

**МИНЕСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

АКРАМОВ АХТАМ РАБИМОВИЧ

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Прогностические значения клинических, морфологических и
молекулярно - генетических факторов
(Монография)**

САМАРКАНД - 2024 г.

УДК 616-08.039.73.615.28

Акрамов А.Р.

Злокачественное новообразование грудной железы. Прогностические значения клинических, морфологических и молекулярно - генетических факторов. Текс: Монография / Акрамов А.Р. Самарканд: 2024г.

В монографии обобщены, с современных позиций, значение клинических, молекулярно - генетических и морфологических факторов для прогнозирования рака грудной железы. Положены собственные данные больных раком грудной железы, которым проведена такие исследование как: клинические, лабораторные, патоморфологические, G градация - степень дифференцировки новообразования, лекарственный патоморфоз опухолевых клеток, иммуногистохимические и определена молекулярно-биологический подтипы рака грудной железы.

Монография расширяют теоретические и практические представления о значении прогностических факторов и позволяют в полной мере оценить клиническую ситуацию, выработать тактику лечения и прогнозировать течение рака грудной железы.

Монография предназначена для врачей онкологов, врачей общей практики, магистров и клинических ординаторов онкологического профиля.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Гофур-Охунов М.А.

Заведующий кафедры онкологии
Центра развития профессиональной
квалификации Медицинских работников
доктор медицинских наук, профессор

Рахимов Н.М.

Профессор кафедры онкологии
СамГосМУ доктор медицинских наук

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
ГЛАВА I .	
1.1 Анатомия и физиология грудной железы.....	9
1.2 Исторические данные, эпидемиология рака грудной железы.....	14
1.3 Этиология, факторы риска рака грудной железы	17
1.4 Патогенез и патогенетические формы рака грудной железы	20
1.5 Морфологические варианты рака грудной железы.....	26
1.6 Классификация рака грудной железы.....	27
1.7 Клиника и клинические проявления рака грудной железы.....	30
1.8 Методы диагностики рака грудной железы.....	40
1.9 Дифференциальная диагностика	50
1.10 Методы лечения рака грудной железы.....	54
1.11 Профилактика рака грудной железы.....	64
1.12 Прогноз рака грудной железы.....	68
1.13 Диспансеризация и реабилитация больных раком грудной железы.....	71
ГЛАВА II	
2.1 Клинические факторы прогноза рака грудной железы.....	74
2.2 Заболевание с провоцирующими факторами рака грудной железы.....	80
ГЛАВА III	
3.0 Морфологические факторы прогноза и лечебный патоморфоз как критерий прогноза рака грудной железы.....	82
3.1 Морфологические факторы прогноза рака грудной железы.....	82
3.2 Лечебный патоморфоз как критерий прогноза рака грудной железы.....	84
ГЛАВА IV	
4.1 Молекулярно - генетические факторы прогноза рака грудной железы.....	93

4.2	Значение гормональных рецепторов при раке грудной железы....	104
4.3	История молекулярно - биологической классификации рака грудной железы.....	111
4.4	BRCA1 и BRCA2 гены.....	117
ГЛАВА V. Собственные результаты		
5.1	Общая характеристика обследованных больных и методы исследования.....	124
5.2	Обсуждение полученных данных.....	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		156

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- табл. – таблица
- G градация – степень дифференцировки новообразования
- M – наличие метастазов
- РМЖ – рак грудной железе
- РМЭ – Радикальная мастэктомия
- ПХТ - полихимиотерапия
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ИГХ -иммуногистохимия
- ИПР - инфильтративный протоковый рак
- ИДР - инфильтративный дольковый рак
- РЭ - рецепторы эстрогенов
- ФР – факторы роста
- РП - рецепторы прогестерона
- КЦ – клеточный цикл
- Ki-67 - маркёр клеточной пролиферации
- p53- mut — мутантная форма p53
- G0/1 фаза- фаза покоя клеточного цикла
- G2+M фаза - премитотическая и митотическая фазы клеточного цикла
- S фаза - синтетическая фаза клеточного цикла
- HER2/new - рецептор эпидермального фактора роста второго типа
- EGFR - рецепторы эпидермального фактора роста
- VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста
- BRCA1 – ген рака грудной железы - 1
- BRCA2 – ген рака грудной железы -2

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одним из наиболее частых онкологических заболеваний у женщин является злокачественное новообразование грудной железы (РМЖ). В мире заболеваемость от этой патологии продолжают расти. Практически во всех развитых странах распространенность патологии высока.

Критерии, используемые для прогнозирования течения заболевания, представляют собой клинико-морфологические показатели. К ним относят: возраст, стадии распространения новообразования, менструальный статус, размер первичной новообразования, количество метастатических пораженных регионарных лимфатических узлов, морфологические варианты новообразования и степень их злокачественности (G- градации).

Настоящее время сообщается более чем о 100 факторах прогноза, дающих представление о биологическом поведении новообразования. Для предсказания клинического течения, ответа на лечение и исхода рака грудной железы большое значение придается маркерам, определяемыми молекулярно – биологическими и иммуногистохимическими методами.

Прогностические маркеры направлены на выявление групп больных раком грудной железы с разным прогнозом течения болезни. Маркеры также имеют значение для определения групп пациентов с наилучшим ответом на лечение и наименьшими побочными эффектами от приема препаратов.

Настоящее время более практичными маркерами при раке грудной железы являются эстроген / прогестеронов рецептор и HER-2-рецептор. Оба маркера несут прогностическую информацию, а также являются мишенями для таргетной терапии.

Точность прогноза позволяет выделить категорию больных, нуждающихся в адьювантной терапии для предотвращения дальнейшего роста новообразования и отдаленного метастазирования.

В настоящее время с целью планирования адекватной тактики ведения и лечения больных с этой патологией активно ведется поиск новых подходов к оптимизации прогнозирования течения рака грудной железы.

Данная монография посвящена значению клинических, лабораторных, молекулярно - генетических и патоморфологических факторов для прогнозирования рака грудной железы. Даны обзорного характера современное состояние значение выше указанных факторов прогноза, а также полученные собственные результаты выполненной работы в Самаркандском Филиале Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии Республики Узбекистан 2016 - 2020 годы.

Первой главе данной монографии дана обзорного характера современное состояние анатомии и физиологии грудной железы, исторические данные, эпидемиология, факторы риска, клинические проявления, современные методы диагностики, лечения и прогноз рака грудной железы.

Вторая глава посвящена значению для прогноза возраста, гормонального статуса больной, размер первичной новообразования, клинические симптомы, клинические стадии распространения, патогенетические и клинические формы рака грудной железы, локализация новообразования. Значение скрининга для раннего выявления рака грудной железы. Значению для прогноза рака грудной железой метастатических пораженных регионарных лимфатических узлов и отдаленных гематогенных метастазов. Методам профилактики рака грудной железы.

В третьей главе значение морфологических: гистологических вариантов рака грудной железы, G-градацию - степени дифференцировки раковых клеток. Обзор по лечебному патоморфозу и значение оценки степени патоморфоза после лекарственного лечения для прогноза рака грудной железы.

В четвертой главе представлены обзорные данные по основным биологическим маркерам, отражающие биологические свойства рака грудной железы (РМЖ). Рецепторам эстрогенов (ER); рецепторов эпидермального фактора роста второго типа (HER2/new); цитокератины (CK5/6, CK14, CK17); ядерный белок, рецепторы прогестерона (PR);

рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR); сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF); гены предрасположенности к РМЖ – BRCA1 и BRCA2, отражающий уровень пролиферативной активности (Ki-67).

Пятая глава посвящается собственным данным общей характеристики обследованных нами больных, использование методы исследования, результатам полученных данных и их обсуждении.

Последняя глава в заключение даются научно - практические значение данной работы и рекомендации практическим врачам.

ГЛАВА I.

1.1 Анатомия и физиология грудной железы

Молочные железы – это железистые гормонозависимые органы, которые развиваются и начинают функционировать под влиянием целого комплекса гормонов: рилизинг факторов гипоталамуса, хорионического гонадотропина, пролактина, гонадотропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), тиреотропного гормона, кортикостероидов, инсулина, прогестерона, андрогенов, эстрогенов.

Молочная железа расположена на от 3 до 7 ребра попередней поверхности грудной клетки. Это сложная трубчато-альвеолярная железа (производное от эпидермиса, ее относят к железам кожи). Развитие железы и ее функциональная активность зависят от гормонов половой сферы. Во время полового созревания формируются выводные протоки, а секреторные отделы - во время беременности. Паренхима железы состоит из 15-20 отдельных сложных трубчато-альвеолярных желез (доли, или сегменты), открывающиеся выводным протоком на вершине соска. Доли (сегменты) представлены 20-40 дольками, состоящими из 10-100 альвеол каждая. Рис.1,2

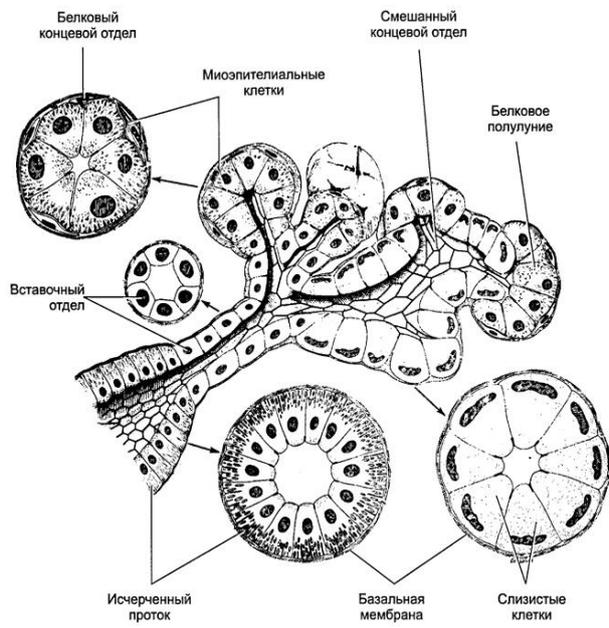
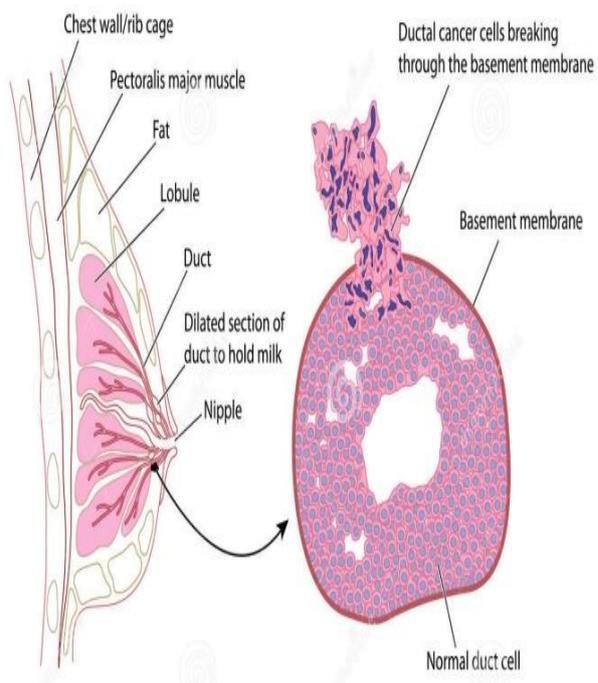
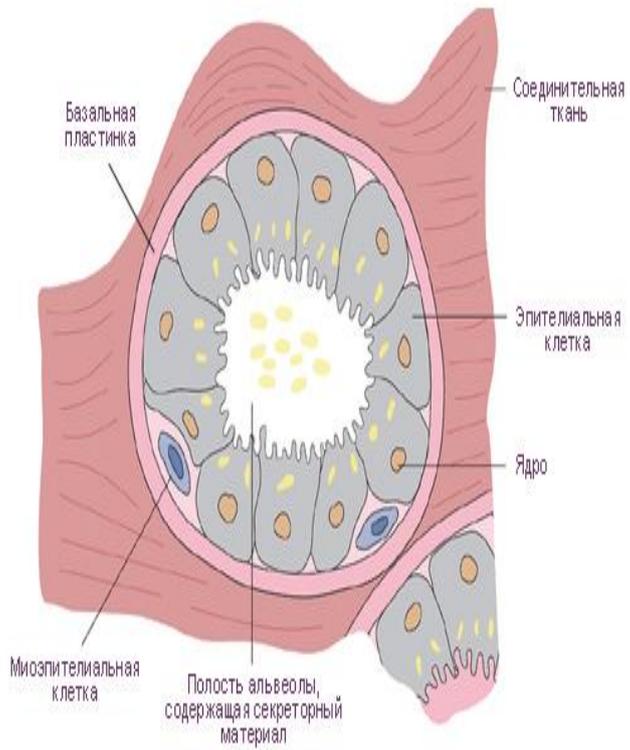


Рисунок 1; 2



Download from
 Dreamstime.com
This watermark-free image is for preview purposes only.

24498084
 Legger | Dreamstime.com

Рисунок 3;4

Стволовые клетки в грудной железе под влиянием гормонов способны к самообновлению и дифференцироваться во время беременности, стромально-эпителиальных взаимодействий могут активно размножаться, в период лактации, или подвергаться апоптозу при инволюции молочных желез.

В грудной железе при гормональном воздействии стволовые клетки дифференцируются в базальные или миоэпителиальные (наружные) клетки протоков и альвеол, или люминальные (внутренние) клетки протоков и альвеол см. Рисунок 3.4.

В норме поддерживается баланс люминальных (от англ. "lumen" - просвет протока) и базальных клеток в грудной железе.

В фертильном (детородном) возрасте молочные железы вне периода беременности и лактации претерпевают под влиянием женских половых гормонов - эстрогенов (первая фаза месячного цикла) и прогестерона (вторая фаза месячного цикла) циклические изменения в связи в периоде менструального цикла. Под влиянием прогестерона во втором периоде месячного цикла происходит прирост размеров молочных желез и нагрубание железистой ткани, что следует учитывать при проведении инструментальных методов обследования (маммографии, ультразвукового исследования). Под влиянием гормона пролактина, который вырабатывается гипофизом в период беременности и лактации происходит секреция молока и молозива.

Под влиянием возрастающего количества плацентарных эстрогенов, прогестерона и пролактина во время беременности интенсивный рост и развитие желез проходит. После родов, мощным стимулятором секреции пролактина и окситоцина является акт сосания во время кормления ребёнка. Инволютивные процессы происходят после прекращения лактации в грудной железе.

На ткани грудной железы могут опосредованно действовать тиреоидные, глюкокортикоидные гормоны, инсулин.

Таким образом, молочная железа состоит из железистой, жировой, соединительной (фиброзной) ткани и соотношение которых зависит от

возраста, патологических процессов и индивидуальных особенностей. Масса соединительной (фиброзной) ткани зависит от возраста и наличия патологических процессов. В возрасте от 15 до 35-40 лет в железах достаточно хорошо развита фиброзная ткань, а в последующем происходит её инволюция и замещение жировой тканью. См. рис. 5;6

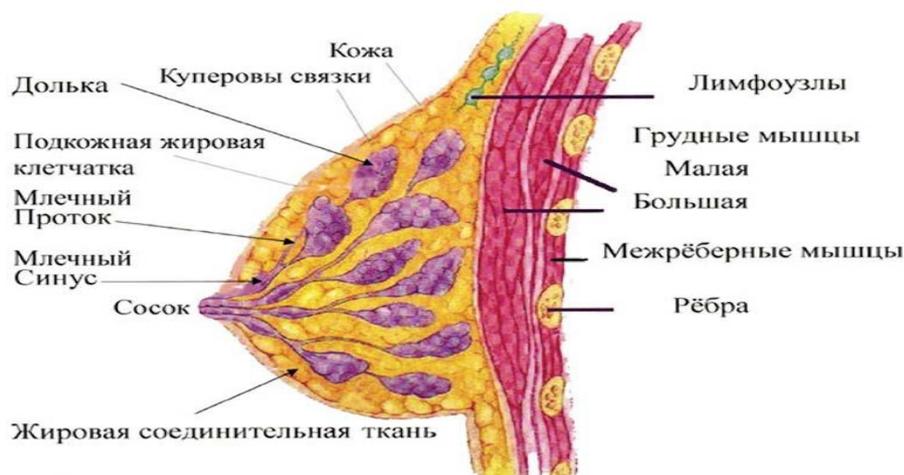


Рисунок 5

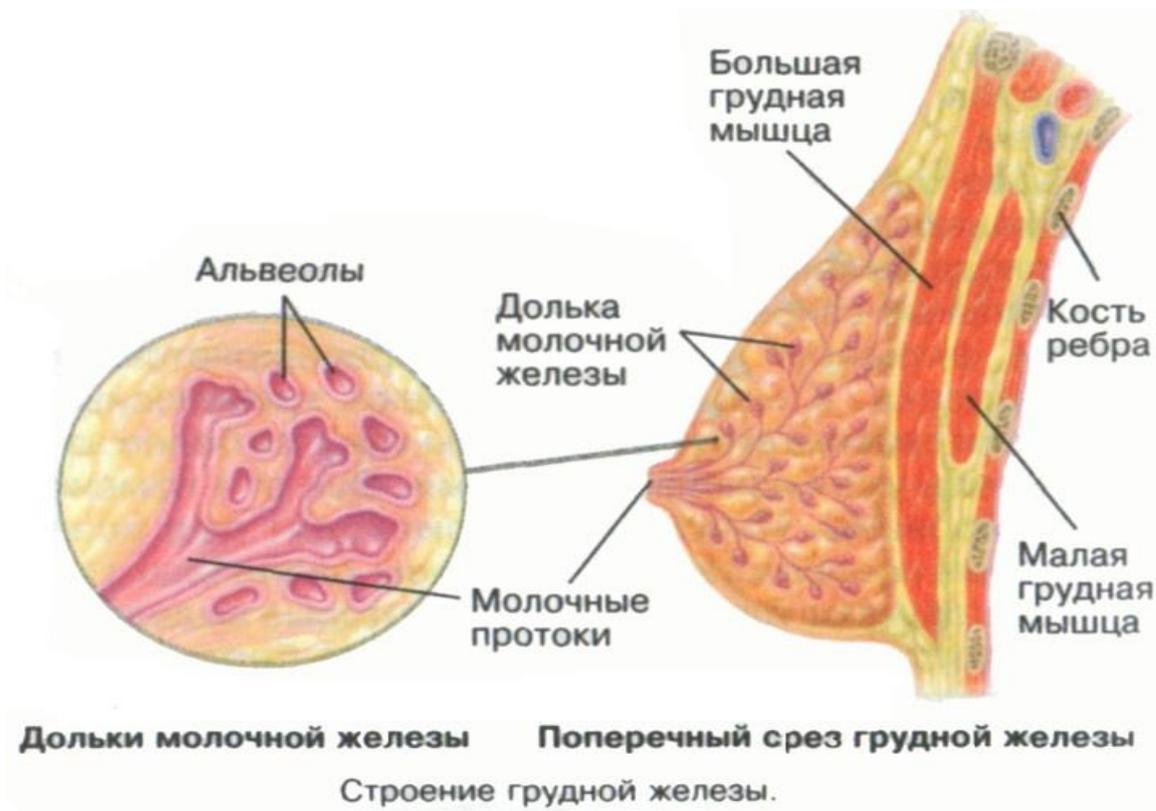


Рисунок 6

В анатомическом плане женские молочные железы разделяют на 5 отделов: верхнее наружный квадрант, нижнее наружный квадрант, центральную или ареолярную (околососковую) зоны грудной железы, верхнее внутренний квадрант, нижнее внутренний квадрант и сосок. См.рис 7.

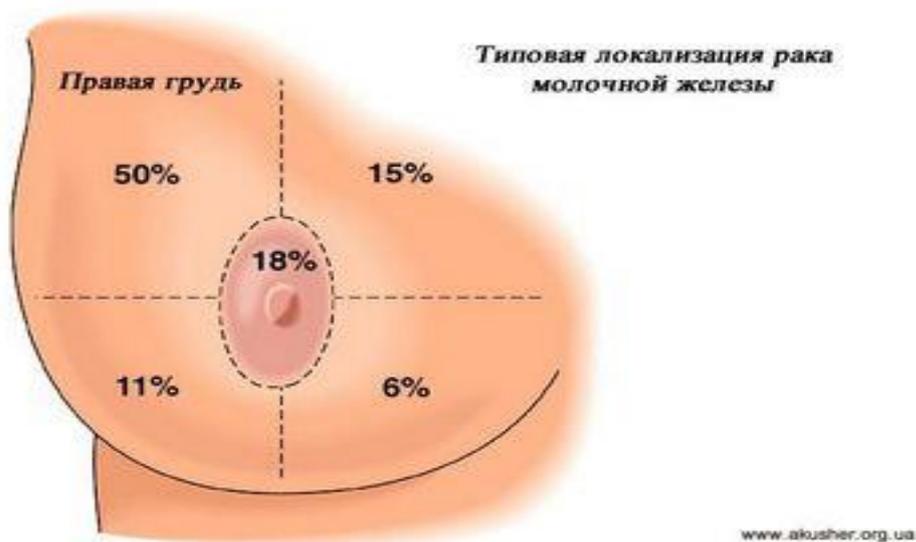
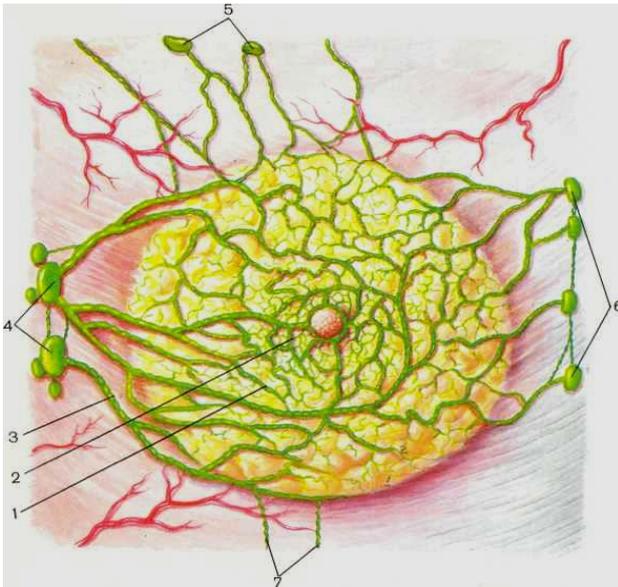


Рисунок 7

В макроанатомическом плане в зависимости от расположения по отношению к грудной стенке представляет интерес классификация зон грудной железы. Переднее пространство грудной железы, непосредственно примыкающее к коже, называют анте маммарным, глубокие отделы, окружающие главные протоки – интра маммарным. Самые глубокие отделы, примыкающие к грудной стенке, и расположенные сзади около сосковой зоны и главных протоков, называют ретро маммарным пространством.

К грудной железе артериальная кровь поступает из внутренней грудной артерии (60%), наружной грудной артерии (30%) и ветвей межреберных артерий (10%). Через межреберные и внутренние грудные вены осуществляется венозный отток.

С позиции онкологии в грудной железе большое значение имеет строение лимфатической системы. Различаются следующие сети и пути оттока лимфы от



грудной железы: см. рис.8; 9.

- 1 – сеть междольковых лимфатических сосудов;
- 2 – субареолярная сеть лимфатических сосудов;
- 3 – отводящие лимфатические сосуды;
- 4,5,6 – подмышечные, надключичные и

парастеральные лимфатические узлы.

Рисунок. 8 Лимфатическая сеть грудной железы

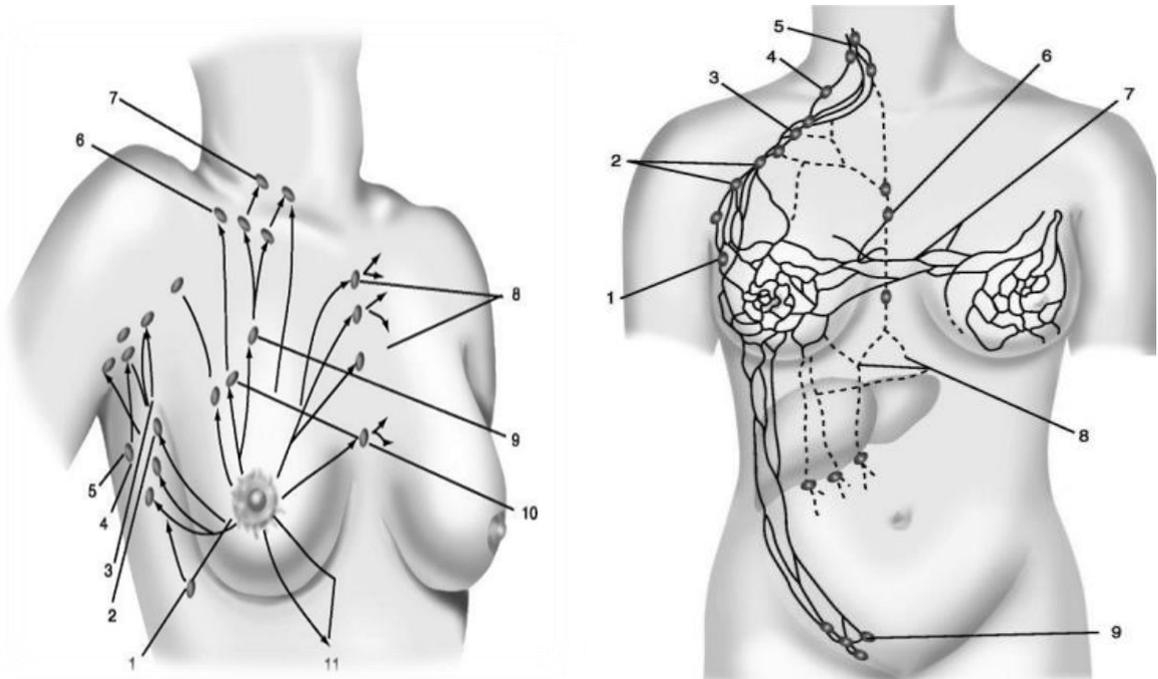


Рисунок 9

1. Подмышечный путь.

2. Подключичный путь.
3. Парастернальный путь.
4. Ретростернальный путь.
5. Межреберный путь.
6. Перекрестный путь осуществляется по кожным и подкожным лимфатическим сосудам, переходящим среднюю линию.

Путь Героты (1897 г.) -при блокаде опухолевыми эмболами основных путей оттока лимфы, последняя через лимфатические сосуды, располагающиеся в эпигастрии, прободающие оба листка влагалища прямой мышцы живота, попадает в предбрюшинную клетчатку, оттуда в средостение, а через венечную связку – в печень.

1.2 Эпидемиология рака грудной железы, исторические данные

Одной из самых изученных и изучаемых форм рака является злокачественное новообразование грудной железы. Древнейшее из известных описаний рака грудной железы было найдено в Египте и датируется примерно 1600 годам до н.э. Так называемый «Папирус Эдвина Смита» описывает 8 случаев опухолей или изъязвлений грудной железы, которые были подвергнуты лечению прижиганием огнем. Текст гласит: «От этой болезни нет лечения; она всегда приводит к смерти».

В течение многих столетий врачи описывали подобные случаи в своей практике с тем же печальным заключением. До тех пор пока в 17 веке врачи не добились лучшего понимания работы кровеносной и лимфатической систем организма, никаких сдвигов в лечении рака грудной железы не происходило. Поняли, что злокачественное новообразование грудной железы распространяется по лимфатическим путям и поражает ближайшие – подмышечные лимфатические узлы. Французский хирург Жан-Луи Пейти (1674 -1750) и вскоре после него шотландский хирург Бенджамин Белл (1749-1806) были первыми, кто догадался удалить при раке грудной железы не только молочную железу, но и ближайшие лимфатические узлы и подлежащую

грудную мышцу. Их успешная работа была подхвачена Уильямом Стьюартом Холстедом(1852-1922), который в 1882 году ввел в широкую медицинскую практику технически усовершенствованный вариант этой операции, которую он назвал «радикальной мастэктомией» .

Заболеваемости и смертности от рака грудной железы у женщин, продолжает увеличиваться, и в основном из-за роста и старения населения, принятия западного образа жизни, это увеличивает риск развития рака [17,44].

Наиболее часто диагностируемым раком, у женщин в 140 странах является злокачественное новообразование грудной железы. Примерно 1 из 8 женщин во всем мире имеют пожизненный риск развития рака грудной железы. Основной причиной смертности от рака среди женщин во всем мире: по оценкам GLOBOCAN (Глобальной онкологической обсерватории), в 2020 году выявлена 2,3 миллиона новых случаев рака (1 из 4 новых случаев рака) и 685 000 случаев смерти от рака (1 из 6 смертей). Во всем мире существуют существенные различия в показателях заболеваемости и смертности от рака грудной железы у женщин. Заболеваемость раком грудной железы растет разными темпами в разных регионах мира. Самые высокие показатели заболеваемости (на 100 000 человек) были обнаружены в Австралии/Новой Зеландии (95,5), Западной Европе (90,7) и Северной Америке (89,4), а самые низкие показатели были в Южной и Центральной Азии (26,2), Средней и Восточной Африке. (33) и Центральная Америка (39,5). [44].

Злокачественное новообразование грудной железы развивается в результате многоступенчатого процесса, и патогенез этого заболевания до сих пор не выяснен. В последнее десятилетие микроокружение новообразования грудной железы были идентифицированы как факторы, способствующие опухоли генезу грудной железы. На злокачественное новообразование грудной железы также влияют генетические и экологические факторы. Целенаправленные стратегии профилактики этих факторов риска

должны быть приняты заблаговременно. Хотя уровень заболеваемости раком грудной железы высок в развитых странах, факт, который мы не можем игнорировать, заключается в том, что почти половина случаев рака грудной железы и более половины смертей происходят в развивающихся странах. Относительные показатели 5-летней выживаемости при раке грудной железы широко варьировались в развитых и развивающихся странах. Этот показатель превышает 80% в Северной Америке и Японии, но ниже 40% в странах Африки, таких как Алжир. Злокачественное новообразование грудной железы является предотвратимым заболеванием, и в развитых странах имеются достаточные медицинские ресурсы, которые могут защитить от этого заболевания, такие как в качестве ежегодного маммографического скрининга [17,32,44].

Это может быть связано с более высокой выживаемостью больных раком грудной железы в развитых странах, чем в странах со средним или низким уровнем дохода. Учитывая финансовую проблему развивающихся стран, клиническое обследование грудной железы является эффективным способом диагностики рака грудной железы на ранней стадии. Более того, если женщины осведомлены о раке грудной железы, само обследование грудной железы может быть простым, экономичным и мотивированным методом профилактики этого заболевания. Однако большинство женщин в развивающихся странах не осознают важности профилактики рака грудной железы. Поэтому в этих странах следует уделять больше внимания укреплению здоровья грудной железы до начала клинического лечения. [13,30,44].

Злокачественное новообразование грудной железы является одним из наиболее распространенных видов рака в Азии. Заболеваемость раком грудной железы стремительно растет почти повсеместно, особенно в неразвитых странах. Хотя заболеваемость раком грудной железы в азиатских странах ниже, чем в европейских и американских (заболеваемость увеличилась в Индии и Японии), прирост смертности от рака грудной железы в Азии незначительно по сравнению с Европейскими и американскими странами (примерно 6 - 23 на 100

000 человек) [17,20,33,44]. Исследование, посвященное молодым женщинам в возрасте до 40 лет в Азии с 1970 по 2002 год показал, что стандартизированный показатель заболеваемости увеличился с 2,3 до 4,3 на 100 000 человек [17,33,19].

1.3 Этиология, факторы риска рака грудной железы

Одним из факторов риска развития рака грудной железы является длительная фертильность, которая возникает при менархе в раннем возрасте и менопаузе в пожилом возрасте. Использование профилактических гормонов беременности и отсутствие детей также относятся к числу факторов риска. Ожирение после менопаузы, применение заместительной гормональной терапии, недостаточная физическая активность и употребление алкоголя также считаются факторами риска. Напротив, наличие детей и грудное вскармливание могут быть одним из профилактических факторов [20,29]. Множество случаев и контрольных исследований показали, что основными факторами риска развития рака грудной железы у азиатских женщин являются: ранняя менструация, поздняя менопауза, высокий возраст при первых родах и меньшее количество доношенных беременностей [32,33]. Распространенность этих факторов репродуктивного риска в Азии растет [34]. Эти закономерности могут быть разными для каждой страны [44]. Возраст является одним из наиболее важных факторов риска развития рака грудной железы, поскольку заболеваемость раком грудной железы тесно связана с приростом возраста [8,29,32,33].

В 2016 году примерно 99,3% и 71,2% всех смертей, связанных с раком грудной железы, в Америке были зарегистрированы у женщин старше 40 и 60 лет соответственно [44]. Поэтому необходимо заранее пройти маммографический скрининг у женщин в возрасте 40 лет и старше.

Почти четверть всех случаев рака грудной железы связана с семейным анамнезом [8,20,34]. Когортное исследование, в котором приняли участие более 113 000 женщин в Великобритании, показало, что у женщин с одним

родственником первой степени с раком грудной железы риск развития этого заболевания в 1,75 раза выше, чем у женщин без каких-либо пострадавших родственников. Более того, риск увеличивается в 2,5 раза или выше у женщин, имеющих двух или более родственников первой степени с раком грудной железы [8,44].

Как эндогенные, так и экзогенные эстрогены связаны с риском развития рака грудной железы. Эндогенный эстроген обычно вырабатывается яичниками у женщин в пременопаузе, и овариэктомии и может снизить риск развития рака грудной железы [8,43]. Основными источниками экзогенного эстрогена являются оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Оральные контрацептивы широко используются с 1960-х годов, и их составы были усовершенствованы для уменьшения побочных эффектов. Тем не менее, отношение шансов попрежнему превышает 1,5 для афроамериканских женщин и иранского населения [38,43]. Частота рецидивов также высока среди выживших после рака грудной железы, которые принимают ЗГТ, а ЧСС для новой новообразования грудной железы составляет 3,6 [8,43]. Современный образ жизни, такой как чрезмерное употребление алкоголя и чрезмерное потребление жиров с пищей, может увеличить риск развития рака грудной железы. Употребление алкоголя может повысить уровень гормонов, связанных с эстрогеном, в крови и активировать пути рецепторов эстрогена. Мета-анализ, основанный на 53 эпидемиологических исследованиях, показал, что потребление 35-44 граммов алкоголя в день может увеличить риск рака грудной железы на 32%, с приростом на 7,1% относительного риска за каждые дополнительные 10 граммов алкоголя в день. Современная культура питания содержит слишком много жира а избыточное потребление жиров, особенно насыщенных жиров, связано со смертностью (RR=1,3) и плохим прогнозом у больных раком грудной железы [8,20,34]. Хотя взаимосвязь между курением и риском развития рака грудной железы остается спорной, мутагены от сигаретного дыма были обнаружены в грудной жидкости у женщин, не кормящих грудью. Риск развития рака грудной железы также повышен у

женщин, которые одновременно курят и пьют (RR=1,54). До сих пор накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что курение, особенно в раннем возрасте, имеет более высокий риск возникновения рака грудной железы [8, 20, 34,44].

Согласно данным AmericanCancerSociety, BreastCancerFacts&Figures 2019–2020 [39,45], выделяют более 20 факторов возникновения и развития РМЖ, большинство из которых включены в современные модели расчета рисков изучаемого заболевания (Gail, TyrerCusick, RosnerColditzBCRAT, BCPRO и BOADICEA). Если принять риск возникновения рака грудной железы за 1, то различные факторы будут увеличивать вероятность возникновения рака грудной железы следующим образом см. таблицу 1.

