

ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

РАЗДЕЛ II

ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,  
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ  
ПРИ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

УДК 618.19-006+616-036.865

С.Б. Шахсуварян – niti13@mail.ru, Е.С. Красновская – 19751975@bk.ru,  
О.Ю. Верташ – vertash73@mail.ru  
ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, г. Москва

**Ключевые слова:** предраковые заболевания; генетическая предрасположенность; метастазы; лимфатический отек; мастэктомия; постмастэктомиальный синдром; экспертно-реабилитационная диагностика.

**Резюме.** Представлены генетические и средовые факторы риска развития рака молочной железы, приведены гистологическая классификация доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы, клиническая классификация и международная классификация TNM рака данной локализации, его распределение по стадиям с учетом параметров TNM. Описаны алгоритм диагностики рака молочной железы и возможности основных диагностических методов. Перечислены используемые виды лечения рака молочной железы, наиболее применяемые оперативные вмешательства и типичные для них осложнения. Определены критерии оценки функциональных нарушений, возникающих вследствие рака молочной железы или в результате его лечения, по степени выраженности и соответствующая количественная оценка степени нарушений функций организма в процентах.

CANCER OF A MAMMARY GLAND: CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS, TREATMENT,  
QUANTITATIVE ASSESSMENT OF A FUNCTIONAL IMPAIRMENTS DEGREE IN  
PERFORMING MEDICAL-SOCIAL EXPERTISE

S.B. Shakhshuvaryan, E.S. Krasnovskaya, O.Yu. Vertash  
FSBI FB MSE of Mintrud of Russia, the city of Moscow

**Key words:** precancerous diseases; genetic predisposition; metastases; lymphatic edema; mastectomy; postmastectomy syndrome; expert-rehabilitation diagnostics.

**Resume.** There have been presented genetic and environmental risk factors of a mammary gland cancer development, there have been given a histologic classification of benign and malignant tumors of a mammary gland, clinical classification and international classification TNM of cancer of the given localization, its distribution by stages considering the TNM parameters. There have been described an algorithm of a mammary gland cancer diagnostics and the possibilities of the main diagnostic methods. There have been enumerated the types of treatment of a mammary gland cancer which are used, the mostly widely applied methods of surgical interventions and typical complications in these cases. There have been established the assessment criteria of functional impairments arising in consequence of the mammary gland cancer or as a result of its treatment by a degree of their expressiveness. There has been given an appropriate quantitative assessment of the organism functions impairments degree in per cent.

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное среди женщин во всем мире онкологическое заболевание, которое представляет важнейшую проблему, так как является причиной высокой смертности. РМЖ, по данным ВОЗ и МАИР, составляет 25,1 % от общего числа онкологических заболеваний и 14,7 % случаев смерти от рака [1].

РМЖ в России также часто становится ведущей онкологической патологией. Так, в 2015 г. наи-

большая доля контингента онкологических больных – 18,3 % – была сформирована пациентами со злокачественными новообразованиями молочной железы. Распространенность рака молочной железы в 2015 г. составила 426,4 на 100 тыс. населения. Среди больных с впервые установленным диагнозом, рак молочной железы на I – II стадиях был выявлен в 69,5 % случаев; на III стадии – в 21,9 %; запущенный опухолевый процесс (IV стадия)

определялся в 8,1 % случаев; при этом морфологически диагноз был подтвержден в 97,5 % случаях. Летальность больных раком молочной железы в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования в России в 2015 г. составила 6,6 % от числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году [16].

Анализ клинических наблюдений свидетельствует, что эффективность терапии у больных РМЖ зависит, в основном, от степени распространенности опухолевого процесса в начале лечения, при этом определяющее значение имеет поражение метастазами регионарных лимфатических узлов. Следовательно, дополнительные усилия в решении этой проблемы следует направить на разработку и широкое внедрение действенных организационных форм раннего выявления РМЖ [7].

#### Факторы риска развития РМЖ

Среди причин возникновения РМЖ на первом месте стоят *дисгормональные нарушения*, обусловленные дисфункцией яичников, надпочечников, щитовидной железы, гипоталамуса. Механизмы дисгормональных расстройств, приводящие к развитию рака в настоящее время окончательно не изучены.

Большую роль в этиологии злокачественных опухолей играют *факторы окружающей среды и образа жизни человека* – курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, инфекционные заболевания, употребление алкоголя, гормонотерапия, репродуктивные факторы, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, канцерогенные вещества [1].

Однако, большинство спонтанных опухолей развиваются в результате комбинированного влияния внешних факторов и наследственности [20].

Индивидуальный риск развития РМЖ определяется *генетической предрасположенностью*. Наследование генов с высокопенетрантными мутациями приводит к высокому риску развития злокачественных опухолей. В то же время, низкопенетрантный генетический полиморфизм, который встречается более часто, обуславливает невысокий риск развития рака [9].

Открытие в середине 90-х годов 20-го столетия генов, предрасполагающих к развитию рака молочной железы (1994 г. – BRCA1, 1996 г. – BRCA2), стало основой современной медико-генетической экспертизы данного заболевания. В настоящее время достоверно установлено, что РМЖ, возникший в возрасте до 30 лет, в трети случаев является генетически обусловленным [6].

Мутации генов BRCA1 и BRCA2 являются наиболее мощным фактором индивидуального риска РМЖ, повышающем его более, чем в 90 раз; при этом данные формы рака отличаются от спорадических более высокой дифференци-

ровкой клеток и низким митотическим индексом, частой рецепторопозитивностью по ER (от англ. estrogen receptor – рецепторы к эстрогенам).

Описаны наследственные, семейные формы первично-множественных опухолей, при которых также очень высок риск развития рака молочной железы [7].

*Синдром Ли-Фраумени* наблюдается при наследуемой мутации в одном аллеле гена-супрессора p53. В семьях с этим синдромом повышен риск раннего появления рака молочной железы и детских опухолей – мягкотканной саркомы, острого лейкоза, опухолей мозга, надпочечников и др.

*Синдром Линча* (синдром множественных аденокарцином) наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако поиски гена, предрасполагающего к развитию этого синдрома, в настоящее время результата не дали. Синдром проявляется в виде первично-множественных аденокарцином ободочной кишки, молочной железы, эндометрия, яичника, поджелудочной железы, желудка, возможны также лейкоз и опухоли мозга.

*Синдром Ковдена* развивается в результате герминогенной мутации в гене PTEN (антионкоген, опухолевый супрессор) и также характеризуется очень высоким риском развития рака молочной железы.

*Синдром атаксии-телеангиэктазии* этиологически связан с геном ATM. Рак молочной железы является одним из компонентов синдрома.

*Первичная профилактика РМЖ* опирается на этиологическую значимость в его развитии факторов окружающей среды и образа жизни человека и, в соответствии с этим, включает несколько компонентов:

- a) профилактика избыточной массы тела – умеренное питание и повышенная физическая активность;
- b) включение в рацион питания продуктов преимущественно растительного происхождения (овощи, фрукты, растительные масла), рыбы и других морепродуктов и ограничение продуктов животного происхождения, в том числе мяса;
- c) умеренное потребление алкогольных напитков;
- d) применение гормонозаместительной терапии только по назначению и под контролем врача [9].

*Предраковые заболевания* – это, в первую очередь, дисгормональные гиперплазии молочных желез, которые в литературе чаще приводятся как различные варианты мастопатии. Они, наряду с другими доброкачественными заболеваниями молочной железы, могут становиться фоном для развития рака, что объясняет интерес к ним онкологов. Несмотря на то, что мастопатия не является облигатным предраком, частота возникновения

## ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

РМЖ у данной группы пациенток в 3 – 5 раз выше, чем в общей популяции. При пролиферативных формах мастопатии риск развития рака молочной железы возрастает в 25 – 30 раз [7].

Классическое клиническое описание мастопатии привел I. Velpeau в 1838 г. Всемирная организация здравоохранения в настоящее время рассматривает мастопатию как дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов.

**Гистологическая классификация доброкачественных опухолей молочной железы (ВОЗ, 1984 г.) [8].**

### I. Эпителиальные опухоли

1. Внутрипротоковая папиллома (синонимы: кровотокающая молочная железа – Blutende mamme, болезнь Шимельбуша, болезнь Минца)
2. Аденома соска
3. Аденома:
  - а) тубулярная;
  - б) с признаками лактации
4. Прочие

### II. Смешанные соединительнотканые и эпителиальные опухоли

1. Фиброаденома
2. Листовидная опухоль

### III. Другие типы опухолей

1. Опухоли мягких тканей
2. Опухоли кожи

### IV. Неклассифицируемые опухоли

### V. Фиброзно-кистозная болезнь (дисплазия молочной железы)

### VI. Опухолеподобные процессы

1. Эктазия протоков
2. Воспалительные псевдоопухоли
3. Гамартома
4. Геникомастия
5. Прочие

*Другие* типы опухолей (опухоли мягких тканей и кожи) и *неклассифицируемые* опухоли.

