циклов, но не менее 2 циклов после достижения максимального эффекта с последующим наблюдением за больной.

В обоих случаях показатели общей выживаемости одинаковы. Большинство специалистов придерживаются второго подхода.

Бонефос. При раке молочной железы у 60-80% больных развиваются метастазы в кости. Развившиеся метастазы в костях вызывают выраженную боль в костях у 2/3 пациенток. Медиана выживаемости с момента появления первых метастазов в кости до гибели составляет 18 до 36 месяцев (А.Керпель, 2005).

Современные противоопухолевые химиопрепараты усиливают повреждение костного скелета при метастатическом раке молочной железы. Для препятствия усилению костной резорбции применяют биофосфонаты, которые снимают частоту: болевого синдрома, патологических переломов, гиперкальциемии. Наиболее эффективным препаратом является бонефос, который применяется по 1600 мг перорально 1 раз в сутки в течение 2-х лет в комплексе со стандартной адьювантной терапией рака молочной железы. Пероральное применение бонефоса через 6 месяцев после адьювантной терапии операбельного первичного рака молочной

железы снижает частоту костных метастазов в течение 5 лет на 31%, риска смерти на 23% (Powles et. al., 2004).

Иммунотерапия рака молочной железы

Показанием для иммунотерапии при раке молочной железы является нарушение реактивности организма, обусловленной наличием самой опухоли и иммунодепрессивными методами химиолучевого и хирургического лечения. До начала и в процессе лечения необходимо определение иммунологического статуса, в частности, показателей клеточного и гуморального иммунитета. По данным Н.И.Переводчиковой (2000), к иммуностимуляторам относятся: цитокины (интерлейкины, интерфероны, клониестимулирующие факторы), моноклональные антитела.

Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы

Диссеминированные больные РМЖ с рецептор-положительными опухолями отвечают эффектом на эндокринную терапию 1-й линии регрессией или длительной стабилизацией в пределах 30-70% случаев. Среднее время для объективного ответа на вводимые эндокринные препараты – 2 месяца. На 2-ю линию эндокринной терапии после прогрессирования на фоне 1-й линии, отвечают эффектом 25% пациентов, если они реагировали на 1-ю линию, и в 10%, если они в первый раз лечились гормонами без эффекта.

Максимальный ответ на эндокринную терапию достигается при положительных рецепторах эстрадиола и прогестерона (до 80%) и при положительном рецепторе только к одному из этих гормонов (до 50%).

При неизвестном рецепторном статусе опухоли гормоны назначаются при метастазировании по костям или мягким тканям, предпочтительней пациентам в менопаузе.

На современном этапе развития онкологии рациональным считается следующий порядок назначения гормонов при диссеминированном РМЖ (А.М.Гарин, 2005):

А/ У пациентов в менопаузе с положительными рецепторами эстрадиола и/или прогестерона – 1-я линия терапии – антиароматазные препараты 3-го поколения или тамоксифен;

- 2-й линией терапии, после прогрессирования на антиэстрогенах, нужно считать назначение ингибиторов ароматазы. Если прогрессирование наступило на фоне антиароматазных препаратов, назначают антиэстрогены;
- 3-я линия терапии – прогестины (мегейс, провера);
- 4-я линия терапии – эстрогены;

У очень пожилых женщин тамоксифен является препаратом выбора при любой стадии РМЖ.

Б/ У менструирующих пациентов с положительными рецепторами эстрадиола и/или прогестерона 1-я линия терапии – овариэктомия или применение агонистов ЛН-РН (гозерелина, лейпролида);

- 2-я линия терапии – тамоксифен или другие антиэстрогены;
- 3-я линия терапии – кортикостероиды;
- 4-я линия терапии – андрогены.

Лучевая терапия является одним из важнейших компонентов в комплексном лечении диссеминированного рака молочной железы. Целью лучевой терапии при распространенном раке молочной железы является разрушение первичной опухоли и метастазов в отдаленных органах и тканях.

Дистанционная лучевая терапия проводится на линейных ускорителях 5-20 МэВ или гамма-аппаратах. Молочная железа облучается с двух встречных тангенциальных по-

лей, зоны регионарного метастазирования – через фигурное поле (надключично-подмышечные). Положение больной “лежа на спине, рука отведена на подставке и согнута в локтевом суставе под углом 90°”. Суммарная очаговая доза на основе молочной железы составляет 60 Гр., на зоны регионарного лимфооттока (подмышечная, подключичная, надключичная, парастернальная) – 45-48 Гр. (Л.И.Корытова и др., 2004).

Рак молочной железы наиболее часто метастазирует в кости, легкие, печень, головной мозг. При метастазах в кости применяется лучевая терапия с анальгезирующей целью. Локальное облучение заключается в фракционированном подведении к патологическому очагу или по разовой очаговой дозе (РОД) 2-2,5 Гр. 5 раз в неделю до суммарной дозы (СОД) 40-50 Гр., или РОД по 5 Гр. ежедневно в течение 1 недели до СОД 25 Гр. В случае множественных костных метастазов разрабатывается методика субтотального облучения, которая к настоящему времени носит экспериментальный характер.

Для лечения метастазов в кости применяется системная радионуклидная терапия. Для этого используют ⁸⁹Sr-хлорид, который вводится внутривенно в защитном шприце через иглу или катетер однократно в дозе 150 Мбг (4 мКи) в течение 1-2 мин.

В случае метастазирования рака молочной железы в головной мозг возможно проведение облучения с двух противоположных полей РОД 2 Гр., СОД – 50 Гр. на фоне гормональной, сосудистой и противосудорожной терапии. При метастазах в спинной мозг проводят дистанционную лучевую терапию линейными полями, РОД 2-3-5 Гр., СОД 40-50 Гр. на фоне сосудистой и гормональной терапии.

