

Методические материалы для СТУДЕНТОВ
по ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
по дисциплине:

Онкология, лучевая терапия.

основная профессиональная образовательная программа высшего
образования

- программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.01 Лечебное дело

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
Университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

**КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ ИНСТИТУТА КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
им. Н.В. СКЛИФОВСКОГО**

Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г., Мачаладзе З.О.

Внегонадные герминогенные опухоли средостения

Учебное пособие

Москва 2021

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Внегонадные герминогенные опухоли средостения

Герминогенные опухоли (ГО) — группа злокачественных заболеваний, объединенных общим происхождением, гетерогенная по гистологическому строению и месту возникновения. Свыше 90% ГО локализуются в яичке, яичниках, однако у 6–10% больных обнаруживают ГО внегонадного происхождения [21, 37, 49]. Наиболее часто они развиваются в медиастинальных и забрюшинных областях, поэтому диагноз ставится лишь после исключения метастаза в эти зоны злокачественных опухолей гонадной локализации. Первичные внегонадные герминогенные опухоли (ВГО) могут также локализоваться в гипофизе, перикарде, легком, печени [30, 83]. По данным Tredakiel Jean, герминогенные опухоли средостения составляют 2–6% новообразований средостения [86].

Первой гипотезой происхождения экстрагонадных герминогенных опухолей медиастинальной и других локализаций было предположение о метастатической природе данной группы новообразований, исходящих из нераспознанной опухоли яичка. Подтверждением этому служили казуистические случаи обнаружения тестикулярных опухолей маленьких размеров или фиброзных рубцов, расцениваемых как регрессировавшая первичная опухоль в яичке умерших больных с клиническим диагнозом внегонадной герминогенной опухоли при аутопсии [33, 34, 66]. Однако в дальнейшем в нескольких сериях вскрытий пациентов, погибших от прогрессирования нетестикулярных герминогенных опухолей, были выполнены серийные срезы яичек. В абсолютном большинстве случаев патологических изменений гонад выявлено не было [24, 32, 43]. Кроме того, в большой серии аутопсий умерших от герминогенных новообразований яичка было продемонстрировано, что изолированные метастазы в переднее средостение встречаются менее чем в 1% наблюдений [13, 43].

По мнению Chaganti R.S. et al. (1994), все герминальноклеточные опухоли имеют гонадное происхождение со случайной миграцией клеток

предшественников во внегонадные участки тела, где и развиваются как первичные опухоли [25].

В настоящее время общепринятой является точка зрения, что ВГО возникают в результате злокачественной трансформации герминогенных клеток, потерянных во время эмбриогенеза, являются пороком эмбрионального развития и содержат тканевые элементы и органоподобные структуры, которые в норме ни в средостении, ни забрюшинно не встречаются. Среди больных первичными ВГО средостение поражается у половины пациентов, но от общего числа истинных герминогенных опухолей яичка и яичников первичная их локализация в средостении редка — 1–5% [19, 53].

Все герминогенные опухоли как тестикулярного, так и внегонадного происхождения, принято разделять на семиномы и несеминомы, что обусловлено различиями в течении, прогнозе и тактике лечения заболевания [9, 11, 70]. К несеминомам герминогенным опухолям относится группа разнородных гистологических подтипов опухолей — от таких низкодифференцированных и агрессивных форм как хориокарцинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса), полиэмбриома — до тератомы в различных вариантах ее дифференцировки — от незрелой до зрелой формы, являющейся доброкачественной, на которую приходится около 20% всех медиастинальных новообразований [65]. Зачастую выявляют сочетание нескольких вариантов ГО в первичной опухоли [10]. Опухоли, содержащие семинозный и несеминозный компоненты, а также семиномы с высоким уровнем АФП рассматриваются с позиций применяемой схемы лечения как несеминозные герминогенные опухоли.

Гистологическая классификация ВОЗ (1999) [7], единая для гонадных и внегонадных герминогенных (развивающихся из семенного эпителия) опухолей:

I. Предрак — интратубулярная герминогенная неоплазия (ИНГ);

II. Опухоли одного гистологического строения (чистые формы)

Семинома

- вариант — семинома с клетками синцитиотрофобласта;
сперматоцитарная семинома
- вариант — сперматоцитная семинома с саркоматозным компонентом

Несеминозные герминогенные опухоли:

- 1) эмбриональный рак;
- 2) опухоль желточного мешка;
- 3) полиэмбриома;
- 4) хориокарцинома;
- 5) тератома
 - а) зрелая,
 - б) дермоидная киста,
 - в) незрелая,
 - г) с злокачественной трансформацией.

III. Опухоли более чем одного гистологического типа.

Среди первичных новообразований средостения 2-е место по частоте после опухолей вилочковой железы занимают тератомы, составляющие 16–23% [84].

ВГО средостения чаще выявляются у мужчин, а соотношение мужчин и женщин составляет 1,2:1 [84]. Они описаны во всех возрастных группах, однако пик заболеваемости приходится на 20–35 лет [6, 70, 75]. Частота выявления тератом у мужчин и женщин приблизительно одинакова [40, 42, 47, 85].

Герминогенные опухоли представлены пятью основными типами клеток: семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка, хориокарцинома и тератома, в различных вариантах ее дифференцировки — от незрелой до зрелой формы, являющейся доброкачественной. Около половины герминогенных опухолей содержит более одного типа клеток.

Сперматоцитарная семинома является редкой опухолью, которая не метастазирует и никогда не сочетается с другими видами новообразований. Как правило, она является «чистой» опухолью, однако изредка встречается опухоль с саркоматоидной дифференцировкой и делает ее высоко агрессивной, резистентной к химиотерапии. Чистая семинома встречается в 15–39% наблюдений, две трети опухолей содержат несеминозные элементы (табл. 1) [12, 38, 66]. По сводным данным, представленным J.T. Hartmann (2002), чистая семинома является наиболее распространенным гистологическим вариантом и составляет около 1/3 всех описанных случаев [50]. Напротив, частота внегонадных семином в серии из 635 наблюдений Bokemeyer C. (2003) составила 16%, несемином — 83% [20].

Таблица 1

Гистологическое строение внегонадных злокачественных
опухолей средостения

Автор	Чистая семинома	Несемин ома*	Семинома с несеминозными элементами
Сох [17]	6 (25%)	14 (58%)	4 (17%)
Есопомо у [62]	11 (39%)	13 (46%)	4 (15%)
Luna [102]	3 (15%)	14 (70%)	3 (15%)
Всего	54 (34%)	88 (56%)	16 (10%)

* эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, опухоль эндодермального синуса (желточный мешок), смешанные опухоли.

Хориокарцинома в 8–10% является компонентом смешанных несеминозных опухолей. Опухоль очень агрессивна и часто диагностируется уже после метастазирования, в крови пациентов повышается уровень ХГ. В доступной литературе сведений об эктопически развивающейся в

средостении хориоэпителиоме у лиц мужского пола крайне мало. Анализ сообщения о хориоэпителиоме средостения у мужчины свидетельствует о том, что прижизненная диагностика опухоли связана со значительными сложностями [1]. Болгова Л.С. (2002) приводит казуистическое наблюдение хориоэпителиомы средостения у мальчика 14 лет, отличающееся сложностью клинико-рентгенологической и морфологической интерпретации на всех этапах диагностики [2].

По распространенности эмбриональный рак занимает второе место среди «чистых» герминогенных опухолей. Опухоль часто сочетается с гинекомастией, а также с повышением уровней сывороточных АФП и ХГ.

Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса) в чистом виде обнаруживается редко.

Полиэмбриома выявляется только в смешанных герминогенных опухолях. Опухоль диагностируется в основном в сочетании с эмбриональным раком и опухолью желточного мешка, нередко — с тератомой [9].

Зрелая тератома является весьма распространенным компонентом смешанных герминогенных опухолей. Она представляет собой совокупность компонентов эктодермального, эндодермального и мезодермального происхождения. Опухоль может иметь вид солидного узла или мультикистозных структур со слизистым содержимым, имеет выраженную капсулу, может содержать участки кожи, хряща, костной, нервной и мышечной ткани, волосы и др. [12]. Эти опухоли медленно растут, могут достигать гигантских размеров и 50–60% пациентов не имеют клинических симптомов на момент выявления заболевания, [68, 8].

В основном опухоли локализуются в переднем (95%) и редко заднем (5%) средостении [62, 87]. Компьютерная томография является оптимальным методом диагностики тератомы средостения [68]. Chittane H. et al. (1991) рекомендуют проводить тщательную дифференциальную диагностику с тимомой, кистами и лимфомами средостения [28]. Несмотря на

доброкачественную природу зрелой тератомы, известны случаи ее метастазирования [7, 35]. По данным Marx P. et al (1989), доброкачественные тератомы средостения составляют 8–18% всех опухолей средостения и быстрый рост не является признаком озлокачествления, а объясняется возможным внутрикистозным кровотечением или секрецией жидкости [67]. Хирургическое лечение является методом выбора для доброкачественных тератом средостения. Срединная стернотомия является наиболее подходящим хирургическим доступом, хотя успешное удаление опухоли возможно и через торакотомный разрез [68, 81]. Удаление опухоли может быть затруднено при больших размерах и вовлечении других структур: перикарда, легких, крупных сосудов, вилочковой железы, грудной стенки, диафрагмы. 10–15% пациентов необходимы комбинированные операции. После удаления новообразования рецидив опухоли является редкостью [8].

Незрелая тератома является компонентом многих несеминозных герминогенных опухолей, редко встречается в чистом виде. Незрелые компоненты опухоли не являются признаками плохого прогноза. Агрессивное течение незрелой тератомы больше зависит от возраста больного, чем от гистологического типа опухоли. Незрелая тератома представляет собой узел без или с кистозной трансформацией. Поверхность опухоли бугристая, часто обнаруживаются зоны кровоизлияния и некроза. Незрелая тератома состоит из тканей с незаконченной дифференцировкой. Нередко встречаются веретенноклеточные мезенхимальные компоненты и элементы эмбриональных тканей.

Тератома со злокачественной трансформацией, то есть в сочетании с плоскоклеточным раком, аденокарциномой или саркомой встречается в средостении редко.

Дермоидная киста гистологически представлена кистой, выстланной кератинизированным плоским эпителием, кроме того, могут встречаться зоны изъязвления, фиброза и гранулемы «инородного тела». Зоны **ИНГ** никогда не обнаруживаются при дермоидной кисте. При дифференциальной

диагностике необходимо помнить о кистозной тератоме и плевро-перикардиальной кисте (составляет 6–19% объемных образований средостения) [27].

Опухоли более чем одного гистологического типа (смешанные сложного строения) по частоте являются вторыми после семиномы. Наиболее распространены такие сочетания: тератома и эмбриональный рак (25%), семинома и эмбриональный рак (15%). Помимо тщательного установления компонентов таких смешанных опухолей, необходимым является установление их процентного соотношения между собой, так как от этого зависит не только прогноз заболевания, но и выбор схемы лечения. Иммуногистохимическое изучение ВГО опухолей более чем одного гистологического типа дает возможность получить информацию о компонентах опухоли и провести дифференциальную диагностику.

Клинические проявления

ВГО средостения к моменту выявления, как правило, имеют выраженную клиническую картину. Зачастую они имеют большие размеры, сдавливая органы средостения с развитием медиастинального компрессионного синдрома в различных вариантах с соответствующей клинической симптоматикой. По данным Takeda S. (2003), медиастинальная семинома вызывает появление клинических проявлений в 61,5%, несеминома — в 90,5% наблюдений [72, 83, 84].

Внегонадная семинома средостения отличается медленным ростом, относительно низким метастатическим потенциалом и может достигать 20–30 см в диаметре, не вызывая появления клинической симптоматики [49]. Sachs M. et al. удалили семиному переднего средостения (размерами 16х13 см) с резекцией грудной стенки, перикарда и легкого [77].

Наиболее распространенной жалобой является чувство сдавления, боли за грудиной. Также возможно появление одышки, кашля, дисфагии, охриплости. У 10% больных развивается синдром сдавления верхней полостью

вены. В сериях наблюдений до 1975 г. большинство пациентов на момент установления диагноза имели локальный опухолевый процесс, ограниченный передним средостением [38]. В современных исследованиях отсутствие диссеминации отмечено только в 30–40% случаев, что, вероятно, связано с широким внедрением компьютерной томографии в клиническую практику. Чаще всего выявляются внутригрудные метастазы. Наиболее распространенной экстраторакальной локализацией метастазов семиномы являются кости, гораздо реже поражаются забрюшинные лимфоузлы [17].

При внегонадных несеминозных опухолях лишь у немногих больных на момент установления диагноза отсутствуют клинические проявления заболевания. Местные симптомы обусловлены сдавлением или прорастанием окружающих тканей и органов средостения. Признаки метастазов при несеминоме появляются чаще, чем при семиноме, так как 85–90% пациентов имеют, по меньшей мере, один метастатический очаг к моменту выявления заболевания. Чаще всего поражаются легкие, плевра, надключичные и забрюшинные лимфоузлы, печень. С меньшей частотой диагностируются метастазы в костях, головном мозге и почках [37, 48, 49]. При значительном повышении уровня β -ХГ развивается гинекомастия [23, 80]. Опухоли с элементами хориокарциномы имеют выраженную склонность к кровотечениям из опухоли и ее метастазов. Патогномоничным симптомом у данной группы пациентов является кровохарканье. Возможно развитие геморрагических инсультов при наличии внутричерепных отсевов герминогенных опухолей с элементами хориокарциномы. Синдром малых признаков (похудание, слабость, лихорадка) встречается при внегонадных несеминомах чаще, чем при семинозных опухолях средостения [49].

Тератомы средостения чаще имеют бессимптомное течение и выявляются случайно, при рентгенографии органов грудной клетки [49, 84]. При появлении клинических проявлений заболевания больные наиболее часто предъявляют жалобы на одышку, боль за грудиной. Редко встречающимся патогномоничным признаком разрыва кисты с выходом ее

содержимого в просвет трахеобронхиального дерева, является продуктивный кашель с выделением волос или жира [14, 31, 64]. Другим поздним проявлением заболевания является синдром сдавления верхней полой вены [48, 49]. В литературе описано 10 случаев тампонады сердца вследствие перфорации перикарда от растущей тератомы средостения [63].

Диагностика

Больным с ВГО помимо физикального обследования, необходимо выполнение рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, яичек (яичников). Сканирование костей и компьютерную томографию головного мозга следует производить по показаниям, при наличии соответствующей симптоматики. Обязательным является морфологическое подтверждение диагноза. Тонкоигольная биопсия с последующим цитологическим и иммуногистохимическим исследованием полученного материала позволяет подтвердить диагноз внутригрудной герминогенной опухоли в 71% случаев [3, 5, 26, 46, 61].

При рентгенографии органов грудной клетки доброкачественная тератома, как правило, представляет собой тень в переднем средостении, протрузирующую в область одного из легочных полей, имеющую четкие ровные контуры. По данным Moeller Kathleen et al. (1997), из 66 больных с зрелой тератомой четкие контуры имелись у 59 (89%), дольчатый контур — у 34 (52%), четкое ограничение опухоли от легочной ткани отмечено у 58 (88%) больных, у 33 (50%) опухоль имела дольчатое строение, у 54 (82%) она располагалась односторонне, у 12 (18%) была срединной, у 5 (8%) имелись спайки с легочной тканью [68]. Средние размеры тератом на момент выявления, по данным J.D. Hainsworth (2002), составляют 10х8,5х5,4 см [48]. В некоторых случаях рентгенография выявляет тень зубов в проекции опухоли, что является патогномоничным рентгенологическим симптомом тератомы. В зоне стенки кисты в 25% случаев определяется кальцификация или костные фрагменты [82]. С целью выявления медиастинальной тератомы

Т.Т. Wu (2002) предлагает выполнять ультразвуковое исследование средостения. Автор описывает 3 основных варианта ультразвуковой картины данной группы новообразований: опухолевые массы неоднородной эхогенности, гомогенная гиперэхогенная солидная опухоль и округлое новообразование с кистозными компонентами [90].

Рентгенологически внегонадная семинома представляет собой большую некальцифицированную опухоль переднего средостения, сдавливающую и оттесняющую трахею и бронхи. При компьютерной томографии выявляют медиастинальное новообразование значительных размеров, гомогенной плотности, распространяющееся по жировым прослойкам вокруг магистральных сосудов. Специфические радиологические признаки, позволяющие достоверно отличить семиному от других медиастинальных опухолей, отсутствуют [48].

Рентгенологические признаки несеминозных герминогенных опухолей средостения сходны с таковыми при семиномах. При компьютерной томографии выявляют негетерогенную тень с множественными очагами кровоизлияний и некроза [48].

Нередки случаи, в которых клинико-рентгенологическая картина крайне подозрительна в отношении несеминозной герминогенной опухоли средостения, однако уровень опухолевых маркеров в сыворотке крови соответствует норме, а гистологическое исследование не выявляет герминогенных элементов. Подобным пациентам необходимо тщательное повторное морфологическое изучение гистологического препарата. Признаками “unrecognized germ cell tumor syndrome” (синдрома нераспознанной герминогенной опухоли) являются возраст менее 50 лет, первичные опухоли с локализацией в средостении и/или исходящие из лимфоузлов, элевация уровня АФП и/или β -ХГ и клинические признаки быстрого роста новообразования [45, 49].

На сегодняшний день практическое значение при герминогенных опухолях имеют три основных маркера: альфа-фетопротеин (АФП), бета-

субъединица хорионического гонадотропина (ХГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) [36, 79].

В зависимости от концентрации сывороточных маркеров герминогенные опухоли можно разделить на две группы. В группу новообразований (20%), не продуцирующих АФП и ХГ, относят семиномы, зрелые тератомы и эмбриональные карциномы чистого типа [82]. Среди клеток эмбрионального рака могут попадаться гигантские клетки синцитиотрофобласта, которые вырабатывают незначительное количество ХГ, концентрация которого не превышает 75 мМЕ/мл. К группе маркер-продуцирующих относится около 80% герминогенных опухолей: опухоли желточного мешка, вырабатывающие АФП, хориокарциномы, секретирующие ХГ, смешанные опухоли, производящие АФП и/или ХГ [4]. У 15% пациентов с опухолью яичка и в 10% случаев при новообразованиях средостения, расцененных как семинома, отмечается увеличение концентрации ХГ. Как правило, это является следствием наличия в опухоли несеминозных элементов или, гораздо реже, присутствия гигантских клеток синцитиотрофобласта. Увеличение концентрации β -ХГ более 100 нг/мл встречается редко и свидетельствует о наличии несеминозного компонента в опухоли [6].

Уровень опухолевых маркеров определяют у всех больных герминогенными опухолями в течение лечения и наблюдения через определенные промежутки времени, в зависимости от степени распространенности заболевания.

Несеминозные герминогенные опухоли, как правило, состоят из нескольких видов клеток, синтезирующих разные виды маркеров. В процессе лечения один или несколько маркер-продуцирующих клонов может элиминироваться. Следствием этого является изменение соотношений производимых опухолью маркеров на фоне проводимой терапии. Поэтому в процессе наблюдения за пациентами следует определять концентрацию как АФП, так и ХГ в сыворотке крови [4].

Повышение концентрации АФП и ХГ может свидетельствовать о прогрессировании заболевания за 1–6 месяцев до клинического появления рецидива и служить основанием для начала лечения. Диагностическая чувствительность повышения АФП и ХГ при рецидивах герминогенных опухолей составляет 86% при специфичности 100% [4].

Рецидивная опухоль способна приобретать новые биологические свойства, например, перестать продуцировать маркеры. Отсутствие повышенной концентрации опухолевых маркеров в сыворотке крови может быть обусловлено небольшими размерами новообразования или наличием зрелой тератомы [4]. В свою очередь повышение уровня АФП и ХГ может быть обусловлено лизисом опухолевых клеток в ответ на эффективную химиотерапию. Увеличение концентрации АФП, не связанное с прогрессированием заболевания, также может быть связано с печеночной недостаточностью [4].

Прогностическое значение концентрации опухолевых маркеров в сыворотке крови у больных герминогенными опухолями продемонстрировано в многочисленных работах.

Исследование Международной группы по изучению герминогенных опухолей (IGCCCG), в которое вошло более 5000 больных, позволило разработать групповые прогностические критерии [54].

Классификация герминогенных опухолей (IGCCCG, 1995):

Несеминозные герминогенные опухоли

1. Хороший (благоприятный) прогноз при наличии всех признаков:

- уровень АФП в сыворотке крови составляет <1000 нг/мл;
уровень ХГ в сыворотке крови составляет <5000 мМЕ/мл;
уровень ЛДГ в сыворотке крови составляет $>1,5$ х ВГН*;
- отсутствие внегонадной опухоли средостения;
- отсутствие метастазов в печени, костях, головном мозге;

2. Промежуточный прогноз при наличии всех признаков:

- уровень АФП в сыворотке крови составляет от 1000 до 10000 нг/мл;
уровень ХГ в сыворотке крови составляет от 5000 до 50000 мМЕ/мл;
уровень ЛДГ 1,5-10хВГН*

- отсутствие внегонадной опухоли средостения;
- отсутствие метастазов в печени, костях, головном мозгу;

3. Плохой (неблагоприятный) прогноз при наличии хотя бы одного признака:

- уровень АФП в сыворотке крови составляет >10000 нг/мл;
уровень ХГ в сыворотке крови составляет >50000 мМЕ/мл;
уровень ЛДГ в сыворотке крови составляет > 10хВГН*;
- наличие внегонадной опухоли средостения;
- наличие метастазов в печени, костях, головном мозгу.

Семиномы

1. Хороший прогноз: отсутствие метастазов в печени, костях, головном мозге;
2. Умеренный прогноз: наличие метастазов в печени, костях, головном мозге.

*ВГН — верхняя граница нормы.

Лечение

Тератома средостения

Единственным методом лечения доброкачественных (зрелых) тератом средостения является хирургический. Нередко удаление доброкачественной тератомы представляет значительные технические трудности, обусловленные большими размерами новообразования и его интимной связью с тканями и органами средостения. Оптимальным операционным доступом является стернотомия, хотя возможно применение торакотомии. С целью радикального удаления опухоли у 10–15% пациентов требуется выполнение резекции соседних органов (лобэктомия, резекция перикарда, диафрагмального нерва и пр.). Зачастую опухоли приходится удалять

фрагментарно или вскрыв капсулу, интракапсулярно, с последующим «добиранием» капсулы, особенно при больших новообразованиях. Периоперационная смертность низкая. Прогноз после радикального удаления благоприятный — все больные выздоравливают. Рецидивы опухоли редки даже после паллиативных циторедуктивных операций [14, 47, 64, 84].

Внегонадная семинома средостения

В настоящее время еще не выработано единого алгоритма лечения больных внегонадной семиномой средостения. Существуют данные об эффективности химиотерапии и облучения, однако сравнения этих методов на репрезентативных группах больных не проводилось. Хирургическое лечение также возможно при медиастинальной семиноме, но показания к ее удалению окончательно не определены. Ряд авторов подчеркивают необходимость комплексного подхода к лечению больных локально распространенной семиномой средостения [74]. Ohta Shinichirou et al. (1991) описали 2 наблюдения первичной семиномы в виде массивной опухоли в передних отделах средостения, прорастающей крупные сосуды. После повторных курсов химиотерапии (цисплатина, этопозид) и адъювантной лучевой терапии существенного уменьшения опухоли не отмечено. У одного больного произведено радикальное удаление опухоли с пластикой и протезированием крупных сосудов. При гистологическом исследовании отмечен фиброз ткани опухоли и множественные очаги некроза. В другом случае после удаления опухоли морфологически выявлены немногочисленные злокачественные элементы в лимфатических щелях и капиллярах [72]. По мнению Kofodziejski Leszek et al. (1998), в большинстве герминальноклеточных опухолей средостения присутствует негерминальный компонент, что следует учитывать при планировании вида лечения. В случаях саркомоподобного или ракового компонента, обосновано хирургическое лечение [60].

В ряде случаев полное удаление локализованной семиномы средостения приводит к излечению [18]. Однако даже при отсутствии диссеминации местная распространенность процесса не позволяет полностью

удалить опухоль в 50% случаев. Кроме того, описаны случаи развития местных рецидивов медиастинальных семином после радикальных операций [42]. Таким образом, хирургическое лечение нельзя рассматривать как метод выбора при чистой семиноме средостения.

Медиастинальные семиномы так же, как и семинозные опухоли яичка уникально чувствительны к облучению. В большинстве наблюдений лучевая терапия позволяет достигнуть полной регрессии. Описаны случаи излечения пациентов с диссеминированной семиномой средостения после облучения всех определяемых опухолевых очагов [22, 39, 49, 57].

По данным Bush S.E. (1981), использование суммарной очаговой дозы 20 Гр приводит к излечению так же, как и СОД 47 Гр, однако применение больших доз приводит к достоверному уменьшению частоты местного рецидивирования. На основании полученных результатов авторы рекомендуют проведение облучения медиастинальных полей с включением надключичных зон до СОД 45–50 Гр в течение 6 недель.

Другие авторы полагают возможным использование несколько меньших доз, 35–40 Гр. Длительная безрецидивная выживаемость больных после лучевой терапии достигает 60–65%, а прогрессирование заболевания связано, в основном, с появлением отдаленных метастазов, а не с развитием местного рецидива [22, 37, 39, 49].

Некоторые исследователи рекомендуют выполнять циторедуктивное хирургическое вмешательство перед проведением лучевой терапии [16]. Большинство же, считают выполнение циторедуктивных операций больным с неудаляемыми опухолями не показанным, так как это не улучшает результатов лечения, не приводит к уменьшению частоты местных рецидивов и пролонгирует промежуток времени до начала эффективной терапии [49]. По данным Takeda S. (2003), чаще полные ответы на лечение и 5-летняя выживаемость 83,3% получены после радикальной операции с послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией [84].

При внегонадных семиномах средостения режимы химиотерапии,

основанные на цисплатине, позволяют добиться полной ремиссии у 75–100% больных, в том числе при неэффективности предшествующего облучения [29, 34, 47, 55, 88, 89]. Отмечена более высокая безрецидивная выживаемость пациентов, после химиотерапии с включением цисплатина или карбоплатина (87%), по сравнению с получавшими только лучевую терапию (62%) [20, 42].

Отдаленные результаты химиолучевой терапии при семиноме средостения также уступают только химиотерапии: 5-летняя выживаемость в группах составляет 60% и 89% соответственно [42]. Таким образом, в настоящее время химиотерапия, основанная на цисплатине, является наиболее эффективным методом лечения больных медиастинальной семиномой [29, 55, 89].

После химиотерапии в 20% случаев выявляются резидуальные опухоли. В настоящее время тактика лечения этих пациентов окончательно не определена. В 85–90% случаев остаточные образования представлены соединительной тканью, их радикальное удаление представляет собой большие технические сложности в связи с выраженным склерозом тканей средостения, сопряжено со значительной частотой операционных осложнений и высокой летальностью. Поэтому эти пациенты должны наблюдаться [49, 73, 88].

Общая 5-летняя выживаемость больных внутригрудной семиномой в наблюдениях С. Vokemeier (2002) составила 88%, а независимыми факторами неблагоприятного прогноза явились внелегочные висцеральные метастазы и повышение β -ХГ в сыворотке крови [20]. В исследовании J.T. Hartmann (2002) с неблагоприятным прогнозом были ассоциированы поражение печени, метастазы двух и более локализаций [50].

Внегонадная несеминома средостения

В отличие от медиастинальных семином, использование местных методов воздействия при опухолях с несеминомными элементами неэффективно, что связано с ранней диссеминацией процесса, устойчивостью к лучевому лечению [32, 38]. По меткому выражению G.R.

Nichols (1997), “heroic efforts at surgical debulking should not be considered as a portion of primary treatment” (не следует предпринимать героических попыток хирургического удаления опухоли в качестве первого этапа лечения). При внегонадных злокачественных несеминомах средостения на первом этапе проводится химиотерапия, основанная на цисплатине (не менее 4 курсов, чаще схема ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин)) [70]. По сводным данным литературы, полный эффект при этом достигается у 20–79%, а продолжительный безрецидивный период у 13–61% больных. После достижения полной ремиссии на этапе индукции в 20% наблюдений развиваются рецидивы заболевания. Прогрессирование отмечается, как правило, в течение первых 2 лет после окончания лечения [15, 40, 41, 44, 49, 53, 58, 71, 76, 84].

В настоящее время считается, что всем больным с резидуальной опухолью в средостении и нормализацией уровня опухолевых маркеров после индукционной химиотерапии показано хирургическое лечение [56, 59]. При гистологическом исследовании резидуальных опухолей в 75% случаев выявляются некротические изменения или зрелая тератома. Последняя более вероятна у больных, имевших до лечения элементы тератокарциномы в опухоли [49].

Зрелая тератома склонна к местно-инвазивному росту. Помимо этого, в этой доброкачественной опухоли возможно появление злокачественных элементов, таких как рабдомиосаркома. Поэтому удаление зрелой тератомы играет лечебную роль, так же, как и хирургическое вмешательство при остаточной жизнеспособной опухоли в средостении [60]. Операция не имеет лечебного значения при фиброзно-некротических изменениях. У некоторых больных резидуальное образование продолжает уменьшаться в размерах в течение нескольких месяцев после завершения химиотерапии. В ряде случаев положительная динамика рентгенологической картины позволяет отложить хирургическое вмешательство на 2–3 месяца и, при полной редукции образования, отказаться от операции. Опухоли, которые не уменьшаются в

размерах, должны быть удалены. Выявление жизнеспособной опухоли является показанием к проведению послеоперационной химиотерапии, что увеличивает безрецидивную выживаемость [49, 52]. Принятой лечебной тактикой при сохранении положительных опухолевых маркеров после индукционного лечения считается вторая линия химиотерапии. Наибольшая эффективность лечения отмечена при использовании комбинации винбластин, ифосфамид и цисплатина (VeIP). Частота достижения полного эффекта спасительной химиотерапии низка и составляет 5–9% [51, 78]. Выживаемость в группе колеблется от 20% до 56%, излечиваются более 10% больных [70]. Описано несколько случаев проведения высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга с хорошими отдаленными результатами [69].

Несмотря на определенные успехи комбинированного лечения больных внегонадными несеминовыми герминогенными опухолями средостения, 50% пациентов умирают от прогрессирования заболевания [70]. В наблюдениях Bokemeyer С. (2002) 5-летняя выживаемость данной группы пациентов составила 45% [20]. В исследовании Andac А. (2003) безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость была равна 63,4% и 71,3% соответственно [15].

При внегонадных злокачественных несеминовых опухолях средостения факторами неблагоприятного прогноза являются: наличие висцеральных метастазов, первичная локализация опухоли в средостении, повышение β -ХГ до начала лечения. Hartmann J.T. (2002) выделил прогностические группы хорошего (несеминомы при отсутствии факторов риска), умеренного и плохого (все остальные несеминомы) прогноза. Пятилетняя выживаемость больных с хорошим прогнозом составила 69%, с умеренным — 55% и с плохим — 17% [50].

Таким образом, герминогенные опухоли средостения представляют собой разнородную группу новообразований с различным клиническим течением и прогнозом. Несмотря на значительное число исследований,

посвященных данной проблеме, ряд вопросов, касающихся диагностического алгоритма, показаний и противопоказаний к проведению различных видов лечения остаются нерешенными. Отсутствуют данные относительно выживаемости больных первичными внегонадными герминогенными опухолями средостения, полученные на репрезентативной выборке. Не определены окончательно факторы прогноза для этой категории пациентов. Поэтому, основываясь на анализе собственного клинического опыта и данных литературы, мы поставили задачу сформулировать основные принципы диагностических подходов и лечебной тактики при ВГО средостения.

Характеристика материала

Мы проанализировали 114 (22,7%) историй болезни пациентов с внегонадными герминогенными опухолями средостения: мужчин — 97 (85,1%), женщин — 17 (14,9%) в возрасте от 14 до 72 лет, средний возраст — 26,1 года.

Для клинициста наиболее важным является разделение всех герминогенных опухолей как тестикулярного, так и внегонадного происхождения на семиномы и несеминомы, что существенно влияет на выбор тактики лечения. Распределение больных внегонадными герминогенными опухолями (ВГО) средостения представлены на таблице 1

Морфологическая характеристика, ВГО средостения Таблица 1

Гистологическая характеристика	Число больных	
	абс.	%
1. Семинома	20	17,5
2. Несеминома :	74	64,9
а) опухоль желточного мешка+другие элементы	11	9,6
б) несеминома, кроме опухоли желточного мешка	7	6,2
в) эмбриональный рак	4	3,5
г) хориокарцинома	3	2,6
д) без уточнений	14	12,3
е) незрелая тератома	35	30,7

4. Зрелая тератома	13	11,4
5. Дермоидная киста	7	6,2
ВСЕГО	114	100

Отмечено достоверное преобладание злокачественных несеминозных опухолей (34,2%) по сравнению с семинозой (17,5%) и зрелой тератомой (11,40%) ($p < 0,05$).

Типичной локализацией ВГО оказалось переднее средостение, преимущественно верхний и средний отделы — у 98 больных (86%), а заднее средостение — у 4 (3,5%) и весь гемиторакс — у 12 (10,5%) пациентов. Для зрелых тератом была характерна односторонняя локализация, чаще справа, лишь у 2% пациентов обнаружено двустороннее распространение опухоли.

Клинические симптомы при ВГО зависят от локализации, размеров образования, злокачественности, инфильтрации окружающих структур и метастазирования, наличия паранеопластических синдромов. На момент установления диагноза отсутствуют клинические проявления заболевания. Наиболее часто больные жаловались на кашель (67,3%), одышку (43,9%), боль в грудной клетке (33,6%), кровохарканье (3,7%), также отмечены симптомы, связанные со сдавлением опухолью соседних структур, такие как осиплость (14,0%), дисфагия (10,3%) и синдром сдавления верхней полой вены (7,5%).

Диагноз первичных ВГО средостения ставится лишь после исключения медиастинальных метастазов гонадной опухоли. Основными методами диагностики ВГО были: традиционная двухпроекционная рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Всем больным проводилось физикальное обследование, УЗИ половых органов, брюшной полости, забрюшинного пространства, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сканирование костей и всем обязательно определяли концентрацию опухолевых маркеров в сыворотке крови — АФП, β -ХГ, ЛДГ.

По данным рентгенографии грудной клетки при ВГО средостения

опухоли характеризовались экспансивным ростом. При зрелых тератомах у 45% пациентов выявлено медленное прогрессирование, а у остальных — стабильность рентгенологической картины. При незрелых тератомах увеличение размеров опухоли в течение 1–2 месяцев выявлено у 47% больных, в течение 3–5 месяцев — у 32%. Форма новообразования было обычно округлая, реже полуовальная, контуры выпуклые, ровные, четкие, реже неровные. При злокачественных тератомах форма опухоли чаще неправильная, контуры неровные, полициклические, при прорастании в легкое наружные контуры теряли четкость.

Целесообразность выполнения КТ, МРТ грудной клетки при ВГО средостения обусловлена необходимостью дифференциальной диагностики и определения распространения опухолевого процесса на соседние структуры, с целью объективной оценки возможности выполнения хирургического вмешательства. При зрелых тератомах на КТ определялись гетерогенные массы с жировыми включениями и кальцификатами, а также жидкостные кисты. При незрелых тератомах — визуализировалась опухоль, содержащая разнообразные узловые, полу солидные гетерогенные структуры низкой плотности, иногда с кистозными включениями. Кроме того, КТ-исследование с контрастированием позволяло детализировать состояние легочной ткани и магистральных сосудов и оценивать динамику патологического процесса во время лечения.

Данные об информативности проведенных методов исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Информативность лучевых методов диагностики ВГО

Метод исследования	Характеристика метода		
	чувствительность %	специфичность %	точность %
Рентгенологический	81,3	70,2	57,3
КТ	92,4	88,6	79,5
МРТ	100,0	83,5	87,8

С целью верификации диагноза ВГО средостения 24 (21,1%) больным выполнена хирургическая (торакоскопия) а 46 (40,3%) — пункционная биопсия. Морфологическая верификация диагноза имела у всех 114 пациентов: цитологическая — у 17 (14,9%), гистологическая — у 97 (85,1%).

Использование маркеров в диагностике помогает уточнить клинический диагноз перед лечением. Повышение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови больных ВГО средостения выявлено в 47,7% наблюдений.

После проведенного комплексного обследования при зрелых тератомах правильно установлены локализация и доброкачественный характер процесса у 97%, гистогенез — у 57%. При злокачественных опухолях правильную локализацию установили у 93%, характер опухоли — у 92%, а гистогенез — у 82% больных.

Опухоли в основном локализовались в переднем средостении, прорастание плевры и диафрагмы выявлено в 9,3%.

Диссеминация внегонадной семиномы средостения выявлялась реже, чем у пациентов со злокачественными несеминомными опухолями (15,0% и 40,5%, $p > 0,05$), при этом в 66,7% наблюдений диагностировались множественные метастазы в шейных и надключичных лимфоузлах, печени.

У 44,6% больных внегонадной злокачественной несеминомой средостения опухолевое поражение сочеталось с метастазированием в легкие. В 63,6% случаев отмечено вовлечение только одного легкого. У 45,5% больных диагностированы множественные очаги. Сочетание первичного поражения средостения с метастазами на плевре диагностировано у 6,8% больных. Внегонадные злокачественные несеминомные опухоли средостения являлись причиной появления плеврального выпота в 31,1% наблюдений, в основном, с одной стороны (91,3%).

Экстраторакальные метастазы внегонадных злокачественных несеминомных опухолей средостения выявлены в 40,5% наблюдений.

Достоверных различий частоты лимфогенного и гематогенного метастазирования не выявлено. Наиболее распространенной локализацией метастазов являлись надключичные лимфоузлы (30,0%), печень (30,0%) и кости (20,0%). Кроме того, в ряде случаев диагностировали поражение мягких тканей (13,3%), забрюшинных (13,3%) и шейных лимфоузлов (12,9%), подмышечных лимфоузлов (6,7%), почек (3,3%) и бронхов (3,3%).

Внегонадная семинома средостения (ВСС)

Внегонадная семинома средостения выявлена у 20 (17,5%) мужчин. Средний возраст составил 26,6 (от 15 до 43) лет. У большинства пациентов (90%) при поступлении в клинику были жалобы на одышку (55%), кашель (20%), боль в грудной клетке (15%), осиплость и кровохарканье (5%). Повышения уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови не выявлено.

В основном опухоль локализовалась в переднем средостении. Средние размеры составили 8,7 х 12,1см, однако экстраторакальные метастазы (надключичные лимфоузлы, печень, почка) выявлены в 3 (15,0%) наблюдениях.

На первом этапе лечения больных удаление опухоли применялось в 5 (25,0%), химиотерапия — в 10 (50%), химиолучевая терапия — в 5 (25%) из 20 наблюдений. Все хирургические вмешательства выполнены торакотомным доступом, радикально. Адъювантное лечение не проводилось ни одному из 5 первично оперированных больных.

Индукционная химиотерапия применялась у 10 (50%) из 20 больных, при этом использовали следующие схемы: VAB-6 (винбластин, дактиномицин, блеомицин, циклофосфан, цисплатина), ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатина), ЕР (этопозид, цисплатина). Количество курсов колебалось от 1 до 7 (в среднем, 4 курса). Химиолучевая терапия на этапе индукции применялась в 5 (25%) случаях. Использовались схемы химиотерапии, ЕР. Количество курсов колебалось от 1 до 6 (в среднем, 4 курса). Облучение проводили на область внутригрудной опухоли и

лимфоузлов средостения до средней СОД=41,2 Гр (от 16 до 60 Гр), РОД=2 Гр. Полный эффект индукционного лечения достигнут у 9 (60,0%), неполный — у 4 (26,7%), прогрессирование — у 2 (13,3%) из 15 пациентов.

Двое (25,4%) больных с неполным эффектом консервативного лечения подвергнуты радикальному удалению резидуальной опухоли торакотомным доступом. В обоих случаях при гистологическом исследовании остаточных новообразований выявлены жизнеспособные герминогенные клетки и пациентам проведено 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР.

Полная ремиссия после окончания лечения отмечена у 16 (80%), неполная — у 2 (10%), прогрессирование — у 2 (10%) из 20 пациентов.

Проведен анализ влияния степени распространенности опухолевого процесса на эффективность лечения. При внегонадной семиноме средостения отмечено увеличение частоты полных регрессий у больных с размером опухоли, не превышающим 5 см, по сравнению с новообразованиями больших размеров — 87,5% и 75,0% соответственно ($p>0,05$). Эффективность лечения пациентов, имевших метастазы, ниже, чем больных с локализованным опухолевым процессом. **Полный ответ достигнут в 0% и 94,1% наблюдений соответственно ($p < 0,05$).**

Нами не выявлено достоверного влияния хирургического вмешательства на эффективность лечения. Частота полных ремиссий в группе оперированных пациентов составила 100% (7 из 7 случаев), в группе больных, получавших только консервативную терапию — 69,2% (9 из 13 случаев) соответственно ($p>0,05$).

В группе пациентов с первичной медиастинальной семиномой средостения, получавших только консервативное лечение, достоверных различий эффективности химиотерапии и химиолучевой терапии не выявлено. Однако частота достижения полных регрессий при химиолучевой терапии была (недостоверно) выше и составила 80% (4 из 5), по сравнению пациентами, которым проводилась химиотерапия — 62,5% (5 из 8 наблюдений) ($p>0,05$).

Рецидив семиномы в переднем средостении зарегистрирован у одного

больного (6,3%) с неполным эффектом индукционной химиотерапии (VAB-6) и последующим хирургическим удалением резидуальной опухоли через 12 месяцев после окончания лечения.

Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов составила 89,5; 80,3 и 74,0% соответственно, медиана выживаемости не достигнута. Соответствующая безрецидивная выживаемость — 78,9; 72,7 и 66,5%, медиана безрецидивной выживаемости не достигнута (табл. 3).

Таблица 3

Выживаемость больных ВСС

	Выживаемость (%)			
	1 год	3 года	5 лет	10 лет
Общая	89,5 ± 7,0	80,3 ± 9,5	74,0 ± 10,5	48,9 ± 13,9
Безрецидивная	78,9 ± 9,4	72,7 ± 10,5	66,5 ± 11,3	46,1 ± 13,4

Вследствие малого числа наблюдений не выявлено факторов, достоверно влияющих на выживаемость. Хирургическое удаление опухоли не оказывало влияния на продолжительность жизни. Пятилетняя выживаемость пациентов, получавших химиотерапию, составила 56,2%, что недостоверно больше, чем в группе больных, которым проводилось химиолучевое лечение (49,6%) ($p > 0,05$).

Проведен анализ влияния ряда факторов на выживаемость больных. Отмечено (достоверное) преимущество выживаемости пациентов, не имевших отдаленных метастазов, по сравнению с больными с диссеминированной опухолью. Пять лет пережили 75,8% и 7% больных соответственно ($p < 0,05$).

Внегонадная злокачественная несеминозная герминогенная опухоль средостения (ВЗНСГО)

Внегонадная злокачественная несеминозная герминогенная опухоль средостения диагностирована у 74 пациентов. Средний возраст больных составил 25,1 (от 15 до 45) лет. Мужчин было 66 (89,2%), а женщин — 8

(9,8%), соотношение 8:1.

Из клинических проявлений у 71 (95,9%) больного отмечены: кашель (87,8%), одышка (56,8%), боль в грудной клетке (41,9%), осиплость (18,9%), дисфагия (13,5%) и синдром сдавления верхней полой вены (10,8%). Кроме того отмечены симптомы, связанные с наличием метастазов (17,6%).

Повышение уровня опухолевых *маркеров* в сыворотке крови отмечено в 51 (68,9%) из 74 наблюдений. При этом увеличение концентрации АФП имело место в 36 (48,6%), β -ХГ — в 32 (43,2%), ЛДГ — в 12 (16,2%) наблюдениях.

У всех 74 (100%) пациентов ВЗНСГО выявлено поражение переднего средостения. Средние размеры опухоли составили 9,9 x 11,5 (от 3 до 22) см.

Опухолевое (метастатическое) поражение легочной паренхимы выявлено у 33 (44,6%) из 74 пациентов. Единичные очаги в легком диагностированы у 4 (12,1%), множественные — у 15 (45,5%), конгломерат — у 14 (42,4%).

У 9 (12,2%) из 74 больных выявлено поражение лимфоузлов корня легкого. Опухолевое поражение плевры диагностировано у 5 (6,8%) из 74 больных; у 4 — медиастинальной, у 1 — костальной. Средний диаметр поражений составил 2,4 (от 1 до 3) см. Плевральный выпот выявлен у 24 (32,4%) из 74 пациентов.

Экстраторакальные метастазы при внегонадных злокачественных несеминозных герминогенных опухолях средостения определялись у 30 (40,5%) больных, из них в надключичных лимфатических узлах — у 9 (30,0%), в шейных — у 3 (10,0%), в подмышечных — в 2 (6,7%), забрюшинных — в 4 (13,3%) случаях.

Комбинированный метод лечения является основным при внегонадных злокачественных несеминозах герминогенных опухолях средостения.

На первом этапе лечения больных удаление опухоли применялось в 22 (29,7%), химиотерапия — в 35 (47,3%), лучевая терапия — в 3 (4,1%), химиолучевая терапия — в 14 (18,9%) из 74 наблюдений.

Радикальное хирургическое вмешательство выполнено в 5 (22,7%), а паллиативное — в 17 (77,3%) из 22 наблюдений. Из 18 оперированных больных удаление опухоли сочеталось с атипичной резекцией легкого у 8 (36,4%), с лобэктомией — у 3 (13,6%), с резекцией передней стенки перикарда — у 5 (22,7%), медиастинальной плевры — у 1 (4,6%), диафрагмы — у 1 (4,6%) пациента.

У 19 (86,4%) из 22 первично оперированных больных использован торакотомный доступ, у 3 (13,6%) — продольная стернотомия.

После операции дополнительное лечение проводили в 81,8% (18 из 22) случаев. Два курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР проведено 1 (20,0%) из 5 радикально оперированных пациентов. Десять (58,8%) из 17 больных, подвергнутых нерадикальному вмешательству, получали послеоперационную химиотерапию, 2 (11,8%) — облучение, 5 (29,4%) — химиолучевое лечение. В целом использовались схемы химиотерапии, основанные на препаратах платины: VAB-6, ВЕР, ЕР. Количество курсов колебалось от 2 до 8 (в среднем, 4 курса).

Индукционную терапию на первом этапе лечения проводили 52 (70,3%) больным, из них: химиотерапию — 35 (67,3%), лучевую терапию — 3 (5,8%), химиолучевую терапию — 14 (26,9%).

Выполнение на I этапе индукционной химиотерапии позволило, прежде всего, оценить, по данным о регрессии опухоли и ее патоморфозе, эффективность лекарственного лечения. Кроме того, проведение химиотерапии в течение 3–4 месяцев перед операцией предоставило возможность всестороннего обследования для выявления отдаленных метастазов, клинически не проявлявшихся при выборе метода лечения. После индукционной химиотерапии, оценки достигнутого эффекта, уточнялись возможность радикальной операции на II этапе лечения. При проведении химиотерапии использовали следующие схемы: VAB-6, ВЕР, ЕР, РЕI (ифосфамид, цисплатина, этопозид), VeIP (цисплатина, винбластин, ифосфамид). Количество курсов колебалось от 1 до 9 (в среднем, 6 курсов).

Большинство больных получали химиотерапию более чем в одном режиме.

Дистанционную лучевую терапию проводили на область ложа удаленной или резидуальной опухоли и внутригрудных лимфоузлов до средней суммарной очаговой дозы — СОД=62,3 Гр (от 30 до 75 Гр) в средней разовой очаговой дозе — РОД=1,7 Гр (от 2 до 3 Гр). На первом этапе лечения она проводилась 3 пациентам на область внутригрудной опухоли и лимфатических узлов средостения до СОД= 68, 80 и 90 Гр; РОД= 2 Гр.

При химиолучевой терапии на этапе индукции использовались схемы химиотерапии ВЕР, ЕР, VeIP. Количество курсов колебалось от 1 до 11 (в среднем — 4 курса). Облучение проводили на область внутригрудной опухоли и лимфатических узлов средостения до средней СОД=56,3 Гр (от 20 до 90 Гр); РОД=2 Гр.

На фоне только индукционного лечения прогрессирование заболевания отмечено в 23,1% (12 из 52) случаев. В 76,9% (40 из 52) наблюдений достигнут неполный эффект индукции. При этом, повышенный уровень опухолевых маркеров сохранился в 25,0% (13 из 52) наблюдениях: у 10 (19,2%) концентрация опухолевых маркеров снизилась, не достигнув нормальных значений, у 3 (5,8%) — повысилась относительно исходного уровня.

Больным с неполным эффектом консервативного лечения (14) выполнены операции по удалению резидуальных опухолей. У 42,9% (6 из 14) пациентов использован торакотомный доступ, у 35,7% (5 из 14) — стернотомия, у 14,3% (2 из 14) — медиастинотомия, у 7,1% (1 из 14) — торакостернотомия. Полное удаление внутригрудной опухоли потребовало выполнения резекции легкого в 6 (42,9%), лобэктомии — в 1 (7,1%), резекции передней стенки перикарда — в 7 (50,0%), резекции медиастинальной плевры — в 1 (7,1%), резекции костальной плевры — в 1 (7,1%), резекции диафрагмы — в 1 (7,1%) случае. Всем больным выполнены комбинированные операции, из них радикальное — в 85,7% (12 из 14), а паллиативное — в 14,3% (2 из 14) случаев.

При гистологическом исследовании удаленных препаратов полный некроз опухоли выявлен у 4 (28,6%), зрелая тератома — у 2 (14,3%), жизнеспособные клетки несеминомы — у 8 (57,1%) больных.

У 7 из 8 пациентов, у которых морфологически были выявлены жизнеспособные клетки герминогенной опухоли в резидуальной опухоли, проводили от 1 до 4 курсов химиотерапии, основанной на препаратах платины. Один больной получал химиолучевую терапию.

При оценке эффективности лечения больных (74) с ВЗНСГО полная ремиссия после окончания лечения зарегистрирована у 17 (23%), неполная — у 35.

Отмечено, что поражение плевры и внелегочные метастазы достоверно снижают эффективность лечения — от 24,6% до 0% и 31,8% до 10,0% соответственно ($p < 0,05$).

Исходный уровень опухолевых маркеров АФП, ХГ и ЛДГ на эффективность лечения не влиял. Частота полных ответов среди пациентов, у которых концентрация опухолевых маркеров была повышена, составила 27,5%, в группе больных, имевших нормальный уровень данных маркеров — 13,0% ($p > 0,05$).

При анализе материала выявлено, что эффективность хирургического лечения (36) достоверно выше, чем в группе, получавших только консервативную терапию (38). Частота полных ремиссий составила 41,7% (15 из 36) и 5,3% (2 из 38) соответственно ($p = 0,0002$).

Частота полных регрессий в группе пациентов, которым удаление внегонадной злокачественной несеминомы средостения производили после индукции, составила 64,3% (9 из 14), у больных, оперированных на первом этапе комбинированного лечения — 16,7% (3 из 18) ($p = 0,06$).

В группе пациентов (32) с ВЗНСГО, подвергнутых *комбинированному лечению*, (включая операции — 32) отмечено преобладание частоты полных регрессий у больных, получавших в качестве индукционной и/или адъювантной терапии химиотерапию, по сравнению с пациентами, которым

было назначено лучевое или химиолучевое лечение — 45,5% (10 из 22); 33,3% (1 из 3) и 14,2% (1 из 7) соответственно ($p > 0,05$).

В группе больных, получавших только консервативное лечение, достоверных различий частоты достижения полных регрессии после проведения химиотерапии, облучения и химиолучевой терапии не выявлено. Частота достижения полных регрессии в подгруппах составила 4,2% (1 из 24); 0% (0 из 2) и 8,3% (1 из 12) соответственно ($p > 0,05$).

Радикальное удаление внегонадной злокачественной несеминозной опухоли средостения ассоциировано с достоверным повышением частоты полных регрессий с 26,3% до 58,8% ($p < 0,05$). Неполные ремиссии в группе радикально оперированных пациентов обусловлены наличием экстраторакальных опухолевых очагов.

Четырнадцать больным с неполным эффектом после консервативного лечения выполнено удаление резидуальной опухоли: из них у 12 (85,7%) радикально, а у 2 (14,3%) — паллиативно. В удаленной опухоли некроз выявлен у 4 (28,6%) больных, зрелая тератома — у 2 (14,3%), жизнеспособные клетки несеминомы — у 8 (57,1%). Семьи из 8 пациентов (в том числе, 2 нерадикально оперированным), у которых морфологически были выявлены жизнеспособные клетки герминогенной опухоли в остаточной опухоли, проводили от 1 до 4 курсов химиотерапии, включающей препараты платины. Один больной получал химиолучевую терапию. Частота полных регрессий составила 64,3% (9 из 14), а у больных, оперированных на первом этапе комбинированного лечения — 16,7% (3 из 18) ($p = 0,06$).

Анализируя данные исследования, считаем, что всем больным с остаточной опухолью более 3 см в наибольшем измерении показана биопсия с целью решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Учитывая частоту сохранения жизнеспособных герминогенных клеток в резидуальных опухолевых массах (57%), хирургическое вмешательство показано всем больным с рентгенологически определяемыми опухолями, сохранившимися после индукционной терапии.

Таким образом, из 75 больных ВЗНСГО полная ремиссия после окончания лечения зарегистрирована у 17 (23%), неполная — у 35 (47,3%), прогрессирование — у 22 (29,7%). Следует отметить, что в этой группе больных не выявлено зависимости лечебного эффекта от исходных размеров опухоли. Поражение плевры и внелегочные метастазы достоверно снижают эффективность лечения — от 24,6% до 0% и 31,8% до 10,0% соответственно ($p < 0,05$). Не выявлено влияния исходного уровня АФП, ХГ и ЛДГ на эффективность лечения.

Рецидивы внегонадной злокачественной несеминомой герминагенной опухоли средостения

Рецидив заболевания выявлен у 29,4% (5 из 17) больных, достигших полной ремиссии, в среднем, через 11,4 (от 2,7 до 30,8) месяца после окончания лечения. У 80% (4 из 5) выявлен местный рецидив, в среднем, через 10,9 (от 2,7 до 30,8) месяца; метастазы в регионарных лимфоузлах у 20% (1 из 5) через 13,7 месяца после окончания лечения.

Отдаленные метастазы в ребрах в сочетании с местным рецидивом диагностированы у 1 больного через 2,7 месяца после завершения лечения. Значимых различий сроков возникновения местного рецидива, регионарных и отдаленных метастазов не выявлено.

Частота и вид рецидивов в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса приведены в таблице 5.2.21. Прогрессирование среди пациентов, имевших медиастинальные опухоли 5,1–10 см в наибольшем измерении, отмечено только в 12,5%, а более 10 см — в 37,5% наблюдений ($p > 0,05$). Наличие поражения легких, лимфоузлов корня легкого, плевры и внелегочных метастазов на частоту и тип рецидивирования не влияли. Отмечено (недостоверное) увеличение частоты местных рецидивов при появлении плеврального выпота с 12,5% до 33,3% ($p > 0,05$). Не отмечено зависимости частоты рецидивов от уровня опухолевых маркеров до лечения.

Все рецидивы заболевания зарегистрированы в группе радикально оперированных пациентов. У больного, получавшего индукционную

химиотерапию перед удалением опухоли, при гистологическом исследовании удаленной опухоли выявлено выраженный лечебный патоморфоз. При этом среди больных, подвергнутых только хирургическому вмешательству, прогрессирование отмечено в 100% случаях (3 из 3), по сравнению пациентов, получавших комбинированное лечение — 8,3% (1 из 12) ($p>0,05$). При выполнении удаления опухоли первым этапом рецидивы возникали чаще, чем при проведении индукционной терапии 50,0% (3 из 6) и 9,1% (1 из 11 больных) соответственно ($p>0,05$).

Выживаемость больных ВЗНСГО

Достоверной разницы в показателях выживаемости в зависимости от размеров опухоли; наличия или отсутствия поражения легких; двухстороннего или одностороннего поражения легких; наличия конгломерата или отдельных опухолевых очагов в легочной паренхиме; локализации очагов в легких; наличия или отсутствия метастазов в лимфоузлах корня легкого; лимфогенного или гематогенного метастазирования; исходного уровня опухолевых маркеров, а также степени его повышения не получено. Поражение плевры ассоциировано с тенденцией к снижению отдаленной выживаемости с 18,8% до 0% ($p=0,06$) (рис.1).

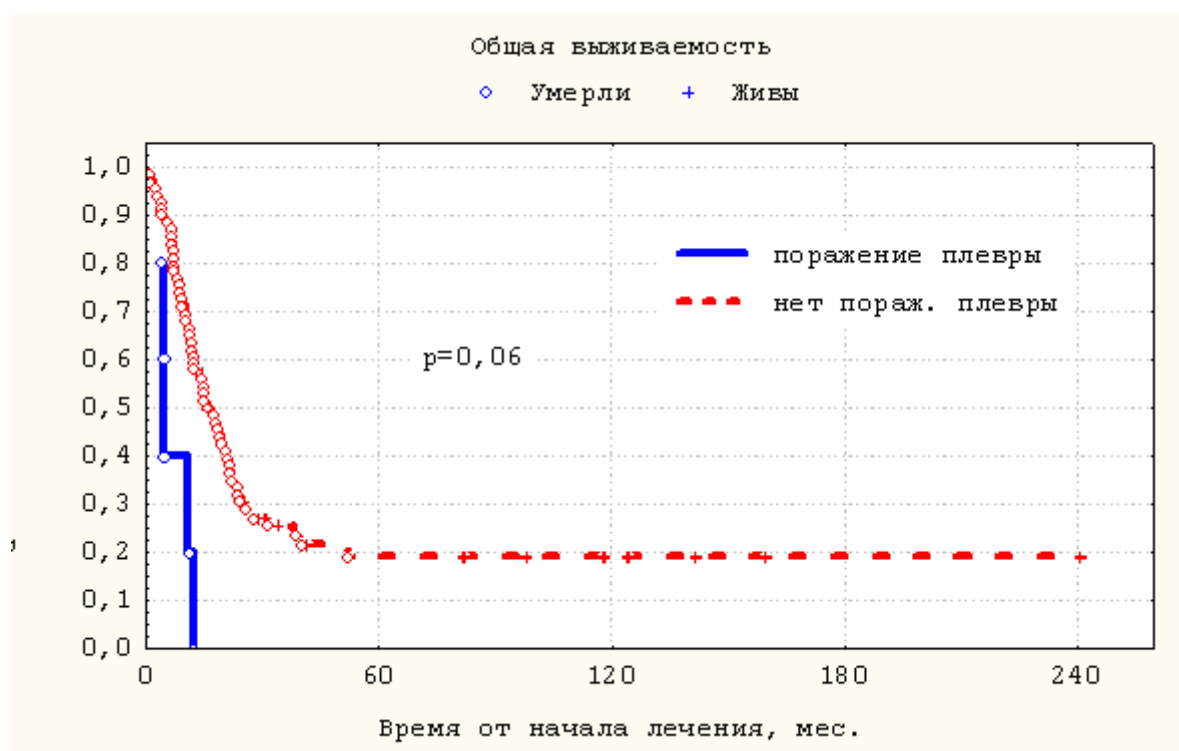


Рис. 1 Выживаемость больных ВЗНСГО в зависимости от наличия поражения плевры

Выявлено достоверное уменьшение продолжительности жизни при наличии плеврального выпота. 5-летняя выживаемость при этом составляла 0% по сравнению с 21,3% в группе больных, не имевших плеврального выпота ($p=0,049$) (рис.2).

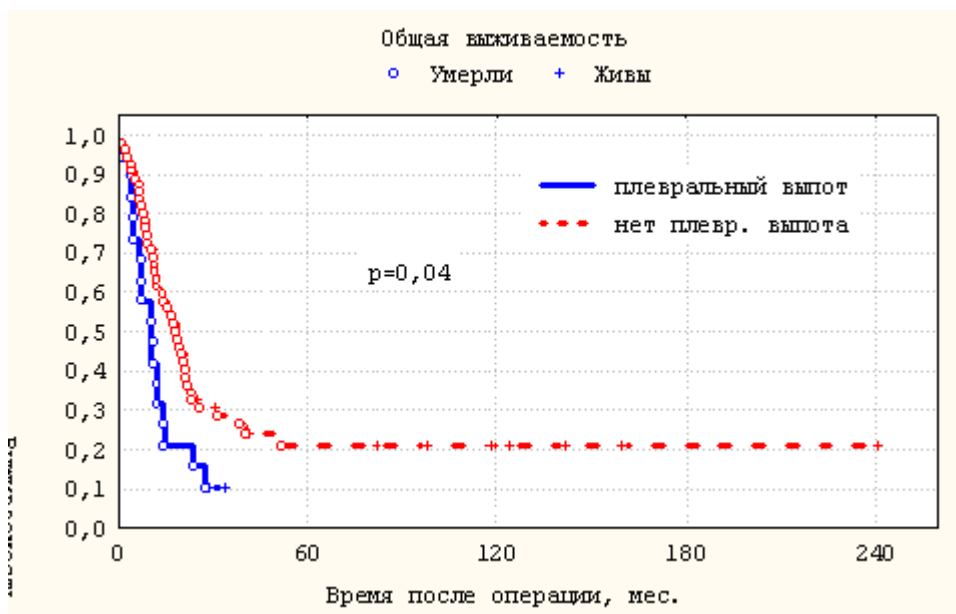


Рис. 2 Выживаемость больных ВЗНСГО в зависимости от наличия плеврального выпота

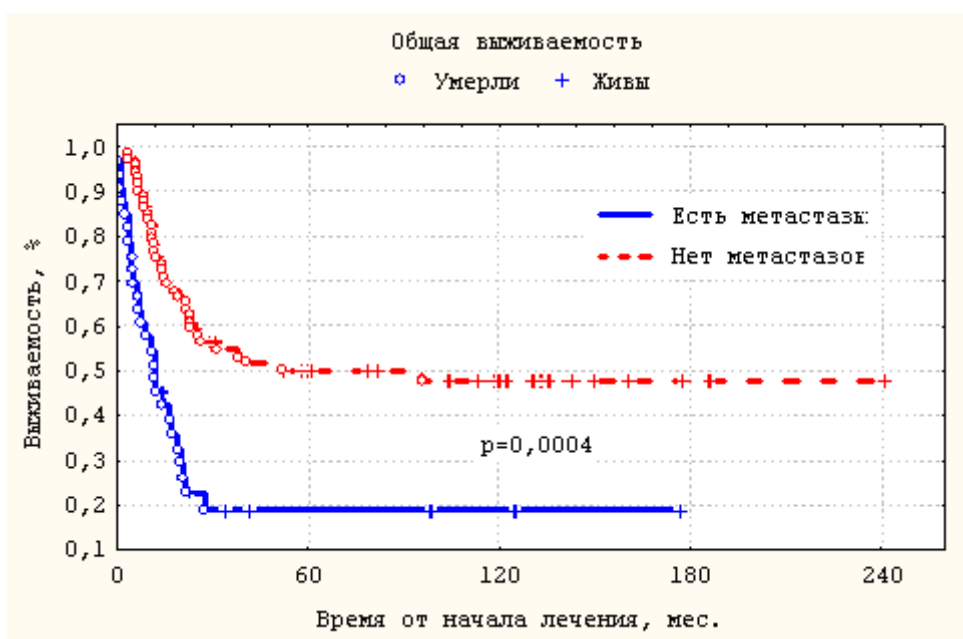


Рис. 5.2.3. Выживаемость больных ВЗНСС в зависимости от наличия экстраторакальных метастазов

Наличие экстраторакальных метастазов ассоциировано с достоверным уменьшением отдаленной выживаемости с 20,5% до 8,0% ($p<0,05$).

Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов ВЗНСГО составила 56,5; 23,8 и 17,5% соответственно; медиана выживаемости 14,3 мес. Десять лет пережили 11,1% пациентов. Безрецидивная 1-, 3- и 5-летняя выживаемость равна 40,1; 17,5; и 14,3% соответственно, медиана безрецидивной выживаемости — 8,7 мес. Десять лет без признаков болезни прожили 8,6% больных.

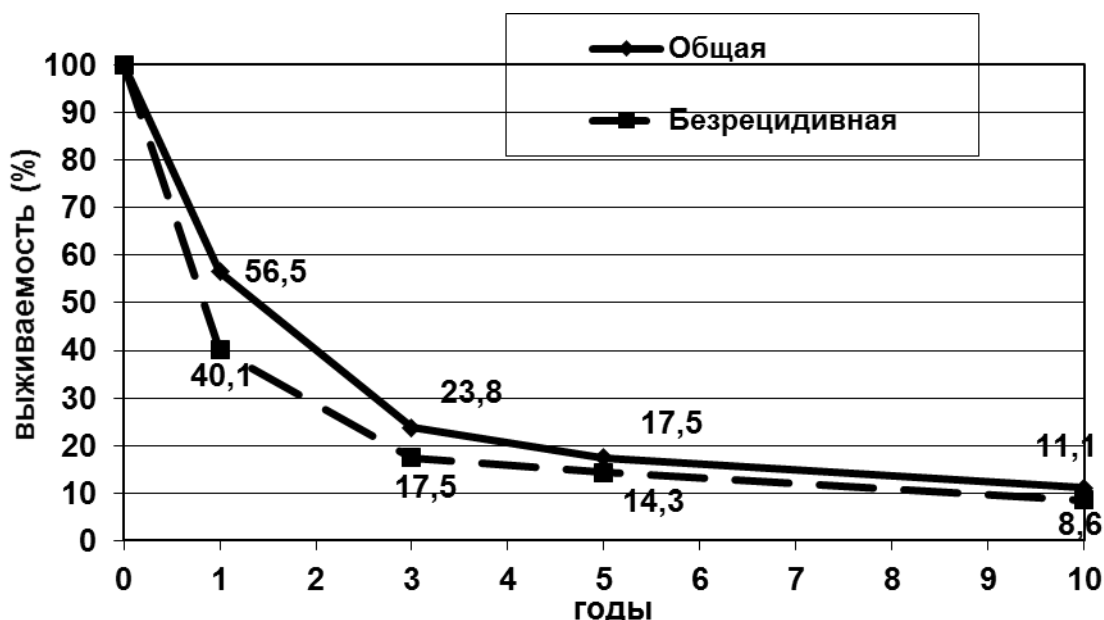


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость больных внегонадной несеминомой средостения.

Отмечена тенденция к снижению выживаемости в группе больных, не получавших индукционного лечения по сравнению с пациентами, которым проводилась индукционная химиотерапия — 9,5 и 18,7 %% соответственно ($p=0,07$). 5-летняя выживаемость больных, получавших на этапе индукции только облучение, ниже, чем у пациентов, которым проводилась химиотерапия или химиолучевое лечение — 4,2; 18,0 и 5,4% соответственно ($p>0,05$).

Выявлено уменьшение продолжительности жизни по мере снижения эффективности индукционного лечения. Пятилетняя выживаемость больных, достигших полного эффекта индукции, составила 100%, при неполной регрессии — 13,2%, при прогрессировании — 6,0% ($p < 0,05$). Применение в последние 15 лет на первом этапе лечения химиотерапии на основе цисплатины и этопозида позволило повысить 3-летнюю выживаемость больных с несеминомными ВГО средостения до 45%.

Сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови приводило к снижению 5-летней выживаемости с 32,4% до 12,5% ($p > 0,05$). При этом среди пациентов, у которых концентрация опухолевых маркеров снижалась, не достигнув нормальных значений, 5-летняя выживаемость составила 13,0%, повышалась — 0,1% ($p > 0,05$).

Хирургическое удаление опухоли ассоциировано с увеличением 5-летней выживаемости с 6,8% до 28,4% ($p < 0,05$). При выполнении операции на первом этапе лечения продолжительность жизни была меньше, чем при удалении опухоли после индукционного лечения. Пятилетняя выживаемость в группах составила 9,5 и 41,0 %% соответственно ($p = 0,07$).

Отмечено преимущество выживаемости у радикально оперированных пациентов по сравнению с больными, у которых полное удаление опухоли оказалось технически невыполнимым — 33,4 и 5,0 %% соответственно ($p > 0,05$).

Эффективность лечения достоверно влияла на продолжительность жизни: 5 лет пережили только больные, достигшие полной ремиссии (табл. 5.2.26).

Зрелая тератома

Внегонадная зрелая тератома средостения диагностирована у 13 пациентов. Средний возраст больных составил 28,7 (от 16 до 58) лет. Мужчин — 7 (53,9%), женщин — 6 (46,1%).

Клинические проявления заболевания имели место у всех 13 (100%) пациентов. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на одышку (15,6%),

кашель (15,6%), боль в грудной клетке (15,6%), дисфагию (15,6%), кровохарканье (7,6%), продуктивный кашель с выделением волос (7,7%). Уровень опухолевых маркеров в сыворотке крови был в пределах нормальных значений.

По данным КТ исследования у всех больных опухоль располагалась в переднем средостении. Средние размеры составили 11,7 x 8,4 (от 6 до 18) см. из них от 5,1 до 10 см — у 5 (38,5%), более 10 см — у 8 (61,5%) больных. Плевральный выпот справа выявлен у 1 больного.

Стандартом лечения больных зрелыми тератомами является хирургическое вмешательство, объем которого определяется размерами первичной опухоли и общим состоянием больного. Всем пациентам выполнено радикальное удаление опухоли (из них у 3- с резекцией легкого), торакотомным доступом. Достигнуто полное выздоровление больных, рецидивы заболевания не зарегистрированы ни в одном наблюдении. Пациенты пережили 5 лет при медиане срока наблюдения 130,3 (от 61,3 до 286) месяцев.

Дермоидная киста диагностирована у 7 больных, из них мужчин — 4, женщин — 3, в возрасте от 31 до 60 лет. При обследовании по данным клинико-рентгенологического и КТ-исследования выявлено опухолевидное образование в переднем средостении размерами от 5 до 16 см в диаметре. У всех больных выполнено хирургическое вмешательство — удаление опухоли торакотомным (6) и стернальным (1) доступом. Пациенты прослежены более 5 лет без рецидива заболевания.

На рисунке №3 представлен алгоритм лечения больных внегонадными герминогенными опухолями средостения.

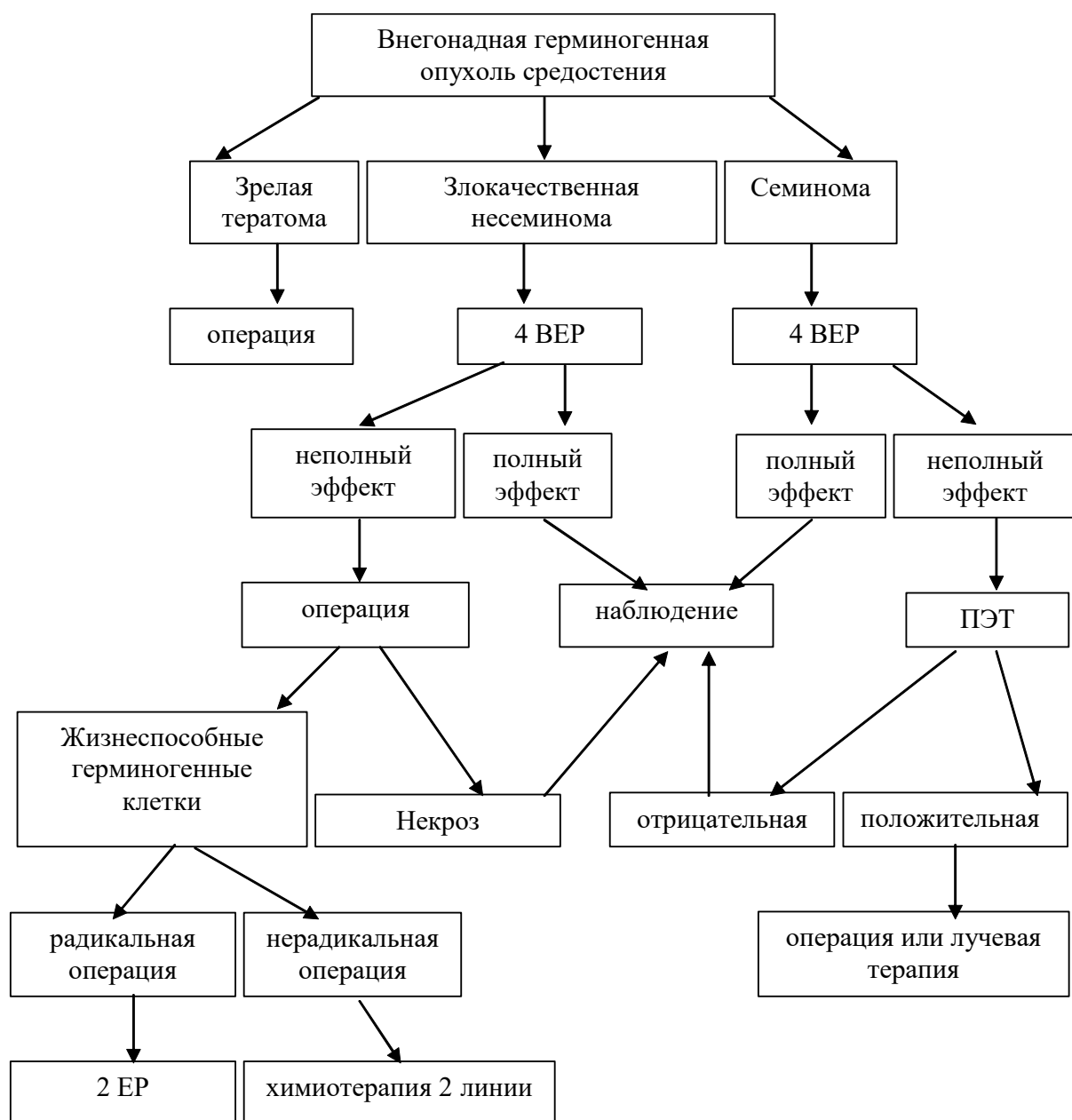


Рис. 3. Алгоритм лечения больных ВГО средостения

Выводы

1. Типичной локализацией ВГО (86% случаев) является переднее средостение, преимущественно верхний и средний его отделы. Опухоли характеризуются выраженным экспансивным ростом, часто в сочетании с синдромом сдавления верхней полой вены.

2. При первичном распознавании ВГО средостения наиболее информативными являются КТ и МРТ исследования грудной клетки,

чувствительность, специфичность и точность которых составляют 92,4, 88,6, 79,5 и 100,0, 83,5, 87,8 % соответственно.

3. Исследование опухолевых маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ) в сыворотке крови больных значительно повышает вероятность установления правильного диагноза ВГО средостения, повышает эффективность мониторинга и позволяет прогнозировать течение заболевания.

4. Полный эффект лечения больных внегонадными несеминомами, семиномами, и зрелыми тератомами средостения регистрируется в 23; 80 и 100% случаев соответственно.

5. Частота рецидивов заболевания в группе внегонадных несеминомных опухолей достоверно выше, чем при семиноме (29,4% и 6,3%). Общая 5-летняя выживаемость пациентов с внегонадными несеминомами и семиномами составляет 17,5 и 74% соответственно.

6. Методом выбора при лечении больных внегонадной семиномой средостения является химиотерапия с включением цисплатина, хирургическое вмешательство на первом этапе лечения не показано.

7. Оптимальный вид лечения больных внегонадной несеминомой средостения — индукционная химиотерапия с последующим удалением резидуальной опухоли.

8. Основными факторами неблагоприятного прогноза лечения больных внегонадной несеминомой средостения являются поражение плевры, наличие плеврального выпота и экстраторакальные метастазы.

9. Зрелая тератома средостения является доброкачественной опухолью. Адекватное хирургическое лечение обеспечивает стопроцентное выздоровление.

Практические рекомендации

При повышении уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГ и ЛДГ) без признаков поражения яичек необходимо выполнение компьютерной

томографии органов грудной и брюшной полости и забрюшинного пространства.

Пациентам со злокачественными внутригрудными герминогенными опухолями показано проведение 4 курсов индукционной химиотерапии по схеме ВЕР.

При наличии остаточной злокачественной несеминомной опухоли после окончания индукционной терапии рекомендуется хирургическое лечение.

При сохранении повышенного уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГ и ЛДГ) после завершения химиотерапии больные должны наблюдаться не менее 2–3 месяцев. При снижении или стабилизации их уровня показано оперативное лечение. Рост маркеров является показанием к проведению химиотерапии второй линии.

Выявление жизнеспособных герминогенных клеток в резидуальной опухоли диктует проведение послеоперационной химиотерапии.

При сохранении остаточной опухоли семинозного строения после индукционной химиотерапии показано динамическое наблюдение. Хирургическое и лучевое лечение не показано.

Больным внегонадной зрелой тератомой средостения показано хирургическое лечение.

Список литературы

1. Бекемова К.З. Хорионэпителиома средостения у мужчины. //Архив патологии. — 1991.— № 10. — С. 56-8.
2. Болгова Л.С., Туганова Т.Н., Балицкая О.В., Ковальчук Э.Н., Смоланка И.И., О.И. Рудая., Смакова М.С. Цитологическая диагностика хорионэпителиомы средостения у мальчика. // Онкология. — 2002. — № 3. С. 225-227.
3. Захарычев В.Д., Ганул А.В., Семиволос А.В., Боровов Л.В., Борисюк Б.О., Совенко В.М. Диагностика герминогенных опухолей средостения.

- // Онкология. — 2005. № 2 С. 139-143.
4. Кадагидзе З. Г., Шелепова В.М, Соколов А.В. Значение опухолевых маркеров в клинике герминогенных опухолей яичка. // Конф. “Герминогенные опухоли яичка: биология, клиника, диагностика, лечение”. — Москва, 2000. — С. 14-23.
 5. Кисцилина Л. Ю., Батороев Ю.К., Галиакберова О.Н. Злокачественная герминогенная опухоль средостения, диагностированная методом тонкоигльной аспирационной пункции. // В: Новости клинической цитологии России. — 2000; 4 (1–2):21.
 6. Клиническая онкоурология. // Под ред. Б.П. Матвеева. — Москва, 2003.— С. 617-684.
 7. Романенко А.М. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. // Издание 3-е. / Под редакцией С.В. Петрова, Н. Т. Райхлина. — «Титул». Казань, 2004. — С. 133-188.
 8. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Козлов В.В., Седых С.А., Казакевич В.И., Волченко Н.Н. Гигантская тератома средостения. // Российский онкологический журнал. — 1998. — № 1. С. 59-62.
 9. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин. // Дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 1993. — 233 с.
 10. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин. // Материалы VI ежегодной Российской онкологической конференции. — Москва, 2002. С. 3-6.
 11. Фигурин К.М. Оперативное лечение больных с забрюшинными метастазами опухолей яичка. // Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 1979.
 12. Adebajo S.A., Nicola M.L. Teratoid tumors of the mediastinum. // Am.Surg. — 1976. — V. 42. — P. 361.
 13. Aliotta P.J., Castillo J., Englander L.S. et al. Primary mediastinal germ cell tumors. Histologic patterns of treatment failure at autopsy. // Cancer. —

1988. — V. 62. — P. 982.
14. Allen M.S. Presentation and management of benign mediastinal teratomas. // Chest.Surg.Clin.N.Am. — 2002. — №. 4. — V. 12. — P. 659-664.
15. Andac A., Mert B., Sevil B. et al. Adult primary extragonadal germ cell tumors: Treatment results and long-term follow-up. // Med.Pediatr.Oncol. — 2003. — V. 41. — № 1. — P. 49-53.
16. Aygun C., Slawson R.G., Bajaj K. et al. Primary mediastinum seminoma. // Urology. — 1984. — V. 23. — P. 207-213.
17. Bagshaw M.A., McLaughlin W.T., Earle J.D. et al. Definitive radiotherapy of primary mediastinal seminoma. // Am.J.Radiother.Biophys. — 1969. — V. 105. — P. 86-92.
18. Besznik I., Sebesteny M., Kuchar F. Primary mediastinal seminoma: A case report and the review of literature. // J.Thor.Cardiovasc.Surg. — 1973. — V. 65. — P. 930-934.
19. Bokemeyer C., Hartmann J.T., Fossa S.D. et al. Extragonadal germ cell tumors: relation to testicular neoplasia and management options. // APMIS. — 2003. — V. 111. — № 1. — P. 49-59.
20. Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P. et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. // J.Clin.Oncol. — 2002. — V. 20. — № 7. — P. 1864-1873.
21. Boyd D.P., Midell A.I. Mediastinal cysts and tumors: An analysis of 96 cases. // Surg.Clin.North.Am. — 1968. — V. 48. — P. 493-497.
22. Bush S.E., Martinez A., Bagshaw M.A. Primary mediastinal seminoma. // Cancer. — 1981. — V. 15. — P. 1877-1882.
23. Caes H.J., Gragg R.W. Extragenital choriocarcinoma of the male with bilateral gynecomastia — Report of the case. // U.S.Navy Med. Bull. — 1947. — V. 47. — P. 1072-1074.
24. Carroll P.R., Whitemore W.F., Richardson J. et al. Testicular failure in patients with extragonadal germ cell tumors. // Cancer. — 1987. — V. 60. — P. 108-111.

- 25.Chaganty R.S.K., Rodriguez E., Mathew S. Origin of adult male mediastinal germ-cell tumours. // Lancet . — 1994. — № 8906. — P. 1130-1132.
- 26.Chieng D.C., Lin O., Moran C.A. et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum. // Am.J.Clin.Pathol. — 2002. — V. 118. — № 3. — P. 418-424.
- 27.Chisari A., Nicolosi M., Compagnone S., Tomambene F., Pulvirenti G., Deodato G. Le cisti pleuro-pericardiche. Contributo casistico e considerazioni clinico-diagnostiche e terapeutiche. // Minerva chir. — 1995. — 50, № 12 — P. 1057-1063.
- 28.Chittane H., Tranquillo R., Less A., Morrone G. F., Aurea P., Bazicocchi R. // I teratomi del mediastino. / Ada chir, ital. — 1991. — № 3 . — P. 721-726 .
- 29.Clamon G.H., River G., Loening S. et al. Successful treatment of mediastinal seminoma with vinblastine, bleomomycin, and cisplatin. // Urol. — 1983. — V. 36. — P. 1-4.
- 30.Col C. Immature teratoma in both mediastinum and liver of a 21-Year-old female patient. // Acta. Med.Austriaca. — 2003. — V. 30.— № 1. — P. 26-8.
- 31.Collins D.H., Pugh R.C. Classification and frequency of testicular tumors. // Br.J.Urol. — 1984. — V. 36. — P. 1-4.
- 32.Cox J.D. Primary malignant germinal tumors of the mediastinum. // Br.J.Urol. — 1975. — V. 36. — P. 1162- 1164.
- 33.Daugaard G., Rorth M., von der Maase et al. Management of extragonadal germ-cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. // Ann. Oncol. — 1992. — . 3. — . 283-289.
- 34.Daugaard G., Roth M. High dose cisplatin and VP-16 with bleomycin in the management of advanced metastatic germ cell tumors. // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. — 1986. — V. 22. — P. 447-452
- 35.Dhar S., Guleria R., Jindal S. K. Posterior mediastinal teratoma. // Indian J. Chest Diseases and Allied. Sci. — 1992. — 34, № 3. — P. 153-156.
- 36.Donohue J.P., Foster R.S. Management of retroperitoneal recurrences: Seminoma and Nonseminoma. // Urol. Clin. N. Amer. — 1996. — V.21. —

- P. 761-772.
37. Droz J.P., Horwich A. Extragonadal germ cell tumors. // Genitourinary Oncology — 2nd ed. / Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scarding, W.U. Shipley, D.S. Coffey — USA: Lippincott Williams and Wilkins. — 1999. — P. 1032-1035.
38. Economou J.S., Trump D.L., Hoimes E.C. et al. Management of primary germ cell tumors of the mediastinum. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1982. — V. 83. — P. 643-645.
39. Effler D.B., McCormack L.J. Thymic neoplasms. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1956. — V. 31. — P. 60-64.
40. Feun L., Samson M. et al. Vinblastine (VLB), bleomycin (BLEO), cisdiaminedichloro-platinum (DDP) in disseminated extragonadal germ cell tumors. A Southwest Oncology Group study. // Cancer. — 1980. — V. 45. — P. 2543-2549.
41. Fizazi K., Culine S. et al. Primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors (GCT): natural history in the cisplatin era. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1996. — V. 15. — P. 196.
42. Fizazi K., Culine S., Droz J.P. et al. Initial management of primary mediastinal seminoma: radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy. // Eur. J. Cancer. — 1998. — V. 34. — № 3. — P. 347-352.
43. Fossa S.D., Aass N., Heilo A. et al. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy. // Ann. Oncol. — 2003. — V. 14. — № 9. — P. 1412-1418.
44. Fukushima Matsuro., Tsushima Takao., Ito Mikiya., Hashegawa Tatsuro., Ichinoseki Ikko., Koyanagi Masashi. Two cases of succesful treatment of mediastinal tumor. // Haigan=Lung Cancer. — 1995. — 35, № 2. — P. 195-202.
45. Greco F., Vaughn W. et al. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary sight: recognition recognition of the treatable syndrome. // Ann.Intern.Med. — 1986. — V. 104. — P. 547-553.

46. Guzzon A., Bergonzi S., Viganotti G., Ceglia E., Spagnoli I., Miani F., Gardani G. Radiologia dei tumori germinali primitivi del mediastino // G. ital. mal. torace . — 1986. — 42, № 5. — P. 369-375.
47. Hainsworth J., Einhorn L. et al. Advanced extragonadal germ cell tumors. // Ann. Intern. Med. — 1982. — V. 97. — P. 7-11.
48. Hainsworth J.D. Diagnosis, staging, and clinical characteristics of the patient with mediastinal germ cell carcinoma. // Chest. Surg. Clin. N. Am. — 2002. — V. 12. — № 4. — P. 665-672.
49. Hainsworth J.D., Greco F.A. Germ cell neoplasms and other malignancies of the mediastinum. // Cancer. Treat. Res. — 2001. — V. 105. — P. 303-325.
50. Hartmann J.T., Nichols C.R., Droz J.P. et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ cell tumors. // Ann. Oncol. — 2002. — V. 13. — P. 1017-1028.
51. Hidalgo M., Pazares L. et al. Mediastinal non-seminomatous germ cell tumors (MNSGCT) treated with cisplatin-based combination chemotherapy. // Ann. Oncol. — 1997. — V. 8. — P. 555-559.
52. Horwich A., Huddart R.A. Adjuvant chemotherapy for high-risk low-stage germ-cell tumours. // Curr. Opin. Urol. — 2002. — V. 12. — P. 431-434.
53. Hsu Y.J., Pai L., Chen Y.C. et al. Extragonadal germ cell tumors in Taiwan: an analysis of treatment results of 59 patients. // Cancer. — 2002. — V. 15. — № 4. — P. 766-774.
54. IGCCCG: Internationale germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. // J. Clin. Oncol. — 1997. — V. 15. — P. 594-603.
55. Israel A., Bosl G. et al. The results of chemotherapy for extragonadal germ cell tumors in the cisplatin era: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. // J. Clin. Oncol. — 1985. — V. 3. — P. 1073-1078.
56. Jacek G., Kazimierz C., Wojciech R. et al. Early and late results of surgical treatment in patients with primary mediastinal germ cell tumors. // Pneumonol. Alergol. Pol. — 1998. — V. 66. — № 5-6. — P. 304-311.

- 57.Kahan Zsuzsanna., Piko Bela., Bali Ilona., Karacsony Gizella. Primer mediastinalis seminoma esete. // Magy onkol. — 1988. — 32, № 4. — P. 269-275.
- 58.Kamiya Isao. A case report of successful combined therapy for germ cell mediastinal tumor. // Nihon kyobu geka gakkai zasshi -1 Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1996. — 44, № 7. — P. 104-107.
- 59.Kanz L., Einhorn L., Bokemeyer C. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors. // Ann.Oncol. — 2002. — V. 13. — № 7. — P. 1017-1028.
- 60.Kofodziejski Leszek., Dyczek Sonia., Niezabitowski Aleksander., Duda Knysztof., Staniec Bartfomiej., Dymek Hanna., Kowalczyk Jan. Chirurgiczne aspekty diagnostyki i leczenia pierwotnych guzow germinalnych srodpieisia. // Pol. prz. chir. — 1998. — 70, № 8. — P. 788-795.
- 61.Kuhn M., Weissbach L. Localisation, incidence, diagnosis and treatment of extratesticular germ cell tumors. // Urol. — 1985. — V. 40. — P. 166-172.
- 62.Kurosaki Y., Tanaka Y.O., Itai Y. // Mature teratoma of the posterior mediastinum. // Eur. Radiol. — 1998. — 8, № 1. — P. 100-102.
- 63.Lee Minshill, Lee Yongho, Ikusima Hirohiko, Chin Sok-hyon, Lee Mio, Sakurai Masami. Mediastinal teratoma rennaval in a pattient with pericardial tamponada complicated clinical course of disease. // Nihon kyobu geka gakkai zasshi =J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1991. — 39, № 9. — P. 81-86 .
- 64.Lewis B., Hurt R. et al. Benign teratoma of mediastinum. // J.Thorac.Cardiovasc.Surg. — 1983. — V. 86. — P. 727-731.
- 65.Li J.M., Zhou X.M., Hu J.G. Surgical treatment of 219 cases of primary tumor and cyst of the mediastinum. // Hunan.Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao. — 2001. — V. 26. — N. 2. — P. 149-151.
- 66.Luna M., Valenzuela-Tamariz J. Germ cell tumors of the mediastinum post mortem findings. // Am.J.Clin.Pathol. — 1976. — V. 65. — P. 450-454.

67. Marx P., Revel D., Drevet D., Strazzula N., Loire R., Pinet F. Teratoma benin du mediastin d evolution rapide chez l adulte. // Ann. Radiol. — 1989. — 32, № 4. — P. 273-277.
68. Moeller Kathleen H., Rosado-de-Christenson Melissa L., Templeton Philip A. Mediastinal mature teratoma: Imaging features. // Amer. J. Roentgenol. — 1997. — 169, № 4. — P. 985-990.
69. Murakawa Y., Satake N., Kato S. et al. Alpha-FP normalization as a prognostic factor for mediastinal origin embryonal carcinoma: report of five cases. // Intern. Med. — 2002. — V. 41. — № 10. — P. 883-888.
70. Nichols C. Mediastinal germ cell tumors. // In Germ Cell Tumors IV. The Proceeding of the IV Germ Cell Tumor Conference. — 1997. — P. 197-201.
71. Nichols Craig R., Saxman Scott., Williams Stephen D., Loehrer Patrick J., Miller Michael E., Wright Cameron., Einhorn Lawrence H. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. A modern single institution experience. // Cancer. — 1990. — 65, № 7. P. 1641-1646 .
72. Ohta Shinichirou, Nagashima Yasuyuki, Etou Takashi, Honda Atsurou, Nakajima Nobuaki, Suzuki Harumi. Two cases of primary mediastinal seminoma treated by mtans of chemotherapy and operation with reconstruction of major blood vessels. // Chaigan=Lung Cancer. — 1991.— 31, № 7.— P. 1045-1051.
73. Okur E., Halezeroglu S., Somay A. et al. Unusual intrathoracic location of a primary germ cell tumour. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2002. — V. 22. — № 4. — P. 651-653.
74. Osada Hiroaki, Kojima-Koji, Yamate Noboru. Primary medidiastinal seminoma: Efficacy of chemo-radiotheiapy alone. // Nihon kyobu geka gakkai zasshi = J. Jap. Thorac. and Cardio. Surg. — 1998. — 46, № 9. — P. 810-814.
75. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in Five Continents. Vol. VII (IARC Scientific Publication no. 143). // IARC, Lyon. — 1997.

76. Pectasides D., Aravantinos G., Visvikis A. et al. Platinum-based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumours: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. // *Oncology*. — 1999. — V. 57. № 1. — P. 1-9.
77. Sachs M., Ungeheuer E. Das primär mediastinale Seminom — ein ungewöhnlicher Mediastinaltumor. // *Tumor Diagn. und Ther.* — 1988. — № 5. — P. 196-203.
78. Saxman S., Nichols C.R., Einhorn L.R. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana university experience. // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — V. 12. — № 7. — P. 1390-1393.
79. Scardino P.T., Cox H.D., Waldmann T.A. et al. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. // *J. Urol.* — 1977. — V. 118. — P. 994-999.
80. Schwabe J., Calaminus G., Vorhoff W. et al. Sexual precocity and recurrent beta-human chorionic gonadotropin upsurges preceding the diagnosis of a malignant mediastinal germ-cell tumor in a 9-year-old boy. // *Ann. Oncol.* — 2002. — V. 13. — № 6. — P. 975-977.
81. Smahi M., Achir A., Chafik A., Al Aziz A.S., El Messlout A., Benosman A. Teratome mature du médiastin. // *Ann. chir.* - 2000. - 125. № 10. — P. 965-971.
82. Strollo D.C., Rosado-de-Christenson M.L. Primary mediastinal malignant germ cell neoplasms: imaging features. // *Chest Surg. Clin. N. Am.* — 2002. — V. 12. — N. 4. — P. 645-58.
83. Takeda S., Miyoshi S., Akashi A. et al. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution. // *J. Surg. Oncol.* — 2003. — V. 83. — № 1. — P. 24-30.
84. Takeda S., Miyoshi S., Ohta M. et al. Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution. // *Cancer*.

- 2003. — V. 97. № 2. — P. 367-76.
85. Toner G.C., Panicek D.M., Heelan R.T., et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. // J. Clin. Oncol. — 1990. — V. 8. — P. 1683-1694.
86. Tredakiel Jean. Les tumeurs germinales a localisation mediastinales. // J. int. Med. — 1988. — № 120. — P. 46-47 .
87. Vogel Antje. Schmidt W. Monstroser Tumor jm vorderen Mediastinum bei einer 44-jährigen Patientin. // Vogel Antje. Schmidt W. Intensiv. und Notfallbeliandl. — 1999. — 24. № 4. — P. 169-172.
88. Vuky J., Bains M., Bacik J. et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. // J. Clin. Oncol. — 2001. — V. 19. — № 3. — P. 682-688.
89. Vuky J., Tickoo S.K., Sheinfeld J. et al. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma. // J. Clin. Oncol. — 2002. — V. 20. — № 1. — P. 297-301.
90. Wu T.T., Wang H.C., Chang Y.C. et al. Mature mediastinal teratoma: sonographic imaging patterns and pathologic correlation. // J. Ultrasound Med. — 2002. — V. 21. — № 7. — P. 759-65.

Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Герминогенные опухоли – группа злокачественных опухолей, исходящих из герминативных клеток.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причина возникновения герминогенных опухолей до сих пор четко не установлена. Имеются данные о повышении риска возникновения опухолей при экзогенной гиперэстрогении (внутриутробной на фоне гестозов, при поступлении с пищей фитоэстрогенов) [1]. Факторами, ассоциированными с возникновением герминогенных опухолей, являются крипторхизм (риск повышается в 5–10 раз), бесплодие (риск повышается в 10–20 раз), синдром тестикулярной дигенезии, наличие герминогенной опухоли у родственника 1-й степени родства (риск повышается в 5–10 раз) [2-4].

В соответствии с наиболее распространенной теорией герминогенные опухоли яичка происходят из примордиальных герминальных клеток PGCs/гоноцитов, которые находились в «аресте» дифференцировки [5, 6]. Клетки с заблокированной или отсроченной дифференцировкой преждевременно входят в мейоз, что ведет к полиплоидизации и накоплению генетической нестабильности. В процессе опухолевой трансформации PGCs и гоноциты формируют преинвазивные очаги герминогенной опухоли *in situ*, которая в последующем прогрессирует в инвазивную опухоль и приобретает метастатический потенциал. Герминогенные опухоли *in situ* всегда обнаруживаются по периферии инвазивных герминогенных опухолей и в 5 % случаях – в контралатеральном яичке.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Герминогенные опухоли – редкое заболевание: в странах Европы и России они составляют около 1,3 % всех случаев опухолей у мужчин. Однако у пациентов 20–25 лет они являются (наряду с лимфомами) наиболее частыми злокачественными новообразованиями. Приблизительно в 90 % случаев герминогенные опухоли локализуются в яичке (составляя до 95 % всех злокачественных опухолей яичка), реже в забрюшинном пространстве, переднем средостении или головном мозге. Эпидемиологические данные о герминогенных опухолях внегонадной локализации в Российской Федерации

(РФ) отсутствуют. В 2018 г. в России зарегистрировано 1480 новых случаев опухолей яичка и умерло по этой причине 330 (22 %) пациентов, что в несколько раз превышает летальность в странах Западной Европы (4 %) [7].

Динамика показателей заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями в 2011-2021 гг.

Яичко 2,08 2,19 2,12 2,17 2,31 2,29 2,45 2,32 2,26 2,03 2,12 0,17* 1,74*

* различие статистически незначимо

У всех заболевших в возрасте до 30 лет наиболее часто развиваются гемобластозы (32,8%), злокачественные опухоли головного мозга и других отделов нервной системы (10,4%), щитовидной железы (9,4%), шейки матки (4,7%), яичника (4,3%), яичка (4,1%), костей и суставных хрящей (4,0%), соединительной и других мягких тканей (3,4%), почки (3,2%).

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ("грубые" и стандартизованные - мировой стандарт - показатели на 100 тыс. населения)

Всего	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-																						
Яичко	С62	1433	8	1	3	57	104	180	243	263	159	124	66	66	51	36	34	16	15	7	1,86	0,05																		
Абс.число	"Грубый"	2,12	0,20	0,02	0,07	1,52	3,02	4,23	3,95	4,31	2,98	2,59	1,58	1,53	1,17	1,10	1,52	1,92	1,63	1,35	Уд.вес, %	0,54	1,11	0,20	0,74	9,55	15,85	17,95	10,73	6,79	2,61	1,23	0,42	0,23	0,11	0,07	0,07	0,09	0,08	0,10

Тестовые задания

1. Все герминогенные опухоли как тестикулярного, так и внегонадного происхождения, принято разделять на:
 - А. Аденокарциному и плоскоклеточный рак
 - Б. Семиномы и несеминомы
 - В. Карциноидные опухоли и мелкоклеточный рак
 - Г. Все перечисленное

(ответ Б)

2. К несеминомным герминогенным опухолям относится группа разнородных гистологических подтипов опухолей:

А. Хориокарцинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса), полиэмбриома, тератомы

Б. Аденокарцинома, плоскоклеточный рак, муцинозные опухоли

Г. Нейро-эндокринные опухоли, светлоклеточный рак, переходноклеточная карцинома

В. Мезотелиома, солитарная фиброзная опухоль, десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль

(ответ А)

3. К группе высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей легких относятся:

А. Аденокарцинома

Б. Аденокарцинома и плоскоклеточный рак

В. Мелкоклеточный и крупноклеточный рак

Г. Типичный и атипичный карциноиды

(ответ Г)

4. Является ли хирургическое лечение методом выбора для доброкачественных тератом средостения

А. Да

Б. Нет

(ответ А)

5. При рентгенографии органов грудной клетки доброкачественная тератома, как правило, представляет собой:
- А. Инфильтрат без четких границ с обязательным вовлечением магистральных сосудов средостения
 - Б. Образование небольшого размера, как правило исходящее из перикарда
 - В. Тень в переднем средостении, протрузирующая в область одного из легочных полей, имеющую четкие ровные контуры
 - Г. Возможен любой вариант

(ответ В)

6. Дифференциальный диагноз внегонадных герминогенных опухолей средостения проводится с:
- А. Опухолью вилочковой железы
 - Б. Лимфомами средостения
 - В. Метастатическим поражением лимфоузлов переднего средостения
 - Г. Все вышеперечисленное

(ответ Г)

7. Чем определяется выбор используемого метода лечения (химиотерапия, операция или лучевая терапия) при внегонадных герминогенных опухолях средостения?
- А. Морфологическим вариантом опухоли
 - Б. Локализацией опухоли
 - В. Уровнем опухолевых маркеров
 - Г. Личным предпочтением врача

Д. Все перечисленное

(ответ А)

8. Признаками “unrecognized germ cell tumor syndrome” (синдрома нераспознанной герминогенной опухоли) являются?

А. Возраст менее 50 лет

Б. Первичные опухоли с локализации в средостении

В. Элевация уровня АФП и/или β -ХГ

Г. Клинические признаки быстрого роста новообразования

Д. Все перечисленное

(возможны варианты ответов)

(ответ Д)

9. Практическое значение при герминогенных опухолях имеют три основных маркера:

А. РЭА, СА-125, СА-19.9

Б. АФП, ХГЧ, ЛДГ

В. Хромогранин А, серотонин, NSE

(ответ Б)

10. Единственным методом лечения доброкачественных (зрелых) тератом средостения является:

А. Хирургический

Б. Лучевая терапия

В. Химиотерапия

Г. Использование гомеопатических препаратов

(ответ А)

11. Основными способами инструментальной диагностики при подозрении на внегонадные герминогенные опухоли средостения являются:

- А. Обзорная рентгенография грудной полости и УЗИ
- Б. Бронхоскопия в сочетании с МРТ грудной полости
- В. КТ или ПЭТ-КТ в сочетании с исследованием уровня опухолевых маркеров
- Г. Все перечисленное

(ответ В)

12. Важна ли попытка морфологической верификации опухоли средостения на этапе обследования?

- А. Да, в каждом случае
- Б. Нет, т.к. все равно необходимо проводить лечение
- В. Нет, т.к. это повышает риск диссеминации опухоли

(ответ А)

13. Основными методами лечения семиномы являются:

- А. Системная химиотерапия
- Б. Лучевая терапия
- В. Хирургическое лечение

Г. Все перечисленное

(возможны варианты ответов)

(ответ Г)

14. Наиболее рациональным хирургическим доступом при зрелой тератоме является:

А. Продольная стернотомия

Б. Торакотомия справа

В. Торакотомия слева

Г. Выбор доступа зависит от размеров и локализации опухоли

(ответ Г)

15. Факторами плохого (неблагоприятного) прогноза при внегонадных герминогенных несеминозных опухолях средостения являются:

А. уровень АФП в сыворотке крови составляет >10000 нг/мл;

уровень ХГ в сыворотке крови составляет >50000 мМЕ/мл;

Б. наличие внегонадной опухоли средостения;

наличие метастазов в печени, костях, головном мозге

В. Гепато-спленомегалия, отсутствие внегонадной опухоли средостения

(возможны варианты ответов)

(ответ А и Б)

Краткие клинические рекомендации по лечению первичного рака молочной железы. Учебное пособие для ординаторов.

В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, Поляков Б.И., Петровский А.В., Кирсанов В.Ю., Воротников И.К., Любченко Л.Н., Погодина Е.М., Поликарпова С.Б.,
Д.А. Буров, А.С. Шушарин.

Общая часть.

В Российской Федерации рак молочной железы (далее – РМЖ) - самая частая онкологическая патология женского населения. При среднем возрасте заболевших в 61,2 года в 2015 году было зарегистрировано 66366 новых случаев рака данной локализации (20,8% от всей опухолевой патологии у женщин). За последние 10 лет ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8%. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%. За последнее десятилетие летальность в течение первого года после установки диагноза снизилась с 10,9% в 2005 году до 6,6 в 2015.

В структуре смертности раку молочной железы также принадлежат лидирующие позиции. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2015 году составил 17,0%.

РМЖ у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости.

В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, наличие аборт, курение, алкоголь, наличие сахарного диабета, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность. У 3-10 % больных раком молочной железы развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHECK, NBS1, TP53.

Генетическая предрасположенность является одним из основных факторов риска развития РМЖ. Наследственные формы этого заболевания характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью¹, более ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом манифестации, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью.

Критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ являются наличие в семье двух и более родственников I–II степени родства, больных РМЖ, ранний (до 50 лет) возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение, первично-множественные опухоли у пациента или его родственников, синдромальная патология (синдром Ли-Фраумени, синдром Линча и другие).

Роль мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в развитии наследственных форм РМЖ является основной: по данным многочисленных исследований ими обусловлены 20–50% наследственных форм РМЖ у женщин, 4–40% РМЖ у мужчин. Наследственные формы РМЖ могут быть связаны также с мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *NBN*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD50*, *BLM*, *FGFR2*², носительство которых определяется при проведении молекулярно-генетического исследования.

Гены *BRCA1* и *BRCA2*: структура, функции кодируемых белков, клиническое значение мутаций.

Гены *BRCA1* (OMIM³ 113705) и *BRCA2* (OMIM 600185) были идентифицированы в 1994–1995 гг.

Ген *BRCA1* локализуется на хромосоме 17q21 и включает 22 кодирующих и 2 некодирующих экзона. