



## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Глава 1.</b> Эпидемиология и факторы риска . . . . .	8
<b>Глава 2.</b> Классификация и обследование . . . . .	38
<b>Глава 3.</b> Клиническая картина . . . . .	48
<b>Глава 4.</b> Диагностика рака молочной железы. . . . .	54
<b>Глава 5.</b> Морфология рака молочной железы. . . . .	83
<b>Глава 6.</b> Молекулярные подтипы . . . . .	199
<b>Глава 7.</b> Метастазирование рака молочной железы. . . . .	115
<b>Глава 8.</b> Хирургическое лечение рака молочной железы . . . . .	124
<b>Глава 9.</b> Лучевая терапия рака молочной железы . . . . .	156
<b>Глава 10.</b> Системная химиотерапия . . . . .	174
10.1. Цитотоксическая терапия . . . . .	174
10.2. Гормонотерапия . . . . .	221

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

- По данным GLOBOCAN (май 2019 г.), в 2018 г. в мире из 18 078 957 случаев злокачественных опухолей всех локализаций было зарегистрировано 2 088 849 (11,6%) новых случаев рака молочной железы (РМЖ).

- Из 9 555 027 умерших от рака пациентов от РМЖ погибло 626 679 (6,6%).

- В 2018 г. в мире РМЖ занял первое место по заболеваемости в десятке лидеров разных локализаций — 46,3. По смертности эта патология стоит у женщин на втором месте после рака легкого, составляя 13 случаев на 100 тыс.

- В странах Евросоюза ежегодно регистрируют 370 тыс. новых случаев РМЖ с самым высоким уровнем заболеваемости в Дании, во Франции и в Великобритании.

- В России эта патология — лидер по заболеваемости с 1985 г. За последние 30 лет как заболеваемость, так и смертность увеличились в 4 раза. Ежегодно от рака данной локализации погибает 23 тыс. женщин разного возраста.

- Вероятность диагностики РМЖ неравномерна и повышается с возрастом:

- из 1 тыс. женщин в возрасте 30 лет в последующие 10 лет заболевание будет обнаружено у 4;

- из 1 тыс. женщин в возрасте 50 лет в последующие 10 лет РМЖ будет диагностирован у 20;

- из 1 тыс. женщин в возрасте 70 лет в последующие 10 лет данное заболевание будет диагностировано в 37 случаях.

- В среднем РМЖ диагностируют у 120–130 женщин из 1 тыс., т.е. у каждой 8-й, а 20–30 женщин умирает от этого заболевания.
- Значительные различия в заболеваемости между развитыми и развивающимися странами, связанные с дальнейшей урбанизацией и все более широким принятием западного образа жизни, а также исследования, проведенные с мигрантами, указывают на возможность в ряде случаев избежать развития опухоли.