При метастазах в кожу применяется близкофокусная рентгенотерапия и местное лечение милтексом – 6% раствор милтефозина, который наносят на пораженный участок по 1-2 капли ежедневно.

Современная лучевая терапия должна быть неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных с местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы.

26.14 Отдаленные результаты лечения

Результаты лечения рака молочной железы зависят от ряда взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов. В первую очередь, на исход процесса оказывают влияние факторы, определяющие биологические особенности опухоли (размеры первичного узла, местное распространение опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов и др.). Некоторая роль принадлежит биологическим особенностям организма (возраст, гормональный статус).

5-летняя выживаемость после лечения РМЖ составила (Демидов В.П., 1989, Летягин В.П., 2000):

при I стадии – 90-93,7%;

при II а стадии – 85,8-87,3%;

при II б стадии – 67,2-71,5%;

при III а стадии – 66,7-75%;

при III б стадии – 39,8-46,8%.

10-летняя выживаемость после лечения РМЖ:

при I стадии – 56,9%;

при II а стадии – 68%;

при II b стадии – 39,1%;
при III a стадии – 50,5%;
при III b стадии – 18,1%.

Однако эти показатели значительно изменяются в зависимости от ряда морфологических и клинических факторов. К числу наиболее важных факторов относятся:

1) Метастазы в подмышечных лимфатических узлах – один из наиболее значимых прогностических факторов. При отсутствии метастазов пятилетнего выздоровления удается достичь у 85% больных, при поражении 3 и более лимфатических узлов через 5 лет остаются в живых только 33% больных.

2) Величина первичной опухоли коррелирует с показателем выживаемости. Чем меньше диаметр карциномы, тем благоприятнее прогноз. 10-летнее исследование выживаемости больных с минимальными инфильтрирующими карциномами (до 1 см) без региональных метастазов, леченных мастэктомией, показало, что 75% женщин выжили без проявления заболевания, у 4% развился рецидив, 6% умерли от генерализации процесса, 15% умерли от других причин (Fisher E. et. al., 1990).

3) Наличие или отсутствие инвазивного роста – наиболее достоверный прогностический признак при раке молочной железы. При всех гистологических вариантах неинфильтрирующего рака, практически, 100% больных излечивается после мастэктомии.

4) Микроскопическая степень злокачественности, определяемая по методу Bloom и Richardson, по мнению ряда авторов, коррелирует с выживаемостью больных раком молочной железы. При I степени злокачественности 5-летняя выживаемость после операции составляет 75% наблюдений, 10-летняя – 45%; для больных с опухолями II и III степени злокачественности эти показатели составляют соответственно 53 и 27% и 31 и 18% наблюдений.

5) Инвазия в кожу – неблагоприятный признак, свидетельствующий о повышенном риске регионарного и отдаленного метастазирования.

6) Инвазия в сосок – проникновение опухолевых клеток в сосок сопровождается повышенной частотой метастазирования в подмышечные лимфатические узлы.

Результаты лечения больных с опухолями молочных желез в большей степени зависят от улучшения диагностических возможностей, ранней, доклинической диагностики РМЖ.

26.15 Рак грудной железы у мужчин

Это заболевание встречается в 100 раз реже, чем рак молочной железы у женщин. Между тем, отмечен высокий удельный вес неоперабельных форм при первичном выявлении рака грудной железы (до 59%, В.П.Летягин, 1980). Возможно, это связано с недостаточно внимательным отношением к себе со стороны пациентов и отсутствием онкологической настороженности некоторых врачей.

Анатомо-физиологическая характеристика грудной железы

Грудная железа – парный орган у мужчин, обычно у взрослых не функционирует, располагается на уровне 4-5 ребер по среднеключичной линии, имеет только сосок и околососковое поле и в норме не содержит железистую ткань.

Грудная железа – эндокринно-зависимый орган, хотя она не выделяет гормоны, но в функциональном отношении исключительно зависима от яичек, предстательной железы, надпочечников, гипофиза.

Анатомо-физиологическая способность грудной железы (тонкость жирового слоя, близость расположения органа к грудной клетке с наличием густоразвитой сети кровеносных и лимфатических сосудов) несомненно способствует быстрому метастазированию процесса при раковом поражении грудной железы.

Частота заболевания

По сводной статистики мира частота рака грудной железы у мужчин по отношению к общему числу рака этого органа в среднем колеблется от 0,8 до 17%.

В Европе – от 0,8 до 2,25% (в среднем 1,28%);

В США – 1,52%;

В Африке – 7-17%;

В Республике Казахстан – 0,2%.

Возраст

Средний возраст возникновения рака грудной железы у мужчин на 5-10 лет старше, чем у женщин. У женщин максимальные показатели заболеваемости колеблются в возрасте 40-60 лет; у мужчин – с увеличением возраста возрастает заболеваемость, максимальные показатели заболеваемости в возрасте старше 70 лет.

Определяющими условиями в генезе рака грудной железы являются:

- 1) наличие андрогенной недостаточности;
- 2) избыточная эстрогенная стимуляция.

Эстрогены оказывают выраженный пролиферирующий эффект на ткань грудной железы у мужчин и стимулируют образование ацинусов, истинных долек и железистой ткани аналогичной зрелой молочной железы у женщин.

Патогенетические факторы:

1) Печеночная недостаточность, вызванная хронической интоксикацией (медикаментозная, профессиональная и др.). При нарушении функции печени происходит недостаточное разрушение эстрогенов, приводящее к гиперэстрогенизации организма;

2) Эндокринопатия:

- синдром Клайнфельтера (двусторонняя гинекомастия, аспермия, тестикулярная гипоплазия в сочетании с повышенным уровнем экскреции гонадотропинов) – риск развития рака грудной железы повышается в 20 раз;

- крипторхизм, орхит и другие заболевания яичек, приводящие к андрогенной недостаточности;

- длительная терапия эстрогенами в высоких дозах;

- эстрогенпродуцирующие (феминизирующие) опухоли надпочечников и яичек.

