

ГЛАВА 22 РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы увеличилось в 1,4 раза с 2 886 в 2001 году до 3 948 в 2010 году.

Среди новых случаев заболевания подавляющее большинство пришлось на женское население – 3 916, и лишь 32 случая заболевания было выявлено у мужчин. У 1 021 больной раком молочной железы (25,9%) установлена I стадия заболевания, у 2 059 (52,2%) – II, у 609 (15,4%) – III стадия, у 241 (6,1%) – IV стадия заболевания.

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

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

В 2010 году от рака молочной железы умерло 1 225 женщин и 6 мужчин. Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $12,7^{0/0000}$, $23,8^{0/0000}$ – для женщин и $0,1^{0/0000}$ – для мужчин, а стандартизованный – $7,9^{0/0000}$, $13,5^{0/0000}$, $0,1^{0/0000}$ соответственно.

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

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

198. Гистологическая классификация

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

198.1. Неинвазивный рак (in situ):

внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак in situ;

дольковый (лобулярный) рак in situ.

198.2. Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома):

протоковый;

дольковый;

слизистый (муцинозный);

медуллярный (мозговидный);

тубулярный;

апокриновый;

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

198.3. Особые (анатомо-клинические) формы:

рак Педжета;
воспалительный рак.

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

Что должно быть указано в патоморфологическом заключении при инвазивной карциноме (раке):

диаметр опухоли;
тип опухоли (ВОЗ классификация);
степень дифференцировки опухоли (Elston-Ellis метод);
количество и тип компонентов рака in situ;
инвазия лимфатических и кровеносных сосудов;
состояние краев отсечения (расстояние от края отсечения до края инвазии опухоли);

эстрогенорецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток);

прогестеронорецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток);

HER2/neu статус;

Ki-67;

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

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

проращение капсулы лимфоузла;

состояние наиболее удаленных лимфатических узлов.

199. Классификация TNM (7-е издание, 2009 год).

Правила классификации:

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

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

199.1. Анатомические отделы

Сосок (C50.0)

Центральная зона (C50.1)

Верхне-внутренний квадрант (C50.2)

Нижне-внутренний квадрант (C50.3)

Верхне-наружный квадрант (C50.4)

Нижне-наружный квадрант (C50.5)

Подмышечная область (C50.6)

199.2. Регионарные лимфатические узлы

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

(i) – уровень I (нижне-подмышечный): лимфатические узлы снаружи латерального края малой грудной мышцы.

(ii) – уровень II (средне-подмышечный): лимфатические узлы между медиальным и латеральным краями малой грудной мышцы и межгрудные (Роттера) лимфатические узлы.

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

Примечание: интрамаммарные лимфатические узлы классифицируют как подмышечные узлы уровня I.

I – подключичные (на стороне поражения)

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

III – надключичные (на стороне поражения)

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

199.3. T – первичная опухоль.

Tx – первичная опухоль недоступна оценке.

T0 – нет признаков первичной опухоли.

Tis – рак in situ:

Tis (DCIS) – протоковая карцинома in situ

Tis (LCIS) – дольковая карцинома in situ

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

T1 – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении

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

Примечание: * микроинвазия представляет собой распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны в прилежащие ткани при отсутствии очагов более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных очагов микроинвазии для ее классификации используют размер наибольшего очага (т.е. не сумму размеров всех очагов!). Наличие

множественных очагов микроинвазии должно быть отмечено так же, как при множественных крупных инвазивных карциномах.

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

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

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

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

T3 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении

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

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

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

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

T4c – признаки T4a и T4b вместе

T4d – воспалительная форма карциномы*

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

199.4. N – регионарные лимфатические узлы.

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

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

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

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

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

N2b – метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах

N3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных

лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических или метастазы в подключичных лимфатических узлах (узле) с или без метастазов в подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлах

N3a – метастазы в подключичных лимфатических узлах (узле)

N3b – метастазы во внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах

N3c – метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле)

Примечание: * Клинически определяемый – выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии) и имеющий признаки злокачественности или предполагающий макromетастаз на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием аспирационного биоптата без инцизионной биопсии обозначают символом (f), например cN3a(f).

Инцизионную биопсию лимфатического узла или биопсию «сторожевого» лимфатического узла при отсутствии указания pT классифицируют как клиническую N, например cN1. Патологоанатомическую классификацию pN используют для оценки данных инцизионной биопсии или биопсии «сторожевого» лимфатического узла только в сочетании с патологоанатомическим указанием категории T.

199.5. M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

199.6. Патогистологическая классификация pTNM

199.6.1. pT – Первичная опухоль

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

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

199.6.2. pN – регионарные лимфатические узлы

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

Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0.

pNx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах*

pN1 – микрометастазы; или метастазы в 1 – 3 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения; и/или в клинически не

определяемых* внутренних маммарных узлах при наличии метастаза, выявленного во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла

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

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

pN1b – клинически не определяемые* внутренние маммарные лимфатические узлы с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла

pN1c – метастазы в 1 – 3 подмышечных лимфатических узлах и в клинически не определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла.

pN2 – метастазы в 4 – 9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения или метастаз в клинически определяемом* внутреннем маммарном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах

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

pN2b – метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле), при отсутствии метастаза в подмышечном лимфатическом узле

pN3 – метастазы:

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

pN3b – метастазы в клинически определяемых* внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах (узле); или метастазы более, чем в 3 клинически не определяемых* подмышечных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными при биопсии «сторожевого» лимфатического узла.

pN3c метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

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

классификации категории N, но они должны быть включены в общее количество исследованных узлов.

