

**ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ОСНОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК НОВООБРАЗОВАНИЯ**

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

**ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ОСНОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК НОВООБРАЗОВАНИЯ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК 618.19-006.6-076-08(075.8)

ББК 55.6я73

Л-54

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 15.02.2023 г., протокол № 2

Авторы: асс. Т. А. Корень; д-р мед. наук, зав. патологоанатомической лабораторией Минского городского клинического онкологического центра М. В. Фридман; канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отделением Минского городского клинического онкологического центра Е. В. Баранов; канд. мед. наук, доц. Е. Г. Мороз

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета З. Н. Брагина; каф. онкологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

Лечение рака молочной железы на основании биологических Л-54 характеристик новообразования : учебно-методическое пособие / Т. А. Корень [и др.]. – Минск : БГМУ, 2023. – 31 с.

ISBN 978-985-21-1276-5.

Изложены вопросы эпидемиологии, этиологии, канцерогенеза, патоморфологической и иммуногистохимической диагностики рака молочной железы и выбор лечебной тактики в зависимости от биологических особенностей новообразования.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного и педиатрического факультетов по дисциплине «Онкология», врачей-интернов и клинических ординаторов.

УДК 618.19-006.6-076-08(075.8)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-21-1276-5

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2023

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 4 ч.

Цель занятия: получение знаний о биологических характеристиках рака молочной железы (РМЖ) и их связи с выбором наиболее эффективных методик лечения.

Задачи занятия:

- закрепить знания в вопросах эпидемиологии, этиологии, канцерогенеза РМЖ;
- ознакомиться с методиками морфологических и иммуногистохимических исследований при этой патологии;
- изучить молекулярно-биологическую классификацию РМЖ;
- усвоить основные принципы лечения РМЖ в зависимости от биологических характеристик опухоли;
- ознакомиться с факторами прогноза при РМЖ.

Требования к исходному уровню знаний:

Для полного усвоения темы студент должен повторить разделы теоретических дисциплин и знать:

- анатомию и физиологию молочной железы;
- этапы канцерогенеза;
- классификацию доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы;
- методы обследования при подозрении на злокачественное новообразование молочной железы;
- виды и методы биопсий при опухолевых заболеваниях;
- основные методы лечения злокачественных новообразований.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Топографическая анатомия молочной железы.
2. Пути кровоснабжения и лимфооттока от молочной железы.
3. Предопухолевые и опухолевые заболевания молочных желез.
4. Методы обследования при подозрении на опухоль молочной железы.
5. Этапы канцерогенеза.
6. Методы морфологического исследования, используемые при опухолевой патологии.
7. Методы лечения злокачественных новообразований.
8. Группы медикаментозных средств, применяемые при лечении злокачественных новообразований.
9. Группы гормональных средств, используемые при лечении опухолевых заболеваний.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Показатели заболеваемости и смертности от РМЖ в Беларуси.

2. Генетические мутации, ассоциированные с развитием РМЖ.
3. Опухоли, сочетающиеся с РМЖ при наличии генетических мутаций.
4. Клинические формы РМЖ, их краткая характеристика.
5. Биологический материал у пациентов с РМЖ, его исследование и получение.
6. Значения символов: ER, PR, HER2/neu, Ki-67.
7. Метод выявления ER, PR, HER2/neu, Ki-67 в опухоли.
8. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ.
9. Факторы, определяющие выбор лечебной тактики при РМЖ.
10. Адьювантная и неоадьювантная терапия.
11. Таргетная терапия.
12. Медикаментозные средства, используемые при наличии ER+ и PR+ в опухоли молочной железы.
13. Медикаментозные средства, используемые при наличии гиперэкспрессии HER2/neu в опухолевой ткани.
14. Прогноз при РМЖ в зависимости от биологических характеристик опухоли.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологических заболеваний у женщин РМЖ занимает первое место. В 2020 г. в мире на эти опухоли пришелся каждый восьмой новый случай рака, при этом заболевание выявили у 2,3 млн. пациентов и 685 тыс. от него скончались. Среди причин смертности от всех форм злокачественных новообразований РМЖ занимает пятое место.

В Беларуси РМЖ также является наиболее частой опухолью у женщин. В 2021 г. он составил 19,7 % заболевших злокачественными новообразованиями и 17 % всех умерших от онкологических заболеваний пациенток, при этом показатель заболеваемости зарегистрирован на уровне 93,3, а смертность — 25 на 100 000 женщин. Число вновь выявленных случаев РМЖ за год составило 4666, а всего на учете в онкологических учреждениях Беларуси на конец 2021 г. состояло 49 743 пациентки, получивших ранее и получающих лечение по поводу данной патологии. К сожалению, почти в трети случаев опухоль выявляется в III и IV стадиях, что оказывает негативное влияние на выживаемость и смертность этих пациенток.

В диагностике опухолей морфологические исследования занимают особое место, позволяя не только определить злокачественный потенциал новообразования, но по их результатам выбрать оптимальную тактику лечения и более точно оценить прогностические критерии.

Данное учебно-методическое пособие рассчитано на ознакомление студентов особенностями патоморфологических исследований при РМЖ, дает представление о выборе лечебной тактики в зависимости от биологических характеристик опухоли, информирует о возможностях и новых перспективах в сфере диагностики, лечения и прогнозирования исхода заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С повышенной частотой развития РМЖ ассоциированы многие факторы:

1. *Возраст и пол:*
 - в 99 % РМЖ возникает у женщин;
 - в 75 % случаев рак развивается у женщин в возрасте старше 50 лет, крайне редко — младше 20 лет.
2. *Репродуктивный анамнез:*
 - отсутствие родов или поздние первые (после 35 лет) роды;
 - длительный менструальный период — раннее (до 13 лет) наступление менархе и поздняя (после 55 лет) менопауза;
 - прием оральных контрацептивов свыше 5–7 лет;
 - прерывание беременности (аборты и выкидыши);
 - гиперпластические и воспалительные заболевания матки и яичников.
3. *Гормонозаместительная терапия:*
 - длительное (более 10 лет) применение в менопаузе эстроген-содержащих препаратов.
4. *Конституция и диета:*
 - ожирение;
 - злоупотребление алкогольными напитками;
 - низкая физическая активность;
 - дефицит в диете овощей и фруктов, избыток красного мяса, транс-жиров и насыщенных жиров.
5. *Опухолевые заболевания в прошлом:*
 - рак молочной железы;
 - рак эндометрия и яичников;
 - рак щитовидной железы.
6. *Эндокринные заболевания и процессы:*
 - нарушение гормональной функции яичников, надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, гипоталамической системы.
7. *Лучевая терапия*, проведенная женщинам в молодом возрасте по поводу опухолей грудной полости (опухоли средостения, злокачественные лимфомы и др.).
8. *Травмы и последствия хирургических вмешательств на молочной железе.*

9. *Проллиферативные формы мастопатии и другие заболевания молочной железы* (склерозирующий аденоз, протоковая папиллома, филлоидная опухоль).

