

ГЛАВА 5. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1. ВВЕДЕНИЕ

Некоторые заболевания молочной железы подлежат хирургическому лечению, но, без сомнения, наиболее важным из них является рак молочной железы. В папирусе Эдвина Смита, который, как полагают, является первым описанием рака молочной железы, заболевание предстает как единое целое, и сами пациенты и по сей день также склонны воспринимать рак молочной железы как одно заболевание. В действительности рак молочной железы – это собирательное название гетерогенной группы заболеваний, которые можно классифицировать по нескольким признакам. Дифференциальный диагноз проводится между доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы. Эта глава содержит краткое описание патоморфологии хирургически значимых заболеваний молочной железы, и прежде всего рака молочной железы. Редкие заболевания и заболевания хирургически не столь значимые не будут здесь описаны. Следовательно, для получения более подробной информации о данных заболеваниях читатели должны обратиться к соответствующей литературе. Предоперационные исследования подробно описаны в главе, посвященной междисциплинарному подходу к предоперационной диагностике.

5.2. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Острый мастит не является по сути именно хирургическим заболеванием и может подвергаться консервативному лечению, однако абсцессы необходимо подвергать дренированию в соответствии с принципами гнойной хирургии. В молочной железе могут также развиваться флегмона или целлюлит (например, рожа), которые успешно лечатся с помощью антибактериальной терапии. Наибольшее значение имеет то, что у данной группы заболеваний есть риск возможных осложнений, а также то, что воспалительный рак молочной железы может иметь схожую клиническую симптоматику.

Наиболее важным хроническим воспалительным заболеванием является, по-видимому, периудактальный/плазмоцитарный мастит и связанная с этим дуктэкстазия. Болезнь может быть диагностирована клинически, основываясь на наличии выделений из протоков, а также специфического характера кальцинатов, но иногда она может имитировать опухоли, чаще всего папилломы или карциномы *in situ*.

Из воспалительных процессов, характеризующихся формированием гранулем, молочную железу могут поражать и некоторые системные заболевания, точный диагноз требует знания клинической предпосылки. Идиопатический грануллематозный мастит является специфичным для молочной железы заболеванием и возникает во время беременности или в перипартальный период. Обычно это лобулоцентрический процесс, характерная морфология наряду с типичной клинической картиной помогает установить правильный диагноз. По клинической картине данное заболевание может имитировать злокачественные опухоли как пальпаторно, так и по данным маммографии. Похожее воспаление, получившее название кистозный нейтрофильный грануллематозный мастит, характеризуется формированием абсцесса; это вызвано штаммами *Corynebacterium*, которые являются относительно требовательной к среде культурой. Отличительна морфология данного заболевания: вакуоли, содержащие нейтрофилы, а иногда даже и выявленные грамположительные бактерии, окруженные эпителиоидными клетками и гигантскими многоядерными клетками гистиоцитарного происхождения. Точная взаимосвязь идиопатического грануллематозного мастита и кистозного нейтрофильного грануллематозного мастита неизвестна; по крайней мере, некоторые из зарегистрированных случаев одного заболевания на самом деле могут представлять собой другое.

5.3. ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ткань молочной железы может пролиферировать или подвергаться инволюции в результате различных физиологических или патологических раздражителей. Дисбаланс этих процессов может быть причиной наиболее частых морфологических изменений молочной железы, которые в настоящее время упоминаются как фиброзно-кистозные изменения. Помимо развития фиброза и кист, к данной группе относятся такие изменения, как апокриновая метаплазия, аденоэоз (дольковая гиперплазия) и протоковая гиперплазия без атипии. При ненадлежащем качестве окраски апокриновые клетки могут вводить в заблуждение неопытного специалиста, и цитологическая картина может напоминать злокачественную опухоль из-за их большого выпуклого ядра, а иногда и значительной изменчивости в размере ядра. В кистах, выстланных апокриновыми клетками, часто развивается па-

пиллярная гиперплазия, более твердая ее структура может привести к образованию меньших или больших разрывов ткани. Отличить эти доброкачественные пролиферации от опухолей порой может быть затруднительно; пролиферация представлена главным образом мономорфными клетками с формированием твердой вторичной полости (люмена), характерной для неоплазии. Диагностическим критерием клеточной атипии является наличие как минимум трех различных размеров ядер апокринных клеток (особенно в цитологических, но также и в гистологических образцах). Из различных типов аденоэз склерозирующий аденоэ заслуживает особого внимания, поскольку кроме железистого эпителия также пролиферирует и внутридольковая строма. Это приводит к искажению архитектуры и формированию псевдоинфильтративной структуры, что может привести к ошибочному диагнозу инвазивного рака молочной железы. Большинство случаев такого ошибочного диагноза возникает, когда карцинома *in situ* развивается в области аденоэза. Микроглануллярный аденоэз встречается крайне редко и описывается по сей день как доброкачественное поражение, но все чаще относится к группе предраковых поражений.

Это изменение ткани характеризуется инфильтративным типом распространения, мелкими железами без миоэпителиальных клеток, которые отчетливо демонстрируют экспрессию белка S-100 и, как правило, отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона по данным иммуногистохимического исследования. При этом в железистых структурах можно определить базальную мембрану.

Термином «радиальный рубец», или сложное склерозирующее поражение (такое названиедается более крупным аналогичным поражением), обозначается поражение с радиальной архитектурой рисунка, включающей центральную фиброзистическую зону и широкий спектр гиперпластических изменений эпителия наряду с меньшими или большими кистами по периферии. Иногда атрофированные железы, попавшие в центральную зону, могут имитировать инвазивный рак. Данное поражение может также имитировать рак как макроскопически, так и рентгенологически. Иногда радиальный рубец может сочетаться с инвазивной карциномой или карциномой *in situ*. Это поражение является одной из наиболее распространенных причин поиска второго мнения для дифференциальной диагностики патологии молочной железы.

Существуют формирующие опухолевое новообразование варианты различных аденоэз, папиллом, фиброаденоэз и аналогичных с ними изменений (например, тубулярная аденоэза, аденоэза лактации) — все они часто рассматриваются как доброкачественные опухоли. Одни виды поражений могут быть легко диагностированы благодаря их отличительным особенностям, но иногда могут наблюдаться случаи, менее очевидные для дифференциальной диагностики.

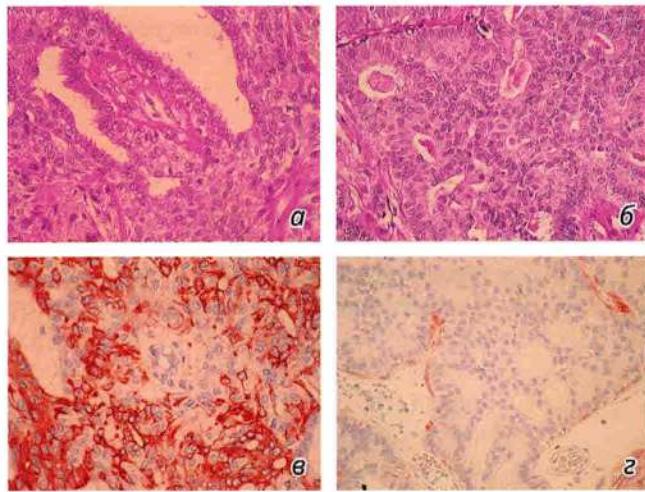


Рис. 5.1. Сравнение гиперпластической и опухолевой эпителиальной пролиферации. Клетки располагаются хаотично в участках гиперпластической пролиферации эпителия (*a*, *в*), миоэпителиальные и эпителиальные клетки часто легко отличимы друг от друга, эпителиальные клетки демонстрируют мозаично-подобное окрашивание с антителом цитокератин 5 (CK5). Клетки окрашены выборочно с разной интенсивностью окрашивания. Напротив, клетки опухолевой пролиферации эпителия (низкая степень) (*б*, *г*) довольно мономорфны, образуют жесткие вторичные просветы и не окрашиваются на CK5: *a*, *б* — HE (гематоксилин — эозин); *в*, *г* — CK5; $\times 400$

Основой для диагностики вышеперечисленных изменений является наличие гиперпластической эпителиальной пролиферации, вовлекающей «микс» клеток с различной морфологией и характеристиками (рис. 5.1). Как следствие, при использовании окраски на цитокератины (цитокератин 5, 5/6, 14) мы получаем мозаичную картину. В определении того или иного поражения как доброкачественного также помогает сохранность как миоэпителиальных, так и эпителиальных клеток в микроструктуре.

5.4. ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Наиболее часто пальмируемые опухоли молочной железы являются доброкачественными (большинство из них являются по сути гиперпластическими, а не истинно опухолевыми новообразованиями). По мере совершенствования диагностики и внедрения программ скрининга злокачественные опухоли все реже выявляются с помощью пальпации.

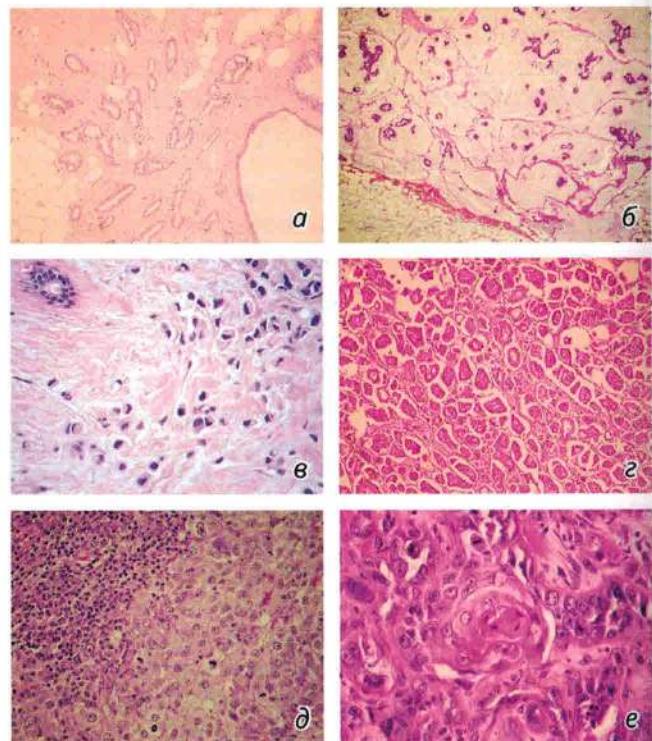
Ниже представлено краткое изложение таксономии и основных черт доброкачественных «опухолей», которые описаны в 4-м издании Классификации опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Классификация опухолей молочной железы

1. Эпителиальные опухоли.
 - 1.1. Доброкачественные эпителиальные опухоли.
 - 1.1.1. Папиллома / Протоковая аденома.
 - 1.1.2. Аденоз (склерозирующий, апокринный, микрогlandулярный).
 - 1.2. Злокачественные эпителиальные опухоли.
 - 1.2.1. Предраковые поражения / рак *in situ*.
 - 1.2.1.1. Плоскоклеточная эпителиальная атипия (как часть столбчато-клеточных поражений) – атипичная протоковая гиперплазия (АПГ) – Протоковая карцинома *in situ* (DCIS).
 - 1.2.1.2. Дольковая неоплазия: Атипичная дольковая гиперплазия (АДГ) – Дольковая карцинома *in situ* (LCIS).
 - 1.2.1.3. Инкапсулированная папиллярная карцинома.
 - 1.2.1.4. Солидная папиллярная карцинома.
 - 1.2.2. Инвазивные опухоли.
 - 1.2.2.1. Инвазивный рак молочной железы неспециального типа (инвазивная протоковая карцинома).
 - 1.2.2.2. Инвазивная дольковая карцинома (классический тип и варианты).
 - 1.2.2.3. Тубулярная карцинома / крибiformная карцинома.
 - 1.2.2.4. Муцинозная карцинома.
 - 1.2.2.5. Медуллярно-подобная карцинома / карцинома с медуллярными характеристиками.
 - 1.2.2.6. Инвазивная микропапиллярная карцинома.
 - 1.2.2.7. Метапластические карциномы.
 - 1.2.2.8. Другие, редкие инвазивные опухоли молочной железы: например, секреторная карцинома; мукоэпидермоидная карцинома, ацино-клеточная карцинома и др.
2. Смешанные опухоли.
 - 2.1. Эпителиально-миоэпителиальные опухоли.
 - 2.2. Фиброэпителиальные опухоли.
 - 2.2.1. Фиброаденома.
 - 2.2.2. Филлоидные опухоли.
 - 2.2.3. Гамартома.
 3. Мезенхимальные опухоли.
 4. Лимфомы.
 5. Метастатические опухоли.
 6. Другие формы рака молочной железы с клинической значимостью.
 - 6.1. Опухоли соска (например, аденома соска или болезнь Педжета соска).
 - 6.2. Рак молочной железы у мужчины.
 - 6.3. Воспалительная карцинома.
 - 6.4. Билатеральная карцинома.
 - 6.5. Оккультная карцинома.