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

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

рубрикации X (ypNX) нужно использовать, если не была выполнена оценка ypN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов

категории N аналогичны тем, которые используют для pN.

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

102.3. M – отдаленные метастазы.

pM1 – отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании

199.7. G – гистопатологическая классификация.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцируемая опухоль

199.8. Группировка по стадиям (таблица 67)

Таблица 67

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

*T1 включает T1mi.

200. Диагностические мероприятия

200.1. Клиническая диагностика включает:

Анамнез. Учитывая возможность наследственного РМЖ обязательным является выяснение случаев заболевания у ближайших родственников.

Осмотр молочных желез. При осмотре определяют:

симметричность расположения и форму молочных желез;

уровень стояния сосков и их вид (втяжение, отклонение в сторону);

состояние кожи (гиперемия, отек, морщинистость, втяжения или выпячивания на ней, сужение ареолярного поля и т.д.);

патологические выделения из соска (количество, цвет, длительность);

наличие отека руки на стороне поражения.

Пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях.

Пальпацию подмышечных и шейно-надключичных лимфатических узлов, как правило, производят в вертикальном положении.

200.2. Рентгенологическая диагностика.

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

Всем больным старше 40 лет с установленным диагнозом «рак молочной железы» либо с подозрением на рак молочной железы обязательным является выполнение двусторонней маммографии.

Всем больным моложе 40 лет с установленным диагнозом «рак молочной железы» либо с подозрением на рак молочной железы обязательным является УЗИ молочных желез, регионарных зон.

200.3. Методы обследования, которые необходимо выполнить больной до начала лечения:

физикальное обследование;

пункционная биопсия опухоли с цитологическим исследованием;

трепан-биопсия опухоли с морфологическим исследованием;

УЗИ органов брюшной полости;

рентгенологическое исследование легких;

остеосцинтиграфия (в учреждениях, оснащенных радиоизотопной лабораторией);

УЗИ молочных желез, регионарных лимфатических узлов;

УЗИ органов таза;

ЭКГ.

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

При непальпируемой опухоли в молочной железе, отсутствии ультразвуковых и маммографических данных в пользу опухоли и наличии

метастазов в регионарных лимфатических узлах для уточняющей диагностики выполняется МРТ молочных желез.

Пациенткам с III A, B, C (T₁N₁-3M₀) стадиями рекомендовано выполнять остеосцинтиграфию, КТ или УЗИ или МРТ органов брюшной полости и таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

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

200.4. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис (по показаниям);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (мочевина, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, Са общий);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки (по показаниям).

200.5. Морфологическая диагностика.

Цитологическая (пункционная) биопсия (тонкоигольная биопсия).

При необходимости – трепан-биопсия или секторальная резекция молочной железы с гистологическим исследованием (если при).

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

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

Сведения о распространенности опухолевого процесса и его микроскопических признаках способствуют определению стадии заболевания, помогают оценить риск возможного рецидива опухоли и дают информацию, которая позволяет прогнозировать лечебный эффект. Для получения точного патогистологического заключения необходим контакт между клиницистом и патоморфологом по следующим вопросам: сведения о ранее выполняемых биопсиях молочной железы, ранее проводимом облучении грудной клетки; наличие либо отсутствие беременности; характеристика пораженной области, подвергшейся биопсии (например: опухоль определяется пальпаторно, выявлена при маммографии, имеются микрокальцинаты); сведения о клиническом состоянии лимфатических узлов; наличие воспалительных изменений или других патологических состояний кожи; проводилось ли ранее какое-либо лечение (например, химиотерапия).

201. Общие принципы лечения

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

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

Важной составляющей комплексного лечения является операция.

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

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

Техника радикальной резекции заключается в удалении сектора ткани молочной железы с опухолью вместе с подлежащим участком фасции большой грудной мышцы единым блоком с клетчаткой и лимфатическими узлами подключичной, подмышечной и подлопаточной областей. При локализации опухоли в латеральных квадрантах молочной железы рассекают кожу двумя полуовальными разрезами, окаймляющими подлежащий удалению сектор железы с опухолью. Обязательным является удаление подареолярной клетчатки при близком расположении опухоли к сосково-ареолярному комплексу. Граница разреза медиально сходится выше ареолы, а латерально – у наружного края широчайшей мышцы спины. При медиальной локализации опухоли возможно ее удаление вместе с окружающими тканями и лимфаденэктомия из отдельных разрезов. Выполнение органосохраняющей операции предполагает рассечение ткани железы на всю глубину до фасции большой грудной мышцы, отступя от краев опухоли не менее 2–10,0 мм.

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

В случае если позитивными оказались несколько краев отсечения, мастэктомия является оптимальным методом лечения.

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

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

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

201.1. Показания к выполнению органосохраняющих операций на молочной железе:

желание больной сохранить молочную железу;

наличие узловой формы рака, размером до 3,0-4,0 см;

отсутствие мультицентрического роста (на маммограммах, УЗИ, либо клинически);

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

отсутствие отдаленных метастазов;

допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;

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

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

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

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

Предполагаемая частота локального рецидива при подкожной (кожесохраняющей) мастэктомии, такая же, как и при обычной мастэктомии. Кожесохраняющая мастэктомия должна выполняться бригадой опытных, специально обученных хирургов, которые должны на дооперационном этапе работать в тесном контакте с мультидисциплинарной бригадой специалистов для определения оптимальной схемы последующей адъювантной терапии и достижения максимального радикализма в лечении.