## ФАКТОРЫ РИСКА

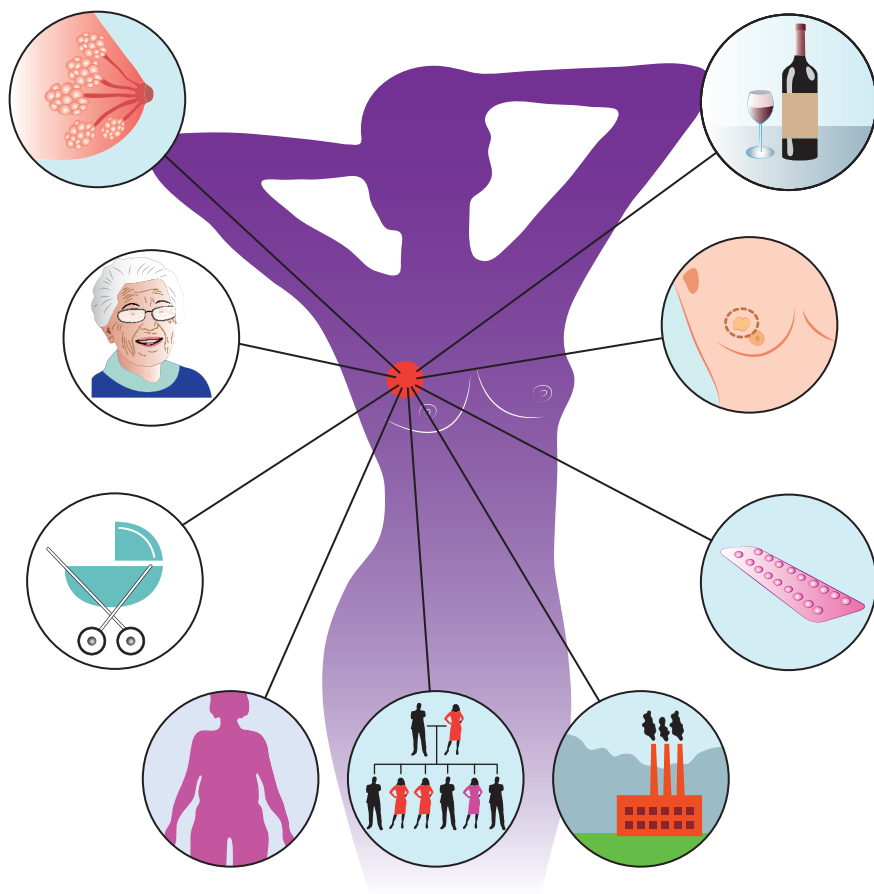
К факторам риска развития РМЖ относят эндогенные или экзогенные воздействия на организм, которые в той или иной мере способствуют развитию заболевания. Знание их необходимо для формирования так называемых групп риска, требующих более тщательного наблюдения (рис. 1.1).

### Факторы риска РМЖ

- Риск РМЖ мультифакторный:
  - пол;
  - возраст;
  - семейная история;
  - раннее менархе и поздняя менопауза;
  - поздние первые роды;
  - длительная менопаузальная гормонотерапия (МГТ);
  - лучевая терапия на область грудной стенки в анамнезе;
  - доброкачественные пролиферативные заболевания в анамнезе;
  - повышенная маммографическая плотность тканей;
  - мутации *BRCA 1, 2* (*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3, 2017*).

**Модель Гейла для определения риска развития РМЖ.** Эта модель предсказывает риск развития рака в течение 5 лет или ожидаемой продолжительности жизни.

- Параметры, учитываемые в модели:
  - возраст;
  - число факторов рака у родственников первой степени родства;
  - возраст менархе;
  - возраст при рождении первого ребенка;



**Рис. 1.1.** Факторы риска развития рака молочной железы

- количество предыдущих биопсий груди;
- наличие атипичной гиперплазии в биоптате.
- Категория высокого риска по модели Гейла:
  - носители мутаций генов *BRCA 1* и *2*;
  - женщины, у которых родственники первой степени родства болели РМЖ;
  - женщины с наличием рака *in situ* в анамнезе;
  - женщины с вероятностью развития РМЖ в ближайшие 5 лет или в течение жизни более 1,66%.

## ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

### • **Алкоголь:**

- ежедневное употребление 2 доз алкоголя (50 мл) приводит к возрастанию риска в 1,4–1,7 раза. Особое значение для этого фактора имеет сочетание его с другими;
- 2–3 дозы в 50 мл/сут увеличивают риск РМЖ на 20%. Считается, что это связано с индуцированной гиперэстрогенией, а в экспериментальных исследованиях показано, что эта доза способна вызвать мутацию в гене *BRAF* (ген, кодирующий серин/треониновую протеинкиназу B-raf).

### • **Радиация:**

- при обследовании выживших после бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, получивших большую разовую дозу облучения, зафиксировано увеличение риска, в том числе и РМЖ;
- доза в 100 рад способна увеличить риск в 3 раза;
- лучевая терапия на область грудной стенки по поводу лимфомы Ходжкина (обследована группа пациенток от 10 до 30 лет, получавшая терапию в конце прошлого века). Повышение риска зафиксировано начиная с 8-летнего интервала, вплоть до 25-летнего).

### • **Пестициды:**

- хлорорганические пестициды не влияют на риск развития РМЖ.