### Клинико-морфологическая характеристика рака молочной железы

Морфологически РМЖ обычно бывает представлен различными видами карцином.

**Международная гистологическая классификация злокачественных эпителиальных опухолей молочной железы (ВОЗ, 1981) [3].**

#### Неинвазивные

- внутрипротоковая карцинома
- дольковая карцинома

#### Инвазивные

- инвазивная протоковая карцинома (80 % случаев)
  - инвазивная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента
  - инвазивная дольковая карцинома:
    - слизистая;
    - медулярная;
    - папиллярная;
    - тубулярная;
    - аденоидная кистозная;
    - секреторирующая (юношеская) – апокриновая;
    - карцинома с метаплазией (плоскоклеточный, веретенноклеточный, смешанный типы)

#### Прочие

#### Болезнь Педжета (соска молочной железы)

Две основных клинических формы рака молочной железы – узловую и диффузную – различают в зависимости от типа роста опухоли. Диффузная форма рака, в свою очередь, может быть диффузно-инфильтративной, отечно-инфильтративной, панцирной, воспалительной (маститоподобная и рожеподобная); эта форма рака труднее поддается лечению, чем узловая, и имеет менее благоприятный клинический прогноз.

Основные клинические симптомы, характерные для узлового и диффузного РМЖ, представлены в табл. 1 [6].

Таблица 1. Основные клинические симптомы узлового и диффузного РМЖ

Клиническая форма РМЖ	Симптомы	
	Ранние	Поздние
Узловая	Пальпируемое уплотнение в ткани	Симптом лимонной корки
	Патологическая морщинистость кожи над опухолью	Симптом Краузе
	Симптом площадки	Гиперемия кожи
	Симптом умбиликации	Деформация молочной железы
	Кровянистые выделения из соска без надавливания	Изъязвление кожи над опухолью
Диффузная	Отек, гиперемия, гипертермия кожи пораженной железы	Увеличение (конгломерат) аксиллярных лимфатических узлов
	Утолщение и фиксация соска	Узловое образование не определяется

*Узловая форма РМЖ* встречается наиболее часто. Опухоль представлена плотным бугристым безболезненным образованием без четких границ, ограниченно смещаемым в ткани железы.

*Отечно-инфильтративная форма РМЖ* чаще наблюдается у молодых женщин, нередко в период беременности и лактации. Молочная железа увеличена. Кожа её (часто сосок и ареола) пастозна и отечна, с выраженной гиперемией и симптомом лимонной корки. Отек обусловлен блокадой лимфатических путей железы метастатическими эмболами или их сдавлением опухолевым инфильтратом. Выявить опухолевый узел в ткани железы часто трудно – обычно пальпируется инфильтрат без четких контуров, занимающий большую часть железы.

*Панцирный рак* выявляется сравнительно редко, протекает торпидно, характеризуется опухолевой инфильтрацией самой ткани железы и ее кожи. Процесс может выходить за пределы молочной железы, распространяясь на грудную стенку, а также другую молочную железу. Кожа становится плотной, пигментированной, плохо смещаемой, появляется множество внутрикожных опухолевых узлов, некоторые из которых изъязвляются и покрываются корочками. Опухолевая инфильтрация сдавливает грудную стенку в виде панциря.

*Маститоподобный рак* относится к воспалительным формам РМЖ. Клиническая картина при маститоподобном раке очень похожа на обычный мастит. Молочная железа ограничено подвижна, значительно увеличена, напряженная и плотная; выражены гиперемия и гипертермия кожи. В глубине железистой ткани пальпируются диффузные уплотнения. Процесс быстро распространяется и нередко сопровождается лихорадочным подъемом температуры тела, поэтому все нелактационные маститы изначально должны рассматриваться как рак, и их лечение следует проводить только после исключения опухолевого процесса.

*Рожистоподобный рак* также является воспалительной формой РМЖ. Кожа молочной железы гиперемирована, гиперемия с неровными языкообразными краями из-за распространения опухолевых клеток по лимфатическим капиллярам и сосудам (карциноматозный лимфангит), что внешне напоминает рожистое воспаление. Обычно заболевание протекает остро, с высокой (до 39 – 40 °С) температурой тела, однако, истинное рожистое воспаление при проведении адекватной терапии, в отличие от рака, довольно быстро стихает.

*Рак Педжета* – редкая клинико-морфологическая форма РМЖ, составляет не более 4 %

от числа всех клинических случаев. Это внутрипротоковый эпидермотропный рак, возникающий в устье выводных млечных протоков соска, который проявляется наличием эрозии или изъязвления в области соска и ареолы.

Большое значение в онкологии имеет *строение лимфатической системы* пораженного органа. Выделяют внутриорганный и внеорганный лимфатическую систему молочной железы.

Пути оттока лимфы от молочной железы:

- подмышечный (в норме по этому пути осуществляется отток около 97 % лимфы);
- подключичный;
- парастеральный;
- ретростеральный;
- межреберный;
- перекрестный;
- Героты.

Блокада опухолевыми эмболами основных путей лимфатического оттока приводит к тому, что по лимфатическим сосудам, расположенным в эпигастрии и прободящим оба листка влажной прямой мышцы живота, лимфа попадает в предбрюшинную клетчатку и затем средостение, а через венечную связку – в печень. Часть лимфы по сосудам в подкожной жировой клетчатке оттекает из эпигастрии в паховые лимфатические узлы пораженной стороны.

По образному выражению проф. С.А. Холдина (1962): «Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются одним из факторов, способствующих весьма частому метастатическому распространению рака молочной железы» [3].

Метастазирование РМЖ осуществляется внутриоргано, лимфогенно и гематогенно.

Гематогенное метастазирование РМЖ может происходить в любой орган: легкие, кости, головной мозг, яичники и др. Метастазы в печени могут быть как гематогенными, так и лимфогенными.

Установление диагноза и выбор оптимальной тактики лечения требуют определения степени распространенности процесса – стадирования.

Деление злокачественных опухолей по стадиям процесса основано на показателях выживаемости, которые при локализованных опухолях выше, чем при поражениях, распространяющихся за пределы органа. Часто, подразумевая последовательное развитие опухолей во времени, выделяют ранние или поздние стадии заболевания. В действительности при установлении диагноза стадия процесса может отражать не только темп роста и распространенность новообразования, но также его тип и взаимодействие опухоли и организма [18].

Широкое распространение во всем мире получила Международная классификация опухолей по системе ТНМ, описывающая анатомическую распространенность новообразования на основании трех компонентов: Т – распространенность первичной опухоли, N – наличие/отсутствие и распространенность метастазов в лимфатических узлах, M – наличие/отсутствие отдаленных метастазов.

**Седьмое издание классификации ТНМ (2011) [15]**

**Опухоли молочной железы**

**Правила классификации**

Классификацию применяют к карциномам, в том числе женской и мужской молочной (грудной) железы. Требуется гистологическое подтверждение новообразования. Необходимо указать анатомическую локализацию опухоли.

В случаях множественных симультанных первичных опухолей в одной молочной железе для классификации нужно использовать опухоль с наибольшей категорией Т. Симультанный *двухсторонний* рак молочной железы необходимо классифицировать независимо от разделения по гистологическому типу

Для определения категорий Т, N и M показано проведение физикального обследования и лучевых методов исследования, например маммографии.

**Анатомические отделы**

1. Сосок
2. Центральная часть
3. Верхневнутренний квадрант
4. Нижневнутренний квадрант
5. Верхненааружный квадрант
6. Нижненааружный квадрант
7. Подмышечная часть

**Регионарные лимфатические узлы**

Региональными лимфатическими узлами являются:

1. *Подмышечные* (на стороне поражения): межгрудные лимфатические узлы (Роттера) и узлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:

(i) *уровень I* (нижнеподмышечный) – лимфатические узлы снаружи латерального края малой грудной мышцы;

(ii) *уровень II* (среднеподмышечный) – лимфатические узлы между медиальным и латеральным краями малой грудной мышцы и межгрудные (Роттера) лимфатические узлы;

(iii) *уровень III* (верхушечно-подмышечный) – верхушечные лимфатические узлы и узлы, расположенные внутри от медиального края малой грудной мышцы, за исключением подключичных

**Примечание.** Интрамаммарные лимфатические узлы классифицируют как подмышечные узлы уровня I.

2. *Подключичные* (на стороне поражения)

3. *Внутренние маммарные* (на стороне поражения) – лимфатические узлы в межреберных промежутках вдоль края грудины во внутригрудной фасции

4. *Надключичные* (на стороне поражения)

**Примечание.** Метастазы в любые другие лимфатические узлы, включая шейные и внутренние маммарные с противоположной стороны, классифицируют как отдаленные метастазы (M1).