10. *Следующие генетические факторы:*

– наследственная форма РМЖ составляет 5–20 % всех случаев РМЖ и обусловлена мутацией в генах BRCA1 (расположенный в 17 хромосоме) и BRCA2 (расположенный в 13 хромосоме), наследуемых по аутосомно-доминантному типу или возникающих вследствие спорадических мутаций. Ген, ответственный за развитие РМЖ, может передаваться как от матери, так и от отца. При наличии мутации в этом гене у одного из родственников риск наследования РМЖ достигает 50 %. Другие высокопенетрантные гены РМЖ включают TP53, CDH1, PTEN и STK11. Значительное количество генов репарации ДНК, которые могут взаимодействовать с генами BRCA (ATM, PALB2, BRIP1, XRCC2, CHEK2), также участвуют в индукции канцерогенеза, однако для них характерна более низкая пенетрантность;

– семейный РМЖ встречается в 20–25 % случаев и характеризуется накоплением случаев РМЖ и рака яичников в семье при отсутствии мутаций в генах-супрессорах.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Канцерогенез — это многофакторный процесс, определяемый как генетической предрасположенностью, так и факторами окружающей среды. Основные механизмы, которые делают возможным рост и прогрессирование опухоли, включают:

- уклонение от апоптоза;
- безграничную способность к делению;
- усиленный ангиогенез;
- устойчивость к сигналам, тормозящим рост и размножение клеток;
- индукцию собственных сигналов роста;
- приобретение способности к метастазированию;
- нарушение внутриклеточных энергетических потоков;
- нестабильность генома опухолевой клетки;
- новые мутации;
- блокирование иммунного ответа со стороны организма;
- создание опухолевого микроокружения за счет перепрограммирования нормальных клеток стромы.

Имеется два типа молекулярных нарушений, связанных с механизмом развития РМЖ — *мутация генов и нарушение клеточной пролиферации*. Мутации происходят в ключевых генах, ответственных за регуляцию кле-

точного цикла, дифференцировку и гибель клеток (HER2/neu, c-мус, циклин D1, p53), в результате чего они активируются или инактивируются. В основе мутаций лежит нарушение последовательности расположения четырех азотистых соединений в ядре (спирали ДНК) — аденина, гуанина, цитозина, тимина. Генные мутации, не изменяя количество синтезируемого белка, изменяют его пространственное расположение и ферментативную активность, то есть скорость синтеза. Путем клеточной пролиферации осуществляется опухоль-формирующий эффект.

Клетки эпителия молочной железы являются той мишенью, которая с самых ранних этапов онкогенеза подвергается локальному и системному воздействию.

Стволовые клетки формируют 3 клеточные линии:

- альвеолярные клетки, синтезирующие белки молока;
- миоэпителиальные или базальные (наружные) клетки протоков и альвеол;
- клетки люминальной (внутренней) выстилки протоков.

Опухоли молочной железы могут формироваться как из люминального, так и из базального эпителия.

Процесс малигнизации начинается с пролиферации без атипии. Следующими этапами становятся пролиферация с атипией, затем неинвазивный рак (carcinoma in situ), в последующем развивается инвазивная карцинома.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЛЕЧЕБНУЮ ТАКТИКУ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На выбор тактики лечения при РМЖ влияет ряд факторов, основными из которых являются:

- клиническая форма опухоли (узловая, диффузные и рак Педжета);
- размеры опухоли;
- наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- наличие отдаленных метастазов;
- морфологический вариант новообразования;
- степень злокачественности опухоли;
- гормон-рецепторный статус клеточных элементов;
- уровень пролиферативной активности, определяемый по экспрессии белка Ki-67;
- наличие гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) HER2/neu;
- наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.

Рекомендуется определение методом ПЦР в лимфоцитах крови герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и консультация врача-генетика для выбора тактики лечения в следующих случаях:

- женщинам с подтвержденным РМЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие у родственников 1–2-й линии родства РМЖ в возрасте до 50 лет или рака яичников, маточных труб, поджелудочной железы, предстательной железы, РМЖ у мужчин);
- женщинам младше 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;
- пациенткам младше 45 лет;
- при первично-множественном раке (РМЖ и рак яичников, РМЖ и первичный рак маточных труб, РМЖ и первичная перитонеальная карцинома, РМЖ и рак поджелудочной железы, синхронный или метакронный рак контрлатеральной молочной железы);
- при РМЖ у мужчин;
- при наличии герминативных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* у кровных родственников.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одним из факторов, определяющих лечебную тактику при РМЖ, являются клинические формы. Выделяют следующие клинические формы РМЖ: узловую, диффузные (отечно-инфильтративную, рожистоподобную, маститоподобную и панцирную) и рак Педжета.

Основным клиническим проявлением узловой формы РМЖ является наличие очагового образования в ткани железы. При осмотре и пальпации могут быть выявлены следующие симптомы:

- чаще всего плотная консистенция опухоли;
- нечеткие ее контуры;
- обычно безболезненность образования;
- ограничение подвижности опухоли либо полное ее отсутствие;
- при смещении опухоли может проявляться симптом «кожной площадки»;
- наличие симптома умбиликации — втяжения кожи над опухолью (рис. 1);
- изменение окраски кожи над опухолью или ее изъязвление;
- деформация контура молочной железы (рис. 2);
- увеличение либо уменьшение молочной железы в размере (рис. 2);
- втяжение или отклонение соска в сторону (рис. 2, 3);
- выделения крови из соска;
- утолщение складки кожи или ареолы (симптом Краузе);

- отечность ареолы и/или кожи молочной железы («лимонная корочка»);
- плотные лимфатические узлы в подмышечной области на стороне локализации опухоли.



