

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив .....	4
Список сокращений и условных обозначений .....	5
<b>ГЛАВА 1.</b> Анатомия и физиология молочной железы — фундамент успешной диагностики и лечения онкологических заболеваний ( <i>Козлов Н.А., Казаков А.М.</i> ) .....	6
<b>ГЛАВА 2.</b> Рак молочной железы: современный взгляд на проблему ( <i>Козлов Н.А., Кобякова Е.А., Рябчиков Д.А.</i> ) .....	19
<b>ГЛАВА 3.</b> Клинические, диагностические и прогностические особенности люминального рака молочной железы ( <i>Рябчиков Д.А., Казаков А.М.</i> ) .....	50
<b>ГЛАВА 4.</b> Лекарственное и хирургическое лечение люминального рака молочной железы ( <i>Снеговой А.В., Денчик Д.А., Рябчиков Д.А.</i> ) .....	57
<b>ГЛАВА 5.</b> Применение эпигенетических маркеров в диагностике, лечении, прогнозировании люминального рака молочной железы: границы возможного ( <i>Рябчиков Д.А., Снеговой А.В.</i> ) .....	76
<b>ГЛАВА 6.</b> Изучение иммунофенотипа первичной опухоли и костного мозга у пациентов с люминальным раком молочной железы ( <i>Рябчиков Д.А., Тупицын Н.Н., Воротников И.К.</i> ) .....	94
<b>ГЛАВА 7.</b> Комплексная реабилитация пациентов с опухолями молочной железы ( <i>Идиатулина А.В.</i> ) .....	112
Список литературы .....	116

## ■ ГЛАВА 4

# ЛЕКАРСТВЕННОЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 4.1. ЭСТРОГЕНОВЫЕ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЭ и РП являются белковыми молекулами, расположенными на поверхности клетки. После активации эстрогеном РЭ способны транслицироваться в ядро и связываться с ДНК для регуляции экспрессии различных генов. Именно их наличие на 10% и более в опухолевых клетках дает возможность эффективно применять ГТ при лечении РМЖ на различных этапах комбинированной и комплексной терапии.

Существует несколько видов гормональных препаратов:

- селективные модуляторы РЭ — фулвестрант;
- аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) — гозерелин;
- ингибиторы ароматазы III поколения — анастрозол, летрозол (нестероидные) и эксеместан (стероидный);
- прогестины — медроксипрогестерон;
- андрогены и др.;
- тамоксифен.

Опухоли с положительным гормональным рецепторным статусом хорошо отвечают на терапию аналогами гормонов<sup>1</sup>, которые блокируют соответствующие рецепторы — связываются с ними, но не вызывают активации внутриклеточных процессов и не дают рецептору впоследствии связаться с гормоном. Определение наличия и уровня экспрессии РЭ и РП на

<sup>1</sup> Тамоксифен является нестероидным антиэстрогенным средством, обладающим также слабыми эстрогенными свойствами. Его действие основано на способности блокировать рецепторы эстрогенов. Тамоксифен, а также некоторые его метаболиты конкурируют с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием рецепторов эстрогена. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторный комплекс тамоксифена не стимулирует синтез ДНК в ядре, угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

сегодняшний день входит в диагностический стандарт при планировании лечения РМЖ. При интерпретации результатов иммуногистохимического определения рецепторного статуса стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона) в опухолях молочной железы следует оценивать не только процент окрашенных антителами клеток, но и интенсивность окрашивания. Оба эти параметра учитываются в шкале Allred, где процент позитивных клеток оценивается от 0 до 5 баллов, а интенсивность окрашивания — от 0 до 3 баллов [21, 22]. Сумма двух показателей является итоговым баллом, по которому определяется позитивность опухоли по рецепторному статусу: 0–2 — негативная, 3–8 — позитивная. Общий балл 3 по этой шкале соответствует 1–10% окрашенных клеток и является минимальным позитивным результатом, когда назначение гормональной терапии может иметь эффективность. Иногда рецепторный статус определяется исключительно по проценту клеток с окрашенными ядрами. В таких случаях Национальная комплексная онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендует считать позитивными все опухоли, где есть более 1% позитивных клеток.

Около 75% пациенток с РМЖ имеют положительную экспрессию РЭ и/или РП на поверхности клеток опухоли (люминальный подтип). Взаимодействие данных рецепторов с эстрогеном и прогестероном потенцирует опухолевые клетки к росту и выживанию.

Кроме того, как было сказано выше, эстрогеновые рецепторы разделяются на  $\alpha$ - и  $\beta$ -подтипы, которые на данный момент имеют только прогностическое значение.