Рис. 5.2. Специальные типы инвазивного рака молочной железы — пример разнообразия рака молочной железы:

а — тубулярная карцинома, характеризуется образованием желез, состоящих из клеток без значительного плеоморфизма (HE $\times 100$); *б* — муцинозная карцинома, ее основная характеристика — большое количество внеклеточного муцина (HE $\times 40$); *в* — лобулярная карцинома, дискогезивные клетки инфильтрируют ткань молочной железы (HE $\times 400$); *г* — микропапиллярная карцинома, полярность кластеров опухолевых клеток перевернута, и, следовательно, наблюдается разрыв в эпителиально-стромальном интерфейсе, который не является артифициальным (HE $\times 100$); *д* — медуллярно-подобный рак, характеризуется главным образом наличием клеток с крупными везикулярными ядрами, высокой скоростью митоза, размытой границей между опухолевыми клетками и наличием лимфоцитов в строме (HE $\times 400$); *е* — метапlastическая карцинома, в данном примере имеется центральная кератинизация (HE $\times 400$)



5.4.1. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фиброаденома является наиболее распространенной опухолью молочной железы и представляет собой четко ограниченное новообразование, состоящее из пролиферирующей эпителиальной и соединительной ткани без формирования дольчатой структуры. Интраканаликулярные и периканаликулярные морфологические структуры не имеют прогностического значения. Когда в фиброаденоме встречаются крупные апокриновые кисты, папиллярная пролиферация и склерозирующий аденоэз, такая фиброаденома называется сложной. Иногда в фиброаденоме могут встречаться участки дольковой неоплазии или атипичной протоковой гиперплазии или высокодифференцированной протоковой карциномы *in situ* (см. ниже). Если эти опухолевые очаги не выходят за пределы аденоны, то после хирургического удаления данной опухоли какое-либо комбинированное лечение не требуется.

Поэтому исследование тканей, окружающих удаленное доброкачественное новообразование, имеет большое значение, однако это редко возможно, так как доброкачественные опухоли подвергаются в основном энуклеации.

Поражения, аналогичные фиброаденоме и часто диагностируемые клинически как фиброаденома, включают в себя тубулярную аденою, лактирующую аденою и гамартому, последняя из которых представлена нормальной тканью и структурой молочной железы и часто может быть обнаружена только методами лучевой диагностики. Часто узелковая форма псевдоангиоматозной стромальной гиперплазии (характеризуется формированием щелей, подобных просвету сосудов, выстланных миофибробластными клетками в строме наряду с участками нормальной архитектоники молочной железы) клинически диагностируется как фиброаденома.

Папилломы также являются распространенным типом доброкачественного новообразования. Традиционно различают одиночные папилломы центральных протоков, развивающиеся в крупных протоках, и часто встречающиеся периферические папилломы, развивающиеся в более мелких протоках. Последние чаще ассоциированы с опухолевыми поражениями, развивающимися внутри папиллом. Однако такие изменения могут встречаться и в папилломах центральных протоков. Гистологически для обоих типов папиллом характерно наличие эпителиальных клеток, выстилающих фиброкавуллярное ядро структуры. Иногда в результате слияния этих фиброкавуллярных ядер поражение приобретает аденоидный вид с наличием зоны отграниченной эпителиальной пролиферации, граничащей со склеротическими стенками протоков. При этом утрачивается сходство с типичной папиллой. Поражения, характеризующиеся такой гистологической характеристикой, также полу-

чили название протоковых аденоидов, которые могут восприниматься как папилломы со сложной структурой иискаженной архитектурой из-за наличия склероза. Папиллярные структуры обнаруживаются не только в доброкачественных изменениях, но и при различных новообразованиях с потенциалом к злокачественному перерождению, а также в папиллярных карциномах, что заставляет уделять особенное внимание дифференциальной диагностике при наличии папиллярных структур.

5.4.2. ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Протоковая карцинома *in situ* (DCIS) является необлигатным предшественником инвазивного рака молочной железы неспецифицированного типа (NST). Согласно широко принимаемой современной теории, рак молочной железы имеет, по крайней мере, два разных морфологических патогенетических пути: высокодифференцированные и низкодифференцированные патогенетические пути канцерогенеза. Высокодифференцированные (низкой степени злокачественности) опухоли молочной железы развиваются из высокодифференцированных (низкой степени злокачественности, low grade – LG) протоковых карцином *in situ* (DCIS). LG DCIS представлена однородной клеточной популяцией, все клетки отстоят друг от друга на приблизительно одинаковом расстоянии, их круглые и столбчатые ядра не больше двух эритроцитов, ядрышко, что характерно, достаточно неприметно, и они могут формировать солидные, крибiformные, микропапиллярные и, возможно, папиллярные структуры; часто можно наблюдать их сочетание. Сходная морфология характеризует атипичную протоковую гиперплазию (АПГ). По данным Колледжа американских патологов (CAP), при пересмотре гистологического материала с диагнозом «атипичная протоковая гиперплазия» в центральной лаборатории в 15–25 % случаев устанавливался диагноз РМЖ! Частые ошибки локальных лабораторий свидетельствуют о близости морфологической картины атипичной протоковой гиперплазии, DCIS и инвазивного рака. Это дает основание многим авторам полагать, что все три состояния в действительности являются фазами развития злокачественного процесса. Ядерный полиморфизм, правильное расположение клеток, формирование арочных эпителиальных структур – общие характеристики, затрудняющие дифференциальную диагностику ADH от DCIS. Page, Tevassoli и Norris были предложены специальные морфологические критерии отличия DCIS от ADH, однако высокая частота пересмотра при привлечении центральной лаборатории позволяет судить о том, насколько сложно в действительности правильно дифференцировать эти процессы.

ГЛАВА 8. ТРАДИЦИОННАЯ ХИРУРГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

8.1. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНИКИ

ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОСТОЙ МАСТЕКТОМИИ И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ РЕКОНСТРУКТИВНО- ПЛАСТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА

В последние десятилетия отмечаются две разнонаправленные тенденции: увеличение заболеваемости раком молочной железы при снижении смертности от этого заболевания. Основными причинами этого являются совершенствование системного лечения и местного контроля, а также ранняя диагностика за счет широкого внедрения программ скрининга. Хирургия рака молочной железы также претерпела значительные изменения, двигаясь преимущественно в направлении дескализации благодаря биологическому подходу к выбору терапии, программам скрининга, совершенствованию хирургических методов и использованию контроля качества. Стали доступны более современные диагностические инструменты, которые играют важную роль в программах скрининга рака, и становятся все более эффективными вспомогательные методы при подозрении на онкологическое заболевание.

В течение значительной части прошлого столетия теория Холстеда, так называемый механический подход, определяла хирургическую практику выполнения операций при опухолях молочных желез. В концепции Холстеда рак молочной железы рассматривается, в первую очередь, как локорегионарное заболевание, следовательно более экстенсивное местное лечение способствует улучшению общих результатов. Радикальная мастэктомия (процедура Холстеда — Роттера) считалась основой лечения рака молочной железы на протяжении десятилетий. В ходе этого вмешательства молочная железа удалялась единым блоком как с грудными мышцами, так и с подмышечными лимфатическими узлами. Процедура имела суперрадикальные версии, в которых выполнялась диссекция надключичных лимфатических узлов (Dahl — Iversen — Wengensteen) или лимфатических узлов вдоль внутренних загрудинных сосудов (операция Холдина — Урбана).

Как радикальная мастэктомия в своем классическом варианте, так и ее расширенные версии приводили к значительным функциональным (нарушения движений рук и плеч, лимфатический отек) и косметическим проблемам; на смену пришли менее радикальные операции.

Ряд вариаций модифицированной радикальной мастэктомии стал широко использоваться в 1960-х и 1970-х гг. Во время операции Patey малая грудная

мышца удалялась вместе с грудными и подмышечными лимфатическими узлами.

Такие операции, как расширенная мастэктомия (Auchincloss), при которой уменьшался объем лимфодиссекции до II уровня, или простая мастэктомия (McWhiter), при которой не происходило удаления подмышечных лимфатических узлов, были первым примером биологического подхода к терапии РМЖ, поскольку хирургическое вмешательство сочеталось с лучевой терапией. Удаление лимфатических узлов не проводилось, поскольку метастазы в подмышечные лимфатические узлы классифицировались как IV стадия, а при клиническом отсутствии поражения аксилярных лимфоузлов процедура считалась ненужной.

Различные виды мастэктомии приведены в табл. 8.1.

Согласно биологическому подходу, рак молочной железы можно рассматривать как локально-регионарное заболевание лишь в течение определенного периода, а выживаемость нельзя улучшить с помощью увеличения объема операции. Первоначально сверхрадикальные операции оказались неэффективными, и была собрана однозначная доказательная база, свидетельствующая об отсутствии различий в выживаемости больных, которым были проведены модифицированная радикальная мастэктомия или классическая радикальная мастэктомия по Холстеду. Кроме того, с увеличением числа вариантов адьювантной терапии (лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ)) мечты хирургов стали реальностью, и органосохраняющее лечение при РМЖ стало возможным.

Исследование Умберто Веронези, закрепившее назревавшие в рутинной практике хирургического лечения изменения, стало эпохальным. В его ведении парадигма сменилась с «максимально радикального хирургического лечения» на «минимальное и достаточное хирургическое лечение». Он разработал первое проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнил радикальную мастэктомию с органосохраняющей радикальной резекцией, дополненной послеоперационной лучевой терапией, тем самым исследовав роль ЛТ в качестве средства местного контроля. В рамках Миланского исследования I (1973—1980) 701 пациентка с диагнозом РМЖ была рандомизирована на проведение мастэктомии по Холстеду или квадрантэктомии с диссекцией подмышечных лимфатических узлов и лучевую терапию. Первые результаты, опубликованные в 1981 г., не показали различий в безрецидивной выживаемости (DFS) и общей выживаемости (OS). По прошествии 20-летнего периода наблюдения предварительные результаты полностью подтвердились, установив концепцию органосохраняющей хирургической

Таблица 8.1

Различные виды мастэктомии

Вид мастэктомии	Перемещение кожи (если это необходимо)	САК	Ткань молочной железы	Большая и малая грудная мышцы	Подмышечная лимфодиссекция	Удаление загрудинных лимфатических узлов
Радикальная (по Урбану)	×	×	×	×	×	×
Радикальная (по Холстеду)	×	×	×	×	×	
Модифицированная радикальная (по Пэйти)	×	×	×	Только удаление малой грудной или ее рассечение	×	
Расширенная (Auchincloss)		×	×			
Простая (McWhirter)		×	×			
Кожесохраняющая		×	×			
Подкожная с сохранением ареолы		Сохранение ареолы	×			
Подкожная с сохранением САК			×			

операции на молочной железе (ОСО) как стандарт медицинской помощи. В 1976 г. исследование NSABP B-06 начало рандомизацию пациентов на тотальную мастэктомию или лампэктомию с проведением по-слеоперационной ЛТ на ткань молочной железы. На основании наблюдения 1851 пациента общая выживаемость и отдаленная безрецидивная выживаемость были одинаковыми, было показано, что ЛТ снижает частоту рецидивов рака молочной железы после лампэктомии. Эти большие рандомизированные исследования, проведенные в 1970-х и начале 1980-х гг., проложили путь к уменьшению объема операций и с практической точки зрения изменили направление развития хирургии рака молочной железы. Сохранение молочной железы стало не только допустимым вариантом, но и стандартом лечения; более того, наблюдения, опубликованные в начале XXI в., подтвердили, что радикальные вмешательства, такие как расширенная мастэктомия, должны полностью уйти в прошлое.