Таблица №1

Факторы	Величина риска
1.Возраст старше 65 лет. 2.Атипическая гиперплазия грудной железы. 3.Дольковая карцинома <i>in situ</i> . 4.Патологически значимые мутации генов 5. <i>BRCA1/2, PALB2, P53</i> и др.	>4,0
6.Протоковая карцинома <i>insitu</i> . 7.Высокий уровень половых гормонов (в постменопаузе). 8.Высокодозное облучение грудной клетки (например, терапия лимфомы Ходжкина). 9.Маммографическая плотность грудной железы. 10.Два и более родственника 1-й линии родства,имеющих РМЖ	2,1 - 4

<p>11. Употребление алкоголя/особенности диеты/курение.</p> <p>12. Раннее менархе (ранее 11 лет).</p> <p>13. Избыточная масса тела/метаболический синдром.</p> <p>14. Высокий уровень эстрогенов или тестостерона (в пременопаузе).</p> <p>15. Поздний возраст первой доношенной беременности (>30 лет).</p> <p>16. Поздняя менопауза (>55 лет).</p> <p>17. Отсутствие периода кормления грудью.</p> <p>18. Недоношенные беременности.</p> <p>19. Единственный родственник первой степени родства с РМЖ.</p> <p>20. Ожирение (в постменопаузе).</p> <p>21. Рак яичников или эндометрия в анамнезе.</p> <p>22. Отсутствие должной физической активности.</p> <p>23. Пролиферативные заболевания грудной железы без признаков атипии (обычная протоковая гиперплазия, фиброаденома).</p> <p>24. Недавнее и долгосрочное применение заместительной гормонотерапии, содержащей прогестины</p>	1,1 - 2
<p>25. Недавнее и долгосрочное применение гормональных контрацептивов.</p> <p>26. Высокий рост</p>	1,1 - 2

1.4 Патогенез и патогенетические формы рака грудной железы

Нормальный рост грудной железы и ее развитие регулируются сложным взаимодействием многих гормонов и факторов роста. Клетки грудной железы сами секретируют некоторые из них и, таким образом, выполняют аутокринные функции. Кроме того, малигнизированные клетки грудной железы экспрессируют рецепторы многих полипептидных факторов и гормонов.

Точные биологические процессы, которые возникают в грудной железе и затем индуцируют канцерогенез, пока неизвестны. Ключ к пониманию этих

процессов - в изучении жизнедеятельности нормальных клеток. Упомянутые гормоны и факторы роста играют важную роль в клеточном делении и развитии грудной железы, лактации, а при необходимости - в инволюционных процессах в ней после прекращения функций [13,29,37].

В настоящее время одной из ведущих концепций рака грудной железы является точка зрения о важной роли усиленной гормональной стимуляции пролиферативных процессов при развитии неоплазии [41].

Как известно, эстроген индуцированные белки регулируют пролиферацию клеток. Под влиянием эстрогенного контроля сами клетки синтезируют и секретируют факторы роста, которые оказывают стимулирующее аутокринное и паракринное действия на строму [14,41,45].

Нарушение гормонального баланса в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе при раке грудной железы сочетается с нарушениями баланса гормонов в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе в виде возрастания уровня тироксина и трийодтиронина в крови при одновременном снижении содержания тиреотропного гормона на ранних и метастатических стадиях рака грудной железы. Причем гиперпродукция тироксина и трийодтиронина в динамике распространения неоплазии при раке грудной железы, подавляющая продукцию тиреотропного гормона гипофизом, свидетельствует о сохранении принципа «обратной связи» между содержанием тиреоидных гормонов в крови и характером центрогенных регуляторных влияний на щитовидную железу, не, только на ранних, но и на метастатических стадиях опухолевого процесса [45,49].

Генетические факторы: Доказана наследственная предрасположенность к раку грудной железы [14,48,56]. Исходя из этого, выделяют:

- Спорадический (случайный) рак (около 68%); нет случаев рака грудной железы у обоих родителей в 2 поколениях;
- Семейный злокачественное новообразование грудной железы (около 23%). Отмечают случаи рака грудной железы у одного или нескольких кровных родственников;

➤ Наследственная предрасположенность к раку грудной железы частично объясняется мутацией генов, связанных с раком грудной железы, таких как BRCA1 и BRCA2. В норме продукты этих генов участвуют в репарации (восстановлении) поврежденной ДНК. Если они не работают правильно, то ДНК не «чинится», в клетках накапливается еще больше мутаций, и эти клетки могут стать раковыми. У носительниц мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 риск развития рака грудной железы к 80 годам составляет 70%. Кроме того, повышен риск развития рака яичников и некоторых других злокачественных опухолей.

➤ Генетическое предрасположение к раку в результате наличия мутаций генов BRCA1/BRCA2 (около 9%). *Ген BRCA1 и BRCA2* – это часть ДНК человека. Его изменение повышает риск развития злокачественных новообразований грудной железы и яичников у женщин, предстательной и грудной желез у мужчин. Отмечают случаи рака грудной железы у кровных родственников, а также ассоциированный рак (первичная множественность — поражение яичников, толстой кишки).

Усилия исследователей направлены на установление молекулярно-клеточных механизмов трансформации клеток, развития стадии промоции и опухолевой прогрессии. Однако, как известно, малигнизация клетки еще не означает развития опухолевого процесса и тем более онкологического заболевания. В условиях нормы опухолевые клетки подвергаются элиминации за счет неспецифических механизмов резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты [15,23,57].

Индукция опухолевого процесса не возникает как следствие простого однократного мутационного события. Канцерогенез носит «многошаговый» характер. Для формирования злокачественной новообразования необходимы по крайней мере две или более мутаций в клетках одного и того же клона - прародительской и дочерней. Развитие онкогенной трансформации еще не означает формирования опухолевого процесса и тем более заболевания. В патогенезе рака грудной железы, как и неоплазий других локализаций, важная

роль должна быть отведена характеру паранеопластических расстройств, способствующих опухолевой прогрессии [14,16,36].

Злокачественная опухоль не может образоваться сразу же после контакта с канцерогеном. Чтобы она сформировалась, необходимо, чтобы накопились повреждения в ДНК, которые спровоцируют сбои в программах дифференцировки и пролиферации. Латентный период (время от начала генетических мутаций до клинического проявления болезни) может продолжаться от 10 до 20 лет. Установлено, что онкогенный эффект прямо пропорционален дозе и длительности действия канцерогенов. Следовательно, чем дольше и в большей дозировке канцерогенное вещество будет поступать в организм, тем быстрее образуется опухоль. Если же снизить дозу канцерогенов и продолжительность их влияния на организм, то можно существенно продлить латентный период и свести к минимуму риск возникновения рака [13,45].

Современная теория канцерогенеза протоонкогенов-онкогенов-антионкогенов находит реальное подтверждение в механизмах развития рака грудной железы, о чем свидетельствует экспрессия на мембранах малигнизированных клеток онкобелков, в частности, рецепторных белков к эстрогенам, прогестерону, соматостатину, к эпидермальному и инсулиноподобным факторам роста, к цитокинам и другим соединениям различной функциональной значимости. В настоящее время установлено, что злокачественное новообразование грудной железы возникает при чрезмерной экспрессии онкобелков-переключателей клеточного цикла в случае трансформации протоонкогена PRAD1 в онкоген, а также ряда других онкогенов: erb B, myc, myb, H-ras, N-ras, K-ras [14,16,21].

Установлено, что в опухолевой трансформации клеток, возникающей под влиянием различных индукторов канцерогенеза, принципиально участвуют следующие категории генов:

1. Онкогены- стимуляторы функций.
2. Гены роста и пролиферации клеток (Myc, Ras, Los, ABL и другие).
3. Антионкогены (потеря функции).

4. Гены, отвечающие за программированную смерть клетки (апоптоз):
 - отменяющие программированную смерть: Bcl-2 (стимуляция функций);
 - гены смерти клеток - p53 (потеря функции).

В настоящее время известны следующие механизмы активации протоонкогенов: [14,21,48].

1. амплификация протоонкогенов, в результате чего резко возрастает их общая активность, что может привести к малигнизации клетки;
2. мутации протоонкогенов, приводящие к их активации, и ингибция антипротоонкогенов;
3. транслокация протоонкогенов в локус с функционирующим промотором;
4. аддукция промотора рядом с протоонкогеном. В качестве промотора могут выступать ДНК-копии определенных участков онковирусов, а также мобильные генетические структуры, способные перемещаться и встраиваться в различные участки генома.

В геноме человека предполагается наличие около 100 протоонкогенов, выполняющих следующие функции:

1. кодирование ростовых факторов, их рецепторов и пост рецепторных передатчиков;
2. кодирование блокаторов запрограммированной гибели клеток, контактного ингибирования пролиферации.
3. Трансформация протоонкогенов в онкогены приводит к их экспрессии и синтезу онкобелков. При этом онкобелки продуцируются перманентно в увеличенном количестве или в качественно измененном состоянии.

Наряду с приведенными выше общепринятыми положениями канцерогенеза, в настоящее время сформулированы особенности молекулярно-клеточных механизмов онкогенной трансформации клеток и формирования их

атипизма при тех или иных нозологических формах онкозаболеваний [15,16,57].

Гормональное влияние: Гормоны играют важную роль в развитии и функционировании грудной железы. Развитие ткани грудной железы начинается с появлением менструального цикла, а окончательная дифференцировка ткани происходит во время беременности, поэтому считают, что между этими событиями воздействие на ткань железы различных факторов (радиация, эстрогены) может оказывать наиболее повреждающее действие.

Применение заместительной гормонотерапии с целью лечения патологического климакса и остеопороза также привело к увеличению риска развития рака грудной железы.

Фактор питания: Многочисленные исследования установили связь между употреблением животных жиров и возникновением рака грудной железы. Повышение риска возникновения рака грудной железы может быть обусловлено повышением синтеза эстрогенов в жировой клетчатке у женщин с избыточной массой тела.

Основные патогенетические формы:

Гипотиреоидная форма – рак молодых (4,3 %), встречается в возрасте 15 – 32 лет. Особенности: гипотиреоз, раннее ожирение, месячные до 12 лет, часто встречаются фолликулярные кисты яичников и гиперплазия ткани. Прогноз неблагоприятный, течение стремительное, быстро развиваются отдаленные метастазы.

Яичниковая форма имеет место у 44 % женщин. Патогенетические влияния для этой группы связаны с функцией яичников (родами, половой жизнью, фиброаденоматозами). Прогноз неблагоприятный из-за быстрой лимфогенной диссеминации, мультицентрического роста.

Гипертензионно-надпочечниковая (39,8 %) – больные 45 - 64 лет, страдают ожирением, повышением возрастного уровня холестерина, кортизола, гипертонической болезнью. Характерны фибромиомы матки, диабет, признаки

интенсифицированного старения. Прогноз неблагоприятный в связи с частотой диффузно-инфильтративных форм.

Старческая, или гипофизарная (8,6 %) встречается у женщин в глубокой менопаузе. Характерны возрастные изменения. Прогноз сравнительно благоприятный, процесс длительно локализован, метастазирование развивается позже и протекает медленно.

Опухоль на фоне беременности и лактации. Прогноз крайне неблагоприятный в связи с повышением уровня пролактина и гормона роста.

1.5 Морфологические варианты рака грудной железы

Различают следующие варианты:

1. Папиллярный рак (1% всех случаев РМЖ) - внутрипротоковое неинвазивное новообразование низкой степени злокачественности.

2. Медуллярный рак (5-10%) - чаще большая объемная опухоль со слабой способностью к инвазивному росту, окруженная лимфоцитарным валом. Прогноз (по сравнению с инфильтрирующим протоковым раком) более благоприятный.

3. Воспалительный рак (маститоподобный, 5-10%) распространяется по лимфатическим сосудам кожи, что сопровождается ее покраснением, уплотнением и рожеподобным воспалением, повышением температуры тела.

4. Инфильтрирующий протоковый скirrosный рак (70%) характеризует образование гнезд и тяжей опухолей клеток, окруженных плотной коллагеновой стромой.

5. Болезнь Педжета (рак соска и ареолы грудной железы) - разновидность рака грудной железы; характерно экземоподобное поражение соска. В глубоких слоях эпидермиса выявляют происходящие из эпителия апокриновых желез крупные клетки со светлой цитоплазмой. Существенное значение имеет цитологическое исследование мазка, взятого с изъязвленной поверхности.

Типы рака грудной железы делятся на две группы: протоковые и железистые:

▪ **Протоковый рак** встречается чаще. Он может быть внутри эпителиальным (in situ) и инвазивным. У внутри клеточного протокового рака грудной железы более благоприятный прогноз, он редко дает метастазы и излечивается в 98% случаев. Инвазивный вариант новообразования склонен к бесконтрольному росту и генерализации процесса.

▪ **Железистый рак** может быть дольковым (инвазивная лобулярная карцинома) или произрастать из других клеток железистой ткани. Для долькового рака нередко характерен мультицентричный рост. Скорость увеличения в размерах и сроки метастазирования форм узлового рака груди зависят от степени дифференцировки новообразования грудной железы.

1.6 Классификация рака грудной железы

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-8 классификацию Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control, UICC).

T – первичная опухоль;

Tx – недостаточно данных для оценки новообразования;

T0 – нет признаков первичного новообразования;

Tis (DCIS) – протоковый рак in situ;

Tis (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков новообразования (при наличии новообразования оценку проводят по ее размеру);

T1mic – микроинвазия $1 \leq 0,1$ см в наибольшем измерении.

T1a – опухоль >1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении;

T1b – опухоль >5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении;

T1c – опухоль >10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении;

T2 – опухоль >20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении;

T3 – опухоль >50 мм в наибольшем измерении;

T4 – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу;

T4a – прорастание грудной стенки, исключая инвазию только в грудные мышцы;

T4b – отек (включая «апельсиновую корочку») или изъязвление кожи грудной железы либо сателлиты в коже железы;

T4c – признаки, перечисленные в пунктах T4a и T4b; T4d – воспалительный (отечный) рак.

N – регионарные лимфатические узлы;

Nx – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения);

N2 – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N2a – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;

N2b – клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в

надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов);

N3a – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения;

N3b – метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

N3c – метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Стадирование рака грудной железы

Стадия	T	N	M
0	In situ	0	0
1	1	0	0
1a	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
2b	2	1	0
	3	0	0
	0	2	0
3a	1	2	0
	2	2	0
	3	1, 2	0
3b	4	Люба	0
	Любая	3	0
4	Любая	Люба	1

1.7 Клиника и клинические проявления рака грудной железы

Клинические формы:

1. **Ранняя форма (размер новообразования – 0,5-1,0 см).**
2. **Узловая форма.**
3. **Диффузная форма:**
 - a. Отечно-инфильтративная;
 - b. Маститоподобная;
 - c. Рожистоподобная
 - d. Панцирная.
4. **Атипичные формы:**
 - a. Рак Педжета.
 - b. Метастатическая (скрытая).

А. Узловая форма. Наиболее часто встречаемая среди других форм рака грудной железы (75 - 80%). Характеризуется развитием одного или нескольких раковых узлов в молочных железах. На ранних стадиях опухоль обычно не причиняет неприятных субъективных ощущений. Часто больные предъявляют жалобу, на наличие без болезненного плотного опухолевидного образования. Или участка уплотнения в том, ином квадранте грудной железы, чаще в верхнее - наружном квадранте. См. Рис. 10

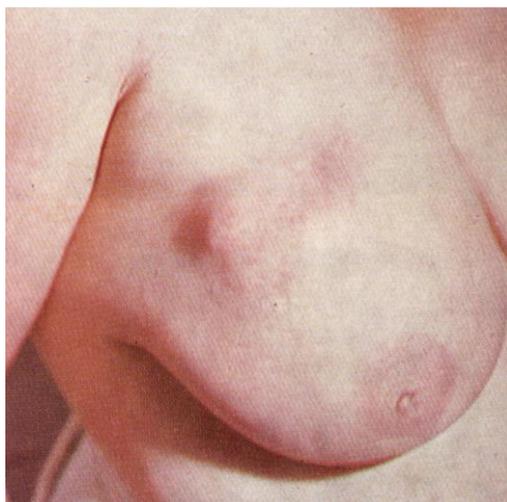


Рис.10 Злокачественная опухоль в верхнее – наружном квадранте правой грудной железы

При обследовании узловой формы оцениваются 4 категории признаков:

- а) состояние кожи;
- б) состояние соска и ареолы;
- в) особенности пальпируемого уплотнения;
- г) состояние регионарных лимфатических узлов.

Клинические признаки ранних форм узлового РМЖ:

- наличие опухолевого узла до 2 см в грудной железе;
 - симптом площадки;
- плотная консистенция новообразования;
- ограниченная подвижность в грудной железе;
- наличие кожных симптомов (втяжение соска над опухолью, определяемое при сдвигании кожи);
- безболезненность новообразования;
- наличие одиночного или нескольких узлов в подмышечной впадине на стороне поражения.

Клинические признаки поздних форм узлового РМЖ:

- заметная на глаз деформация кожи грудной железы в месте новообразования;
- определяемый «симптом умбиликации»;
- явления лимфостаза симптом «лимонной корки»;
- прорастание кожи опухолью или изъязвление;
- утолщение соска и складки ареолы (симптом Краузе);
- втяжение, фиксация соска;
- опухоль более 5 см в диаметре;
- деформация грудной железы: уменьшение или прирост размеров,

подтягивание вверх, фиксация к грудной клетке;

— спаянные между собой метастатические ЛУ в подмышечной впадине;

— метастазы в надключичные ЛУ с той же стороны или перекрестные метастазы в подмышечные и надключичные ЛУ;

При осмотре обращают внимание на симметричность расположения и форма молочных желез, состояние кожных покровов, ареолы и соска. Даже при небольших (до 2 см) опухолях можно определить симптом «морщинистости».

См. Рис. 11



Рис. 11 Рака грудной железы: симптом «морщинистости»



Рис. 123 Локальное новообразование грудной железы: симптом «умбиликации»

При центральном расположении новообразования даже при незначительных размерах можно заметить втяжение соска и отклонение его в сторону.

При пальпации можно определить «минимальный» рак – около 1 см., все зависит от локализации новообразования. При поверхностном или краевом ее расположении при самых малых размерах вследствие укорочения Купферовских связок появляется симптом «морщинистости», или втяжения кожи над опухолью. Узел при пальпации чаще безболезненный, без четких контуров, плотной консистенции, ограниченно подвижный вместе с окружающей железистой тканью.

Отек и инфильтрация кожи – симптом «лимонной корки» см. Рис. 13, различного рода деформации ткани грудной железы, заметное на глаз втяжение кожи над опухолью симптом «умбиликации» см. Рис. 11, отечность ареолы и уплощение соска – симптом Краузе, прорастание изъязвление кожи см. Рис. 9, втяжение фиксация соска см. Рис. 14 и т. д.

Отмечаются признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов: наличие одиночных плотных, увеличенных, безболезненных узлов или в виде конгломератов.



Рис. 13 Симптом «лимонной корки»



Рис. 14 Симптом втяжение соска.



Рис. 15 Симптом морщинистости кожи.



Рис.16 Прорастание кожи опухолью и изъязвление.

По мере роста и развития раковой новообразования и в метастатической стадии присоединяются симптомы опухолевой интоксикации: слабость, утомляемость, потеря аппетита и т. д.

Появляются симптомы поражения других органов: кашель, одышка, боли в брюшной полости и костях, что требует уточняющей диагностики с целью установления стадии заболевания.

Б. Диффузные формы рака грудной железы.

Диффузная форма встречается в 9—10% случаев. При этом поражается практически вся молочная железа. В зависимости от превалирования тех или иных симптомов выделяют клинические формы диффузного поражения.

Инфильтративно - отечная форма встречается 7—8%. Он характеризуется

наличием безболезненного или слегка болезненного плотного инфильтрата без четких границ, занимающего большую часть железы. Молочная железа при этом увеличена в размерах, кожа отечная, гиперемирована в складку, собирается с трудом, имеет вид «апельсиновой корки» за счет блокады лимфатических путей опухолевыми эмболами или сдавления опухолевым инфильтратом. Отек наиболее выражен на ареоле и окружающих тканях см. Рис.17,18. В подмышечной впадине нередко определяются плотные лимфатические узлы, сливающиеся в конгломерат.



Рис. 17 Отечно инфильтративная форма



Рис. 18 Отечно инфильтративная форма

Маститоподобный рак встречается 0,7—0,8 % случаев. В отличие от отечно-инфильтративного рака более выражены симптомы кожной гиперемии и гипертермии. Молочная железа увеличена в размерах, отечна, напряжена, инфильтрирована, горячая на ощупь. В толще железы прощупывается болезненный инфильтрат, кожа над ним гиперемирована, синюшная. Возможно такое течение в период лактации в сочетании с гнойным маститом см. Рис. 19.



Рис. 19 Рак грудной железы
маститоподобная форма

Эризипеллоидный, или рожеподобный, рак встречается 0,5—0,7 %.

При рожеподобном раке грудной железы кожа резко гиперемирована, с неровными фестончатыми краями в виде «языков пламени» за счет распространения опухолевых клеток по лимфатическим капиллярам и сосудам – раковый лимфангоит. Это пятно в виде языков пламени распространяется на всю молочную железу и на кожу за ее пределами. Отек кожи, гиперемия и гипертермия приобретают наибольшую степень выраженности. См. Рис. 20



Рис. 20 Рака грудной железы. Рожеподобная форма

Панцирный рак встречается 0,2—0,3 % случаев. Это сравнительно редко встречающаяся форма, протекает длительно, торпидно. Панцирный рак характеризуется обширной опухолевой инфильтрацией как самой ткани железы, так и покрывающей ее кожи. Процесс может выходить за пределы грудной железы и распространяться на грудную клетку, а также на другую молочную железу. Проявляется сморщиванием, уплотнением и уменьшением в размерах грудной железы. Изменения кожи напоминают панцирь: появляется множество мелких сливающихся опухолевых узлов, кожа становится плотной, пигментированной и плохо смещается. См. Рис. 21



Рис. 21 Злокачественное новообразование грудной железы. Панцирная форма.

В. Атипичные формы

Рак Педжета встречается 1—5 % случаев, протоковый эпидермотропный РМЖ из клеток больших млечных протоков или устьев выводных млечных протоков соска. В первом случае опухоль может распространяться в сторону соска, ареолы или в сторону железистой ткани (при этом возможно поражение сосково – ареолярного комплекса одновременно с наличием узла в толще железы).

Во втором случае рак Педжета преимущественно поражает сосково - ареолярный комплекс. Иногда такой рак в течение длительного времени проявляется лишь мацерацией или наличием сухих корочек на соске. См. Рис. 22.

Общими признаками для этих форм представляет собой:

1. Отек кожи и ткани железы.
2. Кожная гиперемия и гипертермия.
3. Значительная местная распространенность,
4. Неблагоприятный прогноз.



Рис. 22 Рак соска грудной железы.

Болезнь Педжета имеет различное клиническое течение: наиболее часто на первый план выступает поражение соска и ареолы, реже вблизи соска определяется опухоль, а изменения соска носят вторичный характер. Больные ощущают в области соска чувство жжения, покалывания и умеренный зуд. В начальной стадии на соске и ареоле появляются чешуйки, поверхностные эрозии, незаживающие трещины. Сосок увеличен в объеме, уплотнен, отмечается также отечность ареолы. Кожа имеет красноватый цвет, местами она представляется зернистой, как бы лишенной эпидермиса. С течением времени сосок уплощается, разрушается и на его месте образуется изъязвленная поверхность, далее процесс распространяется на ареолу. Вид грудной железы

меняется: на месте соска и ареолы образуется изъязвленная дискообразная поверхность, возвышающаяся над уровнем кожи с валикообразными краями. В дальнейшем процесс распространяется эксцентрически, захватывая все новые участки. В ткани грудной железы можно уже четко пропальпировать опухолевидное образование.

Внутрипротоковый злокачественное новообразование грудной железы чаще всего развивается из внутри протоковой папилломы и является микрофолликулярные очаги. В начальной стадии единственным симптомом, указывающим на наличие патологического очага, являются кровянистые выделения из соска. Пальпаторно опухоль вначале определить не удастся вследствие ее небольших размеров и мягкой консистенции.

Метастатические (скрытый) злокачественное новообразование грудной железы проявляются первые симптомы со стороны метастазов рака грудной железы (легких, костей, головного мозга, позвоночника и т.д.). Но со стороны грудной железы симптомов не представляет собой, либо проявляется поздно.

1.8 Методы диагностики рака грудной железы

Молочная железа является органом, легко доступным для диагностики, несмотря на это, частота ошибок и поздняя диагностика рака грудной железы все еще остаются высокими [20]. Тем не менее, следует отметить позитивные сдвиги – наблюдается прирост удельного веса больных злокачественными новообразованиями, выявленных при проведении профилактических осмотров (от числа больных с впервые жизни установленным диагнозом). Этот процесс частично можно объяснить качеством скрининга среди женщин, не имеющих симптомы, с не пальпируемым раком грудной железы. При решении вопросов ранней диагностики необходим системный патогенетический подход к профилактике.

Большинство онкологов склоняется к мнению, что ведущую роль в сокращении онкологической заболеваемости и смертности будут играть

совершенствование ранней клинической диагностики, своевременная профилактика новообразований, повышение сознательности и самоконтроля больных [8,50].

Диагностика заболеваний грудной железы основывается на осмотре молочных желез, их пальпации, маммографии, УЗИ, пункции и трепан биопсия узловых образований подозрительных участков. Цитологическое, гистологическое, иммуногисто химические исследования пунктата.

Осмотр молочных желез, их пальпация.

При относительно не больших раковых опухолях можно обнаружить следующие симптомы:

1) симптом умбиликации (за счет укорочения куперовых связок, вовлеченных в опухоль);

2) симптом площадки (генез тот же);

3) симптом «морщинистости» (генез тот же);

4) симптом «лимонной корки» (за счет вторичного внутрикожного лимфостаза вследствие блокады лимфатических путей регионарных зон или вследствие эмболии опухолевыми клетками глубоких кожных лимфатических сосудов);

5) гиперемия кожи над опухолью (проявление специфического лимфангита);

6) симптом Краузе: утолщение складки ареолы (вследствие отека из-за поражения опухолевыми клетками лимфатического сплетения под ареолярной зоны);

7) симптом Прибрама (при потягивании за сосок опухоль смещается за ним);

8) симптом Кенига: при прижатии грудной железы ладонью плашмя опухоль не исчезает;

Лучевые методы диагностики занимают ключевое положение в диагностике ряда заболеваний молочных желез. Лучевая диагностика

используются в виде маммографии, дуктографии, термографии, эхографии, пневмоцистографии, а также сонографии [8,20,50].

Маммографический скрининг - плановое обследование здорового населения с целью выявления наиболее ранних форм новообразования. Процедуры скрининга РМЖ очень просты и безболезненны. Общая стратегия скрининга заболеваний грудной железы строится в первую очередь на выявлении рака с учетом вероятностных интервалов возникновения опухолей. Так, женщинам рекомендовано в зависимости от возраста проводить:

- в 20-39 лет - самообследование грудной железы ежемесячно, ежегодно ультразвуковое исследование (УЗИ), особенно если женщина входит в группу риска;

- однократно в возрасте 35-39 лет выполнить маммографию;

- с 40 лет - самообследование ежемесячно, ежегодно - маммографию.

Контингент населения для скрининга - все лица женского пола старше 30 лет, осматриваемых с применением различных диагностических процедур в зависимости от возраста и личных факторов риска, которые учитываются индивидуально в каждом конкретном случае.

Скрининг заболеваний грудной железы - первый отборочный этап профилактического обследования практически здорового населения для выявления лиц, имеющих скрыто протекающее заболевание. В скрининге не участвуют женщины, состоящие на учете по поводу рака грудной железы, или состоящие на диспансерном учете у маммолога, онкомаммолога по поводу доброкачественных новообразований грудной железы и имеющие индивидуальный график проведения динамического маммографического исследования. Также следует исключить из целевой группы женщин, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например, распространенное злокачественное новообразование, инфаркт миокарда с застойной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, цереброваскулярные заболевания в стадии декомпенсации, хроническая

обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и т.д.

Качество скрининговых программ оценивается по ряду показателей:

- охват целевой группы населения;
- чувствительность и специфичность используемого метода диагностики;
- доля повторных вызовов для дополнительного обследования;
- выявляемость РМЖ, в том числе с выделением РМЖ в ранних стадиях, на каждом раунде;
- количество случаев интервального рака.

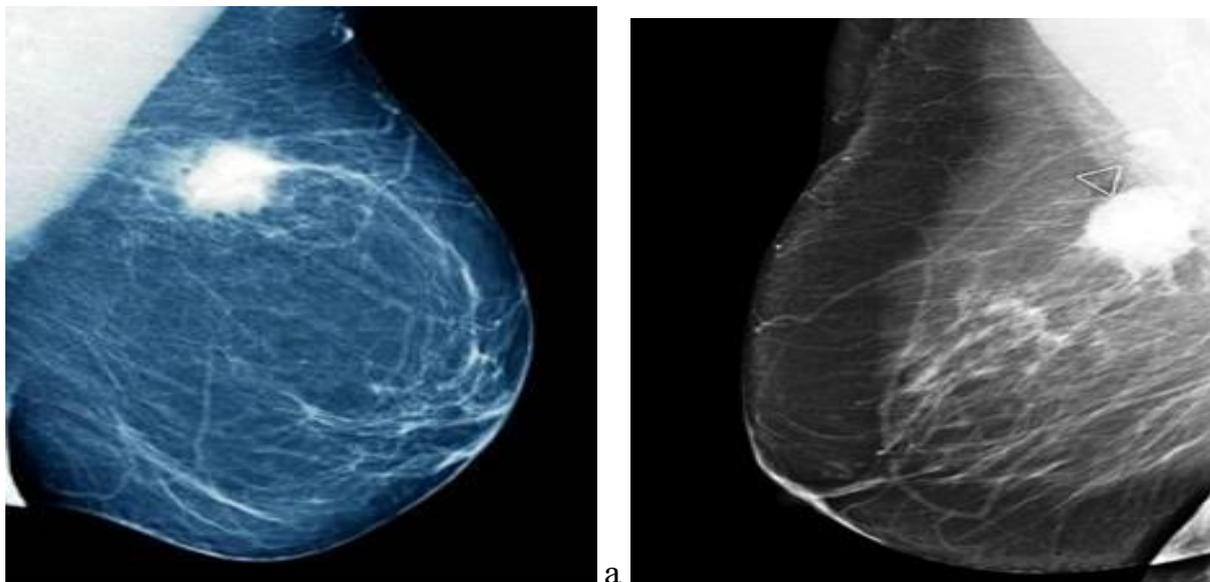
Интервальный рак - выявляемый в промежутке между раундами (пропущенные или быстрорастущие новообразования с коротким временем удвоения объема). По данным различных авторов, количество интервального рака колеблется от 4,3 до 23,8 случая на 100 тыс. осмотренных женщин.

Периодичность скрининга может быть не чаще 1 раза в год и не реже 1 раза в 2 года, так как отсроченные уровни выживаемости в обоих вариантах не отличаются друг от друга. Наиболее оптимальным считается смешанный подход, при котором ежегодный скрининг предусматривается для тех возрастных категорий женщин, которые наиболее часто подвержены риску РМЖ в данной местности, а для остальных - 1 раз в 2 года.

Маммографическое исследование – высокоэффективный метод при распознавании и дифференциальной диагностике заболеваний, играющий большую роль в диагностике рака грудной железы. См. Рис 23 а,б 24, 25.

Первичные рентгенологические признаки рака: наличие характерной опухолевой тени. Чаще всего это неправильная, звездчатая, амёбовидная, с неровными, нечеткими контурами тень с радиарной тяжистостью. Опухолевый узел может сопровождаться «дорожкой» к соску, его втяжением, утолщением кожи. Наличие микрокальцинатов, т. е. отложений солей в стенке протока. Они встречаются как при раке, так и при мастопатиях и даже в норме. Однако их характер при этом отличается. При раке микрокальцинаты обычно бывают

менее 1 мм, напоминают песчинки. Чем их больше, чем они мельче, тем больше вероятность рака.



б

Рисунок 23 а,б Мамографическая картина рака грудной железы

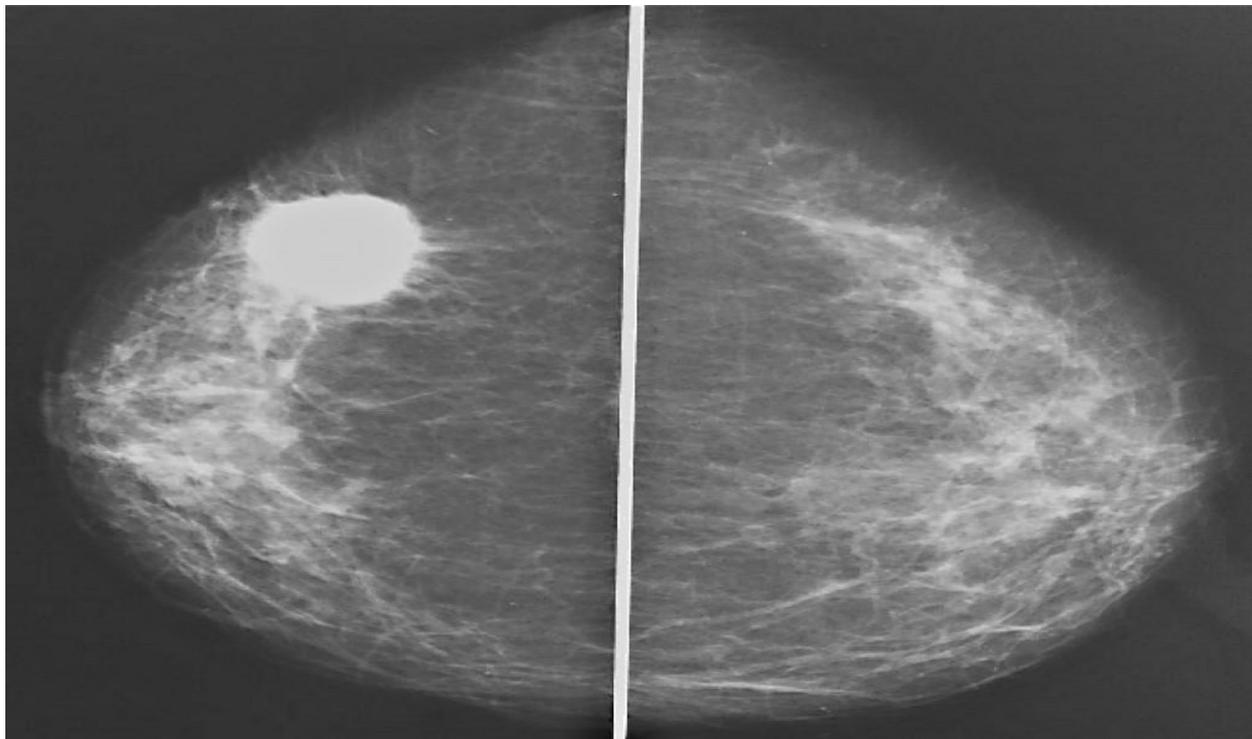


Рисунок 24 Маммографии при раке

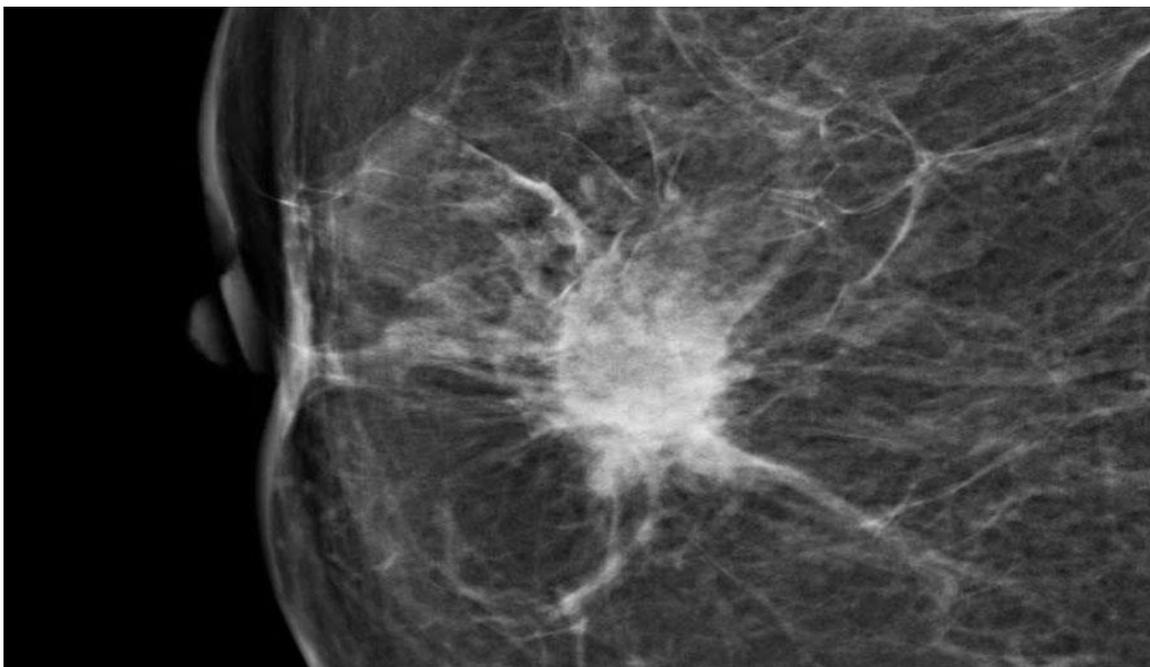


Рисунок 25 Лучистая тень на снимке маммографии

BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) система интерпретации и протоколирования визуализации грудной железы

Основная цель: разработка унифицированного языка/терминов для интерпретации результатов визуализации грудной железы, полученных при маммографии/УЗИ/МРТ, и адекватных рекомендаций к дальнейшей клинической тактике.