Рис. 1. Симптом умбиликации



Рис. 2. Деформация контура молочной железы, втяжение соска, увеличение молочной железы в размерах при узловой форме рака молочной железы



Рис. 3. Втяжение соска, деформация и уменьшение молочной железы в объеме, внутрикожные диссемины в толще кожи внутренних квадрантов молочной железы

Диффузные формы РМЖ (маститоподобная, рожеподобная, панцирная, инфильтративно-отечная) характеризуются:

- диффузным уплотнением молочной железы, обусловленным опухолевой инфильтрацией и нарушением оттока лимфы;
- увеличением размеров молочной железы;
- гиперемией кожи и локальной гипертермией (рис. 4);
- симптомом «лимонной корки» над всей молочной железой;
- втяжением и фиксацией соска;
- при маститоподобных и рожистоподобных формах возможна общая температурная реакция;
- при панцирной форме рака отмечается тотальное уплотнение ткани железы, включая кожу, фиксация опухоли к передней грудной стенке (рис. 5);
- в большинстве случаев определяются плотные безболезненные подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения.



Рис. 4. Гиперемия кожи над молочной железой, уменьшение молочной железы в размерах при маститоподобной форме рака молочной железы



Рис. 5. Панцирная форма рака молочной железы

Различают *первичные диффузные* формы РМЖ, когда очаговое образование в молочной железе не определяется, и *вторичные* — с наличием опухоли, при которых отек и инфильтрация ткани железы и кожи обусловлены блоком отводящей лимфатической системы за счет массивного поражения регионарных лимфатических коллекторов.

Рак Педжета вначале проявляется мацерацией либо корочками в области соска, покраснением и утолщением его, затем сосок уплощается, может возникнуть изъязвление, которое, несмотря на консервативное лечение, по-

стоянно рецидивирует, со временем изъязвление переходит на ареолу и за ее пределы (рис. 6). В последующем опухоль распространяется по млечным протокам вглубь молочной железы, сосок западает, в ткани молочной железы формируется узловое образование.



Рис. 6. Рак Педжета с поражением соска и ареолы

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ cTNM

Выделяют следующую клиническую классификацию РМЖ cTNM (с сокращениями):

T — первичная опухоль.

Tx — первичная опухоль недоступна оценке.

T0 — нет признаков первичной опухоли.

Tis — рак in situ:

Tis (DCIS) — протоковая карцинома in situ.

Tis (LCIS) — дольковая карцинома in situ.

Tis (Paget) — болезнь Педжета соска, не связанная с инвазивной карциномой, и/или карциномой in situ (DCIS и/или LCIS) в подлежащей паренхиме молочной железы.

T1 — опухоль не более 2 см в наибольшем измерении.

T1mi — микроинвазия (не более 0,1 см в наибольшем измерении).

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

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

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

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

T3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

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

T4a — распространение на грудную стенку за исключением инвазии в грудную мышцу.

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

T4c — признаки T4a и T4b вместе.

T4d — воспалительная форма карциномы.

N — регионарные лимфатические узлы.

Nx — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

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

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

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

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

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

N3a — метастазы в подключичных лимфатических узлах (узле).

N3b — метастазы во внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах.

N3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле).

M — отдаленные метастазы.

M0 — отдаленные метастазы не определяются.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

По результатам морфологического исследования устанавливается **патогистологическая классификация pTNM**.

В зависимости от степени злокачественности опухоли приводится **G** — гистопатологическая дифференцировка:

G1 — опухоль высокой степени дифференцировки.

G2 — опухоль средней степени дифференцировки.

G3 — опухоль низкой степень дифференцировки.

Группировка по стадиям РМЖ представлена в табл. 1.

Таблица 1

Группировка по стадиям

Стадии	Первичная опухоль	Регионарные лимфатические узлы	Отдаленные метастазы
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1*	N0	M0
Стадия IB	T0, T1*	N1mi	M0
Стадия IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

* T1 включает T1mi.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Патоморфологическая диагностика должна быть проведена до начала всех видов лечения, причем наиболее информативный материал получают с помощью прицельной трепан-биопсия новообразования молочной железы и/или регионарных лимфатических узлов при их поражении, желательна под навигационным ультразвуковым или рентгенографическим (с помощью маммографа) контролем. *Трепан-биопсия* выполняется с использованием автоматической или полуавтоматической системы с диаметром иглы 14–18 G либо вакуум-ассистированной системы с диаметром иглы 8–12 G. Должно быть получено не менее трех столбиков ткани.

При невозможности выполнения трепан-биопсии рекомендуется добиваться подтверждения диагноза на основании материала, полученного путем *тонкоигольной аспирационной биопсии (пункции)* опухоли под навигационным контролем с цитологическим исследованием.

При отсутствии верификации диагноза этими методами производится *диагностическая секторальная резекция* молочной железы либо *эксцизион-*

ная биопсия пораженного лимфатического узла с морфологическим исследованием.

При подозрении на метастатическое поражение органов и тканей (печень, мягкие ткани, легкие, кости, плевра, мягкие ткани и др.) рекомендуется выполнить биопсию этих очагов под контролем УЗИ или КТ.

При исследовании биопсийного материала в заключении должны быть указаны:

- гистологический вариант опухоли;
- степень ее дифференцировки;
- наличие рецепторов эстрогенов (ER) в процентах (рис. 7);
- наличие рецепторов прогестерона (PR) в процентах;
- результат определения 2-го рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2);
- результат определения антигена, выявляемого в делящихся клетках (Ki-67) в процентах.

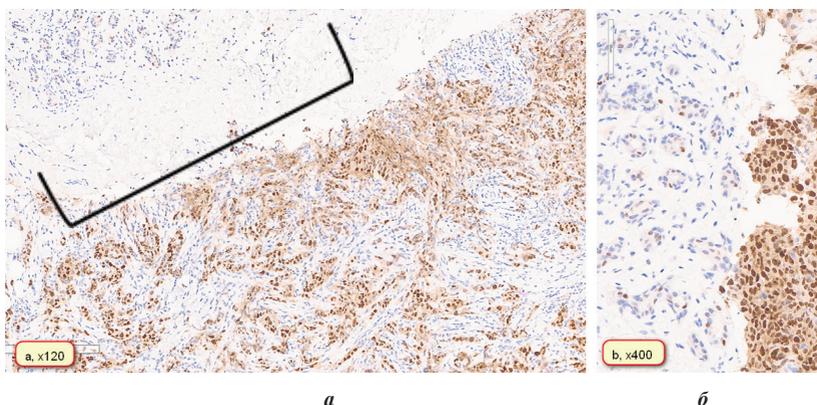


Рис. 7. Инфильтративный рак молочной железы неспецифического типа (протоковый): *a* — диффузное сильное окрашивание ядер опухолевых клеток (ИГХ исследование с антителом к эстрогеновым рецепторам, клон 6F11), неизменная ткань молочной железы используется как внутренний контроль (скобка); *б* — тот же микропрепарат — 100 % ядер опухолевых клеток экспрессируют эстрогеновые рецепторы (справа), в неопухолевой ткани экспрессия не столь распространена и выражена (слева)