На конференции по разработке общего консенсуса по лечению рака молочной железы на ранней стадии под эгидой Национального института здравоохранения (Bethesda, Мэриленд, 18–21 июня 1990 г.) были поддержаны рекомендации по проведению органосохраняющего лечения для рака молочной железы при I и II стадии. Хирургия рака молочной железы в конце 1990-х гг. характеризовалась использованием менее радикальных операций (простая мастэктомия + аксилярная лимфодиссекция, широкое иссечение опухоли + аксилярная лимфодиссекция). В современной хирургической практике основ-

ными масштабными сдвигами стали введение БСЛУ в различных клинических ситуациях, внедрение онкопластической и реконструктивно-пластической хирургии.

Концепция дезскалации была распространена и на вмешательства на подмышечной области. Роль ЛТ после вмешательства на подмышечной области была оценена в исследовании, проведенном в Европейском институте онкологии в Милане с 1995 по 1998 г. 435 пациентов с небольшими опухолями были рандомизированы на попадание в группу получающих ЛТ или группу без облучения. После 63 мес. наблюдения стало возможным утверждать, что АЛД можно избежать в подгруппе пациентов без метастатического поражения подмышечного лимфузла, а ЛТ является средством предотвращения аксилярного рецидива. Внедрение БСЛУ поставило под сомнение необходимость выполнения аксилярной лимфодиссекции как таковой. Ранее уже предполагалось, что вовлечение подмышечных лимфузлов является прогностическим параметром, а их удаление в такой ситуации служит для стадирования и последующего подбора системного и лучевого лечения и не имеет самостоятельного лечебного эффекта. Широкое принятие БСЛУ как метода прогнозирования результатов и оценки статуса подмышечных лимфузлов позволяет избавить многих пациентов от АЛД и в последствии от осложнений, таких как лимфедема. Как только методика БСЛУ была стандартизована, во всем мире началась серия рандомизированных контролируемых исследований. Первым был Миланский университет в 1998 и 1999 г., в котором 506 пациен-

тов с опухолями до 2 см были рандомизированы на два рукава: одним выполнена БСЛУ, а другие подвергались полной АЛД, но только если был поражен сигнальный лимфатический узел (СЛУ). После 79 мес. наблюдения ОВ и БРВ были сравнимы. Только один случай подмышечного рецидива наблюдался среди пациентов в группе БСЛУ, которому не выполняли АЛД, хотя было отмечено 8 ложноотрицательных случаев. Долгосрочный анализ показал, что у пациентов был более низкий уровень смертности после БСЛУ, чем после АЛД (25 против 18 смертей).

Критерии, показания и противопоказания к сохранению молочной железы

Показания:

- опухоли ранней стадии, размер опухоли: одиночная опухоль (T1, T2) (соотношение здоровой ткани молочной железы / опухолевой ткани имеет важное значение для косметического результата, в случае большего относительного размера опухоли может успешно применяться онкопластическая операция);

Комментарий: размер первичной опухоли может быть уменьшен с помощью неоадъювантной ХТ; ситуации, первоначально требовавшие мастэктомии, могут быть обращены в случаи, когда применима ОСО (понижение стадии, уменьшение размеров);

- состояние лимфатических узлов: не поражены, N1 (является относительным противопоказанием);
- при возможности выполнения ЛТ на оставшуюся ткань (отсутствие абсолютных противопоказаний к ЛТ).

Противопоказания:

- диспропорция между объемом опухоли и объемом молочной железы;
- изъязвленная опухоль;
- распространенная в ткани молочной железы или представленная множественными фокусами протоковая карцинома *in situ* (DCIS) (см. подразд. 8.1.6);
- воспалительный рак молочной железы;
- невозможность выполнения адъювантной лучевой терапии;
- местный рецидив после предыдущей операции по сохранению молочной железы (если проведение лучевой терапии после повторной органосохраняющей операции невозможно).

Органосохраняющее лечение может быть проведено:

- опухоли категории Т3;
- мультицентричные и мультифокальные опухоли;
- местный рецидив после органосохраняющего лечения, если проведение ЛТ возможно;
- опухоли более 4–5 см после проведения неоадъювантной терапии и при проведении онкопластических вмешательств;
- опухоли центральной локализации;
- в возрасте моложе 35 лет;
- при носительстве мутации BRCA.

8.1.1. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ПРОСТЫХ МАСТЕКТОМИЙ И КЛАССИЧЕСКАЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ХИРУРГИЯ (ЛАМПЭКТОМИЯ, ШИРОКОЕ ИССЕЧЕНИЕ, КВАДРАНТЕКТОМИЯ)

Операции, выполняемые при раке молочной железы, обычно проводятся под наркозом. Пациент лежит на операционном столе на спине, а рука на пораженной стороне фиксируется в отведенном и разогнутом в локте положении, или в положении, когда локоть согнут до 90°. Эта позиция обеспечивает идеальный доступ не только к молочной железе, но и к подмышечной области. Для мастэктомии можно использовать несколько разрезов кожи. Наиболее предпочтительным является горизонтальный эллиптический разрез Стюарта. На ширину эллиптического разреза и длину горизонтальных конечностей разреза влияют несколько факторов: локализация опухоли, размер молочной железы, одновременная подмышечная операция и возможная немедленная реконструкция молочной железы.

Как правило, при использовании этого подхода большинство опухолей можно адекватно удалить с онкологической точки зрения, и дополнительный разрез необходим только в том случае, если опухоль находится рядом с кожей или непосредственно прорастет в нее (например, разрез Флердериса). После разреза кожи проводится диссекция ткани молочной железы по направлению к верхним квадрантам. Хирург движется в слое между тканью молочной железы и подкожно-жировой клетчаткой, пересекая куперовы связки (рис. 8.1, б). Часто слой подкожно-жировой клетчатки очень тонок и железистая ткань располагается непосредственно под кожей. В данном случае требуется особо тщательное сохранение сосудов кожи. Многие хирурги при этом предпочитают не использовать электрокоагулятор, чтобы не наносить дополнительную термальную травму. Отсепаровка продолжается до тех пор, пока не будет достигнут верхний край железистой ткани. После этого направление диссекции меняется на вертикальное и анатомическим пределом движения становится фасция большой грудной мышцы. В латеральном направлении диссекция осуществляется до локализации передней границы широчайшей мышцы спины. Диссекция нижнего лоскута производится до достижения субмаммарной складки. Эта анатомическая структура, уже описанная ранее имеет большое эстетическое значение и должна по возможности сохраняться. Если опухоль прилежит к фасции большой грудной мышцы или инфильтрирует ее, то удаление субфасциальной мышечной манжеты может быть оправдано. Поперечный разрез также подходит для подмышечной диссекции, но диссекция лимфатических узлов может быть выполнена из отдельного подмышечного разреза (см. подразд. 8.2). Если отдельный разрез не используется, то ткань молочной железы и подмышечные лимфатические узлы I и II уровня

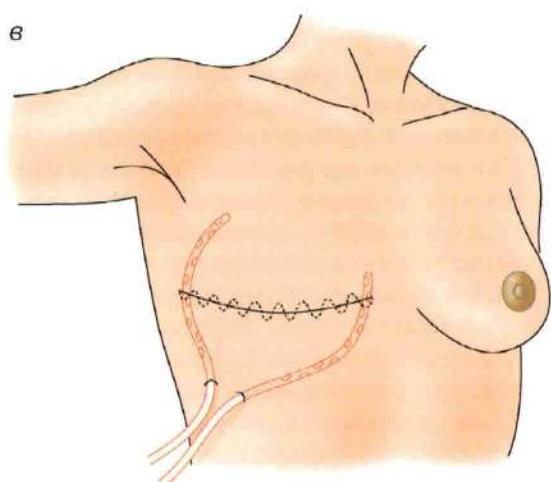
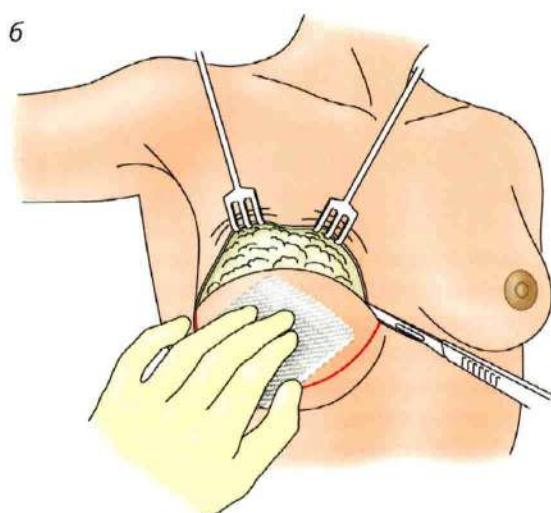
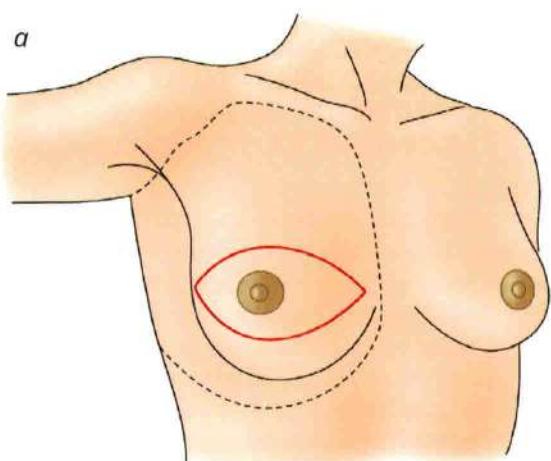


Рис. 8.1. Оперативные шаги при выполнении мастэктомии:

а — выполнение разреза по Стюарту, окаймляющего центральную часть молочной железы; б — сепаровка кожного лоскута от верхнего разреза к области границы верхних квадрантов; в — края раны ушиваются непрерывным швом. Устанавливается дренаж Редона

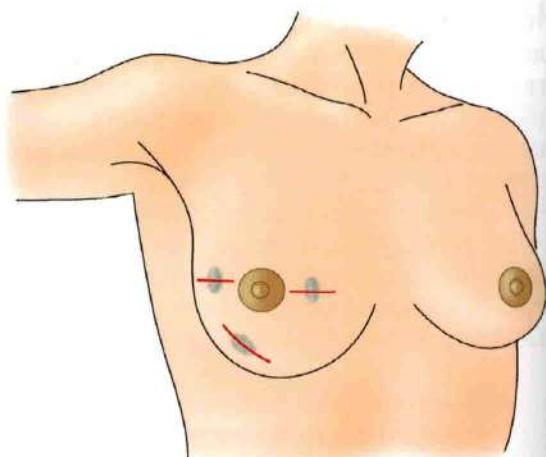


Рис. 8.2. Линии нанесения разрезов при иссечении опухоли. Разрезы наносятся вдоль линий натяжения кожи

удаляются единым блоком. Операция заканчивается гемостазом, а затем кожа послойно ушивается и активируется вакуум дренаж (рис. 8.1, в).

В случае выполнения органосохраняющей операции молочной железы (квадрантэктомия, широкое иссечение, удаление сектора, лампэктомия) используются изогнутые периареолярные и радиальные разрезы; в случае поражения кожи используется эллиптическое иссечение. Так называемая цилиндрическая техника используется для удаления железистой ткани: иссечение единым массивом в перпендикулярном телу направлении производится от кожи к грудной фасции (рис. 8.2).