3) Предшествующая гинекомастия (у 30-70% больных);

4) Сочетание ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни.

В патогенезе также отводится роль наследственности, ионизирующей радиации. Роль травм грудной железы до конца не установлена (по данным Баженовой А.П. у 4,2-44,6% больных раком грудной железы в анамнезе отмечена травма грудной железы).

Гинекомастия – дисгормональная гиперплазия грудной железы. Она может быть истинной (за счет разрастания тканей, входящих в состав нормальной железы) и ложной (при ожирении).

Гинекомастия часто возникает в подростковом периоде, в возрасте 12-18 лет она может быть у 15-35% юношей. Гинекомастия в этом возрасте объясняется повышением секреции эстрогенов надпочечниками или яичками. Клинически – это болезненное уплотнение под соском грудной железы, не превышая, как правило, 3,0 см в диа-

метре и существует от нескольких месяцев до многих лет. В этом возрасте активное хирургическое лечение или гормонотерапия не показаны. Вторая волна гинекомастии возникает после 45 лет. Патоморфологически истинная гинекомастия – это очаговая или диффузная гиперплазия ткани грудной железы; ложная – жировая ткань.

Классификация, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение рака грудной железы у мужчин практически не отличается от рака молочной железы. Следует помнить, что органосохраняющие операции у мужчин не выполняются, во всех случаях производится мастэктомия. Гормонотерапия рака грудной железы при наличии положительных стероидных рецепторов в опухоли заключается в назначении тамоксифена по 20 мг в сутки в течение 3-х лет. Гормонотерапия диссеминированного рака грудной железы заключается по мнению В.Ф.Семиглазова, К.Ш.Нургазиева, А.С.Арзуманова (2001) в следующем:

1. При положительных ЭР+ и ПР+ – 1-я линия – тамоксифен (20 мг в день 3 года); 2-я линия – золадекс или антиандрогены; 3-я линия – орхиэктомия; 4-я линия – ингибиторы ароматазы (фемара, аримидекс); 5-я линия – прогестины.

2. При ЭР- и ПР- – химиотерапия.

Варианты полихимиотерапия рака грудной железы (Н.И.Переводчикова, М., 2005):

1. Доксорубицин – 50 мг/м² в/в в 1-й день.

Доцетаксел (Таксотер) – 75 мг/м² инфузия 1 час в 1-й день

(на фоне соответствующей премедикации).

Циклофосфан – 500 мг/м² в/в в 1-й день.

Перерыв 3 нед.

2. Гемцитабин (гемзар) – 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й день.

Паклитаксел (Таксол) – 175 мг/м² 3-часовая инфузия в 1-й день.

Перерыв 3 нед.

3. Гемцитабин (гемзар) – 900 мг/м² в/в в 1-й, 8-й день.

Доцетаксел – 75 мг/м² в/в в 8-й день.

Перерыв 3 нед.

Прогноз. 5-летняя выживаемость в зависимости от стадии процесса составляет:

I-II А стадия – 73,6%-85,5%;

II В стадия – 31,2%-66,4%;

III стадия – 11,7%-58,7%;

IV стадия – 0-21,5%.

26.16 Рак молочной железы у беременных и лактирующих женщин

Частота. На 3000 беременностей приходится 1 случай рака молочной железы; беременность выявляется у больных, с ранее диагностированным раком молочной железы, в 2,8% случаях (White).

Затруднения в диагностике при беременности:

- 1) мнение, что рак молочной железы встречается чаще всего в пременопаузе, а не у беременных и рожениц;

- 2) физиологическая гиперплазия долек, увеличение всей железы во время беременности и лактации маскирует опухоль;

- 3) железа у кормящих напряжена, упруга, пальпация ее затруднена, причем маммография и термография не применяются из-за невозможности дифференциальной

диагностики, а пункция и трепан-биопсия из-за обилия молока, образования молочных свищей, инфицирования, признается не только малоинформативной, но и опасной.

*Патогенетическая характеристика опухоли, обнаруженной
во время беременности и лактации*

Особенности:

1) Обнаружение рака молочной железы у ранее много беременевших (в среднем 5) и рожавших (в среднем 3) женщин, находящихся в IV декаде жизни (средний возраст 34 года), имеющие значительный (более 5 лет) временный разрыв после последней беременности, страдающими продуктивными формами фибroadеноматоза;

2) Морфологически в 10 раз чаще встречается дольковая форма рака молочной железы или так называемая овариальная клиничко-патогенетическая группа.

Соотношение в норме:

эстриол _____ = 1, 3 (до менопаузы)

эстрон+эстрадиол 1,2 (после менопаузы)

Соотношение у больных раком молочной железы:

эстриол _____ = 0,5 (до менопаузы)

эстрон+эстрадиол 0,8 (после менопаузы)

*Эндокринологические и иммунологические сдвиги,
происходящие во время беременности и лактации*

В I триместре беременности на прогрессию рака молочной железы оказывает стремительный подъем уровней кортикостероидов и эстриола, а при прерывании беременности – увеличивается гормон роста и пролактин.

II – начало III триместра характеризуется снижением уровня кортикостероидов, гормона роста и так называемым “митотическим покоем эпителия” железы с низким синтезом ДНК под влиянием эстриола, что является как бы протекторным действием беременности к опухолям в это период.

В конце III триместра беременности еще большее увеличение кортикостероидов, эстриола, гормонов желтого тела, плаценты оказывает ростоускоряющее на опухоль действие; снижение Т-лимфоцитов, Т-клеточного иммунитета ведет к развитию несовместимости и отторжению плода.

В послеродовом периоде и во время лактации активизирующими опухоль факторами могут быть высокий уровень пролактина и гормона роста.