### • **Профессиональные вредности:**

- к числу самых производимых в промышленных масштабах газов относится окись этилена, применяемая, к примеру, в стерилизации хирургических инструментов. Контакт с ней увеличивает риск развития РМЖ (из 7576 обследованных заболел возникло у 319);
- работа в ночную смену. Обследована когорта медицинских сестер и стюардесс (многотысячные метаанализы). Увеличение риска зафиксировано на 40%, вне зависимости от наличия других факторов риска. Считается, что воздействие света в ночное время препятствует выработке мелатонина, который является фактором, препятствующим росту и пролиферации клеток.

## ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- **Пол:**

- соотношение заболевших мужчин и женщин 1:~100;
- заболеваемость РМЖ у мужчин составляет 1% показателя заболеваемости у женщин, поэтому РМЖ можно назвать женской опухолью.

- **Возраст:**

- от 35 до 65 лет риск увеличивается в 6 раз; пиковый возраст — 6-я, 7-я декада жизни;
- наблюдается четкая зависимость заболеваемости от возраста — до 75% всех случаев РМЖ приходится на период постменопаузы; 1/4 случаев приходится на возраст до 50 лет; до 35 лет заболеваемость менее 5%.

- **Репродуктивный статус:**

- при раннем менархе (до 13 лет) риск возрастает на 2,5% в год. При этом взаимосвязь с определенным подтипом не обнаруживается;
- нерегулярный менструальный цикл;
- поздняя менопауза (после 55 лет);
- поздние первые роды — в 2 раза увеличивается риск у первородящих после 30 лет по сравнению с 20-летним возрастом;
- установлено краткосрочное повышение риска, связанное с каждой беременностью. Между 5 и 10 годами после родов наблюдается защитный эффект родов;
- у потомства женщин, имевших преэклампсию или эклампсию в родах, выявлено снижение риска РМЖ (OR = 0,48);
- у женщин с большой массой плода при рождении относительный риск повышен на 23%;
- установлена положительная корреляция длины плода при рождении с риском РМЖ: у младенцев с большей длиной при рождении относительный риск повышен;
- снижение риска, связанного с репродуктивным анамнезом, ограничивается рецептор-положительными случаями РМЖ. К тому же РМЖ не влияет на риск развития тройного негативного рака;
- связи между искусственным абортom и повышением риска РМЖ в исследованиях не выявлено;

— длительное грудное вскармливание (в течение 1 года и более) снижает риск РМЖ, причем тем сильнее, чем продолжительнее период лактации. Существует статистически значимое снижение относительного риска на 4,3% после каждых 12 мес грудного вскармливания в дополнение к 7% снижению риска после каждых родов. Снижение риска стойко сохраняется в течение жизни.

• **Семейный анамнез:**

— наличие родственников первой степени родства, болевших в пременопаузе, или двустороннего РМЖ — один из самых серьезных факторов риска;

— повышен риск возникновения ряда форм опухолей среди родственников первой (родители, братья, сестры, дети) и второй (бабушки, тети, дяди, внуки, племянники) степени родства у заболевшего в отдельно взятой семье;

— анамнестические данные о семейной онкологической патологии [карцинома эндометрия, рак яичников, рак толстой кишки, рак слюнных желез, меланома, преинвазивный РМЖ (DCIS — протоковая карцинома *in situ*), дольковая карцинома *in situ*] относятся к факторам, при которых увеличение риска возникновения патологии возрастает в 2 раза;

— семейному раку не свойственны типичные признаки наследственного рака, его отличает накопление спорадических случаев в семье, отсутствие какого-либо порядка наследования и возраста возникновения;

— риск семейного рака возрастает с количеством заболевших в семье лиц, близостью их родственной связи и возрастом в момент заболевания — чем моложе возраст заболевшего, тем выше вероятность;

— наличие одного родственника первой степени родства, болевшего РМЖ, увеличивает риск в 2 раза, двух — в 3 раза, трех и более — в 4 раза.

• **Рентгенологическая плотность ткани молочных желез:** при высокой плотности ткани — более 75% риск повышен в 4–6 раз.

• **Генетические факторы.**

— До 10% злокачественных новообразований молочной железы связано с герминальными мутациями.