Как уже указывалось ранее, принятым на сегодняшний день стандартом адекватной резекции является отсутствие опухолевых клеток в крае при микроскопическом исследовании. Для достижения этого результата рекомендуется соблюдение макроскопического отступа в 1 см от края опухоли. При выполнении органосохраняющего вмешательства необходимо маркировать ложе опухоли пятью клипсами для последующего проведения дистанционной лучевой терапии. Удаленный сегмент ткани молочной железы также должен быть ориентирован, как был расположен до удаления и размечен хирургом (рис. 8.3).

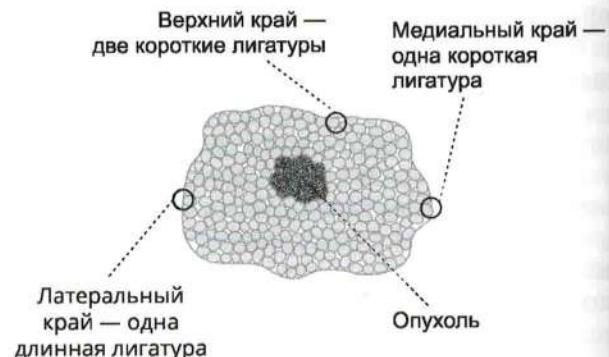


Рис. 8.3. Ориентация удаленных тканей

8.1.2. ЗНАЧИМЫЕ НЮАНСЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

На успех органосохраняющей операции как предпочтительного метода влияют два фактора: возможность минимизации частоты местных рецидивов, и в то же время улучшение косметических результатов. Выбор хирургической терапии (ОСО против мастэктомии) требует тщательного планирования при мультифокальной (МФ) или мультицентричной (МЦ) опухоли молочной железы. В случае МФ по меньшей мере два узловых новообразования обнаруживаются в квадранте. Если речь идет об истинно мультифокальной опухоли, то эти узлы не сообщаются, они разделены здоровой тканью молочной железы. При мультицентричном РМЖ инвазивные поражения расположены в разных квадрантах. Разница также важна с хирургической точки зрения: мультицентричные опухоли обычно удаляются из двух разрезов, в то время как мультифокальные опухоли исекают из одного разреза.

Долгое время мастэктомия была единственным вариантом хирургического лечения мультицентричных опухолей. Причиной этого является то, что ранние исследования показали значительное увеличение частоты местных рецидивов после ОСО при мультицентричных опухолях. В настоящее время все чаще используют онкопластические техники, однако как мультифокальные, так и мультицентричные (МФ/МЦ) опухоли молочной железы могут быть удалены с помощью традиционного вмешательства, главным является достижение хирургически чистого края. Групповое исследование, которое проводилось в Милане, включало в себя наибольшее количество пациентов с МЦ опухолями, подвергнутых органосохраняющим операциям. Частота местного рецидива за 5 лет составила только 5,1 %. Все эти данные доказывают, что ОСО может безопасно использоваться при адекватной предоперационной оценке состояния молочной железы и при соответствующем подборе пациентов. Для оптимального планирования, точную предоперационную диагностику может дополнить МРТ молочной железы. В то же время следует указать, что ОСО не может рассматриваться как стандарт лечения мультицентричного РМЖ.

15-я Международная конференция по раку молочной железы St Gallen, проведенная в 2017 г., в целом утвердила, что пациентам с ранней стадией рака молочной железы, в том числе с мультифокальным (более двух образований в одном квадранте) или мультицентричным (поражения в более чем одном квадранте) поражением, может быть выполнена ОСО. Такое вмешательство будет считаться достаточным, только если в крае резецированной ткани не будет обнаружено опухолевых клеток и если пациент впоследствии подвернется адъювантному облучению молочной железы. По данным немецкой онкологиче-

ской группы AGO от 2017 г., решение о проведении органосохраняющего лечения должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально и зависеть в первую очередь от соотношения размера опухолевого поражения и размера ткани молочной железы.

Сохранение САК требует особого внимания в случае центрального расположения опухоли молочной железы. Традиционные маркеры, при которых возможно сохранение САК (более подробно см. подразд. 10.3), – это расстояние между соском и опухолью > 2 см. Многие авторы считают обязательным критерием отсутствие метастазов в подмышечных лимфатических узлах и признаков инвазии непосредственно в САК. Высокая гистологическая степень злокачественности (GIII), наличие лимфоваскулярной инвазии и HER2-позитивность выступают относительным противопоказанием для сохранения САК. В последних публикациях было продемонстрировано, что микроскопически отрицательный хирургический край непосредственно из-под САК, оцененный интраоперационно, считается достаточным критерием радикальности вмешательства и возможности сохранения САК для всех типов опухолей, кроме болезни Педжета, при отсутствии макроскопических признаков вовлечения САК.

8.1.3. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Широкое внедрение программ скрининга рака молочной железы можно рассматривать как веху в изменении подходов к хирургическому лечению РМЖ и внедрения новых хирургических методов. В результате скрининговых обследований увеличилась частота выявления непальпируемых ранних стадий РМЖ, бессимптомных форм инвазивных карцином и DCIS. Операции меньшего объема (органосохраняющие операции, под кожные мастэктомии с реконструкцией, онкопластические резекции) могут быть использованы при значительном большинстве злокачественных опухолей, диагностируемых с помощью скрининга, и в большинстве случаев без назначения адъювантной химиотерапии. Хирургия в настоящее время уделяет больше внимания лечению рака молочной железы на ранней стадии. Успешное удаление непальпируемых инвазивных опухолей и/или опухолей *in situ* зависит от точной локализации. Целью является удаление опухоли онкологически безопасным способом и минимизация удаления здоровой ткани молочной железы. В настоящее время несколько методов используются для маркировки непальпируемых новообразований. В течение нескольких десятилетий установка металлического

11.2. ИМПЛАНТЫ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

11.2.1. ВВЕДЕНИЕ

В 1893 г. T. G. A. Neuber опубликовал статью, в которой впервые была описана методика трансплантации жировой ткани. Vincenz Czerny в 1895 г. выполнил первую реконструкцию молочной железы после резекции опухоли путем трансплантации липомы из поясничной области пациентки.

Аутологичная трансплантация жира под кожу впервые была выполнена в 1917 г., а в 1945 г. впервые была произведена трансплантация полнослойного кожно-жирового лоскута. В 1889 г. R. Gersuny впервые использовал парафиновые инъекции для коррекции деформаций мягких тканей, однако эта методика не применялась для коррекции молочных желез. Результаты оказались неудовлетворительными, с множеством осложнений (язвы, образование свищей, ретинальная, легочная и церебральная эмболизация).

В 1950-х гг. впервые для увеличения объема молочной железы были использованы губчатые имплантанты. В 1952 г. впервые было описано использование губчатого материала «Ivalon». В последующие десятилетия изобретено несколько других полимерных материалов и их комбинаций: полиэтиленовый пакет «Ivalon, Etheron» (губчатая пена из полизфира), Silastic (губчатая пена из полиуретана) и тефлон-силиконовый протез. Использование этих имплантантов было ассоциировано с высоким риском воспаления, отторжения или хронической реакции ткани на иностранные тела с образованием толстой фиброзной капсулы с кальцификацией и развитием капсуллярной контрактуры.

Первые покрытые оболочкой имплантанты появились после накопления опыта использования различных силиконовых полимеров. Американские пластические хирурги T. Cronin и его резидент F. Geroou в партнерстве с корпорацией «Dow Corning» разработали первый силиконовый имплант молочной железы под названием «Silastic» в 1961 г. Устройство представляло собой имплант, покрытый тонкой оболочкой из эластичного каучука (эластомера), заполненный силиконовым гелем. Первоначально для фиксации имплантантов на грудной стенке использовались плотные полимерные пластины на задней поверхности — так называемые Dacron patch. Вскоре от них отказались. Тимми Джин Линдси, мать 6 детей, была первой пациенткой, получившей имплантанты Cronin — Geroou для увеличения молочной железы, в 1962 г. в больнице Джейферсона Дэвиса в Хьюстоне. T. Cronin представил результаты на конгрессе по пластической хирургии в 1963 г., подчеркнув необычайное удовлетворение пациента.

В 1964 г. французская компания «Laboratoires Arion» разработала имплантанты молочной железы, заполненные физиологическим раствором, и они были приняты в клиническую практику в том же году. Ранние модели были относительно хрупкими и уязвимыми. Недостаточно совершенная технология изготовления предрасполагала к частому разрушению оболочки, утечке наполнителя и дефляции. Более поздние модели оказались эластичнее, так как при изготовлении начал применяться процесс вулканизации, в результате чего была получена более толстая силиконовая эластомерная оболочка.

В исследовании под названием «Оценка частоты нарушения целостности имплантантов с физраствором заводского наполнения *in vitro*», проведенном в 2006 г., изучалась частота дефляции имплантантов. В первые три года она составила около 76 %. Ранняя послеоперационная доля составляла почти 0,5 % из-за нарушений клапана.

Первый имплант с полиуретановым покрытием, названный «Natural Y», был представлен в 1970 г. Более популярный имплант Même (Aesthetech Corporation) появился спустя некоторое время, в 1986 г. (рис. 11.6). Уникальное покрытие значительно снизило частоту появления капсуллярных контрактур до 1–2 %. Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) временно прекратило использование силиконовых грудных имплантантов с полиуретановым покрытием у людей из-за возможных канцерогенных эффектов. Исследование (на животных) показало, что канцерогенный эффект был вызван 2,4-толуолдиамином (TDA, известный канцерогенный агент), который выделялся при химической деградации пенополиуретана. Впоследствии FDA разрешило использовать имплантанты с полиуретановым покрытием. Разрешение было выдано в 1995 г. на основе расширенных исследований, в которых установленный риск развития рака составил 1 случай на 1 млн имплантаций. Polytech Silimed Europe GmbH получила европейскую аккредитацию для имплантантов с полиуретановым покрытием в 1977 г.



Рис. 11.6. Имплант с полиуретановой оболочкой и матротекстурированный имплантанты, анатомические имплантанты заполнены когезивным силиконовым гелем (фото Z. Mátrai, NIO)

На сегодняшний день имплантанты с полиуретановой оболочкой используются как в эстетической, так и в реконструктивно-пластической хирургии. Многочисленные исследования подтвердили безопасность использования имплантантов с полиуретановым покрытием (рис. 11.6). Однако существуют работы, в которых продемонстрировано увеличение риска РМЖ при аугментационной маммопластике с субгландулярной установкой имплантантов с полиуретановым покрытием.

Современные силиконовые имплантанты пятого поколения изготавливаются с использованием самых современных технологий и специального безопасного метода производства. Во время разработки имплантантов третьего поколения в 1980-х гг. были изготовлены двухполостные имплантанты, которые были заполнены внутри силиконом, а снаружи физиологическим раствором. С помощью наполнения одной из полостей физиологическим раствором в послеоперационном периоде можно контролировать итоговый размер и проекцию имплантанта. Наиболее распространенный на сегодняшний тип такого имплантанта молочной железы был выпущен в 1984 г. Эти так называемые протезы Беккера, или экспандер-имплантанты, применяются исключительно в реконструктивно-пластической хирургии.

Имплант TrilucentTM (LipoMatrix), наполненный рафинированным соевым маслом (Trilipid Z6), был представлен в 1995 г. в качестве альтернативы силиконовым имплантантом. Потенциальные преимущества по сравнению с силиконовыми гелевыми имплантанами заключались в выраженной проницаемости при лучевых исследованиях и лучшей совместимости с маммографией благодаря использованию радиопрозрачных триглицеридов в качестве наполнителя. Важным преимуществом являлась безвредность наполнителя и возможность абсорбции биосовместимого масла в случае разрыва. Вопреки ожиданиям, применение данного типа имплантантов было ассоциировано с рядом осложнений. Плазменные белки проникали в имплант из-за высокого осмотического давления, что приводило к окислению липидов и образованию токсичных материалов. В результате этого силиконовая оболочка разрушалась и фрагментировалась даже при малейшем прикосновении. Материал наполнителя проникал в ткани, вызывая воспалительный процесс и дальнейшие осложнения. В результате эти имплантанты изъяты из практики в марте 1999 г. Пациентам была предложена эксплантация и замена этих имплантантов на силиконовые (минимум 5000 случаев в Европе).