## 4.2. АДЪЮВАНТНОЕ И НЕОАДЪЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

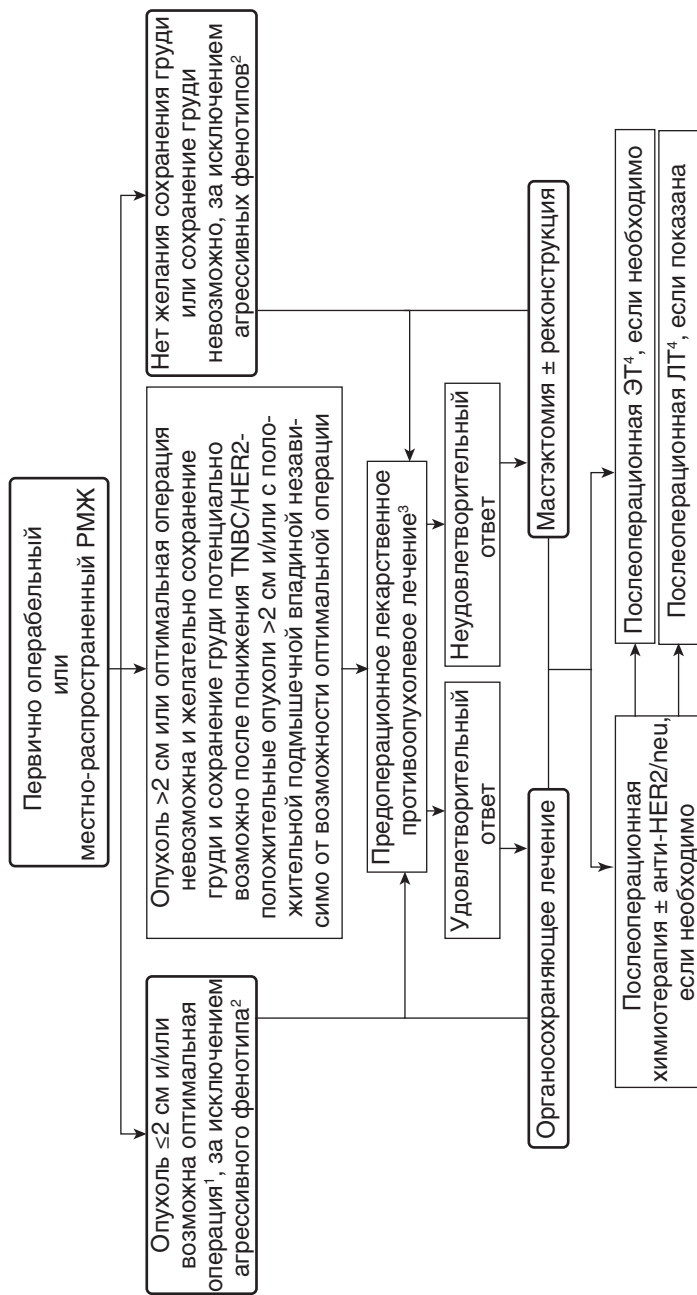
### Основные принципы

Лекарственная противоопухолевая терапия (адъювантная/неоадъювантная) используется для снижения риска рецидива и смерти у больных РМЖ.

Общий алгоритм назначения адъювантной и неоадъювантной лекарственной терапии у больных РМЖ представлен на рис. 4.1 [23].

### Адъювантная системная лекарственная терапия

Для назначения оптимальной адъювантной лекарственной терапии необходимо учитывать прогноз заболевания, ожидаемую пользу, возможные побочные эффекты, сопутствующую патологию, а также предпочтения пациента. *Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.*



**Рис. 4.1.** Общий алгоритм назначения адьювантной и неoadьювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы.

<sup>1</sup> Фенотип опухоли, который требует предоперационной химиотерапии (TNBC, HER2-позитивный, люминальный В-подобный), чтобы оценить ответ на лечение, прогноз и в конечном итоге принять решение о послеоперационной терапии.

<sup>2</sup> Агрессивные фенотипы: TNBC или HER2-положительный рак молочной железы.

<sup>3</sup> Если химиотерапия планируется, все должно быть введено на предоперационном этапе.

<sup>4</sup> Сопутствующая послеоперационная ЛТ, послеоперационная ЭТ и анти-HER2 терапия; ЭТ – эндокринная терапия; HER2 (HER2/нец) – рецептор 2 эпидермального фактора роста человека; ЛТ – лучевая терапия; TNBC – тройной негативный рак молочной железы

При опухолях небольших размеров (<0,5 см) в сочетании с N0, являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Назначение адъювантной ГТ (при гормонозависимых опухолях) в этой ситуации имеет целью профилактику вторых (контралатеральных) гормонозависимых опухолей [23, 24].

При проведении адъювантной лекарственной терапии необходимо соблюдать следующие принципы [23, 24].

- План адъювантной лекарственной терапии основывать на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов.
- Адъювантную лекарственную терапию начинать с ХТ, если таковая показана; ХТ таксанами рекомендуется проводить одновременно с анти-HER2-терапией, если таковая показана.
- Адъювантную ГТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с анти-HER2-терапией и лучевой терапией (ЛТ), если таковые показаны.
- Адъювантную ЛТ, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения ХТ и проводить одновременно с ГТ и анти-HER2-терапией, если таковые показаны.
- При проведении ХТ использовать стандартные режимы с соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности и избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами.
- При проведении ХТ использовать последовательное (а не одновременное!) введение антрациклинов и таксанов; при назначении паклитаксела предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном варианте РМЖ.

**Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной системной терапии у больных люминальным РМЖ [23, 24]**

#### **1. Люминальный тип А.**

В большинстве случаев рекомендуется только ГТ. Однако назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов:

- $\geq 4$  пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов;
- $\geq T3$ .

В качестве ХТ рекомендуются режимы AC/EC (4 курса) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса).

#### **2. Люминальный тип В (HER2/neu отрицательный).**

Показана ХТ в большинстве случаев + ГТ.

- При T1a ( $\leq 5$  мм) и N0 — только адъювантная ГТ.

Для остальных больных (в дополнение к адъювантной ГТ):

- при T1b-с и N0 — рассмотреть назначение ХТ при G3, низком уровне РЭ, высоком уровне Ki67;
- при T2 и N0 — AC/EC (4 курса), или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса), или CMF (при противопоказаниях к назначению антрациклинов и таксанов) (6 курсов);
- при T3 или N+ — ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC/EC 4 курса доцетаксела / 12 еженедельных введений паклитаксела).

### **3. Люминальный тип В (HER2/неу положительный).**

Показаны ХТ + анти-HER2-терапия + ГТ:

- при T1a ( $\leq 5$  мм) и N0 — только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2-терапия не показаны;
- при T1b, с ( $> 5$  мм, но  $\leq 20$  мм) и N0 — возможна ХТ без антрациклинов (12 еженедельных введений паклитаксела или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (4 курса) в сочетании с трастузумабом в течение 6–12 мес (с последующей ГТ);
- при T2–T3 ( $> 20$  мм) или N+ — ХТ антрациклинами и таксанами (4 курса AC / EC 4 курса доцетаксела / 12 еженедельных введений паклитаксела) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) или DCN (доцетаксел + карбоплатин) (6 курсов) + анти-HER2-терапия (трастузумаб) (с последующей ГТ). После завершения ХТ продолжается анти-HER2-терапия в сочетании с ГТ.

### **Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной ГТ у больных люминальным РМЖ [23, 24]**

Адъювантная ГТ рекомендуется всем пациентам с гормонозависимыми опухолями независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2-статуса, проведения адъювантной ХТ или анти-HER2-терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ и/или РП в  $\geq 1\%$  клеток инвазивного РМЖ (табл. 4.1).

#### **Препараты [23, 24]**

##### **1. Антиэстрогены.**

Тамоксифен в дозе 20 мг/сут внутрь ежедневно. Может использоваться независимо от функции яичников; овариальная супрессия в дополнение к антиэстрогенам рекомендуется пациентам с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива: T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия; определение мутации гена *CYP2D6* для решения вопроса о назначении тамоксифена в рутинной практике не рекомендуется.

**Таблица 4.1.** Режимы и препараты для адъювантной гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от функции яичников

<b>Пременопауза</b>	
Тамоксифен <sup>2</sup> 2–3 года, ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно 5 лет)	Для пациентов, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена <sup>2</sup>
Тамоксифен <sup>2</sup> 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>
Тамоксифен <sup>2</sup> 5 лет, ингибиторы ароматазы 2 года	Для пациентов, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена <sup>2</sup> , при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>
Овариальная супрессия <sup>1, 2, 3, 4</sup> + тамоксифен <sup>2</sup> или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1, 2, 3, 4</sup>
<b>Постменопауза</b>	
Тамоксифен <sup>2</sup> 5 лет	—
Ингибиторы ароматазы 5 лет	—
Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее тамоксифен <sup>2</sup> 2–3 года	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен <sup>2</sup> 2–3 года, ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно 5 лет)	—
Ингибиторы ароматазы 7 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>
Тамоксифен <sup>2</sup> 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>
Тамоксифен <sup>2</sup> 5 лет, ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза <sup>1</sup>

<sup>1</sup> К факторам неблагоприятного прогноза относятся T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.

<sup>2</sup> Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет.

<sup>3</sup> Овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.

<sup>4</sup> При промежуточном прогнозе (T2N0 и G2) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) возможен отказ от адъювантной ХТ.

Тамоксифен может использоваться как у пациентов в менопаузе, так и при сохранной функции яичников.

## 2. Ингибиторы ароматазы:

- летрозол по 2,5 мг/сут внутрь ежедневно;
- анастрозол по 1 мг/сут внутрь ежедневно;
- эксеместан по 25 мг/сут внутрь ежедневно.

Показано использовать только пациентам в менопаузе; у пациентов с сохранной функцией яичников для назначения ингибиторов ароматазы **требуется овариальная супрессия**. Ингибиторы ароматазы III поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны. Терапия ингибиторами ароматазы ассоциируется с меньшей частотой тромбозом-болических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза (и связанных с ним переломов костей) и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном.