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

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

При использовании имплантов предпочтительна одномоментная реконструкция во избежание в последующем растяжения кожных лоскутов. Операция по замене тканевых экспандеров на постоянные импланты может быть выполнена как перед проведением лучевой терапии, так и после нее.

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

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

201.3. Вид адъювантной системной терапии определяется в соответствии с категориями риска. Для определения категорий риска необходимо использовать рекомендации Международного консенсуса по лечению первичного РМЖ (St Gallen, 2009) (таблицы 68-70).

Таблица 68

Определение категорий риска для пациентов с операбельным РМЖ

Низкий риск	непораженные лимфоузлы и наличие всех из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 35 лет $pT \leq 2$ см, Grade 1 отсутствие перитуморальной инвазии сосудов нет гиперэкспрессии/амплификации HER2/neu
Промежуточный риск	непораженные лимфоузлы и по крайней мере один из следующих признаков: возраст < 35 лет; $pT > 2$ см Grade 2-3 наличие перитуморальной инвазии сосудов имеется гиперэкспрессия или амплификации HER2/neu пораженные лимфоузлы (1-3) и нет гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu
Высокий риск	пораженные лимфоузлы (1-3 л/узла) и - имеется гиперэкспрессия/амплификация HER2/neu, - или нет экспрессии ER и PR. пораженные лимфоузлы (4 и более л/узла)

Таблица 69

Общие критерии для выбора адъювантной терапии

	Гормоночувствительные опухоли ($\geq 10\%$ эстроген и/или прогестеронположительных клеток)	Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость: 1 – 10% эстроген и/или прогестеронположительных клеток)	Гормононечувствительные опухоли
--	---	---	---------------------------------

Низкий риск	Гормонотерапия (далее – ГТ) или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	ГТ или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	Гормонотерапия и химиотерапия не показаны
Промежуточный риск	ГТ, или химиотерапия (далее – ХТ) → ГТ	ХТ → ГТ	ХТ
Высокий риск	ХТ → ГТ	ХТ → ГТ	ХТ

Таблица 70

Адьювантная системная терапии для больных операбельным раком молочной железы

Группы риска	Лечение в соответствии с гормональной чувствительностью опухоли					
	Гормоночувствительные опухоли		Относительно гормоночувствительные опухоли (неясная гормональная зависимость)		Гормононечувствительные опухоли	
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза
Низкий	тамоксифен <i>или</i> выключение функции яичников <i>или</i> наблюдение	тамоксифен <i>или</i> ингибиторы ароматазы <i>или</i> наблюдение	тамоксифен <i>или</i> выключение функции яичников <i>или</i> наблюдение	тамоксифен <i>или</i> ингибиторы ароматазы <i>или</i> наблюдение	Наблюдение	
Промежуточный	выключение функции яичников → тамоксифен <i>или</i> ХТ → тамоксифен (с исключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле)	тамоксифен <i>или</i> ингибиторы ароматазы <i>или</i> ХТ → тамоксифен <i>или</i> ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ → тамоксифен ± выключение функции яичников, <i>или</i> ХТ → ингибиторы ароматазы ± выключение функции яичников	ХТ → тамоксифен <i>или</i> ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ	
Высокий	ХТ → тамоксифен (с исключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле) <i>или</i> ХТ → ингибиторы ароматазы (с исключением функции яичников при сохраненном менструальном цикле)	ХТ → тамоксифен <i>или</i> ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ → тамоксифен + выключение функции яичников <i>или</i> ХТ → ингибиторы ароматазы + выключение функции яичников	ХТ → тамоксифен <i>или</i> ХТ → ингибиторы ароматазы	ХТ	

Примечание. Ингибиторы ароматазы (согласно таблице 68) назначаются при противопоказаниях к применению тамоксифена.

201.4. Адьювантная гормонотерапия.

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

Адьювантная гормонотерапия проводится после окончания адьювантной химио-лучевой терапии. Если адьювантная химио-лучевая терапия не показана, то адьювантная гормонотерапия проводится после хирургического лечения.

Больным раком молочной железы в пременопаузе выключение функции яичников может осуществляться хирургическим или медикаментозным методом (введением аналогов гонадотропных рилизинг-гормонов). После выключения функции яичников адьювантная гормонотерапия проводится в течение 5 лет: 2-3 года тамоксифеном (20 мг внутрь ежедневно, последующие 2-3 года ингибиторами или инактиваторами ароматазы (по 1 таблетке внутрь ежедневно). Если у больной имеются противопоказания к назначению тамоксифена, то адьювантная гормонотерапия проводится ингибиторами ароматазы.

Больным раком молочной железы с гормононечувствительными опухолями адьювантная гормонотерапия не проводится.