11.2.2. ТИПЫ ИМПЛАНТОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Имплантанты, заполненные стерильным физиологическим раствором.
- Силиконовые имплантанты (заполнены вязким силиконовым гелем).

— Экспандер-имплантанты (одна часть имплантанта заполнена силиконом, другая — физиологическим раствором).

— Имплантанты альтернативного состава: соевое масло, полипропиленовые нити (больше не производятся).

11.2.3. СИЛИКОН

Элемент в основе силикона — кремний — был впервые выделен в чистом виде Ш. Берцелиусом в 1823 г. J. R. Fridel и A. Krafts впервые удалось создать химическую связь между кремнием и кислородом в 1863 г., что открыло дальнейший путь для синтеза силиконовых полимеров.

Признание органических элементов в силиконе принадлежит Киппингу — английскому химику, который работал в первой половине XIX в. В период с 1899 по 1944 г. он опубликовал 54 статьи о кремний-углероде, так что термин «силикон» также принадлежит ему.

Силиконовая резина была разработана в 1943 г., а ее медицинское применение началось в конце Второй мировой войны. В 1952 г. Де Никола успешно восстановил уретру с помощью силиконовой резиновой трубки. В 1953 г. «Dow Corning Silastic S9711» и «Silastic S2000» стали первыми силиконовыми каучуками, которые были разработаны уже специально для медицинского применения (протезирование желчного протока). Первая статья о силиконе, связанная с пластической хирургией, опубликована в том же году J. B. Brown [et al.]. Brown обнаружил, что силикон можно использовать в качестве постоянного под кожного протеза. Первый успешный дренаж гидроцефалии был проведен с использованием «Silastic S2000» в 1955 г. Эта, по-видимому легкая, процедура стала важной вехой, поскольку подтвердила, что силикон не оказывает вредного воздействия при контакте с тканями.

Несмотря на это, в США FDA относило силиконовые продукты к классу 3 из-за подозрений о существовании нежелательных явлений, связанных с использованием силиконовых имплантантов (заболевания соединительной ткани, спонтанные нарушения целостности изделий, высокий уровень силиконовых гранул, канцерогенный эффект и т. д.). В 1992 г. FDA сделало клинические испытания обязательными перед регистрацией имплантируемых силиконовых изделий и запретило использование силиконовых имплантантов в эстетической хирургии. Следует отметить, что этот запрет не распространялся на реконструктивные операции в онкологии. Благодаря результатам клинических испытаний в следующем десятилетии («Исключение для исследовательских устройств» (IDE) и «Основное исследование Mentor» силиконовых имплантантов «MentorGel») с 2006 г. силиконовые имплантанты снова стали использоваться в США. В Европе подобных ограничений никогда не было.

Изначально все имплантты были круглыми, однако со временем появились анатомические имплантты, имеющие каплевидную форму и имитирующие форму самой молочной железы. Существует большое разнообразие типов имплантов для восстановления объема молочной железы. Поверхность имплантата может быть гладкой или текстурированной. В естественных условиях вокруг имплантата образуется тонкая фиброзная оболочка (капсула).

11.2.4. СИЛИКОНОВЫЕ ИМПЛАНТЫ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Самый важный вопрос — влияют ли имплантаты на развитие рака молочной железы. Кордейро и Санчес-Геррero в статье в *New England Journal of Medicine*, основанной на результатах наблюдения за десятками тысяч пациентов в когортных исследованиях, заявили, что на данный момент имплантаты, заполненные и когезивным силиконовым гелем, и физиологическим раствором, не ассоциированы с возникновением зло-

качественных опухолей, иммунологическими, неврологическими или другими системными заболеваниями соединительной ткани. В аспекте риска развития рака молочной железы известно несколько эпидемиологических исследований, включающих большое количество пациентов и длительные периоды наблюдения.

Интересно, что, согласно большинству исследований, риск развития рака молочной железы значительно ниже в популяции с имплантами, чем в среднем по популяции (табл. 11.3). У пациентов с аугментацией молочных желез в анамнезе рак молочной железы диагностируется на более поздней стадии по сравнению с остальным населением в среднем, однако этот факт не оказывает влияние на показатели смертности от заболевания.

В анализе J. Brisson [et al.] также было показано, что в группе пациенток после аугментации молочных желез развитие рака молочной железы отмечалось значительно реже, нежели в контрольной группе ($SIR = 0,75$; 95 % ДИ 0,7–0,81). Расположение имплантата, материал наполнения или материал внешней



Рис. 11.7. Круглый имплант, текстурированная поверхность, высокий профиль, высококогезивный гель объемом 500 см³ (а). При разрыве внешней силиконовой полимерной оболочки импланта когезивный гель не вытекает (б). Крупный план плотного силиконового геля в имплантате, разрезанном пополам (в). Силиконовый имплант разрезается пополам, и когезивный гель даже при надавливании не покидает оболочку и не вытекает (г). (Фото Z. Mátrai, NIO)

Таблица 11.3

Заболеваемость раком молочной железы в группе с установленными силиконовыми имплантами по сравнению с группой без аугментации

Авторы	Год публикации	Группа пациентов с увеличением молочной железы	Контрольная группа	Средний период наблюдения, лет	SIR/RR	95 % ДИ
Brinton [et al.]	2000	13 488	3936	12,9	SIR 0,9	0,8—1,1
Brisson [et al.]	2006	24 588	15893	15,4	RR 0,64	0,53—0,79
Lipworth [et al.]	2009	6222	—	16,6	SIR 0,731	0,58—0,9

оболочки не оказывали влияния на частоту возникновения опухолей.

Согласно Шведскому регистру рака, при среднем периоде наблюдения около 20 лет у женщин с имплантами частота возникновения рака молочной железы была ниже, в то время как рак легких развивался чаще (SIR 2,2; 95 % ДИ 1,3—3,4). Не было значительных различий в таких злокачественных заболеваниях, как опухоли ЦНС, саркома, неходжкинская лимфома, меланома кожи, по сравнению с населением в среднем. Отмечено, что более высокий уровень рака легких у пациентов с имплантами может быть обусловлен пристрастием к курению.

Программа эпиднадзора за онкологическими заболеваниями округа Лос-Анджелес изучала роль имплантов первого поколения в период с 1953 по 1980 г. При длительном наблюдении был обнаружен аналогичный ранее описанному низкий уровень заболеваемости раком молочной железы, а также значительно более высокий уровень развития рака легких (SIR 2,14; 95 % ДИ 1,42—3,09), рака влагалища (SIR 3,47; 95 % ДИ 1,39—7,16) и рака анального канала (SIR 4,44; 95 % ДИ 0,49—16,03), незначительно, но более высокий уровень частоты выявления рака шейки матки (SIR 1,13; 95 % ДИ 0,41—2,46), рака прямой кишки (SIR 1,86; 95 % ДИ 0,60—4,33) и рака желудка (SIR 1,90; 95 % ДИ 0,21—6,87). Более высокая частота некоторых видов онкологических заболеваний у пациентов, подвергшихся аугментации, объясняется различиями в образе жизни среди популяций исследования, в частности более высокой частотой курения, употребления алкоголя и наличием инфицирования вирусом папилломы человека.

Таким образом, мы можем с уверенностью сказать, что более высокий уровень заболеваемости раком молочной железы не был обнаружен ни в одном исследовании женщин с имплантами молочных желез. Более низкий уровень заболеваемости раком молочной железы в настоящее время не может быть объяснен. Было выдвинуто несколько гипотез, таких как предположение о том, что в группу аугментации попадают пациенты с низким риском, поскольку аугментация не рекомендована пациентам с высоким риском (таким как носители мутации BRCA и женщины

с мощной семейной историей РМЖ), и обычно такие женщины сами не жаждут выполнить аугментацию (за исключением мастэктомии для снижения риска и реконструкции имплантами, но в этих случаях паренхима молочной железы удаляется). Женщины, обращающиеся за аугментацией, напротив, находятся под действием ряда протективных факторов, таких как более молодой возраст первых родов и меньший индекс массы тела. Ряд авторов полагают, что наблюдаемый меньший риск вызван активацией иммунной системы в ответ на наличие инородного тела, снижением кровотока или местного метаболизма, вызванным постоянным давлением на паренхиму и частичной атрофией органа. Согласно некоторым исследованиям, у женщин с молочными железами меньшего размера, которые чаще всего подвергаются увеличению, снижается риск развития рака. Необходимы дальнейшие контролируемые долгосрочные эпидемиологические исследования, чтобы установить истинные механизмы, объясняющие этот феномен.

11.2.4.1. Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома

Неходжкинские лимфомы молочной железы встречаются редко и составляют $0,01 \pm 0,5\%$ от всех злокачественных опухолей молочной железы. Наиболее распространенными типами лимфом молочной железы являются В-клеточные лимфомы, такие как диффузные В-крупноклеточные лимфомы. Первичные Т-клеточные лимфомы встречаются очень редко. Имплант-ассоциированная ALK-негативная крупноклеточная лимфома (ALCL) является недавно обнаруженной Т-клеточной лимфомой, впервые описанной в 1997 г. J. A. Keech and B. J. Creech. Впоследствии были зарегистрированы случаи и серии случаев, в результате чего анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантом молочной железы (B1-ALCL), стала самостоятельной клинико-патологической формой и признанной ВОЗ нозологической единицей. В 2011 г. связь между имплантами

ГЛАВА 13. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

13.1. ВВЕДЕНИЕ

Пластические хирурги Thomas Cronin и Frank Gerow опубликовали первый отчет об аугментации молочных желез с помощью имплантов в начале 1960-х гг. После одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) данное вмешательство стало одной из наиболее распространенных эстетических хирургических процедур. Согласно отчету Американского общества пластических хирургов за 2012 г., в США было проведено 286 274 операции по аугментации молочных желез, 89 067 мастопексий и 42 022 маммопластики (что по сравнению с 2000 г. означало увеличение на 35, 69 и 0 % соответственно).

70 % операций по аугментации и 45 % мастопексий проводятся пациенткам в возрасте от 20 до 40 лет, при этом в настоящее время в США проживает более 3 млн женщин с имплантами молочных желез. С увеличением возраста популяции, которой выполнялись эстетические операции на молочной железе, хирурги будут все чаще встречаться с РМЖ, возникшим у женщин спустя годы после данных операций. В 2011 г. Американское онкологическое общество зарегистрировало 288 100 новых случаев рака молочной железы в США. В период с 2002 по 2012 г. средний возраст заболевших женщин составил 61 год. Исходя из среднего риска в течение жизни в 12 %, в 2011 г. 40 000 злокачественных опухолей, возможно, были диагностированы у женщин, ранее перенесших эстетические операции. Эти американские данные являются хорошим индикатором значимости данной темы.

Особенности диагностики и лечения рака молочной железы после аугментации молочных желез и ранее проведенной мастопексии:

— Возможная связь импланта с раком молочной железы и другими опухолями (BI-ALCL), другими системными или иммунологическими процессами.

— Снижение точности диагностических процедур, риски повреждения импланта при биопсии, появление специфических изменений, ассоциированных с использованием имплантов (силиконовая гранулема, силиконовая лимфаденопатия).

— Снижение точности скрининга рака молочной железы.

— Изменение структуры паренхимы, наличие рубца и растяжение кожи.

— Психологические особенности женщин, которые предпочли аугментацию, значимость внешнего вида груди для восприятия себя и своего тела.

— Более активное взаимодействие между врачом и пациентом, а также самообследование молочных желез и регулярное наблюдение с использованием лучевой диагностики.

— Особые хирургические аспекты лечения РМЖ (например, достижение негативного края резекции при близком расположении к капсуле имплантата).

— Изменение лимфооттока после проведения аугментации (при установке имплантов трансаксиллярным доступом)

— Повышенные эстетические ожидания и высокие требования к реконструкции, вопрос симметризации.

— Индекс массы тела ниже среднего, что ограничивает использование методов аутологичной реконструкции.