После хирургического этапа лечения операционный материал подлежит морфологическому исследованию с применением иммуногистохимических методик для уточнения и сравнения биологических характеристик первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов, патоморфологической стадии, а также после проведения неoadъювантной химиотерапии с целью

определения степени лечебного патоморфоза и биологических характеристик клеток, не ответивших на лечение.

В случае прогрессирования опухолевого процесса после проведенного лечения требуется повторная биопсия вновь появившихся очагов с ИГХ-исследованием, поскольку при этом гистологическая и молекулярно-генетическая структура опухоли может меняться.

В зависимости от способности опухолевых клеток прорастать базальную мембрану протоков выделяют две группы РМЖ: карцинома *in situ* (дольковая или протоковая) и инфильтрирующий рак (с инвазией стромы), который подразделяют на две большие категории: с железисто-подобной дифференцировкой неспецифицированный (протоковый) и специальные формы (дольковый, слизистый, тубулярный, папиллярный, медулярный, рак с метаплазией и др.).

В соответствии с Ноттингемской системой оценки степени злокачественности в модификации Элстона–Эллиса определяется распространенность следующих признаков:

- способность к образованию железистых структур;
- фигуры митоза в поле зрения;
- изменение размеров и формы клеточных ядер.

Каждой характеристике присваивается оценка от 1 (наиболее близкая к норме) до 3. Высокая степень дифференцировки (G1) соответствует сумме баллов от 3 до 5, умеренная (G2) — 6–7 баллов, низкая (G3) — 8–9 баллов.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В клинической практике ключевой проблемой является определение групп пациентов, у которых можно ожидать положительного эффекта от применения тех или иных методов лечения. Использование рутинного микроскопического и дополнительного иммуногистохимического (ИГХ) исследований позволило добиться значительного прогресса в решении этого сложного вопроса.

Разработана молекулярно-биологическая классификация рака молочной железы (табл. 2), которая основана на учете следующих характеристик:

- клетка-предшественница (люминальный или базальный эпителий);
- наличие либо отсутствие в опухоли стероидных рецепторов (ER и PR) и рецепторов HER2/*neu*;
- пролиферативный потенциал (Ki-67);
- наличие или отсутствие экспрессии цитокератина 5/6, присущего мезопителиальным (базальным) клеткам.

Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы (St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2021)

Молекулярно-биологический подтип	Характеристики	Частота встречаемости
Люминальный А	ER положительные PR высокие (> 20 %) HER2/neu отрицательный Ki-67 низкий (\leq 20 %)	35–40 %
Люминальный В HER2 отрицательный	ER положительные HER2/neu отрицательный и наличие одного из следующих факторов: Ki-67 высокий (> 20 %) PR низкие (< 20 %)	18–23 %
Люминальный В HER2 положительный	ER положительные HER2/neu положительный Ki-67 любой PR любые	
HER2 положительный (не люминальный)	HER2/neu положительный ER и PR отрицательные	7–8 %
Тройной негативный	отрицательные ER, PR, HER2/neu	15–20 %

Ген HER2/neu (*human epidermal growth factor receptor 2*), расположенный на длинном плече хромосомы 17 (17q12–q21), кодирует трансмембранный протеин массой 185 кДа с выраженной тирозинкиназной активностью. Белковый продукт гена относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста, вовлеченных в активацию сигнальных путей регуляции нормального роста и развития ткани молочной железы.

Ki-67 — ядерный белок, маркер пролиферативной активности опухоли. Антиген экспрессируется только во время деления клетки (в фазах S, G1, G2 и M клеточного цикла). Определив количество клеток, в которых присутствует этот белок, оценивается процент клеток, находящихся в состоянии активного деления. Опухоли с Ki-67 < 20 % характеризуются как медленно растущие, опухоли со значением этого индекса > 20 % — как быстрорастущие.

HER2 положительный РМЖ делится на люминальный и нелюминальный подтипы с характерным для каждого варианта набором молекулярных изменений: либо мутации в кластере генов, ассоциированных с люминальным подтипом (как правило, *GATA3*, *BCL2* и *ESR1*), либо амплификация генов тирозин-киназных рецепторов (*FGFR4*, *EGFR*, *HER2*).

Тройной негативный РМЖ (ER/PR < 1 %, HER2 отрицательный) имеет шесть **молекулярных подтипов**:

1. Базальный-1 (гены, вовлеченные в регуляцию клеточного цикла, контролирующие ответ на повреждение ДНК — p53/p21-сигнальный каскад, BRCA1, BRCA2, RB1).

2. Базальный-2 (гены, ассоциированные с активацией факторов роста — EGF, MET, IGF1R).

3. Иммуномодуляторный (в патогенезе ведущую роль играют клетки воспаления и продукция ими цитокинов).

4. Мезенхимальный (мутации в генах Wnt, ALK, TGF-beta).

5. Мезенхимальный из стволовых клеток (в нем определяются гены, ассоциированные со стволовыми клетками).

6. Люминальный с андрогеновыми рецепторами (мутации в кластере генов, ассоциированных с люминальным подтипом РМЖ, а также генов, вовлеченных в андрогенный каскад).

ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Интеграция классической морфологии и молекулярной генетики в клиническую практику позволила дополнительно охарактеризовать известные формы РМЖ, определить оптимальную лечебную тактику и оценить прогноз заболевания.

Лечение РМЖ включает местно-регионарные (хирургический и лучевой) компоненты наряду с системными (цитостатической, гормональной и биотерапией) в разном сочетании.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выделяют следующие виды лечения:

1. *Хирургическое лечение.* Органосохраняющие операции с возможными реконструктивно-восстановительными вмешательствами являются предпочтительным методом локального лечения РМЖ при карциномах от 0 до IIIA стадий заболевания при отсутствии относительных и абсолютных противопоказаний к операциям такого объема. Органосохраняющей операцией является радикальная резекция молочной железы (лампэктомиа) с подмышечной лимфодиссекцией.