201.5. Лечение и наблюдение за больными, получающими ингибиторы ароматазы

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

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

У больных, начавших терапию ингибиторами ароматазы с индексом $T \geq -2,0$ по Т-бальной шкале (показатель остеоденситометрии) и при отсутствии других факторов риска перелома, минеральная плотность костей и статус риска должны быть заново определены через 1-2 года. Годовое снижение минеральной плотности костной ткани на $\geq 10\%$ (или годовое снижение на 4-5% у больных с нарушением остеогенеза в исходном состоянии) является основанием для исследований вторичных причин остеопороза, таких как

дефицит витамина Д, и назначения лечения разрежения костной ткани. Любая больная, которая начинает или уже получает терапию антиароматазными ингибиторами, имеющая два из следующих факторов риска, должна получать терапию против разрежения костной ткани: число баллов по Т-балльной шкале $< -1,5$, возраст > 65 лет, низкий индекс минеральной плотности ($< 20 \text{ кг/м}^2$), семейный анамнез переломов бедра, личный анамнез ломкости костей после 50 лет, пероральный прием кортикостероидов > 6 мес, курение в настоящее время или в прошлом. Любой больной, начинающей или уже получающей терапию ингибиторами ароматазы, у которой число Т-баллов $< -2,0$, необходимо проводить лечение разрежения костной ткани. Поэтому в том случае, когда назначается антирезорбтивная терапия для предотвращения дополнительного разрежения костной ткани, установленный остеопороз не является противопоказанием к терапии ингибиторами ароматазы у постменопаузальных больных. По данным, имеющимся на сегодняшний день, золедроновая кислота (4 мг 1 раз в 6 мес) — предпочитаемый препарат для профилактики и лечения разрежения костной ткани.

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

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

201.6. Лечение по стадиям

201.6.1. стадия (TisNOM0)

201.6.1.1. Внутривенная протоковая карцинома *in situ*.

Возможны следующие варианты хирургического лечения:

резекция молочной железы;

мастэктомия.

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

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

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

После выполнения мастэктомии с лимфодиссекцией послеоперационная лучевая терапия не проводится.

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

201.6.1.2. Дольковая карцинома *in situ*:

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

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

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

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

201.6.2. IA (T1N0M0) и IB (T0,1N1mi M0) стадии.

Возможны следующие варианты хирургического лечения: органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I-II уровней, либо мастэктомия с лимфаденэктомией I-II уровней. По желанию больной выполняется реконструктивно-восстановительная операция. Хирургическое лечение предпочтительно выполнять с максимальным сохранением сосудисто-нервных структур подмышечно-подлопаточной области.

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

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

После мастэктомии лучевая терапия не проводится.

Адьювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 68-70, 74.

201.6.3. II A стадия (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0).

II B стадия (T2N1M0; T3N0M0) или IIIA стадия (T3N1M0)

Возможны следующие варианты хирургического лечения: органосохраняющая операция с лимфаденэктомией I-II уровней, либо

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

После органосохраняющей операции:

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

При поражении регионарных лимфатических узлов обязательно проводится послеоперационная лучевая терапия на над- и подключичную области на стороне поражения: РОД 1,8-2 Гр СОД 45-50 Гр.

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

Возможно проведение неоадъювантной полихимиотерапии по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. перед выполнением органосохраняющей операции с целью уменьшения размеров опухоли. Проведение неоадъювантной полихимиотерапии начинается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного и Ki-67 и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта неоадъювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения 2-х ее курсов. При отсутствии эффекта дальнейшее проведение ПХТ не целесообразно. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3-4 курса предоперационной полихимиотерапии. В послеоперационном периоде проводится лучевая терапия по вышеуказанным схемам. Показания к проведению послеоперационной лучевой терапии больным, которым проводилась неоадъювантная полихимиотерапия, а также формирование полей облучения должны основываться на тех характеристиках опухоли, которые были до начала проведения полихимиотерапии. Указанное выше лечение дополняется адъювантной системной терапией в соответствии с таблицами 56-58, 62. Если проводилось 3-4 курса неоадъювантной полихимиотерапии, то проводится 3-4 курса адъювантной полихимиотерапии.

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

После радикальной мастэктомии:

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

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

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

При пораженных подмышечных лимфатических узлах независимо от размера первичной опухоли обязательно проводится облучение грудной стенки и над-подключичной области (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр).

201.6.4. IIIA стадия (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0),

IIIB стадия (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0), IIIC стадия (T любая N3M0).

201.6.4.1. Традиционно операцией выбора у больных местнораспространенным РМЖ является мастэктомия.

После радикальной мастэктомии проводится адъювантная ПХТ (таблицы 56-58, 62). Затем проводится облучение грудной стенки, над-подключичной области, а подмышечной – в случае подозрения на наличие резидуальной опухоли: РОД 2 Гр, СОД 50 Гр.

201.6.4.2. В случаях, когда ввиду местного распространения опухолевого процесса выполнить радикальную мастэктомию, либо органосохраняющую операцию не представляется возможным, проводится неoadъювантная полихимиотерапия по схемам FAC, FEC, AC, EC, TAC, CMF и т.д. Проведение неoadъювантной полихимиотерапии начинается только в том случае, когда получено достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения гормонорецепторного, Ki-67 и HER2/neu статуса опухоли. Оценка лечебного эффекта от неoadъювантной полихимиотерапии осуществляется после проведения 2-х курсов. При положительном лечебном эффекте проводится всего 3-4 курса предоперационной полихимиотерапии.

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

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией и последующим облучением грудной стенки, над-подключичной, парастернальной зон; впоследствии возможно выполнение реконструктивной операции; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58, 62;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующим облучением всей молочной железы, грудной стенки, над-под

ключичной, парастеральной зон: РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58, 62;

В случае невозможности выполнения радикальной операции проводится лучевая терапия, полихимиотерапия, гормонотерапия в соответствии с таблицами 56-58,62.