- Гены предрасположенности к РМЖ в соответствии с их распространенностью и уровнем риска делят на три класса: высокопенетрантные (с самой высокой вероятностью развития рака), умеренно пенетрантные и низкопенетрантные.
- Открытие в середине 1990-х годов генов предрасположенности к РМЖ (1994 г. — *BRCA1*, 1996 г. — *BRCA2*) создало основу современной медико-генетической экспертизы данного заболевания.
- Мутации данных генов не сцеплены с полом, поэтому могут передаваться от обоих родителей. Потомство имеет 50% риск наследования мутаций.
- Оба гена относятся к классическим генам-супрессорам, функция которых заключается в поддержании стабильности генома за счет процессов репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).
- Носителями мутаций в одном из генов *BRCA* становятся 0,25% женщин и мужчин (1 человек из 400).
- У ашкеназов носительство встречается в 10 раз чаще (у 1 из 40 человек — 2,5%).
- Из 100 женщин-носительниц мутации:
  - до 40 лет РМЖ разовьется у 20;
  - до 60 лет — у 55 женщин;
  - до 80 лет — в 82 случаях.
- Вероятность носительства определяется анамнестическими данными:
  - РМЖ или рак яичников у родственниц моложе 40 лет;
  - двусторонний РМЖ или мультицентричный рост опухоли у кровных родственниц;
  - несколько случаев РМЖ в семье;
  - РМЖ у родственников-мужчин;
  - случаи других раков в семье (матки, толстой кишки);
  - этническая принадлежность к ашкенази.
- Достоверно установлено, что возрасте до 30 лет более 1/3 случаев РМЖ генетически обусловлены.
- Мутации генов *BRCA1* или *BRCA2* — самый мощный фактор риска, при котором наблюдается повышение индивидуального риска более чем в 90 раз.

- Риск РМЖ у носителей мутаций в 10–30 раз превышает общепопуляционный, составляя 41–90% в течение жизни, риск развития рака яичников составляет 8–62% (в зависимости от исследуемой популяции).
- У заболевших РМЖ значительно повышен риск рака противоположной молочной железы — 83% для носительниц мутации *BRCA1* и 62% для носительниц мутации *BRCA2* в возрасте до 70 лет.
- Максимальная заболеваемость приходится на возраст от 30 до 50 лет.
- Наличие у заболевших в возрасте до 50 лет родственника, болевшего РМЖ до 50 лет, увеличивает вероятность данных мутаций на 25%. Риск мутаций повышается при раке яичников у кого-либо из родственников первой степени родства, двустороннем раке или сочетании РМЖ и рака яичников.
- *BRCA1* локализован в хромосоме 17g 21. Мутации данного гена увеличивают риск развития повторного РМЖ и по сравнению со спорадической формой заболевания отличаются низкой степенью дифференцировки, высоким митотическим индексом, чаще ассоциированы с отрицательным рецепторным статусом (ER–, HER2–), высокой экспрессией циклина E и p53;
- *BRCA2* локализован в хромосоме 13g 12–13. Мутации данного гена увеличивают риск возникновения РМЖ на 60–85%, рака матки (в 4 раза), мужского РМЖ (в 15 раз), рака простаты в более молодом возрасте (в 4 раза), рака поджелудочной железы (в 3 раза), рака желудка (в 2 раза), меланомы.
- *BRCA1*-ассоциированный РМЖ имеет характерные особенности в отличие от *BRCA2*-ассоциированного и спорадического РМЖ:
  - возникает в более молодом возрасте и имеет более агрессивные характеристики — высокую степень злокачественности, высокий пролиферативный индекс и тройной негативный фенотип (PЭ–/PP<sup>1</sup>–/HER2–);
  - мутации гена *BRCA1* встречаются в 9–48% случаях базальноподобного рака, при этом результаты лечения различны;

---

<sup>1</sup> PP — рецепторы прогестерона.