При наличии противопоказаний к выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств или при отказе пациентки от сохранения

молочной железы выполняется мастэктомия с удалением лимфатических узлов I–II или I–III уровней, которая может сочетаться с одномоментной или отсроченной реконструктивной операцией. Женщинам, относящимся в группу высокого риска по РМЖ (носительницам генных мутаций *BRCA1* и *BRCA2*), предлагается наряду с радикальной мастэктомией выполнение профилактической мастэктомии с маммопластикой на контрлатеральной молочной железе.

При карциномах *in situ* и раке I–IIА стадий возможно воздержаться от лимфодиссекции при отрицательных результатах биопсии «сигнального» лимфатического узла.

2. *Лучевая терапия.* С целью снижения риска локального рецидива после органосохраняющих операций при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов проводится облучение молочной железы и ложа опухоли, после мастэктомии в таких случаях лучевая терапия не показана. При размерах опухоли более 5 см, а также обнаружении метастазов в лимфатических узлах проводится лучевая терапия на грудную стенку и зоны регионарного лимфооттока.

3. *Медикаментозное лечение.* При любом размере первичной опухоли молочной железы возможно наличие циркулирующих в лимфе и крови опухолевых клеток и, как следствие, возникновение метастатического поражения различных органов и тканей. Эти микрометастазы не могут быть выявлены существующими методами диагностики (УЗИ, сцинтиграфия, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ), поэтому для большинства пациентов системное (медикаментозное) лечение является обязательным.

Определение биологических маркеров агрессивности опухоли, рецепторного статуса опухоли и других патоморфологических критериев позволяет планировать дополнительно к местно-регионарным методам лечения адекватное системное воздействие на опухолевый процесс.

Медикаментозное (лекарственное) лечение РМЖ включает химиотерапию, гормонотерапию и биотерапию (таргетную терапию).

Для *химиотерапии* при РМЖ применяют средства из групп таксанов (паклитаксел, доцетаксел), антрациклины (доксорубин, эпирубин), микротубулярные ингибиторы (винбластин, винорельбин, эрибулин), антиметаболиты (флуорацил, метотрексат, капецитабин, гемцитабин) и другие, при этом используются комбинации средств, обладающих разными механизмами воздействия на активно пролиферирующие опухолевые клетки.

Таргетная терапия предусматривает использование медикаментозных средств, ингибирующих в опухолевой ткани конкретные молекулярные мишени: рецепторы к сосудам и ростовым факторам, определяющим адек-

ватное развитие сосудистой системы опухоли, молекулы, отвечающие за апоптоз, цитокины, участвующие в процессах пролиферации, ангиогенеза и метастазирования. Основной принцип таргетной терапии — максимальная индивидуализация терапевтического воздействия на мишень у конкретного пациента, определяемая по результатам иммуногистохимических исследований, а также в ряде случаев генетического типирования на наличие мутаций в генах. При выявлении в опухолевой ткани гиперэкспрессии эпидермального фактора роста HER2/neu в схемы лечения должны быть включены моноклональные антитела к экстрацеллюлярному домену HER2 — трастузумаб, пертузумаб.

Цель гормональной терапии РМЖ — лишение опухолевых клеток, несущих гормональные рецепторы, стимулирующего влияния эстрогенов, что может быть достигнуто несколькими путями: выключением функции яичников в пременопаузе хирургическим или медикаментозным (аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона) путем, а также блокадой рецепторов к эстрогенам и прогестерону антиэстрогенами (тамоксифен и фулвестрант) либо ингибиторами ароматазы и прогестинами.

В целом подходы к назначению медикаментозной терапии при РМЖ следующие:

- гормонотерапия показана при всех *люминальных* типах РМЖ;
- большинству пациентов с *люминальным А* типом РМЖ проведение химиотерапии не требуется, за исключением случаев с большим объемом опухолевого поражения;
 - химиотерапия при *люминальном В HER2 негативном* типе РМЖ используется в зависимости от индивидуального риска прогрессирования, предполагаемого эффекта гормонотерапии и предпочтений пациента;
 - при *люминальном В HER2 позитивном* типе РМЖ лечение включает химиотерапию, гормонотерапию и таргетную анти-HER2 терапию;
 - при *трижды негативном* раке лечение следует начинать с проведения неoadъювантной химиотерапии;
 - адъювантная химиотерапия должна быть начата в сроки от 2 до 6 недель после операции;
 - после завершения адъювантной химиотерапии назначается гормонотерапия. Продолжительность ее составляет от 5 до 10 лет в зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза.

Схема подходов к системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ представлена в табл. 3.

Системная терапия рака молочной железы в зависимости от биологических характеристик опухоли

Молекулярно-биологический подтип	Системная терапия	Примечания
Люминальный А	В большинстве случаев только гормонотерапия	Химиотерапия (схемы AC, CMF) назначается дополнительно к гормонотерапии при наличии одного из факторов: – большая распространенность опухолевого процесса: T \geq 3; – количество пораженных лимфатических узлов \geq 4; – III степень злокачественности; – молодой возраст пациента (< 35 лет); – выраженная лимфоваскулярная инвазия
Люминальный В HER2/neu отрицательный	Гормонотерапия + химиотерапия	Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны
Люминальный В HER2/neu положительный	Химиотерапия + гормонотерапия + анти-HER2/neu терапия	Химиотерапевтические режимы должны включать антрациклины и таксаны
HER2/neu положительный (не люминальный)	Химиотерапия (антрациклины и таксаны) + анти-HER2/neu терапия	Анти-HER2/neu терапия показана при \geq T1b или N +
Тройной негативный	Химиотерапия (антрациклины и таксаны)	Препараты платины могут быть включены в схему химиотерапии у пациентов с мутациями гена BRCA

При первично резектабельном РМЖ в адьювантном и неоадьювантном режимах используются схемы лекарственной терапии, представленные в табл. 4.