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

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

Схема 1: предоперационное облучение: молочная железа и зоны регионарного метастазирования (подмышечная, над-подключичная) облучаются РОД 4 Гр; СОД 20 Гр, что изoeквивалентно дозе 30 Гр классического режима фракционирования. Одновременно на зоны клинически определяемого поражения (локально на первичный очаг и манифестирующий подмышечный лимфоузел) дополнительно ежедневно подводится доза 2 Гр, СОД 10 Гр. Таким образом, СОД за весь курс на опухоль молочной железы и пораженные лимфатические узлы изoeквивалентна дозе 54 Гр, а на зоны субклинического распространения – 30 Гр в режиме классического фракционирования. Хирургическое лечение проводится не позднее 3 дней после завершения предоперационной ЛТ. Послеоперационная ЛТ проводится в режиме классического фракционирования дозы: РОД 2 Гр, СОД 20 Гр на над-подключичную, зоны, грудную стенку.

Схема 2: предоперационное облучение: молочная железа и зоны регионарного метастазирования (подмышечная, над-подключичная) облучаются РОД 2 Гр СОД 50 Гр. Хирургическое лечение проводится через 2-3 недели после завершения предоперационной ЛТ. Послеоперационная ЛТ не проводится.

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

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

радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией с последующим облучением грудной стенки, над-подключичной, парастеральной зон (с учетом доз предоперационной лучевой терапии); впоследствии возможно выполнение реконструктивной операции; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58,62;

радикальная резекция молочной железы с лимфодиссекцией с последующим облучением всей молочной железы, грудной стенки, над-подключичной, парастеральной зон: РОД 2 Гр, СОД 50 Гр; адъювантная системная терапия проводится в соответствии с таблицами 56-58,62;

201.7. Неoadъювантная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (ПА–ШС (Т2-4N0-2M0)). Данный вид лечения проводится у женщин постменопаузального возраста с гормонозависимым раком молочной железы (ER+) позволяет получить ту же самую частоту частичной или полной

регрессии опухоли и возможность выполнения органосохраняющих операций, что и химиотерапия. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы представляется разумной альтернативой химиотерапии у данной категории пациенток, особенно в клинических случаях, когда низкая токсичность лечения считается основным условием, например у женщин старше 70 лет. Неoadьювантная эндокринотерапия должна продолжаться до максимального ответа или как минимум в течение 4-8 месяцев.

201.8. Инфламаторная форма рака молочной железы (Ш Б стадия T4d N0-3M0).

Инфламаторный рак молочной железы – агрессивная форма, характеризующаяся отеком и гиперемией кожи молочной железы, опухолевой инфильтрацией ткани молочной железы. Опухоль в молочной железе, как правило, не определяется. Клиническая картина обусловлена блоком лимфатических сосудов кожи опухолевыми эмболами.

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

Предпочтительным методом является неoadьювантное лечение: полихимиотерапия с включением антрациклинов, таксанов. При положительном ответе проводят курсы полихимиотерапии длительно, затем выполняют мастэктомию с лимфодиссекцией. После хирургического лечения проводится послеоперационное облучение грудной стенки, над-подключичной области, при подтверждении поражения парастернальных лимфатических узлов данная область входит в объем облучения. Возможна реконструкция молочной железы. В последующем проводятся курсы адьювантной полихимиотерапии, если их не достаточно проведено в неoadьювантном режиме. При положительном гормонорецепторном статусе опухоли проводится адьювантная гормонотерапия. По показаниям в адьювантном режиме проводится таргетная терапия трастузумабом (см. п. 201.10.8).

Если после проведенных 2-х курсов неoadьювантной полихимиотерапии положительного лечебного эффекта не зарегистрировано, то проводится вторая линия полихимиотерапии или предоперационная лучевая терапия. При положительном ответе производится хирургическое лечение и последующая схема терапии такая же как и при положительном ответе на первую линию неoadьювантного лечения. Если нет эффекта от второй линии лечения, то проводится терапия в индивидуальном режиме.

201.9. Техника проведения лучевой терапии при раке молочной железы.

При проведении лучевой терапии предлучевая подготовка осуществляется с использованием рентгеновских симуляторов, обязательным условием является иммобилизация пациентки. Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 2-3D-системами.

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

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

201.9.1. Над-подключичное поле.

Облучение надключичных лимфатических узлов проводится с переднего поля наклоном пучка на $10 - 15$ градусов латерально, чтобы избежать переоблучения спинного мозга, пищевода и трахеи.

Верхний край поля – на уровне верхнего края перстнещитовидного углубления.

Медиальная граница – на 1см от середины грудины в противоположном направлении от стороны поражения.

Свинцовым блоком защищаются гортань, пищевод, трахея.

Латеральная граница – медиальный край головки плеча.

Нижняя граница – на уровне грудино-ключичного сочленения, соприкасается с верхней границей тангенциального поля.

Точка расчета лежит на глубине 3см .

201.9.2. Парастернальное поле.

Медиальный край: средняя линия грудины.

Латеральный край: на $4-5\text{см}$ латеральнее средней линии.

Верхний край: нижний край надключичного поля.

Нижний край: нижний край 5-го ребра в месте прикрепления его к груди.

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

201.9.3. Тангенциальные поля.

Верхняя граница: уровень грудино-ключичного сочленения.

Медиальная граница: латеральная граница парастернального поля.

Нижняя граница: на 2 см ниже субмаммарной (переходной) складки.

Латеральная граница: на 2 см латеральнее пальпируемой ткани молочной железы или вдоль среднеподмышечной линии.

В послеоперационном периоде после мастэктомии границы тангенциальных полей следующие:

Верхняя – уровень грудино-ключичного сочленения.

Медиальная – латеральная граница парастернального поля.

Нижняя – на уровне субмаммарной складки противоположной железы.
Латеральная – средняя подмышечная линия.

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

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

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

201.9.4. Лопаточно-подмышечное поле.

В случае необходимости дополнительного облучения зоны расположения подмышечных лимфоузлов используется лопаточно-подмышечное поле.

Медиальная граница поля расположена на 1 см кнутри от края грудной клетки.

Верхняя граница – верхний край ключицы.

Боковая граница – латеральный край головки плеча.

Нижняя граница – тот же уровень, что и нижний край надподключичного поля.

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

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

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

201.9.5. Объемы предоперационного облучения (таблицы 71-73).

Таблица 71

Объемы облучения
- GTV (опухоль молочной железы)
- CTV (ткань молочной железы)
- PTV (CTV + 3-5 мм)
При облучении молочной железы в предоперационном периоде дополнительно облучается электронным пучком:
- GTV (зона опухолевого роста)

- CTV (GTV + 10 мм)
- PTV (CTV + 3-5 мм) PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи
Для лимфоузлов
- GTV (метастатически пораженные лимфоузлы)
CTV (GTV + 10 мм) PTV (CTV + 3-5 мм)
- CTV (лимфоузлы зоны субклинического распространения)
PTV (CTV + 3-5 мм)

Таблица 72

Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после органосохраняющих операций

	0 стадия Внутри- протоковая карцинома in situ	I стадия	IIA стадия (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0) IIB стадия (T2N1M0; T3N0M0) IIIA стадия (T3N1M0)	IIIA стадия (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0) IIIB стадия (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)
Органо- сохраня- ющая операция	CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 3-5 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками PTV – (CTV + 3-5 мм) Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи		При отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах (N-)	CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 3-5 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть промаркировано скрепками PTV – (CTV + 10 мм) Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи
			С наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах (N+)	CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 3-5 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками PTV – (CTV + 10 мм) Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у
				CTV (ткань молочной железы) PTV (CTV + 3-5 мм) При дополнительном локальном облучении ложа опухоли РОД 2 Гр, СОД 16 Гр: CTV – ложе опухоли должно быть маркировано скрепками PTV – (CTV + 10 мм) PTV должно быть на 5 мм ниже поверхности кожи Из зоны ЛТ исключается musculus pectoralis major Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 3-5 мм)

Объемы облучения при проведении послеоперационной ЛТ после мастэктомии

	0 стадия Внутри-протоковая карцинома in situ	I стадия	IIA стадия (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0) IIB стадия (T2N1M0; T3N0M0) IIA стадия (T3N1M0)	IIIA стадия (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0) IIIB стадия (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)	IIIC стадия (ТлюбаяN3M0)
Радикальная мастэктомия	Лучевая терапия не проводится	- отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов, - размер опухоли < 5 см, - позитивный край резекции	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 3-5 мм)	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 3-5 мм) Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 3-5 мм)	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 3-5 мм) Зоны субклинического распространения: Подмышечные Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 3-5 мм)
		- отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов и размер опухоли > 5 см, T4 - поражение подмышечных лимфоузлов (N+, T0-3), - положительный край резекции	CTV (все ткани, включая грудную стенку) PTV (CTV + 3-5 мм) Зоны субклинического распространения: Надключичные л/у Подключичные л/у CTV (лимфоузлы) PTV (CTV + 3-5 мм)		

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

Рекомендуемые режимы адъювантной полихимиотерапии

Режимы	Количество курсов	Интервал между курсами (недели)	Группы риска	
			высокий риск	низкий риск
АС	4	3		+
CMF	6	2		+
A– CMF	4–4	3–2	+	
CAF	6	4	+	
AT– CMF	4–4	3–4	+	
АС– Т еженедельно	4–4	3–3	+	
ddAC– ddT (G– CSF)	4–4	2–2	+	
CRBPDCESTRAS	6	3	+	

* А – доксорубин; С – циклофосфид; Е–эпирубицин; F – флуороурацил; Т – паклитаксел; М – метотрексат; Е – эпирубицин; (G–CSF)-филграстим; dd-дозовоинтенсивный режим; CRBPDCESTRAS – карбоплатин+доцетаксел+трастузумаб; CMF– циклофосфамид+метотрексат+флуороурацил.

Для адъювантной ПХТ используются следующие схемы:

201.10. 1. АС:

доксорубин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели (4 курса).

201.10. 1. CMF (таблица 75).

14-дневный вариант ПХТ по схеме CMF

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

Для больных старше 60 лет доза метотрексата составляет 30 мг/м^2 , флуороурацила – 400 мг/м^2 .

Перед началом лечения производится катетеризация периферической или центральной вены. Наиболее рациональной является аппаратная инфузия.

201.10. 2. CAF:

циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;
доксорубин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;
флуороурацил 500 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й день.

Интервал 3 недели (6 курсов).