- у 20% носителей мутаций *BRCA1* встречается медуллярный рак. *BRCA2*-ассоциированный рак чаще РЭ+ и имеет лучший прогноз.
- У носителей данных мутаций повышен риск развития других опухолей: при мутации *BRCA2* — рака поджелудочной железы, рака простаты и РМЖ у мужчин, при *BRCA1* — меланомы:
  - у носителей мутации *BRCA2* риск рака простаты повышен от 2 до 6 раз, характерно развитие агрессивных опухолей (показатель Глисона >8) с плохим прогнозом;
  - риск РМЖ у мужчин повышен почти в 100 раз (у 1 из 10) и достигает 7–8% (по сравнению с общепопуляционным — всего 1%, 0–1 из 1000).
- Мутации в недавно открытых генах *CHECK2*, *NBS1* также отвечают за предрасположенность к РМЖ. Повышение индивидуального риска в 2–10 раз.
- Герминальные мутации в генах *PTEN*, *TP53*, *ATM* повышают индивидуальный риск менее чем в 2 раза.
- Высокопенетрантный синдром Ли–Фраумени обусловлен герминальной мутацией гена *TP53*, повышает риск РМЖ в 8–10 раз, особенно у женщин до 45 лет, и связан с развитием широкого спектра неоплазий в молодом возрасте: мягкотканых сарком, остеосарком, острой лейкемии, рака толстой кишки, аденокарциномы рака и опухолей мозга;
  - у носителей мутаций *TP53* отмечена высокая частота *HER2*-позитивного РМЖ — в 67–83% случаев.
- Синдром Коудена вызывается герминальной мутацией в гене *PTEN*, характеризуется развитием множественных гамартом и/или опухолей различных органов и тканей — кожи, слизистых оболочек, щитовидной железы, эндометрия и мозга:
  - у женщин-носительниц мутаций *PTEN* с синдромом Коудена повышен риск развития железисто-кистозной мастопатии и высокий пожизненный риск развития РМЖ (77–85%).

**К клиническим признакам** наследственного РМЖ относят:

- 1) случаи РМЖ и рака яичников у ближайших родственников пациентки (в первую очередь у матери и родных сестер), наличие первично-множественных опухолей (РМЖ и рак яичников), случаи билатерального рака в семье;

- 2) молодой возраст пациенток (до 45 лет на момент постановки диагноза РМЖ);
- 3) метакхронный или синхронный РМЖ.

**Основными методами генетического тестирования сейчас являются:**

- гибридизация на биочипах;
- полимеразная цепная реакция в реальном времени.

**Медико-генетическое консультирование позволяет формировать группы генетического риска с целью создания специальных программ мониторинга и профилактики.**

- Международная база данных (VIC date base online) содержит более 500 различных вариантов мутаций генов *BRCA1/2*, равномерно распределенных по всей последовательности генов.
- Значительно упрощает диагностику «эффект основателя».
- Наиболее распространенной мутацией гена *BRCA1* в странах Восточной Европы является мутация *5382insC* в экзоне 20.
- Колебание частоты — 10–63 и до 78,6%, по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Наиболее типичные мутации при различных молекулярных подтипах рака молочной железы (предоставлено Любченко Л.Н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2014)

Молекулярный подтип	Наиболее типичная мутация	Количество случаев, %
Люминальный А	<i>P13CA</i>	45
Люминальный В	<i>TP53</i> <i>PTEN</i>	29 29
Базальноподобный	<i>TP53</i> Герминальные мутации <i>BRCA 1</i>	80
<i>HER2+</i>	<i>TP53</i> <i>P13CA</i> Амплификация <i>HER2+</i>	72 39

- Наиболее типичная мутация в гене *CHEK2* — аллель *1100delC*. Для гена *NBS1* наиболее типична делеция *657del5*, которая встречается главным образом у славян.

• Направление на генетическое консультирование больных РМЖ рекомендовано при наличии любого из следующих критериев (NCCN Risk Version 2. 2014):

- наличие в семье лиц с мутацией наследственного РМЖ;
  - заболевание в возрасте до 50 лет;
  - тройной негативный рак;
  - двусторонний или мультифокальный РМЖ у одной из родственниц;
  - РМЖ в любом возрасте и:
    - а) >1 случая РМЖ у близких родственников до 50 лет;
    - б) >1 случая эпителиального рака яичников у близких родственников в любом возрасте;
    - в) >2 случаев РМЖ и/или рака поджелудочной железы в любом возрасте;
    - г) относится к популяции высокого риска (евреи-ашкеназы);
  - >1 члена семьи по одной линии с сочетанием РМЖ и >1 из следующих опухолей (особенно в молодом возрасте): рак поджелудочной железы, рак простаты (показатель Глисона >7), саркома, аденокортикальный рак, опухоль мозга, рак эндометрия, лейкемия/лимфома, рак щитовидной железы, диффузный рак желудка;
  - рак яичников;
  - РМЖ у мужчин.
- Часто встречаемые мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* в российской популяции:
- преобладающей в России является мутация *5382insC* в гене *BRCA1* (рис. 1.2), она составляет около 70% всех мутаций в гене *BRCA1* при РМЖ и около 60% при раке яичников;
  - в гене *BRCA1* также встречаются мутации *4153delA*, *Cys61Gly*, *185delAG*;
  - в нескольких российских исследованиях выявлены такие мутации, как *2080delA*, *3819delGTAAA*, *3875delGTCT* в гене *BRCA1* и мутация *6174delT* в гене *BRCA2*.

Алгоритм ведения пациенток повышенного и высокого риска заболеваемости представлен на рис. 1.3.

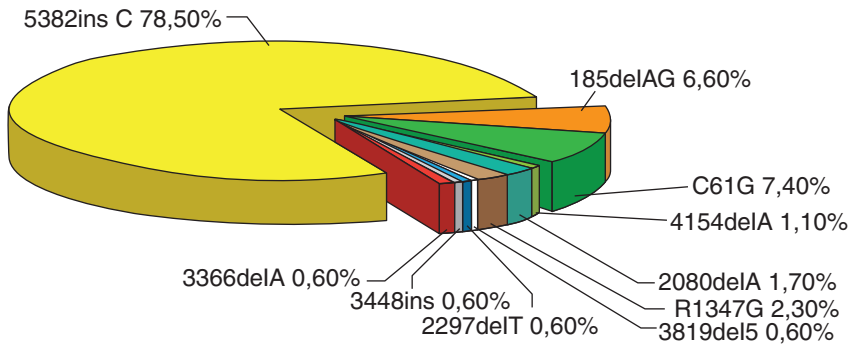


Рис. 1.2. Спектр и частота мутаций гена *BRCA1*

Таблица 1.2. Доброкачественные заболевания молочных желез

Не повышают риск	Несколько повышают риск (в 1,5–2 раза)	Умеренно повышают риск (в 4–5 раз)	Значительно повышают риск (в 8–10 раз)
Аденоз (гиперплазия железистой ткани) Эктазия протоков Фиброаденома Фиброз Простая гиперплазия Мастит Перидуктальный мастит Простые кисты	Сложная фиброаденома Умеренная или сложная гиперплазия Папилломы Склерозирующий аденоз	Атипичная протоковая гиперплазия Атипичная дольковая гиперплазия	Протоковая карцинома <i>in situ</i> Дольковая карцинома <i>in situ</i>

### Атипичная гиперплазия

Атипичная гиперплазия развивается в терминальную протоково-дольковую единицу молочной железы и подразделяется:

- на атипичную протоковую гиперплазию;
- дольковую неоплазию.

Дольковая неоплазия включает в себя атипичную дольковую гиперплазию и дольковую карциному *in situ*.

По оценкам, 10-летний риск прогрессирования в инвазивный рак составляет 7% для всех атипичных гиперплазий, а кумулятивная заболеваемость приближается к 30–35% через 30 лет (рис. 1.4).



**Рис. 1.3.** Алгоритм ведения пациенток повышенного и высокого риска заболеваемости

Гистопатологические поражения высокого риска, включая атипичную дольковую гиперплазию (39%), обнаруживают почти у 50% женщин моложе 40 лет с наследственной предрасположенностью к РМЖ, перенесших профилактическую мастэктомию, не ограничиваясь только носителями мутации *BRCA* (табл. 1.3).

**Атипичная дольковая гиперплазия** — это неопластическая интрадуктальная пролиферация, ограниченная одной терминальной протоково-дольковой единицей, обычно составляет  $\leq 2$  мм.