Ингибиторы ароматазы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только пациентам, получающим овариальную супрессию или достигшим стойкой физиологической менопаузы.

## 3. Аналоги ГРГ:

- гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней;
- трипторелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней;
- бусерелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней;
- лейпрорелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней.

Показано использовать только пациентам с сохранной функцией яичников при необходимости овариальной супрессии; назначаются в сочетании с антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы; аналоги ГРГ рекомендуется вводить 1 раз в 28 дней.

Критерии менопаузы:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст  $\geq 60$  лет;
- возраст  $< 60$  лет, в отсутствие ХТ, ГТ тамоксифеном или торемифеном и овариальная супрессия: аменорея в течение  $\geq 12$  мес в сочетании с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола;
- возраст  $< 60$  лет, в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола.

При сохранной функции яичников на момент начала ХТ (нео-/адьювантной) аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы. Для назначения препаратов, разрешенных к применению только пациентам в менопаузе, необходима овариальная супрессия



с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровня фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола.

Для достижения овариальной супрессии могут быть использованы следующие методы.

- Лекарственный метод (аналоги ГРГ); вызывает обратимое подавление функции яичников. Однако у женщин молодого возраста не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников. Для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови, особенно у женщин, получающих ингибиторы ароматазы. Определение только фолликулостимулирующего гормона в период лечения аналогами ГРГ неинформативно. Прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6–8 нед после первого введения аналогов ГРГ. Аналоги ГРГ рекомендуется вводить ежемесячно.
- Хирургический метод (билатеральная овариэктомия); вызывает необратимое выключение функции яичников.
- Лучевой метод; вызывает необратимое выключение функции яичников (наименее предпочтительный вариант).

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен. Для сохранения функции яичников и фертильности у молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, с целью овариальной супрессии рекомендуется использовать аналоги ГРГ, обратимо подавляющие функцию яичников.

#### **Неoadьювантная системная лекарственная терапия [23, 24].**

Рекомендуется для оптимального локального и системного контроля заболевания и проводится при соблюдении всех следующих условий.

- Доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0):
  - тройной негативный фенотип или HER2-положительный статус, с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения прогноза и проведения дополнительной адьювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли;
  - может быть рассмотрен у пациентов с люминальным В РМЖ высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний для проведения ХТ данного объема и желании пациента выполнить органосохраняющую операцию.
- Наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции.
- Согласие пациента на выполнение органосохраняющей операции; с пациенткой следует обсудить необходимость ЛТ в случае выполне-

ния органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции.

- Абсолютные показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных лимфатических узлов, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе рекомендуется оперативное лечение с изучением удаленной опухоли и патоморфологическим стадированием.

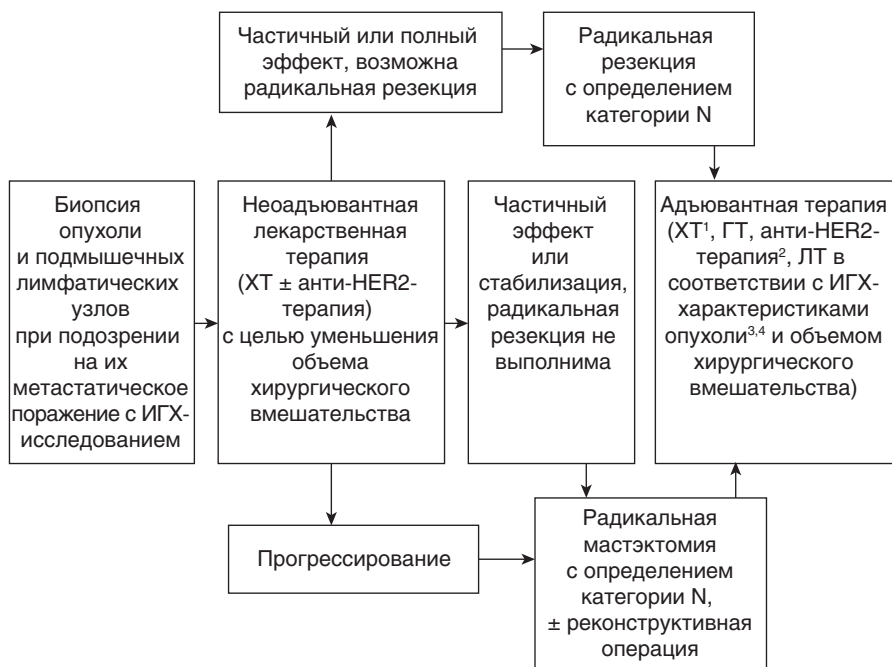
Перед началом неоадьювантной лекарственной терапии рекомендуется выполнить разметку опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении, в качестве разметки возможно использование рентгеноконтрастных и/или радиоактивных меток или татуаж.

