

Содержание

Список сокращений	6
Введение.....	7
Глава 1. Эпидемиология, заболеваемость и смертность при раке молочной железы.....	9
Глава 2. Краткие сведения о физиологии и хирургической анатомии молочной железы.....	12
Глава 3. Современная классификация рака молочной железы.....	21
3.1. Гистологическая классификация	21
3.2. Международная классификация по системе TNM	24
3.3. Молекулярно-биологическая классификация.....	31
3.4. Пути метастазирования РМЖ	35
Глава 4. Факторы повышенного риска. Вопросы скрининга и самообследования молочной железы	40
Глава 5. Фиброзно-кистозная болезнь (мастопатия).....	53
Глава 6. Патогенетические формы и генетические факторы предрасположенности к раку молочной железы. Методы профилактики	61
Глава 7. Формы опухолевого роста рака молочной железы, их клиническая характеристика	67
Глава 8. Диагностика рака молочной железы	73
8.1. Клиническое обследование.....	73
8.2. Методы специального исследования.....	75
8.3. Инвазивные методы диагностики.....	84
8.4. Диагностика непальпируемых и минимальных форм рака молочной железы.....	89

8.5. Биопсия сигнального лимфатического узла.....	91
8.6. Дифференциальная диагностика РМЖ	93
8.7. Диагностические ошибки при раке молочной железы.....	94
Глава 9. Лечение рака молочной железы.....	99
9.1. Общие принципы лечения рака молочной железы	99
9.2. Хирургическое лечение РМЖ.....	114
9.3. Органосохраняющие операции	120
9.4. Реконструктивные операции при РМЖ.....	124
9.5. Послеоперационные осложнения	130
Глава 10. Комбинированное и комплексное лечение рака молочной железы	135
10.1. Общие принципы комбинированного и комплексного лечения РМЖ	135
10.2. Неоадьювантная и адьювантная химиотерапия при РМЖ.....	141
10.3. Лучевая терапия при РМЖ.....	156
10.4. Гормонотерапия	160
10.5. Иммунотерапия	171
10.6. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы	176
10.7. Рецидивы и метастазы рака молочной железы.....	189
Глава 11. Криохирургия рака молочной железы.....	204
11.1. Механизмы противоопухолевого влияния низких температур	204
11.2. Опыт применения криохирургии в онкологии	209
11.3. Экспериментально-клиническое обоснование применения криохирургии при злокачественных новообразованиях молочной железы и печени	221

11.4. Криохирургическая аппаратура для оперативного лечения новообразований печени, молочной железы и наружных локализаций.....	224
11.5. Криохирurgia рака молочной железы.....	227
11.6. Патоморфоз после криохирургических операций.....	233
Глава 12. Вакцинация и опыт применения криовакцинотерапии на основе криомодифицированных пептидов опухолевой ткани в комплексном лечении рака молочной железы.....	242
Глава 13. Прогноз и вопросы реабилитации больных при раке молочной железы.....	250
Заключение.....	258

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в мире по распространенности и второе — по онкологической смертности среди женского населения. Глобальная заболеваемость в мире за 30 лет увеличилась с 641 000 случаев в 1980 году до 1 643 000 случаев в 2010 году (Thomas A., 2012; Howlader N. et al., 2012). Положение усугубляется тем, что увеличивается заболеваемость женщин трудоспособного возраста. Ежегодный уровень смертности от РМЖ превышает 500 тыс. смертей. В то же время в ряду экономически развитых стран наметилась тенденция к снижению показателей смертности от РМЖ благодаря научным исследованиям последних лет, направленным на раннюю диагностику и совершенствование методов лечения.

В настоящее время определены наиболее важные факторы риска заболеваемости РМЖ, включая вопросы наследственности и генетики. Исследован механизм канцерогенеза, биологии и геномики опухоли, что дает возможность индивидуальной диагностики и индивидуального подхода к подбору лечебной тактики на основе иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований.

Развитие РМЖ имеет тесную связь с нарушением функции гормонопродуцирующих и участвующих в метаболизме гормонов органах. Поэтому профилактикой РМЖ является выявление и лечение предраковых заболеваний, в частности мастопатии или дисплазии, а также ряда других заболеваний, связанных с нарушением гормонального статуса организма. Определение рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), а также онкопротеина HER2/неу имеет важное клиническое значение как в диагностике РМЖ, так и как важный прогностический фактор наряду с размерами опухоли, состоянием лимфатических узлов и уровнем гистологической дифференцировки опухоли.

Особое значение для прогнозирования течения болезни и планирования адекватного комплекса лечебных мероприятий имеет степень распространенности опухолевого процесса. Однако, несмотря на то что РМЖ является визуальной локализацией, более 50 % больных продолжают поступать в стационары с распространенным процессом, что снижает возможность применения радикального лечения. Средние показатели выживаемости при метастатическом РМЖ составляют приблизительно 24 месяца, то есть

в большинстве случаев метастатический рак остается практически неизлечимым.

Следует отметить, что РМЖ как системное заболевание сопровождается скрытой диссеминацией клеток в организме даже на ранних этапах развития. Около 30–35 % больных РМЖ имеют доклинические метастазы уже в начальный период заболевания, а 30 % больных при выявлении первичной опухоли имеют клинически определяемые регионарные и отдаленные метастазы. Даже при опухолях менее 1 см в диаметре в 12–37 % случаев выявляются клинически бессимптомные метастазы в подмышечных лимфоузлах. Эти данные позволяют считать локальное лечение (операция, лучевая терапия, химиотерапия и т.д.) недостаточным на всех стадиях РМЖ.

Современные подходы к лечению больных РМЖ сопряжены в большинстве случаев с применением одновременно или последовательно различных методов: хирургического, радиотерапевтического, химиотерапевтического, гормонального, иммунотерапевтического, то есть применяются комбинированное и комплексное лечение, в котором хирургический метод занимает доминирующее положение. Однако после традиционного лечения медиана выживаемости не превышает 18–30 месяцев, а 78 % метастазов и рецидивов возникают в первые 3 года после лечения.

Следует также отметить, что как сама болезнь, так и применяемые лучевая и химиотерапия, гормональное лечение, а также хирургическое вмешательство мощно угнетают иммунную систему организма, что в перспективе сводит на нет эффективность такого лечения и способствует опухолевой прогрессии.

В этом плане включение криохирургии с последующей вакцинацией криоаутовакциной, изготовленной на основе подвергнутой воздействию опухолевой ткани конкретной больной, по нашему материалу, является весьма эффективным и перспективным, так как повышает иммуногенность опухоли и организма в целом.

В связи с вышеизложенным лечение РМЖ является важнейшей медицинской и социальной проблемой практически во всех экономически развитых странах мира.

Авторы выражают искреннюю признательность специалистам Национального института рака МЗ Украины, занимающимся лучевой диагностикой опухолевых заболеваний РМЖ, профессору Т.С. Головки и доктору Л.П. Крахмалевой. ■

Глава 1

Эпидемиология, заболеваемость и смертность при раке молочной железы

Рак молочной железы занимает первое место по распространенности и онкологической смертности женского населения во всем мире. В 2008 г. в мире диагностировано 1,38 млн новых случаев заболевания (по сравнению с 500 000 случаев в 1975 г.), что составило 23 % всех случаев злокачественных новообразований у женщин и 16 % смертельных исходов. К 2030 г. число заболевших предположительно составит 2,1 млн человек.

По материалам III Европейской конференции по РМЖ (2002), каждые 2,5 минуты в странах Европейского союза диагностировался один случай заболевания и каждые 6,5 минуты от него погибала одна женщина. Ежегодно в странах Европы регистрируется 321 тыс. новых случаев и 124 тыс. больных погибает.

Самая высокая заболеваемость наблюдается в регионах с высоким уровнем социально-экономического развития — Северной Америке, Австралии и Западной Европе — 75–110 случаев на 100 тыс. женщин; в большинстве стран Африки и Азии заболеваемость самая низкая — менее 20 на 100 тыс. женщин, но показатели возрастают. Государства Северной и Восточной Европы, включая Россию, где по данным на 2010 г. число новых случаев составляет 45,5 на 100 тыс. женщин (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2013), занимают промежуточное положение.

Наряду с высокой заболеваемостью в последние 20 лет наблюдается снижение уровня смертности в большинстве стран Евросоюза и США благодаря совершенствованию маммографического скрининга и прогрессу в лечении опухоли. Так, в странах Евросоюза смертность от РМЖ снизилась на 21 % за период с 1995 г. (ВОЗ, 2012), однако она остается еще высокой и составляет 30 % (Howlander N. et al., 2012; Ferlay J. et al., 2013). По данным этих авторов, заболеваемость и смертность повышается с возрастом: 95 % новых случаев рака и 97 % смертельных исходов приходится на возраст от 40 лет и старше. До 35 лет заболеваемость низкая — ме-

нее 5 % всех случаев. У мужчин РМЖ встречается крайне редко, лишь менее 1 % диагностируется в мире.

Снижение смертности от РМЖ в США и ряде развитых стран связывают с ранней диагностикой, маммографическим скринингом и применением тамоксифена. Так, по данным 2000–2005 гг., летальность до года в Украине от злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения была 11,5 %, а в США — 2,0 %, пятилетняя выживаемость в Украине — 56,2 %, а в США — 88,0 %.

В России (2008) РМЖ занимал первое место среди злокачественных опухолей, составив 20 %. Ежегодный прирост заболеваемости РМЖ среди женского населения за последние 10 лет составил 2,25 % (Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., 2009). Причем с 2003 г. наблюдалась относительная стабилизация смертности, ранее быстро нарастающей. Тем не менее в структуре смертности населения России в трудоспособном возрасте РМЖ занимает первое место и составляет 24 % (Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., 2010).

В Украине уровень заболеваемости РМЖ с 2009 по 2015 год повысился с 65,60 до 73,8 на 100 тыс. населения и ежегодно возрастает на 2,5–3 %. Смертность в 2015 г. составила 30,2 на 100 тыс. населения, причем не прожили один год из числа впервые заболевших 9,7 %. Из 10 и 5 основных нозологических форм злокачественных новообразований населения Украины РМЖ в 2013 г. составил 22,2 и 27,1 % соответственно, а в 2014 г. — 22,9 и 37,1 %, соответственно (Рак в Україні 2015–2016; Колесник Е.А. и соавт., 2016).

По мнению И.Б. Щепотина (2006; 2008), повышение заболеваемости и смертности, годичной летальности свидетельствуют о наличии проблемы, которую нужно решать путем повышения качества диагностики и лечения.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2013 г., Россия // Евразийский журнал. — 2016. — Т. 4, № 1. — С. 136-145.
2. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 371-413.

3. Колесник Е.А., Федоренко З.П., Рыжов А.Ю., Сумкина Е.В. Стандартизированные показатели онкоэпидемиологической ситуации Украины // Евразийский журнал. — 2016. — Т. 4, № 1. — С. 141-154.
4. Рак в Україні 2015–2016. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 18. — К., 2017. — С. 48-49.
5. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Ошибки в диагностике рака молочной железы // Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей / Под ред. Чиссова В.И., Трахтенберга А.Х. — М.: GEOTAR-Медиа, 2009. — С. 317-365.
6. Щепотин И.Б. Онкология Украины сегодня // Онкология. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 9-11.
7. Щепотін І.Б., Мотузюк І.М., Манжура О.П. та ін. Перспективні напрямки у лікуванні хворих на рак молочної залози та рак ендометрія // Онкологія. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 53-56.
8. Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population — based study (CONCORD) // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 730-756.
9. Ferlay J., Soerjomatarant I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer incidence and prevalence worldwide: IARC CancerBase No.11 [Internet]. Lyon France: International Agency for Research on Cancer, 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
10. Howlader N., Krapcho M., Neyman N. et al. Eds. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). — National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2012.
11. International Agency for Research on Cancer, World Health Report 2008 / Edgy P. Boyle, B. Levin. — Lyon, 2008.
12. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistic // CA Cancer J. Clin. — 2011. — Vol. 61, № 2. — P. 69-90.
13. World Health Organization. The global burden of disease; 2004 update 2008. ■

Глава 2

Краткие сведения о физиологии и хирургической анатомии молочной железы

Грудная железа (*glandula mamma*) — парный орган, сложный как в анатомическом, так и в функциональном отношении, претерпевающий сложные физиологические изменения. Грудная железа у человека в основном развивается из IV пары молочных точек, появляющихся у эмбриона на 2-м месяце жизни, вдоль двух эпителиальных полос или млечных линий. В дальнейшем в ходе эмбриогенеза все молочные точки регрессируют, за исключением четвертой пары, из которой развиваются молочные железы (МЖ) (Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А., 2003).

Основная функция МЖ — синтез и секреция молока. Строение и функция МЖ существенно меняются на разных этапах менструального цикла, беременности, лактации. Развитие и деятельность МЖ регулируются множеством гормонов.

С 10–12-летнего возраста у девочек начинают вырабатываться фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны передней доли гипофиза, которые обуславливают превращение премордиальных фолликулов яичников в зрелые фолликулы, секретирующие эстрогены. Под влиянием эстрогенов начинается рост и созревание половых органов и МЖ. С наступлением менструального цикла под действием прогестерона — гормона желтого тела — происходит развитие концевых секреторных отделов МЖ.

В предменструальный период количество железистых ходов в МЖ увеличивается, они расширяются, доли становятся отечными, эпителиальный слой набухает, васкулизируется. После менструации отечность долей, инфильтрация вокруг крупных ходов исчезают.

Эффект гормональных воздействий зависит от продолжительности действия, концентрации и комбинации гормонов. Содержание гормонов в крови меняется в зависимости от фазы менструального цикла и репродуктивного периода, поэтому изо-

лированное их определение в крови обычно малоэффективно для диагностики. Именно нарушения гормонального баланса являются причиной развития патологических процессов в грудных железах, получивших общее название «дисгормональные гиперплазии» (мастопатии), и служат основой для многих теорий, пытающихся объяснить причину возникновения рака.

В климактерический период по мере снижения функции яичников снижается уровень эстрогенов и компенсаторно повышается уровень фолликулостимулирующего гормона. МЖ уменьшается, железистая ткань замещается фиброзной и жировой.

У пожилых женщин (через 10–15 лет после наступления климакса) альвеолярных элементов совсем мало, железистые структуры грудной железы представляются только протоками.

МЖ располагается по вертикали от 3-го до 7-го ребра, а по горизонтали — от боковой части грудины до передней подмышечной линии и находится на передней грудной стенке. Величина и форма сильно варьируются.

В маленькой МЖ (диаметр основания менее 15 см) объемное образование даже небольших размеров (до 2 см) занимает значительную часть органа, поэтому при РМЖ для объективизации критериев определения стадии заболевания более целесообразно применять не абсолютное значение размеров опухоли, а относительное.

Объем МЖ и опухоли можно определить по общепринятым математическим формулам.

МЖ покрыта со всех сторон поверхностной фасцией, подвешивающей ее к ключице. Фасция отдает внутрь пластинки, которые сходятся к соску и делят железу примерно на 20 конических долек. Каждая долька имеет свой выводной проток, открывающийся самостоятельно или предварительно соединяющийся с соседними в области соска. Правая железа обычно меньше и лежит выше.

Паренхима железы заключена в соединительнотканый футляр и состоит из альвеолярно-трубчатых желез, собранных в мелкие и крупные доли (в среднем количество долей — 15–20). Каждая долька имеет свой выводной проток, открывающийся самостоятельно или предварительно соединяющийся с выходом на сосок, где открываются 12–20 молочных отверстий млечных протоков. Вокруг соска — небольшой пигментный околососковый кружок.

С периода установления менструаций и вплоть до их прекращения женская МЖ представляет собой дольчатую альвеолярно-

трубчатую структуру с хорошо развитой и четко различимой ложевой и опорной стромой.

Дольки паренхимы МЖ также могут лежать отдельно от ее основной массы — их называют добавочными или аберрантными. Добавочные подмышечные МЖ не считают фактором риска. Больных чаще оперируют из косметических соображений или механических неудобств. Иногда добавочная МЖ может имитировать патологическое образование.

Следует также отметить, что от фасциальной капсулы грудной железы в ее толщу проходят многочисленные отростки, окружающие дольки. Наличие соединительнотканых отростков способствует образованию и ограничению затеков при гнойно-воспалительных процессах в железе. Это следует учитывать при проведении разрезов для оттока гноя.

Внутридольковые перегородки продолжают кпереди за пределы фасциального футляра железы к глубоким слоям кожи в виде множества соединительнотканых тяжей — связок Купера. Эти связки соединяют задний, передний фасциальные листки и глубокие слои кожи железы. Инфильтративный рост раковой опухоли может приводить к укорочению куперовых связок и втяжению кожи над опухолью (симптом умбиликации, симптом площадки, симптом морщинистости).

Грудная железа мужчин является рудиментарным образованием, по гистологическому строению сходным с железами новорожденных. До 50-летнего возраста размер и структура железы остаются постоянными. После 60 лет вновь происходит увеличение тела грудной железы за счет развития системы протоков и соединительной ткани (мастопатия пожилых), причинами этого считается уменьшение продукции андрогенов в связи с фиброзом яичек и преобладанием эстрогенов.

Ареола имеет многочисленные малые выступы с отверстиями саллярных желез, смазывающих сосок во время грудного вскармливания. Вся МЖ и, особенно, сосок обильно снабжены сенсорными нервами.

Дольковые и протоковые элементы включают соединительную ткань, нервы, кровеносные сосуды и лимфатические каналы. Доля является основной функциональной единицей МЖ. Железистая часть органа образует тело МЖ (*corpus mammae*). Схематическое строение МЖ приведено на рис. 2.1.

Между фасциальной капсулой железы и собственно фасцией груди находятся ретромаммарная клетчатка и рыхлая соединительная ткань. МЖ лежит на *m. Pectoralis major*, но отделена от мышцы фасцией и рыхлой клетчаткой, вследствие чего она хорошо двигается с кожей. При РМЖ подвижность ограничивается, сосок втягивается, что зависит от соединения железы с указанной мышцей. Это имеет важное диагностическое значение.

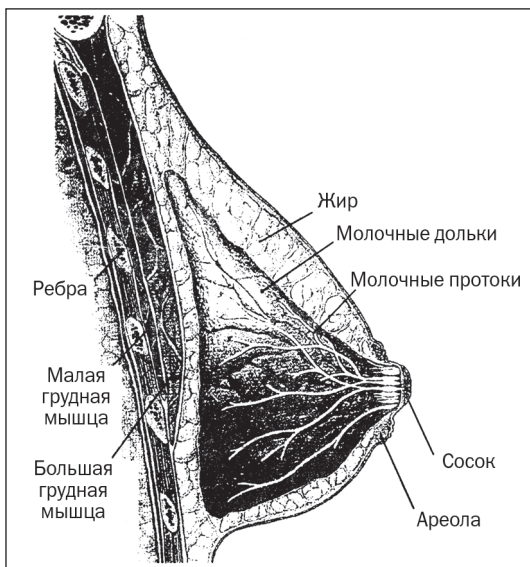


Рисунок 2.1. Схематическое строение молочной железы

Иннервация МЖ и кожи над железой происходит ветвями межреберных нервов, надключичными (шейное сплетение) и передними грудными нервами из плечевого сплетения. Волокна симпатических нервов достигают МЖ по стенкам сосудов. *Кровоснабжение железы* осуществляется за счет ветвей внутренней грудной, подмышечной и межреберных артерий. Большую часть крови (60 %) железа получает от внутренней грудной артерии и 30 % — от ветвей подключичной артерии (*a. Thoracica lateralis*), от этой же артерии питается и сосок. Вены сопровождают одноименные артерии и широко анастомозируют с венами соседних анатомических зон.

Международная клиническая классификация

Анатомические области МЖ и поражаемость их опухолевым процессом (некоторые данные):

1. Сосок и ареола (поражаемость — 7,2 %).
2. Центральная часть железы (7,2 %).
3. Верхневнутренний квадрант железы (11,5 %).
4. Нижневнутренний квадрант железы (3,8 %).

5. Верхненаружный квадрант железы (46,8 %).
 6. Нижненаружный квадрант железы (7,9 %).
 7. Аксиллярный отросток.
 8. Подмышечная задняя часть МЖ.
 9. Комбинированное поражение отдельных областей МЖ.
- Последние три области (7, 8, 9) поражаются редко.

Регионарные лимфатические узлы (ЛУ)

Регионарными ЛУ являются:

1. *Подмышечные* (на стороне поражения — ипсилатеральные): интерпекторальные (ЛУ Роттера) и ЛУ, расположенные вдоль подмышечной вены и ее притоков, которые подразделяются на следующие уровни:

— уровень I (нижние подмышечные): ЛУ, расположенные латерально по отношению к боковой границе малой грудной мышцы;

— уровень II (средние подмышечные): ЛУ, расположенные между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы, и интерпекторальные (ЛУ Роттера);

— уровень III (апикальные подмышечные): ЛУ, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, исключая подключичные.

Примечание: интрамаммарные ЛУ кодируются как подмышечные.

2. *Подключичные на стороне поражения.*

3. *Внутренние ЛУ МЖ* (на стороне поражения) располагаются в эндоторакальной фасции и межреберных пространствах вдоль края грудины.

4. *Надключичные на стороне поражения.*

Любые другие ЛУ, пораженные метастазами, включая шейные или контралатеральные внутренние ЛУ МЖ, обозначаются как отдаленные метастазы M1.

С онкологических позиций важное значение имеет лимфатическая система МЖ (рис. 2.2, 2.3), по которой в первую очередь распространяются злокачественные опухолевые клетки. Различают внутриорганную и внеорганную лимфатическую систему железы. Эти системы имеют огромное значение в выборе метода вмешательства и его радикальности в лечении РМЖ.

Вся лимфатическая система растекается по трем основным направлениям: в подмышечные, подключичные и загрудинные лимфатические узлы. Наиболее неблагоприятной локализацией опухо-

ли является внутренненижний отдел железы, так как лимфогенные метастазы следуют прямо в загрудинные узлы, откуда направляются по *truncus lymphaticus mammarius* в систему грудного протока слева или в правый лимфатический проток. Подключичные лимфатические узлы тесно связаны с надключичными узлами шеи.

От основания МЖ лимфатические сосуды идут к ЛУ ретромаммарного пространства и, пронизывая большую грудную мышцу, вливаются в межпекторальные узлы, от которых лимфа оттекает в центральные подмышечные ЛУ.

Внутриорганный лимфатический систем железы состоит из капилляров и сплетений лимфатических сосудов паренхимы железы, кожи и подкожной жировой клетчатки.

Из передних отделов паренхимы лимфа оттекает по сплетениям лимфатических сосудов, идущих вдоль млечных протоков, кровеносных сосудов, нервов и впадает в подареолярный лимфатический коллектор. Лимфа от задних отделов железы оттекает в ретромаммарное сплетение.

Лимфатические капилляры кожи железы образуют две сети — поверхностную (в подсосочковом слое) и глубокую (в глубоком слое дермы). Отток лимфы от кожи идет в двух направлениях. Из кожи центральных отделов

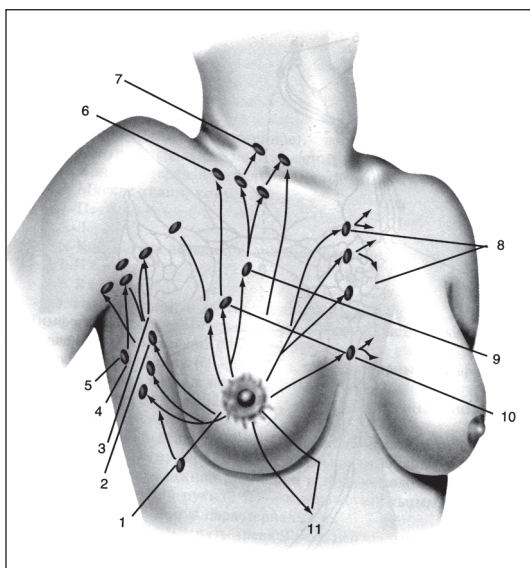


Рисунок 2.2. Пути лимфооттока в регионарные лимфатические узлы молочной железы с учетом квадранта:

1 — околоареолярная сеть лимфатических сосудов (сплетение Салпея); 2 — узел Бартельса, узел Зорггуса; 3 — латеральные подмышечные лимфатические узлы; 4 — центральные подмышечные лимфатические узлы; 5 — подлопаточные лимфатические узлы; 6 — подключичные лимфатические узлы; 7 — надключичные лимфатические узлы; 8 — парастеральные лимфатические узлы; 9 — позадигрудные лимфатические узлы; 10 — межгрудные лимфатические узлы (узел Роттера); 11 — лимфатические сосуды, направляющиеся в эпигастральную область

железы лимфа по сосудам подкожной жировой клетчатки впадает в подареолярное лимфатическое сплетение. Из периферических отделов кожи отток лимфы осуществляется частично в лимфатические сосуды передней грудной стенки и в подкожные лимфатические сосуды другой МЖ. О возможности метастазирования рака по кожной и подкожной лимфатической сети следует помнить при расположении опухоли близко к коже и по краю МЖ.

Внеорганный лимфатический систем МЖ представлена отводящими сосудами и регионарными узлами.

Различают следующие пути оттока лимфы от МЖ.

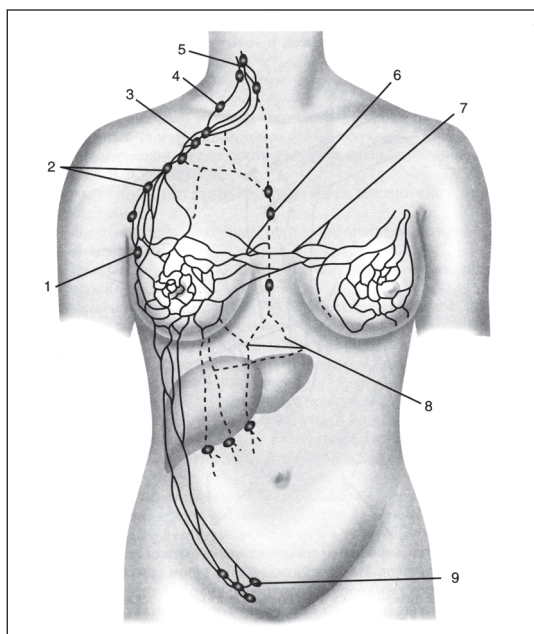


Рисунок 2.3. Схема лимфооттока молочной железы

(Чиссов В. И. и др., 2002; 2008):

1 — парамаммарные лимфоузлы; 2 — центральные подмышечные лимфоузлы; 3 — подключичные лимфоузлы; 4 — надключичные лимфоузлы; 5 — глубокие шейные лимфоузлы; 6 — парастеральные лимфоузлы; 7 — перекрестные лимфатические пути, соединяющие лимфатические системы обеих молочных желез; 8 — лимфатические сосуды, идущие в брюшную полость; 9 — поверхностные паховые лимфоузлы

1. *Подмышечный путь.* В норме по этому пути оттекает около 97 % лимфы, поэтому он считается главным. Обычно он представлен 1–2 сосудами, впадающими в аксиллярные лимфоузлы. Число этих узлов может быть от 8 до 75 (в среднем 18–30).

В подмышечные узлы оттекает лимфа не только от МЖ, но и от верхней конечности, передней, боковой и задней поверхностей грудной клетки, брюшной стенки. Этот факт имеет значение при дифференциальной диагностике РМЖ (когда есть метастатический подмышечный лимфоузел, но нет четкого узла в МЖ).

2. *Подключичный путь.* По нему лимфа

отводится от лимфатических сплетений верхних и задних отделов железы. Этот путь подразделяется на транспекторальный (сосуды прободают большую грудную мышцу и сразу впадают в подключичные лимфоузлы либо проходят через межмышечные узлы Роттера к подключичным) и интерпекторальный (сосуды огибают большую, иногда и малую грудную мышцу с латеральной стороны и впадают в подключичные лимфоузлы).

3. *Парастернальный путь*. Лимфоотток происходит преимущественно из медиальной части железы (чаще глубоких отделов) через грудную стенку в парастернальные лимфоузлы I–V межреберья.

При опухолевой блокаде парастернальных лимфоузлов раковые клетки с ретроградным током лимфы могут попадать в органы грудной (легкие, лимфоузлы средостения) и брюшной (брюшина, печень, яичники, забрюшинные лимфоузлы) полостей.

Из парастернальных лимфатических узлов лимфа впадает чаще в подключичные лимфоузлы, но может попадать и в надключичные, особенно в узел, лежащий в области венозного узла (сторожевой узел Труазиье).

4. *Межреберный путь*. Лимфоотток осуществляется от задних и наружных отделов МЖ через сосуды, которые прободают мышцы II–IV межреберий и далее анастомозируют с парастернальным коллектором спереди или с лимфатическими сосудами тел позвонков сзади.

5. *Позадигрудинный путь*. Отток лимфы происходит по сосудам, берущим начало из центрального и медиального отделов железы и прободающим грудную стенку у грудины. Они не впадают в парастернальные лимфоузлы, а, минуя их, подходят к медиастинальным и далее к бронхопульмональным узлам (путь метастазирования в легкие).

6. *Перекрестный путь*. Движение лимфы происходит по кожным и подкожным лимфатическим сосудам грудной стенки к противоположным подмышечным узлам. Перекрестное метастазирование в другую МЖ возможно через кожную и подкожную лимфатическую сеть другой МЖ, а также ретроградно из противоположных лимфатических узлов.

7. *Путь Героты*. При блокаде основного подмышечного коллектора отток лимфы происходит через сосуды области эпигастрия, которые проходят через прямую мышцу живота в предбрюшинную клетчатку. Лимфатическая сеть предбрюшинной клетчатки

связана анастомозами с лимфатическими сосудами средостения и коронарной связки печени, по которым может происходить метастазирование.

Следует отметить, что регионарные ЛУ не являются механическим барьером для опухолевых клеток, как это считалось ранее, лимфогенная и гематогенная диссеминация проходит одновременно. Очевидно, что метастазы в регионарных лимфатических узлах аналогичны гематогенной опухолевой диссеминации. Это позволило В. Fisher (1985) предположить, что РМЖ на этапе клинической манифестации является по существу системным заболеванием. Поэтому мастэктомия с регионарной лимфаденэктомией имеет не столько лечебное, сколько диагностическое значение для оценки степени распространения опухоли, выявления группы больных, имеющих повышенный риск рецидива заболевания и для последующего системного лечения.

В заключение цитата С.А. Холдина (1962): «Обилие лимфатических сосудов и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются одним из факторов, способствующих весьма частому и довольно раннему метастатическому распространению рака молочной железы».

Литература

1. Атлас онкологических операций / Под ред. В.И. Чиссова, А.К. Трахтенберга, А.И. Пачеса. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. — 632 с.
2. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / Под ред. В.И. Тарутинова. — К.: Книга плюс, 2009. — 478 с.
3. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.
4. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Под ред. В.В. Кованова. — М.: Медицина, 1978. — С. 131-134.
5. Пронин В.И., Локин К.М. Комплексная терапия отека верхней конечности после мастэктомии // Хирургия. — 1986. — № 1. — С. 96-99.
6. Холдин С.А. Злокачественные опухоли молочной железы // Злокачественные опухоли / Под ред. Н.Н. Петрова, С.А. Холдина. — М.-Л.: Медгиз, 1962. — Т. II. — С. 31-167. ■

Глава 3

Современная классификация рака молочной железы

Классификация РМЖ по распространенности опухолевого процесса (с учетом стандартов диагностики и лечения) позволяет определить прогноз заболевания и способствует составлению индивидуального рационального плана лечения.

3.1. Гистологическая классификация

Морфологические особенности строения и молекулярные характеристики РМЖ имеют большое значение в выборе лечебной тактики и оказывают существенное влияние на прогноз.

На протяжении последних лет гистологическая классификация практически не претерпела изменений (Ермилова В.Д., 1993) и соответствует классификации ВОЗ (Lakhani S.R. et al., 2012).

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

- | | |
|----------|---|
| A | Неинвазивный рак (<i>in situ</i>): <ul style="list-style-type: none">— внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак <i>in situ</i>;— дольковый (лобулярный) рак <i>in situ</i>. |
| B | Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома): <ul style="list-style-type: none">— протоковый;— дольковый;— слизистый (муцинозный);— медулярный (мозговидный);— тубулярный;— апокриновый;— другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретенноклеточный, псевдосаркоматозный и др.). |
| C | Особые (анатомо-клинические) формы: <ul style="list-style-type: none">— рак Педжета;— воспалительный рак. |

В последнее время терминальные протоки и доли стали обозначать как терминальные протоково-дольковые единицы (ТПДЕ). Рак возникает в пределах ТПДЕ и, следовательно, имеет один источник — клетки зоны перехода терминальных протоков в начальные отделы внутридолькового выводного протока. Однако термин «дольковый рак» предложено оставить.

Для характеристики инвазивного рака указывается степень дифференцировки опухоли. Выделяют три степени дифференцировки инвазивного рака неспецифического типа (протокового):

- 1) низкая (высокодифференцированная опухоль, G1);
- 2) умеренная (умереннодифференцированная опухоль, G2);
- 3) высокая (низкодифференцированная опухоль, G3).

Обычно для гистологической градации применяется классификация Elston и Ellis, рекомендованная ВОЗ (1991).

Градация долькового рака служит предметом споров, поскольку он не формирует тубулярных структур (за исключением тубулярно-долькового варианта), характеризуется относительно слабым полиморфизмом (за исключением плеоморфного варианта) и небольшим количеством митозов.

Вместе с тем определяется степень злокачественности опухоли на основе сравнения с клетками нормального эпителия по 3 параметрам: количеству протоков, атипии ядер и числу митозов как показателю степени пролиферации. Выделяют 3 степени — от 1-й (благоприятной) до 3-й (неблагоприятной). Чем выше степень злокачественности, тем агрессивнее опухоль и осторожнее прогноз (Simpson J.F. et al., 2000). Доказана корреляция степени злокачественности и результатов лечения больных РМЖ. Так, после операции 5-летняя и 10-летняя выживаемость составляет 75 и 45 % у больных с опухолью I степени злокачественности, 53 и 27 % — при II степени, 31 и 18 % — при III (Ермилова В.Д., 2002).

Преобладающая гистологическая форма опухоли — *инвазивный протоковый рак* — составляет 85–90 % случаев; это различные группы опухолевых структур без определения специфического типа опухоли. В новой Международной классификации опухолей молочной железы ВОЗ (2012) инвазивный протоковый рак получил название «инвазивный рак неспецифического типа». Клинические проявления заболевания разнообразны, начиная от микрокальцинатов или локального изменения структуры паренхимы

железы до клинически выявляемой опухоли, изменений соска и кожи.

К инвазивному протоковому раку относят особые формы РМЖ с относительно более благоприятным прогнозом — слизистый, тубулярный и аденокистозный рак, которые составляют не более 10 % случаев. «Чистые» гистологические варианты устанавливают в том случае, если 90 % опухоли соответствует характерным морфологическим особенностям того или иного вида (Tavassoli F.A. et al., 2003; Ермилова В.Д., 2002).

Инвазивный дольковый рак составляет 8–15 % случаев инвазивного РМЖ, имеет склонность к мультифокальному и двустороннему поражению. Прогноз и лечение аналогичны протоковому раку, при этом в случае долькового рака чаще встречаются гормонопозитивные и HER2-негативные опухоли.

Воспалительный рак (менее 1 %) возникает в результате опухолевой инфильтрации лимфатических структур кожи. Проявляется покраснением и отеком кожи по типу лимонной корки. Эту форму РМЖ считают особенно агрессивной; однако в настоящее время установлено, что в 50 % таких опухолей происходит амплификация гена HER2, и добавление к схеме лечения таргетной терапии трастузумабом делает прогноз оптимистичнее.

Рак Педжета — редкая разновидность протокового рака с интраэпителиальным распространением на кожу соска и ареолы через млечные протоки. Проявляется экзематозными изменениями (высыпания, шелушение) соска одной из МЖ. В 50 % случаев сочетается с инвазивным РМЖ и внутрипротоковым раком.

Очень редко (менее 1 %) встречаются *фиброэпителиальные злокачественные опухоли*, которые развиваются из мезенхимальной стромы.

Опухоли высокой степени злокачественности низкодифференцированы, имеют высокую пролиферативную активность и неоднородную структуру хроматина, присутствуют крупные ядрышки в большинстве клеток; при низкой степени злокачественности эти характеристики выражены слабо. Индекс пролиферации Ki-67 коррелирует со степенью злокачественности. Повышение индекса пролиферации свидетельствует о снижении дифференцировки опухолевых клеток и ухудшении прогноза.

Маркеры клеточной пролиферации дают наиболее ценную информацию о прогнозе заболевания, независимо от размера опухоли и состояния регионарных ЛУ.

3.2. Международная классификация по системе TNM

В основе классификации РМЖ лежит система TNM, разработанная Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC) и доработанная в 2002 г. В отличие от прежней (1997) она учитывает данные новых методов диагностики — биопсии сторожевого лимфоузла и иммуногистохимического исследования лимфоузлов. Другие изменения таковы:

1. Категория N при гистологическом исследовании (pN) определяется числом пораженных лимфоузлов.

2. Метастазы в над- и подключичные лимфоузлы расцениваются как N3.

Пятилетняя выживаемость в зависимости от размеров опухоли и числа пораженных лимфоузлов (согласно версии TNM, 2002) приведена в табл. 3.1.

Характеристика первичной опухоли T и группировка РМЖ по стадиям в соответствии с 6-й версией клинической классификации TNM (2002) в сокращенном виде приведены ниже.

T — первичная опухоль

Tx — оценка первичной опухоли невозможна.

T0 — первичная опухоль не обнаружена.

Tis — рак *in situ*.

Tis (DCIS) — протоковый рак *in situ*.

Tis (LCIS) — дольковый рак *in situ*.

Tis (Paget > s) — рак Педжета соска МЖ.

Следует обратить внимание на то, что рак Педжета в сочетании с опухолью паренхимы железы оценивают в соответствии с размерами последней.

Таблица 3.1. Пятилетняя выживаемость (%) больных РМЖ в зависимости от стадии процесса

Размеры опухоли, см	pN0	pN1 (1–3 лимфоузла)
T1a (< 0,5)	99	95
T1b (0,5–0,9)	98	94
T1c (1–1,9)	96	87

T1 — опухоль не более 2 см в наибольшем измерении:

T1mic — микроинвазивный¹ рак размером до 0,1 см в наибольшем измерении;

T1a — опухоль более 0,1 см, но до 0,5 см в наибольшем измерении;

T1b — опухоль более 0,5 см, но до 1 см в наибольшем измерении;

T1c — опухоль более 1 см, но до 2 см в наибольшем измерении.

T2 — опухоль более 2 см, но до 5 см в наибольшем измерении.

T3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

T4 — опухоль любых размеров с непосредственным распространением на грудную стенку (а) или (b) с учетом описанных ниже принципов:

T4a — опухоль поражает грудную стенку, но не распространяется на грудные мышцы²;

T4b — отек (включая симптом лимонной корки), изъязвление кожи или сателлитные метастазы в коже одноименной МЖ;

T4c — сочетание признаков T4a и T4b;

T4d — воспалительная форма РМЖ.

Воспалительная форма рака характеризуется диффузным покраснением и отеком (включая симптом лимонной корки) железы. Объемное образование при пальпации железы в большинстве случаев не выявляют. Воспалительную форму РМЖ относят к группе T4d; в первую очередь ее определяют по данным клинических методов исследования. При отсутствии характерных изменений по результатам биопсии кожи показатель T расценивают как pTX. Втяжение кожи и соска, а также иные изменения на коже, за исключением описанных применительно к группам T4b и T4d, способны развиваться на любой стадии опухоли (T1, T2, T3) и не ведут к пересмотру категории классификации.

N — регионарные ЛУ

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ.

N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ.

N1 — метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических(ом) узлах(е) на стороне поражения.

¹Микроинвазия — это распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны размером до 0,1 см в наибольшем измерении. В случае множественных очагов микроинвазии указывают самый крупный очаг (суммарные размеры очагов подсчитывать не нужно). Кроме того, аналогично случаю с множественным инвазивным РМЖ, необходимо указать точное число очагов.

²Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу. Грудные мышцы в состав грудной стенки не входят.

N2 — метастазы в подмышечных ЛУ, фиксированных друг с другом, или клинически определяемые¹ метастазы во внутренних ЛУ МЖ на стороне поражения при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных ЛУ.

N3 — метастазы в подмышечных ЛУ с метастазами или без них в подмышечных ЛУ или клинически определяемые метастазы во внутренних ЛУ МЖ на стороне поражения при наличии метастазов в подмышечных ЛУ; или метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения с/без метастазов в подмышечных или внутренних ЛУ МЖ.

M — отдаленные метастазы

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Таблица 3.2. Группировка по стадиям согласно 6-й версии клинической классификации TNM (2002)

Стадия	Характеристика опухоли	Поражение лимфатических узлов	Отдаленные метастазы
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0–1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0–2	N2	M0
	T3	N1–2	M0
IIIB	T4	N0–2	M0
IIIC	Любая T	N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

G — степень гистопатологической дифференцировки опухолевой ткани.

G_x — степень дифференцировки нельзя установить.

¹«Клинически определяемые» означает выявление метастазов в лимфатических узлах при физикальном осмотре или методах визуализации (исключая лимфосцинтиграфию).

- G₁ — высокая степень дифференцировки ткани.
- G₂ — умеренная степень дифференцировки ткани.
- G₃ — низкая степень дифференцировки ткани.
- G₄ — недифференцированная опухоль.

Определение стадии с учетом размера первичной опухоли (Т), вовлеченности регионарных ЛУ (N) и наличия отдаленных метастазов (M) необходимо для всех больных РМЖ. В настоящее время используется 7-я версия классификации TNM, опубликованная AJCC в 2010 г.