— Специфические осложнения адъювантной лучевой терапии, связанные с имплантом (например, капсулярная контрактура).

— Возможные трудности в наблюдении за пациентами после органосохраняющих операций с сохранением имплантата.

Согласно Veronesi P. [et al.], нет точных данных о возможном влиянии имплантов на заболеваемость, диагностику и лечение РМЖ. Ведение пациенток с РМЖ, подвергшихся аугментации молочных желез, имеет особенности как со стороны диагностики с применением маммографии, УЗИ и МРТ, так и со стороны лечения в аспекте проведения органосохраняющих операций, интраоперационной лучевой терапии и реконструктивно-пластиках операций. Авторы издания полагают, что аугментация молочных желез не увеличивает риск развития РМЖ и не влияет на прогноз. Однако существует возможный риск не обнаружить рак из-за технических трудностей. Выполнение БСЛУ не представляет каких-либо трудностей, а интраоперационная лучевая терапия дает возможности для органосохраняющего лечения. Одномоментная реконструкция молочной железы с субpectorальной установкой имплантата является наиболее распространенной процедурой после мастэктомии. Маммологи должны быть готовы к очень высоким ожиданиям этой подгруппы пациентов, привыкших к превосходному внешнему виду. Поэтому хирургам-маммологам следует знать об уникальных

аспектах последствий аугментации молочных желез и мастопексии в отношении диагностики рака, терапии и последующего наблюдения.

13.2. ДИАГНОСТИКА РАКА В РАНЕЕ АУГМЕНТИРОВАННОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Аугментированные молочные железы представляют собой особую проблему как для диагностической визуализации, так и для биопсии с целью верификации. При физикальном осмотре рубцы от предшествовавших хирургических вмешательств, жировой некроз, гранулема послеоперационного рубца, а также участки фиброза могут имитировать злокачественные изменения. Капсулярная контрактура, риплинг, грыжа импланта и порты для заполнения экспандеров/имплантов также могут имитировать пальмируемые новообразования. Кальцификация капсулы тоже может вызвать подозрение на злокачественные изменения при маммографии. Нарушение целостности импланта и выделение силикона из него могут вызывать формирование пальмируемых силиконовых гранул, имитировать воспалительную реакцию и вызывать лимфаденопатию, заставляющую заподозрить метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. Относительно плотная поверхность импланта обеспечивает прочную основу, как правило, для истонченной ткани молочной железы, что способствует лучшей пальпации и в сочетании с обычно небольшим объемом молочной железы также позво-

ляет обнаруживать небольшие опухоли при физикальном осмотре. Малый объем и доступность паренхимы для пальпации могут компенсировать ограниченную ценность маммографии, что объясняет, почему женщины после аугментации молочных желез по сравнению с общей популяцией чаще обращаются за помощью с пальмируемым образованием и почему размер обнаруживаемых опухолей меньше среднего. Следует также отметить, что женщины с имплантами, как правило, больше прислушиваются к тем или иным изменениям в своем теле или самочувствию.

Импланты – это инородные тела, которые создают тени при рентгенологическом обследовании, мешающие маммографическому исследованию ткани, окружающей имплант молочной железы. В аугментированной молочной железе постоянное сжатие ее паренхимы может привести к увеличению рентгенологической плотности, снижению чувствительности исследования и усложнению выявления новообразований на раннем этапе. Рубцевание ткани молочной железы может выглядеть, как архитектурное искажение, а увеличение плотности и кальцификации на рентгеновских изображениях, особенно в капсуле и ее окружении, могут вызывать подозрения о наличии злокачественных изменений. Ложноположительная диагностика злокачественных поражений может привести к неоправданным биопсиям и диагностическим обследованиям, а также к ненужному лечению, в то время как ложноотрицательные показатели, достигающие 40 %, могут привести к отсутствию лечения недиагностированных опухолей.

Для оптимального выполнения маммографии железа должна быть максимально сжата, чтобы

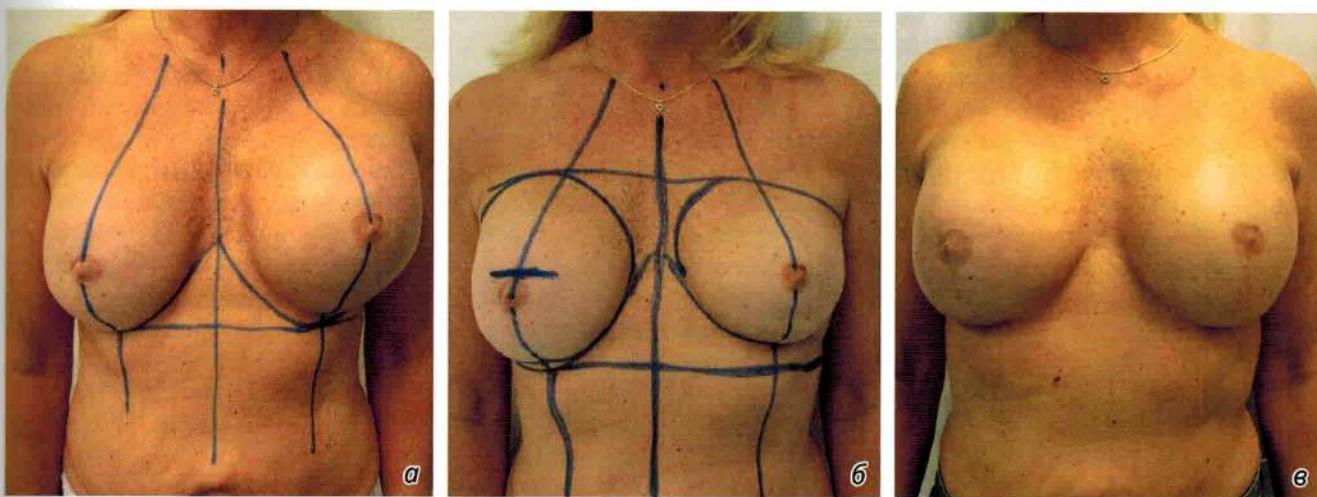


Рис. 13.1. 57-летней пациентке была выполнена органосохраняющая операция левой молочной железы и адьювантная ДЛТ с последующей билатеральной аугментацией молочных желез с субpectorальной установкой имплантов. Впоследствии объем левой молочной железы внезапно увеличился. При использовании методов лучевой диагностики не было обнаружено злокачественных изменений, но возникло подозрение на внутрикапсуллярный разрыв левого импланта (а). Состояние после исследования, биопсии капсулы и замены импланта на экспандер слева. BI-ALCL была исключена (б). Косметический результат через 6 мес. после замены экспандера на имплант слева и имплант на силиконовый имплант справа (650 см^3 , круглый, гладкий, с высоким профилем) (в)

рентгеновские лучи проникали через самый тонкий ее слой. Имплант сжимается хуже по сравнению с молочной железой (железа среднего размера может быть сжата до 4,5 см, а та же железа с имплантом всего до 7 см), что затрудняет достижение необходимой толщины. Изменения капсулы могут значительно ухудшить компрессию. Возможно снижение чувствительности диагностического обследования до 30 % при легкой степени (II по Бейкер) и более чем 50 % — при более тяжелой (III—IV) степени капсуллярной контрактуры. Объем ткани молочной железы по данным маммографии не зависит от положения импланта (препекторальное или субпекторальное), типа маммографии (стандартная или модифицированная) и предоперационного объема молочной железы.

Eklund G. W. [et al.] первыми применили так называемую методику «отталкивания», или «смещения», импланта, и с тех пор она была включена в стандарт маммографического исследования аугментированных молочных желез в краниоакудальной (прямой) и медиолатеральной (косой, 45°) проекциях. При выполнении исследования наряду со сжатием импланта в направлении к грудной стенке следует вытянуть молочную железу вперед; это значительно увеличивает объем исследуемой паренхимы, степень сжатия и качество изображения. В случае капсуллярной контрактуры рекомендуется выполнить дополнительный снимок в медиолатеральной проекции под углом 90°, но это может быть болезненным и более трудно выполнимым. Для получения репрезентативного изображения максимального объема ткани аугментированной молочной железы в стандартную маммографию входит четыре изображения, что ведет к удвоению дозы облучения и увеличению нагрузки на рентгенологов. Несмотря на дополнительные методы, доля отображаемой паренхимы меньше по сравнению с таковой у женщин без аугментации. M. Silverstein [et al.] рассчитали площадь ткани молочной железы, представленной на маммографии до и после аугментации. При препекторальной установке имплантов объем паренхимы визуализируется на 49 % меньше в стандартных и на 39 % меньше на модифицированных изображениях, чем в неаугментированной молочной железе, в то время как для имплантов в субпекторальной позиции снижение составило только 28 и 9 %. В проспективном контролируемом исследовании, проведенном Miglioretti и соавт., чувствительность маммографического скрининга у женщин после аугментации оказалась значительно ниже, чем в среднем в популяции (45 % против 66,8 %). Таким образом, установка имплантов снижает эффективность маммографии и скрининга РМЖ. Об этом следует предупредить пациентов, подвергающихся эстетическим вмешательствам.

Недорогое и легкодоступное УЗИ молочных желез (чувствительность 70 %, специфичность 92 %) подходит для дополнительного обследования ткани

молочной железы и для избежания повреждения импланта во время биопсии, но оно имеет ограниченную ценность для визуализации глубоких структур вблизи импланта или внутрикапсуллярной области и образований в рубцовой ткани.

В настоящее время МРТ считается процедурой золотого стандарта для определения целостности импланта с чувствительностью более 90 % и специфичностью 97 %. Имплант не влияет на изображение МРТ и не требует компрессии молочной железы. Руководство Американского онкологического общества 2011 г. рекомендует дополнить маммографический скрининг МРТ у женщин группы высокого риска (риск на протяжении жизни > 20—25 %). МРТ молочных желез с чувствительностью 89—100 % и специфичностью 77—80 % может эффективно различать доброкачественные и злокачественные опухоли. «Высококачественная» МРТ (отдельная катушка, специалист лучевой диагностики, имеющий большой опыт в обследовании молочной железы, возможность проведения биопсии под МРТ-наведением) может сыграть значительную роль в оценке состояния молочной железы перед аугментацией. МРТ помогает оценить пальпируемое образование в молочной железе с ранее установленным имплантом, выяснить его происхождение (связанное с тканью железы или имплант-ассоциированное), определить близость опухоли к коже, выяснить распространение опухоли и ее связь с капсулой, оценить перикапсуллярную область, исключить мультифокальность и, возможно, обнаружить локорегионарный рецидив после органосохраняющей операции и/или реконструкции после мастэктомии. МРТ также может помочь в выборе метода хирургического вмешательства.

Для диагностики поражений при тройной оценке молочной железы требуется тонкоигольная/трепан-биопсия, которая может привести к ятрогенному повреждению импланта. Использование современного стереотаксического наведения с помощью УЗИ/МРТ с использованием тонкоигольной, трепан- или вакуум-аспирационной биопсии не только повышает точность получения материала, но также обеспечивает большую безопасность для импланта. При недоступности вышеупомянутых методов выполнение биопсии не рекомендуется. Если образование расположено рядом с имплантом, может потребоваться эксцизионная биопсия, включая удаление части капсулы.

13.3. СТАДИЯ РАКА, ДИАГНОСТИРОВАННОГО В АУГМЕНТИРОВАННОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Существуют распространенные опасения, что аугментация молочных желез приводит к снижению эффективности скрининга, а это результирует увеличение

частоты выявления опухолей на поздних стадиях. Исследования, выполненные до 1990-х гг., подтверждают частую постановку диагноза на более поздней стадии у пациенток с аугментацией, но новые эпидемиологические исследования не подтвердили этих опасений.