Для проведения оптимальной системной неоадьювантной терапии РМЖ рекомендуется использовать алгоритмы лечебно-диагностических мероприятий, представленных на рис. 4.2–4.4 [23, 24]. Неоадьювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет [23, 24]:

- выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект;
- выявить пациентов с более благоприятным прогнозом (в случае достижения полного патоморфологического ответа) и индивидуализировать адьювантную терапию;
- оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования заболевания (с выполнением хирургического лечения).

#### **Основные аспекты неоадьювантной лекарственной терапии [23, 24]:**

- Для проведения оптимальной неоадьювантной лекарственной терапии рекомендуется использовать стандартные режимы ХТ с включением антрациклинов, таксанов и анти-HER2-терапии.
- Не рекомендуется неоадьювантная ХТ при первично операбельном люминальном — А РМЖ.
- Следует использовать препараты и режимы с наибольшей ожидаемой эффективностью.
- Все необходимые курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии.
- Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 нед. Оценку эффекта рекомендуется проводить с помощью осмотра и инстру-



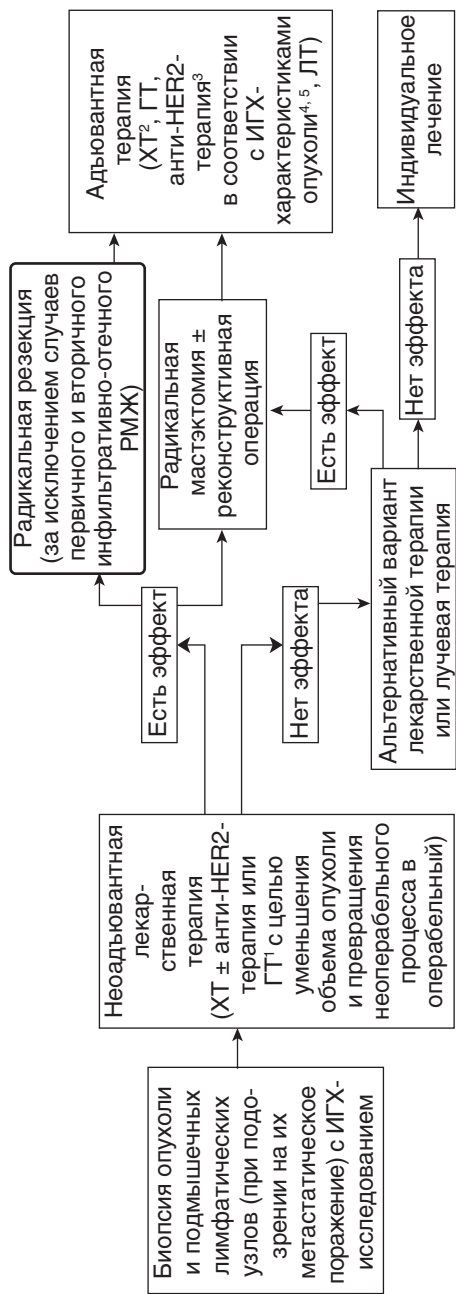
**Рис. 4.2.** Рекомендуемая тактика лечения первично операбельного рака молочной железы (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) в случае неoadъювантной лекарственной терапии.

<sup>1</sup> Адъювантная химиотерапия не рекомендуется пациентам, получившим неoadъювантную химиотерапию в полном объеме; в отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде.

<sup>2</sup> Пациентам с HER2-положительным РМЖ, получившим неoadъювантную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии резидуальной опухоли в качестве адъювантной терапии может быть назначен трастузумаб эмтанзин в дозе 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов.

<sup>3</sup> Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа по критериям residual cancer burden (RCB).

<sup>4</sup> Желательно выполнить ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией адъювантной терапии при необходимости



**Рис. 4.3.** Рекомендуемая тактика лечения местно-распространенного первично неоперабельного рака молочной железы (TONZMO, T1N2MO, T2N2MO, T3N2MO, T4N0–2MO, T1–4N3MO).

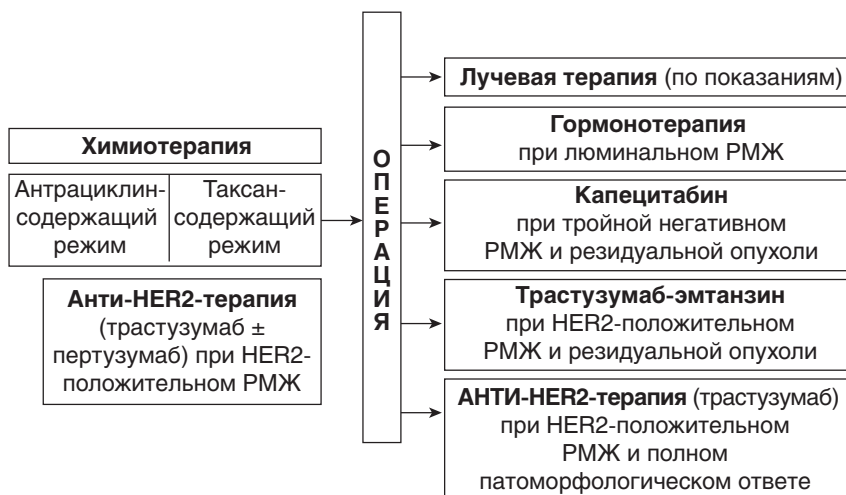
<sup>1</sup> Неoadjuvantная гормонотерапия при местно-распространенном первично неоперабельном раке молочной железы может быть рекомендована пациентам в менопаузе с люминальным А подтипом рака молочной железы. Неoadjuvantная гормонотерапия проводится в течение 4–8 мес или до достижения максимального эффекта, который оценивается путем проведения маммографии + УЗИ и оценки динамики изменений. Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 нед. Препаратами выбора при проведении неoadjuvantной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы, поскольку они достоверно чаще приводят к частичному или полному ответу опухоли на лечение по сравнению с тамоксифеном.