Режимы лекарственной терапии РМЖ

HER2 негативный РМЖ	HER2 позитивный РМЖ
AC \rightarrow T (доксорубин, циклофосфамид), с последующей монотерапией паклитакселом или доцетакселом DC (доцетаксел, циклофосфамид) CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил)	TCH (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) TCHP (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб) Паклитаксел, трастузумаб AC \rightarrow T + H (AC \rightarrow T с добавлением трастузумаба к паклитакселу или доцетакселу)

Адьювантная химиотерапия и/или гормонотерапия проводятся после радикального хирургического лечения. Целью ее является снижение риска прогрессирования опухолевого процесса.

Неoadьювантная химиотерапия и/или гормонотерапия проводятся до операции.

Целью проведения неoadьювантной терапии является:

- уменьшение размеров опухоли, что способствует созданию лучших условий для радикальной операции и увеличивает вероятность выполнения органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций на молочной железе;

- возможность коррекции медикаментозной терапии в зависимости от ответа на лечение;

- улучшение прогноза и предсказание риска прогрессирования на основании патогистологического ответа на неoadьювантную терапию.

Существует два варианта патоморфологического ответа опухоли на лечение в неoadьювантном режиме:

1. *Завершенный терапевтический патоморфоз* (pCR — pathological complete response) диагностируется, когда нет признаков остаточного рака в удаленной ткани молочной железы и лимфатических узлах, либо при отсутствии остаточного инвазивного рака в удаленной ткани молочной железы и лимфатических узлах, но фокусы неинвазивного рака могут присутствовать.

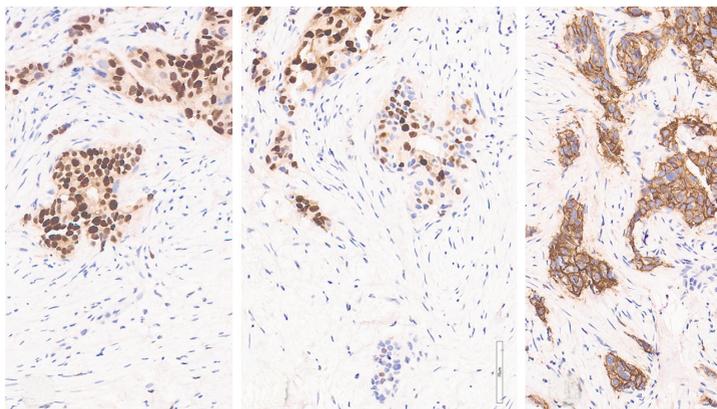
2. *Незавершенный патоморфоз* (рис. 8, 9) может быть трех степеней:

- 1) минимальная остаточная опухоль: рассеянные или расположенные группами опухолевые клетки, составляющие < 10 % величины исходного ложа РМЖ с остаточной инвазивной опухолью;

- 2) умеренная остаточная опухоль: 10–50 % исходного ложа РМЖ с остаточной инвазивной опухолью;

- 3) обширная остаточная опухоль: > 50 % исходного ложа РМЖ с остаточной инвазивной опухолью. К ней относятся также пациенты с уменьшением размера опухоли менее 50 % в период проведения неoadьювантной терапии.

Неoadьювантная терапия позволяет добиться завершенного терапевтического патоморфоза примерно у трети пациентов, что ассоциируется с лучшей долгосрочной выживаемостью. Среди пациентов с незавершенным патоморфозом выделяют лиц с высоким риском рецидива заболевания. С этой целью определяется индекс остаточной опухоли (Residual Cancer Burden — RCB). RCB-0 соответствует завершенному терапевтическому патоморфозу (pCR), RCB-I, RCB-II и RCB-III иллюстрируют степень незавершенного патоморфоза. Прогноз при RCB-I существенно не отличается от прогноза при pCR. На противоположном полюсе находятся пациенты с RCB-III, причем наиболее плохой прогноз имеет место при тройном негативном РМЖ.

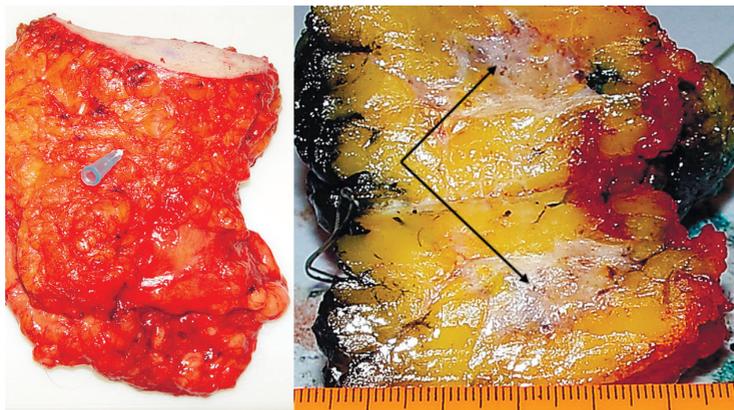


a

б

в

Рис. 8. Инфильтративный рак молочной железы неспецифического типа (протоковый): *a, б* — диффузная выраженная экспрессия соответственно EG и Pg в ядрах опухолевых клеток (*a* — клон 6F11, *б* — клон 16); *в* — мембранозная гиперэкспрессия HER2/neu (клон CB11)



a

б

Рис. 9. Макропрепараты той же пациентки после неoadьювантного лечения: *a* — игла маркирует опухолевое ложе; *б* — после окраски поверхностей сектора молочной железы на разрезе одиночный опухолевый узел (стрелка), по результатам гистологического исследования — незавершенный патоморфоз

Из-за чрезвычайной биологической гетерогенности и нестандартности течения РМЖ требуется проведение дополнительных методов исследования

с целью более полной характеристики опухоли. Было разработано несколько мультигенных тестов, причем в каждый из них включена функция анализа мутаций в генах пролиферации, поскольку именно этот кластер генов оказывает наибольшее влияние на прогноз РМЖ. Например, результат применения системы Oncotype DX® (анализ 21 гена) показал, что оценка показателя рецидива (Recurrence Score) может быть использована для выбора тактики лечения. Так, адъювантная системная химиотерапия может не проводиться пациентам с низким риском рецидива и назначение исключительно эндокринной терапии вполне достаточно для многолетней безрецидивной выживаемости пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При первично нерезектабельном РМЖ (Т любая N3M0) лечение начинают с неоадъювантной химио- или гормонотерапии. При достижении эффекта выполняется оперативное вмешательство с последующим адъювантным лечением, при отсутствии эффекта предлагается альтернативный вариант химиотерапии или лучевой терапии.

Основными целями лечения *метастатического РМЖ* (Т любая N любая M1) являются:

- уменьшение симптомов опухолевого поражения;
- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение ее продолжительности.