Оценка стадии необходима для определения тактики локальной терапии опухоли, стратегии системного лечения и получения исходной прогностической информации. Клиническую стадию определяют до операции, а патоморфологическая оценка стадии требует учета данных гистологического исследования с уточнением размера удаленной опухоли и состояния ЛУ. При этом у 30 % больных с пальпируемой опухолью без клинически определяемого вовлечения ЛУ при гистологическом исследовании удаленных ЛУ выявляют метастазы. В ряде случаев морфологическое исследование [с использованием послойных срезов позволяет выявить микрометастазы в ЛУ, оцененных как негативные при стандартном исследовании.

Новая система стадирования по сравнению с версией 2003 г. направлена на более точную клинико-морфологическую оценку опухоли с учетом иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярно-биологических методов исследования, позволяющих выявлять микрометастазы, вплоть до изолированных опухолевых клеток. При этом прогностическая значимость выявленных расширенным диагностическим методом клеток опухоли остается неясной. Данная классификация определяет ЛУ как негативные при выявлении в них опухолевых клеток только методом ИГХ или при наличии скопления (кластера) опухолевых клеток размером не более 0,2 мм; при этом I стадию подразделяют на IA и IB в зависимости от наличия или отсутствия микрометастазов в ЛУ (N0 или N0mi+). Символ «i» обозначает изолированные опухолевые клетки; так, pN0 (i+) означает отсутствие метастазов в ЛУ, но наличие в них изолированных опухолевых клеток. Сокращенная версия классификации и группировка по стадиям представлены в табл. 3.3, 3.4.

Таблица 3.3. TNM-классификация РМЖ, 7-я версия

Первичная опухоль (T)	
Tx	Оценка первичной опухоли невозможна
T0	Первичная опухоль не обнаружена
Tis	Рак <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Протоковый рак <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Дольковый рак <i>in situ</i>
Tis (Paget's)	Рак Педжета соска молочной железы без опухолевого узла (при наличии опухолевого узла рак Педжета классифицируется в соответствии с размером опухоли)
T1	Опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении
T1mi	Микроинвазия $\leq 0,1$ см в наибольшем измерении
T1a	Опухоль $> 0,1$ см, но $\leq 0,5$ см в наибольшем измерении
T1b	Опухоль $> 0,5$ см, но ≤ 1 см в наибольшем измерении
T1c	Опухоль $> 1,0$ см, но $\leq 2,0$ см в наибольшем измерении
T2	Опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль > 5 см в наибольшем измерении
T4	Опухоль любого размера с непосредственным распространением на грудную стенку или кожу (изъязвление или сателлитные метастатические узелки в коже)
T4a	Опухоль поражает грудную стенку, но не распространяется на грудные мышцы
T4b	Отек (включая «лимонную корку»), изъязвление кожи или сателлитные метастатические узелки в коже пораженной молочной железы
T4c	Сочетание признаков T4a и T4b
T4d	Воспалительный РМЖ
Регионарные ЛУ — клиническая классификация	
Nx	Состояние регионарных ЛУ оценить невозможно
N0	Нет метастазов в регионарные ЛУ
N1	Метастазы в подвижный подмышечный ЛУ (узлы) I, II уровня на стороне поражения
N2	Метастазы в подмышечные ЛУ I, II уровня на стороне поражения, спаяны между собой и с окружающими тканями, или клинически определяемые метастазы в парастернальные ЛУ на стороне поражения при отсутствии таковых в подмышечных ЛУ
N2a	Подмышечные ЛУ I, II уровня на стороне поражения, спаяны друг с другом и с окружающими тканями

Продолжение табл. 3.3

N2b	Клинически определяемые метастазы в парастернальные ЛУ на стороне поражения при отсутствии таковых в подмышечных ЛУ
N3	Метастазы в подключичный ЛУ (узлы) III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных ЛУ I, II уровня; или клинически определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечные ЛУ I, II уровня; или метастазы в подключичный ЛУ (узлы) на стороне поражения с признаками или без признаков метастазов в подмышечные или внутренние маммарные ЛУ
N3a	Метастазы в подключичный ЛУ на стороне поражения
N3b	Метастазы во внутренние маммарные и подмышечные ЛУ на стороне поражения
N3c	Метастазы в надключичный ЛУ (узлы) на стороне поражения
Регионарные ЛУ — патоморфологическая классификация (pN)	
pNx	Состояние регионарных ЛУ оценить невозможно (например, ранее удалены или не предъявлены для исследования)
pN0	Метастазов в регионарные ЛУ при гистологическом исследовании нет
pN0 (i–)	Метастазов в регионарные ЛУ при гистологическом исследовании нет, ИГХ отрицательна
pN0 (i+)	Изолированные опухолевые клетки выявлены при гистологическом или ИГХ-исследовании, размер кластера не более 0,2 мм
pN0 (mol–/mol+)	Метастазов в регионарные ЛУ при гистологическом исследовании нет, молекулярное исследование отрицательное/положительное
pN1	Микрометастазы; или метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ; и/или клинически не определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ при наличии метастазов в сигнальные ЛУ
pN1 mi	Микрометастазы (> 0,2 мм и/или > 200 клеток, но ≤ 2 мм)
pN1a	Метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ, один из которых > 2 мм
pN1b	Клинически не определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ, а также микро- или макрометастазы в сигнальные ЛУ
pN1c	Метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и клинически не определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ, а также микро- или макрометастазы в сигнальные ЛУ
pN2	Метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ или клинически определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ при отсутствии метастазов в подмышечные ЛУ
pN2a	Метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ (хотя бы один метастаз > 2 мм)
pN2b	Клинически определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ при отсутствии метастазов в подмышечные ЛУ

Окончание табл. 3.3

pN3	Метастазы ≥ 10 подмышечных ЛУ, в подключичные ЛУ; или метастазы в подключичные ЛУ (III уровня); или клинически определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ на стороне поражения при наличии > 1 метастаза в подмышечные ЛУ I, II уровня
pN3a	Метастазы в ≥ 10 подмышечных ЛУ (хотя бы один метастаз > 2 мм) или метастазы в подключичные ЛУ (III уровня)
pN3b	Клинически определяемые метастазы во внутренние маммарные ЛУ при наличии > 1 метастаза в подмышечные ЛУ или клинически не определяемое поражение > 3 подмышечных ЛУ и внутренних маммарных ЛУ, а также микро- или макрометастазы в сигнальные ЛУ
pN3c	Метастазы в надключичные ЛУ на стороне поражения
Отдаленные метастазы	
Mx	Наличие отдаленных метастазов оценить невозможно
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица 3.4. Группировка РМЖ по клиническим стадиям с учетом TNM-стадии, 7-я версия

Клиническая стадия	TNM-стадия	Хирургическая оценка
O	Tis N0 M0	Преинвазивные формы
IA	T1 N0 M0	Операбельный локорегионарный инвазивный рак
IB	T0 N1 mi M0 T1 N1 mi M0	
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0	
IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	
IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0	Первично-неоперабельный местно-распространенный рак
IIIC	N3 M0	
IV	M1	Метастазирующий или рецидивирующий рак

3.3. Молекулярно-биологическая классификация

Новая система стадирования предполагает учет факторов прогноза — степени злокачественности, статуса рецепторов эстрогенов, прогестерона и человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа, хотя непосредственного влияния на определение стадии они не оказывают. Показатели биомаркеров с патоморфологической оценкой опухоли дополняют характеристику стадии, что дает возможность прогнозировать риск рецидива, предопределенного свойствами опухоли, и предоставляет информацию, предсказывающую ответ на системную терапию (Ермилова В.Д. и др., 2012).

В норме все клетки, включая клетки эпителия МЖ, содержат две копии гена-рецептора HER2 — важного регулятора клеточной пролиферации. В 15–30 % случаев РМЖ обнаруживаются множественные копии HER2 в клетках опухоли вследствие его амплификации. Результатом амплификации гена HER2 является усиление синтеза его белкового продукта — трансмембранного тирозинкиназного рецептора, что приводит к перманентной активации компонентов передачи митогенного сигнала, которая стимулирует неконтролируемую пролиферацию, рост и метастазирование опухолевых клеток.