<sup>2</sup> Адьювантная химиотерапия не рекомендуется пациентам, получившим неoadjuvantную химиотерапию в полном объеме. В отдельных случаях, когда на дооперационном этапе химиотерапия по каким-либо причинам не была полностью завершена, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде.

<sup>3</sup> Пациентам с HER2-положительным раком молочной железы, получившим неoadjuvantную лекарственную терапию антрациклинами и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии резидуальной опухоли в качестве адьювантной терапии может быть назначен трастузумаб эмтанзин в дозе 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов.

<sup>4</sup> Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа по критериям RCB.

<sup>5</sup> Желательно ИГХ-исследование резидуальной опухоли с коррекцией адьювантной терапии при необходимости.



**Рис. 4.4.** Рекомендуемая последовательность использования различных видов лечения в случае неoadъювантной терапии

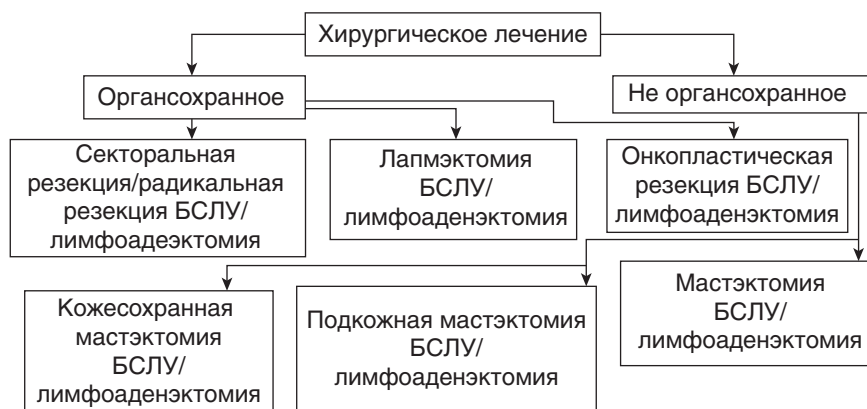
ментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения.

- При получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов ХТ) клинического эффекта не рекомендуется сокращать объем ХТ менее чем до 6–8 курсов.
- При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение стандартной неoadъювантной лекарственной терапии [антрациклины и родственные соединения, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ), если таковые показаны], рекомендуется на первом этапе выполнить хирургическое лечение.

### 4.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Оперативное лечение РМЖ на данный момент остается основным методом лечения этого заболевания, которое входит практически в любую схему комплексного лечения РМЖ (рис. 4.5).

Для опухолей относительно небольшого размера (до 2 см при молочных железах среднего размера) предпочтительны лампэктомиа, секторальная или онкопластическая резекция. Конкретная методика зависит от выбора хирурга. При лампэктомии традиционно использование дугообразных разрезов, сориентированных по линиям Лангера, при



После выполнения различных видов мастэктомии требуется реконструкция



**Рис. 4.5.** Варианты хирургического лечения рака молочной железы. Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous (TRAM), deep inferior epigastric perforators (DIEP), биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ)

секторальной резекции — радиальных разрезов. Кожу над опухолью рекомендуется удалять вместе со всем образцом ткани, если опухоль подрастает к коже, или вызывает втяжение кожи, или выходит из железистой ткани в подкожную клетчатку.

Онкопластическая резекция подразумевает резекцию молочной железы по поводу рака с использованием методов пластической хирургии для восстановления ее формы, при необходимости — с одномоментной симметризирующей операцией на контралатеральной молочной железе. В настоящее время имеется много вариантов онкопластических резекций. Техника и ход операции зависят от онкологической ситуации, формы молочных желез, особенностей состояния тканей, основных приемов хирурга.

#### **Показания к радикальной подкожной/кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией**

1. Преинвазивная карцинома DCIS.
2. РМЖ I стадии cT1N0M0; IIА стадии cT2N0M0, cT1N1M0; IIВ стадии cT2N1M0.
3. РМЖ IIВ стадии cT3N0M0, IIIА стадии cT1N2M0, cT2N2M0, cT3N1M0 после неoadьювантного лечения с частичной или полной регрессией [PR, complete response (CR) — полный ответ].
4. Расстояние опухоли до проекционного кожного лоскута менее 1 см.
5. Наличие птоза молочной железы.
6. Близкая локализация опухоли до сосково-ареолярного комплекса (САК), наличие опухолевых клеток в подсосковой области при срочном интраоперационном морфологическом исследовании.