*Основные клинические симптомы
рака молочной железы*

- 1) прощупываемая опухоль;
- 2) изменение состояния всей молочной железы в виде асимметричного набухания и уплотнения;
- 3) одностороннее увеличение лимфатических узлов;
- 4) изменение характера выделений из соска;
- 5) боли в области ареолы и отек ее.
- 6) высокая частота диффузных форм рака молочной железы (маститоподобная, отечно-инфильтративная и инфильтративно-язвенная).

Диагностика:

1) УЗИ. Для решения проблемы ранней диагностики необходимо включить ультразвуковое обследование молочных желез в план наблюдения беременной женщины, либо на этапе планирования беременности, либо в первый триместр беременности.

- 2) Маммография (при адекватном экранировании). Ее рекомендуют проводить лишь в случаях, когда при ультразвуковом исследовании на фоне общей массы гипертрофированных тканей молочной железы обнаружен участок, подозрительный на развитие опухоли.
- 3) Пункционная биопсия (возможны ложноположительные результаты).
- 4) Трепанобиопсия.
- 5) Эксцизионная биопсия.
- 6) Определение уровня рецепторов эстрогенов в опухоли (иммуногистохимическое исследование).

Дифференциальная диагностика:

1. Галактоцеле;
2. Хронический лактационный мастит.

Особенности лечения

Два критерия:

- распространенность (стадия) процесса;
- срок беременности.

В первом триместре беременности лечение начинают в зависимости от стадии; при не сохранении беременности, аборт выполняется по ходу лечения.

У больных, находящихся во втором и третьем триместрах беременности, либо дожидаются нормального родоразрешения, либо выполняют кесарево сечение (при быстром росте и др.), вслед за которым начинают лечебные мероприятия.

В послеродовом периоде лактация должна быть прекращена.

Лучевая терапия во время беременности противопоказана вследствие тератогенного действия.

Химиотерапия в первом триместре приводит к возникновению врожденных уродств у плода, спонтанных абортов; во втором и третьем триместрах – к преждевременным родам, миелосупрессии, кровотечениям, инфицированности, задержке роста, рождению мертвого плода, поэтому назначение химиотерапии возможно лишь после разъяснительной беседы с пациенткой и ее семьей. Наиболее безопасными для плода химиопрепаратами являются винкристин, винбластин, доксорубицин; самыми опасными – метотрексат и 5-фторурацил.

Гормонотерапию (тамоксифен по 20 мг в день) назначают после родов при наличии гормоноположительных рецепторов опухоли.

1. При начальных стадиях ($T_{1ab} N_0 M_0$) рекомендуется модифицированная радикальная мастэктомия (МРМЭ) с сохранением обеих грудных мышц. Выполнение органосохраняющей операции (ОСО) с последующей лучевой терапией (ЛТ) возможно во втором и третьем триместрах, причем ЛТ осуществляют после родов. Адьювантную химиотерапию (ХТ) назначают пациенткам с неблагоприятными факторами прогноза (недифференцированные опухоли, отрицательные гормональные рецепторы опухоли) в послеродовом периоде.

2. При II А ($T_1 N_1 M_0$) и II В стадиях ($T_2 N_1 M_0$) выполняют МРМЭ, после операции назначают ПХТ. При не сохранении беременности возможна предоперационная ЛТ интенсивно-концентрированным способом; при сохранении беременности ПХТ и ЛТ (после ОСО) откладывают до родоразрешения.

3. При местно-распространенном раке молочной железы РМЖ стадии III А ($T_{1-2} N_2 M_0$, $T_3 N_{1-2} M_0$), III В стадиях ($T_4 N_{любая} M_0$, $T N_3 M_0$) и при отечно-инфильтратив-

ных формах РМЖ рекомендуется прерывание беременности в качестве первого этапа лечения; в дальнейшем назначают ЛТ дробно-протяженным способом; полихимиотерапию либо одновременно, либо после ЛТ многократными курсами. При сохранении плода ПХТ рекомендуют назначать во втором и третьем триместрах по схеме: АС (адриамицин, циклофосфан), при эффективности ПХТ возможно выполнение МРМЭ. Гормонотерапию (антиэстрогены) назначают при эстрогенположительных опухолях.

4. При распространенном РМЖ ($T_{\text{любая}} N_{\text{любая}} M_1$) с паллиативной целью назначают химиолучевую гормонотерапию. При поражении плевры, органов брюшной полости – внутриплевральное, внутриабдоминальное введение химиотерапии.

Прогноз:

Неблагоприятный:

- в 12% – локализованный процесс;
- в 88% – местно-распространенный процесс;
- в 22% – первично-неоперабельный процесс.

5-летняя выживаемость составила:

- при II стадии – 62%;
- при III стадии – 46%.

26.17 Реабилитация

Реабилитация больных раком молочной железы должна быть комплексной, направленная на устранение многочисленных осложнений, возникающих во время лечения. Реабилитация подразделяется на медицинскую, трудовую и социальную.

Медицинская реабилитация, в свою очередь, делится на: до госпитальную, госпитальную, после госпитальную.

На до госпитальном этапе необходима психологическая коррекция, направленная на формирование у пациенток чувства уверенности в выздоровлении.

Госпитальный этап заключается в выработке адекватного плана лечения, борьбе с осложнениями, возникающими в процессе терапии. Одним из частых ранних осложнений после мастэктомии относится лимфорея. Для снижения возникновения данного осложнения применяется “вакуумное” дренирование раны, дренажи рекомендуется извлекать на 3-5 сутки после операции. Если после извлечения дренажей сохраняется лимфорея, то скапливающуюся серозную жидкость удаляют путем пункции толстой иглой.

Профилактика раннего отека конечности заключается в правильном выборе кожного разреза, отсепаровки кожных лоскутов не выше ключицы и до наружной границы роста волос в подмышечной области. В раннем послеоперационном периоде рука больной должна быть уложена на элевационную подушку в отведении 30-40 градусов, с первых дней она должна совершать активные и пассивные движения в лучезапястном, локтевом и плечевом суставах.