Данные Канадского ракового регистра (Birdsell D. C. [et al.], 1993) сообщают о значительно меньшем размере выявляемой опухоли у пациенток с аугментацией, чем в среднем в популяции (частота опухолей ≤ 2 см – 65,9 % у пациентов с аугментацией против 34,1 % в общей популяции). Частота поражения подмышечных лимфатических узлов (31,7 % против 30 %) и развития отдаленных метастазов (4,9 % против 5 %) не показали значимой разницы. Средний возраст пациентов составил 46 лет, а между установкой имплантата и развитием опухоли в среднем прошло 7,5 лет. Кривая Каплана – Мейера общей 5-летней и 10-летней выживаемости в обеих группах (83 % против 74 % и 73 % против 62 %) была сопоставимой, и группа после аугментации показала лучшие результаты по итогам лечения.

D. Deapen и соавт. сообщили о 37 случаях рака молочной железы после аугментации у 3182 взрослых женщин со средним периодом наблюдения 18,7 года. Средний возраст женщин на момент аугментации с использованием имплантов составил 38 лет, на момент постановки диагноза – 50 лет. К моменту постановки диагноза 8,7 % опухолей были карциномами *in situ*, 52,6 % – инвазивным раком, располагающимся только в молочной железе, и 38,7 % – инвазивным раком с регионарными или отдаленными метастазами. Пятилетняя выживаемость по сравнению со средней в популяции (по базе данных SEER) составила 88,5 % против 84,1 % (*in situ* 100 % против 99,9 %, локальная карцинома 100 % против 91,7 % и с регионарными/отдаленными метастазами 65,8 % против 67,1 %). В 2007 г. в этой же популяции пациентов смертность от РМЖ в группе аугментации была значительно ниже (стандартизированный показатель смертности 0,55; 95 % ДИ 0,4–0,8) в течение более длительного периода наблюдения.

L. R. Hölmich [et al.] обнаружили 23 (0,8 %) случая рака молочной железы среди 2955 пациенток после аугментации. В контрольную группу вошли 255 пациентов из реестра Датской кооперативной группы по РМЖ. На момент аугментации средний возраст женщин составил 38 лет, среднее время между пластической операцией и обнаружением опухоли – 9,2 года. Между двумя группами не было отмечено значимых различий в гистологическом подтипе опухоли (протоковый / дольковый / иной вид), а также в статусе гормональных рецепторов, диаметре опухоли (популяция после аугментации – 20,5 мм по сравнению с популяцией без предшествующей аугментации – 25,2 мм), степени злокачественности, поражении аксилярных лимфоузлов (48 % против 47 %), показателях частоты мастэктомии и органосохраня-

ющих операций, среднем количестве удаленных лимфатических узлов (11,4 против 11,3), количестве метастатических лимфоузлов (2,7 против 2,2) и количестве отдаленных метастазов (1 против 4). Тем не менее была значительная разница в отношении положительного края резекции (22 против 9). Не было различий в адьювантном лечении (26 % против 24 %), химиотерапии (48 % против 39 %), гормонотерапии (48 % против 62 %) и лучевой терапии (43 % против 51 %). При среднем периоде наблюдения в 6,4 года кумулятивная выживаемость за 5 лет составила 86 % против 78 % согласно кривой Каплана – Мейера, различия были статистически незначимыми.

13.4. БИОПСИЯ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФОУЗЛА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ АУГМЕНТАЦИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

При раннем инвазивном раке молочной железы cN0 определение статуса регионарных лимфоузлов проводится с помощью минимально инвазивной БСЛУ. У пациенток после аугментации молочных желез надежность использования БСЛУ была оценена только в нескольких исследованиях.

Согласно данным клиники Мейо (Gray R. J. [et al.], 2004), сигнальные лимфатические узлы были обнаружены в 100 % случаев, не было отмечено ложно-отрицательных результатов. На обнаружение сигнального лимфоузла не влияли тип импланта, место предыдущего разреза (инфрамаммарный или периареолярный доступ) и расположение импланта (препекторальное или субпекторальное). Европейский институт онкологии также сообщил о 100 % успешности метода. После пластической операции опухоли развивались в среднем через 10 лет. Сигнальный лимфоузел был положительным в 32 % случаев. За 19 мес. наблюдения не было отмечено случаев аксилярного рецидива.

J. V. Kiluk [et al.] опубликовали крупнейшее описание клинических случаев ($n = 100$) по данной теме. В среднем период между аугментацией молочных желез и БСЛУ составил 10,5 года. Имплтанты были установлены субпекторально в 52 случаях и препекторально в 47 случаях. Установка имплантов проводилась через периареолярный, аксилярный или субмаммарный доступы, но процентное соотношение для каждого из них не сообщалось. Введение изотопа (450 мКи 99mTc серного коллоида) проводили перитуморально и ретроареолярно, а также с помощью их комбинации. Сигнальный лимфоузел был обнаружен в 96 % случаев. Среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 2,96, 23 % лимфоузлов были положительными. В двух случаях лимфодренаж проходил в направлении лимфатических узлов вдоль внутренней грудной артерии. В четырех случаях

ГЛАВА 17. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

17.1. ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы у мужчин (РМЖМ) встречается в 0,5–1 % всех случаев рака молочной железы на оба пола. В настоящее время во всем мире наблюдается постепенный рост заболеваемости раком молочной железы у мужчин. В отличие от РМЖ у женщин, РМЖМ исследован значительно меньше, и на сегодняшний день не существует рандомизированных исследований с высоким уровнем доказательности. Поэтому лечение РМЖМ в целом адаптировано к научно обоснованным стандартам для женщин. Клинические и патоморфологические данные исследований случай-контроль и популяционные раковые регистры еще не подтвердили идентичность результатов локального и системного лечения РМЖ среди мужчин и женщин. Теоретически гормональные отличия могут влиять как на терапевтическое и цитотоксическое действие различных методов лечения, так и на прогноз в целом.

17.2. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Факторами риска развития РМЖМ являются: возраст, генетические факторы (мутации гена BRCA, в основном BRCA2, мутации в гене рецептора андрогенов), состояния с нарушением соотношения эстрогенов/андрогенов, такие как синдром Кляйнфельтера, прием эстрогенов или тестостерона (например, при лечении рака предстательной железы), ожирение, орхит, эпидидимит, прием лекарственных препаратов, таких как финастерид, отсутствие физической активности, ионизирующее излучение, химические вещества (пер-, ди-, три-, тетрахлорэтилен, бензолы). С возрастом заболеваемость увеличивается. Средний возраст на момент постановки диагноза на 5–10 лет выше, чем у женщин (по сведениям базы данных Национального института рака по текущей статистике, эпидемиологии и конечным результатам (SEER), средний возраст составляет 67 лет). Генетическая предрасположенность отличается от женской. Роль мутации в гене BRCA2 более значима при РМЖ у мужчин, и встречается в 4–14 % всех случаев. Реже встречаются мутации в гене BRCA1. Данные о других герминальных мутациях, таких как PALB2, AR, гены CYP17 и CHEK2, остаются неубедительными. Другие мутации, которые доказанно увеличивают риск рака

молочной железы у женщин, например гены BRIP1 и RAD51C, не продемонстрировали такого эффекта среди мужчин. Это относится и к полиморфизму гена рецептора витамина D. Регулярная физическая нагрузка снижает риск. Не подтверждена связь между употреблением алкоголя и риском развития РМЖМ. Гепатотоксичные инфекционные болезни в сочетании с генетической предрасположенностью приводят к увеличению уровня заболеваемости РМЖМ в Африке.

Среди мужчин чаще всего встречается гормон-рецептор-позитивный РМЖ. База данных SEER содержит 5494 случая РМЖМ, диагностированных с 1973 по 2005 г. В 91 % случаев выявляется эстроген-рецептор-положительный (ER+) РМЖ, в то время как среди женщин этот показатель составляет 78 %. Чаще всего у мужчин встречается инвазивная протоковая карцинома. Также у мужчин чаще встречается папиллярный рак, в то время как лобулярный — реже. Имеются ограниченные данные о степени злокачественности и статусе гена Her2 при РМЖМ. Высокодифференцированный рак диагностирован в 39 % случаев, что схоже с данными у женщин в постменопаузе, и ниже, чем у женщин в пременопаузе. Сверхэкспрессия Her2 зарегистрирована в 2–42 % случаев. Другими возможными биологическими параметрами для прогрессирования являются более высокий уровень негативной экспрессии p53, позитивной экспрессии p21 и анеуплоидия. Предполагается, что ингибиторы протеинкиназы играют особую роль в развитии РМЖМ. В отличие от женщин, при РМЖ у мужчин рецепторы андрогенов и сигнальные пути передачи более активны. По данным литературы, частота экспрессии рецепторов андрогенов составляет 34–95 %. Также определенную роль в канцерогенезе РМЖМ может играть рецептор пролактина.

Рак молочной железы у мужчин обычно диагностируется на более поздних стадиях. Таким образом прогноз рака молочной железы у мужчин хуже, чем у женщин. Возможно, это объясняется тем, что рак молочной железы ассоциируется лишь с женским полом. По данным J. Rudan [et al.], точный диагноз РМЖМ устанавливается только у 29 % пациентов в течение 3 мес. с момента появления симптомов. Для женщин этот показатель составляет 58 %. Другое исследование показало задержку в среднем более чем на 10 мес. от начала заболевания до постановки диагноза. Связь между социально-экономическим статусом и прогнозом демонстрируется в значительном снижении выживаемости чернокожих мужчин в США. Это объясняется неравенством оказания медицинских услуг. B. Brenner [et al.] показали, что сефардские евреи

имеют значительно худший прогноз по сравнению с евреями ашкенази. Неясно, является это различие следствием генетического или социального фактора. Молодой возраст не ухудшает прогноз течения заболевания. Согласно базе данных SEER, смертность от рака молочной железы выше среди одиноких мужчин, по сравнению с женатыми.

17.3. ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Как и у женщин, рак молочной железы обычно представляет собой одностороннее безболезненное пальпируемое уплотнение, в основном расположено субареолярно, эксцентричное к соску. Симптомами опухоли могут быть втяжение соска или изъязвления на коже, появление кровянистых выделений из соска. Дифференциальный диагноз в первую очередь проводят с гинекомастией (ГМ), которая обычно проявляется в виде болезненного асимметричного, чаще центрально расположенного уплотнения. Но гинекомастия не исключает возможности наличия РМЖ, поскольку РМЖМ часто ассоциируется с ГМ. У мужчин может развиваться и карцинома Педжета. По сравнению с РМЖ у женщин, частота пораженных лимфатических узлов на момент постановки диагноза у мужчин выше (29 % против 38 %) (Hill T. D. [et al.], 2005). Лимфоваскулярная инфильтрация и вовлечение соска также встречаются чаще. Согласно базе данных SEER, в 9 % случаев РМЖМ диагностируется на стадии *in situ*. Частота DCIS у мужчин постепенно увеличивается. Тем не менее не существует программ популяционного скрининга РМЖМ. Как и для РМЖ у женщин, поражение регионарных лимфатических узлов, стадия и степень дифференцировки являются значимыми прогностическими факторами. В исследовании McLachlan S. A. [et al.] 5-летняя выживаемость для умеренно дифференцированных опухолей (G2) составила 58 % и для низкодифференцированных (G3) – 45 %.

В то время как в некоторых исследованиях не было обнаружено связи между статусом Her2 и выживаемостью, в других показана более низкая безрецидивная и общая выживаемость при наличии положительного Her2 статуса. Такие показатели, как статус рецептора прогестерона (PR), лимфососудистая инфильтрация, высокий уровень экспрессии MIB-1, p53 и AR, имеют неопределенное прогностическое значение. Возможно, сверхэкспрессия циклина D1 и с-тус связана с лучшим прогнозом. L. Ottini [et al.] подтвердили прогностические факторы неблагоприятного прогноза: высокая степень злокачественности опухоли, отсутствие экспрессии рецептора прогестерона и Her2-позитивный статус опухоли, а также носительство мутации гена BRCA2.