BIRADS 0 – неполные данные; **необходимо дообследование** (маммография, МРТ);

BIRADS 1 - отсутствие изменений; рутинное ежегодное обследование;

BIRADS 2 – доброкачественные изменения (кисты, липомы, интрамаммарные лимфатические узлы, импланты без признаков повреждения и транспозиции, типичные фиброаденомы без усиления кровотока и без признаков увеличения

линейного размера за период наблюдения не менее 6 месяцев).
Контрольное обследование каждые 6-12 месяцев;

BIRADS 3 - доброкачественные изменения с подозрением на рак не более 2%

(впервые выявленные фиброаденомы, зоны узловой гиперплазии паренхимы без наличия микрокальцинатов, кисты с признаками воспаления);
Контрольное обследование через 3 месяца; отрицательная динамика – 4 категория, положительная динамика или стабильная картина – 2 категория.

BIRADS 4– выявленные изменения подозрительны на злокачественный процесс с вероятностью от 2 до 94%; разделяют низкую, среднюю (умеренную) и высокую степень вероятности рака (категории 4а, 4б и 4с соответственно) морфологическая верификация диагноза путем выполнения чрескожной пункционной биопсии.

BIRADS 5– явные признаки злокачественных изменений с вероятностью 95% и выше. Морфологическая верификация диагноза путем выполнения чрескожной пункционной биопсии.

BIRADS 6 – диагноз рака доказан морфологически. Устанавливается перед началом проведения специального лечения, включающего неоадьювантную химиотерапию и хирургическое лечение.

Дуктография (галактография или контрастная маммография).
Осуществляется после введения контрастного вещества в молочные протоки. Она показана при наличии выделений из соска любого характера и цвета, но особенно при значительном их количестве и кровянистом характере.

УЗД исследование. По данным УЗИ молочных желез можно выявить в грудной железе патологический очаг, его локализацию, форму и размеры. Для определения солидного или кистозного характера образования (пальпируемого

или не пальпируемого). Однако эффективно УЗИ у молодых женщин, у которых хорошо развита железистая ткань.

Эластография молочных желез — диагностический метод, который основан на оценке твердости и эластичности тканей. Этот метод используется для изучения молочных желез, что позволяет более точно определить характер новообразования. Проводится обследование с использованием ультразвукового сканера. Сначала выполняется обычное ультразвуковое сканирование, затем включается специальный режим измерения эластичности.

Эластография является эффективным для определения характера образований в грудной железе. Также она позволяет различать разные виды опухолей и определяет степень их злокачественности. Может быть использована в качестве дополнительного метода повышения качества диагностики заболеваний молочных желез, включая такие широко распространенные проблемы, как фиброаденоматоз, мастопатия и даже мастит. Врач оценивает полученные данные и делает выводы о состоянии тканей молочных желез. Это имеет огромное значение для прогнозирования дальнейшей тактики до обследования и лечения.

Преимущество метода эластографии:

1. **Безопасность и безболезненность.** Это безопасный и абсолютно безболезненный метод исследования тканей груди. С его помощью можно проводить многочисленные исследования, не опасаясь негативного воздействия на организм.

2. **Высокая точность.** Сравнивая разные виды диагностики, данная процедура обеспечивает превосходную точность определения состояния связочного аппарата и мягких тканей груди. Этот метод позволяет достоверно определить различные патологии, безопасным образом подтверждая или опровергая их.

3. **Оперативность.** Эластография дает возможность получать результаты исследований в максимально короткие сроки. Это особенно актуально в

случаях, когда времени на ожидание результатов просто нет. Быстрый доступ к информации о состоянии молочных желез позволяет своевременно принять решение о назначении дополнительных исследований или лечения.

4. Отсутствие контрастных веществ. Для проведения обследования не требуется использование контрастных средств или других химических веществ, которые могут вызвать аллергические реакции или отрицательное воздействие на организм женщины.

5. Один из наиболее очевидных преимуществ — возможность ранней диагностики рака грудной железы. Метод обладает высокой чувствительностью к структурным изменениям тканей и способен обнаруживать опухолевые процессы на самых ранних стадиях. Это позволяет приступить к лечению заболевания наиболее своевременно и повышает шансы на полное выздоровление пациента.

Следует отметить, что эластография грудной железы является безболезненным методом исследования и может быть успешно использована при проведении профилактики. Рисунок 26.

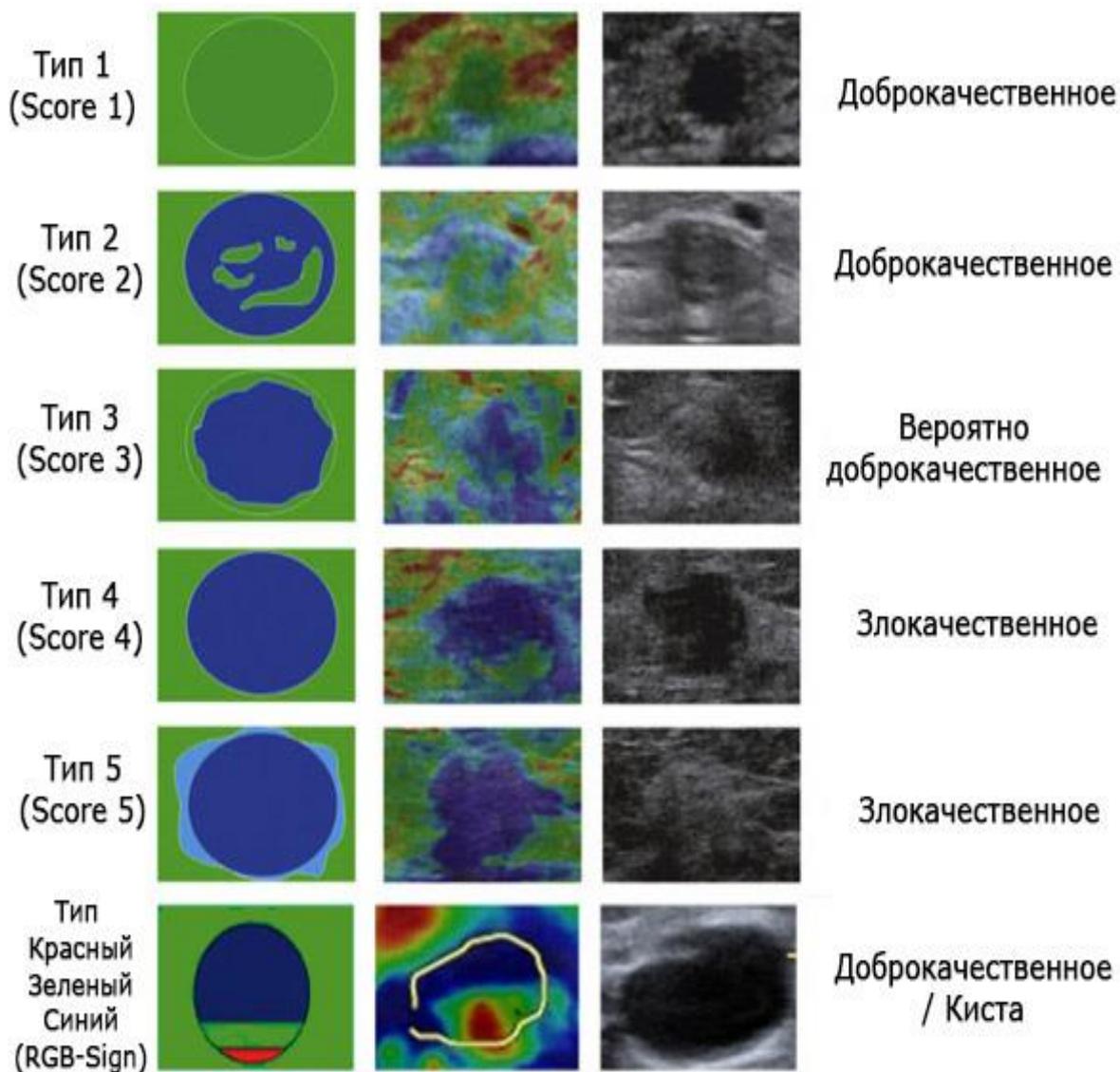


Рисунок 26. Эластография грудной железы

Цитологический метод диагностики рака грудной железы позволяет судить о злокачественном процессе и при скрининге когда требуется максимально достоверное подтверждение клинического диагноза.

Инцизионная, эксцизионная, трепан биопсия – взятие кусочка ткани на цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Эту процедуру производят под местной анестезией. Диагностическая секторальная резекция грудной железы применяется при не пальпируемых образованиях грудной железы или при невозможности верификации процесса при помощи других методов исследования.

Генетическое тестирование: С целью выявления случаев раннего рака грудной железы с наследственным риском возникновения этого заболевания в популяции женщин целесообразно проводить генетическое тестирование, поскольку существенно возрастает частота выявления злокачественных образований. Генетическое тестирование является двухступенчатый процесс. На **первом этапе** идентифицируется мутация гена у больной раком грудной железы, **на втором** – предлагается проведение генетического тестирования здоровым членам семьи. Различные клиники используют различные критерии. В последние несколько лет во всем мире активно исследуется генная экспрессия рака грудной железы методами микроанализа ДНК. Результаты этих исследований применимы к прогнозу при раке грудной железы, предсказанию эффекта терапии и даже к классификации рака грудной железы по особенностям генома [162]. Выделено 5 типов рака грудной железы по особенностям экспрессии генов, путем микроанализа составлен «портрет» из 70 генов, определяющих неблагоприятный исход заболевания. В настоящее время к широкому клиническому использованию рекомендованы лишь несколько опухолевых маркеров, а именно: Ki-67, ЭР (рецепторы эстрогенам), ПР (рецепторы прогестерону), Her-2/neu [10,13,51,54].

Показания к генетическому тестированию:

1. Семейный анамнез (РМЖ или рак яичников в первой линии родства);
2. Атипические пролиферативные заболевания грудной железы;
3. Первично-множественные заболевания у пациентки или ее родственников;
4. Множественные первичные новообразования в том же органе;
5. Множественные первичные новообразования в различных органах;
6. Билатеральные первичные новообразования в парных органах;
7. Мультифокальность внутри одного органа;
8. Появление новообразования в раннем возрасте;

9. Один или более близкий родственник с тем же типом новообразования;
10. Два и более родственника с опухолями одной локализации;
11. Два или более родственника с опухолью относящейся к семейному раку;
12. Два и более родственника с редкими формами рака;
13. Три или более родственника в двух поколениях с опухолями одной локализации.

Цитометрия в протоке проводится для определения диплоидности (ДНК-индекс равен 1.00) или анеуплоидности (ДНК-индекс не равен 1.00) и фракции клеток в S-фазе митоза. Анеуплоидные новообразования с высокой фракцией S-фазы имеют худший прогноз.

1.9 Дифференциальная диагностика

Различие доброкачественных и злокачественных новообразований грудной железы. **Таблица 2**

Доброкачественное новообразование	Злокачественная опухоль
1. Имеет сформированную капсулу и четкие границы	1. Представлена узловатым уплотнением, не имеющим точных границ и четкой формы
2. Локализуется в одном месте, не проникая в другие органы	2. Прорастает в окружающие ткани, метастазы могут проникать в отдаленные органы
3. Растет очень медленно	3. Быстро увеличивается в размерах
4. Размеры ограничены (исключение – листовидная опухоль)	4. Способна вырастать до гигантских размеров
5. Формируется из клеток органа.	5. Образуется при

Не выходит из собственных рамок, может оказывать давление на близлежащие участки	неконтролируемом делении клеток. Разрушает окружающие здоровые клетки, заменяя их.
6. Подвижна, не прикрепляется к коже. Обладает рыхлой однородной структурой. Поверхность ровная.	6. Обычно неподвижна, прикреплена к коже. Структура плотная и неоднородная. Поверхность бугристая.
7. Может периодически уменьшаться. В редких случаях самостоятельно рассасывается	7. Никогда не пропадает сама по себе и не регрессирует.
8. Не вызывает изменений в лимфоузлах	8. Метастазирует в лимфатические узлы.
9. Не представляет угрозы для жизни	9. Грозит серьезными осложнениями и смертельным исходом.
10. Легко поддается лечению	10. Успешность лечения зависит от стадии болезни
11. Лечат медикаментозно либо проводят динамическое наблюдение. Операцию делают крайне редко.	11. Проводят хирургическое удаление, чаще всего мастэктомию. Резекцию комбинируют с химиотерапией и лучевой терапией.
12. Обычно рецидивы не возникают.	12. Часто наблюдаются рецидив.

Дифференциальная диагностика рака грудной железы Таблица 3

Нозология	Клинические проявления	Морфологическая интерпретация
Мастит	Боль в области	Местная воспалительная

	<p>пораженной грудной железы;</p> <p>Отечность в области воспаления;</p> <p>Повышение температуры;</p> <p>Наличие гнойных полостей, с участком флюктуации;</p> <p>Пульсация или стреляющие боли в груди;</p> <p>Чувство распирания пораженной груди;</p> <p>Покраснение над пораженной областью груди.</p>	<p>реакция с перидуктальным фиброзом, с накоплением плазматических клеток (плазмоцитарный мастит);</p> <p>гранулёматозных клеток (гранулёматозный мастит)или лимфоцитарных клеток (лимфоцитарный мастит);</p> <p>Вокруг протоков образуются типичные секреторные кальцинаты (кальций окружает, а не заполняет проток), выявляемые при маммографии.</p>
<p>Фиброаденома грудной железы</p>	<p>Размеры варьирует от 0,5 до 5,0 см и более;</p> <p>Подвижная и смещаемая при пальпации;</p> <p>Чаще округлой или овальной формы;</p> <p>Имеет плотно эластичную консистенцию и гладкую поверхность;</p> <p>Границы четкие;</p> <p>Не спаянная с кожей;</p> <p>Безболезненная.</p>	<p>Удлинение и кистозным расширением протоков, в просвет которых выступают массивные сосочки из рыхлой отечной или миксоматозной соединительной ткани, расположенные на широком основании;</p> <p>Имеет характерный весьма причудливый вид.</p>
<p>Киста грудной железы</p>	<p>Имеет круглую, овальную или неправильную форму;</p>	<p>Неопределяет наличия клеточной массы;</p> <p>Если гистологическое</p>

	<p>Контурь кист четкие, ровные;</p> <p>Отмечается умеренная болезненность при увеличении кист молочных желез более 1см;</p> <p>Единичные либо множественные;</p> <p>Поликистоз определяется не только слиянием кист, но и формированием многокамерных скоплений;</p> <p>Однокамерные или многокамерные кисты;</p> <p>Кисты с воспалением или без.</p>	<p>исследование выявляет эпителиальные клетки в кистозном содержимом, это может свидетельствовать о развитии опухолевого процесса.</p>
<p>Туберкулез грудной железы</p>	<p>безболезненное уплотнение;</p> <p>без четких контуров</p> <p>изменение кожи(симптом "площадки", втяжения);</p> <p>прирост регионарных лимфатических узлов;</p> <p>повышение температуры тела до 38,0С, иногда до лихорадочного состояния;</p> <p>усиление и потто</p>	<p>Эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова— Лангханса;</p> <p>В нативных и специально окрашенных препаратах находят лейкоциты, эритроциты, клетки плоского и цилиндрического эпителия, альвеолярные макрофаги, пылевые, эпителиоидные клетки;</p> <p>Гигантские и опухолевые клетки,</p>

	отделения в ночное и утреннее время.	<p>кристаллы холестерина и Шарко—Лейдена, неизменные, обызвествленные коралловидные волокна, микобактерии туберкулеза, неспецифическую флору, друзы актиномицетов, аспергиллы, дрожжевые грибы, сферулы кокцидиоидного микоза и т. д.</p>
--	--------------------------------------	---

1.10 Методы лечение рака грудной железы

Лечение рака грудной железы включает ряд последовательных мероприятий. В план лечения входят хирургические, лучевые, химиотерапевтические и гормональные методы. Лечение может быть: радикальным, паллиативным, симптоматическим, а также комбинированным, комплексным.

План лечения вырабатывается индивидуально. При составлении плана лечения должны быть учтены следующие основные моменты:

- 1) локализация и степень распространения опухолевого процесса;
- 2) возраст больной и состояние ее овариально-менструальной функции;
- 3) наличие сопутствующих заболеваний (в первую очередь — состояние сердечно-сосудистой системы, печени, матки и придатков, наличие диабета, язвенной болезни и пр.);
- 4) проводившееся в прошлом лечение, особенно в последние 3 месяца до начала комплексной терапии и выявление возможного угнетения кроветворения (при рецидивах и метастазах).

А. Предоперационная подготовка.

1. Определение критериев неоперабельности по Хагенсу:

- обширный отек грудной железы
- наличие узлов - саттелитов
- метастазы в надключичные лимфатические узлы;
- отек верхней конечности;
- отдаленные метастазы.

2. Инструментальное исследование наличия отдаленных метастазов:

- сканирование костей;
- печеночные функциональные тесты;
- рентгенография грудной клетки.
- КТ грудной клетки выполняют для обследования надключичной области и средостения;
- Радиоизотопное или КТ-сканирование мозга показано при наличии неврологической симптоматики.
- МСКТ брюшной полости проводят для исключения поражения надпочечников, яичников, печени.

Б. Хирургическое лечение.

При хирургическом лечении I-II стадии рака грудной железы обоснованным является органосохраняющее хирургическое лечение (секторальная резекция и расширенная секторальная резекция). При IIa - IIb стадиях проводятся радикальное хирургическое лечение в различных модификациях (радикальная мастэктомия по Маддену, по Пейти, по Холстеду). Ампутация грудной железы показана у больных преклонного возраста, с распадающимися опухолями, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

В большинстве случаев применяется модифицированная радикальная мастэктомия. Операции с сохранением грудной железы позволяют правильно оценить распространенность опухолевого процесса и улучшают косметический результат: однако, возможность сохранения железы имеется не у всех больных.

Операция может быть радикальной или паллиативной.

1. Удаление всей пораженной грудной железы необходимо по причине много фокусности заболевания. Примерно у 30-35% пациенток находят раковые поражения в соседних участках пораженным первичной опухолью.

2. Удаление подмышечных лимфатических узлов необходимо для определения поражения узлов и стадии заболевания.

Виды операций:

1. Секторальная резекция (лампэктомия), лимфаденэктомия подмышечных лимфатических узлов (1 и 2 -го уровня) и послеоперационное облучение применяются при небольших опухолях (менее 4 см) и при интрадуктальных карциномах.

2. Простая мастэктомия (операция Мадена) включает удаление грудной железы совместно с удалением лимфатических узлов 1-го уровня.

3. Модифицированная радикальная мастэктомия (операция Пэйти). Удаляют кожу вокруг железы, молочную железу, малую грудной мышцы, жировую клетчатку с лимфатическими узлами подмышечной, подключичной и подлопаточной областей.

4. Радикальная мастэктомия по Холстеду. Вместе со всеми тканями, указанными выше, удаляют и большую грудную мышцу.

5. Обширная радикальная мастэктомия включает удаление лимфатических узлов средостения. Операция показана при больших или медиально расположенных опухолях с наличием внутригрудных (парастеральных) метастазов. Высокий риск интра операционной летальности.

6. Операции по реконструкции грудной железы выполняют одновременно с мастэктомией, либо вторым этапом после полного заживления первичной операционной раны.

7. Реконструктивная маммопластика.

Реконструктивные операции после мастэктомии направлены на восстановление формы, объема и красоты грудной железы. Хирургическое

вмешательство можно проводить как с использованием собственных тканей пациентки, так и с помощью эндопротеза.

Реконструктивная маммопластика является в первую очередь методом социальной адаптации женщины, которая потеряла молочную железу в ходе оперативного лечения злокачественной патологии. Большинство специалистов придерживается мнения о необходимости проведения пластической коррекции в самые ранние сроки, иногда одновременно с мастэктомией.

Восстановление формы, объема и красоты грудной железы возможно с помощью собственного кожно-мышечного лоскута, взятого с области живота, ягодиц, бедер и спины женщины. Это позволяет получать более естественный результат пластической коррекции.

Эндопротезирование при реконструкции предполагает помещение импланта на место отсутствующей груди. Для этого специалист формирует специальный карман в области грудной мышцы или под кожными покровами. С помощью эспандера хирург растягивает ткани до размера будущей грудной железы и устанавливает постоянный эндопротез подходящего размера. После этого можно приступать к восстановлению ореолы и соска с помощью татуировки или пересаженных тканей.

Реконструкция грудной железы рекомендована всем пациентам, которым удалили грудь в ходе лечения онкологического заболевания. Данная операция не позволяет восстановить естественную плотность на ощупь и внешний вид грудной железы, но при этом помогает пациенткам справиться с внешними изменениями своего тела после мастэктомии.

Реконструкция грудной железы с помощью имплантатов

Имплантаты – это полиэтиленовые мешочки, заполненные **силиконом** (тип жидкой пластмассы) или **солевым раствором**. Эти мешочки помещаются под кожу грудной железы под грудные мышцы. Имплантаты нельзя установить навсегда, через какое-то время вам понадобится дополнительная операция по их замене. Иногда со временем в верхней части имплантата с наполнением солевым раствором появляются складки или он может сдвигаться.

Безопасность силиконовых имплантатов грудной железы и их воздействие на иммунную систему изучались Food and Drug Administration (FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в течение нескольких лет. По данным последних исследований, такие имплантаты не вызывают нарушений работы иммунной системы.

Возможные побочные эффекты реконструкции с применением имплантатов

У пациентов после реконструкции грудной железы с применением имплантатов иногда наблюдаются боли, инфекции или разрывы имплантата. Некоторые могут быть недовольны внешним видом восстановленной грудной железы, в отдельных случаях со временем вокруг имплантата может образовываться рубец, снижающий привлекательность груди. Рис.27

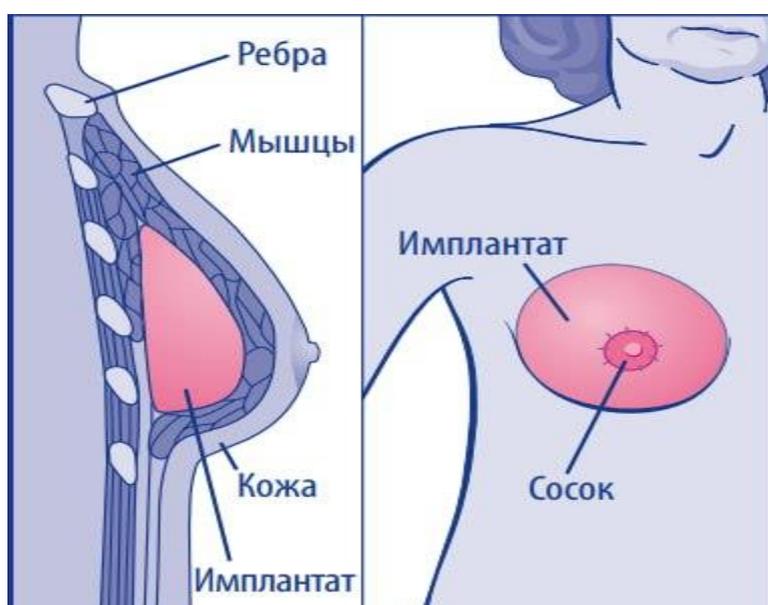


Рисунок 27

Реконструкция грудной железы с помощью тканевых лоскутов

При реконструкции грудной железы лоскутным методом для ее восстановления используют жировую ткань, кожу, кровеносные сосуды, а иногда и мышцы, перемещенные из другой части тела. Рис. 28

Тканевый лоскут может перемещаться из:

SGAP-лоскут (Перфорантный лоскут из зоны верхней ягодичной артерии) Методика реконструкции грудной железы с помощью лоскута жировой ткани, кожи и кровеносных сосудов, хирургически перемещенного из верхней части ягодиц/бедер (жировые складки на талии).

SIEA-лоскут (Лоскут из зоны поверхностной нижней эпигастральной артерии) Методика реконструкции грудной железы с помощью лоскута жировой ткани, кожи и кровеносных сосудов, хирургически перемещенного из стенки нижней части живота в область грудной клетки.

TRAM-лоскут (Поперечный лоскут на основе прямой мышцы живота) Методика хирургического перемещения кожно-мышечного лоскута из нижней части живота в область провечетя мастэктомии и придание ему формы грудной железы.

TUG-лоскут (Поперечный лоскут на тонкой мышце бедра) Методика реконструкции грудной железы с помощью лоскута жировой ткани, кожи и кровеносных сосудов, хирургически перемещенного из верхней части бедра.

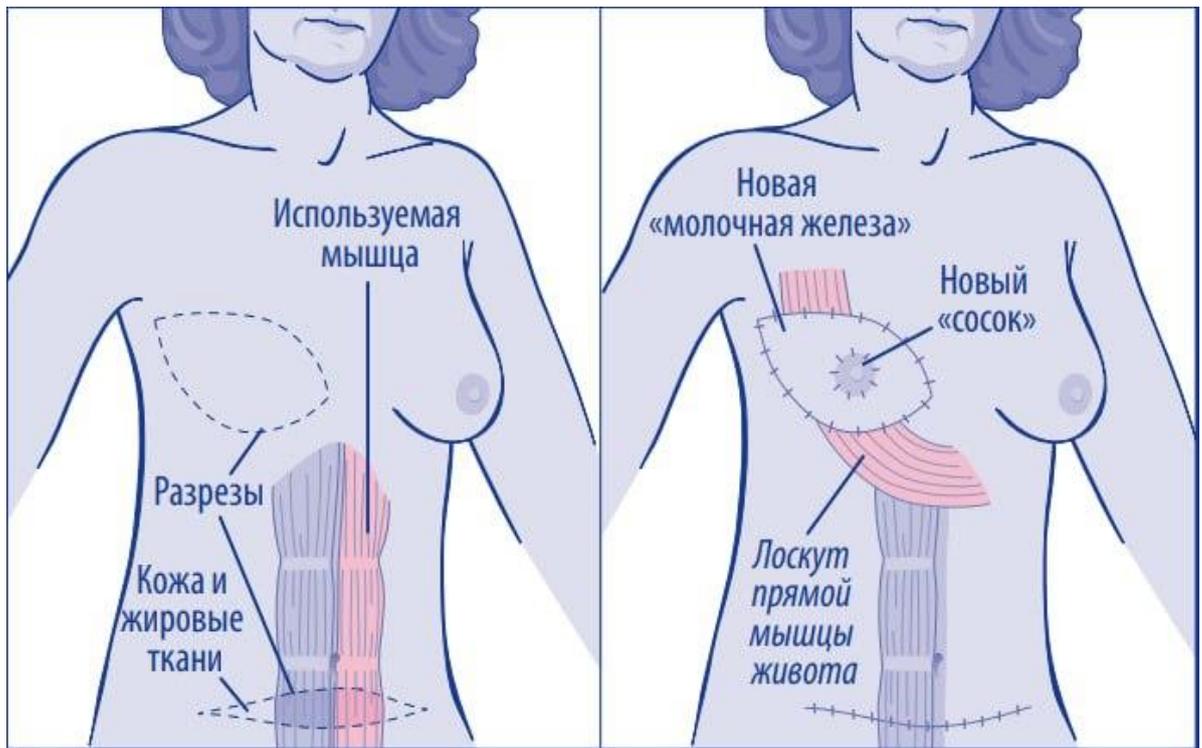


Рисунок 28

Возможные побочные эффекты реконструкции с использованием тканевых лоскутов

После этих операций остаются шрамы в двух местах: на участке иссечения тканевого лоскута и на восстановленной с его помощью грудной железе. Со временем шрам может побледнеть, но исчезнет не полностью. Также может наблюдаться мышечная слабость на участке забора ткани, несоответствие молочных желез по форме и размеру или ухудшение кровоснабжения в восстановленной грудной железе.

В. Лучевая терапия рака грудной железы

Лучевая терапия занимает одно из ведущих мест в комплексе лечения рака грудной железы. Под влиянием облучения наблюдается уменьшение размеров новообразования и регионарных метастазов.

Этот метод лечения, можно применять как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами. Сочетание облучения с оперативным вмешательством (до или после него) позволяет производить операцию в более

благоприятных условиях, которые создаются вследствие гибели большинства опухолевых клеток и резкой девитализации оставшихся.

Разнообразны цель и задачи, форма и методика лучевого лечения рака грудной железы. Существуют три способа применения лучевой терапии при комбинированном лечении:

1) облучение в предоперационном периоде с последующим оперативным вмешательством;

2) операция с последующей лучевой терапией;

3) лучевая терапия как перед, так и после операции.

Выбор схемы облучения зависит от стадии заболевания, формы и характера новообразования, особенностей ее клинического течения, объема оперативного вмешательства, а также от общего состояния больной. В большинстве случаев лучевая терапия сочетается с оперативным вмешательством при первичном раке (комбинированное лечение). Большое значение лучевая терапия имеет при лечении рецидивов и метастазов (общее и местное облучение, облучение эндокринных органов: яичников, надпочечников, гипофиза).

1. **Предоперационная.** Больные раком грудной железы после установления диагноза получают курс предоперационной лучевой терапии на молочную железу и зоны регионарного метастазирования.

2. **Послеоперационная.** Больные, перенесшие удаление новообразования и подмышечных лимфатических узлов и не прошедшие курс предоперационной лучевой терапии, должны получать заключительную лучевую терапию на область грудной железы и лимфатических узлов (при обнаружении в них метастазов).

3. **Облигатная послеоперационная.** Больные раком грудной железы должны получать послеоперационное облучение при наличии любого из ниже перечисленных факторов риска:

- размер первичного новообразования более 5 см
- метастазирование более чем в 4 подмышечных лимфатических узлах

- опухоль достигает резекционной линии, проникает в грудную фасцию и/или мышцу, либо распространяется из лимфатических узлов в подмышечную жировую клетчатку.

4. Больные с **высоким риском отдаленного метастазирования** могут получать лучевую терапию до завершения адъювантной химиотерапии либо ее можно проводить совместно с облучением. Послеоперационное облучение подмышечной впадины повышает риск отека верхней конечности.

5. В качестве **самостоятельного метода** лучевую терапию можно применять при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству, неоперабельных и отечно-инфильтративных формах рака и отказе больных от операции. В таких случаях чаще всего производят дистанционную гамма-терапию в дозе не менее 60-70 Гр на опухоль железы и 50 Гр на зоны регионарного метастазирования в течение 5-7 недель.

Г. Химиотерапия рака грудной железы.

Адъювантная химиотерапия. Замедляет или предупреждает рецидив, улучшает выживаемость больных с метастазами в подмышечные лимфатические узлы.

- химиотерапия наиболее эффективна у пациенток в пременопаузе с метастазами в подмышечные лимфатические узлы (наблюдают снижение 5-летней летальности на 30%).

- комбинированная химиотерапия предпочтительней монотерапии, особенно в группе больных с метастатическим раком грудной железы. Прием препаратов шестью курсами в течение шести месяцев - оптимальный по эффективности и по длительности метод лечения [24].

Д. Гормональная терапия рака грудной железы.

Гормональная противоопухолевая терапия – это вид лечения опухолей, основанный на использовании лекарств, которые блокируют действие гормонов,

снижают их уровень или воздействуют на те мишени, которые могут стимулировать рост новообразования. Этот вид терапии в настоящее время используется в лечении опухолей, которые имеют рецепторы гормонов, – например, рак грудной железы, рак предстательной железы и рак тела матки. Гормональная терапия может применяться как самостоятельное лечение или в комбинации с другими методами лечения, такими как хирургия, радиотерапия или химиотерапия.

По механизму действия гормональные препараты могут быть разделены на три группы:

1. Антагонисты гормонов, которые блокируют действие эстрогенов или андрогенов в опухолевых клетках. Сюда включены такие препараты, как тамоксифен, фулвестрант.

2. Агонисты гормонов, которые имитируют действие естественных гормонов и могут использоваться для снижения уровня других гормонов в организме, блокируя отрицательную обратную связь в гипоталамо-гипофизарной системе. Это такие препараты, как гозерелин, трипторелин, дегареликс и др.

3. Ингибиторы синтеза гормонов, которые снижают уровень гормонов в организме путем блокировки их синтеза. К этой группе относятся такие препараты, как абиратерон, летрозол, анастрозол, экземестан. Данная типология может варьироваться в зависимости от конкретной системы классификации и используемых критериев.

Установлено, что стимулирование роста рака грудной железы зависит от эстрогенных гормонов. Подавление или выключение функции органов, стимулирующих пролиферацию железистого эпителия молочных желез, ведет к атрофии последнего, а также к регрессии рака. На этом основаны современные принципы гормонотерапии [23,30,38].

Подавление функций яичников облучением или овариоэктомией приводит к неоднозначным результатам. Позитивный ответ на гормональную терапию вероятен при следующих условиях: длительный период без метастазирования

(более 5 лет), пожилой возраст, наличие метастазов в костях, региональные метастазы и минимальные метастазы в легких, гистологически подтвержденная злокачественность 1 и 2 степени, длительная ремиссия в результате предшествующей гормонотерапии.