Для профилактики нагноения раны после мастэктомии следует соблюдать правила асептики и антисептики, адекватного дренирования и профилактика лимфореи.

Для борьбы с некрозом кожных лоскутов целесообразно тщательно выбирать кожный разрез, бережно обращаться с кожными лоскутами во время операции, применять вакуумное дренирование раны.

После госпитальный этап состоит в профилактике поздних послеоперационных осложнений.

К числу редких поздних осложнений у больных, леченных по поводу РМЖ, относятся отек, рожистое воспаление, контрактура, парез верхней конечности, парестезии в области грудной клетки, которые могут привести к потере трудоспособности и инвалидизации больной.

Для профилактики поздних послеоперационных осложнений накануне выписки из стационара всем больным РМЖ, подвергавшимся мастэктомии, следует рекомендовать:

- занятия лечебной физкультурой как минимум в течение 6-7 месяцев после операции (до полного восстановления функции верхней конечности);
- ежедневные теплые (38-40 градусов) ванны или душ в течение 2 недель;
- ограничение нагрузки на “больную” конечность до 3 кг в течение 1 года;
- периодическую элевацию верхней конечности;
- предупреждение повреждений и микротравм верхней конечности (уколов, порезов, ожогов) особенно в области кисти.

После радикальной операции образуется косметический дефект грудной клетки. Для устранения его широко используют пенолатексные или наливные экзопротезы с учетом возраста, анатомической конституции больной, размера и приблизительной массы сохранившейся молочной железы.

В последнее время отмечается большой интерес к пластическим восстановительным операциям после мастэктомии по поводу РМЖ. Технические достижения в реконструктивной хирургии обусловлены как созданием силиконовых имплантатов молочной железы, так и разработкой пластических операций с использованием кожно-мышечных лоскутов.

В настоящее время применяют следующие методики реконструктивно-пластических операций молочной железы:

- формирование пекторального кармана с имплантацией эндопротеза под большую грудную мышцу;
- применение торакоэпигастрального лоскута с субпекторальной имплантацией эндопротеза;
- применение кожно-мышечного лоскута широчайшей мышцы спины;
- применение свободного абдоминального лоскута;
- подкожное эндопротезирование.

Трудовая реабилитация больных РМЖ направлена на рациональное трудоустройство. Медико-социальная экспертная комиссия (МСЭК) проводит первичное и повторное освидетельствование больных РМЖ, определяет группу и срок инвалидности, показания и противопоказания к трудовой деятельности.

К противопоказаниям к трудовой деятельности после радикального лечения рака молочной железы, относятся следующие факторы:

1. Труд, связанный с вибрацией;
2. Производственный шум выше предельно допустимого уровня;
3. Наличие источников локального нагревания или охлаждения;
4. Инфракрасное излучение;
5. Наличие электромагнитного поля высоких радиочастот;
6. Лазерное излучение;
7. Токсические вещества и промышленная пыль;
8. Труд, связанный с постоянной или периодической физической нагрузкой высокой энергоемкости, требующий напряжения корпуса и конечности.

Определение III группы инвалидности:

1. после хирургического и комбинированного лечения РМЖ при размере опухоли до 5 см, без поражения регионарных лимфатических узлов ($T_{1-2}N_0M_0$), т.е. больных с благоприятным клиническим прогнозом;
2. лица с высокой трудовой направленностью, которым провели комплексное лечение РМЖ $T_2N_1M_0$ после продления временной нетрудоспособности, если в работе имеются противопоказанные факторы в труде, возникает необходимость в ограничении объема производственной деятельности;
3. при умеренно выраженных и выраженных последствиях лечения (лимфостаз верхней конечности II-III степени, контрактуре плечевого сустава II-III степени, рецидивирующих рожистых воспалениях из-за необходимости ограничений трудовой деятельности больного в своей профессии).

Определение II группы инвалидности:

- 1) после хирургического, комбинированного и комплексного лечения при $T_2N_1M_0$ РМЖ, из-за необходимости проведения 4-6 курсов адъювантной полихимиотерапии, при возникновении осложнений и сомнительном прогнозе;
- 2) больные с $T_{2-3}N_{1-3}M_0$ при проведении комплексного лечения РМЖ, при сомнительном прогнозе, из-за необходимости проведения до 8 курсов адъювантной полихимиотерапии, при часто возникающих осложнениях проводимого лечения;
- 3) больные после органосохраняющей операции, когда операция выполнена при $T_{1-2}N_1M_0$ опухоли и им показано проведение послеоперационной лучевой терапии и адъювантной полихимиотерапии;
- 4) при диффузных и воспалительных формах РМЖ $T_4N_{0-2}M_0$ из-за сомнительного прогноза и необходимости длительного лечения;
- 5) IV стадия РМЖ $T_4N_{0-3}M_{0-1}$ при успешно проводимом комплексном лечении.

Определение I группы инвалидности:

- 1) больные с генерализацией опухолевого процесса на фоне проводимого лечения;
- 2) инкурабельные больные, нуждающиеся в постоянном постороннем уходе, неспособность к самостоятельному передвижению и полной зависимости от других.

Инвалидность может быть дана на срок от 6 месяцев до 1-2 лет в зависимости от состояния и при хорошем самочувствии возможен переход с одной группы на другую.

Основой *социальной* реабилитации больных РМЖ должно быть: психотерапия, применение органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций, рациональное трудоустройство, способствовать созданию благоприятной обстановки как в семье, так и на работе.

26.18 Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за больными, излеченными от рака молочной железы, осуществляют со сроками, определенными для больных III клинической группы: в 1-й год – 1 раз в 3 месяца, во 2-й год – 2 раза в год, в 3-й и последующие годы – 1 раз в год. Целью диспансеризации является своевременное распознавание метастазов и рецидива, а также осложнений, возникающих в результате лечения.