На сегодняшний день нет убедительных данных относительно чувствительности методов визуализации. По данным S. Doyle [et al.], маммография была выполнена у 65 % пациентов мужского пола при наличии жалоб, при этом у 46 % выявлены образования, подозрительные на ЗНО, неопределенные – у 38 % больных и доброкачественные – у 16 % больных. Чувствительность данного метода для РМЖМ составила около 90 %, а специфичность – 92 %. В 93 % случаев образования были выявлены при УЗИ. Установлено, что УЗИ – полезная опция в диагностике РМЖМ. Можно сказать, что наличие кальцинатов не характерно для РМЖ у мужчин. Сложные кистозные образования требуют более тщательного дообследования и биопсии, поскольку простые кисты у мужчин встречаются крайне редко, хотя иногда выявляются папиллярные разрастания по стенкам кист. Как было показано в исследовании N. Sneige [et al.], тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные поражения у мужчин. Диагностическая ценность МРТ для мужчин не подтверждена. В большинстве случаев симптомы вызваны доброкачественными изменениями (среди них чаще всего встречается гинекомастия) и лишь в 1 % случаев подтверждается РМЖ.

17.4. ЛОКОРЕГИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Хирургическое лечение раннего рака молочной железы, как и у женщин, включает в себя органосохраняющую операцию (ОСО) или мастэктомию с соблюдением всех онкологических принципов. Золотым стандартом является мастэктомия.

Считается, что для мужчин косметический результат после мастэктомии менее значим. Однако в некоторых случаях мастэктомия приводит к значительным эстетическим дефектам и выраженной асимметрии (например, у мужчин с высоким индексом массы тела (ИМТ)). Отдаленные результаты органосохраняющих операций в сравнении с мастэктомией до сих пор изучены только для женщин. Анализируя базу данных SEER за период с 1983 по 2009 г., исследователи из Стэнфордского университета (Cloyd J. M. [et al.]) определили, что мастэктомия выполнена у 86,8 % мужчин, а органосохраняющие операции в 13,2 % из 5425 случаев рака молочной железы у мужчин.

В последнее время отмечается тенденция к росту числа органосохраняющих операций (10,6 % за период с 1983 по 1986 г. против 15,1 % за период с 2007 по 2009 г.). При этом в группе органосохраняющих операций чаще встречались пациенты с IV стадией заболевания и старше 80 лет. У подавляющего числа пациентов в этой группе статус аксилярных лимфатических узлов не определялся. Только 35,4 %



Рис. 17.1. Мужчина 38 лет. Инвазивный протоковый рак левой молочной железы cT2cN1M0 (Grade III, ER 95 %, PR 90 %, HER2 отр., Ki67 30 %) (фото Z. Mátrai, NIO) (а). Радикальная мастэктомия слева после неoadъювантного лечения (2 цикла по схеме FEC и 4 цикла препаратором Таксотер). Гистологическое заключение: урT1c(11mm) урN2a(4/20). Операция привела к значительной асимметрии грудной клетки для пациента с избыточным весом (б)

пациентов получали адъювантную лучевую терапию (ЛТ) после ОСО. 10-летняя онкоспецифическая и общая выживаемость в группах ОСО и мастэктомии составили 82,8 % и 46,9 % против 77,3 % и 46,4 % соответственно. При статистическом анализе, включая возраст, стадию заболевания, степень дифференцировки опухоли, проведение ЛТ, не было найдено значимых отличий ни для онкоспецифической выживаемости (OR 1,09; 95 % ДИ 0,87–1,37), ни для общей выживаемости (OR 1,12; 95 % ДИ 0,98–1,27). Ключевым моментом для принятия решения об объеме хирургического вмешательства является соотношение объема опухоли и объема молочной железы, а также локализация опухоли (например, центральная локализация, при которой всегда необходимо удаление САК).

Несколько небольших исследований подтвердили целесообразность выполнения БСЛУ у мужчин с РМЖ. J. C. Boughey [et al.] отмечают более высокую частоту пораженных несигнальных аксилярных лимфоузлов (в случаях позитивных сигнальных лимфоузлов), по сравнению с женщинами (63 % против 21 %). По данным L. W. Flynn [et al.], частота аксилярных рецидивов после БСЛУ при медиане наблюдения 28 мес. не увеличивается.

Показания к проведению адъювантной ЛТ те же, что и для женщин. По данным турецкого исследования (Atalay C. [et al.]), ЛТ обеспечивает улучшение показателей безрецидивной выживаемости. E. Yu [et al.] утверждают, что проведение курса лучевой терапии после мастэктомии обеспечивает значительное улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с группой без ЛТ, но при этом значимых различий общей выживаемости (ОВ) нет.

17.5. СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

На сегодняшний день мало данных относительно опыта системного лечения рака молочной железы у мужчин.

S. H. Giordano [et al.] описали свой опыт лечения в MD Anderson центре 135 мужчин с ранним и местно-распространенным раком молочной железы за период с 1944 по 2001 г. В среднем период наблюдения составил 13,8 года (диапазон 0,6–32,5 года). У 60 % пациентов диагностирована I стадия заболевания. В 55 % случаев наблюдались метастазы в регионарные лимфатические узлы. В 85 % случаев опухоли были ER-положительными, в 71 % случаев – PR-положительными. Химиотерапия проводилась 32 пациентам (в 84 % случаев в адъювантном режиме, в 6 % случаев – в неoadъювантном режиме, и оба режима получили 9 % пациентов). 81 % из этих пациентов получали химиотерапию на основе антрациклинов (FAC, FAC-MV, VACP, FACVP, CHOP, AC). 9 % пациентов дополнительно получили таксаны, и в 16 % случаев применялась схема CMF. В среднем было проведено 6 курсов химиотерапии (от 4 до 14). Адъювантную эндокринотерапию получали только 28 % пациентов (из них 92 % – тамоксифен и 8 % – агонисты ГнРГ или мегестрол ацетат). Для пациентов без поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя и 10-летняя ОВ составила 86 % и 75 % соответственно. А в группе с позитивными аксилярными лимфоузлами эти показатели составили 70 % и 43 % соответственно. Проведение адъювантной химиотерапии у пациентов с пораженными лимфоузлами коррелировало с более низким уровнем смертности (HR 0,78; 95 % ДИ 0,39–1,55), хотя эта разница была статистически незначимой. Показатели ОВ значительно лучше в группе пациентов, получавших адъювантную эндокринотерапию (HR 0,45; 95 % ДИ 0,25–0,84).

В 2017 г. Yu X. F. [et al.] представили результаты исследования, доказывающие эффективность адъювантной химиотерапии при РМЖМ. В исследование были включены 134 мужчины с РМЖ. Химиотерапия проводилась в 58,21 % случаев (78/134), а в 41,79 % случаев не проводилась (56/134). Применились следующие схемы химиотерапии: CMFx6 (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), FECx6 (5-фторурацил, эпиродицин, циклофосфамид), ECx4 (эпиродицин, циклофосфамид), FECx3, Tx3 (доцетаксел)/ECx4, Tx4 и TECx6 (доцетаксел, эпиродицин, циклофосфамид). Случаи рецидива/прогрессирования болезни наблюдались у 20 пациентов (25,64 %) в группе с химиотерапией и у 6 пациентов (10,71 %) в группе без химиотерапии. Средний безрецидивный промежуток для пациентов с химиотерапией и без нее составил 150,87 мес. и 154,13 мес. соответственно ($\chi^2 = 3,825, p = 0,050$). Медиана ОВ в группе

с химиотерапией и без химиотерапии — 155,33 и 154,26 мес. соответственно ($\chi^2 = 2,554, p = 0,111$). Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса показала схожую БРВ в обеих группах (HR 0,386, $p = 0,165$), в то время как ОВ выше в группе с химиотерапией (HR 0,140, $p = 0,026$). Авторы пришли к выводу, что химиотерапия должна рассматриваться в группе высокого риска рецидива или прогрессирования заболевания.

Эффективность лечения препаратом трастузумаб при HER2-позитивных опухолях у мужчин на сегодняшний день не доказана. Большинству назначают таргетную терапию в соответствии со стандартами лечения РМЖ у женщин. Гормонотерапия у мужчин также проводится в соответствии с рекомендациями для женщин и включает прием тамоксифена 20 мг в сутки перорально в течение 5 лет.

Недостаточно изучены и метастатические формы РМЖМ. По данным M. A. Izquierdo [et al.], у 20 % пациентов с РМЖМ наблюдается полный ответ (даже через 60 мес.) на фоне эндокринной терапии (орхидэктомия, прием эстрогенов или тамоксифена). В случаях, когда есть противопоказания к тамоксифену, могут быть назначены препараты из группы ингибиторов ароматазы, хотя данные очень ограничены. Опубликованы случаи применения мегестрола (мегестрол) и фульвостранта. Данных по антиандrogenной терапии нет. Около 25 % пациентов прекращают эндокринную терапию из-за развития побочных эффектов (приливы, сексуальная дисфункция). Нет убедительных данных о краткосрочной или долгосрочной токсичности химиотерапии. Доказательств о кардиотоксичности также нет, но можно предположить, что с возрастом увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов мужского пола.

17.6. НАБЛЮДЕНИЕ

По данным системы наблюдения за поведенческим фактором риска Центра контроля и предупреждения болезней (BRFSS), мужчины с РМЖ были сопоставлены с другими мужчинами контрольной группы без ЗНО в анамнезе. В среднем через 12 лет после постановки диагноза показатели физического и психического здоровья мужчин с РМЖ были значительно хуже, чем в контрольной группе. C. Kowalski [et al.] показали, что качество жизни у мужчин с РМЖ на период наблюдения значительно лучше по сравнению с женщинами. Но при сравнении с общим мужским населением оценка была значительно ниже для пациентов с РМЖ. Анализируя результаты опросников, разумно предположить, что РМЖ может социально изолировать пациентов мужского пола ввиду редкости этой патологии и общепринятого мнения о связи данного заболевания исключительно с женским полом.

Оптимальная стратегия наблюдения за пациентами мужского пола основана на исследованиях среди женщин по данным ежегодной маммографии.

В международном многоцентровом исследовании (Hemminki K. [et al.]) проанализирован 25-летний опыт работы в 13 раковых регистрах. Из 3409 пациентов мужского пола с первичным РМЖ у 12,5 % выявлены первично-множественные опухоли, кроме рака молочной железы. Так называемый общий избыточный риск второй первичной неоплазии составил 34 %, включая опухоли тонкой кишки (SIR 4,95; 95 % ДИ 1,35–12,7), прямой кишки (SIR 1,78; 95 % ДИ 1,20–2,54), поджелудочной железы (SIR 1,93; 95 % ДИ 1,14–3,05), кожи (немеланома, SIR 1,65; 95 % ДИ 1,16–2,29), предстательной железы (SIR 1,61; 95 % ДИ 1,34–1,93) и лимфопролиферативные ЗНО (SIR 1,63; 95 % ДИ 1,12–2,29). Увеличение частоты заболеваемости раком поджелудочной железы и предстательной железы можно объяснить наличием мутации гена BRCA2 (и в некоторой степени гена BRCA1). Однако причины роста заболеваемости ЗНО других локализаций неизвестны.

Мужчинам, страдающим раком молочной железы должно быть выполнено генетическое тестирование из-за более высокого риска наличия мутаций в генах BRCA. Модель оценки рисков BRCAPRO валидизирована для мужчин и может определить индивидуальный риск.

17.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На многие вопросы, касающиеся факторов риска, оптимального лечения и последующего наблюдения за мужчинами с РМЖ, до сих пор нет ответов. На данный момент можно смело говорить, что лечение рака молочной железы идентично стандартам лечения данного заболевания у женщин. Чтобы прояснить конкретные аспекты РМЖ у мужчин, Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC), Международная группа (BIG) и Североамериканская группа по раку молочной железы создали проспективный раковый регистр и единый банк патоморфологических препаратов. К настоящему времени набрано более 1000 мужчин с РМЖ.

17.8. ГИНЕКОМАСТИЯ

17.8.1. ВВЕДЕНИЕ

Гинекомастия (ГМ) является доброкачественной пролиферацией железистой ткани в молочной железе у мужчин, которая также может быть связана и с локальным накоплением жировой ткани. Ложная (псевдо-) гинекомастия характерна для мужчин