Общими принципами лечения метастатического РМЖ являются:

- принятие решения о выборе лечения мультидисциплинарной командой,
- использование персонифицированных подходов;
- необходимость ставить реалистичные цели.

Локальное лечение может быть оправдано у небольшого числа пациентов с осложненным опухолевым процессом — с кровотечением, распадом, инфицированием, при этом выполняется простая мастэктомия.

Лучевая терапия при метастатическом РМЖ применяется в случаях локального поражения костей с анальгезирующей целью и с целью минимизации вероятности патологических переломов, а также при метастазах в головной мозг для минимизации либо предотвращения неврологической симптоматики.

Гормональная терапия является предпочтительным методом лечения у пациентов с положительным эстрогенным статусом, кроме случаев висцерального криза. Висцеральный криз — это тяжелая органная дисфункция вследствие бурного прогрессирования заболевания, например, быстрое повышение уровня билирубина и печеночных ферментов, нарастание дыха-

тельной недостаточности за счет ракового лимфангоита или множественных метастазов в легких, метастатическое поражение костного мозга и др.

Для проведения эндокринной терапии РМЖ используются гормональные средства, приведенные в табл. 5.

Таблица 5

Гормональные средства, используемые при раке молочной железы

Группы гормональных средств	Медикаментозные средства
Антиэстрогены	Тамоксифен (Нолвадекс) Торемифен (Фарестон) Фулвестрант (Фазлодекс)
Суперагонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза	Гозерелин (Золадекс) Лейпрорелин Трипторелин
Ингибиторы/инактиваторы ароматазы: нестероидные	Анастрозол Летрозол
стероидные	Экземестан (Аромазин)
Прогестагены	Медроксипрогестерон (Провера) Мегестрол (Мегейс)
Эстрогены	Эстрадиол

Эти препараты имеют различный механизм действия: антиэстрогены связываются с рецепторами на поверхности клеток мишеней, блокируя/ингибируя их пролиферацию; ингибиторы ароматазы блокируют специфичный фермент, с помощью которого андростендион и тестостерон в тканях превращаются в эстрон и эстрадиол, таким образом снижая уровень концентрации циркулирующего эстрадиола. Исходя из механизма их действия, ингибиторы ароматазы могут быть использованы только у пациенток в постменопаузе (в физиологической менопаузе или после хирургической либо медикаментозной супрессии функции яичников). У пациенток с сохраненной функцией яичников единственным препаратом для проведения эндокринной терапии остается тамоксифен. В третьей линии гормонотерапии могут использоваться прогестины, эстрогены в низких дозах.

У пациенток с негативным эстрогенным статусом или в случае развития резистентности к эндокринной терапии предпочтительным является последовательная монокимioterapia (кроме случаев бурного прогрессирования, при наличии угрожающих жизни висцеральных метастазов или необходимости быстрого купирования проявлений опухоли). Терапия ингибиторами ароматазы и фулвестрантом может быть дополнена таргетной терапией ингибиторами циклинзависимых киназ (CDK4/6) (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) либо mTOR ингибиторами (эверолимус), что позволяет зна-

чительно улучшить результаты лечения путем увеличения медианы общей выживаемость до 50 месяцев и более.

Биотерапия (таргетная терапия). При HER2 позитивных опухолях обязательным является использование таргетной терапии в первой линии лечения метастатического РМЖ, при этом совместно с цитостатиками или эндокринной терапией применяются моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора (EGFR) HER2/neu — трастузумаб либо комбинация трастузумаб+пертузумаб. При прогрессировании заболевания после проведения первой линии лечения необходимо проведение второй линии таргетной анти-HER2 терапии: трастузумаб-эмантанзим, лапатиниб.

Химиотерапия. При нерезектабельном опухолевом процессе и первично диссеминированном РМЖ применяют противоопухолевые средства групп согласно табл. 6.

Таблица 6

Группы противоопухолевых средств, используемых при раке молочной железы

Группы средств	Название
Таксаны	Паклитаксел Доцетаксел Nab-Паклитаксел (Абраксан)
Антрациклины	Доксорубин Эпирубицин
Микротубулярные ингибиторы	Винорельбин
Антиметаболиты	Капецитабин Гемцитабин
Соединения платины	Карбоплатин Цисплатин
Анти-HER2 терапия	Трастузумаб Пертузумаб Трастузумаб-Эмантанзин Лапатиниб
<i>PARP</i> ингибиторы (при мутации гена <i>BRCA</i>)	Олапариб Талазопариб

ОЦЕНКА ПРОГНОЗА НА ОСНОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛИ

Среди факторов, определяющих прогноз при РМЖ, наряду со стадией заболевания, формой опухолевого роста, возрастом пациентки и ее эндокринным статусом и другими, чрезвычайно важную роль играют морфологические и биологические характеристики опухоли.

Так, люминальный РМЖ наиболее гетерогенен с точки зрения экспрессии генов, изменений числа их копий и исходов заболевания. Например, па-

циенты с люминальным А типом новообразования имеют лучший прогноз, поскольку активность основных опухолевых супрессоров *RB1* и *TP53*, как правило, не нарушена. Для более агрессивного люминального В подтипа характерны инактивация опухолевого супрессора *TP53*, амплификация онкогена *MYC* и гиперэкспрессия белка *Cyclin D1*, именно эти биологические особенности опухоли несут ответственность за ухудшение прогноза при этой форме РМЖ.

Экспрессия ER может быть оценена с точки зрения прогноза — пациенты с высокой экспрессией ER обычно имеют значительно лучшие клинические исходы.

Более выраженная экспрессия PR положительно связана с общей выживаемостью, продолжительным временем до рецидива и/или прогрессирования. Пониженный уровень PR ассоциируется с более агрессивным течением заболевания, а также с повышенным риском рецидива и, соответственно, худшим прогнозом.

HER2 позитивный статус рассматривается как индикатор агрессивного поведения РМЖ и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (снижением показателей выживаемости). Также гиперэкспрессия белка HER2 служит предиктором неполного ответа опухоли на стандартную химиотерапию. Соответственно, у таких пациентов можно ожидать быстрое прогрессирование заболевания, раннее развитие метастазов, в том числе поражение головного мозга. Однако использование таргетной терапии сравняло выживаемость в группах пациентов с люминальным А и HER2 положительным РМЖ. При ответе на терапию трастузумабом и его аналогами показатели выживаемости пациенток с HER2 положительным РМЖ выше, чем у пациенток с люминальным В HER2/неу отрицательным типом опухоли.