Во время контрольных осмотров необходимо опросить женщин о наличии болевых ощущений в костях, в правом подреберье, головной боли, кашля, снижении аппетита, похудании.

Подлежат осмотру и пальпации область послеоперационного рубца, здоровая молочная железа, подмышечные и под-надключичные лимфатические узлы, органы брюшной полости, обращая внимание на состояние печени.

Кроме этого, необходимо исследовать кровь и мочу, дважды в год проводить гинекологическое обследование, ежегодно – флюорографию грудной клетки и маммографию и УЗИ здоровой молочной железы.

Обязательна консультация гинеколога, особенно женщин, получающих тамоксифен. Другие исследования следует выполнять в зависимости от жалоб, предъявляемых больной.

26.20 Использованная литература

1. Абдрахманова А.Ж. Клинико-эпидемиологические аспекты рака молочной железы в Казахстане. //Автореферат докт. дисс. – Алматы. – 2000.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований, М., 2002.
3. Арзыкулов Ж.А, Сейтказина Г.Д. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005 год (статистические материалы). – Алматы, 2006, 55 с.
4. Возный Э.К. Эндокринная терапия рака молочной железы, М., 1999, 24 с.
5. Возный Э.К. Лекарственная терапия рака молочной железы. Энциклопедия клинической онкологии. – М., 2005, с. 389-397.
6. Ганцев Ш.Х. Предраковые заболевания и рак молочной железы. //В учебнике “Онкология”, М., – 2004, с. 224-257.
7. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. М., 2005, 238 с.
8. Демидов В.П. и др. Реконструктивно-восстановительная хирургия молочной железы. //Материалы Всероссийской онкологической конференции. – М. 1996, с. 72-74.
9. Довгалюк А.З. Рак молочной железы (этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации). – СПб., 2001, 200 с.
10. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. – М., 1980, 192 с.
11. Есенкулов А.Е. Заболевания молочной и грудной желез (маммология). – Алматы. 1999, 215 с.
12. Есенкулов А.Е., Баишева С.А. Клинико-патогенетические особенности рака молочной железы в Казахстане и иммуно-эндокринологические взаимоотношения. – Алматы, 1996.
13. Есенкулов А.Е. Клинические особенности рака грудной железы у мужчин //Вестник КазГМУ, 1998, № 2, с. 20-21.
14. Иванов В.Г. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы. //В книге под ред. С.А. Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 15-21.
15. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы /в книге под ред. С.А. Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 85-93.
16. Керфель А. Немецкие протоколы ведения больных раком молочной железы. //В материалах Респ. научно-практического семинара “Актуальные проблемы онкопатологии репродуктивной системы женщин”, Алматы. – 2005.
17. Корытова Л.И., Хазова Т.В., Жабина Р.М. Лучевая терапия распространенного и метастатического рака молочной железы. //В книге под ред. С.А. Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 132-137.
18. Летягин В.П. Злокачественные образования молочной железы у женщин и у мужчин Энциклопедия клинической онкология. – М., 2004, с. 374-389.

19. Мезинова Н.Н. Молочная железа и гормоны. – Алматы, 2005, 37 с.
20. Моисеенко В.М. и др. Современное лекарственное лечение распространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб., 1997.
21. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. – СПб., 2003, 207 с.
22. Опухоли молочной железы (практическое руководство по лечению). Под ред. В.П.Летягина. – М., 2004, 331 с.
23. Орел Н.Ф. Рак молочной железы. //В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний /ред Н.И.Переводчиковой. – М., 2005, с. 224-257.
24. Орлова Р.В., Моисеенко В.М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. //В книге под ред. С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 127-131.
25. Петерсон Б.Е., Чисов В.И., Пачес А.И. Атлас онкологических операций. – М., 1987, 533 с.
26. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы. – Алма-Ата. – 1992.
27. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). – Алматы, 2001.
28. Семиглазов В.В. Карцинома in situ молочной железы – морфологические и клинические проблемы. //В книге под ред. С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 51-62.
29. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). //В книге под ред. С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 63-72.
30. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы. //В книге под ред. С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 116-126.
31. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Издание 5-е, доп. и исправ. – Л., – 1997.
32. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. //В книге под ред. С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 73-84.
33. Тюляндин С.А. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы. //В книге под ред. С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко: Практическая онкология: избранные лекции. – СПб., 2004, с. 104-115.
34. Шайн А.А. Опухоли грудной клетки. – Тюмень, 2001, т.2, с. 8-85.
35. Baum M. On behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2001. – Vol.69. – P. 210 (abstr.8).
36. Baum M. The endocrine management of postmenopausal women with early breast cancer / Breast Canc. – 2004; 11:15-19.
37. Esteves L.G. et. al. Neoadjuvant chemotherapy with biweekly docetaxel and gemcitabine in stage II and III breast cancer: a phase II clinical trial with pharmacogenomic study. /San Antonio Breast Cancer Symp. – 2003, ab. 248.
38. B.Fisher, S.Anderson, Redmond et. al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lampectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer /N.Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1456-1461.
39. B.Fisher, C.Redmond, S.Legault-Poisson et. al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumor responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16 /J.Clin.Oncol. – 1990. – Vol.8. – P. 1005-1018.