1. Гормональное лечение применяют у больных с подкожными метастазами, вовлечением в процесс лимфоузлов, наличием плеврального выпота, метастазами в кости и не лимфогенными легочными метастазами.

2. Больные с РМЖ ER-позитивный первичные новообразования положительно реагируют на гормональное лечение, по меньшей мере, в 30% случаев. Наличие в новообразованиях одновременно эстрогеновых и прогестероновых рецепторов повышает лечебный эффект до 75%.

3. Больные с неизвестным статусом гормональных рецепторов в опухолях могут реагировать на лечение гормонами при хорошо дифференцированных опухолях или при наличии интервала в 1-2 года между появлением первичной новообразования грудной железы и развитием метастазов.

Некоторые типы рака грудной железы восприимчивы к эстрогену и прогестерону – двум гормонам, вырабатываемым в женском организме (см.определение опухолевых маркеров). Гормональная терапия позволяет блокировать доступ раковых клеток к гормонам, вызывающих их рост. В ходе этого лечения применяются препараты, которые могут блокировать либо снизить выработку в организме гормонов, необходимых для роста новообразования. В некоторых случаях рекомендуется операция по удалению яичников, вырабатывающих эстроген и прогестерон. Чаще всего гормональную терапию назначают после операции или курса химиотерапии, но прием гормональных препаратов может быть начат и до операции.

Антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона(LHRH). Их назначают больным раком грудной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов, у которых не наступила менопауза. Действие препарата заключается в снижении количества гормона эстрогена в организме.

Ингибиторы ароматазы. Их назначают больным раком грудной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов, диагностированным в период менопаузы. Препарат снижает уровень эстрогена в организме, блокируя фермент, который способствует преобразованию гормона андрогена в эстроген. Реакция на гормональную терапию у каждого пациента индивидуальна.

Побочные эффекты гормональной терапии. Как правило, гормональная терапия неплохо переносится. При проведении гормональной терапии возможны тошнота, рвота, запор, понос, головная боль, сонливость, головокружение, раздражительность, подавленное настроение (вплоть до депрессии), тревожные мысли, нарушения сна, приливы, потливость, выпадение волос, прирост массы тела, сухость влагалища.

При этом при применении разных препаратов возможны различные побочные действия. При применении тамоксифена или его аналогов нужно следить за венами (препарат повышает риск тромбозов) и за толщиной эндометрия. Перед началом терапии нужно сделать УЗИ сосудов ног и посетить гинеколога, оценит толщину и состояние эндометрия. Ингибиторы ароматазы могут вызывать остеопороз.

1.11 Профилактика рака грудной железы

Самообследования молочных желёз.

Ежемесячное самообследование молочных желёз должно войти в привычку, так как известно, что в 80-90% случаев заболевание выявляют у себя сами женщины.

Самообследование следует проводить через 7—10 дней после окончания менструации, когда проходят болезненность и набухание груди. Если уже установилась менопауза или менструальные циклы нерегулярные, делать это необходимо раз в месяц в любое, но фиксированное время вне нагрубания молочных желёз.

При осмотре стоя перед зеркалом, с поднятыми на голову руками, необходимо обратить внимание на:

1. прирост или уменьшение размеров одной железы по отношению к другой
2. срезанность, либо другие изменения (выбухание, западание, втянутость) контуров, в том числе соска
3. покраснение кожи на ограниченном участке, а также распространение красноты за пределы органа
4. локальный или тотальный отёк кожи («лимонная корка»)
5. узлы и уплотнения в ткани, в толще кожи. Изъязвления кожи и соска, корочки, свищи
6. выделения из соска.

Самоощупывание производят лёжа на спине:

1. подложив под одну из лопаток подушку, лечь таким образом, чтобы обследуемая железа распласталась на грудной стенке. Рука этой же стороны положена под голову или на лоб
2. мягко, подушечками 2—4 пальцев ощупывают противоположной рукой наружную часть железы снизу вверх, концентрическими и радиальными движениями от соска к подмышечной впадине, обращая внимание и на участок между железой и подмышечной впадиной, обязательно также обследование лимфатических узлов подмышечной и надключичной областей
3. также ощупывают внутреннюю часть железы сверху вниз и от соска к середине грудной стенки
4. все те же приёмы используют после поворота на противоположную сторону и укладки подушки под вторую лопатку.

Целью самообследования вовсе не является нахождение каких-либо уплотнений или опухолей, а наоборот, получение доказательств отсутствия заболеваний. Неравномерно расположенные дольки, имеющие различную

плотность, не только не представляют опасности, но и даже могут быть нормой. Однако судить об этом может лишь врач-маммолог, к которому необходимо обращаться.

Рекомендации по обследованию молочных желез:

- с 20 лет — ежемесячно самоосмотр, врачебный осмотр 1 раз в год
- с 30 лет — клиническое обследование (гинеколог или маммолог) + УЗИ молочных желёз 1 раз в год
- с 35 лет — первичная маммография в случае отягощённого семейного анамнеза
- с 40 лет — УЗИ в комбинации с маммографией регулярно (1 раз в 1—2 года)
- с 50 лет — УЗИ в комбинации и маммографией ежегодно.

Как проводить самообследование молочных желез

1 Осмотрите перед зеркалом форму груди и внешний вид кожи и сосков.

2 Поднимите руки вверх и осмотрите свою грудь, сначала спереди, затем с обеих сторон.

3 В положении стоя надавите на грудь тремя средними пальцами руки.

4 Начните с верхней внешней четверти - ткань здесь обычно более плотная - и далее продвигайтесь по часовой стрелке.

5 Затем сожмите каждый сосок по отдельности между большим и указательным пальцами, посмотрите, не выделяется ли жидкость.

6 Продолжите обследование в положении лежа - вновь по кругу, каждую четверть по порядку.

7 Нащупайте пальцами лимфоузлы в области подмышек.

Регулярное самообследование позволит контролировать состояние молочных желез в интервалах между посещением маммолога.

Самообследование необходимо проводить каждый месяц на 6-12 день менструального цикла.

Рисунок 29



Рисунок 30

Современные массовые методы профилактики, включая скрининг, гормонопрофилактику и биологическую профилактику, являются более прямыми и эффективными, чем те, которые применялись в прошлом. Смертность от рака грудной железы снизилась. Однако злокачественное новообразование грудной железы по-прежнему остается первой ведущей причиной смерти от рака среди женщин в возрасте 20-59 лет. Метастазирование новообразования в отличие от первичных опухолей вызывает более 90% смертей от рака [20]. Метаанализ 11 рандомизированных исследований показал, что у женщин в возрасте 50-70 лет наблюдалось значительное снижение смертности от рака грудной железы после скрининга с помощью маммографии [50]. Однако снижение уровня смертности не было значительным у женщин в возрасте 40-49 лет. МРТ является еще одним широко используемым инструментом скрининга рака грудной железы. Он более чувствителен, чем маммография, у женщин высокого риска. По сравнению с маммографией, МРТ не зависит от плотности грудной железы и имеет преимущества в выявлении скрытого первичного рака грудной железы, подмышечных узловых метастазов, остаточных опухолей после неoadьювантной химиотерапии [35]. Рецептор эстрогена является основной мишенью для гормонотерапии, потому что более 70 % случаев рака грудной железы - это ER-положительный злокачественное

новообразование грудной железы. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена и ингибиторы ароматазы являются двумя основными классами антиэстрогенные препараты. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена - это соединения, которые действуют либо как агонисты, либо как антагонисты рецепторов эстрогена [22,23,31].

1.12 Прогноз рака грудной железы.

Гистологический тип новообразования:

Неметастазирующие карциномы неинвазивны и составляют 5% всех карцином. Уровень 5-летней выживаемости - 95%.

Внутрипротоковая папиллярная карцинома *insitu* не метастазирует, но может переродиться в дуктальную карциному в 50% случаев в течение 5 лет. Лечение такое же, как при дуктальной карциноме.

Неинвазивная долевая карцинома (карцинома *insitu*) имеет 15-30% риск развития аденокарциномы в течение 20 лет. В процесс вовлекаются контралатеральная молочная железа. Приемлемое лечение - профилактическая двусторонняя мастэктомия или длительное динамическое наблюдение, так как долевая неоплазия в 50% случаев носит двусторонний характер.

Болезнь Педжета грудной железы - карцинома, поражающая сосок, происходит из подлежащих протоков. Клетки Педжета инфильтрируют эпидермис соска, вызывая экзематозный дерматит. Лечение то же, что и для инвазивной карциномы.

Метастазирующие карциномы: Слабо метастазирующие карциномы составляют 15% всех случаев. Уровень 5-летней выживаемости - 80%.

Умеренно метастазирующие карциномы высоко инвазивны, рано метастазируют в региональные лимфоузлы, составляют 65% всех карцином. Уровень 5-летней выживаемости - 60%.

Быстро метастазирующие карциномы составляют около 15% всех карцином. Характеризуются прорастанием в сосуды, быстрым

недифференцированным клеточным ростом в меж протоковое пространство.
Уровень 5-летней выживаемости - 55%.

Размер первичнойновообразования, размеры, количество и локализация пораженных лимфатических узлов влияют на прогноз:

Приновообразования менее 1см уровень 10-летней выживаемости - 80%.

Приновообразования размером 3-4см в диаметре, 10 летней выживаемости - 55%.

Приновообразования 5-7.5 см уровень 10-летней выживаемости - 45%.

Размеры и структура лимфатических узлов, пораженных метастазами:

При отсутствии пальпируемых лимфатических узлов уровень 10-летней выживаемости - 60%.

При наличии пальпируемых подвижных лимфатических узлов - 50%.

При спаянных лимфатических узлах - 20%.

Количество лимфатических узлов, пораженных метастазами, при клиническом обследовании может быть определено ошибочно. В 25% случаев, не пальпируемых, лимфатических узлов микроскопически обнаруживают опухолевые клетки. У 25% больных с пальпируемыми лимфатическими узлами при патологоанатомическом исследовании содержимого аксиллярной области не обнаруживают опухолевых клеток [10,11].

Локализация метастатические пораженные лимфатических узлов.

Подмышечные лимфатические узлы первого уровня находятся между малой грудной мышцей и широчайшей мышцы спины. 5-летняя выживаемость - 65%.

Подмышечные лимфатические узлы 2-го уровня располагаются кзади от места прикрепления малой грудной мышцы. 5-летняя выживаемость - 45%.

Подмышечные лимфатические узлы 3-го уровня располагаются медиально к верхнему краю малой грудной мышцы. 5-летняя выживаемость при поражении - 28% [10,37].

Состояния, которые приводят к снижению выживаемости:

Местные рецидивы возникают в области первичной новообразования у 15% больных после радикальной мастэктомии и у более 50% при метастазах в подмышечные лимфатические узлы. Рецидивы возникают в течение 2 лет. Лечение - иссечение, облучение или их комбинации.

Вторичная карцинома грудной железы - лечение такое же, что и первичного рака. Критерии дифференцировки вторичной карциномы и метастатического поражения железы:

Вторичная карцинома возникает по истечении 5 лет после лечения первичноновообразования; развитие метастазов происходит в течение первых 5 лет;

Отдаленные метастазы развиваются обычно в костях, печени, легких, реже - в ЦНС и надпочечниках. Табл. 3

Прогностические факторы для оценки риска развития рецидива рака грудной железы

Таблица 4

Параметр	Оценка
Состояние лимфатических узлов	Риск увеличивается при наличии метастазов и увеличения числа пораженных лимфа узлов
Размер новообразования	Риск повышается с приростом размера новообразования не зависимо от состояния лимфа узлов
Рецепторы к эстрогену и прогестерону	При наличии рецепторов прогноз лучше
Возраст	Прогноз для женщин в возрасте 45-49 лет лучше, смертность выше от РМЖ в более молодой и старшей возрастной группе
Морфология	Прогноз ухудшается при много ядерности

	клеток, высокой степени дисплазии, некрозе новообразования, прорастании окружающие лимфатические сосуды и увеличении капилляров.
Пролиферативная активность опухолевых клеток	При низкодифференцированных опухолях прогноз хуже, напротив при высоко дифференцированных относительно лучше.
Her 2 /neu	Гиперэкспрессия гена связана с ранним рецидивом ухудшением прогноза
Мутации BRCA 1 и BRCA 2	Слабо влияют на прогноз

1.13 Диспансеризация и реабилитация больных раком грудной железы.

Больные раком грудной железы составляют довольно большую группу из всего контингента больных, состоящих на учёте по поводу злокачественных новообразований. Наблюдаются в онкологическом учреждении, в том числе и у онколога по месту жительства пожизненно. Учитывая особенности рецидивирования и метастазирования рака грудной железы (наибольшая частота появления рецидивов и метастазов после лечения отмечается в первые 4 года). Рекомендовано впервые 2 года, считая с момента начала лечения, проводить контрольные осмотры 1 раз в 3 месяца, на 3 – 5 годах наблюдения – 1 раз в 6 месяцев и после 5 лет – 1 раз в год. Обязательно ежегодно проводить вне зависимости от жалоб больной следующие методы инструментального обследования: рентгенографию лёгких, УЗИ послеоперационного рубца, оставшейся грудной железы и зон регионарного метастазирования, брюшной полости, при возможности сканирование костей и определение опухоли ассоциированных антигенов, и также другие методы по показаниям (в зависимости от объективного состояния и жалоб больной).

В последние годы в мире отмечается рост числа людей с онкологическими заболеваниями, а злокачественное новообразование грудной железы занимает

лидирующее место. В большинстве случаев заболеванию подвергаются женщины после сорока лет. Дорогостоящее и длительное лечение данной болезни требует особого внимания к вопросам медико-социальной реабилитации.

Реабилитация больных раком грудной железы. Основными целями комплексной программы реабилитации больных раком грудной железы являются: устранение осложнений, которые возникают в основном после хирургического лечения, сохранение функции плечевого пояса и верхней конечности, возвращение женщины к трудовой и семейной жизни, восстановление морального равновесия, нивелирование косметических дефектов. Программу реабилитации разрабатывают для каждой больной с учетом ее общего состояния, возраста, стадии процесса, профессии и условий труда. Комплексный характер реабилитации должен осуществляться при участии различных специалистов: врачей (онкологи, психологи, ортопеды, косметологи), социологов, юристов, работников органов социального обеспечения и некоторых других. Хирургическое вмешательство по поводу рака грудной железы следует выполнять наиболее щадящим образом, но не в ущерб радикализму. К числу осложнений, возникающих в результате применения различных методов лечения рака грудной железы, относятся лимфостаз верхней конечности, паралич плечевого сплетения и контрактура плечевого сустава. С первых дней послеоперационного периода необходимо начинать лечебную гимнастику по специальным программам, физические нагрузки определяются общим состоянием больной, состоянием раны и объемом оперативного вмешательства. Перед выпиской из стационара лечебная физкультура должна быть направлена на реадaptацию женщины к жизни в домашних условиях, к работе с физическими нагрузками, физические нагрузки целесообразно сочетать с легким продольным массажем верхней конечности (от кисти кверху), который благотворно влияет на циркуляцию крови, способствует уменьшению и даже полной ликвидации тканевого отека. После

радикальной операции образуется косметический дефект грудной стенки, который устраняют путем хирургического и ортопедического лечения. Широкое распространение получила ортопедическая реконструкция с помощью экзо протезов. Большинство авторов рекомендуют выполнять реконструкцию грудной железы не ранее чем через год после мастэктомии. По мнению других, целесообразнее осуществлять протезирование одновременно с первичным вмешательством. Такая тактика позволяет сразу провести хирургическую, психологическую, социальную и физическую реабилитацию женщины. Необходимо подчеркнуть, что больные, прошедшие лечение по поводу рака грудной железы, должны находиться под постоянным динамическим наблюдением в онкологическом учреждении в течение всей жизни.

Глава II

2.1 Клинические факторы прогноза рака грудной железы

Возраст пациентки. Важным прогностическим фактором риска является возраст, с приростом которого повышается риск развития рака грудной железы, как и большинства других опухолей, хотя вероятность возникновения РМЖ существует в любом возрасте, однако в практике случаи диагностирования новообразования грудной железы в возрасте до 20 лет крайне редки. Не более 10 % пациенток заболевают РМЖ в возрасте до 30 лет. В возрастной период с 25 до 65 лет риск заболеваемости возрастает в 6 раз [8]. Максимальный уровень заболеваемости РМЖ в РФ отмечается в возрастной группе женщин 45–49 лет [20]. М.Л. Тхун считает, что более 80 % всех раков грудной железы диагностируются у женщин в возрасте старше 55 лет [256]. Риск развития РМЖ в возрасте после 65 лет в 5,8 раза выше, чем до 65 лет, и почти в 150 раз выше, чем в молодом возрасте (до 30 лет) [1,8]. Начиная с 70-х гг. прошлого столетия РМЖ все чаще встречается у женщин в 30–35 лет.

В 90-е гг. прошлого столетия частота онкологической заболеваемости у подростков в возрасте 17 - 19 лет увеличилась в среднем на 13 % . По данным ряда авторов более молодой возраст является неблагоприятным прогностическим фактором. Несмотря на то, что злокачественное новообразование грудной железы чаще встречается в возрасте 55-65 лет, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа молодых женщин с данной патологией [8,20,33]. На сегодняшний день доказано, что злокачественное новообразование грудной железы протекает у пациенток

молодого возраста более агрессивно. Несмотря на небольшой размер новообразования в грудной железе очень часто наблюдается у женщин молодого возраста обширные поражения лимфатических узлов, более трех лимфатических узлов, в которых имеются метастазы с диаметром более двух миллиметров. И отмечается меньшая эффективность лечения, менее эффективный ответ на терапию, чем у женщин из старших возрастных групп. [35,37,41]. У женщин моложе 35 лет чаще выявляются случаи с высокой степенью злокачественности и высокой пролиферативной активностью, с более частой инвазией кровеносных сосудов и более низкой экспрессией рецепторов к стероидным гормонам в новообразованиях. Смертность от рака грудной железы у молодых пациенток (в возрасте до 50 лет) составляет 32%, а у женщин 60–69 лет – 8% [34,39,44].

Таким образом, старение является одним из решающих фактором развития рака, но РМЖ как гормонозависимая опухоль не растет по мере старения монотонно в отличие от ряда болезней, связанных с возрастными изменениями организма. С возрастом заболеваемость раком резко возрастает, вероятнее всего, из-за накопленных рисков развития раковых заболеваний. Общее накопление рисков усугубляется тенденцией к снижению эффективности механизмов обновления клеток по мере старения человека. В зависимости от возраста заболевших показатели злокачественности и индекса пролиферации опухолевых клеток свидетельствуют о наличии пока неизвестных биологических характеристик, обеспечивающих различное клиническое поведение гистологически сходных опухолей, возникающих в раннем или позднем возрасте. Молодой возраст является независимым критерием плохого прогноза: эстроген-рецептор-отрицательные новообразования чаще встречаются у молодых женщин, тогда как у пожилых преобладают эстроген-рецептор-положительные, с повышением уровня экспрессии рецепторов в клетках. Поздний РМЖ биологически менее агрессивен, чем РМЖ, развивающийся у молодых женщин, даже в случае одинакового положительного ER-статуса [8,29,41,45].

Клиническая стадия. Стадия процесса при первичном обращении имеет доказанное прогностическое значение. Так при раке III-IV стадии (T3-T4) 5-и 10-летняя общая выживаемость составляет 34% и 29%, а при I и II (T1-T2) стадии 5- и 10-летняя выживаемость равна 92% и 87% соответственно [8,20,33,45].

Размер новообразования. Важным прогностическим параметром в клинике является размер опухолевого узла. Обычно считается, чем больше опухоль, тем она агрессивнее. Размер первичного опухолевого узла является независимым прогностическим маркером гематогенного метастазирования. Установлено, что в случаях с наличием опухолей размером 2–5 см определяется высокий, а размером более 5 см – очень высокий риск развития отдаленных метастазов. Низким риском обладают пациентки с опухолью размером 2 см и менее. [8,37].

Локализация рака в грудной железе также имеет прогностическое значение. Так расположение новообразования в центральном квадранте при I-IIa стадии опухолевого процесса является противопоказанием к выполнению радикальной резекции, так как в этом случае не будут соблюдены принципы радикализма. Расположение новообразования в верхнее наружном квадранте грудной железы приводит к быстрому метастазированию рака ближайшие подмышечные лимфатические узлы. Новообразования, расположенные в медиальных квадрантах могут метастазировать в парастернальные лимфатические узлы наряду с метастазированием в подмышечную группу лимфатических узлов. [8,20,45].

Пораженные регионарных лимфатических узлов. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является одним из основных прогностических критериев при раке грудной железы. Если метастазы рака в лимфатических узлах не обнаружены, то прогнозы довольно благоприятны. Поражение 4 и более лимфатических узлов значительно повышает риск возникновения отдаленных метастазов. [10,45].

Гормональный статус больной. Репродуктивный анамнез. Ранний возраст менархе и поздняя менопауза повышают риск рака грудной железы, роды снижают этот риск. С приростом количества беременностей, завершившихся родами, риск РМЖ продолжает снижаться, и у женщин, родивших трех и более детей, риск на 65 % ниже, чем у нерожавших. Современный тип репродуктивного поведения, ориентированный на низкую рождаемость, превратился в фактор онкологического риска. В семьях стало меньше детей, сократились сроки грудного вскармливания. Провоцируют возникновение злокачественных опухолей грудной железы, так называемые болезни цивилизации, связанные с нарушением овуляции, хронической гиперэстрогенией, бесплодием, избыточным весом. Рожая определенное количество детей, пользуясь теми или иными средствами ограничения деторождения, женщина, сама того не подозревая, влияет на вероятность появления у нее рака грудной железы. Более того, грудное вскармливание снижает риск рака грудной железы и, как полагают, оказывает положительное воздействие через гормональные механизмы. Женщины, впервые рожавшие до 18 лет, имеют значительно меньше шансов заболеть по сравнению с теми, первые роды которых произошли в возрасте 25 лет и старше (риск повышен на 40,0 %). [33, 42, 248, 250]. К факторам риска также относятся, особенности репродуктивного статуса: наступление менархе в возрасте 13–15 лет, наличие в анамнезе искусственной менопаузы в репродуктивном возрасте, обусловленной оперативными вмешательствами на яичниках и бесплодия [8]. Поэтому в странах, где женщины рожают рано и много (Средняя Азия и Ближний Восток), заболеваемость раком грудной железы низка. Физиологические процессы, происходящие в молочных железах, тесно связаны с циклическими изменениями в репродуктивной системе в целом, в результате частые медицинские аборт нарушают цикличность и тем самым способствуют нарушениям в гипоталамо-гипофизарной системе с изменениями в молочных железах. Искусственное прерывание беременности значительно повышает риск развития патологии молочных желез. У женщин, которым произведено 3

искусственных аборта и более, риск развития мастопатий в 7,2 раза выше, поскольку молочные железы достигают окончательного развития только к концу беременности [8,20,33,39]. На ранних сроках беременности гормональное влияние приводит к перестройке железы. Искусственное прерывание беременности останавливает пролиферативные процессы в молочных железах, и гиперплазированная ткань претерпевает обратное развитие. Эти регрессивные изменения протекают неравномерно, в результате развитие желез может приобрести патологический характер и явиться пусковым моментом для формирования диффузных или узловых мастопатий. Среди факторов риска возникновения рака грудной железы значительное место занимают дисгормональные нарушения. Молочные железы женщин в силу своих физиологических особенностей находятся в состоянии постоянной смены процессов пролиферации и инволюции. Эти процессы связаны с фазами менструальных циклов и соответствующим им различным уровнем половых гормонов, которые продуцируются железами внутренней секреции (яичниками, надпочечниками, гипофизом, гипоталамусом, щитовидной железой) и которые на протяжении всей жизни женщины регулируют состояние и функционирование молочных желез. Гормональная регуляция является сложный механизм эндокринных взаимодействий, осуществляющихся по принципу «обратной связи». Нарушения гормонального гомеостаза могут привести к пролиферативным процессам, а в дальнейшем к развитию в тканях гиперпластических процессов, создающих фон для развития злокачественной неоплазии. К естественной гормональной перестройке приводит менопауза – период, когда формируются болезни старости, включая онкологические. В этот возрастной период жизни женщины имеют высокий риск малигнизации [8,16,23,41,45]. Значимую роль в этом играет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. Оба эти гормона рассматриваются как возможные этиопатогенетические факторы в развитии патологии молочных желез. Примечательно, что эстрогены не только оказывают гиперпролиферативное воздействие на эпителий грудной железы, но могут выступать и в роли

мутагенов, непосредственно воздействуя на структуру ДНК [13,14,38]. С наступлением половой зрелости в женском организме происходит повышение концентрации эстрогенов, что обуславливает рост и функциональное созревание молочных желез. Частичная инволюция их с наступлением менопаузы связана с прекращением функционирования яичников. Однако и в менопаузальном возрасте в организме женщины образуется некоторое количество эстрогенов за счет ароматизации андрогенов, происходящей в жировой ткани, мышцах, внутренних органах [20, 157, 201]. Патогенетическое значение эстрогенов прослеживается, по крайней мере, при гормонозависимых формах РМЖ, когда опухолевые клетки содержат рецепторы к стероидным гормонам – эстрогенам (ЭР+) или прогестерону (ПР+). Взаимодействие этих рецепторов с эстрогеном стимулирует пролиферацию и выживание клеток рака. Около 75–80 % случаев рака грудной железы являются гормон-чувствительными или гормон-рецептор-позитивными [29,38,41,45]. В рецептор-негативных опухолях пролиферативные процессы протекают в 10 раз активнее, чем в рецептор-положительных. Пациентки с опухолями, содержащими низкий, но положительный уровень ПР, имели лучший прогноз, чем пациентки с ПР-отрицательными опухолями. Конверсию рецепторов эстрогенов с положительных в первичных опухолях на отрицательные в метастазах можно рассматривать в качестве одного из механизмов опухолевой прогрессии. Следовательно, наличие в новообразованиях рецепторов эстрогенов и прогестерона является благоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о чувствительности новообразования к регуляторному воздействию экзогенных гормонов [36,38,47]. У наследственного рака новообразования с отсутствующими ЭР, ПР HER-2/neu имеют высокую пролиферативную активность клеток, спонтанные некрозы, высокую степень злокачественности. Экзогенное влияние гормонов связано преимущественно с заместительной гормональной терапией (ЗГТ) в период пери- и постменопаузы, с лечением бесплодия, с применением оральных контрацептивов. Состояние менструальной функции является важным фактором, определяющим выбор

гормонального лечения при комбинированной системной адъювантной терапии [30,48,49]. Имеются сведения о том, что новообразования, возникающие у женщин с сохраненной менструальной функцией, являются чувствительным к эстрогенным воздействиям. У пожилых женщин, старше 60 лет, сопровождается ожирением и отсутствием чувствительности к эстрогенам [8,47]. В целом большинство авторов склонны считать, что присутствие гормональных рецепторов определяет высокую эффективность гормонотерапии. Эффективность гормонотерапии при наличии в новообразования рецепторов составляет 50-70%. При наличии рецепторов только одного типа эффективность снижается до 33%. Приблизительно 11% рецептор отрицательных опухолей отвечает на применение гормонального лечения. Установлено, если в крови пациента снизить концентрацию эстрадиола на 17%, можно снизить вероятность развития рака в 4-5 раз. Большую роль играют беременность, роды, время наступления менархе и климакса. Раннее менархе (до 13 лет) увеличивает риск формирования новообразования в 2 раза. Поздний климакс (после 54 лет), в свою очередь, также приводит к росту заболеваемости в 4 раза. Роды и беременность оказывают положительное влияние и уменьшают вероятность развития рака на 50%, и чем больше беременностей, тем ниже показатель [8,41,47].

2.1 Заболевание с провоцирующие рака грудной железы

Дисгормональная гиперплазия (мастопатия), узловая и диффузная, в особенности с атипической пролиферацией эпителия, могут (в определенном проценте случаев) являться предшественниками рака грудной железы [20]. В ряде случаев (но не обязательно в каждом) фиброзно-кистозная болезнь (ФБК) может явиться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса, поэтому рассматривается как предраковое заболевание [8,20,29]. Риск малигнизации зависит от степени пролиферативной активности эпителия: при не пролиферативной форме он составляет 0,9%, при умеренной пролиферации – 2,3 %, при резко выраженной пролиферации – 31,4 % [3,4,6]. Как наличие

ФКБ вообще, так и различные ее формы статистически достоверно повышали риск РМЖ. ФКБ без пролиферации эпителия повышала риск РМЖ в 1,27–1,95 раза, ФКБ с гиперплазией без атипии – в 1,5–2,5 раза, ФКБ с атипичной гиперплазией – в 2,0– 10,4 раза. При выявлении карциномы *in situ* риск инвазивного рака грудной железы повышается в 8–10 раз и более. Следовательно, больные, страдающие дисгормональными заболеваниями молочных желез, подлежат включению их в диспансерную группу наблюдения. Выявлена прямая высокая корреляционная связь патологии грудной железы с гинекологическими заболеваниями. Наиболее важными являются миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия, предраковые состояния шейки матки [8,20]. Существует ассоциация между раком яичника и грудной железы, выражающаяся в том, что женщины, страдающие одним из этих заболеваний, подвергаются большему риску появления у них второго. Наличие злокачественных заболеваний грудной железы, яичников и матки в семейном анамнезе способствует возникновению РМЖ. К факторам риска следует отнести ожирение. В Великобритании среди женщин в постменопаузе 5 % всех случаев рака, в том числе РМЖ, связывают с приростом индекса массы тела [8,34,35]. Ожирение, сочетающееся с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, увеличивает риск РМЖ втрое [20,29]. Как фактор высокого риска развития злокачественных новообразований молочных желез рассматривают заболевания эндокринной системы, в частности щитовидной железы. В возникновении дисгормональной патологии молочных желез опосредованную роль играют заболевания печени. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Поддержание постоянного уровня гормонов в циркулирующей крови обусловлено их энтерогепатическим обменом. Заболевания гепатобилиарного комплекса чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении. Вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные подтверждаются большой частотой гиперпластических процессов в молочных железах при заболеваниях печени [23, 47,49,53].

Таким образом, на течение и прогноз рака грудной железы ряд известных клинических факторов такие как: возраст пациентки, размер первичной новообразования (критерия Т), местное распространение (стадия), локализация новообразования (поражение различных квадрантов) и состояние гормонального фона, наличие сопутствующих заболеваний являются очень важными прогностическими признаками.

Глава III

3. Морфологические факторы прогноза и лечебный патоморфоз как критерий прогноза рака грудной железы

3.1. Морфологические факторы прогноза при раке грудной железы.

К важнейшим факторам прогноза относят гистологическую форму рака и выраженность инвазивного компонента новообразования. Наиболее часто метастазирование наблюдается при воспалительном раке – 73%, при раке Педжетта с образованием узла – 64%, апокриновом – 51,6%, инвазивном протоковом раке в комбинации с инфильтрирующим дольковым – 57% и с коллоидным раком – 51%. Внутри эпителиальные раки (рак *insitu*) не метастазируют [8,13,20,22].

Прогностическим критерием при инфильтрирующем протоковом раке грудной железы считают степень злокачественности новообразования. При этом учитывается количество число митозов и клеточный полиморфизм

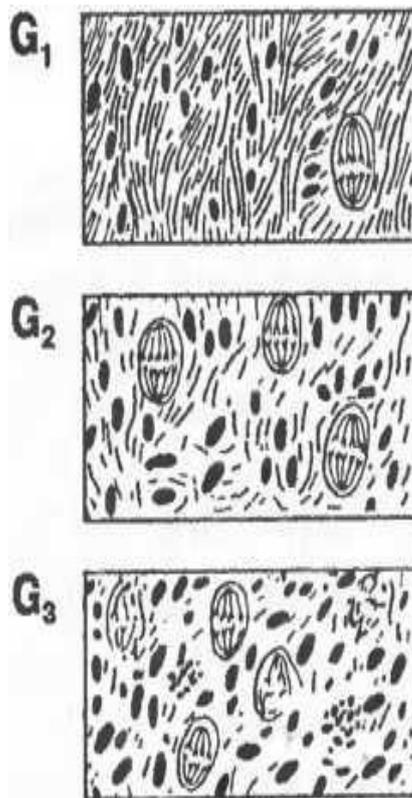
[3,6,27]. Степень злокачественности напрямую коррелирует с частотой регионарного, отдаленного метастазирования и показателями без метастатической выживаемости. При I степени злокачественности частота поражения лимфатических узлов метастазами более чем в два раза ниже, чем при II степени: 21% и 44% соответственно. При I степени злокачественности показатели 5- и 10-летней выживаемости составляют 75% и 45%, при II степени – 53% и 27% и при III степени – 31% и 18% соответственно [3,5,27].

Неблагоприятный прогноз имеет обнаружение инвазивного долькового рака, обладающего выраженным инвазивным ростом, склонного к множественному и двухстороннему поражению, а также обширному метастазированию. Для тубулярного и слизистого инвазивного рака характерен благоприятный прогноз [8,11].

При планировании терапии больным раком грудной железы такому параметру, как гистологическая форма новообразования уделяют большое внимание. Так при особых гистологических типах, являющихся гормон чувствительными (крибриформная, тубулярная и слизистая карциномы) назначается эндокринотерапия, в случаях с гормон нечувствительными опухолями (апокриновая, железисто-кистозная и метапластическая карциномы) – цитотоксическая химиотерапия [11,26].

Дополнительными неблагоприятными критериями прогноза отдаленного метастазирования при РМЖ являются интраваскулярная инвазия, периневральный рост и обширные некрозы опухолевой ткани [11,23].

Оценка лекарственного патоморфоза новообразования используется как важный показателем эффективности терапии. Доказано, что при достижении полного патоморфоза в новообразованиях и лимфатических узлах после химиотерапии значительно увеличиваются показатели общей и без рецидивной выживаемости и снижается риск смерти.(2)



Для определения степени дифференцировки новообразования применяется символ G. Рис. 31 а,б,в.

Выделяют 4 степени дифференцировки опухолевой ткани:

G 1 - высокая степень дифференцировки (высокодифференцированная);

G2 - средняя степень дифференцировки (дифференцированная);

G3 - низкая степень дифференцировки (низкодифференцированная);

G4 - недифференцированная опухоль.

Приведенная классификация имеет чрезвычайно важное практическое значение, поскольку чем ниже гистологическая дифференцировка новообразования, тем агрессивнее протекает опухоль и тем хуже прогноз. См. рис 22 а,б,в.

3.2. Лечебный патоморфоз как критерий прогноза рака грудной железы

Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей является комплекс индуцированных противоопухолевой терапией деструктивных изменений в новообразовании. Применение лучевой и химиотерапии меняет структуру и клиническое течение опухолевого процесса. Такие изменения картины болезни называются патоморфозом. По определению Я.Л.Рапопорта (1962), «патоморфоз – это стойкие и стандартные изменения клинических проявлений и патоморфологии болезни, произошедшие вследствие естественной эволюции, под влиянием факторов среды или лечения». Выделяется спонтанный (что наблюдается редко) и индуцированный (терапевтический), патоморфоз, т.е. изменения болезни, вызванные лечебными воздействиями[1,2, 18,28].