#### **Противопоказания к радикальной подкожной/кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией**

1. РМЖ cT4bN0–3M0–1.
2. РМЖ IIВ стадии cT3N0M0, IIIА стадии cT1N2M0, cT2N2M0, cT3N1M0 после неoadьювантного лечения при отсутствии эффекта по response (NR)
3. Поражение кожного покрова (хронические дерматиты, рубцовые деформации, наличие келоидных рубцов).
4. Тяжелые сопутствующие заболевания.
5. Психические расстройства.

#### **Варианты реконструктивно-пластических операций при РМЖ**

I. Одноэтапные реконструкции — подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией. По данным конференции International Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery, оптимальным материалом для реконструкции являются аутологичные ткани, хотя технически операция протекает слож-

нее. Однако 80% реконструкций молочной железы выполняют с применением эндопротезов, в связи с тем что методика эндопротезирования проще в техническом плане, менее травматична, имеет более короткий период послеоперационного восстановления больных.

II. Одноэтапные реконструкции — подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом с текстурированным или полиуретановым покрытием; использование силиконового эндопротеза возможно в комбинации с применением тканевого экспандера и последующей заменой на силиконовый эндопротез/аутологичный лоскут.

III. Двухэтапные реконструкции — подкожные/кожесохранные радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером и последующей заменой на силиконовый эндопротез с текстурированным или полиуретановым покрытием или аутологичный лоскут.

Замена на силиконовый эндопротез возможна в следующих случаях:

- 1) в комбинации с аутологичным лоскутом;
- 2) с сетчатым имплантатом;
- 3) с биологическим имплантатом — ацеллюлярным дермальным матриксом.

**Комментарий:** при наличии противопоказаний к подкожной/кожесохранной мастэктомии, отказе пациентки от одномоментной реконструкции молочной железы, наличии показаний к послеоперационной лучевой терапии и отказе от двухэтапной реконструкции предпочтение следует отдавать отсроченной реконструкции молочной железы.

Преимущество онкопластических резекций заключается в возможности удаления больших объемов железистой ткани при наличии больших размеров молочных желез и воссоздания формы железы с использованием различных методик редукционной маммопластики, что может быть применимо также у больных с местно-распространенным РМЖ после неоадьювантной лекарственной терапии с эффектами частичной или полной регрессии при желании пациентки выполнить органосохраняющее лечение. В основе каждой методики онкопластической резекции — предоперационная разметка с нанесением на кожный покров вертикальной оси, латерального и медиального меридианов, нового расположения САК, glandулярной ножки. При всех методах через дополнительный разрез выполняют лимфодиссекцию по общепринятой методике и вакуумное дренирование раны. Объем лимфаденэктомии определяют в зависимости от наличия или отсутствия метастатически измененных лимфатических узлов.



Рекомендуемые типы онкопластических резекций при РМЖ в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы приведены в табл. 4.2.

### Рекомендуемые варианты реконструктивно-пластических операций при РМЖ

Одноэтапные реконструкции аутологичными тканями:

- онкопластическая резекция молочной железы в модификации Лежюр;
- онкопластическая резекция молочной железы по типу инвертированного Т;
- онкопластическая резекция молочной железы в модификации E. Hall-Findlay;
- онкопластическая резекция молочной железы по типу раунд-блок (round-block);
- онкопластическая резекция молочной железы по методике Бэтвинг;
- онкопластическая резекция молочной железы по методике Гризотти;
- онкопластическая резекция молочной железы с использованием торакодorzального лоскута;
- онкопластическая резекция молочной железы по S-методике.

**Таблица 4.2.** Тип онкопластической резекции при раке молочной железы в зависимости от локализации опухоли и размера молочной железы

Квадрант (локализация опухоли)	Размер молочной железы		
	малый	средний	большой/птозированный
Центральный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-методика.</li> <li>• Модифицированный Batwing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grisotti.</li> <li>• Benelli.</li> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• S-методика.</li> <li>• Модифицированный Batwing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• Grisotti.</li> <li>• Инвертированный Т</li> </ul>
Верхне-наружный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• S-методика.</li> <li>• Торакодorzальный лоскут</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• S-методика.</li> <li>• Нижняя ножка</li> <li>• Торакодorzальный лоскут</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• Верхняя ножка.</li> <li>• S-методика.</li> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• Методика H-Findlay</li> </ul>
Граница верхних	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• Batwing.</li> <li>• S-методика</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• S-методика.</li> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки.</li> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• S-методика</li> </ul>