40. A.Goldhirsch, P.Francis, M.Castiglione-Gertsch et. al. Taxanes as adjuvant for breast cancer / *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 507 (letter).
41. Garcia Mata.J. et. al. Biweekly administration of doxorubicin plus docetaxel as neoadjuvant treatment of stage IIb and III breast cancer. /*San Antonio Breast Cancer Symp.* – 2003, ab. 249.
42. C.Henderson *Endocrine Therapy of metastatic breast cancer*. In: *Breast Diseases*. Ed. By J.Harris et al. 2nd edit. Lippincott Company. – 1991. – P. 559-603.
43. L.Hutchins, S.Green, P.Ravdin et. al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup trial INT 0102 /*Proc.ASCO*. – 1998. – Vol.17. – P.1a (abstr.).
44. R.R.Kuske *Breast cancer: stages T3 and T4. Locally advanced and inflammatory breast cancer* //*Clin.Rad.Oncol.* /Eds: L.L.Gunderson and J.E.Tepper. – N.Y.: Churchill Livigstone. – 2000. – P.999-1013.
45. Limentani S.A. et. al. Dose dense neoadjuvant treatment of women with breast cancer utilising docetaxel and vinorelbine with growth factor support. /*San Antonio Breast Cancer Symp.* – 2003, ab. 251.
46. NSABP. The effect of primary response of adding sequential taxotere to adriamycin and cyclophosphamide./*Breast Cancer Res. Treat.*, 2001, 693, 210 Abstr. 5.
47. A.Recht *Breast cancer: noninvasive, stages I and II* //*Clin.Rad.Oncol.* /Eds: L.L.Gunderson and J.E.Tepper.-N.Y.: Churchill Livigstone. – 2000. – P.968-998.
48. M.J.Silverstein, M.D.Lagios, P.H.Craig et. al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast /*Cancer (Philad.)*. – 1996. – Vol. 77. – P. 1167-1174.
49. M.J.Silverstein, M.D.Lagios Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast /*Oncology*. – 1997. – Vol. 11, N. 3. – P. 393-410.
50. U.Veronesi, G.Paganelli, V.Galimberti et. al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes /*Lancet*, – 1997. – Vol. 349. – P. 1864-1867.
51. U.Veronesi *Breast Cancer. A look to the future*. /*San Antonio Breast Cancer Symp.* – 2003, MLI.
52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials /*Lancet*.–1998.–Vol.351. –P. 1451-1467.
53. International Breast Cancer Study Group. Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node-positive premenopausal breast cancer patients /*J.Clin.Oncol.* – 1999 – 14. – p. 1885.
54. NSABP The effect of primary tumor response of adding sequential taxotere to adriamycin and cyclophosphamide /*Breast cancer Res.Treat.* – 2001. – 693. – 210. – Abstr.S.

26.20 Иллюстрационный материал к раку молочной железы

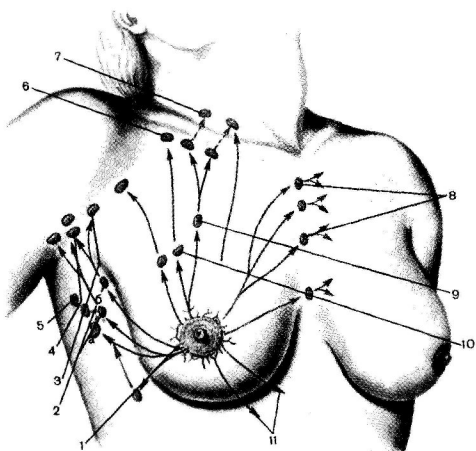


Рис. 1. Пути оттока лимфы в регионарные лимфатические узлы молочной железы с учетом квадрантов

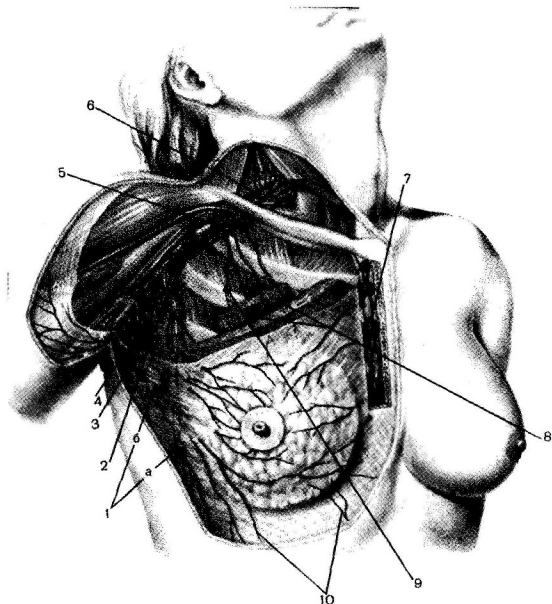


Рис. 2. Лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы молочной железы

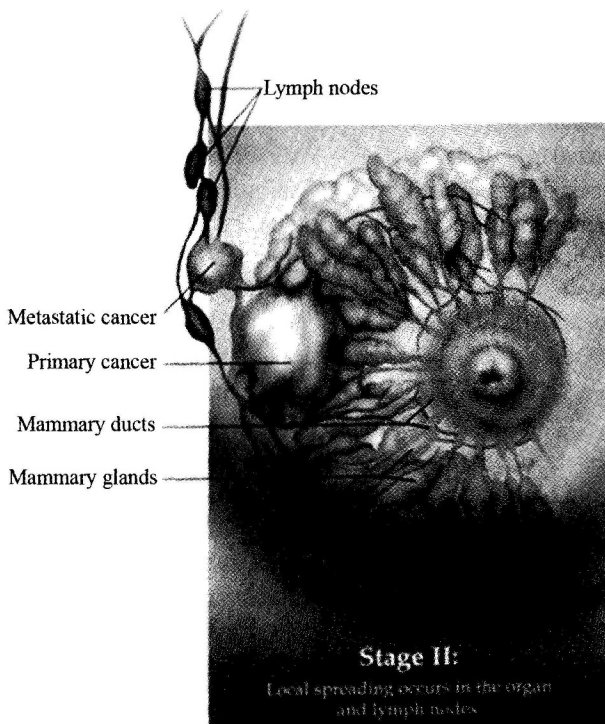


Рис. 3. Узловой рак правой молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы



Рис. 4. Рак правой молочной железы, симптом "площадки" – симптом втяжения кожи при прорастании куперовских связок кожей опухолью



Рис. 5. Рак правой молочной железы, язвенно-некротическая форма



Рис. 6. Рак левой молочной железы, отечно-инфильтративная форма, симптом "лимонной корки" – отечность, инфильтрация кожи молочной железы

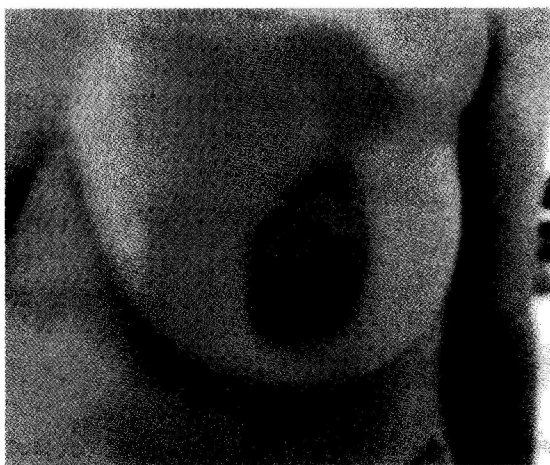


Рис. 7. Рожеподобный рак молочной железы. Выраженная гиперемия кожи левой молочной железы, внешне напоминает рожистое воспаление

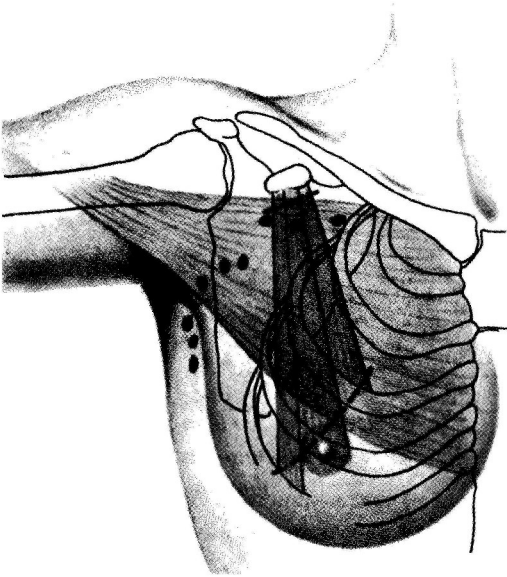


Рис. 8. Расширенная радикальная (подмышечно-грудийная) мастэктомия. Объем иссекаемых тканей

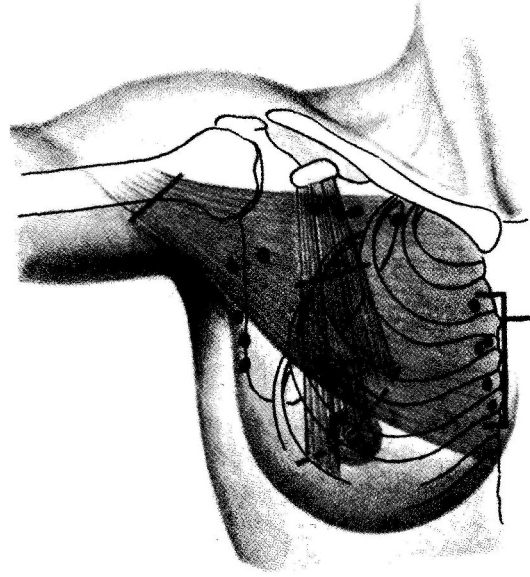


Рис. 9. Модифицированная радикальная мастэктомия по Пейти-Дайсену. Объем иссекаемых тканей

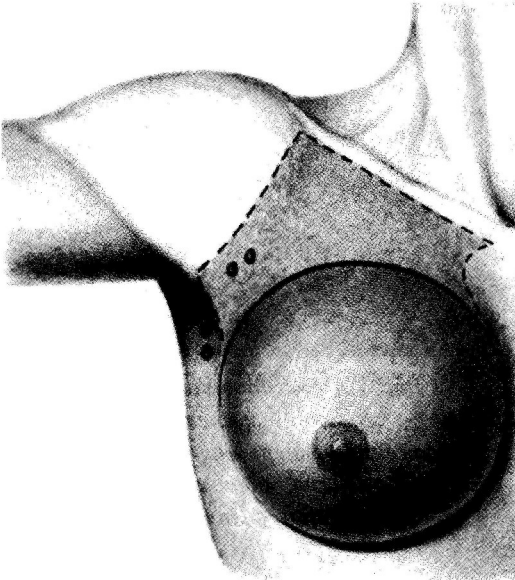


Рис. 10. Мастэктомия с лимфазектомией. Объем иссекаемых тканей.

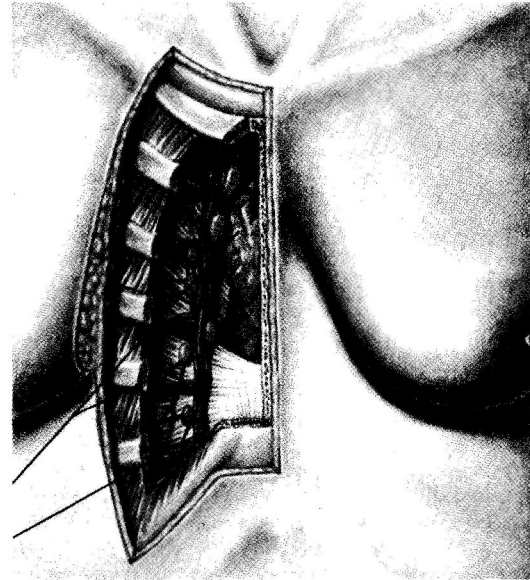


Рис. 11. Парастеральные лимфатические узлы