Понятие лечебного патоморфоза введено в конце 70-х начале 80-х годов прошлого столетия с момента внедрения неоадьювантного подхода к лечению злокачественных новообразований. Неоадьювантная химиотерапия применяется у больных местно распространённым раком грудной железы, которым противопоказано хирургическое лечение (при T4N2-N3-стадии), а также у пациенток с крупными опухолями (T2-T3) с целью уменьшения размеров новообразования, размеров и количества пораженных лимфатических узлов и повышения возможности выполнения органосохраняющего лечения. Кроме того, неоадьювантная химиотерапия способствует снижению биологической активности новообразования, элиминации субклинических микрометастазов, возможности оценки *in vivo* чувствительности новообразования к лекарственным препаратам[2,4,5].

Морфологические исследования патоморфоза злокачественных новообразований проводились постоянно. Поэтому в литературе разных лет можно найти достаточно подробные описания макроскопической и микроскопической картины опухолей после рентгенотерапии и радиевой терапии, токсино- и химиотерапии, действия противораковой вакцины, ферментных препаратов, органических веществ, гипертермии и т. д. В последние годы накоплены существенные материалы по морфологической оценке лечебного патоморфоза опухолей различной локализации рака гортани,

легких, желудка, прямой кишки, рака шейки матки, грудной железы, опухолей костей, мягких тканей, лейкоза, лимфогранулематоза[18,28].

На практике данные о лечебном патоморфозе опухолей используют для сравнения эффективности разных методов лечения, что помогает установить оптимальные схемы лучевой и химиотерапии. Малые дозы ионизирующего излучения и химиопрепаратов не способны обеспечить стойкое подавление роста клеток новообразования. Более того, при недостаточных дозах химиопрепаратов или лучевой терапии в процесс опухолевой прогрессии начинают размножаться клоны клеток, устойчивых к терапии. Прирост дозы воздействия усиливает деструктивные процессы в новообразования, но лишь до определенных пределов. Применение больших доз химио- или лучевой терапии, превышающих толерантные возможности окружающих опухоль нормальных тканей, хотя и приводит к гибели опухолевых клеток, но вызывает повреждения нормальных тканей и, как следствие, тяжелые осложнения. Все это требует четко обоснованного выбора доз облучения и химиопрепаратов, что определяется выраженностью лечебного патоморфоза[1,4,18,28].

Лекарственные противоопухолевые химиотерапевтические препараты, непосредственно повреждают клетки, находящиеся в митотическом цикле (фракцию роста), и не влияют на покоящиеся клетки. Такие клоногенные клетки могут в дальнейшем стать источником рецидива новообразования. Однако наряду с прямыми повреждающими воздействиями облучения и химиотерапии на опухоль определенное значение имеют и вторичные изменения, вызванные сосудистыми нарушениями. Принципиальных морфологических различий между лучевым и лекарственным патоморфозом не выявлено. Морфологические проявления патоморфоза опухолевых болезней многообразны и в значительной мере индивидуальны. Новообразования даже однотипной гистологической структуры обладают разной индивидуальной чувствительностью к проводимой терапии. Поэтому после лечения больных с однотипными опухолями одной и той же локализации с использованием одинаковых методов лечения степень выраженности изменений у разных

больных может оказаться разной. Однако наряду с определенными индивидуальными различиями имеются и общие проявления, которые в свою очередь зависят от индивидуальной чувствительности, гистогенеза и локализации новообразования в органе, стадии опухолевого процесса, дозы облучения или противоопухолевого препарата [3, 18,28].

Оценка лечебного патоморфоза имеет особое значение для определения эффективности неoadъювантной терапии, имеющий принципиально важное место при лечении злокачественных новообразований. Она улучшает выживаемость больных с резектабельными и помогает отбору пациентов с исходно неоперабельными опухолями до резектабельного статуса [1,28]. Предоперационная лучевая/химиотерапия может изменить T и N статус заболевания. Это достигается за счет уменьшения, в той или иной степени, размеров и инвазии новообразования вплоть до полной элиминации ее элементов, в том числе и в лимфатических узлах. Такая регрессия новообразования со снижением по сравнению с предоперационной T/N-категории используется для оценки опухолевого ответа [36,57]. Уменьшение размеров новообразования стали рассматривать в качестве признака ее радио- или химиочувствительности, а также как важный прогностический фактор коррелирующий с выживаемостью онкологических больных [6,7].

В 2000 г. она была представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — RECIST.

В соответствии с этой классификацией различают:

- **полный ответ** (Complete Response - CR) полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 недели с момента документации полного ответа;

- **частичный ответ** (Partial Response - PR) уменьшение, по сравнению с исходным на 50% и более, суммы измерений 2 больших перпендикулярных диаметров, что определяется в 2 наблюдениях по крайней мере в течение 4 недель. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания;

- **прогрессирование заболевания** (Progressive Disease - PD) прирост размеров новообразования, появление любого нового очага или нового выпота, или асцита, связанного с опухолью;

- **стабилизация заболевания** (Stable Disease - SD) несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Одной из первых гистологических классификаций выраженности лечебного патоморфоза была схема, предложенная Е.Ф. Лушниковым, согласно которой выделяют 4 степени лечебного патоморфоза, характеризующиеся следующими признаками:

- I (слабый) дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;
- II (умеренный) появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;
- III (выраженный) обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;
- IV (резко выраженный, полный) отсутствие опухолевых элементов.

Для сравнения различных видов и схем терапии в опухолях одинаковой гистологической структуры при количественной морфологической оценке эффективности проведенного предоперационного лечения в качестве критериев патоморфоза учитывается процентное соотношение паренхимы и стромы, некрозов и дистрофически измененных клеток, выраженность клеточного полиморфизма, митотическая активность, количество патологических митозов. При сравнения изменения используются морфометрические, счетные методы и количественные оценки. Г.А.Лавникова [18] предлагает выделить четыре степени лечебнопатоморфоза:

- **I степень повреждения.** Более 50% опухолевой паренхимы сохранено; Структура новообразования почти не изменяется. В клетках появляется не свойственный данной новообразования полиморфизм и дистрофия отдельных клеток, уменьшается митотическая активность. Усиливается дифференцировка клеток, которая при плоскоклеточных раках проявляется

усиления ороговения опухолевых комплексов и ослизнение стромы в аденокарциномах. Наблюдается отек стромы.

▪ **II степень повреждения.** Сохранено 20–50% опухолевой паренхимы; Основная масса новообразования сохранена. Наблюдаются очаги регрессивных изменений в виде отчетливых дистрофических изменений клеток, участков некрозов и наличия пикнотических ядер. Появляются уродливые гигантские лечебные клетки. При плоскоклеточных раках наблюдаются скопления роговых масс отдельными многоядерными гигантскими клетками инородных тел по периферии. В строме появляется воспалительная инфильтрация и очаги фиброза паренхимы новообразования.

▪ **III степень повреждения.** До 20% паренхимы новообразования сохраняется в виде отдельных очагов; Структура новообразования резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза. Остатки новообразования сохраняются в виде разрозненных групп клеток с выраженными дистрофическими изменениями, местами с образованием клеток – теней. В строме определяется неравномерная лимфо/лейкоцитарная инфильтрация.

▪ **IV степень повреждения.** Наблюдается почти полное исчезновение опухолевых клеток, обширные поля фиброза с единичными гигантскими многоядерными уродливыми клетками. Лишь в некоторых случаях определяются след бывшей новообразования в виде гранулем вокруг роговых масс и очагов некроза, лишенных клеточных элементов, либо «озера слизи при аденокарциномах или скопления меланина при меланомах.

Разные участки новообразования даже в одном и том же новообразовании могут иметь разную чувствительность к проводимой терапии. Поэтому после лечения в новообразования наблюдается мозаичность изменений. Для получения достоверных результатов, характеризующих патоморфоз, приходится исследовать несколько кусочков тканей взятых из различных отделов новообразования [1,18,28].

Для количественной микроскопической оценки эффективности предоперационной (неоадьювантной) терапии больных со злокачественными новообразованиями предложена семи ступенчатая шкала, основанная на определении **относительной доли жизнеспособной опухолевой ткани (ОДЖОТ)**:

- 0 степень — ОДЖОТ не менее 95% опухолевых клеток. Лечение неэффективно, результат плохой.

- I степень — ОДЖОТ от 75 до 95% опухолевых клеток. Лечение неудовлетворительное, результат незначительный.

- II степень — ОДЖОТ от 50 до 70% опухолевых клеток. Лечение низкой эффективности, результат посредственный.

- III степень — ОДЖОТ от 25 до 50% опухолевых клеток. Лечение средней эффективности, результат удовлетворительный.

- IV степень — ОДЖОТ от 10 до 25% опухолевых клеток. Лечение с эффектом выше среднего, результат хороший.

- V степень — ОДЖОТ менее 10% опухолевых клеток. Лечение высокой эффективности, результат очень хороший.

- VI степень — отсутствие сохранных опухолевых клеток. Лечение максимальной высокой эффективности, результат отличный.

Основными морфологическими признаками лечебного патоморфоза, общими для всех опухолей, являются дистрофические и некротические изменения паренхимы, усиление апоптоза клеток. Угнетается синтез ДНК и митотическая активность, увеличивается количество патологических митозов, полиплоидных клеток. Отмечается вакуолизация, лизис и рексис ядер. В цитоплазме снижается активность окислительно-восстановительных ферментов и содержание гликогена, обнаруживаются участки деструкции, аутофагосомы. В строме новообразования развивается фиброз в виде разрастаний грубоволокнистой соединительной ткани, отек, миксоматоз, гиалиноз, дезорганизация аргирофильных и коллагеновых волокон, отложения солей извести и гемосидерина. По краям и в зоне повреждения

новообразования отмечается нарушение кровообращения в виде полнокровия, стаза, тромбоза сосудов [1,5,28].

В стенках сосудов определяются самые разнообразные изменения: отек, фибриноидное набухание, некрозы и дистрофические изменения различной степени выраженности и утрата капиллярами эндотелиальной выстилки. Стенки сосудов подвергаются облитерации просвета и гиалинозу.

Одним из показателей лечебного патоморфоза является появление гигантских одно- и многоядерных опухолевых клеток с уродливыми гиперхромными ядрами – “лечебных форм”, по определению Н.А.Краевского количество которых по мере увеличения сроков, прошедших после лечения, убывает. Гигантские клетки – это опухолевые клетки, в которых повреждение в течение определенного времени компенсируется внутриклеточными восстановительными процессами. Эти клетки значительно варьируются в размерах [11].

Гистологический лечебный патоморфоз можно выделить 2 основных этапа изменений — ранние и поздние. Через 7 дней после начала противоопухолевого лечения в опухолях, независимо от их гистологической разновидности, можно наблюдать типичные дистрофические и альтеративные изменения паренхиматозных элементов на фоне выраженных сосудистых расстройств (стазы, резкое полнокровие, сладж - феномен, микротромбозы, плазмо- и геморрагии) и воспалительную инфильтрацию. Через 2 недели и более от начала неoadьювантной терапии очаги некроза окружаются волокнистой соединительной тканью, и возникает заместительный склероз, гиалиноз, миксоматоз. Вокруг групп опухолевых клеток образуются лимфоплазмочитарные инфильтраты, появляются гигантские многоядерные клетки инородных тел и ксантомные клетки, образуются лимфоцитарные периваскулярные муфты. Следует особо отметить градиентный характер альтеративных изменений в новообразованиях, выраженность которых постепенно убывает от центра к ее периферии [1,5,18,28].

Описанные явления вполне можно характеризовать как стереотипную динамическую реакцию соединительной ткани на альтерацию опухолевой паренхимы, когда молодая пролиферирующая соединительная ткань замещает очаги некрозов и кровоизлияний (5–10-е сутки), а затем подвергается ремоделированию.

В большинстве случаев при лечебном патоморфозе явления некроза или фиброза преобладают в центре. А жизнеспособные элементы новообразования располагаются преимущественно по ее периферии. Такая картина более заметна после химиотерапии в выростах по краям новообразования, где жизнеспособные опухолевые клетки соседствуют с неопухолевыми тканями. Сохранность жизнеспособных опухолевых клеток на периферии новообразования может быть обусловлена более высоким гидростатическим давлением в этих участках и меньшей эффективностью лекарственной диффузии [1,2].

Гистологический исследуют лишь часть новообразования, а полученные данные экстраполируют на весь ее объем, предполагая, что изменения, индуцированные терапией, равномерно проявляются во всем ее объеме, что является весьма условным. Также не вполне объективной является оценка соотношения в новообразованиях жизнеспособной и некротической ткани, поскольку четкие границы между ними отсутствуют. Кроме того, учитывая то, что в новообразованиях могут наблюдаться спонтанные некрозы, оценка случаев, когда опухолевые элементы после химио-/лучевой терапии составляют более 50%, является сомнительной для прогноза заболевания у конкретного пациента. Учет невысоких значений лечебного патоморфоза представляет интерес при сравнении групп пациентов с опухолями одинаковой локализации, размеров и гистологического типа у пациентов, не получавших терапию. Особо следует отметить, что поскольку новообразования различной органной принадлежности и гистологического типа обладают различными свойствами, то объемы поврежденных элементов в разных новообразованиях будут иметь различное прогностическое значение [1,18,28].

Оценка лечебного патоморфоза подразумевает не только определение эффективности терапии, но и прогнозирование течения заболевания для планирования и коррекции последующих этапов лечения, а также определения целесообразности операции [1,4,7]. Четко показано, что в таких опухолях, как рак грудной железы гистологический ответ на предоперационную химиотерапию прямо коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью. Высокая степень значимости гистологической оценки лечебного патоморфоза как прогностического фактора подтверждена для опухолей желудка, пищевода, карцином толстой кишки [18] и ряда других новообразований.

Таким образом, оценка лечебного патоморфоза является важным критерием в определении эффективности химио-/лучевой терапии и прогноза онкологического заболевания.

При раке грудной железы такие биологические характеристики новообразования, как высокая степень пролиферации, отсутствие стероидных рецепторов в новообразованиях, гистологический тип инфильтративного протокового рака, гиперэкспрессия HER-2 предсказывают вероятность высокого ответа на проводимую химиотерапию и коррелируют с высокой частотой полных морфологических ответов, как в первичной новообразованиях, так и в лимфатических узлах [12,21,25,43].

Степень злокачественности новообразования является не только важным прогностическим фактором, коррелирующим с течением болезни, но и фактором, предсказывающим вероятность получения полного морфологического ответа в новообразованиях. Частота полных морфологических эффектов прямо пропорциональна степени анаплазии: при 1-й и 2-й степени злокачественности новообразования (в модификации по Bloom-Richardson) частота полных морфологических ответов составляет всего 10 %, а при высокоагрессивных опухолях (3-я степень злокачественности) вероятность получения полного морфологического ответа (pCR) при использовании химиотерапии повышается до 90 % [1,4,15,23]. Прогностически значимыми маркерами пролиферации являются: степень злокачественности (анаплазии)

новообразования, уровень экспрессии Ki-67, митотический индекс, фракция клеток в S-фазе. Существуют данные, что 3-я степень гистологической злокачественности, уровень экспрессии Ki-67 > 30 % ассоциируются с большей вероятностью полного регресса новообразования в ответ на терапию [21,22,27,31,52].

Неoadьювантная полихимиотерапия является одним из важнейших составляющих компонентов комплексного лечения рака грудной железы, основные задачи состоят в уменьшении объема первичного очага с целью улучшения условий для выполнения органосохранных оперативных вмешательств, в определении чувствительности новообразования *in vivo* и планировании адьювантной терапии на основании выраженности терапевтического патоморфоза [4,5, 9, 30,31].

Международной экспертной группой (International Expert Panel) было рекомендовано определять полный морфологический эффект как отсутствие инфильтративного рака или рака *in situ* как в новообразования, так и в лимфоузлах [37,45].

В настоящее время широко применяются различные виды предоперационной терапии рака грудной железы (лучевая, химио- и гормонотерапия), которые вызывают резкое нарушение структуры новообразования. В ряде случаев не удается классифицировать рак в связи с выраженными дистрофическими и некротическими изменениями в новообразования.

Таким образом, полный морфологический эффект является важнейшим фактором благоприятного прогноза, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения у пациенток раком грудной железы.

Глава IV

4.1 Молекулярно - генетические факторы прогноза рака грудной железы

В настоящее время не вызывает сомнений ключевая роль генетических нарушений в полиэтиологическом процессе канцерогенеза или возникновения злокачественных новообразований. Согласно мутационной теории канцерогенеза, впервые сформулированной Т. Boveri и К.Н. Bauer еще в начале XX столетия, существует наследственная «склонность тканей образовывать новообразования при определенных внешних условиях».

Эта склонность проявляется вследствие постепенного накопления в генотипе разнообразных «соматических мутаций», которые возникают под воздействием многих физических, химических и биологических факторов среды и, как правило, становятся триггером неопластического процесса [10]. Мутации генов и/или аномалии кариотипа обнаруживаются в опухолевых тканях пациентов с онкологическими заболеваниями и в многочисленных культивируемых линиях трансформированных клеток.

Принято рассматривать канцерогенез как многоступенчатый процесс, включающий этапы инициации, промоции и опухолевой прогрессии. На всех его этапах в исходно нормальной единственной клетке происходит постепенное накопление генетических изменений, приводящее к нарушению ее биологических характеристик. При этом последовательно возникает сначала одна мутантная злокачественная клетка, затем - целый клон подобных клеток, из которого в последующем формируется клинически выявляемая опухоль, имеющая обычно моноклональное происхождение.

Многоступенчатость развития раковых заболеваний обусловлена прохождением нормальной клеткой нескольких последовательных биохимических этапов, изменяющих клеточный гомеостаз и способствующих получению клеткой новых злокачественных свойств. Неопластическая трансформация может приводить более чем к ста разновидностям опухолевых новообразований различных органов и тканей, однако опухолевые клетки приобретают общие черты, к которым можно отнести уменьшение потребности в факторах роста (ФР), нечувствительность к

антипролиферативным сигналам, нарушение запуска механизмов апоптоза, приобретение ангиогенной активности, способность к инвазивному росту и метастазированию, а также появление геномной нестабильности.

Изменение потребности в ФР может быть вызвано синтезом или усилением транспорта этих факторов в клетку, а также изменением их активности. Кроме того, к нарушению потребности в ФР могут приводить изменения свойств поверхностного аппарата клетки. Так, гиперэкспрессия рецепторов ФР (EGF-B/erbB, HER2/neu) увеличивает чувствительность клеток к пролиферативным сигналам.

Бесконтрольная пролиферация клеток связана с нарушением остановки клеточного цикла (КЦ) в «проверочных» (check-point) точках, что придает опухолевым клеткам возможность постоянно увеличиваться в размерах и делиться. Основным механизмом, при этом, является инактивация в пресинтетическом (G1) периоде КЦ белка Rb, высвобождающего транскрипционные факторы (например, E2F), необходимые для перехода в следующий - синтетический (S) период.

При этом опухолевые клетки не подчиняются регуляторным сигналам о запуске механизмов апоптоза, что связано с нарушением синтеза апоптотических белков. Наиболее часто в опухолевых клетках наблюдается функциональная инактивация белка p53 - ключевого компонента ответа клетки на повреждение ДНК и запуска механизма клеточной гибели.

Изменение адгезивных свойств поверхностного аппарата связано с изменением экспрессии клеточно-адгезивных молекул (семейство E-кадгеринов) и приводит к нарушению формирования механических контактов между опухолевыми клетками. Трансформирующиеся клетки проявляют способность к ангиогенезу, что достигается выработкой ФР эндотелия (VEGF) и ФР фибробластов (FGF). Отдельные опухолевые клетки становятся способными секретировать протеазы, облегчающие их инвазивный рост или прорастание в окружающие ткани. Все эти приобретенные свойства

обеспечивают опухолевым клеткам метастазирование и формирование вторичных опухолей в новых органах.

Трансформированные клетки характеризуются генетической нестабильностью, как на уровне отдельных генов, так и целых хромосом. Нестабильность генетического материала проявляется в возникновении одной двунитевых разрывов ДНК, появлении дополнительных копий ДНК, хромосомных aberrаций и анеуплоидий. Способность к неограниченному размножению и генетическая нестабильность являются наиболее важными свойствами раковых клеток, что свидетельствует о тесной связи канцерогенеза с генетическим контролем стабильности генома и клеточных делений.

В развитие опухолей вовлекается огромное количество разнообразных генов, регулирующих механизмы клеточной пролиферации, репарации ДНК, стабильности хромосом, межклеточных взаимодействий, клеточного старения и апоптоза. Ключевую роль в возникновении и развитии трансформированных клеток играют гены контроля клеточного цикла (КЦ), условно подразделяемые на 2 семейства.

Гены 1-го семейства обеспечивают стимуляцию клеточных делений; их нормальные аллели называют «протоонкогенами».

Гены 2-го семейства подавляют клеточные деления; их нормальные аллели называют «антионкогенами» или «супрессорами опухолевого роста». Исследования последних лет позволили идентифицировать продукты многих генов, которые контролируют сложные пути передачи сигнала и целые сигнальные каскады в клетках, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, репликацию и репарацию ДНК.

Протоонкогены. К семейству протоонкогенов относятся гены сигнальной трансдукции, запускающие КЦ. Их продуктами являются белки - факторы роста (ФР), рецепторы ФР, G-белки, мембранные протеинкиназы (ПК) и транскрипционные факторы, которые, как правило, участвуют в позитивном контроле клеточного роста и деления.

В настоящее время в геноме человека выявлено примерно 150 протоонкогенов (среди них HER2/neu, ER, PgR, EGFR, VEGFR, Bcl-2, гены семейства RAS, RAF и др.).

Мутантные аллели этих генов называются "онкогены", они доминантны, и их действие может приводить к гиперактивности клеточных делений, вызванных либо производством аномального продукта с новой функцией, либо гиперэкспрессией этого продукта с агрессивными для клетки последствиями [10].

Основные семейства онкогенов связаны с рецепторно -сигнальной системой регуляции клеточного деления.

Семейство онкогенов *sis* кодирует белок, который по структуре близок к тромбоцитарному ФР. Его онкогенное действие связано с тем, что ФР образуется постоянно и в больших количествах, что стимулирует клеточные деления. Белки *sis* часто обнаруживается в опухолевых тканях при РМЖ и желудка.

Семейства онкогенов *erbi* и *neu* кодируют дефектные рецепторы ФР эпидермиса. Эти рецепторы дают постоянный сигнал о клеточном делении, независимо от того, взаимодействует ли рецептор с ФР или нет.

Амплификация гена *neu* наблюдается в 30% случаев при РМЖ и раке яичников, а также при множественной миеломе.

Продукты мутантных протоонкогенов являются биологическими маркерами, определяемыми непосредственно в опухолевой ткани, они характеризуют индивидуальные особенности новообразования: склонность к инвазии, метастазированию, гормональную чувствительность и т.д. [29]. Гиперэкспрессия онкогенов в опухолевых клетках часто достигается за счет амплификации или избирательного увеличения числа копий генов, что характерно, например, для генов белков-ФР и их рецепторов. Амплификация различных онкогенов в опухолевых клетках является важным прогностическим фактором развития рака, а также может изменить подход к лекарственной терапии опухолей определенных локализаций.

Антионкогены. Гены второго семейства - антионкогены или супрессоры опухолевого роста - включают в себя 2 группы. **Первая - "gatekeepers"** - «гены-хранители клеточного цикла» (ГХКЦ - гены *TP53*, *Rb*, *p16INK4a*, *pARF* и др.), контролирующие апоптоз, КЦ и обеспечивающие запрет на пролиферацию клеток с различными генетическими мутациями. Продуктами ГХКЦ могут быть белки-факторы ингибирования деления, которые представляют собой негативные регуляторы клеточного роста, то есть подавляющие клеточные деления, следовательно, в норме обладающие противоопухолевым эффектом. Кроме того, эти гены контролируют апоптоз и прохождение клетки через все стадии КЦ, включая «рестрикционные» или проверочные (check-point) точки повреждений в молекуле ДНК. Апоптоз относится к наиболее эффективным механизмам поддержания генетической стабильности клетки, избирательно уничтожая клетки с поврежденной ДНК.

Вторая группа генов - "caretakers" или «гены-смотрители стабильности генома» (ГСГ - гены *MSH*, *MLH*, *BRCA1/2*, *CHEK1/2*, *ATM*, *ATR* и др.), которые контролируют проведение сигнала от поврежденной ДНК к каким-либо эффекторным белкам, запускающим механизмы репарации. ГСГ обеспечивают целостность генов и хромосом и поддерживают стабильность генетического материала при клеточном делении.

Наиболее важными репаративными белками считаются сходные по структуре и функции ПК *ATM* (Ataxia-Telangiectasia Mutated) и *ATR* (ATM Related), запускающие последовательный каскад фосфорилирования эффекторных белков - продуктов генов *CHEK 1/2*, *TP53*, *BRCA1/2*, что вызывает остановку КЦ и направление клетки либо по пути репарации ДНК, либо по пути апоптоза. Опухолевый супрессор *BRCA1* способен связывать рецептор эстрогенов, сдерживая избыточную пролиферацию клеток грудной железы и других эстроген-зависимых органов. Инактивация гена *BRCA1* объясняет, очевидно, возникновение опухолей именно грудной железы и яичников.

Мутантные аллели семейства антионкогенов также называются «онкогены», они рецессивны; их возникновение приводит к гиперактивации митотических делений и нарушениям механизмов апоптоза, процессов репарации и репликации ДНК. Дефектными продуктами этих онкогенов являются ферменты репарации, не способные восстановить повреждения ДНК. При этом, накопление нерепарируемых повреждений ДНК приводит к хромосомным разрывам и перестройкам, и, следовательно, к нарушениям стабильности клеточного генома. В случае отмены апоптоза для таких генетически поврежденных клеток резко увеличивается вероятность их размножения, что и приводит к трансформирующему эффекту. Поэтому очевидно, что онкогенный потенциал мутаций генов *TP53*, *MSH*, *MLH*, *BRCA1/2*, *CHEK1/2*, *ATM*, *ATR* и других генов связан с нарушениями реакций клетки на повреждения ДНК, с возникающей при этом генетической нестабильностью.

Роль продуктов антионкогенов при прохождении клеточного цикла.

Все белки, участвующие в поддержании генетической стабильности клетки, функционально подразделяются на: сенсорные, трансдукторные и эффекторные. К сенсорным белкам, сигнализирующим о повреждениях ДНК, относятся белки так называемого MRN-комплекса (белки Mre11, Rad50, NBS1). Трансдукторные белки получают сигналы о повреждении ДНК от сенсорных белков и регулируют работу белков-эффекторов. К ним относятся белки *ATM*, *ATR*, *CHEK1/2*. Эффекторные белки обеспечивают остановку КЦ, запускают репарацию ДНК и апоптоз. К ним относятся белки *p53*, *BRCA1/2*, *PNCA*, *MSH*, *MLH*, *PTEN*, различные каспазы.

Важную роль в интеграции сигналов от поврежденной ДНК и их дальнейшей передаче к разнообразным эффекторным белкам в клетке играют специфические протеинкиназы *ATM* (Ataxia-Teleangiectasia Mutated), *ATR* (ATM Related), *NBS1*, *CHEK1* и *CHEK2* (чекпойнт-киназы 1 и 2). Активированные формы молекул *ATM* и *ATR* каскадно фосфорилируют ряд своих мишеней, в частности белки *p53*, *NBS1* (нибрин), *CHEK1/2* (чекпойнт-

киназы) и BRCA1/2. Для фосфорилирования белка CHEK2 необходимо предварительное фосфорилирование белков комплекса MRN, который, локализуясь в местах повреждений ДНК, привлекает к ним различные молекулы, в том числе CHEK2, BRCA1, E2F и PCNA. Привлечение PCNA - вспомогательного фактора репарационной ДНК-полимеразы - вызывает переключение репликативного синтеза ДНК на репарационный и остановку КЦ в S периоде. Чек поинт киназы CHEK1/2, в свою очередь, фосфорилируют и инактивируют белки циклины, что вызывает подавление активности регулируемых ими циклинзависимых протеинкинази быструю остановку КЦ в G1 или G2 периоде. Кроме того, протеинкиназы CHEK1/2 посылают сигналы к белкам p53 и BRCA1, что активизирует системы репарации ДНК во время остановки КЦ.

Канцерогенез – процесс превращения нормальной клетки в опухолевую под влиянием мутаций, которые в ней накапливаются. Причиной возникновения опухолевых клеток является накопление ею мутации, которое происходит в результате возникновения генетической нестабильности. Процесс развития новообразования разделяют на 3 основных этапа: инициацию, промоцию и прогрессию. На этапе **инициации** клетка получает первый мутационный удар, который приводит к нарушению ее генетической стабильности. Чаще всего мутациям подвергаются протоонкогены, гены - супрессоры опухолевого роста, а также гены, регулирующие процесс репарации ДНК. На данном этапе происходит накопление в клетке генетических поломок, которые ведут к повышению степени ее злокачественности. На этапе **промоции** уже трансформированные в результате мутации клетки приобретают ряд свойств, помогающих им выжить в окружающей среде. Они перестают реагировать на сигналы, поступающие из окружающей среды, приобретают ауто- и паракринную стимуляцию сигналов пролиферации, происходит торможение процесса апоптоза, генетическая нестабильность, изменение морфологии клетки и наблюдается отсутствие репликативного старения. Клетки опухолевого клона постоянно мутируют под

давлением отбора со стороны иммунной системы организма. Это ведет к качественным изменениям фенотипа опухолевых клеток, возникновению вместо одного множества опухолевых клонов. Данный этап называется опухолевой **прогрессией**. В результате увеличения массы опухолей требуется все большее количество питательных веществ. Происходит стимуляция ангиогенеза. Из-за снижения степени сродства клетки к субстрату и увеличения ее подвижности возникают вторичные очаги, метастазы. Развитие опухолевого процесса захватывает все новые участки в организме.

Понимание генетических механизмов и выявление биологических маркеров опухолевого роста формируют индивидуальный молекулярный фенотип трансформированных клеток – который, характеризует степень злокачественности новообразования. Способность к метастазированию, гормональную чувствительность, эффективность химиотерапии и т. д. В опухолях пациентов с онкологическими заболеваниями обнаруживаются мутации протоонкогенов и антионкогенов, контролирующих митотическую активность клеток и их способность к репарации ДНК. Дефекты классических генов - супрессоров опухолевого роста (BRCA1/2, CHEK2, ATM, PALB2, NBS1, TP53 и др.) детерминируют наследственную предрасположенность к развитию рака грудной железы, обусловленную нарушением стабильности генома и возникновением «химерных» генов, анеуплоидий или хромосомных aberrаций. Злокачественное новообразование грудной железы является генетически гетерогенное заболевание с различными молекулярно-биологическими и клиническими особенностями. Идентификация молекулярного фенотипа карцином грудной железы является важным прогностическим фактором заболевания и позволяет персонифицировать лечение больных [15,16,57].

РМЖ отличается в большей или меньшей степени гормональной зависимостью. Вместе с тем, кроме гормонов, имеется ряд факторов, участвующих в канцерогенезе и в дальнейшем влияющих на темпы роста новообразования, ее биологические особенности, в частности, на

чувствительность к тем или иным лечебным факторам. В целом, появление и рост злокачественных клеток является следствием нарушения их генома, экспрессии факторов роста (ФР), путей реализации.

Ряд ФР злокачественных клеток вырабатывается в самой раковой клетке (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста,

трансформирующий фактор роста α , трансформирующий фактор роста β), другая часть в клетках стромы новообразования (инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, фибробластические факторы роста) или приносятся током крови (гормоны, биологически активные вещества). Эти факторы (за исключением трансформирующего фактора роста β и маммостатина) являются потенциально митогенными для раковых клеток. Большое значение в росте новообразования имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Гиперэкспрессия этих и других факторов роста новообразования является результатом амплификации онкогенов.

Для эффективной реализации эффекта ФР необходимо наличие соответствующих рецепторов, в частности для пептидных факторов и гормонов — на клеточной мембране, для стероидных — в цитозоле и ядре. Нарушение контроля клеточного деления происходит также за счет активации онкогенов, потери или мутации генов - супрессоров деления. Продуктами онкогенов являются как ФР, так и их рецепторы. В клетках РМЖ находят высокую экспрессию онкогенов семейства *myc* и *ras* (*c-myc*, *Ha-ras-1*), *int-2*, семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR, *erbB*), включая *erbB-2* или *HER-2 neu*, *HER-3* и *HE-4*.

Этот механизм наряду с другими приводит к неуправляемому делению клеток.

Экспрессия в новообразования эпидермоидного фактора роста (EGFR) резко снижает эффективность антиэстрогенной терапии. Вместе с тем блокада этих рецепторов путем применения биотерапии в виде моноклональных антител к EGFR дает выраженный противоопухолевый эффект. Этот эффект является синергичным с антрациклинами, производными платины и таксанами

.Гиперэкспрессия другого гена — *Bcl 2* или его протеина также является неблагоприятным прогностическим фактором. Изменение генов -супрессоров опухолевого роста РМЖ и некоторых других солидных опухолей (гена ретинобластомы — *RBI*, гена *p53*, *BRCA 1*, *BRCA 2*) за счет мутаций или делеций приводит к изменению или потере соответствующих протеинов и нарушению регуляции прохождения клеток через клеточный цикл.

В 50 % опухолей РМЖ отмечены мутации гена *p53*. С развитием генных технологий появилась возможность инактивировать гены или их протеины, либо вводить нормальные гены.

Таким образом, количественное определение содержания гормонов (гипофиза, половых желез, щитовидной железы, инсулина), рецепторов стероидных гормонов, факторов роста в новообразованиях, протеинов, ассоциированных с отдельными генами, является необходимым дополнением для построения прогноза и схем лечения больных РМЖ.

Гены рака грудной железы. Одним из достижений молекулярной генетики явилось картирование генов, ответственных за наследственную предрасположенность к раку грудной железы: *BRCA -1/2*, *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2*, *ATM*, *BLM*, *CDH1*, *TP53*, *PTEN* и др. [23, 24]. Все эти гены относятся к семейству антионкогенов и принимают участие в репарации повреждений ДНК. Известно, что мутации в некоторых из этих генов в гомозиготном состоянии вызывают развитие аутосомно-рецессивных синдромов.

N. Wilcox et al. сопоставили результаты экзомного секвенирования (анализа полной кодирующей последовательности генома) нормальной ДНК у 26,368 пациенток с раком грудной железы (РМЖ) и 217,673 здоровых женщин. Эта работа подтвердила хорошо известные данные о причастности инактивирующих мутаций в генах *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* к формированию предрасположенности к РМЖ. Помимо этого, был открыт новый ген наследственного РМЖ – *MAP3K1* [57].

В некоторых случаях злокачественное новообразование грудной железы является классическую наследственную болезнь с Менделевской системой наследования. Самые знаменитые высоко пенетрантные гены предрасположенности к раку грудной железы – это BRCA1 и BRCA2. Эти гены играют ключевую роль в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, транскрипции и ремоделировании хроматина [56].

Прогностические маркеры направлены на выявление групп больных раком грудной железы с разным прогнозом течения болезни. Маркеры также имеют значение для определения групп пациентов с наилучшим ответом на лечение и наименьшими побочными эффектами от приема препаратов.

На сегодняшний день наиболее авторитетными маркерами при раке грудной железы являются эстрогено/прогестероновый рецептор и HER-2-рецептор. Оба маркера несут прогностическую информацию, а также являются мишенями для таргетной терапии.

К настоящему времени сообщается более чем о ста факторах прогноза, дающих представление о биологическом поведении новообразования. Для предсказания клинического течения опухолевого процесса, ответа на лечение и исхода

рака грудной железы большое значение придается маркерам, определяемыми иммуногистохимическими методами.