В 2001 году в клиническую практику внедряется молекулярная классификация рака, связанная с молекулярно-биологическими особенностями опухолей, предсказывающая чувствительность рака к различным способам лечения, а также определяющая прогноз заболевания. Эта классификация основана на экспрессии генов определенных групп и корреляции генетических характеристик опухоли с отдаленными результатами. В ней выделяют:

- 1) люминальные типы: А — с высокой экспрессией генов люминального эпителия, В — с их умеренной экспрессией;
- 2) формы рака, гиперэкспрессирующие HER2/neu;
- 3) более редкие «тройные негативные» формы рака с низкой экспрессией РЭ, ПР и HER2/neu или их отсутствием, среди которых выделяют базальноподобные — с высокой экспрессией маркеров базального эпителия;
- 4) опухоли, подобные нормальной ткани МЖ по экспрессии генов.

Молекулярно-биологический способ определения молекулярно-биологического статуса (DNA-microarray) является трудоемким, но диагностика данных типов рака возможна при помощи ИГХ.

Результаты ИГХ-реакции оценивают с помощью балльной шкалы 0, 1+, 2+, 3+. Оценка проводится с использованием светового микроскопа при увеличении объектива $\times 10$ и лишь в пограничных случаях (1+/2+) с объективом $\times 20$.

При проведении иммуногистохимического исследования экспрессии антигена HER2 опухоли, оцененные как ИГХ 0 или ИГХ 1+, считаются HER2-негативными; опухоли, оцененные как ИГХ 3+, считаются HER2-позитивными; опухоли, оцененные как ИГХ 2+, имеют неопределенный HER2-статус и требуют применения дополнительных методов исследования, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ*, которая является полноценным и неотъемлемым методом определения HER2-статуса: положительным результатом считают соотношение копий гена *HER2* (локализован в участке хромосомы 17q12) к общему числу копий 17-й хромосомы (оценивается с помощью зонда CEP17, направленного к центромерным участкам 7-й хромосомы) равным или более двух.

Ki-67 — антиген, экспрессирующийся в ядрах клеток на протяжении всех фаз клеточного цикла, кроме G₀, является чувствительным маркером пролиферативной активности в опухоли. В нормальной ткани МЖ уровень экспрессии Ki-67 низкий. Согласно многим данным, повышение экспрессии происходит в 20—50 % образцах опухолевой ткани. Считается, что повышенная экспрессия свидетельствует о плохом прогнозе течения заболевания, хотя, с другой стороны, высокий индекс Ki-67 связан с лучшим ответом опухоли на стандартную химиотерапию.

На конференции в Санкт-Галлене (2011) была принята адаптированная для клинического применения молекулярно-биологическая классификация РМЖ, уточненная в последующем (2013). Авторы подчеркивают, что ключевым является не точное определение молекулярного подтипа опухоли, а выявление групп пациентов, которые имеют преимущества при назначении того или иного вида лечения (табл. 3.5).

Кроме указанных подтипов РМЖ среди тройного негативного рака выделяют тройной негативный тип с базальноклеточным фенотипом. Он характеризуется, в дополнение к отсутствию экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона и амплификации HER2/neu антигена, наличием в опухолевых клетках одного или

Таблица 3.5. Молекулярно-биологическая классификация РМЖ (Goldhirsch A. et al., 2011; 2013)

Клинико-морфологические разновидности	Санкт-Галлен, 2011	Санкт-Галлен, 2013	Примеры формулировки диагноза РМЖ
Люминальный тип А	РЭ- и/или ПР-позитивный; HER2-негативный; Ki-67 < 14 %	РЭ и/или ПР: ≥ 20 %; HER2-негативный; Ki-67 < 20 %	Высокодифференцированный инвазивный РМЖ БДУ*, люминальный тип А
Люминальный тип В, HER2/неу-негативный	РЭ-позитивный; ПР: уровень экспрессии значения не имеет; HER2-негативный (0; 1+; 2+ без амплификации); Ki 67 > 14 %	ЭР-позитивный; ПР: уровень экспрессии значения не имеет; HER2-негативный (0; 1+; 2+ без амплификации); Ki 67 > 20 %	Умеренно-дифференцированный инвазивный РМЖ БДУ, люминальный тип В (HER2-негативный) или статус HER2 уточняется FISH-исследованием
Люминальный тип В, HER2/неу-позитивный	РЭ-позитивный; ПР: уровень экспрессии значения не имеет; HER2-позитивный (3+ или 2+ с амплификацией); Ki-67 любой	РЭ-позитивный; ПР: уровень экспрессии значения не имеет; HER2-позитивный (3+ или 2+ с амплификацией); Ki-67 любой	Умеренно-дифференцированный инвазивный РМЖ БДУ, люминальный тип В (Her2/неу-позитивный)
HER2/неу-позитивный (не-люминальный)	РЭ/ПР-негативный; HER2-позитивный (3+ или 2+ с амплификацией); Ki-67 любой	РЭ/ПР-негативный; HER2-позитивный (3+ или 2+ с амплификацией); Ki-67 любой	Низкодифференцированный инвазивный РМЖ БДУ, Her2/неу-позитивный
Тройной негативный тип, БДУ	РЭ/ПР-негативный; HER2-негативный (0; 1+; 2+ без амплификации); Ki-67 любой	РЭ/ПР-негативный; HER2-негативный (0; 1+; 2+ без амплификации); Ki-67 любой	Низкодифференцированный инвазивный РМЖ БДУ, тройной негативный тип БДУ или проводится исследование экспрессии базальноклеточных маркеров

Примечание: * – БДУ – без дальнейшего уточнения.

нескольких высокомолекулярных цитокератинов (цитокератина 5/6, 14, 17), и/или экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (1+, 2+, 3+), и/или фактора роста стволовых клеток c-kit (1+, 2+, 3+) (Badve et al., 2011).

Люминальный тип А опухоли в большинстве случаев диагностируют у пациенток старше 50 лет, которые находятся в менопаузе. Данный тип выявляется в 30–45 % случаев, чаще имеет гистологическое строение долькового рака. Для него характерна высокая степень дифференцировки клеток и низкий пролиферативный индекс. Опухоли этого типа менее агрессивны по сравнению с РЭ-негативным раком, отличаются хорошим прогнозом и низким риском развития рецидивов.

Ввиду экспрессии РЭ и РП люминальный тип А поддается гормональной (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) и неоадьювантной терапии (доксорубицин, паклитаксел, фторурацил, циклофосфамид).

Люминальный тип В чаще диагностируют у женщин в постменопаузе. Более чем в 80 % случаев это умеренно-дифференцированный протоковый рак. Выявляется данный тип у 14–18 % больных. Характерны экспрессия РЭ, РП, HER2/neu и высокий пролиферативный индекс ($Ki-67 > 20\%$). Как правило, рано метастазирует в ЛУ, обладает чувствительностью к трастузумабу. Прогноз хуже по сравнению с люминальным типом А, вероятность рецидивов выше.

HER2-позитивный тип включает эстроген-независимые агрессивные опухоли с высоким пролиферативным индексом. Как правило, отмечается низкая дифференцировка и раннее метастазирование в ЛУ. Прогноз неблагоприятный, однако в связи с внедрением в практику трастузумаба (герцептин) наблюдается увеличение общей выживаемости больных.

Тройной негативный фенотип характеризуется отсутствием экспрессии стероидных гормонов (РЭ и РП) и амплификации гена HER2 и составляет, по данным разных авторов, 11–22 % всех случаев РМЖ. Тройной негативный рак встречается преимущественно у молодых женщин и в период пременопаузы.

Для определения истинно базальноподобного РМЖ недостаточно стандартных маркеров (РЭ, РП, HER2/neu), необходимо использовать дополнительно цитокератины, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и другие рецепторы.

Базальноподобный рак составляет 8–20 % всех случаев РМЖ. Как правило, наблюдаются низкая степень дифференцировки, выражен-

ный клеточный полиморфизм, высокий митотический индекс, выраженный апоптоз, центральные и комедо-некрозы. Выявлена ассоциация базальноподобного рака с наличием мутаций гена *BRCA1*.

По некоторым данным, только 70 % опухолей МЖ с тройным негативным фенотипом являются истинно базальноподобными, в то время как остальные 30 % представляют собой другие, биологически разнородные молекулярные подтипы.

Следует отметить, что пересмотры TNM-классификации проводятся, в частности, Международным справочным центром, работающим под эгидой ВОЗ. Последнее издание классификации ВОЗ по опухолям МЖ под редакцией S. Lakhani, I. Ellis и др. (2012) содержит современные представления о патологических процессах в МЖ, в том числе о молекулярно-биологических маркерах рака данной локализации.