Квадрант (локализация опухоли)	Размер молочной железы		
	малый	средний	большой/птозированный
Верхне-внутренний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• S-методика</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• S-методика.</li> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• S-методика.</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки.</li> <li>• Раунд-блок.</li> <li>• Методика H-Findlay на латеральной ножке</li> </ul>
Нижне-наружный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Торакоэпигастральный лоскут.</li> <li>• Торакодorzальный лоскут.</li> <li>• Модифицированная методика Grisotti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Верхняя ножка</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки.</li> <li>• Модифицированная методика Grisotti.</li> <li>• Торакодorzальный лоскут</li> <li>• Торакодorzальный лоскут</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Верхняя ножка.</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки.</li> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• Методика H-Findlay</li> </ul>
Граница нижних	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Торакоэпигастральный лоскут.</li> <li>• Верхняя ножка.</li> <li>• Модифицированная методика Grisotti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Верхняя ножка.</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки.</li> <li>• Модифицированная методика Grisotti.</li> <li>• Торакоэпигастральный лоскут</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Верхняя ножка.</li> <li>• Модифицированная методика Grisotti.</li> <li>• Методика H-Findlay</li> </ul>
Нижне-внутренний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Торакоэпигастральный лоскут/</li> <li>• Модифицированная методика Grisotti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Торакоэпигастральный лоскут.</li> <li>• Модифицированная методика Grisotti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Верхняя ножка.</li> <li>• Верхняя/нижняя ножки.</li> <li>• Нижняя ножка.</li> <li>• Методика H-Findlay</li> </ul>

### Технические трудности и особые случаи

*Мультифокальный или мультицентричный рост опухоли.*  
Органосохраняющая операция возможна при условиях удаления каж-

дого из фокусов опухоли с достижением чистоты краев резекции и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы.

*Патологические микрокальцинаты, выходящие за пределы опухолевого узла*, или другие признаки распространенного внутрипротокового роста опухоли по данным маммографии и/или МРТ. Органосохраняющая операция возможна при условиях удаления всей зоны внутрипротокового роста опухоли с достижением чистоты краев резекции с запасом не менее 2 мм и формирования молочной железы приемлемой эстетической формы.

*Рак Педжета* без формирования узла или с формированием узла в молочной железе. Не рекомендуется органосохраняющая операция, за исключением исследовательских программ, рекомендована мастэктомия. Мастэктомия может выполняться как без реконструкции, так и с первичной реконструкцией. В случае первичной реконструкции мастэктомии выполняются в варианте кожесохранной мастэктомии (с удалением соска и ареолы).

*Расположение опухоли близко к соску или за соском*. Возможна органосохраняющая операция, в том числе и с удалением САК и последующей пластикой молочной железы, например, по Гризотти [25].

#### **Биопсия сигнальных/сторожевых лимфатических узлов**

На сегодняшний день одним из обсуждаемых вопросов хирургического лечения первично операбельного РМЖ является целесообразность выполнения лимфаденэктомии в различных объемах. Проведение маммографического скрининга способствует увеличению доли пациенток с минимальным РМЖ, у которых стандартная лимфаденэктомия в подавляющем большинстве случаев является избыточной и калечащей процедурой. Было опубликовано революционное исследование Z0011, в котором звучал главный вопрос: «А может быть, даже наличие ограниченного числа пораженных лимфатических узлов не влияет на выживаемость?» При среднем сроке наблюдения 6,3 года показатели общей выживаемости и специфической выживаемости оказались практически одинаковыми, также как и выживаемость без регионарного рецидива. Лимфодиссекция не оказывает существенного влияния на общую и специфическую выживаемость пациентов РМЖ с T1–2 и позитивными сигнальными лимфатическими узлами, которым выполнялась лампэктомия, адъювантная системная терапия и ЛТ на молочную железу. Результаты данного исследования легли в основу последних рекомендаций St. Gallen. Но следует подчеркнуть, что ряд экспертов настоятельно не рекомендуют ограничиваться только удалением сторожевых лимфатических узлов в случае более чем двух пораженных сигнальных лимфатических узлов, если пациентке

выполнена мастэктомия, не планируется проведение лучевой терапии или пациентка получала неоадьювантную терапию вследствие отсутствия исследований, доказывающих обоснованность такого подхода. В настоящий момент все более активно в клиническую практику внедряется такая процедура, как **биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла/узлов** — хирургическое удаление лимфатических узлов после введения в параареолярную область контраста, который, накапливаясь в первых лимфатических узлах на пути лимфооттока от молочной железы, позволяет при помощи специального датчика определить их локализацию и удалить с последующим срочным гистологическим исследованием. Данная манипуляция позволяет определить наиболее подходящий объем операции для конкретного клинического случая. При отсутствии опухолевых клеток в сигнальном лимфатическом узле регионарная лимфодиссекция не будет показана, при наличии опухолевых клеток — будет. Показаниями к биопсии сторожевых узлов являются ранние (I–II) стадии РМЖ без признаков поражения регионарных лимфатических узлов. На сегодняшний день в России доступны два метода определения сигнальных лимфатических узлов:

- флуоресцентный метод с красителем;
- радиоактивный метод с использованием радиоизотопа.