Основными биологическими маркерами, отражающими свойства рака грудной железы, являются:

- 1) рецепторы эстрогенов (ER);
- 2) рецепторы прогестерона (PR);
- 3) рецепторов эпидермального фактора роста второго типа (HER2/new);
- 4) рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR);
- 5) сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF);
- 6) цитокератины (СК5/6, СК14, СК17);
- 7) ядерный белок, отражающий уровень пролиферативной активности (Ki-67).

4.2 Значение гормональных рецепторов при раке грудной железы

Гормон - рецепторный статус рака грудной железы означает, подпитываются ли клетки рака грудной железы эстрогеном и/или прогестероном (гормонами, естественно присутствующими в женском организме) благодаря особым белкам внутри опухолевых клеток, называемым гормональными рецепторами. Когда гормоны присоединяются к гормональным рецепторам, раковые клетки растут.[38,46,47,49].

Статус гормонального рецептора - это либо положительный, либо отрицательный гормональный рецептор (HR).

Положительные по рецепторам гормонов клетки рака грудной железы имеют рецепторы эстрогена (ER) или прогестерона (PR). Такие раки грудной железы можно лечить с помощью препаратов гормональной терапии, которые снижают уровень эстрогена или блокируют рецепторы эстрогена. Гормональный рецептор HR-положительные раки растут медленнее, чем HR-отрицательные. HR-положительные раки обычно чаще встречаются у женщин после менопаузы.

Гормон-рецептор-отрицательные раки грудной железы не имеют рецепторов эстрогена и прогестерона. Эти типы рака не получают пользы от препаратов гормональной терапии и обычно растут быстрее, чем HR-положительные раки. HR-отрицательные раки чаще встречаются у женщин, которые еще не прошли через менопаузу.

Одними из первых, вошедших в клиническую практику клеточных маркеров, были рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). Определение РЭ и РП в ткани новообразования сейчас рассматривается как обязательное условие для успешного гормонального лечения рака грудной железы. Эффект гормональной терапии зависит от наличия РЭ и РП в новообразованиях: ее эффективность составляет около 10% при РЭ - отрицательных опухолях, примерно 50% при РЭ - положительных опухолях и около 75% при опухолях, содержащих одновременно РЭ и РП. Тем не менее, известны случаи

резистентности к гормональной терапии больных с РЭ- и РП - положительными опухолями, поэтому гормональный статус новообразования оказывается не всегда достаточным показателем гормональной чувствительности рака грудной железы [14,38,53].

Рецепторный статус новообразования имеет важное значение как предсказательный фактор и учитывается при планировании гормоно – и химиотерапии. При раке грудной железы содержание клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (РЭ) колеблется от 22 до 70% (в среднем 50%). Наиболее часто клетки, экспрессирующие РЭ, содержатся в инфильтрирующем протоковом раке высокой степени дифференцировки (67–90%), в инфильтрирующем дольковом раке – 84%, слизистом (60%), а также в тубулярном и папиллярном раке. В медулярном, метапластическом, аденокистозном, секреторном раке рецепторы эстрогенов немногочисленны. Имеются сведения о связи пролиферативной активности рака грудной железы с содержанием рецепторов эстрогенов в новообразованиях. При отсутствии эстрогеновых рецепторов пролиферативная активность выше во всех возрастных группах [14,15,38,53].

Уровень рецепторов прогестерона в первичной новообразования является более важным благоприятным прогностическим фактором, чем уровень рецепторов эстрогенов и относится к независимым прогностическим критериям, определяющим общую выживаемость и частоту возникновения рецидивов у больных раком грудной железы. Низкий уровень содержания рецепторов прогестерона определяет лучший прогноз, чем полное отсутствие этих рецепторов. Наличие эстрогенных рецепторов может оказывать влияние на скорость роста новообразования, но не определяет ее склонность к метастазированию. По данным ряда авторов рецепторы эстрогенов и прогестерона чаще наблюдается в опухолях малых размеров без метастазов в лимфатические узлы, и имеют статистически достоверную корреляцию с временным интервалом от момента возникновения рецидива до смерти, но не влияют на метастатическую выживаемость [13,29,54].

По данным многочисленных исследований, отрицательный стероидный рецепторный статус новообразования является фактором, предсказывающим высокий ответ на химиотерапию и высокую частоту получения полного морфологического ответа [37]. Гормон положительный статус новообразования предсказывает селективную чувствительность новообразования к гормонотерапии и малую чувствительность к химиотерапии. Существуют данные, что эффективность неoadьювантной гормонотерапии с использованием ингибиторов ароматазы сопоставима с таковой при использовании химиотерапии, однако, частота полного морфологического ответа при любом виде неoadьювантного лекарственного лечения у пациенток с гормон чувствительными опухолями достаточно низка (5-6 %).

В случаях с отрицательной экспрессией рецепторов к эстрогенам чаще выявляется высокая степень злокачественности новообразования, мутации генов BRCA1, мутации гена p53, гиперэкспрессия Her2/neu, низкая экспрессия E и P-кадхеринов [19,38,53,56].

Из множества параметров рака грудной железы широко исследуется ядерный белок p53, запускающий процесс апоптоза при повреждении ДНК.

Ген p53 является центральным компонентом системы элиминации патологически поврежденных клеток из организма. Множественные сигнальные пути контролируют состояние клетки, и когда обнаруживается повреждение или неисправность, которая может вызвать наследственные изменения, белок p53 активируется, чтобы либо координировать процесс восстановления, либо вызвать самоубийство клетки. Таким образом, ген p53 выступает в роли верховного судьи, решающего судьбу клеток и гарантирующего их социальное поведение. Потеря гена p53 приводит к неконтролируемому накоплению генетических повреждений, вызывающих нарушение контроля со стороны организма, рост злокачественных клеток и гибель организма.

Белок p53 является продуктом гена - супрессора и экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок

p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Появление в клетке мутированного p53 блокирует апоптоз, что определяет резистентность новообразования к химио- и лучевой терапии [9]. Мутантный p53 экспрессируется при метастатическом раке в 50% случаев, при инвазивном раке грудной железы - в 25% случаев. Показано, что определяется корреляция между экспрессией мутантного p53 и плохим прогнозом заболевания [13,14,29,48].

Ведущим фактором в механизме злокачественной трансформации клеток, в биологическом поведении уже возникших опухолей является усиление пролиферативной активности опухолевых клеток. Для выявления особенностей пролиферации клеток злокачественных опухолей человека широко используется анализ экспрессии антигена Ki-67, который экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и отражает величину пролиферативного пула новообразования.

Пролиферативная активность клеток рака грудной железы является основным показателем биологического поведения новообразования и коррелирует со степенью злокачественности, и прогнозом заболевания [6]. Маркером пролиферативной активности считают иммуногистохимические реакции на Ki-67, который отражает величину пролиферативного пула. Ki-67 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, кроме G₀. Положительная реакция прямо пропорционально соотносится со степенью злокачественности и обратно пропорционально с рецепторами эстрогенов и прогестерона. Ki-67 может рассматриваться как прогностический фактор при определении выживаемости, и предсказательный фактор для лучевой и химиотерапии [9,10,15,23].

Важная роль в канцерогенезе рака грудной железы принадлежит ростовым факторам, таким как EGFR - эпидермальный фактор роста, VEGFR - сосудистый эндотелиальный фактор роста и мутационному статусу.

Наиболее широкое значение придают изучению сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Сосудистый эндотелиальный фактор

роста индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, ингибируя при этом апоптоз. Высокий уровень VEGF ассоциируется с ухудшением показателей без рецидивной и общей выживаемости при раке грудной железы. Перспективными считаются исследования рецепторов к VEGF в связи с разработкой подходов к таргетной терапии, препятствующей процессам ангиогенеза и нео васкуляризации опухолевого узла [13,14,29,40,438].

Ген рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 – го типа ERBB2 (HER2) локализован в хромосоме 17 и амплифицирован приблизительно в 15% опухолей у пациентов первичным раком грудной железы [15,48]. В опухолях с гиперэкспрессией данного гликопротеида ведущим механизмом, ответственным за прирост количества белка, является амплификация его гена. HER2-позитивные новообразования грудной железы имеют более агрессивное течение, для них характерно более раннее прогрессирование и высокая частота метастазов [10,19].

HER2 - рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа, который присутствует в тканях и в норме, участвуя в регуляции деления и дифференцировки клеток. Его избыток на поверхности опухолевых клеток (гиперэкспрессия) предопределяет быстрый неконтролируемый рост новообразования, высокий риск метастазирования, низкую эффективность некоторых видов лечения.

Белок HER-2/neu- это трансмембранная рецепторная тирозинкиназа, экспрессирующаяся преимущественно на эпителиальных клетках. Молекулярная масса рецептора HER-2/neu составляет 185 кило дальтон (kDa), поэтому его также иногда называют белком p185. Молекула рецептора состоит из внутреннего тирозинкиназного домена, небольшой трансмембранной части, а также из внеклеточного домена, который подобен таковым и у других членов HER- семейства. Внеклеточная часть рецептора является высоко гликолизированным белком с молекулярной массой от 97 до 115 kDa и определяется как в среде культивирования некоторых линий клеток рака

грудной железы, так и в плазме или сыворотке крови здоровых женщин и больных раком грудной железы. Механизм активации HER-2/neu в настоящее время не совсем понятен, но исследования показали, что рецепторы семейства HER образуют гомо- и гетеродимеры, в результате чего активируются внутренние тирозинкиназы и весь последующий каскад событий регулируемого ими сигнального пути [6]. Родственные рецепторы активируются много численными лигандами, среди которых собственно эпидермальный фактор роста (ЭФР).

HER2 – это белок, встроенный в стенку как нормальных клеток человека, так и клеток новообразования. Функция белка HER2 – передача внутрь клетки сигнала клеточного деления, то есть через этот белок клетка получает информацию о том, что ей пора делиться. Выяснилось, что на поверхности опухолевых клеток может содержаться избыточное количество белка HER2 – в этом случае клетка получает больше сигналов о необходимости делиться и делится гораздо чаще. Такое избыточное содержание белка HER2 на поверхности клетки называется гиперэкспрессией. При раке грудной железы она встречается в 25% случаев, при раке желудка – в 10%, при колоректальном раке приблизительно в 3%.

Гиперэкспрессия HER2 является фактором неблагоприятного прогноза: пациенты с HER2-положительным статусом (с гиперэкспрессией) имеют более высокий риск рецидива новообразования, меньшую выживаемость, а химиотерапия для них является менее эффективной.

Определить HER2-статус можно с помощью иммуногистохимического исследования. Такое исследование длится около 7 дней. Результат может быть отрицательным (0 или 1+), пограничным (2+) или положительным (3+). При пограничном результате назначается дополнительное исследование – оно называется FISH или CISH. По результатам FISH опухоль может либо HER2-положительной, либо отрицательной.

HER2-положительный рака грудной железы (ИГХ 3+) является особенно агрессивной формой данного заболевания, поэтому точное определение HER2-

статуса имеет ключевое значение для выбора тактики лечения. Для лечения пациентов с HER2-положительными опухолями разработан один из первых таргетных препаратов – трастузумаб. Это был настоящий прорыв. Молекула трастузумаба избирательно связывается с белком HER2 и блокирует деление опухолевой клетки. В группе пациентов с ИГХ 3+, ИГХ 2+/ISH-положительными опухолями должна применяться таргетная HER2-терапия.

Определение экспрессии HER2/neu имеет прогностическое значение. Белок HER2/neu – продукт гена *cerbB2* является тирозин–киназовым рецептором. По структуре данный белок соответствует рецептору эпидермального фактора роста. Стимуляция HER2/neu ведет к ускорению пролиферации и роста опухолевых клеток. Прирост экспрессии HER2/neu наблюдается в 15–30% случаев рака грудной железы. Данный параметр используют для решения вопроса об адъювантной терапии герцептином, являющимся терапевтическим моноклональным антителом к рецепторам HER2/neu, позволяющим продлить выживаемость пациенток с метастатическим раком грудной железы. Гиперэкспрессия и/или амплификация *Her-2/neu* ассоциируется с повышенной клеточной пролиферацией, инвазивностью, усиленным ангиогенезом, сниженным апоптозом опухолевых клеток, как следствие, метастазирование новообразования. 3-х и 5-летняя выживаемость у больных HER2/neu " - " отрицательном раке грудной железы I-II стадии в 2 - 2,5 раза дольше (98% и 96%). У больных с повышенным уровнем экспрессии HER2/neu "++" (54% и 45%) и уровнем экспрессии HER-2 "+++" (41% и 34%).

На сегодняшний день «золотым стандартом» признают использование панели из следующих иммуногистохимических маркеров: ER, PR, HER2, Ki67, CK5/6, EGFR или виментин (VIM).

В настоящее время совокупную иммуногистохимическую оценку рецепторного - РЭ и РП, HER2/neu статуса и пролиферативной активности Ki-67 новообразования используют для определения молекулярно - генетического типа рака грудной железы [14].

4.3 История молекулярно - биологической классификации рака грудной железы.

Первые попытки молекулярно-биологической классификации рака грудной железы были предприняты в 1982 г. при изучении экспрессии цитокератинов опухолевых и нормальных эпителиальных клеток [55,56]. Авторы впервые предложили разделить новообразования на «базальные» и «люминальные». Клетки «базального» рака грудной железы, по мнению авторов, могли происходить от клеток - предшественников, расположенных на базальной мембране в нормальной протоково - дольковой единице грудной железы.

В 2000 г. опубликована молекулярно - биологическую классификацию рака грудной железы. Были выделены 4 молекулярно - биологических подтипа рака грудной железы: люминальный А, люминальный В, Her 2/neu позитивный тип, базальный или тройной негативный тип см. Рис. 23; табл.4.

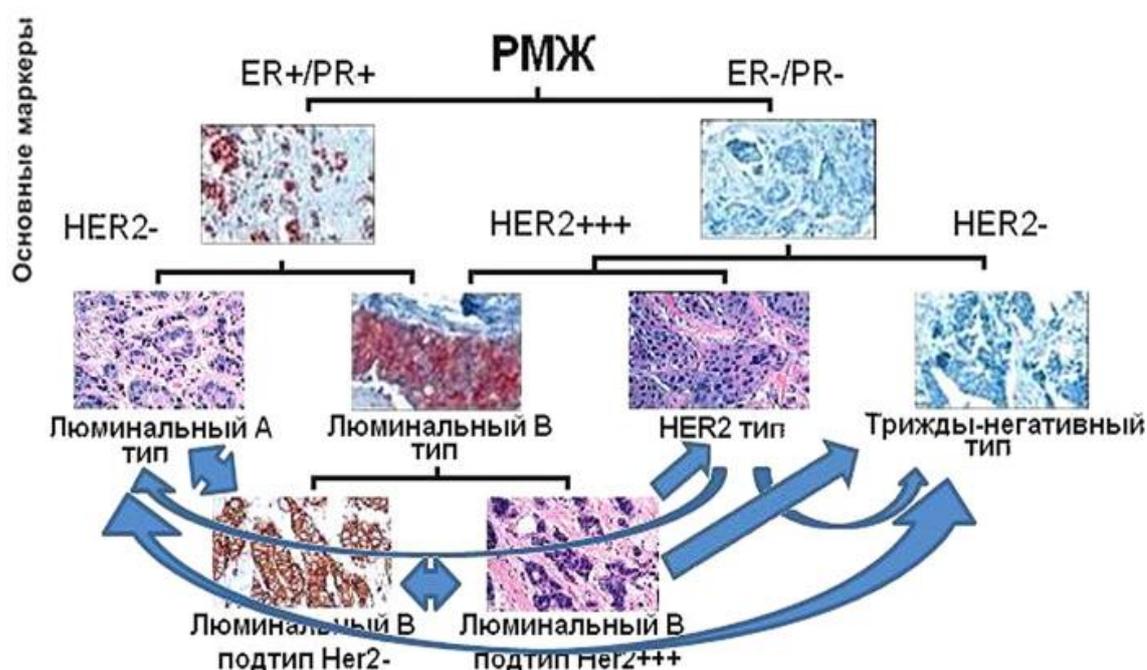


Рисунок 32 Молекулярно-генетическая классификация рака грудной железы

Таблица 5

Таблица 1. Молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы

Биологический подтип (по оценке мультигенной экспрессии)	Иммуногистохимические характеристики
Люминальный А	ER-позитивный HER2/neu-негативный Ki-67 – низкий (< 20 %) [1] PgR – высокий (≥ 20%) [2]
Люминальный В	Люминальный В HER2-негативный ER-позитивный HER2/neu-негативный Ki-67 – высокий (≥ 20 %) PgR – низкий (< 20 %)
	Люминальный В HER2-позитивный ER-позитивный HER2/neu – гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 – любой PgR – любой
HER2-позитивный	ER-негативный HER2/neu – гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 – любой PgR-негативный
Тройной негативный	Тройной негативный небазальный ER-негативный HER2/neu-негативный Ki-67 – любой PgR-негативный CK 5/6-негативный
	Тройной негативный базальный ER-негативный HER2/neu-негативный Ki-67 – любой PgR-негативный CK 5/6-позитивный

В настоящее время для определения адекватной тактики лечения используется молекулярно-генетическая классификация рака грудной железы. Данная классификация основана на выделении с помощью кластерного анализа группы из 465 генов, распределяющихся на четыре экспрессионных паттерна, соответствующих люминальному А, люминальному В, HER2/neu позитивному и «трижды негативному» раку грудной железы.

Согласно рекомендациям, принятым в Сан-Галлене (2011) и практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO, 2013) каждый из перечисленных молекулярно-генетических типов характеризуется особенностями ответа новообразования на проводимое лечение и различным исходом заболевания [14,15,29, 55,56].

Люминальный тип А рака грудной железы составляет около 30-45% от всех наблюдений, является эстроген-зависимой группой, диагностируется преимущественно у женщин в постменопаузе. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается позитивная экспрессия рецепторов к половым гормонам (эстрогенам и прогестерону), негативная экспрессия HER2/neu и

низкая пролиферативная активность (экспрессия Ki67 менее 20%). Для этой группы, в сравнении с остальными, определяются низкие показатели рецидивирования и высокие - общей выживаемости. Эта гистогенетическая группа рака грудной железы характеризуется высокой чувствительностью к гормональной терапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы).

Люминальный В тип встречается в 14-18% случаев, является эстроген-зависимой опухолью. Обнаруживается у более молодых больных. Характеризуется позитивной экспрессией рецепторов к эстрогенам и прогестерону. В зависимости от HER2/neu статуса и пролиферативной активности подразделяется на два варианта: с экспрессией Ki-67 более 20% в сочетании с негативным HER2/neu статусом и с позитивной экспрессией HER2/neu, независимо от уровня Ki-67. В сравнении с люминальным А, чаще сопровождается метастатическим поражением лимфатических узлов и рецидивированием. Эти новообразования чаще являются не чувствительными к химио- и гормональной терапии, но чувствительны к транстузумабу в случаях с позитивной экспрессией HER2/neu [55,56].

«Трижды негативный» злокачественное новообразование грудной железы, как это следует из названия этой группы, характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов к половым гормонам и к HER2/neu. Встречается в 27-39% наблюдений. Является эстроген-независимой агрессивной опухолью, выявляется у более молодых женщин. Часто обнаруживаются мутации BRCA1. Гистологически представлен протоковым или метапластическим морфологическим типом новообразования с низкой степенью дифференцировки, ядерным полиморфизмом, некрозами паренхиматозных структур и воспалительной инфильтрацией в строме новообразования. Иммуногистохимически определяется высокая пролиферативная активность, позитивная экспрессия HER1 (EGFR1), виментина, c-kit. В зависимости от способности экспрессировать цитокератины 5/6 и/или 14 подразделяется на базальноподобный и небазальноподобный подтипы. «Трижды негативные» новообразования имеют большие размеры, чаще метастазируют в

лимфатические узлы и отдаленные органы, характеризуются более низкими показателями выживаемости. Такие новообразования чувствительны к химиотерапии, включающей антрациклин и таксан-содержащие схемы [13,24].

HER2/neu позитивный злокачественное новообразование грудной железы встречается в 8-15% случаев. При иммуногистохимическом исследовании определяется негативная экспрессия рецепторов к половым гормонам, позитивная экспрессия HER2/neu, высокий (экспрессия Ki-67 более 20%) пролиферативный индекс. Клинически для таких опухолей характерен большой размер, частое вовлечение в метастатический процесс лимфатических узлов, низкие показатели общей выживаемости. Для этой группы опухолей эффективно назначение транстуумаба в адьювантном режиме. Не чувствительны к гормонотерапии. См. табл.5.

Предложенная классификация остается актуальной до сих пор. В настоящее время «золотым стандартом» для проведения иммуногистохимического исследования с целью выбора адекватной тактики ведения пациенток, считается исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, HER2/neu, Ki-67, а в случаях «трижды негативного» рака – дополнительно CK5/6 и EGFR1 или виментин [19, 21,25,55,56].

**Системное лечение, рекомендованное при РМЖ разных подтипов
(St.Gallen, 2011) Таблица 6**

Подтип РМЖ	Тип терапии	Примечание
Люминальный А	Только эндокринотерапия	В цитотоксической ХТ нуждаются очень немногие больные (например, при наличии множественных метастазов в лимфатические узлы или других индикаторов риска)

<p>Люминальный В: HER2-негативный HER2-позитивный HER2-позитивный (не люминальный)</p>	<p>Эндокринотерапия ± цитотоксическая ХТ Цитотоксическая ХТ + анти-HER2-терапия + эндокринотерапия. Цитотоксическая ХТ + анти-HER2-терапия</p>	<p>Назначение цитотоксической ХТ и ее тип могут зависеть от уровня экспрессии гормональных рецепторов, оценки риска и предпочтений пациента Убедительные основания для отказа от цитотоксической ХТ в этой группе больных отсутствуют Пациенты из группы очень низкого риска, например с pT1a и с pN0, могут наблюдаться, не получая системной адъювантной терапии</p>
<p>Трижды негативный (дуктальный)</p>	<p>Цитотоксическая ХТ</p>	
<p>Особые гистологические типы* трижды негативного РМЖ: эндокринно-чувствительные новообразования эндокринно-нечувствительные новообразования</p>	<p>Эндокринотерапия Цитотоксическая ХТ</p>	<p>При медуллярной и железисто-кистозной карциномах адъювантная цитотоксическая ХТ не нужна в случаях pN0-негативных лимфатических узлов</p>
<p><i>Примечание.</i> *гормончувствительные новообразования: крибриформная, тубулярная и слизистая карциномы;</p>		

*гормоннечувствительные: апокриновая, железисто-кистозная и метапластическая карциномы.

Однако применение этой панели в ряде случаев приводит к значительным трудностям в трактовке иммуногистохимических реакций. Это связано с имеющейся гетерогенностью новообразования, которая объясняет одновременное выявление признаков люминального и базального подтипов. Это послужило причиной выделения так называемых «базолюминальных» опухолей. Считается, что такие новообразования имеют клоны клеток, по-разному реагирующие на проводимую терапию, что диктует необходимость в акцентировании внимания на данную особенность экспрессии [22,23,25].

Наряду с определением рецепторного, HER2/neu статуса и пролиферативной активности Ki-67 перспективным представляется изучение таких показателей, характеризующих биологические свойства новообразования, как параметры апоптоза, межклеточной адгезии, трансформирующего фактора роста новообразования и его рецептора. В литературе имеются сведения о неблагоприятном прогностическом значении позитивной экспрессии такого параметра, ассоциированного с апоптозом опухолевых клеток, как p53 [14,19,53,54] и об обратном значении экспрессии другого показателя апоптоза – bcl2 [81,83]. Наличие экспрессии таких параметров межклеточной адгезии, как E-кадгерин и -катенин, как правило, ассоциировано с более высокой степенью дифференцировки опухолевой ткани. Трансформирующий фактор роста и его рецептор, участвуют в воспалительных реакциях в ткани новообразования и являются одними из основных маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации, ведущей к приобретению локомоторного фенотипа опухолевыми клетками и способствующей процессам метастазирования.

Кроме того, не исчерпаны возможности детального изучения морфологического строения новообразования при разных молекулярно-генетических типах рака грудной железы. Данные литературы, касающиеся

этого вопроса, скудны и касаются лишь определения гистологического варианта и степени дифференцировки новообразования. Имеются сведения о том, что при люминальном А раке степень дифференцировки выше в сравнении с люминальным В, трижды негативным и HER2/neu позитивным типами. Трижды негативный рак часто представлен протоковым или метапластическим морфологическим типом новообразования, ядерным полиморфизмом, некрозами паренхиматозных структур и воспалительной инфильтрацией в строме новообразования [35,42,56].

4.4 BRCA1 и BRCA2 гены.

В норме продукты этих генов участвуют в репарации (восстановлении) поврежденной ДНК. Если они не работают правильно, то ДНК не «чинится», в клетках накапливается еще больше мутаций, и эти клетки могут стать раковыми. У носительниц мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 риск развития рака грудной железы к 80 годам составляет 70%. Кроме того, повышен риск развития рака яичников и некоторых других злокачественных опухолей.

Мутации в генах-супрессорах опухолей BRCA1 (ген предрасположенности к раку грудной железы - 1) и BRCA2 (ген предрасположенности к раку грудной железы - 2) предрасполагают к различным типам рака. Связь генов BRCA1 и BRCA2 с предрасположенностью к раку грудной железы и яичников была впервые продемонстрирована более 20 лет назад [29,14,16,48]. С тех пор специфические мутации зародышевой линии в генах BRCA1 и BRCA2 были связаны с повышенным риском развития нескольких дополнительных типов злокачественных новообразований у человека, включая рак предстательной железы, колоректальный рак, рак желудка и рак поджелудочной железы. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 связаны примерно с 20% случаев семейного рака грудной железы и яичников. В отличие от гинекологических опухолей, сообщаемый вклад мутаций BRCA1 и BRCA2 в наследственность рака поджелудочной железы, желудка и предстательной железы составляет незначительные 3-5%.

Как белки BRCA1, так и белки BRCA2 играют решающую роль в поддержании целостности генома посредством процесса точной репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Потеря функций BRCA приводит к нестабильности генома, что в конечном итоге приводит к онкогенной трансформации неопухолевых клеток в клетки, инициирующие опухоль, или раковые стволовые клетки и дальнейшей эволюции новообразования. В течение последнего десятилетия ряд исследований продемонстрировал, что раковые клетки в пределах одной и той же новообразования существенно различаются по степени их способности инициировать опухоль. Популяция раковых стволовых клеток обладает способностью к самообновлению в течение длительного времени, а также способностью дифференцироваться в другие типы опухолевых клеток и инициировать рост новообразования. Учитывая обширный само обновляющийся и клоногенный потенциал раковых стволовых клеток в сочетании с высоким уровнем геномной нестабильности, присущей опухолевым клеткам, раковые стволовые клетки могут играть роль двигателя эволюции рака. Соответственно, внутри опухолевая гетерогенность зависит от эволюции раковых стволовых клеток, что отражается на количестве появляющихся опухолевых клонов.

Белки BRCA1 и BRCA2 играют решающую роль в процессе восстановления двух цепочечного разрыва ДНК путем регуляции гомологичной рекомбинации. Гомологичная рекомбинация (HR) - это высокоточный механизм репарации ДНК с использованием гомологичной матрицы, такой как сестринские хроматиды. Следовательно, этот процесс может быть активен в фазе S и G2 клеточного цикла, когда сестринские хроматиды доступны для HR. Процесс репарации ДНК, направленный на гомологию, включает в себя несколько этапов, таких как пре синапсис, синапсис и пост синапсис [29,14,16,48].

В дополнение к своей роли в HR-зависимой репарации ДНК, BRCA1 также регулирует путь репарации с негомологичным соединением концов (NHEJ). NHEJ - один из основных способов восстановления ДНК, при котором

поврежденные концы ДНК непосредственно лигируются без использования гомологичной матрицы. HR - это безошибочное восстановление с высокой точностью в месте исправления, но для его завершения требуется больше времени. Напротив, NHEJ - это репарация ДНК, подверженная ошибкам, которая с высокой частотой вызывает мутации в месте повреждения. Однако это относительно быстрый и наиболее распространенный механизм репарации ДНК (50). Классический (C) NHEJ преобладает в G₀ и G₁, но может работать на всех фазах клеточного цикла. Он состоит из нескольких этапов: распознавания разрыва, обработки концов и лигирования. [56].

В отличие от механизма C-NHEJ, альтернативный (A)-NHEJ зависит от других факторов, таких как комплекс MRN, CtIP и поли (АДФ-рибозная) полимеразы-1 (PARP-1), которая играет роль в обнаружении повреждений ДНК и привлечении белка к местам повреждения ДНК (51,52). A-NHEJ функционирует как резервный путь восстановления, когда C-NHEJ скомпрометирован, и его механизм менее определен, чем для C-NHEJ 53.

BRCA2 играет защитную роль в поддержании стабильности генома при репликационном стрессе. Он был охарактеризован как регулятор остановленной репликационной вилки ДНК путем загрузки и стабилизации полимеризованного RAD51 в ДНК путем связывания сего BRC-повторами (67). В то же время BRCA2 может предотвращать образование хромосомных aberrаций во время остановки репликации путем ингибирования нуклеазы MRE11 (68). BRCA2 также вовлекается комплексами 3'-репарационной экзонуклеазы 2 (TREX-2) для обработки R-петель, структур, образующихся в процессе транскрипции и состоящих из ДНК-РНК-гибрида и связанной с ним ssDNA 69. BRCA2 может защищать целостность теломер посредством загрузки RAD51 на теломеры во время фазы S/G₂, которая, являясь об этом свидетельствует накопление очагов, вызванных дисфункцией теломер, и укорочение теломер у мышей с дефицитом BRCA2, но не BRCA1.

BRCA1 как регулятор окислительного стресса. BRCA1 также действует как защитник стабильности генома от окислительного стресса,

вызванного химически активными молекулами, называемыми активными формами кислорода (АФК). В норме они образуются как побочный продукт кислородного метаболизма и играют важную роль в передаче сигналов клетками и гомеостазе (71). Однако в стрессовых условиях, таких как дефицит питательных веществ, токсичность металлов, химиотерапия, а также ультрафиолетовое и рентгеновское излучение, уровни АФК могут резко повышаться, что приводит к существенному повреждению клеточных структур (72). Было показано, что потеря BRCA1 увеличивает клеточную АФК, а сверхэкспрессия BRCA1 снижает уровни АФК [14,16,48].

Таким образом, BRCA1-ассоциированный злокачественное новообразование грудной железы, в отличие от спорадического, характеризуется более высокой степенью злокачественности, высокой частотой развития эстроген- и прогестерон отрицательных опухолей, частотой развития медулярного рака, выраженной лимфоидной инфильтрацией, выраженным лечебным патоморфозом вплоть до полной регрессии. Установлено, что выживаемость больных наследственным раком органов женской репродуктивной системы значительно выше, чем в общей группе больных, независимо от стадии и проводимого лечения: 5-летняя выживаемость больных наследственным раком грудной железы составляет 75% (общепопуляционная – 43% [14,16, 29,48].

У молодых женщин репродуктивного возраста нередко диагностируется наследственный злокачественное новообразование грудной железы, обусловленный мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 и составляющий не более 10% всех случаев РМЖ [3].

Гены BRCA - функционируют как супрессоры, регулирующие рост и дифференцировку эпителиальных клеток. Женщины с наследственными мутациями в этих генах имеют повышенный риск развития рака грудной железы. Вероятность наследования мутированного гена составляет приблизительно 50%. Риск заболевания раком груди у таких женщин может достигать 85% .

Наследственный РМЖ характеризуется наличием мутаций в таких генах предрасположенности к РМЖ, как BRCA1, BRCA2, RAD51, BLM, PTHLN, NRIP1, CHEK2, Nbs1 и др. [56,57]. Дисфункция генов BRCA1 и BRCA2 приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток грудной железы, яичников и других органов [93]. По патоморфологическим характеристикам BRCA1-ассоциированные новообразования чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному биологическому подтипу; характеризуются высокой степенью гистологической злокачественности, лимфоцитарной инфильтрацией, высокой частотой спонтанных некрозов [56].

Риск развития заболевания в молодом возрасте у носителей мутаций приблизительно в 10 раз превышает общий риск в популяции, что и объясняет высокую частоту наследственного РМЖ до 50 лет.

Развитие рака грудной железы, его диагностика, лечение и профилактика у носителей мутаций BRCA1 или BRCA2 имеют ряд особенностей по сравнению со спорадическим РМЖ (СРМЖ). См.табл. 6.

Таблица 7



* Длительный безрецидивный период, небольшая масса опухоли, низкий индекс пролиферации, высокая экспрессия гормональных рецепторов.

** Короткий безрецидивный период, обширное поражение внутренних органов, симптомное заболевание, высокий индекс пролиферации, низкая экспрессия гормональных рецепторов.

По патоморфологическим характеристикам BRCA1-ассоциированные новообразования чаще, чем спорадические, соответствуют трижды - негативному биологическому подтипу, характеризуются высокой степенью гистологической злокачественности, лимфоцитарной инфильтрацией, высокой частотой спонтанных некрозов; в 2-3 раза чаще среди них встречается медуллярный рак [13,15,56].

По статистике более, чем 75% опухолей, возникающих у BRCA1-мутированных носителей, являются трижды - негативными и/или имеют базальноподобный фенотип [14,16,56].

Таким образом, Исследование для выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 помогает определить предрасположенность к наследственным формам РМЖ [7]. Патогенетический механизм развития заболевания опосредован нарушением в данных генах репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) различной степени пенетрантности. Большинство клинических случаев наследственного РМЖ ассоциировано с мутациями именно в этих генах, которые обеспечивают

также защиту организма от трансформированных клеток, провоцирующих появление опухолевых новообразований .

В неповреждённом состоянии оба гена (BRCA1 и BRCA2) являются классическими опухолевыми супрессорами, и кодируемые ими белки играют ведущую роль в репарации разрывов двухцепочечных ДНК путём гомологичной рекомбинации [9]. Потеря функциональной активности вследствие врождённых или приобретённых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, процессов дифференцировки и апоптоза, а также к нарастанию хромосомной нестабильности, приводящей к повышению риска развития рака грудной железы.

ГЛАВА V.

Собственные результаты

5.1 Общая характеристика обследованных больных и методы исследования

В основу исследования положены сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения отобранных 86 больных раком грудной железы, которым проведена ИГХ (иммуногистохимический исследование и определена молекулярно – биологический подтип) а также получающие лечение в Самаркандском Филиале Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии с 2016 года по 2020год. Женщины в возрасте от 29 до 77 лет. Средний возраст больных было – 53 лет.

Клинико - лабораторное исследование. Для оценки распространенности опухолевого процесса, эффективности проводимой терапии, обследование наблюдаемых больных проводилось с использованием традиционных методов исследования. Диагностическая программа включала в себя сбор анамнеза, пальпацию, маммографию и УЗИ. Всем больным проводилась электрокардиография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование биохимических показателей функции печени, почек (трансаминаза, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины и др.), а также клинический анализ крови и мочи. При наличии у наблюдаемых больных хронических соматических заболеваний, проводились консультации других специалистов (эндокринолог, гинеколог, невропатолог, гастроэнтеролог, нефролог и др.). В динамике проводились исследования периферической крови, рентгенологический контроль легких. Также проводилось ультразвуковое исследование печени.