201.10. 3. А–СМФ:

доксорубин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1 день;

Интервал 3 недели (4 курса); затем

СМФ 4 курса (14-дневный вариант) интервал 2 недели;

201.10. 4. АТ– СМФ:

доксорубин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

паклитаксел 200 мг/м^2 внутривенно в 1-й день на фоне пре-
постмедикации;

Интервал 3 недели (4 курса); затем

СМФ 4 курса (14-дневный вариант) интервал 2 недели;

201.10. 5. АС–Т еженедельно:

доксорубин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1 день;

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в 1 день;

Интервал 3 недели (4 курса); затем

паклитаксел 80 мг/м^2 внутривенно в 1 день;

Интервал 1 неделя (12 курсов);

201.10. 6. ddAC– ddT (G–CSF):

доксорубин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1 день;

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в 1 день;

филграстим 5 мкг/кг в день подкожно с 3 по 10 дни;

Интервал 2 недели (4 курса); затем

паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в 1 день;

филграстим 5 мкг/кг в день подкожно с 3 по 10 дни;

Интервал 2 недели (4 курса);

201.10. 7. CRBPDOSETRAS:

доцетаксел 75 мг/м^2 Внутривенно в 1 день;

карбоплатин АUC6 внутривенно в 1 день;

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

Интервал 3 недели (6 курсов);

201.10.8. Трастузумаб с адьювантной целью при наличии совокупности
следующих признаков: с Her2/neu 3+ (или Her2/neu 2+ и положительной Fish-
реакцией), поражением 4 и более лимфатических узлов, высокой
пролиферативной активностью опухоли (уровень экспрессии Ki-67 более 15%).
Схемы введения трастузумаба: первое введение (обязательно в условиях
стационара) в дозе 4 мг/кг , последующие введения 2 мг/кг еженедельно или
первое введение (обязательно в условиях стационара) 8 мг/кг , последующие
введения 6 мг/кг с интервалом в 3 недели. Продолжительность адьювантной
терапии трастузумабом 1 год.

При введении трастузумаба необходимо контролировать фракцию выброса левого желудочка сердца.

201.11. IV стадия.

В этой стадии процесса РМЖ неизлечим. В ряде случаев в результате лечения можно получить длительную многолетнюю выживаемость и сохранить качество жизни пациенток.

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

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

Если хирургическое лечение не планируется, то на первом этапе выполняют трепан-биопсию опухоли, либо биопсию метастатического лимфатического узла. Определяют гормонорецепторный, HER2/neu статус опухоли, уровень пролиферативной активности опухоли Ki-67. В соответствии с результатом исследования проводят либо последовательные схемы гормонотерапии, либо химиогормональное лечение, либо полихимиотерапию, либо лечение трастузумабом. По показаниям проводится лучевая терапия.

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

При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначаются последовательные линии монокимиотерапии.

После окончания ремиссии от последовательных схем монокимиотерапии проводится полихимиотерапия.

У больных в пременопаузе с вышеуказанной локализацией метастазов и с положительным гормонорецепторным статусом опухоли производится кастрация: хирургическая либо фармакологическая (гозерелин). Затем проводится антиэстрогенотерапия тамоксифеном, после окончания которой назначают ингибиторы ароматазы. 3-я линия гормонотерапии – прогестины. При отсутствии эффекта от гормонотерапии назначаются последовательные схемы монокимиотерапии. После окончания ремиссии от последовательных схем монокимиотерапии проводится полихимиотерапия.

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

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

При гиперкальциемии и литических метастазах в костях длительно назначаются бисфосфонаты.

202. Лучевая терапия при метастазах рака молочной железы

202.1. Метастазы в головном мозге.

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

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

После окончания облучения обязательна консультация химиотерапевта.

202.2. Метастатическое поражение костей.

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

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

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

202.3. Метастазы в печени.

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

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

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

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

При возврате болезни у больных с гормоночувствительными опухолями, которые получали адъювантную гормонотерапию в течение 1-го года и более, обязательно надо рассматривать вопрос о гормональном лечении 2-й линии.

Если физическое состояние больной удовлетворительное (ECOG 0-1) и нет массивного поражения висцеральных органов, назначают гормонотерапию 2-3-й линий (ингибиторы ароматазы, прогестины) до прогрессирования заболевания, и только затем назначается химиотерапия.

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

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

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

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

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

При дальнейшем прогрессировании проводят монокимиотерапию с применением антрациклиновых производных (доксорубицин, эпирубицин)

При прогрессировании назначают монотерапию таксанами или винорельбином.

При дальнейшем прогрессировании—монотерапия капецитабином, и /или тегафуром

При прогрессировании от приема капецитабина и /или тегафура переходят к полихимиотерапии: любые комбинации (CMF, гемцитабин+ карбоплатин и т. д.)

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

204.1. Монокимиотерапия

204.1.1. Доксорубицин 10-20 мг/м² внутривенно или в фиксированной дозе 30 мг внутривенно еженедельно;

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

204.1.3. Гемцитабин 800-1000 мг/м² внутривенно еженедельно;

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

204.1.5. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенная 3-часовая инфузия (на фоне премедикации). Интервал 3 недели.

195.1.6. Капецитабин по $1000\text{-}1250 \text{ мг/м}^2$ внутрь 2 раза в день (2500 мг/м^2 в сутки), не позднее, чем через 30 минут после еды в течение 14 дней, запивая только водой. Повторные курсы через 7 дней.

195.1.7. Тегафур 800 мг внутрь 2 раза в день с 1 по 21 дни;

Интервал 2 недели.

204.2. Полихимиотерапия

204.2.1. CMF:

циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

метотрексат 40 мг/м^2 внутривенно струйно в 1-й день;

флуороурацил 600 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 8-й дни.

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

204.1.2. FAC:

флуороурацил 500 мг/м^2 внутривенно в течение 10 мин в 1-й день;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели.

204.2.2. Доксорубицин + паклитаксел:

доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 15 мин в 1-й день, затем через 1 час;

паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в течение 3 ч (на фоне премедикации) в 1-й день.

Интервал 3 недели.

204.2.3. Винорельбин + доксорубицин:

винорельбин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин или внутрь 60 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день.

Интервал 3 недели.

204.2.4. Капецитабин + винорельбин:

капецитабин по 1000 мг/м^2 внутрь утром и вечером с 1 по 14 дни,

винорельбин 60 мг/м^2 внутрь в 1-й и 8-й дни.

Повторные курсы через 7 дней после окончания приема капецитабина.

204.2.5. Паклитаксел + карбоплатин:

паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в течение 3 ч (на фоне премедикации) в 1-й день.

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

Интервал 3 недели.

У больных с гиперэкспрессией/амплификацией HER2/неу в опухоли химиотерапию проводят по следующим схемам

204.2.6. Винорельбин + трастузумаб:

винорельбин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й день, еженедельно;

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

204.2.7. Трастузумаб + паклитаксел:

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

паклитаксел 175 мг/м^2 в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации, повторные введения через 3 недели.

204.2.8. Трастузумаб+карбоплатин+паклитаксел:

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

паклитаксел 175 мг/м^2 в 1-й день внутривенно в течение 3-часовой инфузии на фоне премедикации, каждые 21 день;

карбоплатин АУС 5 – 6 в 1-й день внутривенно в течение 15-30 мин,

Интервал 3 недели;

204.2.9. Гемцитабин+цисплатин:

гемцитабин 750 мг/м^2 в 1 и 8 дни внутривенно на 250 мл физиологического раствора в течение 30 минут,

цисплатин 30 мг/м^2 в 1 и 8 дни внутривенно на 500 мл физиологического раствора в течение 45 минут. Пациентам, у которых было 2 и более предшествующих режима химиотерапии, рекомендуется стартовая доза гемцитабина 600 мг/м^2 .

Интервал 3 недели;

204.2.10. Гемцитабин+паклитаксел:

паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в первый день 3-часовая инфузия (на фоне премедикации);

гемцитабин 1000 мг/м^2 1 и 8 дни внутривенно на 250 мл физиологического раствора в течение 30 минут

Интервал 3 недели;

204.2.11. Метрономная полихимиотерапия (циклофосфамид+метотрексат)

циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно;

метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день в первый и второй дни каждой недели – до прогрессирования);

204.2.12. Винорельбин+циклофосфамид+флуороурацил:

винорельбин – 30 мг/м^2 1-й и 5-й дни;

циклофосфамид – 500 мг/м^2 1-й день;

флуороурацил – 600 мг/м²/сутки в виде непрерывной инфузии с 1-го по 5-й дни.

Интервал 3 недели.

205. Рак грудной железы у мужчин

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

206. Рак Педжета

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

клиническое обследование

двустороннюю маммографию

биопсию сосково-ареолярного комплекса и кожи молочной железы на всю ее глубину

рентгенологическое исследование органов грудной клетки

УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

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

протоковой карциномой *in situ*,

инвазивной карциномой молочной железы.

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

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

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

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

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

207. Филлоидные опухоли (филлоидные цистосаркомы)

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

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

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

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

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

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

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

208. Наблюдение, сроки и объем обследования

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

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

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

При органосохраняющем лечении один раз в 2 года выполняется двусторонняя маммография, после мастэктомии один раз в 2 года выполняется маммографическое исследование противоположной молочной железы.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза выполняется 1 раз в 6 месяцев (первые два года), затем 1 раз в год. Сцинтиграфия костей скелета выполняется 1 раз в 2 года.

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

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

209.1. Диагностика и стадирование. Обследование беременной пациентки с подозрением на рак молочной железы должно начинаться с физикальных методов. Особое внимание должно быть уделено состоянию регионарного лимфатического аппарата. Для оценки степени распространенности опухолевого процесса при опухолях T1 и T2 с клинически не вовлеченными лимфатическими узлами рекомендуется выполнять УЗИ молочной железы и регионарных зон. При экранировании органов брюшной полости можно безопасно выполнять маммографию, рентгенографию органов грудной клетки. Необходимо оценить функцию печени и почек, выполнить общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. Для цитологического исследования может быть произведена тонкоигольная аспирационная биопсия подозрительной на злокачественную опухоль лимфатических узлов. Однако более предпочтительным методом диагностики является выполнение трепан-биопсии, поскольку она позволяет получить материал для гистологического исследования и определения уровней экспрессии ER, PR, HER2-*neu* и Ki-67. У больных с клинически пораженными лимфатическими узлами или опухолями T3, в дополнение к вышеуказанному объему исследований необходимо выполнить УЗИ печени и рассмотреть вопрос о возможном выполнении экранированной МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника без контрастирования. Необходимо получить у гинеколога заключение о состоянии матери и плода с оценкой сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, осложнения предыдущих беременностей. Необходимо также получить подтверждение роста и развития плода, а также его возраст с помощью УЗИ. Примерное определение даты родов поможет в планировании системной химиотерапии. Заключение о состоянии матери и плода должно обязательно включать рекомендацию о сохранении или прерывании беременности.

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

Хирургическое лечение может выполняться как в объеме мастэктомии, так и радикальной резекции молочной железы. В тех случаях, когда это возможно, любой вид хирургического вмешательства необходимо отложить до второго триместра. Органосохраняющее хирургическое лечение не является приоритетным в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах хирургическое лечение не должно существенно отличаться у беременных по сравнению с небеременными. При выполнении операции в

25-недельном сроке беременности обязательным является присутствие акушера-гинеколога и перинатального специалиста, помощь которых может понадобиться в случае преждевременных родов жизнеспособного плода.

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

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

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

209.3. Наблюдение. Последующее наблюдение пациенток проводится в соответствии с общепринятыми стандартами.