Для выбора тактики хирургического лечения определяющее значение имеет клинико-морфологическая характеристика опухоли, включающая стадию заболевания, вовлеченность регионарных ЛУ, возраст и общее состояние больного с учетом сопутствующих заболеваний. Для удобства при планировании лечения выделяют следующие категории опухолей:

- 1) преинвазивные формы — протоковый рак *in situ* (DCIS) и дольковый рак *in situ* (LCIS) (0-я стадия);
- 2) операбельный локорегионарный инвазивный рак (I стадия, II стадия и некоторые опухоли IIIA стадии);
- 3) первично-неоперабельный местно-распространенный рак (IIIB стадии, IIIC стадии и некоторые опухоли IIIA стадии);
- 4) метастазирующий или рецидивирующий рак (IV стадия).

3.4. Пути метастазирования РМЖ

Метастазирование РМЖ происходит в трех направлениях: по молочным ходам железы; по лимфатическим щелям, капиллярам и сосудам; по кровеносным сосудам.

Различают: регионарные и отдаленные метастазы.

К регионарным (лимфогенное в лимфоузлы) относятся метастазы в подмышечные, подлопаточные, подключичные, парастернальные ЛУ.

К отдаленным (лимфогематогенное) относятся: метастазы в контралатеральные подмышечные лимфоузлы, контралатераль-

ные подключичные лимфоузлы, мягкие ткани, кожу, печень, легкие, кости; тела позвонков, тазовые, бедренные и другие кости; плевру, яичники, головной мозг и другие органы. Отдаленные метастазы при РМЖ весьма разнообразны и могут появляться довольно рано при еще небольшой первичной опухоли.

Пути лимфогенного метастазирования соответствуют путям оттока лимфы. Основным является подмышечный путь, по которому в норме оттекает от МЖ более 90 % лимфы.

Лимфогенное метастазирование рака грудной железы может происходить в разных направлениях (в основном в 7–8 направлениях):

1. Пекторальный путь (60–70 %) — к парамаммарным и подмышечным ЛУ.
2. Подключичный путь (20–30 %) — к подключичным ЛУ.
3. Парастернальный путь (10 %) — к парастермальным узлам.
4. Перекрестный путь (5 %) — в подмышечные ЛУ противоположной стороны и в другую МЖ.
5. Позадигрудинный путь (2 %) — к медиастинальным лимфатическим узлам, минуя парастеральные.
6. Транспекторальный путь (редко) — к центральным (верхним) подмышечным ЛУ.
7. Лимфоотток по лимфатическим путям Герота — к эпигастральным ЛУ и узлам брюшной полости.
8. Внутрикожный путь — по брюшной стенке к паховым ЛУ (редко).

Пути метастазирования во многом зависят от локализации первичного очага в железе. Это связано с особенностями лимфооттока из разных отделов МЖ. При локализации опухоли в наружных квадрантах в первую очередь поражаются подмышечные и подлопаточные ЛУ. При локализации опухоли во внутренних квадрантах железы первые метастазы могут появляться сразу в парастеральных ЛУ. При локализации опухоли в центральных отделах железы метастазы в равной степени могут поражать первоначально все указанные лимфатические барьеры, среди них в том числе могут быть и загрудинные узлы.

Следует подчеркнуть, что лимфоузлы играют роль первичного фильтра на пути клеток, оторвавшихся от первичной опухоли. Так, первый лимфатический метастатический узел Зоргиуса от первичного опухолевого очага появляется по наружному краю большой грудной мышцы. Поражение узлов Зоргиуса и подло-

паточных лимфоузлов из наружных квадрантов МЖ встречаются при РМЖ наиболее часто (60–70 % случаев).

Метастазы рака локализуются в определенных группах лимфоузлов, причем чем ниже дифференцировка злокачественной опухоли, тем больше групп лимфоузлов она поражает. А.А. Лойт, А.В. Гуляев (2005) считают, что лимфогенное русло метастазирования является в высшей степени хаотичным, а направления метастазирования являются множественными. Метастазы могут поражать отдаленный лимфоузел, минуя сторожевой ЛУ.

Увеличение регионарных ЛУ у большинства больных РМЖ появляется сравнительно рано. Поэтому оценка их состояния с определением размеров, количества, локализации, консистенции и подвижности с патоморфологической верификацией является обязательной для уточнения диагноза и выбора тактики лечения.

Гематогенные метастазы РМЖ характеризуются многообразием поражения отдаленных органов и тканей.

Наиболее часто при РМЖ отдаленные метастазы гематогенным путем поражают кости, легкие, печень, кожу. Метастазы рака в легкие бывают в виде одиночных или множественных узлов. В клинической практике метастазы в костях отмечаются у 50–70 % больных (в позвоночнике — 69 %, в кости таза — 41 %, в бедренные кости — 25 %, в кости черепа — 15 %).

Метастатическое поражение костей при РМЖ на аутопсии выявляется в 44–70 % наблюдений; в печени — от 35 до 67 % (Чиссов В.И. и соавт., 2008, 2014; Давыдов М.И. и соавт., 2010).

Отдаленные гематогенные метастазы развиваются как из первичной опухоли, так и из регионарных метастатических ЛУ. Чем больше частота регионарного метастазирования, тем чаще развиваются отдаленные метастазы. Их выявляют в основном в первые 2–3 года после начала лечения (до 60–80 %).

Таким образом, проблемы лимфогенного и гематогенного метастазирования являются ключевой проблемой в онкологии, так как именно характер их поражения определяет прогноз.

Литература

1. Атлас онкологических операций / Под ред. В.И. Чиссова, А.К. Трахтенберга, А.И. Пачеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 122-169.
2. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 371-414.

3. Ермилова В.Д. Морфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных процессов молочной железы // Онкомамология / Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. — М.: МЕДпресс-информ, 2015. — С. 73-95.

4. Ермилова В.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы молочной железы // Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. — М., 1993. — Т. II. — С. 162-192.

5. Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15-20.

6. Ермилова В.Д., Петров С.В., Должиков А.А. и др. Иммуногистохимическая диагностика доброкачественных поражений и рака молочной железы / Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — Казань, 2012. — С. 121-133.

7. Клиническая онкология: учебное пособие / Под ред. П.Г. Брюсова, П.Н. Зубарева. — СПб.: СпецЛит, 2012. — 455 с.

8. Лойт А.А., Гуляев А.В. Теория лимфогенного метастазирования и пролиферации. — СПб.: Элби, 2005. — 88 с.

9. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — С. 648-676.

10. Семиглазов В.В. Карцинома *in situ* молочной железы — морфологические и клинические проблемы // Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. — СПб.: ЦентрТом, 2004. — 754 с.

11. Семиглазов В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.В. Семиглазова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 28-32.

12. Чейнэр Б.Э. Руководство по онкологии / Брюс Э. Чейнэр, Томас Дж. Линч, Дэн Л. Лонго; пер. с англ.; под общ. ред. акад. РАЕН, проф. В.А. Хайленко. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 656 с.

13. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В. и др. Молекулярные типы рака молочной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз лечения // Клини. онкология. — 2012. — Т. 8, № 4. — С. 1-4.

14. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual / F.L. Greene, D.L. Page, I.D. Fleming et al. — New York: Springer-Verlag, 2002. — P. 223-240.

15. AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. / Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. New York. — Springer-Verlag, 2010.

16. Badve S., Dabbs D.J., Schnitt S.J. et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists // Modern Pathol. — 2011. — Vol. 24, № 1. — P. 157-167.

17. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14, № 5. — P. 1368-1376.

18. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer, experience from a large study with long-term follow-up // Histopathology. — 1991. — Vol. 19, № 5. — P. 403-410.

19. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // *Ann. Oncol.* — 2013. — Vol. 24, № 9. — P. 2206-2223.

20. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer // *Ann. Oncol.* — 2011. — Vol. 22, № 8. — P. 1736-1747.

21. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC/World health organization classification of tumours. — Lyon: WHO Press, 2012.

22. Prat A., Parker J.S., Karginova D. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin — low intrinsic subtype of breast cancer // *Breast Cancer Res.* — 2010. — Vol. 12, № 5. — R. 68.

23. Simpson J.F., Fray R., Dressler L.G. et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189 // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, № 10. — P. 2059-2069.

24. Tavassoli F.A., Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 3rd ed. — Lyon France: IARC Press; 2003. — P. 56-59.

25. TNM Атлас: Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных опухолей / К. Виттекинд, Ф.Л. Грин, Р.В.П. Хаттер и др.; под ред. Ш.Х. Ганцева. — 5-е изд. — М.: Мед. агентство, 2007. — 408 с.

26. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. с англ. и науч. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. — М.: Логосфера, 2011. — 304 с. ■