Инструментальные методы. Контроль в динамике за регрессией новообразования осуществлялся с помощью УЗИ исследования грудной железы и маммографии. Основными критериями эффективности

проведенного лечения явились непосредственные и ближайшие результаты.

УЗИ проводили с помощью аппарата «Саноскоп-30» производства Германии 1996г, «Эдам DUS 6» Китай 2010г (стационарная), «Алока-500 SSD» Япония-2007г (Портативная).

Маммография проводилась с помощью маммографа TUOXINBM-2B производства Китай.

Трепан биопсия проводили с помощью аппарата «BARD" производства Мексика 2015г.

Морфологическое исследование. Все больные имели морфологическую верификацию, выполненную путем исследования операционного материала и пункционной биопсии. Срезы получали на ультрамикротоме; краска гемотоксилин-эозин по Мейеру, микроскопия с приростм 9-20-40, микроскоп световой. После вырезки, полученные кусочки достаточного размера – 1,5-2 см запускаются в парафиновую проводку, которая длится около суток, проходя процедуру обезвоживания и уплотнения. С полученных парафиновых блоков лаборант-гистолог на микротоме делает тонкие срезы (5-8 микрон), наносит их на предметные стекла. Срезы депарафинируют, окрашивают гематоксилин-эозином, заключают в бальзам и закрывают покровным стеклом. Микроскопическое исследование данных срезов позволяет оценить гистологическую структуру новообразования. Патогистолог оценивает наличие или отсутствие новообразования, гистологический тип, степень дифференцировки, полноту удаления, метастазы в лимфоузлах и т.д.

Определение степени дифференцировки злокачественных опухолей (градация G) материал из новообразования полученные при помощи аппарата трепан пистолета, лечебный патоморфоз было оценена по методу Г.А.Лавниковой в патогистологическом лаборатории Самаркандского Филиала Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии РУз.

Всем отобранным пациенткам иммуногистохимическое исследование произведена за рубежом в частности в России.

Все пациентки после обследования и стадирования процесса получали неоадьювантный полихимиотерапию по принятым стандартам РУз. лечения рака грудной железы от четырех до шести последовательных курсов по схеме АС, САФ, FAC, РА, ТА. Курсовую дозу химиопрепаратов рассчитывали по общепринятым стандартам. Интервалы между курсами составляли 3 недели. Контроль эффективности лечения осуществляли после окончания очередного курса неоадьювантного ПХТ (клиническое исследование пациентки, УЗИ, рентгенологический, лабораторно). Всем пациенткам после достижения частичной или полной регрессии опухолевого процесса была проведена оперативное вмешательство (радикальная мастэктомия по Маддену).

При проведении исследования все отобранные пациентки систематизированы по возрастным характеристикам, стадии и степени распространённости процесса критерии Т (по TNM классификации), размера новообразования, локализации рака в грудной железе, менструальной - овариального статуса пациенток; морфологических вариантов рака грудной железы, степени злокачественности опухолевых клеток (G – градация) и оценка лечебного патоморфоза после неоадьювантной полихимиотерапии; а также иммуногистохимической обследовании молекулярно – биологических подтипов рака грудной железы.

В соответствии с международными рекомендациями по возрастной градации, все больные были распределены следующим образом. Активный репродуктивный период до 35 лет, зрелый и инволютивный репродуктивный период от 35 до 55 и период полной инволюции циклической функции яичников старше 56 лет. Распределение больных по возрастным группам приведено на диаграмме 1.

Распределение больных по возрастным группам. Диаграмма 1

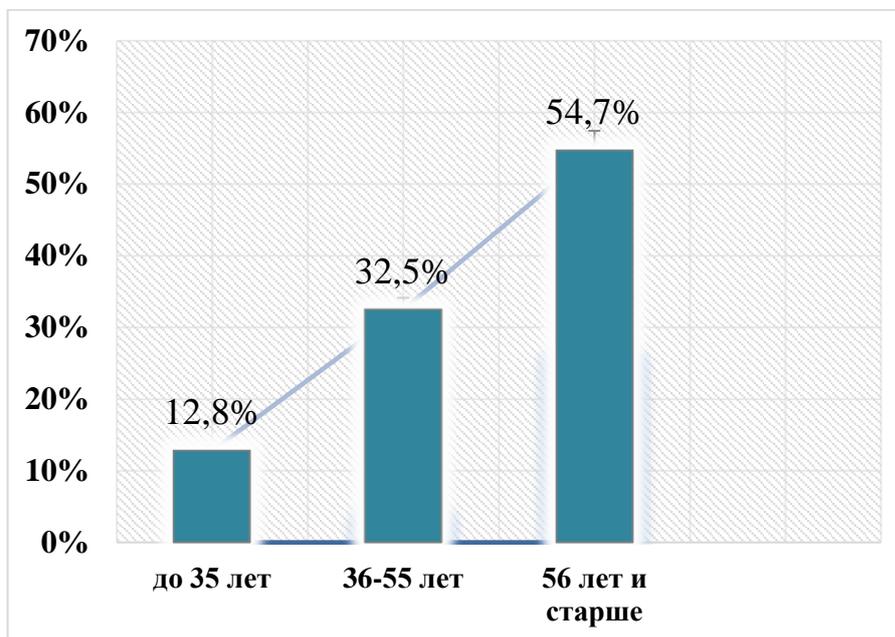


Диаграмма 1

Соответственно представленной графику №1 доля больных до 35 лет в исследовании составила – 11 пациенток, что составило 12,8% случаев, заметно больше число пациенток в возрасте от 36 до 55 лет - 28 (32,5%) и пик заболеваемости наблюдается в возрасте от 56 лет и старше - 47 (54,7%) клинических случаев.

Медиана возраста по исследованию составила - 53 года. Минимально зафиксированное число полных лет больной - 29 год, а максимальное - 77 лет.

По данным ряда авторов более молодой возраст является неблагоприятным прогностическим фактором. Несмотря на то, что злокачественное новообразование грудной железы чаще встречается в возрасте 55-65 лет, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа молодых женщин с данной патологией. На сегодняшний день доказано, что злокачественное новообразование грудной железы протекает у пациенток молодого возраста более злокачественно. Несмотря на небольшой размер новообразования в грудной железе очень часто наблюдается у женщин молодого возраста

обширные поражения лимфатических узлов, более трех лимфатических узлов, в которых имеются метастазы с диаметром более двух миллиметров. И отмечается меньшая эффективность лечения, менее эффективный ответ на терапию, чем у женщин из старших возрастных групп. [3,4,5]. У женщин моложе 35 лет чаще выявляются случаи с высокой степенью злокачественности и высокой пролиферативной активностью, с более частой инвазией кровеносных сосудов и более низкой экспрессией рецепторов к стероидным гормонам в новообразованиях. Смертность от рака молочной железы у молодых пациенток (в возрасте до 50 лет) составляет 32%, а у женщин 60–69 лет – 8% .

**Распределение больных раком молочной железы
в зависимости от стороны поражения.**

Диаграмма 2



Поражение правой и левой молочных желез встречалось примерно в следующих пропорциях (диаграмма 2). Частота поражения правой молочной железы составляет — 25 (29%), левой- 61 (71%). Как видно из диаграммы по

нашим данным в левой грудной железе рак встречалась почти 2,5 раза чаще чем правой грудной железы.

Локализация рака в грудной железе также имеет прогностическое значение. Расположение новообразования в центральном квадранте опухолевого процесса является противопоказанием к выполнению радикальной резекции, так как в этом случае не будут соблюдены принципы радикализма. Расположение новообразования в верхне - наружном квадранте грудной железы приводит к быстрому метастазированию рака в рядом лежащие подмышечные лимфатические узлы. Новообразования, расположенные в медиальных квадрантах могут метастазировать в парастернальные лимфатические узлы наряду с метастазированием в подмышечную группу лимфатических узлов.

Частота поражения различных квадрантов грудной железы

Таблица 8

Квадрант	Число больных	%
Верхне-наружный	48	55,8
верхне-внутренний	7	8,1
нижне-наружный	24	27,9
нижне-внутренний	6	7
центральный	1	1,2

Как видно из таблицы 7, по нашим данным частота поражения различных квадрантов грудной железы опухолевым процессом в наибольшем проценте случаев встречается поражение верхне - наружном квадранте: - 48 (55,8%), затем второе место занимает нижне – наружный квадрант - 24 (27,9%) случаев, верхне – внутреннем и нижне – внутреннем квадрантах почти одинаковое встречаемость 7(8,1%) и 6 (7%) соответственно, всего 1 случай выявлена в центральном квадранте. Как видно из таблицы по нашим данным более у 50%

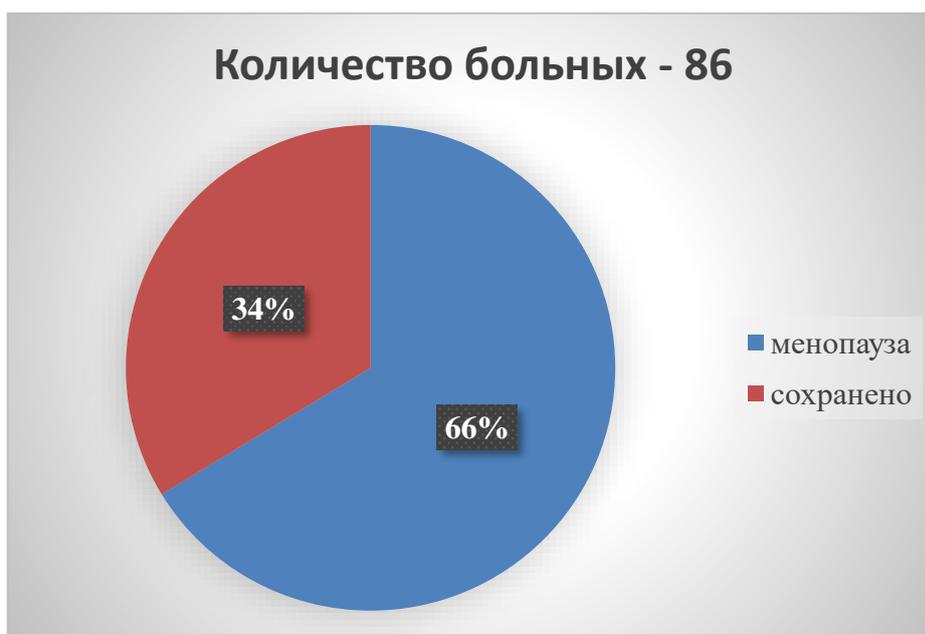
пациенток опухоль локализовалась верхне – наружном квадранте грудной железы, что является относительно благоприятной локализацией.

Состояние менструальной функции является важным фактором, определяющим выбор гормонального лечения при комбинированной системной адъювантной терапии. Имеются сведения о том, что новообразования, возникающие у женщин с сохраненной менструальной функцией, являются чувствительным к эстрогеновым воздействиям.

Менструально-овариальный статус больных исследуемой группы представлен на диаграмме 3.

Распределение больных в зависимости от функции яичников

Диаграмма 3



Как видно из диаграммы по нашим данным у 29 (34%) пациенток функция яичников была сохранена, в 57 (66%) - клинических наблюдениях фиксировалась менопауза разного срока.

У пожилых женщин, старше 60 лет, сопровождается ожирением и отсутствием чувствительности к эстрогенам [8,20]. Большую роль играют беременность, роды, время наступления менархе и климакса. Раннеменархе

(до 13 лет) увеличивает риск формирования новообразования в 2 раза. Поздний климакс (после 54 лет), в свою очередь, также приводит к росту заболеваемости в 4 раза. Роды и беременность оказывают положительное влияние и уменьшают вероятность развития рака на 50%, и чем больше беременностей, тем ниже показатель [33].

Важным прогностическим параметром в клинике является размер опухолевого узла. Обычно считается чем больше опухоль, тем она агрессивнее. Размер первичного опухолевого узла является независимым прогностическим маркером гематогенного метастазирования. Установлено, что в случаях с наличием опухолей размером 2–5 см определяется высокий, а размером более 5 см – очень высокий риск развития отдаленных метастазов. Низким риском обладают пациентки с опухолью размером 2 см и менее. Прирост размера первичной новообразования непосредственно влияет на продолжительность жизни больных. Так, 88% больных переживает 20-летний период без отдаленного метастазирования при размере новообразования до 1 см и около 65% при диаметре первичного очага от 2 до 5см. [8].

Распределение больных по критерию Т распространенности процесса

Диаграмма 4



Из представленной диаграммы №4 наглядно видно, что T1 категория и размер узла до 2 см. отмечена у 4 (4,7%) больных, T2 категория и размер узла от 2,1 до 5 см., определилась у 59 (68,6%) пациенток. T3 категория и размер опухолевого узла от 5,1 до 10см было у 13 (15,1%) и категория T4 размер новообразования более 10см или прорастание новообразования в кожу грудной железы было у 10 (11,6%) больных. По нашим данным почти у 70 % больных размер новообразования было от 2 до 5 см, что соответствовало категории T2 – также имеет относительно благоприятный прогноз.

Стадия процесса при первичном обращении имеет доказанное прогностическое значение. Так при раке III-IV стадии (T3-T4) 5- и 10-летняя общая выживаемость составляет 34% и 29%, а при I и II (T1-T2) стадии 5-и 10-летняя выживаемость равна 92% и 87% соответственно.

**Распределение больных раком грудной железы
в зависимости от стадии Таблица 9**

Стадии	Количество больных	Процентно соотношение
I стадия	1	1,2%
II А стадия	7	8%
II В стадия	53	61,2%
III А стадия	14	16%
III В стадия	9	10,5%
III С стадия	1	1,2%
IV стадия	1	1,2%
Всего	86	100%

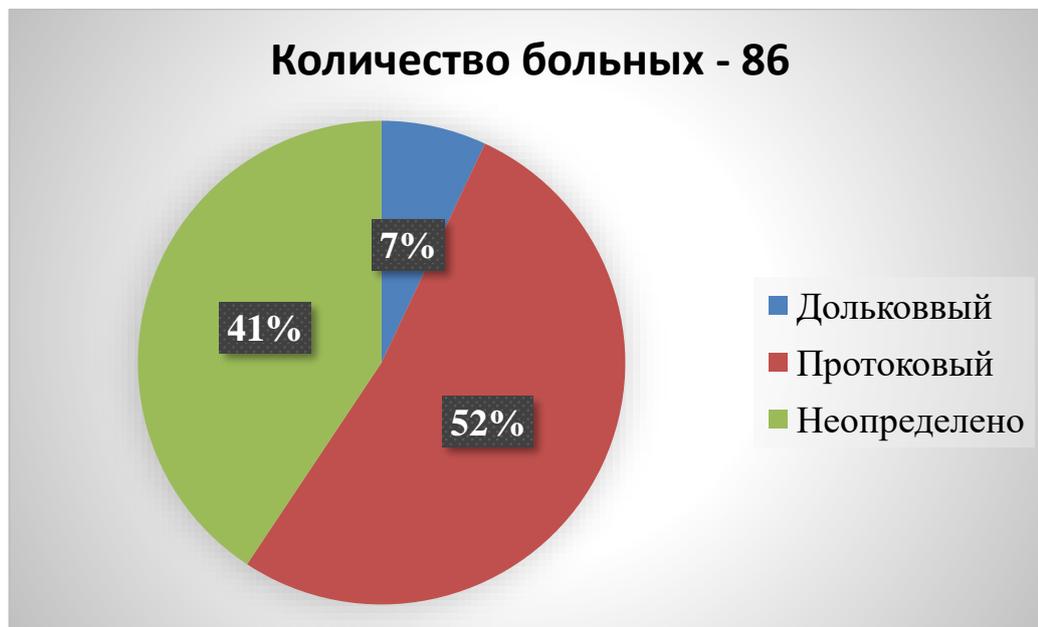
Распределение больных раком грудной железы в зависимости от стадии по данным нашего исследования как представлена в таблице 8 из общего числа почти 70% пациенток было во второй стадии, более 27% было в третьей стадии

и всего 2,4% было первой и четвертой стадии. Это указывает на то, что выявление больных раком грудной железы в ранней первой стадии имеет серьезные недостатки, а развитие современных методов технологии в области диагностики рака грудной железы, также повышение уровня онкологической настороженности настоящее время привело к такому успеху как резкому уменьшению выявлению запущенных стадий рака грудной железы.

К важнейшим факторам прогноза относят гистологическую форму рака и выраженность инвазивного компонента новообразования. При планировании терапии больным раком грудной железы такому параметру, как гистологическая форма новообразования уделяют большое внимание. Более чем в 70% случаев инвазивный злокачественное новообразование грудной железы возникает в протоках [39,70]. Это в соответствии с Международной гистологической классификации опухолей грудной железы, определяется «как наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль грудной железы, не относящаяся к какой, либо другой категории инвазивного рака». Инфильтративный дольковый рак составляет примерно 10% случаев. Главной клинической особенностью является высокая частота двустороннего поражения (синхронного или метастатического), до 30% [8,33].

Морфологические варианты рака грудной железы

Диаграмма 5

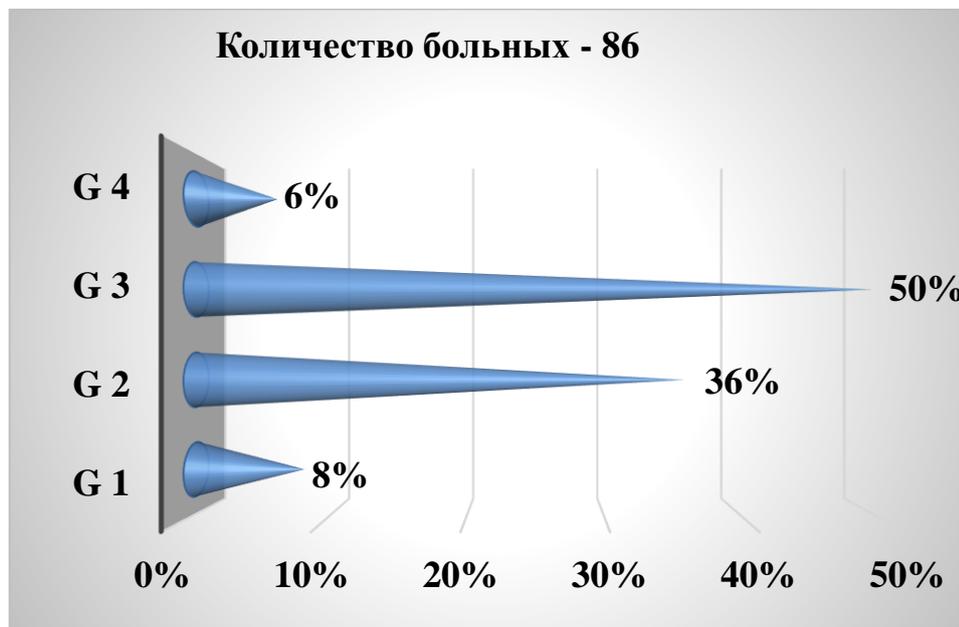


Наиболее часто среди нами исследуемых больных встречался инфильтративный протоковый рак - до 45 (52%). Далее по частоте была дольковая форма новообразований - 6 (7%). Как видно из диаграммы 5 у 35 (41%) пациенток морфологический вариант новообразования неопределенны.

Распределение больных в зависимости от степени злокачественности. Прогностическим критерием при раке грудной железы считают степень злокачественности новообразования. При этом учитывается количество число митозов и клеточный полиморфизм. Степень злокачественности напрямую коррелирует с частотой регионарного, отдаленного метастазирования и показателями без метастатической выживаемости. При первой степени злокачественности частота поражения лимфатических узлов метастазами более чем в два раза ниже, чем при II степени: 21% и 44% соответственно. При I степени злокачественности показатели 5- и 10-летней выживаемости составляют 75% и 45%, при II степени - 53% и 27% и при III степени - 31% и 18% соответственно [1,6].

Степень злокачественности опухолевых клеток (G-градация)

Диаграмма 6



Степень дифференцировки новообразования также является важным прогностическим критерием. Как видно из диаграммы №6 в проведенном нами исследовании до неoadьювантой полихимиотерапии гистологически подтвержденный степень злокачественности опухолевых клеток (G-градация), во второй 31(36%) и третьей степени 43 (50%) было 74 пациенток, что составляет - 86%, первая и четвертая степень злокачественности опухолевых клеток (G – градация) составила всего – 14%. Эти показатели имеют существенные значение на чувствительность к неoadьювантной химиотерапию и на общую выживаемость больных.

Ниже приведена микроскопическая картина степени злокачественности опухолевых клеток (G-градация): G-1, G-2, G-3 сфотографированных наших больных: смотри рис 24;25;26.

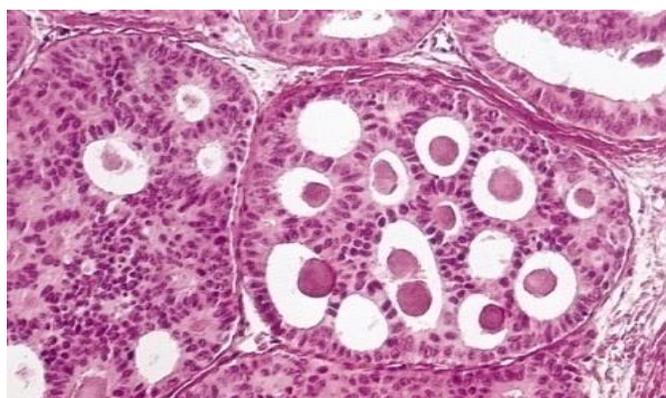


Рис. 33 Протоковый канцер G-1 Ф.И.О. Бахриева Зилола 1982г.

Д-з: “Сансер правой грудной железы pT2N1M0.

Амбулаторная карта №12986



Рис. 34 №4831-33 Инвазивный протоковый с-ч G2 Ф.И.О: Эгамова Гулдона 1990г. Д-з: Сансер левой грудной железы T4N1M0 Амбулаторная карта №11874

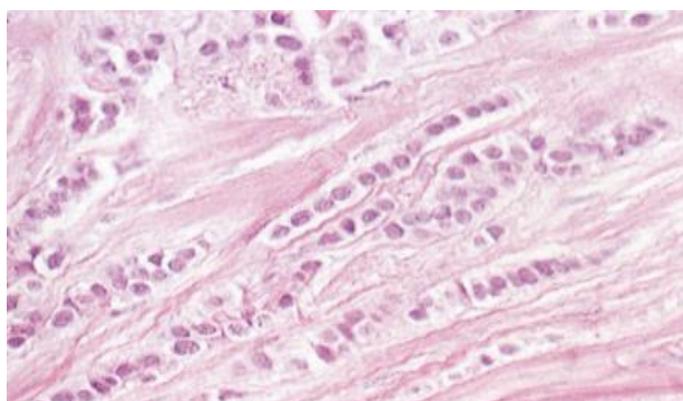


Рис.35 Протоковый канцер G-3

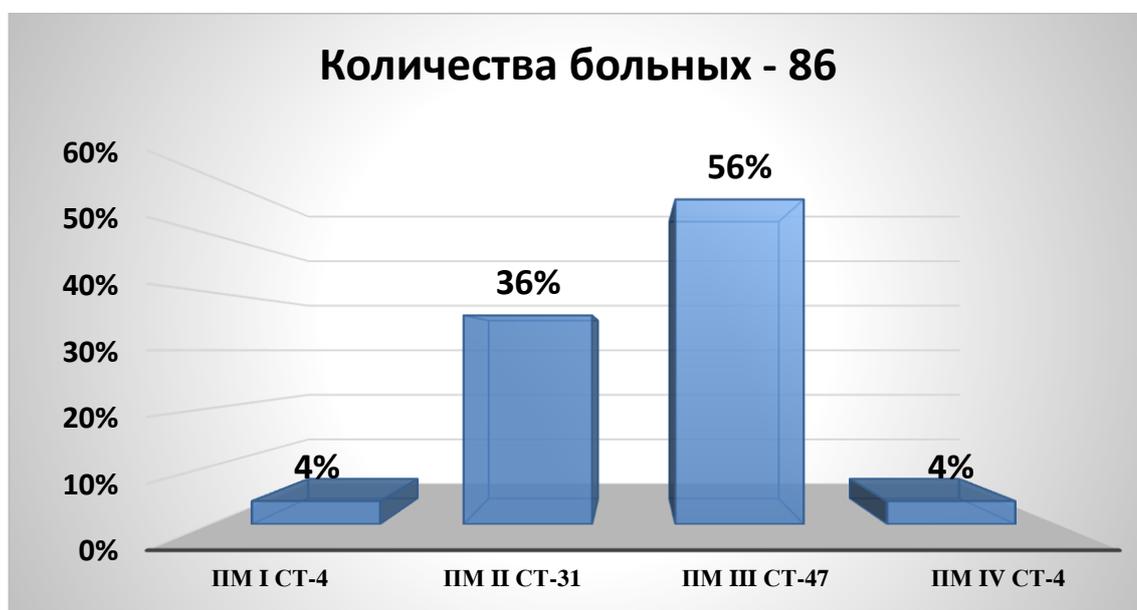
Ф.И.О: Бердиярова Асал 1982г. Д-з: Сансер левой грудной железы T3N2M0 карта №17376

Оценка лекарственного патоморфоза новообразования активно используется в настоящее время, так как является важным показателем эффективности терапии [1,2,5]. Полная морфологическая регрессия новообразования после неoadъювантного лекарственного лечения является важнейшим фактором прогноза у больных раком грудной железы.

Достоверно доказано, что при достижении полного патоморфоза в новообразованиях и лимфатических узлах значительно увеличиваются показатели общей и без рецидивной выживаемости и снижается риск смерти. Проведение предоперационной полихимиотерапии (ПХТ) по сравнению с лучевой терапией обеспечивает большую частоту полных морфологических регрессий в новообразованиях и лучшие отдаленные результаты лечения пациенток раком грудной железы (Е.М. Рошин и др.2010;).

Известно, что оценка лекарственного патоморфоза злокачественной новообразования используется как, важный показатель эффективности неoadьювантной терапии. Доказано, что при достижении полного патоморфоза в новообразованиях и лимфатических узлах после химиотерапии значительно увеличиваются показатели общей и без рецидивной выживаемости и снижается риск смерти. (2)

**Распределение больных по степени лекарственного патоморфоза
после неoadьювантной химиотерапии Диаграмма 6**



Распределение больных по степени лечебного патоморфоза после неoadьювантной полихимиотерапии при раке грудной железы (в абсолютном

количестве и в % отношении). Диаграмма №7. Общее количество больных – 86. При этом лечебный патоморфоз III степени при раке грудной железы после неoadьювантной полихимиотерапии было оценено у 47 (56%). Лечебный патоморфоз II степени у 31 (36%), лечебный патоморфоз I и IV степени по 4 (4%) больных.

Ниже приведенных рисунках - показаны и даны характеристики степеням лечебного патоморфоза после неoadьювантной полихимиотерапии больных раком грудной железы.

Протоковый канцер. Лечебный патоморфоз I степени. Ф.И.О. Мирзаева Гулбахор 1967г. Д-з: Cancer правой грудной железы T3N2M0 карта №6586. Смотри рис 27.

Лекарственный патоморфоз I степени у 4(4%) пациентки, более 50% опухолевой паренхимы сохранено, структура новообразования не изменялся, в клетках появлялся полиморфизм и дистрофия отдельных клеток, уменьшался митотическая активность.

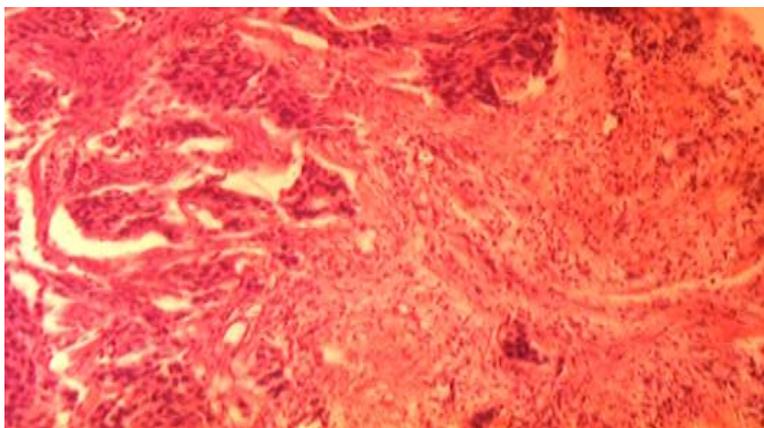


Рис.36

Протоковый канцер. Лечебный патоморфоз II степени. Ф.И.О. Акилова Назира Абдуллоевна 1969г. Д-з: Cancer правой грудной железы T2N1M0 карта №16595. Смотри рис 5.

Лечебный патоморфоз II степени у 31 пациентки (36%) – сохранено 20–50% опухолевая паренхима. Основная масса новообразования сохранялся. Наблюдался очаги регрессии в виде дистрофических изменений клеток, участки

некроза и наличие пикнотических ядер. Появлялся уродливые гигантские лечебные клетки.



Рис.37

Протоковый канцер. Лечебный патоморфоз III степени. Ф.И.О. Камолова Гулмира 1977г. Д-з: Cancer левой грудной железы T2N1M0 карта №15798 .
Смотри рис. 28

Лечебный патоморфоз III степени обнаружено у 47 (56%) – до 20% паренхимы новообразования сохранялся в виде отдельных очагов. Структура новообразования нарушена за счет фиброзного замещения или некроза. Остатки новообразования сохранялся в виде разрозненных групп клеток с выраженными дистрофическими изменениями.

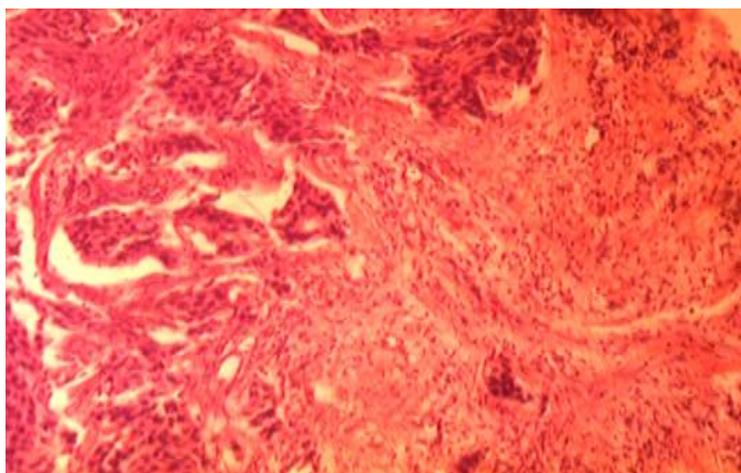


Рис.38

Протоковый канцер. Лечебный патоморфоз IV степени. Ф.И.О. Саьдиева Тамара 1959 г. Д-з: Cancer левой грудной железы T2N1M0 карта №1270.
Смотри рис 29.

Лечебный патоморфоз IV степени выявлен у 4 (4%) женщин - наблюдается полное исчезновение опухолевых клеток, обширные поля фиброза с единичными гигантскими многоядерными уродливыми клетками. Определялся след бывшей новообразования в виде гранул вокруг роговых масс и очагов некроза, лишенных клеточных элементов. См. рис.30

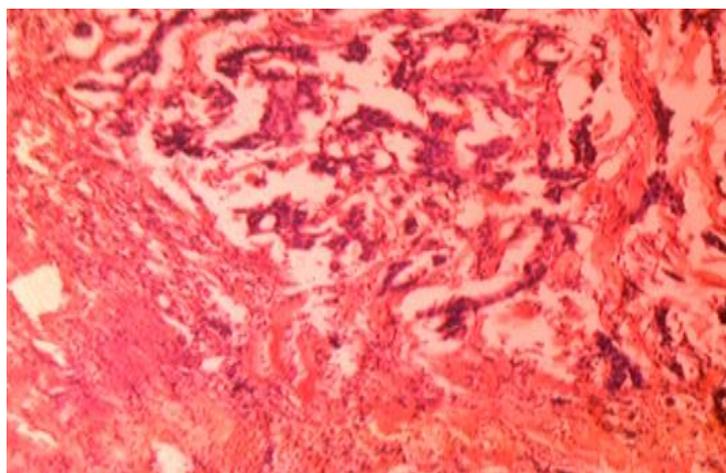


Рис.39

Полученные морфологические проявления рака грудной железы, в условиях терапевтического воздействия на них, показывают характерные изменения тех или иных структур новообразования. Неoadъювантная полихимиотерапия, оказывает системное влияние на весь опухолевый клон, что в свою очередь, снижает риск развития отдаленных метастазов. Эти показатели свою очередь отражаются на отдаленный прогноз рака грудной железы.

В настоящее время совокупную иммуногистохимическую оценку рецепторов к женским половым гормонам - РЭ, РП, HER2/neu статуса и пролиферативной активности новообразования Ki-67 используют для определения молекулярно-генетического типа рака грудной железы [17].

Все наши 86 больные ИГХ исследования проходили в странах СНГ и дальнего зарубежья. После клинического обследования, морфологического исследования, стадирования и с соответствующими назначениями для дальнейшего лечения направлены в Самаркандский Филиал Республиканского

Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии. Для всех случаев лабораторной базы было определено иммуногистохимические фенотипы: РЭ, РП и HER-2/neu, Ki-67.

Анализ рецепторов к эстроген/прогестерон гормонам, HER2/neu статуса и пролиферативной активности новообразования (Ki-67) представлена в таблице 9. См. таблицу 9.

Молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы

Таблица. 10

Биологический подтип (по оценке мультигенной экспрессии)	Имуногистохимическая характеристика. Фенотип	Количество больных, процентах
Люминальный тип А	ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(-) и низкий Ki-67 менее 30%];	16 (18,6%)
Люминальный тип В Her-2/neu (-) негативный	[ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(-) и высокий Ki-67 более 30%];	11 (12,8%)
Люминальный тип В Her-2/neu (+) позитивный	ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki-67	25 (29%)
Her-2/neu тип	ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(+), высокий Ki-67 более 30%	14 (16,3%)
Базальный тип – тройной негатив	ER (-)/PgR(-) /HER-2/neu(-), любой Ki-67	20 (23,3%)

Научные исследования по изучению молекулярно-биологических маркеров рака грудной железы с использованием ИГХ анализа, определением рецепторов кэстроген/прогестероновым гормонам, экспрессии HER-2/neu, определение степени пролиферативной активности новообразования Ki -67 позволят проводить точную постановку диагноза и подбирать оптимальные методы терапии. Эти показатели имеют существенные прогностические значение на отдаленные результаты и выживаемость больных раком грудной железы.

Как видно из таблицы 3 результаты нашего исследования показывают, что у 52 (60,5%) имели положительный рецептор кэстроген/прогестероновым гормонам.

В целом большинство авторов склонны считать, что присутствие гормональных рецепторов определяет высокую эффективность гормонотерапии. Эффективность гормонотерапии при наличии в новообразования рецепторов составляет 50-70%. При наличии рецепторов только одного типа эффективность снижается до 33%.

Рецепторный статус новообразования имеет важное значение как предсказательный фактор и учитывается при планировании гормоно– и химиотерапии. При раке грудной железы клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (РЭ) колеблется от 22 до 70% (в среднем 50%). Имеются сведения о связи пролиферативной активности рака грудной железы с содержанием рецепторов эстрогенов в новообразования. При отсутствии эстрогеновых рецепторов пролиферативная активность выше во всех возрастных группах [12,13].