**Клиническая классификация TNM**

**T** - первичная опухоль  
**TX** - первичная опухоль не может быть оценена  
**T0** - данные о первичной опухоли отсутствуют

**Tis** - карцинома in situ

- **Tis (DCIS)** - протоковая карцинома in situ
- **Tis (LCIS)** - дольковая карцинома in situ
- **Tis (Paget)** - болезнь Педжета, не связанная с инвазивной карциномой, и/или карцинома

от in situ (DCIS и/или LCIS) в подлежащей паренхиме молочной железы. Карциному паренхимы молочной железы, сочетающуюся с болезнью Педжета, классифицируют на основании размеров и характеристик опухоли паренхимы, при этом должно быть отмечено наличие болезни Педжета

**T1** - опухоль не более 2 см в наибольшем измерении

- **T1mi** - микроинвазия (не более 0,1 см в наибольшем измерении)

**Примечание.** Микроинвазия представляет собой распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны в прилежащие ткани при отсутствии очагов более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных очагов микроинвазии для ее классификации используют размер наибольшего очага (т.е. не сумму размеров всех очагов!). Наличие множественных очагов микроинвазии должно быть отмечено так же, как при множественных крупных инвазивных карциномах.

• **T1a** - опухоль более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении

• **T1b** - опухоль более 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении

• **T1c** - опухоль более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении

**T2** - опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

**T3** - опухоль более 5 см в наибольшем измерении

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

## ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

**Примечание.** Инвазию в дерму не расценивают как T4. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу, но не грудные мышцы.

- T4a - распространение на грудную стенку за исключением инвазии в грудную мышцу
- T4b - изъязвление, сателлитные узелки на коже или отёк кожи (включая вид «лимонной корочки») поражённой железы
- T4c - признаки T4a и T4b одновременно
- T4d - воспалительная форма карциномы

**Примечание.** Воспалительная форма карциномы молочной железы характеризуется диффузным уплотнением кожи с эрипеллоидными краями, обычно без подлежащих масс. Если результат биопсии кожи отрицательный и отсутствует локальный, поддающийся измерению очаг первичной карциномы, то категорию T классифицируют как патологическую стадию pTx воспалительной формы карциномы (T4d). Формирование углублений на коже, втяжение соска или другие изменения кожи, кроме описанных в T4b и T4d, могут развиваться при T1, T2 или T3 без учета в классификации.

**N** - регионарные лимфатические узлы

**NX** - региональные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, предварительно удалены)

**N0** - метастазы в региональных лимфатических узлах отсутствуют

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

**N2** - метастаз в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня на стороне поражения, спаянных между собой; или клинически определяемый внутренний маммарный лимфатический узел (узлы) на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах

• N2a - фиксированные друг с другом или другими структурами метастазы в подмышечных лимфатических узлах

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

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

подмышечных или внутренних маммарных лимфатических узлах

• N3a - метастазы в подключичных лимфатических узлах (узле)

• N3b - метастазы во внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах

• N3c - метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле)

**Примечание.** Клинически определяемый лимфатический узел - выявляемый при клиническом обследовании либо с помощью лучевых методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии) и имеющий признаки злокачественности или предполагающий макromетастаз на основании тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием. Подтверждение клинически определяемого метастаза при цитологическом исследовании аспирационного биоптата без инцизионной биопсии обозначают символом (f), например cN3a(f). Инцизионную биопсию лимфатического узла или биопсию «сторожевого» лимфатического узла при отсутствии указания pT классифицируют как клиническую N, например cN1. Патологоанатомическую классификацию pN используют для оценки данных инцизионной биопсии или биопсии «сторожевого» лимфатического узла только в сочетании с патологоанатомическим указанием категории T.

Клинически не определяемый - не выявляемый при клиническом обследовании или с помощью лучевых методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии).

**M** - отдаленные метастазы

**M0** - отдаленные метастазы отсутствуют

**M1** - есть отдаленные метастазы

Категории M1 и pM1 могут быть дополнительно уточнены:

- |                      |       |
|----------------------|-------|
| • легкие             | - PUL |
| • кости              | - OSS |
| • печень             | - HEP |
| • головной мозг      | - BRA |
| • лимфатические узлы | - LYM |
| • костный мозг       | - MAR |
| • плевра             | - PLE |
| • брюшина            | - PER |
| • надпочечники       | - ADR |
| • кожа               | - SKI |
| • другие органы      | - OTH |

**Патологоанатомическая классификация**

**pTNM**

**pT** - первичная опухоль

Патологоанатомическая классификация оценивает первичную карциному при отсутствии макроскопических признаков в краях резекции. Наблюдение может быть классифицировано как pT, если имеются только микроскопические признаки опухоли в крае.

Категория pT соответствует категории T.

**Примечание.** При классификации pT, кроме опухоли, измеряют и инвазивный компонент. Если имеется широкий компонент in situ (например, 4 см) и небольшой инвазивный компонент (например, 0,5 см), то опухоль классифицируют как pT1a.

**pN** - регионарные лимфатические узлы

Для патологоанатомической классификации необходимо удаление и исследование как минимум нижних подмышечных лимфатических узлов (I уровень). При этом должно быть удалено не менее 6 лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0.

pNX - региональные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, удалены или не были направлены для патологоанатомического исследования)

pN0 - метастазы в региональных лимфатических узлах отсутствуют

**Примечание.** Скопление (кластер) ИКО (изолированные клетки опухоли) представляет собой наличие единичных опухолевых клеток или их мелких скоплений размером не более 0,2 мм в наибольшем распространении, которое определяется при рутинном исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, или при иммуногистохимическом исследовании. Дополнительным критерием для отнесения к скоплению ИКО является выявление менее 200 клеток в одном гистологическом срезе. Узлы, содержащие только ИКО, исключают из общего числа позитивных узлов при классификации категории N, но они должны быть включены в общее количество исследованных узлов.

pN1 - микрометастазы; или метастазы в 1 – 3 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения; и/или в клинически не определяемых внутренних маммарных узлах при наличии метастаза, выявленного во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла

- pNmi - микрометастаз (более 0,2 мм, но не более 2 мм и/или более 200 клеток)
- pN1a - метастазы в 1 – 3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2 мм в наибольшем измерении
- pN1b - клинически не определяемые внутренние маммарные лимфатические узлы с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла
- pN1c - метастазы в 1 – 3 подмышечных лимфатических узлах и в клинически не определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными во время биопсии «сторожевого» лимфатического узла

pN2 - метастазы в 4 – 9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения или метастаз в клинически определяемом внутреннем маммарном лимфатическом узле (узлах) на стороне поражения при отсутствии

метастазов в подмышечных лимфатических узлах

pN2a - метастазы в 4 – 9 подмышечных лимфатических узлах, один из метастазов более 2 мм

pN2b - метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) при отсутствии метастазов в подмышечном лимфатическом узле

pN3a - метастазы в 10 или более подмышечных лимфатических узлах (один из которых больше 2 мм) или метастазы в подключичных лимфатических узлах

pN3b - метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) при наличии метастазов в подключичных лимфатических узлах (узле); или метастазы более чем в 3 клинически определяемых подмышечных лимфатических узлах с микроскопическими или макроскопическими метастазами, выявленными при биопсии «сторожевого» лимфатического узла

pN3c - метастазы в надключичных лимфатических узлах

**ypN** - после лечения

ypN после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N). Обозначение (sn) используют в том случае, если оценка «сторожевого» узла была проведена после лечения. Если обозначение (sn) отсутствует, то предполагается, что оценка подмышечных узлов была выполнена после их диссекции.

Рубрикацию X (ypNX) нужно использовать, если не была проведена оценка ypN после лечения (sn) или диссекции подмышечных лимфатических узлов.

Категория N аналогична тем, которые используют для pN.