Прогностическое значение уровня экспрессии Ki-67, как маркера ответа на медикаментозную терапию, определяется следующими положениями:

1. РМЖ с низкой пролиферативной активностью (< 15 %) не реагирует на химиотерапию, но в любом случае такие пациенты имеют хороший прогноз.

2. При опухолях с высоким индексом пролиферации, которые чувствительны к терапии, высокий Ki-67 связан с повышенным шансом достижения завершённого терапевтического патоморфоза и лучшей выживаемостью.

3. При опухолях с высоким уровнем пролиферации, но устойчивых к химиотерапии или гормональной терапии, высокие показатели индекса Ki-67 связаны с уменьшением выживаемости и плохим исходом.

Ответ опухоли на неоадьювантное лечение также является одним из прогностических факторов. При завершённом терапевтическом патоморфозе в опухоли вероятность рецидива заболевания невысока и выживаемость у этих пациентов значительно выше, чем при наличии опухолей, не ответивших на лечение, и при II–III степени индекса остаточной опухоли.

Прогноз у носителей мутации *BRCA2* более благоприятный, чем у носителей мутаций *BRCA1* и при спорадическом РМЖ.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ С ПРИМЕРАМИ ОТВЕТОВ

1. У женщины 50 лет РМЖ T2N0M0, IA стадия, люминальный A молекулярно-биологический подтип опухоли. После выполнения радикальной мастэктомии какой вид адьювантного лечения показан пациентке, препаратами какой группы?

Ответ: Люминальный A подтип опухоли характеризуется наличием ER- и PR-рецепторов в опухоли, поэтому адьювантное лечение должно проводиться в виде гормонотерапии антиэстрогенами (тамоксифен).

2. При первично нерезектабельном РМЖ IIIС стадии какие возможны варианты первого этапа лечения, исходя из ИГХ-исследования?

Ответ: Первым этапом лечения является системная терапия. При отсутствии ER- и PR-рецепторов в опухоли проводится только полихимиотерапия, при наличии ER- и PR-рецепторов в опухоли — гормонотерапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы. При HER2/neu положительным РМЖ в схемы лечения включается таргетный препарат трастузумаб.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. У пациентки 60 лет РМЖ T2N0M0, IA стадии, тройной негативный молекулярно-биологический подтип опухоли. После выполнения радикальной мастэктомии какое лечение показано?

2. При IIIA стадии РМЖ люминальном B HER2/neu положительном подтипе опухоли после выполнения радикальной мастэктомии какой вид системного лечения должен быть назначен?

3. При РМЖ T2N1M0 у пациентки 45 лет какие варианты и последовательность методов лечения возможны?

4. При РМЖ T3N0M0 у пациентки 72 лет какие варианты лечения могут быть использованы и что определяет выбор лечебной тактики?

5. У женщины 56 лет РМЖ T3N1M0, IIIA стадия, люминальный B HER2/neu негативный молекулярно-биологический подтип опухоли. После выполнения радикальной мастэктомии какой вид адьювантного лечения показан пациентке?

6. У пациентки 65 лет отечно-инфильтративная форма РМЖ T4N2M0, IIIВ стадия, ER- и PR-рецепторы в опухоли отрицательные, гиперэкспрессия HER2/neu. Какое лечение должно быть назначено?

7. Пациентке 5 лет назад проведено комплексное лечение по поводу РМЖ Т3N1M0, IIIA стадии. В настоящее время выявлено прогрессирование опухоли с множественным поражением костей скелета. По данным морфологического исследования ER- и PR-рецепторы в опухоли положительные, гиперэкспрессия HER2/neu. Какие варианты лечения могут быть назначены?

8. У пациентки 47 лет, страдающей РМЖ Т3N2M1, VI стадии с метастазами в легких, тройной негативный молекулярно-биологический подтип опухоли. Какие варианты лечения можно предложить пациентке?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Онкология* : учеб. пособие : в 2 ч. / О. Г. Суконко [и др.] ; под ред. А. В. Прохорова. Минск : Новое знание, 2016 Ч. 1 : Общая онкология. 430 с. : ил.
2. *Онкология* : учеб. пособие : в 2 ч. / А. В. Прохоров [и др.] ; под ред. А. В. Прохорова. Минск : Новое знание, 2019 Ч. 2. Частная онкология. 480 с. : ил.

Дополнительная

3. *Руководство по онкологии* : в 2 т. / в 2 кн. / под общ. ред. О. Г. Суконко. Минск : Беларус. энцыклап. імя Броўкі, 2016. Т. 2. Кн. 2. 440 с. : ил.
4. *Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2012–2021 гг.* / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. С. Л. Полякова. Минск: Национальная библиотека Беларуси, 2022. 296 с.
5. *Злокачественные опухоли* [спецвыпуск журнала] : практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под ред. В. М. Моисеенко. Москва : Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2021. 640 с.
6. *Ellis, I. O.* Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer / I. O. Ellis, P. Carder, S. Hales // Royal College of Pathologists. 2016. Web: www.rcpath.org.

Нормативные правовые акты

7. *Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол* / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Минск : Профессиональные издания, 2019. 616 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение	4
Этиология рака молочной железы	5
Канцерогенез	6
Факторы, определяющие лечебную тактику при раке молочной железы	7
Клинические формы рака молочной железы	8
Клиническая классификация рака молочной железы cTNM	11
Морфологическая диагностика	13
Молекулярно-биологическая классификация рака молочной железы	15
Выбор лечебной тактики на основании молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы	17
Лечение первично резектабельного рака молочной железы	17
Лечение первично нерезектабельного и метастатического рака молочной железы	23
Оценка прогноза на основании биологических характеристик опухоли	25
Самоконтроль усвоения темы	27
Ситуационные задачи с примерами ответов	27
Ситуационные задачи	27
Список использованной литературы	29

Учебное издание

Корень Тамара Алексеевна
Фридман Михаил Валерьевич
Баранов Евгений Валериевич
Мороз Елена Геннадьевна

**ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ОСНОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК НОВООБРАЗОВАНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров
Редактор А. М. Мурашко
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 21.04.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «IQ Ultra».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,32. Тираж 30 экз. Заказ 206.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1276-5



9 789852 112765