Уровень рецепторов прогестерона в первичной новообразования является более важным благоприятным прогностическим фактором, чем уровень рецепторов эстрогенов и относится к независимым прогностическим критериям, определяющим общую выживаемость и частоту возникновения рецидивов у больных раком грудной железы. Низкий уровень содержания рецепторов прогестерона определяет лучший прогноз, чем полное отсутствие этих рецепторов. Наличие эстрогенных рецепторов может оказывать влияние

на скорость роста новообразования, но не определяет ее склонность к метастазированию. По данным ряда авторов рецепторы эстрогенов и прогестерона чаще наблюдается в опухолях малых размеров без метастазов в лимфоузлы и имеют статистически достоверную корреляцию с временным интервалом от момента возникновения рецидива до смерти, но не влияют на без метастатическую выживаемость [12,13,29,38].

В случаях с негативной экспрессией рецепторов к эстрогенам чаще выявляется высокая степень злокачественности новообразования, мутации генов BRCA1, мутации гена p53, гиперэкспрессия Her2/neu, низкая экспрессия E и P-кадхеринов [8,19,22,40]. По нашим данным как видно из таблицы 3, у 34 (39,5%) больных рецепторы к эстрогенам и прогестерону было отрицательным.

Люминальный тип А рака грудной железы составляет приблизительно 30–40% от всех случаев, является эстроген-зависимой группой. При морфологическом исследовании определяется более высокая степень дифференцировки. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается позитивная экспрессия рецепторов к половым гормонам (эстрогенам и прогестерону), негативная экспрессия HER2/neu и низкая пролиферативная активность (экспрессия Ki-67 менее 30%). Для этой группы, в сравнении с остальными, определяются низкие показатели рецидивирования и высокие цифры общей выживаемости. Им чаще заболевают женщины в период постменопаузы. Эта группа рака грудной железы характеризуется высокой чувствительностью к гормональной терапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) [30,31,36]. Как видно из таблицы 3 наш анализ показывает, что у 16 (18,6%) было люминальный А тип рака грудной железы.

Люминальный тип В встречается в 14–18% случаев, является эстроген-зависимой опухолью. Выявляется у более молодых больных. При гистологическом исследовании определяется более низкая степень дифференцировки. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, позитивная экспрессия HER2/neu и высокая пролиферативная

активность (экспрессия Ki - 67 более 20%). Для этой группы характерно более частое, в сравнении с люминальным А, метастатическое поражение лимфатических узлов и рецидивированное. Эти новообразования чаще являются не чувствительными к гормональной терапии, но чувствительны к транстузумабу [30,36].

Наш исследование показывает, таблица 3, как видно, люминальный тип VHer2/new негативных пациенток было 11 (12,8%), люминальный тип VHer2/new положительных пациенток было 25 (29,1%).

Определение экспрессии HER2/neu имеет прогностическое значение. Белок HER2/neu – продукт гена *cerbB2* является тирозин–киназовым рецептором. По структуре данный белок соответствует рецептору эпидермального фактора роста. Стимуляция HER2/neu ведет к ускорению пролиферации и роста опухолевых клеток. Прирост экспрессии *cerb–B2* наблюдается в 15–30% случаев рака грудной железы. Данный параметр используют для решения вопроса об адьювантной терапии герцептином, являющимся терапевтическим моноклональным антителом к рецепторам *cerb–B2*, позволяющим продлить выживаемость пациенток с метастатическим раком грудной железы. Гиперэкспрессия и/или амплификация Нег-2/neu ассоциируется с повышенной клеточной пролиферацией, инвазивностью, усиленным ангиогенезом, сниженным апоптозом опухолевых клеток и, как следствие, метастазированием новообразования. 3-х и 5-летняя выживаемость у больных HER-2 при раке грудной железы I-II стадии ("нормальный уровень") в 2-2,5 раза дольше (98% и 96%), нежели у больных с повышенным уровнем экспрессии HER-2 "++" (54% и 45%) и уровнем экспрессии HER-2 "+++" (41% и 34%) [12,19,38,40,49].

По данным нашего исследования смотри таблицу 3, Нег-2/neu фенотип было положительным у 14 (16,3%) из общего больных.

HER2/neu позитивный злокачественное новообразование грудной железы встречается в 8-15% случаев. Морфологически такие новообразования имеют низкую степень дифференцировки. При иммуногистохимическом исследовании

определяется негативная экспрессия рецепторов к половым гормонам, позитивная экспрессия HER2/neu, высокий (экспрессия Ki - 67 более 20%) пролиферативный индекс. Клинически для таких опухолей характерен большой размер, частое вовлечение в метастатический процесс лимфатических узлов, низкие показатели общей выживаемости. Для этой группы опухолей эффективно назначение транстузамаба в адьювантном режиме. Не чувствительны к гормонотерапии.

«Трижды негативный» злокачественное новообразование грудной железы, как это следует из названия этой группы, характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов к половым гормонам и к HER2/neu. Встречается в 15-20% наблюдений. Является эстроген-независимой агрессивной опухолью, выявляется у более молодых женщин. Часто обнаруживаются мутации BRCA1. Гистологический представлен протоковым или метапластическим морфологическим типом новообразования с низкой степенью дифференцировки, ядерным полиморфизмом, некрозами паренхиматозных структур и воспалительной инфильтрацией в строме новообразования. «Трижды негативные» новообразования имеют большие размеры, чаще метастазируют в лимфатические узлы и отдаленные органы, характеризуются более низкими показателями выживаемости. Такие новообразования чувствительны к химиотерапии, включающей антрациклины таксан содержащие схемы [24].

Базальный тип или трижды негативный тип рака грудной железы нами выявлена у 20 (23,3%) больных, смотри таблицу 3.

Согласно рекомендациям, принятым в Сан–Галлене (2011) и практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO, 2013) в случаях с люминальным А раком назначается только эндокринная терапия; при люминальном В с отсутствием экспрессии HER2/neu – эндокринотерапия и возможно цитотоксическая терапия; при люминальном В с позитивной экспрессии HER2/neu – цитотоксическая терапия, гормонотерапия и анти HER2/neu терапия; при не люминальном HER2/neu-позитивном –

цитотоксическая и анти HER2/neu терапия; при трижды негативном – цитотоксическая химиотерапия [29,30,36,38,].

Предложенная классификация остается актуальной до сих пор. В настоящее время «золотым стандартом» для проведения иммуногистохимического исследования с целью выбора адекватной тактики ведения пациенток, считается исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, HER2/neu, Ki - 67, а в случаях «трижды негативного» рака – дополнительно CK5/6 и EGFR1 или виментин.

Результаты иммуногистохимического анализа были основанием для индивидуального подхода в лечение и прогнозирования наших больных.

Всем больным в зависимости от молекулярно – биологического подтипа было проведена химиотерапия до и после операции - Радикальной мастэктомии, а больным с Her-2/new позитивным проведена таргетная терапия с препаратом Герцептин по рекомендованной схеме в течение 1 года. Пациентки раком грудной железы с люминальным А подтипом до сих пор получают гормонотерапию (тамоксифен, летрозол, анастрозол). Все больные настоящее время находятся под активным наблюдением маммолога.

Пролиферативная активность клеток рака грудной железы является основным показателем биологического поведения новообразования и коррелирует со степенью злокачественности, и прогнозом заболевания. Маркером пролиферативной активности считают иммуногистохимические реакции на Ki-67, который отражает величину пролиферативного пула. Ki-67 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, кроме G₀. Положительная реакция прямо пропорционально соотносится со степенью злокачественности и обратно пропорционально с рецепторами эстрогенов и прогестерона. Ki-67 может рассматриваться как прогностический фактор при определении выживаемости, и предсказательный фактор для лучевой и химиотерапии [28,42,90].

По данным нашего исследования оценка пролиферативной активности новообразования Ki-67 более 30% составила у 25 больных, что составляет 29%

из общего числа больных, при этом Her-2/newтип 14 (16,3%), люминальный В тип Her-2/new негативный – 11 (12,8%) больных.

Судьба больных с 2016 года по настоящее время на момент завершения нашего исследования представлена в таблице. 10

Судьба больных

Таблица. 11

Судьба больных	Число больных	%
Живы без проявлений болезни	49	57,1
Живы с проявлениями болезни	32	37,2
Умерли от прогрессирования	5	5,8
Всего:	86	100 %

Как видно из таблицы 4 из общего числа 49 (57%) пациенток раком грудной железы живы без проявлений болезни, а 5 (5,8%) больных умерли от основного заболевания. В сроке наблюдения остальные пациенты 32(37,2%) живы с клиническими проявлениями, по поводу, которого получают соответствующее лечение.

5.2 Обсуждение полученных данных

Проблема роста заболеваемости рака грудной железы была и остается актуальной и по сей день, так как наблюдается неуклонный рост числа впервые выявленных случаев патологии, инвалидизации и смертности от неё женщин различных возрастов. Несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении рака грудной железы, достигнутый в последние десятилетия, не удаётся

получить полный контроль над течением этого заболевания. Оптимизация, путем выявления пациенток с ранними стадиями рака грудной железы и адекватное первичное лечение, остается одной из актуальных проблем современной клинической онкологии.

В настоящее время активно ведется поиск новых подходов к оптимизации прогнозирования течения рака грудной железы с целью планирования адекватной тактики ведения и лечения больных с этой патологией.

Современные критерии, используемые для прогнозирования течения заболевания, представляют собой следующие клинико-морфологические и молекулярные показатели.

1. Размер первичной новообразования на момент постановки диагноза играет центральную роль в клиническом и патологическом стадировании заболевания. Если опухоль большая, то больше вероятность рецидива заболевания и меньше шанс на сохранение грудной железы.

2. Наличие регионарных метастазов - метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (аксиллярных, над- подключичных) является очень важным прогностическим фактором при раке грудной железы. Данный фактор, с учетом количества положительных лимфатических узлов и уровень их локализации, влияет на прогноз заболевания с точки зрения без рецидивной и общей выживаемости.

3. Наличие отдаленных метастазов указывает о IV стадии заболевания, что является неприятным прогностическим критерием, и уровень 5-летней общей выживаемости для данной группы пациентов не превышает 23-25%.

4. Гистологический вариант новообразования - крайне важным в прогнозе рака грудной железы является гистологический тип новообразования. Инвазивный и неинвазивный рак, дольковый или протоковый, редкие формы рака грудной железы, такие как слизистый, медуллярный, папиллярный, тубулярный и метапластический будут характеризоваться разным прогнозом, вариантами диагностики и лечения.

5. Степень дифференцировки новообразования является одним из субъективных гистологических показателей, основывающихся на оценке степени ядерного полиморфизма и митотической активности. Высокодифференцированные новообразования, будут вести себя менее агрессивно, в то время как новообразования с более низкой степенью дифференцировки быстрее растут и агрессивно прогрессируют, чаще метастазируют и имеют худший прогноз.

6. Оценка степени злокачественности опухолевых клеток (G-градации) и патоморфоза новообразования при раке грудной железы является важнейшим критерием непосредственной оценки эффективности предоперационной полихимиотерапии, позволяющим повысить радикальность.

7. Гистологический подтип новообразования рака грудной железы: люминальный А, люминальный В (Her2-позитивный и Her2-негативный), Her2-экспрессирующий и тройной негативный. Считается, что гормонозависимые подтипы рака грудной железы имеют более благоприятный прогноз, реже метастазируют, и количество рецидивов может снижаться назначением антигормональной терапии, тогда как остальные 2 подтипа имеют худший прогноз, низкую степень дифференцировки и чаще рецидивируют и метастазируют.

8. Возраст постановки диагноза злокачественное новообразование грудной железы, диагностированный в возрасте моложе 40 лет, зачастую выявляется на более поздних стадиях, имеет регионарное метастазирование, более агрессивные гистологические подтипы. Но даже при одинаковых гистологических и иммуногистохимических показателях, злокачественное новообразование грудной железы в более молодом возрасте протекает агрессивнее и чаще имеет неблагоприятный прогноз.

9. Крайя резекции хирургическое лечение является единственным вариантом радикального лечения рака грудной железы.

10. Наличие мутаций, ассоциированных с развитием рака грудной железы. Наиболее изученными из них являются BRCA1, BRCA2, BLM, CHEK2, NBS1.

Наличие данных мутаций, особенно BRCA 1 и 2, повышает риск развития РМЖ. До 65-75% случаев рака грудной железы, который зачастую случается в молодом возрасте, протекает агрессивно, часто является тройным негативным подтипом и имеет неблагоприятный прогноз, выявляется при наличии этих мутаций.

В нашем исследовании по возрастной градации, все больные были распределены следующим образом: до 35 лет – 11(12,8%) больных; от 36 до 55 лет - 28 (32,5%) больных; от 56 лет и более - 47 (54,7%). Медиана возраста по исследованию составила - 45 года. Минимально зафиксированное число полных лет больной - 25 год, а максимальное - 56 лет. Частота поражения правой грудной железы составляет — 25 (29%), левой- 61 (71%). Эти данные согласуются литературными данными [8,20,33]. Частота поражения различных квадрантов грудной железы опухолевым процессом чаще всего встречается верхне - наружном квадранте и нижне – наружный квадранте, что составляет более 72 (83,7%).

Состояние менструальной функции является важным фактором, определяющим выбор гормонального лечения при комбинированной системной адьювантной терапии [5]. Имеются сведения о том, что новообразования, возникающие у женщин с сохраненной менструальной функцией, являются чувствительным к эстрогеновым воздействиям. У пожилых женщин, старше 60 лет, сопровождается ожирением и отсутствием чувствительности к эстрогенам. По нашим данным у 29 (34%) пациенток функция яичников была сохранена, в 57 (66%) - клинических наблюдениях фиксировалась менопауза разного срока.

Гистологическая форма новообразования также значительно влияет на прогноз заболевания. Наиболее часто среди нами исследуемых больных встречался инфильтративный протоковый рак - до 45 (52%). Далее по частоте была дольковая форма новообразований - 6 (7%).

Важным прогностическим параметром в клинике является размер опухолевого узла. Обычно считается, чем больше опухоль, тем она агрессивнее. По данным нашего исследования наиболее часто диагностирована пациентки раком грудной железы по TNM классификации: T2 категория и размер узла от 2,1 до 5 см., было у 59 (68,6%). Стадия процесса при первичном обращении имеет также доказанное прогностическое значение. Распределение больных раком грудной железы в зависимости от стадии по данным нашего исследования из общего числа почти 70% пациенток было во второй стадии. Выявленные эти критерии в нашем исследовании были как благоприятные факторы прогноза.

Оценка степени злокачественности опухолевых клеток и лекарственного патоморфоза новообразования активно используется в настоящее время, так как является существенным показателем эффективности терапии [2]. Полная морфологическая регрессия новообразования после неoadьювантного лекарственного лечения является одним из важных факторов прогноза у больных раком грудной железы. Доказано, что при достижении полного лечебного патоморфоза в новообразованиях и лимфатических узлах значительно увеличиваются показатели общей и без рецидивной выживаемости и снижается риск смерти. В проведенном нами исследовании до неoadьювантной полихимиотерапии гистологически подтвержденный степень злокачественности опухолевых клеток (G-градация), во второй и третьей степени было 74 из 86 пациенток, что составляло - 86%. По данным литературы известно, что при I степени злокачественности показатели 5- и 10-летней выживаемости составляют 75% и 45%, при II степени - 53% и 27% и при III степени - 31% и 18% соответственно.

Распределение больных по степени патоморфоза после неoadьювантной полихимиотерапии при раке грудной железы лечебный патоморфоз III степени было оценено у 47 (56%). Морфологические проявления рака грудной железы в рисунках, в условиях терапевтического воздействия на них, показывают характерные изменения тех или иных структур новообразования.

Неoadьювантная полихимиотерапия, оказывает системное влияние на весь опухолевый клон, что в свою очередь, снижает риск развития отдаленных метастазов.

В настоящее время совокупную иммуногистохимическую оценку рецепторов кэстроген/прогестероновым гормонам, HER2/neu статуса и пролиферативной активности новообразования Ki - 67 используют для определения молекулярно–генетического типа рака грудной железы. Наш исследование показало, что у 16 (18,6%) больных было **люминальный А тип**, Фенотип: [ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(-) и низкий Ki - 67 менее 30%]; У 11 (12,8%) больной **люминальный В тип**, Фенотип: [ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(-) и высокий Ki - 67 более 30%]; У 25 (29%) больных **люминальный В тип Her-2/neu (+)**, Фенотип: [ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki - 67]. **Her-2/neu тип** обнаружено у 14 (16,3%) пациенток, Фенотип: [ER(-)/PgR (-)/HER-2/neu(+), высокий Ki - 67 более 30%]. **Базальный тип – тройной негатив** у 20 (23,3%) больной, Фенотип:[ER (-)/PgR(-) /HER-2/neu(-)), любой Ki - 67].

Настоящее время для определения тактики введения больных раком грудной железы сформулированы совокупность клинических, морфологических и молекулярно – биологических параметров прогноза. Согласно этим, **низким риском** обладают пациентки в возрасте 35 лет и старше, с опухолью размером 2 см и менее, с отсутствием сосудистой инвазии, с положительной экспрессией рецепторов к стероидным гормонам, с отрицательной экспрессией HER2/neu. **Промежуточным риском** обладают пациентки моложе 35 лет, с отсутствием лимфогенных метастазов, с опухолью размером больше 2 см, со 2 степенью злокачественности, с инвазией сосудов, с отсутствием экспрессии рецепторов к половым гормонам, с положительной экспрессией HER2/neu или пациентки с поражением метастазами 1–3 лимфоузлов с положительной экспрессией рецепторов к стероидным гормонам, с отрицательной экспрессией HER2/neu. **Высоким риском** обладают, независимо от возраста, женщины с поражением метастазами 1–3 лимфоузлов,

с отсутствием экспрессии рецепторов к половым гормонам, с положительной экспрессией HER2/neu, с поражением 4 и более лимфоузлов.

Все эти прогностические и предсказательные данные при раке грудной железы имело существенное значение на судьбу наших больных. На момент завершения нашего исследования 94,2% больных живы без проявлений и с проявлениями болезни, всего 5 больных из общего числа 86 пациенток, что составило 5,8% умерли от основного заболевания рака грудной железы.

Таким образом, в настоящее время для определения прогноза заболевания и тактики лечения больных, страдающих раком грудной железы, используется широкий панель клинических, морфологических и молекулярно - генетических параметров, характеризующих состояние первичного опухолевого узла. Наиболее перспективным подходом считается определение молекулярно-генетического типа новообразования.

Заключение

Проблема роста заболеваемости рака грудной железы была и остается актуальной и по сей день, так как наблюдается неуклонный рост числа впервые выявленных случаев патологии, инвалидизации и смертности от неё женщин различных возрастов. Несмотря на прогресс достигнутый в последние десятилетия в диагностике и лечении рака грудной железы, не удаётся получить полный контроль над течением этого заболевания. [16,32,39,44].

В настоящее время активно ведется поиск новых подходов к оптимизации прогнозирования течения рака грудной железы с целью планирования адекватной тактики ведения и лечения больных с этой патологией.

В настоящее время известны различные факторы, которые могут быть прогностическими при раке грудной железы. Эти факторы распределены в три группы, которые включают клинические, морфологические и молекулярно-биологические факторы.

К первым относят: возраст, менструальный статус, размер первичной новообразования, количество метастатических пораженных регионарных лимфатических узлов, морфологические варианты новообразования и степень злокачественности.

Ко вторым: рецепторный статус клеток карциномы, гиперэкспрессия белка Нег-2/псн, уровень синтеза p53, показатели пролиферативной активности. Точность прогноза позволяет выделить категорию больных, нуждающихся в адьювантной терапии для предотвращения дальнейшего роста новообразования и отдаленного метастазирования [30,36,44].

К третьим относятся молекулярно - генетические факторы прогноза рака

грудной железы - иммуногистохимические маркеры: ER, PR, HER2, Ki⁶⁷, CK5/6, EGFR или виментин (VIM). Наличием мутаций в таких генах предрасположенности к РМЖ, как BRCA1, BRCA2, RAD51, BLM, PTHLN, NRIP1, CHEK2, Nbs1 и др. [56,57].

По данным ряда авторов более молодой возраст является неблагоприятным прогностическим фактором. Несмотря на то, что злокачественное новообразование грудной железы чаще встречается в возрасте 55-65 лет, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа молодых женщин с данной патологией [17,33,45]. На сегодняшний день доказано, что злокачественное новообразование грудной железы протекает у пациенток молодого возраста, более злокачественно. Несмотря на небольшой размер новообразования в грудной железе очень часто наблюдается у женщин молодого возраста обширные поражения более трех лимфатических узлов, в которых имеются метастазы с диаметром более двух миллиметров. И отмечается меньшая эффективность лечения, менее эффективный ответ на терапию, чем у женщин из старших возрастных групп. У женщин моложе 35 лет чаще выявляются случаи с высокой степенью злокачественности и высокой пролиферативной активностью, с более частой инвазией кровеносных сосудов и более низкой экспрессией рецепторов к стероидным гормонам в новообразованиях. Смертность от рака грудной железы у молодых пациенток (в возрасте до 50 лет) составляет 32%, а у женщин 60–69 лет – 8% [34,41,44].

Наши данные подтверждают значение на течение и прогноз рака грудной железы ряд известных клинических факторов такие как: возраст пациентки, размер первичной новообразования (критерия Т), местное распространение (стадия), локализация новообразования (поражение различных квадрантов) и состояние менструальной функции являются очень важными прогностическими признаками.

Нами показано такие морфологические характеристики как: гистологический вариант, степень злокачественности опухолевых клеток (G – градация), оценка степени лекарственного патоморфоза имеют значение для составления индивидуальной лечебной программы после операционном периоде и прогнозирования течения рака грудной железы.

Анализ прогностической значимости молекулярно-биологических фенотипов (определением рецепторов кэстроген /прогестероновымгормонам, оценка экспрессии HER-2/neu статуса, определение степени пролиферативной активности новообразования Ki -67)дает возможность оценить значимость каждого фактора в отдельности и прогнозировать клиническую ситуацию.

Из всех перечисленных факторов каждый отдельно взятый не несет полную информацию о прогнозе заболевания при раке грудной железы, и только совокупность клинических, морфологических и молекулярно – генетических факторов позволяет в полной мере оценить клиническую ситуацию и прогнозировать течение заболевания.

Полученные нами результаты научного исследования можно рекомендовать врачам общей практики первичного звена при массовых и индивидуальных профилактических осмотрах женского населения, при скрининге и акциях по поводу рака грудной железы.

При диагностике рака грудной железы (учитывать клинические факторы), для составления индивидуальной лечебной программы и прогнозирования течения заболевания (гистологические характеристики и молекулярно-генетические фенотипы) результаты научного исследования можно рекомендовать практическим врачам онкологам и мамологам онкологических учреждений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамов А.Р., Ачилов М.Т., Каримов С.С., Тураев С., Рахматов Д.Б., Аллазов Ф.Н. // Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей. Проблемы биологии и медицины №1, 2014. Стр. 110-115
2. Акрамов А.Р., Каримов С. С., Аллазов Ф.Н., Каримова М.Н. «Изучение лекарственного патоморфоза при раке грудной железы». Сборник материалов 3 конгресса онкологов Узбекистана 14-16 мая 2015г. Стр. 191
3. Акрамов А.Р., Ачилов М.Т., Ёров Л.Ш.// Степень злокачественности опухолевого процесса и оценка терапевтического патоморфоза при раке грудной железы. Доктор Ахборотномаси №3, 2016. 15-24
4. Акрамов А.Р., Ёров Л.Ш., Зарипова П.И., Аллазов Ф.Н. Оценка степени дифференцировки опухолевых клеток и морфологические проявления лечебного патоморфоза рака грудной железы после неoadьювантной полихимиотерапии. УзбекистонТиббиётжурнали, №6, 2017, стр. 17- 21.
5. Ачилов М.Т., А.Р.Акрамов, С.С. Каримов, Ф.Н. Аллазов // Оценка лечебного патоморфоза после неoadьювантной полихимиотерапии при раке грудной железы. Проблемы биологии и медицины №2, 2015.Стр. 13-17
6. Ачилов М.Т., Акрамов А.Р., Ёров Л.Ш. «Степень злокачественности опухолевого процесса и оценка терапевтического патоморфоза при раке грудной железы». Доктор Ахборотномаси №3, 2016, стр.15-24

7. Ачилов М.Т., Акрамов А.Р., Ёров Л.Ш.// Лекарственный патоморфоз и степень злокачественности опухолевого процесса при раке грудной железы. Журнал теоретической и клинической медицины. (Назарий ва клиник тиббиёт журнали) №5, 2016. Стр. 179-180
8. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Факторы прогноза при раке грудной железы. СПб.: www.RosOncoWeb 2008.
9. Гиголаева Л.П. Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком грудной железы / Л.П. Гиголаева, А.А. Бессонов, П.В. Криворотько, и др. // Злокачественные новообразования. – 2018. – Т.3. – С. 29 – 36.
10. Горбунова В.Н., Корженевская М.А., Анисимова Л.Е. и соавт. Генетика в клинической практике: руководство для врачей / В.Н. Горбунова, М.А. Корженевская. СПб.: СпецЛит, 2015. - 329 с.
11. Дергунова Ю.А. Клинико-морфологические и молекулярно биологические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком грудной железы / Ю.А. Дергунова, В.В. Родионов, В.В. Кометова // Злокачественные новообразования. – 2019. – Т.9. – С. 12 – 19.
12. Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака грудной железы // Практическая онкология. 2013. — Т. 3, № 1. — С. 15-20.
13. Ёров Л.Ш., Акрамов А.Р., Узоков С.М., Тошкуллова Ш.О. Обоснование проведения ИГХ исследования больных РМЖ.// Ежеквартальный научно-практический журнал ассоциации онкологов Узбекистана. Клиническая и экспериментальная онкология. Под редакцией: Тиллашайхов М.Н., д.м.н.,проф. №3(5)-2018г. Раздел 4. Стр. 83-88.
14. Имянитов Е.Н. Биология рака грудной железы / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т.3. – С. 221 – 231.

15. Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии / Е.Н.Имянитов // Практическая онкология. 2019. - Т.4.- С. 261 - 273.
16. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2022 году: Обзор наиболее интересных открытий // Практическая онкология. – 2023. – Т.24. – С. 1 - 6.
17. Имянитов Е.Н. Фундаментальная и трансляционная онкология в 2023 году: Обзор наиболее интересных открытий // Практическая онкология. – 2024. – Т.25. – С. 1 - 7.
18. Каприн А.Д., Старинский В.В., Г.В.Петровий, Злокачественные новообразования в России в 2016 году (Заболеваемость и смертность) под ред. Москва 2018.
19. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения новообразования. Москва: Методические рекомендации, 1979. Стр. 13.
20. Мирюсупова Г.Ф. Клинические характеристики Her2-позитивного рака грудной железы / Г.Ф. Мирюсупова, Г.А. Хакимов, Н.Р. Шаюсупов // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.4. – С. 587 – 592.
21. Наврузов С.Н., Ходжаев А.В., Худайкулов А.Т. Злокачественное новообразование грудной железы. Проблемы ранней диагностики и профилактики. Методические рекомендации. Ташкент, 2013
22. Павленко И.А. Амплификация гена HER2/neu как механизм возникновения клональной гетерогенности при раке молочной железы / И.А. Павленко, Л.Е. Завалишина, П.Е. Повилайтите // Архив патологии. – 2019. – Т.6. – С. 49 – 55.
23. Палтуев Р. М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака грудной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака грудной железы // Новообразования женской репродуктивной системы. – 2019. – Т.2. – С. 10 – 29.

24. Палтуев Р. М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака грудной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака грудной железы // Новообразования женской репродуктивной системы. – 2019. – Т.2. – С. 39 – 49.
25. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2017.- С. 254-271.
26. Ризаев Т.А.,Акрамов А.Р.// Иммуногистохимическая диагностика рака грудной железы. Научный журнал «Студенческий» №13(57), Новосибирск, 2019, Стр. Ср.75-76
27. Ризаев Т.А., Акрамов А.Р., Ёров Л.Ш. «Клинические особенности долькового рака грудной железы». // Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 23-25 апреля 2020г Казань, Россия. Евразийский Онкологический Журнал. 2020, том 8, №2, стр. 442-443.
28. Ризаев Т.А., Акрамов А.Р., Ёров Л.Ш. «Оценка степени злокачественных опухолевых клеток рака грудной железы» // Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 23-25 апреля 2020г Казань, Россия. Евразийский Онкологический Журнал. 2020, том 8, №2, стр. 443-444.
29. Рошин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. и др. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака грудной железы. Медицинский альманах. РОНЦ РАМН, 3. 2010. Стр. 48–53.
30. Семиглазов В.Ф. Многоликая биология рака грудной железы: поиски адекватного лечения// Журнал «Злокачественные новообразования» . № 3 – 2016 г. (19) стр.5 -10
31. Семиглазов В. В. Стратегия постнеoadъювантного лечения пациенток с резидуальным раком грудной железы / В.В. Семиглазов, А.А. Натопкин // Новообразования женской репродуктивной системы. – 2020. – Т.1. – С. 43 – 54.
32. Стенина М.Б. Изменения в нео- и адъювантном лечении рака грудной железы за последние 5 лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова, Д.З. Купчан, С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2017. – Т.3. – С. 256 – 264.

33. Тиллашайхов М.Н. «Журнал онкологии», 2018, №1, стр.5-7
34. Худайкулов Т.К. Заболеваемость раком грудной железы в Узбекистане //Поволжский онкологический вестник 2(24)' 2016, стр. 38-42
35. Худайкулов А.Т., Худайкулов Т.К. Социально-экономические последствия смертности рака грудной железы в Узбекистане // Злокачественные новообразования. 2015. №1. С. 53-56.
36. Фролова М.А. Прогностическое значение биологических характеристик резидуальной новообразования после проведения неoadьювантной химиотерапии при раннем раке грудной железы с тройным негативным фенотипом / М.А. Фролова М.А., М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова Е.В., Е.О. Игнатова и др. // Злокачественные новообразования. 2019. № 3. С. 5 - 11.
37. Чубенко В.А. Оптимизация стратегии терапии с учетом эволюции опухолевого роста // Практическая онкология. – 2023. – Т.24. С. 33 - 38.
38. Шатова Ю.С. Роль оценки совокупности клинико-морфологических данных для прогнозирования поражения регионарных лимфатических узлов при раннем раке грудной железы / Ю.С. Шатова, Л.Н. Ващенко, Е.С. Босенко, С.М. Бакулина и др. // Новообразования женской репродуктивной системы. – 2019. – Т.1. – С. 29 – 34.
39. Abubakar M. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer / M. Abubakar, J. Figueroa, H. Ali, F. Blows et al. // Mod Pathol. 2019. Apr 11.
40. American Cancer Society, Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020
41. Amir E. Endpoint selection in HER2-positive early breast cancer / E. Amir // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20 (3) – P. 315 – 316.
42. Anastasiadi Z. Breast cancer in young women: an overview / Z. Ignatiadi, G. Lianos, E. Ignatiadou, H. Harissis et al. // Updates Surg. – 2017. – Vol.69 (3). – P.313 – 317.

43. Anders C., Abramson V., Tan T., Dent R. The evolution of triple-negative breast cancer from biology to novel therapeutics. *ASCO Educational Book.*, 2016, p34.
44. Arena V. ER-/PR+/HER2-breast cancer type shows the highest proliferative activity among all other combined phenotypes and is more common in young 99 patients: Experience with 6643 breast cancer cases / V. Arena, I. Pennacchia, F. Vecchio, A. Carbone // *Breast J.* – 2019. – 23 (3). – P. 381 – 385.
45. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 Apr 4. doi: 10.3322/caac.21834. Epub ahead of print. PMID: 38572751.
46. Harbeck N. Breast cancer / N. Harbeck, M. Gnant // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – P. 1134 – 1150.
47. Hashmi A. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients / A. Hashmi, S. Sajar, S. Khan, R. Mboob et al. // *World J Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 1.
48. Huang B. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy / B. Huang, M. Warner, J. Gustafsson // *Mol Cell Endocrinol.* – 2015. – Vol. 418. – P. 240 – 244.
49. Ito H. Molecular epidemiology, and possible real-world applications in breast cancer / H. Ito, K. Matsuo // *Breast Cancer.* – 2016. – Vol. 1. – P. 33 – 38.
50. Kim S. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort 107 studies / S. Kim, Y. Ko, H. Lee, J. Lim // *Breast Cancer Res Treat.* – 2018. – Vol. 170 (3). – P. 667 – 675.
51. Kolak A. Primary and secondary prevention of breast cancer / A. Kolak, M. Kamińska, K. Sygit, A. Budny et al. // *Ann Agric Environ Med.* – 2017. – Vol. 24 (4). – P. 549 – 553.
52. Kondov B. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients / B. Kondov, Z.

Milenkovikj, G. Kondov, G. Petrushevska et al. // Open Access Maced J Med Sci. – 2018. – Vol. 6 (6). – P. 961 – 967.

53. Kontzoglou K. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis / K. Kontzoglou, V. Palla, G. Karaolani, I. Karaiskos et al. // Oncology. – 2013. – Vol. 84. – P. 219 – 225

54. Kurozumi S. Power of PgR expression as a prognostic factor for ERpositive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index / S. Kurozumi, H. Matsumoto, Y. Hayashi, K. Tozuka et al. // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 354.

55. 108. Lang J. Molecular markers for breast cancer diagnosis, prognosis and targeted therapy /J. Lang, J.Weclsler, M. Press, D. Tripathy // J Surg Oncol. 2015.Vol. 111 (1). – P. 81 – 90. 108

56. Li J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer / J. Li, Z. Chen, K. Su, J. Zeng // Int J Clin Exp Pathol. 2015. Vol 8 (7). P. 8500 – 8505.

57. Menghi F., Banda K., Kumar P., Straub R., Dobrolecki L., Rodriguez I.V., Yost S.E., Chandok H., Radke M.R., Somlo G., Yuan Y., Lewis M.T., Swisher E.M., Liu E.T. Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple-negative breast and ovarian carcinomas // Sci Transl Med. – 2022 Jul 6. – Vol. 14, № 652. – P. 19-26.

58. Wilcox N., Dumont M., González-Neira A., Carvalho S., Joly Beauparlant C., Crotti M., Luccarini C., Soucy P.,Dubois S., Nuñez-Torres R., Pita G., Gardner E.J., Dennis J., Alonso M.R., Álvarez N., Baynes C., Collin-Deschesnes A.C.,Desjardins S., Becher H., Behrens S., Bolla M.K., Castelao J.E., Chang-Claude J., Cornelissen S., Dörk T., Engel C., GagoDominguez M., Guénel P., Hadjisavvas A. Hahnen EюHartman M., Herráez B; SGBCC Investigators; Jung A., Keeman R.,Kiechle M., Li J., Loizidou M.A., Lush M., Michailidou K., Panayiotidis M.I., Sim X., Teo S.H., Tyrer J.P., van der Kolk L.E. Wahlström C., Wang Q., Perry J.R.B., Benitez J., Schmidt M.K., Schmutzler R.K., Pharoah P.D.P., Droit A.,

Dunning A.M., Kvist A., Devilee P., Easton D.F., Simard J. Exome sequencing identifies breast cancer susceptibility genes and defines the contribution of coding variants to breast cancer risk // Nat Genet. – 2023 Sep. – Vol. 55, № 9. – P. 1435–1439.

59. Yorov L. Sh., Juraev M.D., Breast cancer, biological subtypes, individual therapy for her-2 (+). Journal of research in health science №1(4) 2018. Israil, Yashresh. p-30.