**pM** - отдаленные метастазы

pM - отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании

**Гистологическая классификация**

**Классификация R**

RX - остаточная опухоль не может быть оценена

R0 - остаточная опухоль отсутствует

R1 - микроскопически выявленная остаточная опухоль

R2 - макроскопически выявленная остаточная опухоль

Распределение рака молочной железы по стадиям представлено табл. 2.

Таблица 2. Распределение рака молочной железы по стадиям с учетом параметров NMT

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1 (включая T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1 (включая T1 mi), T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Любая Т	N3	M0
IV	Любая Т	Любая N	M1

#### Диагностика рака молочной железы

Алгоритм диагностики рака молочной железы включает ряд последовательных этапов, позволяющих определиться в характере процесса и установить клиническую стадию заболевания.

**Объективное клиническое обследование** является важнейшим методом диагностики рака молочной железы, включает осмотр, пальпацию самой молочной железы, зон регионарного метастазирования, и при соблюдении правил дает возможность исключить диагностические ошибки.

Обследование начинают с *визуального осмотра*, который позволяет выявить асимметрию, деформацию молочных желез, изменения кожного покрова – отек, гиперемию, наличие сосудистого рисунка, втяжение соска.

После внешнего осмотра приступают к *пальпации* молочной железы сначала в положении больной стоя, а затем – лежа. Пальпируют железу последовательно по квадрантам, в том числе за ареолой, соском и в области субмаммарной складки. Пальпация молочных желез обнаруживает плотное, ограниченно подвижное узловое образование без четких границ, чаще безболезненное, в ряде случаев отмечаются локальные кожные симптомы. При больших опухолях можно наблюдать симптомы Прибрама – опухоль смещается за соском при его потягивании; Кенига – опухоль не исчезает при прижатии молочной железы ладонью плашмя; Пайра – кожа образует поперечную, а не продольную складчатость при захватывании железы двумя пальцами слева и справа. Следует обращать внимание на выделения из соска и подвергать их цитологическому исследованию. Обязательна пальпация зон регионарного метастазирования, которая позволяет выявить наличие единичных или множественных плотных увеличенных лимфатических узлов. Пораженные метастатическим процессом лимфатические узлы приобретают своеобраз-

ную плотность, иногда увеличиваются, теряют присущую им овальную фасолевидную форму. При прорастании опухолью капсулы лимфатических узлов, они становятся малоподвижными, могут сливаться в конгломераты. Пальпации подлежат аксиллярная, надключичная, подключичная и парастеральная зоны.

Пальпаторно при I стадии РМЖ диагноз устанавливают в 52 % случаев, II стадии – 87 %, III стадии – 94 % случаев; опухоли размерами 1 см и менее относят к непальпируемым [7].

Наибольшее практическое значение среди *лучевых методов* обследования имеют маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ), *лабораторной диагностики* – цитологическое исследование пунктатов из опухоли и выделений из соска.

Стандартом лучевой диагностики РМЖ является комбинация маммографии и ультрасонографии: доплерография (цветное доплеровское картирование и энергетический доплер), соноластография. Чувствительность методики составляет 92 – 96 %, специфичность 90 – 97 % [19].

Основным методом лучевой диагностики РМЖ до настоящего времени остается *рентгеновская маммография*. Основоположителем метода является А. Salomon, который в 1913 г. получил отчетливое изображение опухоли на рентгеновской пленке при рентгенографии молочных желез, удаленных по поводу рака. Изучив их сравнительные рентгеноанатомические особенности, автор обобщил и опубликовал наблюдения, что стало основой для широкой разработки маммографического метода исследования [19].

Рентгеновская маммография позволяет обнаружить доклинические (непальпируемые) опухоли молочной железы. В большинстве посвященных этой методике работ отмечается, что возможности рентгеновской маммографии в выявлении опухолевых образований непосред-



ственно связаны с количеством и соотношением в молочной железе соединительнотканного компонента, железистой и жировой тканей. Рентгенологически плотная железистая ткань, как правило, может присутствовать в структуре молочных желез не только у молодых женщин, но также женщин в период пред- и постменопаузы, на фоне заместительной гормонотерапии или без нее [19].

Маммографию проводят на специальных рентгенодиагностических установках (маммографах), и как правило, делают рентгенограммы обеих молочных желез в двух взаимно перпендикулярных проекциях – прямой и боковой, что позволяет точно определить топик очага поражения, его конфигурацию и размеры. Различают первичные и вторичные рентгенологические признаки РМЖ.

Основными первичными рентгенологическими признаками являются наличие микрокальцинатов и опухолевой тени.

Микрокальцинаты – один из ранних и достоверных рентгенологических признаков РМЖ. Обычно они имеют мелкоклеточный характер и напоминают песчинки, причем, чем их больше и они мельче, тем выше вероятность рака. Следует отметить, что микрообызвествления примерно с такой же частотой, как при раке, встречаются при дисгормональных гиперплазиях и даже в норме, однако, если при РМЖ их диаметр обычно не превышает 1 мм, то при доброкачественных процессах составляет 5 мм и более.

Форма опухолевой тени позволяет определить тип анатомического роста новообразования. При инфильтрирующем росте, в отличие от плавных и четких контуров фиброаденомы, тень опухоли имеет неправильную форму – звездчатую или амёбовидную с неровными нечеткими контурами и характерной радиарной тяжистостью. При узловой форме РМЖ на маммограммах довольно часто можно видеть «дорожку» к соску и его втяжение, утолщение и иногда втяжение кожи железы.

Вторичные (косвенные) рентгенологические признаки рака молочной железы – симптомы со стороны кожи, соска, окружающих опухоль тканей железы, усиленная васкуляризация и т.д.

Секретирующая и кровотокающая молочная железа после цитологического исследования выделений при невозможности пальпаторной оценки опухоли является показанием к *дуктографии* с введением контрастного вещества в млечные протоки. Данный метод позволяет выявить внутрипротоковую папиллому, папилломатоз и уточнить топик процесса. Цитологическая картина рака является противопоказанием к

проведению дуктографии во избежание распространения по протокам опухолевых клеток.

*Ультразвуковое исследование* широко применяется для дифференциальной диагностики РМЖ. Эхография, как отмечают многие специалисты, дает возможность четко дифференцировать структуру железы, что повышает значимость УЗИ как одного из ведущих методов лучевой диагностики заболеваний молочной железы [19].

Сравнительные данные клинического и комплексного ультразвукового исследований позволили выделить критерии, согласно которым выявленное образование с высокой долей вероятности можно отнести к злокачественным:

- нарушение структуры окружающих новообразование тканей;
- неправильная форма образования с преобладанием переднезаднего размера;
- неровные и нечеткие контуры образования;
- общий гипэхогенный фон образования;
- отсутствие акустических эффектов, дистальное ослабление эхосигнала;
- интранодулярный кровоток в проекции образования;
- индекс резистентности на грудных артериях на стороне образования более 0,72;
- наличие в проекции зон регионарного лимфооттока лимфатических узлов округлой формы с четкими, но неровными контурами, нарушенной внутренней дифференцировкой, неравномерным краевым ободком или локальным утолщением краевого ободка, аваскулярных в режимах цветового и энергетического доплеровского картирования или васкуляризированных с высокими скоростными показателями кровотока [19].

**Примечание.** Индекс резистентности (RI, IP) – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью кровотока к максимальной систолической скорости.

Таким образом, УЗИ представляет информацию непосредственно о патологическом очаге, зонах регионарного лимфооттока, частично – зонах отдаленного метастазирования и дает возможность оценки изменений в динамике; позволяет выявить сопутствующую патологию репродуктивной и эндокринной систем, что важно для выделения групп риска развития РМЖ. Результаты исследования во многом определяются уровнем квалификации врача-диагноста и техническими параметрами используемого ультразвукового сканера. Так, последние модели аппаратов способны визуализировать новообразования диаметром 3 мм, при этом точность диагностики может достигать 94,5 % [19].

*Радионуклидная диагностика* как диагностическая составляющая ядерной медицины – неинвазивный высокочувствительный диагностический метод молекулярной визуализации, позволяющий получить ценную функциональную и анатомо-топографическую информацию, которая обеспечивает выбор оптимальных лечебных мероприятий, оценку их эффективности и способствует снижению числа осложнений. Именно возможность визуализации функциональных процессов отличает радионуклидную диагностику от методов анатомо-морфологической визуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография, УЗИ) и дает ей преимущество по сравнению с другими методами лучевой диагностики, которые при высокой чувствительности и специфичности не способны отразить динамику физиологических и биохимических реакций.

Радиоизотопное исследование (сцинтимammoграфия) является дополнительным методом диагностики РМЖ. Показаниями к его проведению служат:

- неопределенные результаты маммографии и УЗИ – наличие микрокальцинатов, рубцовые изменения после биопсии или оперативного вмешательства на молочной железе, высокая рентгеноплотность ткани молочной железы, наличие имплантов в молочной железе;
- мультицентричный или синхронный рак молочной железы;
- оценка множественной лекарственной устойчивости;
- прогнозирование и оценка ответа опухоли на терапию.

Радиоизотопные методы выявляют злокачественные новообразования в молочной железе и уточняют их локализацию, а также позволяют при злокачественных опухолях молочной желе-

зы, головы и шеи, органов пищеварения и других локализаций обнаружить сторожевые лимфатические узлы, визуализация которых необходима для стадирования заболевания и определения объема планируемой лимфодиссекции [17].

Среди дополнительных методов визуализации следует также указать область применения магнитно-резонансной томографии молочной железы, современными показаниями к проведению которой являются:

- уточняющая диагностика при ранних формах рака и преинвазивной болезни;
- обследование женщин с маммопластикой;
- обследование женщин с генетическим риском рака молочной железы;
- контроль эффективности неoadъювантной терапии;
- уточнение взаимоотношений первичной опухоли и окружающих анатомических структур.

Сравнительно новым дополнительным методом визуализации при заболеваниях молочной железы является также *электроимпедансная маммография (EIM)* – неинвазивная технология создания томографического изображения. Электрическая маммография позволяет выявлять различные (опухолевые, воспалительные, дисгормональные) заболевания молочной железы, в том числе определены критерии ранней диагностики рака молочной железы. Так, бальная шкала для оценки объемных образований молочной железы при электроимпедансной маммографии дает возможность стандартизировать их описание, соотнести полученную при исследовании информацию с категориями шкалы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) и использовать алгоритм наблюдения за пациентами, разработанный специалистами американского радиологического колледжа (табл. 3) [10].

Таблица 3. Сопоставление шкалы оценки объемных образований молочной железы при электроимпедансной маммографии (в баллах) и категорий BI-RADS [10]

Сумма баллов	Категории BI-RADS	Характеристика новообразования
0 – 1	1	Изменения не определяются
2 – 3	2	Доброкачественные изменения
4	3	Вероятно доброкачественные изменения
5 – 7	4	Подозрительные на малигнизацию изменения
8 и больше	5	Высокое подозрение на малигнизацию

Окончательный дооперационный диагноз РМЖ можно поставить только после *цитологического исследования* выделений из соска или пунктата из опухоли, достоверность которого достигает 96 %. Забор материала для исследования производится с помощью *тонкоигльной аспирационной биопсии (ТИАБ)*.

Пункцию непальпируемых опухолей необходимо производить под контролем ультразвукового или рентгенологического методов исследования.

Пункционная биопсия под контролем УЗИ предпочтительна при наличии узловых образований в субмаммарной складке, подмышечной и

подключичной областях, а также непальпируемых узловых образований крупных размеров [14].

Морфологический материал (образцы ткани опухоли) можно получить используя также метод *cor-биопсии*. Данный метод дает возможность установить принадлежность к определенному гистологическому типу, определить биологический «портрет» опухоли или комплекс предикторов прогноза и лечебной тактики, что особенно важно, когда на первом этапе оперативное вмешательство не планируется, а лечение будет обеспечиваться мероприятиями консервативной химиолучевой, химио- или эндокринотерапии [6].

Тонкоигольная аспирационная биопсия и *cor-биопсия* не являются взаимоисключающими методами для диагностики заболеваний молочной железы. Так, ТИАБ используется для оценки и верификации доброкачественных опухолей с клинической симптоматикой, клинически и маммографически доброкачественных новообразований, диагностики очевидных карцином. *Cor-биопсию* лучше применять, например, при оценке микрокальцификатов, высоком подозрении на злокачественный процесс [13].

Небольшой размер опухоли или строение типа *скирра* затрудняют получение материала для цитологического исследования. Отсутствие возможности забора материала при проведении пункции является показанием к выполнению хирургического вмешательства в объеме секторальной резекции молочной железы (с опухолью) с обязательным срочным гистологическим исследованием.

Стандартный алгоритм обследования при новообразованиях молочной железы включает также методики, направленные на выявление отдаленных метастазов в зонах их наиболее характерной локализации. Обычно выполняются сцинтиграфия костей скелета, УЗИ брюшной полости и органов малого таза, рентгенологическое или компьютерное исследование легких.

В качестве дополнительного теста можно использовать определение СА-15-3 (антиген, ассоциированный с РМЖ) в сыворотке крови, однако в большей степени этот тест применяется для оценки эффективности терапии (динамически стабильные уровни), а также мониторинга и прогнозирования течения заболевания (увеличение уровня маркеров за 4 – 6 мес до метастатического поражения) [6].

**Дифференциальная диагностика.** Диагностика рака молочной железы наиболее сложна на ранних стадиях развития заболевания, так как чем меньше размеры пальпируемого в молочной железе узла, тем менее выражены характерные

для рака симптомы. РМЖ в этот период дифференцируют, прежде всего, с фиброаденомой и дисгормональными состояниями, проявляющимися мастопатией. Очень трудно, например, определить небольшой опухолевый узел на фоне дисгормонального б-ага пролиферации.

Среди редких болезней молочной железы, проявления которых имеют сходство с РМЖ, следует отметить галактоцеле – молочную кисту (образуется во время лактации и, иногда длительное время, сохраняется после нее) и липому молочной железы (характеризуется крупнодольчатым строением и мягкой консистенцией). Необходимо также учитывать возможность поражения молочной железы системными онкологическими заболеваниями – лимфогранулематоз, ретикулез, острый лейкоз. Значительные сложности представляет и дифференциальная диагностика отечно-инфильтративных форм рака и воспалительных заболеваний молочной железы – на возможность инфильтративной формы рака молочной железы указывает появление мастита с незначительно выраженными воспалительными явлениями, вне связи с лактацией и у пожилых женщин [12].

Исследование в опухоли гормонорецепторов целесообразно при дифференцированном подходе к гормонотерапии РМЖ. Материал для исследования получают путем трепанбиопсии (в дооперационный период) или из удаленной опухоли (после операции).

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, прогноз которого определяется генными различиями опухолевых популяций. «Генный паспорт» по характеристикам стероидных рецепторов, экспрессии HER2 и цитокератина позволяет всех больных с диагнозом РМЖ разделить на группы.

1. *Люминальные опухоли* образуются из эпителия выстилки протоков и в зависимости от экспрессируемых молекулярных маркеров подразделяются на 2 подтипа:

- люминальный А – ER и/или PR+HER2-, Ki67 низкий, экспрессия цитокина 8;
- люминальный В – HER2+ER и/или PR+, Ki67 любой, экспрессия цитокератина 18.

2. *Базалоидные опухоли* возникают из клеток миобазального слоя протоков, имеют следующие характеристики подтипов:

- нормоподобные – ER-PR-HER2+;
- трижды негативные – ER-PR-HER2-, положительные по цитокератинам 5, 16, 17.

**П р и м е ч а н и е.** PR от англ. progesterone receptor – рецепторы к прогестерону; HER2 – тирозиновая протеинкиназа семейства рецептора эпидермального фактора роста EGFR/ ErbB; Ki67 – маркер клеточной пролиферации.

Наиболее благоприятный прогноз наблюдается при люминальных А опухолях, а наибольшую агрессивность проявляет трижды негативный рак молочной железы [6].

Таким образом, до начала лечения при РМЖ должно быть проведено полное обследование больного, включающее сбор анамнеза и осмотр, клиническое и биохимическое исследование крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов и определением показателей функции печени), билатеральную маммографию с УЗИ молочных желез и регионарных зон (по показаниям – МРТ), рентгенографию органов грудной клетки (по показаниям – КТ/МРТ), УЗИ органов брюшной полости и малого таза (по показаниям – КТ/МРТ с контрастированием), радиоизотопное исследование скелета с рентгенографией зон накопления радиофармпрепарата, патоморфологическое исследование опухолевой ткани, определение ER и PR, HER2 и Ki67. Кроме того, необходима оценка функции яичников, а при отягощенном наследственном анамнезе и у лиц молодого возраста – генетическое обследование (мутации в генах BRCA1 и BRCA2).

Заключительный патоморфологический диагноз устанавливается в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаляемых тканей. При назначении предоперационной системной терапии полноценное клиническое стадирование должно быть проведено до начала лечения. Биопсия опухоли может не выполняться только если на первом этапе планируется оперативное лечение – в этом случае патоморфологическое исследование с описанием гистологического варианта, степени дифференцировки, состояния краев резекции, а также определением ER/PR, HER2, Ki67 следует проводить в удаленной опухолевой ткани. Изучение в опухоли уровня экспрессии ER/PR является обязательным, и предпочтение отдается иммуногистохимическому методу; результат должен включать данные о процентном содержании положительных по ER/PR клеток и интенсивности окрашивания, одновременно необходимо оценить уровни экспрессии HER2 и Ki67, которые также учитываются при планировании терапии. При спорном результате иммуногистохимического анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методами флуоресцентной или хромогенной *in situ*-гибридизации (FISH и/или CISH).

### **Общие принципы лечения рака молочной железы**

При РМЖ применяются хирургическое, комбинированное, комплексное, лучевое, медикаментозное лечение. Выбор лечебного воздей-

ствия проводится с учетом степени распространенности опухолевого процесса и темпа роста опухоли, клинической формы рака, выраженности инфильтративного компонента, рецепторного статуса и пролиферативной активности опухоли, возраста больной и общего состояния, состояния менструальной и овариальной функций, наличия сопутствующих заболеваний.

*Гормональную терапию* назначают в случаях высокой вероятности ответа на её применение, который определяется рецепторным статусом опухоли. Так, у больных с положительными рецепторами эстрогенов и прогестиннов эффективность гормонотерапии составляет 60 – 70 %, в то время как при рецепторотрицательном раке молочной железы – не превышает 5 – 10 % [4].

*Хирургические вмешательства* проводятся в различном объеме, обычно в практике используют несколько вариантов операций.

*Радикальная мастэктомия по Холстеду-Майеру*, предложенная в 1894 г., заключается в удалении единым блоком молочной железы, большой и малой грудных мышц и их фасций, подключичной, подмышечной и подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в пределах анатомических футляров. Показаниями к выполнению операции являются:

- интраоперационно выявленное прорастание фасции большой грудной мышцы или малой грудной мышцы;
- обширная местная распространенность процесса;
- локализация опухоли в переходной складке в сочетании с обширной сосудистой инвазией и/или инфильтрация опухолью окружающих тканей при интраоперационном выявлении, метастазы в регионарных лимфатических узлах.

*Радикальная модифицированная мастэктомия по Пейти-Диссону* позволяет сохранить большую грудную мышцу, что отличает её от операции Холстеда и делает менее травматичной. Данное вмешательство показывает такие же отдаленные результаты, как и операция Холстеда, но сопровождается меньшим числом осложнений со стороны раны, менее выраженными лимфореей и постмастэктомическими отеками, быстрым восстановлением функции конечности и лучшими возможностями для экзо- и эндопротезирования.

*Радикальная мастэктомия по Мадену* является еще более функционально щадящей, чем операция Пейти, так как, наряду с большой грудной мышцей, сохраняется и малая грудная мышца.

*Простая мастэктомия* предполагает удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы и онкологами не рассматривается как радикальная, поскольку регионарный

лимфоколлектор не удален. Такая мастэктомия выполняется у соматически ослабленных больных и при так называемых «осложненных» формах опухолевого поражения молочной железы (кровотечение или распад опухоли). Основная цель данной операции – санационная.

*Радикальная секторальная резекция молочной железы* – органосохраняющая операция, при которой объем удаляемых одним блоком тканей включает сектор молочной железы вместе с опухолью, подлежащую фасцию большой грудной мышцы, малую грудную мышцу или только ее фасцию, а также подключичную, подмышечную и подлопаточную клетчатку с лимфатическими узлами. Локализация опухоли в наружных отделах молочной железы позволяет выполнить операцию из одного разреза. Расположение злокачественного узла во внутренних отделах требует двух разрезов: на молочной железе и в подмышечной области. Критерии отбора для проведения данной операции:

- размер опухоли не более 3 см.;
- моноцентричный характер роста опухоли;
- медленный темп роста;
- отсутствие метастазов;
- желание больной сохранить молочную железу.

Существует, однако, и ряд клинических противопоказаний:

- мультицентричный характер роста (несколько узлов в различных квадрантах железы);
- рак Педжета;
- мужской пол пациента;
- инфильтративно-отечная форма заболевания;
- заведомо неудовлетворительный косметический результат (маленький объем молочной железы).

Сохранение при выполнении этой операции части молочной железы представляет определенный риск для развития локальных рецидивов заболевания, поэтому в лечебную программу включается адъювантная лучевая терапия. Сравнение частоты появления локальных рецидивов у больных с РМЖ I стадии после органосохраняющих операций показывает, что в группе, пациентам которой лучевая терапия не проводилась, рецидивы наблюдались в 2 раза чаще – 4,8 % по сравнению с группой больных, получавших лучевую терапию – 2,5 % [6].

*Лучевая терапия* – метод локорегионарного воздействия на опухолевый процесс, применяющийся как в пред-, так и послеоперационном периодах, наиболее частый вид дополнительного лечения после операции. Проводится на гамма-аппаратах и линейных ускорителях.

Лучевая терапия занимает в современной онкологии одно из ведущих мест, и более чем

вековой опыт применения данного метода лечения демонстрирует, что его роль в онкологической практике только возрастает. Около 70 % больных со злокачественными новообразованиями нуждаются в одном из вариантов лучевой терапии, что, учитывая высокие темпы развития современной радиационной онкологии, в обозримой перспективе увеличивает её значение. Основным направлением развития современной лучевой терапии стало совершенствование технологий и создание новых облучательных аппаратов. Радиационную онкологию в настоящее время невозможно представить без объемного планирования, модуляции интенсивности пучка излучения, систем иммобилизации пациента и технологий конформной лучевой терапии [2].

*Предоперационная лучевая терапия* является компонентом комбинированного лечения и позволяет снизить степень злокачественности первичной опухоли за счет гибели ее низкодифференцированных элементов, уменьшает интраоперационную диссеминацию опухолевых клеток, лишает девитализированные опухолевые клетки способности к имплантации в отдаленные органы и зоны облучения, предупреждая возникновение ранних рецидивов. Достаточной при этом способе лучевой терапии считается суммарная очаговая доза (СОД) 40 – 50 Гр, введенная за 4 – 5 нед. Хирургическое вмешательство следует предпринимать на 3-й неделе после окончания лучевой терапии – в более ранние сроки операции препятствуют лучевые реакции, а позже сохранившие жизнеспособность опухолевые клетки начинают репопулировать.

Последние годы предоперационную лучевую терапию обычно проводят укрупненными фракциями ежедневно – всего 5 фракций по 5 Гр (25 Гр), что по биологическому изоэффекту соответствует 40 Гр. Данный способ лучевой терапии требует проведения операции не позднее 72 ч после окончания во избежание развития лучевых реакций. Облучают следующие зоны:

- 1) подмышечная, под- и надключичная;
- 2) парастеральная;
- 3) грудная стенка, включая послеоперационный рубец (по показаниям) [7].

Лучевая терапия по радикальной программе (СОД 60 – 70 Гр) в качестве самостоятельного метода лечения или в комбинации с химиотерапией проводится при инфильтративно-отечной форме и III – IV стадиях рака молочной железы.

Лекарственное лечение делится на химио-, гормоно- и иммунотерапию.

*Химиотерапия* при РМЖ используется как компонент комплексного или комбинированного лечения до или после операции, а также как

самостоятельный метод лечения первично-распространенных форм рака, рецидивов и метастазов. Монохимиотерапия менее эффективна, чем полихимиотерапия – сочетание нескольких препаратов с различной фазоспецифичностью и механизмом действия.

**Гормонотерапия** предусматривает длительное введение гормональных препаратов, а её схема определяется состоянием менструально-овариальной функции и рецепторным статусом опухоли. Как отмечалось выше, исследование гормональных рецепторов (к эстрогенам и прогестерону) в опухоли уточняет показания к овариоэктомии и проведению гормонального лечения [4].

Более подробно останавливаться на каждом из методов лечения РМЖ в рамках данной статьи не представляется целесообразным, так как они детально изложены в современной специальной литературе.

#### Послеоперационные осложнения

Удаление большого объема мышечной и жировой тканей; пересечение многочисленных лимфатических сосудов создают основу для появления двух типичных осложнений мастэктомии – *обильная лимфорея* при недостаточном дренировании раны и *лимфатический отек (ЛО)* конечности [18].

Постмастэктомический лимфатический отек (вторичная лимфедема) – одно из наиболее частых осложнений комбинированного лечения рака молочной железы; отличается своеобразием этиопатогенеза, требует комплексного лечения и реабилитации, вследствие чего занимает среди вторичных лимфедем особое место. Постмастэктомический ЛО может появиться в ранние сроки после операции или через несколько лет. Клиническое течение такого ЛО обусловлено послеоперационной лимфореей, функциональной патологией мышц плечелопаточной области и верхних ребер, сдавлением сосудисто-нервного пучка в области верхней апертуры грудной клетки (thoracicoutlet syndrome), а также брахиоплексопатией [5]. При отсутствии правильной терапии лимфедема может приводить к тяжелым осложнениям и инвалидности вследствие нарушений функций верхней конечности [11].

Классификация постмастэктомических ЛО включает следующие рубрики [5]:

- сроки появления – ранние (до 6 мес) и поздние (после 6 мес);
- динамика – отек охватывает сначала плечо, затем предплечье и в последнюю очередь кисть (последовательность развития отека при болезнях вен и сердечной недостаточности обратная);
- характер и прогрессивность течения – проходящий (персистирующий), или стабильный, прогрессирующий или регрессирующий;

- локализация – плечо (A1-3), предплечье (B1-3), кисть (B1-3);
- плотность – плотные (белковые), мягкие.
- степень тяжести – превышение окружности здоровой руки до 2,0 см (0 – I ст.); от 2,1 до 4,0 см (II ст.); от 4,1 до 6,0 см (III ст.) и более 6 см (IV ст.).

В зависимости от клинико-морфологических особенностей выделяют 5 типов ЛО (Leis H.P. et al., 1966) [5]:

- 1 – острый, возникает сразу после операции и связан с недостаточностью лимфооттока из-за лимфодиссекции; положительно отвечает на лечебную элевацию и ручной лимфодренаж;
- 2 – подострый, появляется через 2 – 6 нед после операции из-за тромбоза или периваскулярного лимфангита; болезненный, проходящий; разрешается через 2 нед после лечебной элевации и противовоспалительного лечения;
- 3 – острый (рожистый), наблюдается при хронически отеочной руке; болезненный; лечится обычно элевацией и антибиотиками, лечебная компрессия противопоказана;
- 4 – поздний, развивается незаметно, безболезненно, в отсутствие эритемы из-за медленно нарастающей недостаточности регионарного лимфообращения;
- 5 – появляется внезапно, спустя много месяцев и даже десятков лет после мастэктомии, быстро нарастает вслед за позиционной травмой плечелопаточной области; требует комплексного лечения; прогноз благоприятный.

Данная классификация дает возможность кодирования развернутого диагноза для каждого клинического случая, что способствует контролю за динамикой отека и преемственности в лечении [5].

#### Медико-социальная экспертиза больных с РМЖ

**Прогноз при РМЖ** зависит от стадии процесса, гистологической формы опухоли, степени её дифференцировки, скорости роста, рецепторного статуса, возраста больной и др.

Пятилетняя выживаемость при I стадии болезни достигает 70 – 95 %, II стадии – 50 – 80 %, III стадии – 10 – 50 %, IV стадии – 0 – 10 %; при этом показатель десятилетней выживаемости при I стадии РМЖ составляет уже 60 – 80 %, II стадии – 40 – 60 %, III стадии – 10 – 30 %, IV стадии – 0 – 5 %. Наряду со стадией болезни, важным прогностическим признаком служит число лимфатических узлов с метастазами – десятилетняя выживаемость у больных без регионарных метастазов равна 75 %, а при их наличии – лишь 25 %; при поражении 3 узлов или меньше – 35 %, а поражении 4 узлов или больше – снижается до 15 % [7].

При осуществлении экспертно-реабилитационной диагностики больных раком молочной железы, прежде всего, необходимо определить клинический прогноз заболевания:

- **благоприятный** – возможность клинического излечения, стабилизации или улучшения состояния здоровья, уменьшение степени выраженности нарушений функций организма, приводящих к ограничениям жизнедеятельности;

- **неблагоприятный** – прогрессирование патологического процесса, невозможность стабилизации состояния здоровья и уменьшения степени выраженности нарушений функций организма, приводящих к ограничениям жизнедеятельности;

- **сомнительный** (неопределенный) – III стадия заболевания, низкая степень дифференцировки и инфильтративный тип роста опухоли.

Степень выраженности нарушений функций организма определяется, исходя из всех имеющихся клинических данных, с учетом социально-гигиенических характеристик (возраст, социальное и семейное положение, профессия и т.д.) и психологического статуса.

**Незначительно выраженные нарушения функций**

**Стадия TisN0M0 (0)** – радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц или радикальная секторальная резекция с последующей лучевой терапией при внутритротоковой неинфильтративной карциноме; без местных и общих осложнений – *незначительно выраженные нарушения функций организма соответствуют 20 %*.

**Стадия TisN0M0 (0)** – двухсторонняя мастэктомия с первичной маммопластикой при внутридольковой инфильтрирующей карциноме; без местных и общих осложнений – *незначительно выраженные нарушения функций организма соответствуют 30 %*.

**Стадия T1N0M0 (I)** – отказ больной от выполнения органосохраняющего вмешательства при центральной локализации опухоли; радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц, маммопластикой; радикальная секторальная резекция с последующей лучевой терапией; без местных и общих осложнений – *незначительно выраженные нарушения функций организма соответствуют 30 %*.

**Стадия T2N0M0 (IIA)** – возможность использования курса предоперационной лучевой терапии или не менее 4 курсов неоадьювантной

полихимиотерапии при опухоли размером не более 3 см; в остальных случаях тактика, как при T1N0M0; без местных и общих осложнений – *незначительно выраженные нарушения функций организма соответствуют 30 %*.

**Стадия T1N1M0 (IIA)** – радикальная мастэктомия с маммопластикой при центральной локализации опухоли; лимфодиссекция и лучевая терапия на парастермальную зону при медиальной локализации опухоли; радикальная резекция из двух разрезов с лимфодиссекцией и химиотерапия при внутренней локализации опухоли; без местных и общих осложнений – *незначительно выраженные нарушения функций организма соответствуют 30 %*.

**Умеренно выраженные нарушения функций**

**Стадия T2N1M0, T3N0M0 (IIB)** – предоперационная лучевая терапия и радикальная мастэктомия при опухоли не более 3 см; без местных и общих осложнений – *умеренно выраженные нарушения функций организма соответствуют 40 %*.

**Последствия радикального лечения** – лимфостаз II ст. – *умеренно выраженные нарушения функций организма соответствуют 50 %*.

**Последствия радикального лечения** – постмастэктомический синдром, умеренная контрактура плечевого сустава – *умеренно выраженные нарушения функций организма соответствуют 60 %*.

**Выраженные нарушения функций**

**Стадии IIIA и IIIB** – распространенный опухолевый процесс, центральная локализация рака; сомнительный прогноз у радикально пролеченных больных – *выраженные нарушения функций организма соответствуют 70 %*.

**Рецидив онкологического процесса** и предстоящее противоопухолевое лечение – *выраженные нарушения функций организма соответствуют 80 %*.

**Значительно выраженные нарушения функций**

**Генерализация опухолевого процесса** – *значительно выраженные нарушения функций организма соответствуют 90 %*.

**Стадия IV** – инкурабельный онкологический процесс, наличие отдаленных метастазов, выраженный болевой синдром, обусловленный распадом или прорастанием опухоли в соседние органы – *значительно выраженные нарушения функций организма соответствуют 100 %*.

### Литература

1. Александрова Л.М., Калинина А.М. Результаты выявления рака молочной железы при диспансеризации женского населения России. *Исследования и практика в медицине*. Москва: ООО «Квazar», Спецвыпуск,

### References

1. Aleksandrova L.M., Kalinina A.M. The results of the finding of the mammary gland cancer in prophylactic medical examination of women's population of Russia. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [The investigations

- Май, 2016: I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 19 – 21 мая 2016 года, Москва; С. 21-22.
2. Андреев В.Г., Бердов Б.А., Гулидов И.А. и др. Терапевтическая радиология. *Руководство для врачей*. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. Москва: ООО «Медицинская книга», 2010, 552 с.
  3. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. Москва: Медицина, 1985, 272 с.
  4. Бенеvский А.И., Брюзгин В.В., Чехонадский В.Н. и др. Пособие для практических занятий по онкологии с программированным контролем. *Пособие для студентов медицинских ВУЗов*. Москва: МЗ РФ; РГМУ, 2002, 247 с.
  5. Вавилов М.П. Клинические формы лимфедемы после мастэктомии. *Исследования и практика в медицине*. Москва: ООО «Квазар», Спецвыпуск, Май, 2016: I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 19 – 21 мая 2016 года, Москва; С. 52.
  6. Высоцкая И.В., Поляков Б.И., Петровский А.В. и др. Эндокриночувствительные опухоли репродуктивной системы. Москва: СИМК, 2014, 128 с.
  7. Давыдов М.И., Вельшер Л.З., Поляков Б.И. и др. Онкология: модульный практикум. *Учебное пособие*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 320 с.
  8. Давыдов М.И., Высоцкая И.В., Поляков Б.И. и др. Доброкачественные заболевания молочных желез. *Пособие для врачей*. Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003, 31 с.
  9. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей. *Успехи молекулярной онкологии*. Москва: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2016, Т. 3, № 2, С. 8-17.
  10. Карпов А.Ю., Шиферсон Г.С. Диагностические критерии для дифференцировки объемных образований при проведении электроимпедансной маммографии. *Исследования и практика в медицине*. Москва: ООО «Квазар», Спецвыпуск. Май, 2016: I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления
- and practice in medicine]. Moscow: ООО «Квазар» Publ., specialissue, May, 2016: I National Congress "Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyavleniya k effektivnomu lecheniyu" [Oncology of reproductive organs: from prophylaxis and early reveal to efficient treatment], May 19-21, 2016, Moscow; pp. 21-22. (In Russ.).
2. Andreev V.G., Berdov B.A., Gulidov I.A. et all. Terapevticheskaya radiologiya. *Rukovodstvo dly avrachev*. [Therapeutic radiology. Manual for doctors]. Edited by A.F. Tsyba, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: ООО «Meditinskaya kniga» Publ., 2010, 552 p.
  3. Bazhenova A.P., Ostrovtssev L.D., Khakhanashvili G.N. Rak molochnoy zhelezy [Cancer of a mammary gland]. Moscow: Meditsina Publ., 1985, 272 p.
  4. Benevskiy A.I., Bryuzgin V.V., Chekhonadskiy V.N. et all. Posobie dlya prakticheskikh zanyatiy po onkologii s programmirovannym kontrolem. *Posobie dlya studentov meditsinskikh VUZov*. [Text-book for practical trainings on oncology with a programmed control. Text-book for students of medical higher-education institutions]. Moscow: MH RF; RSMU Publ., 2002, 247 p.
  5. Vavilov M.P. Clinical forms of lymphatic edema after mastectomy. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. [The investigations and practice in medicine]. Moscow: ООО «Kvazar» Publ., specialissue, May, 2016: I National Congress "Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyavleniya k effektivnomu lecheniyu" [Oncology of reproductive organs: from prophylaxis and early reveal to efficient treatment], May 19-21, 2016, Moscow; p. 52. (In Russ.).
  6. Vysotskaya I.V., Polyakov B.I., Petrovskiy A.V. et all. Endokrinochuvstvitel'nye opukholi reproduktivnoy sistemy [Endocrinosensitive tumors of a reproductive system]. Moscow: SIMK Publ., 2014, 128 p.
  7. Davydov M.I., Vel'sher L.Z., Polyakov B.I. et all. Onkologiya: modul'nyy praktikum. *Uchebnoe posobie*. [Oncology: modular practicum. Educationaltext-book]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009, 320 p.
  8. Davydov M.I., Vysotskaya I.V., Polyakov B.I. et all. Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnykh zhelez. *Posobiedlyavrachev*. [Benign diseases of mammary glands. Text-book for doctors]. Moscow: Moscow Medical Academy named after IM Sechenov Publ., 2003, 31 p.
  9. Zaridze D.G., Mukeriya A.F., Shan'gina O.V. The interaction of environmental factors and genetic polymorphism in etiology of malignant tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* [Achievements of molecular oncology]. Moscow: FSBI "The Russian oncological scientific center named after N.N. Blokhin" of Minzdrav of Russia, 2016, vol. 3, no. 2, p. 8-17.
  10. Karpov A.Yu., Shiferson G.S. Diagnostic criteria for differentiation of large -dimension neoplasms in carrying out electro-impedance mammography. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [The investigations and practice in medicine]. Moscow: ООО «Kvazar» Publ., specialissue, May, 2016: I National Congress "Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyavleniya k ef-



к эффективному лечению», 19 – 21 мая 2016 года, Москва; С. 86 – 87.

11. Макарова В.С. Рак молочной железы и лимфедема. *Исследования и практика в медицине*. Москва: ООО «Квазар», Спецвыпуск, Май, 2016: I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 19 – 21 мая 2016 года, Москва; С. 107.

12. Петерсон Б.Е. Онкология. Москва: Медицина, 1980, 448 с.

13. Савостикова М.В. Цитологическое исследование образований молочной железы как стандарт первичной морфологической диагностики. *Исследования и практика в медицине*. Москва: ООО «Квазар», Спецвыпуск, Май, 2016: I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 19 – 21 мая 2016 года, Москва; С. 140.

14. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы (биология, местное и системное лечение). Москва: СИМК, 2014, 352 с.

15. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM Классификация злокачественных опухолей. Москва: Логосфера, 2011, С. 25-27.

16. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016, 236 с.

17. Сухов В.Ю., Поспелов В.А. Методики радионуклидной диагностики: методические рекомендации. *Лучевая диагностика и терапия*. Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 28 с.

18. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология. *Учебная литература для студентов медицинских институтов*. Тюмень: Скорпион, 1994, 400 с.

19. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванова Л.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний молочных желез. *Учебное пособие*. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2014, 160 с.

20. Saporaso N.E. Genetic modifiers of cancer risk. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Eds. by D. Schottenfeld. *J. Fraumeni*. Oxford University Press, 2006, p. 577-602.

*fektivnomu lecheniyu*” [Oncology of reproductive organs: from prophylaxis and early reveal to efficient treatment], May 19-21, 2016, Moscow; pp. 86-87. (In Russ.).

11. Makarova V.S. Cancer of a mammary gland and lymphatic edema. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [The investigations and practice in medicine]. Moscow: ООО «Kvazar» Publ., specialissue, May, 2016: I National Congress “Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu” [Oncology of reproductive organs: from prophylaxis and early reveal to efficient treatment], May 19-21, 2016, Moscow; p. 107. (In Russ.).

12. Peterson B.E. Onkologiya [Oncology]. Moscow: Meditsina Publ., 1980, 448 p.

13. Savostikova M.V. Cytologic investigation of mammary gland neoplasms as a standard of a primary morphologic diagnostics. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [The investigations and practice in medicine]. Moscow: ООО «Kvazar» Publ., specialissue, May, 2016: I National Congress “Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i irannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu” [Oncology of reproductive organs: from prophylaxis and early reveal to efficient treatment], May 19-21, 2016, Moscow; pp. 140. (In Russ.).

14. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Rak molochnoy zhelezy (biologiya, mestnoe I sistemnoe lechenie) [Cancer of a mammary gland (biology, local and systemic treatment)]. Moscow: SIMK Publ., 2014, 352 p.

15. Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM Klassifikatsiya zlokachestvennykh opukholey [TNM Classification of malignant tumors]. Moscow: Logosfera Publ., 2011, p. 25-27.

16. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015godu [The state of oncological aid to population of Russia in 2015 year]. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MSROI named after P.A. Gertsena branch FSBI “NMRRC” of Minzdrav of Russia Publ., 2016, 236 p.

17. Sukhov V.Yu., Pospelov V.A. Methodics of radionucleid diagnostics: methodical recommendations. *Luchevaya diagnostika i terapiya* [Radiation diagnostics and therapy]. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center Publ., 28 p.

18. Trapeznikov N.N., Shayn A.A. Onkologiya. *Uchebnaya literatura dlya studentov meditsinskikh institutov*. [Oncology. Educational literature for students of medical institutes]. Tyumen’: Skorpion Publ, 1994, 400 p.

19. Trufanov G.E., Ryazanov V.V., Ivanova L.I. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy molochnykh zhelez. *Uchebnoe posobie*. [Ultrasound diagnostics of mammary gland diseases. Educational text-book]. St. Petersburg: Elbi-SPb Publ., 2014, 160 p.

20. Saporaso N.E. Genetic modifiers of cancer risk. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Eds. by D. Schottenfeld. *J. Fraumeni*. Oxford University Press, 2006, p. 577-602.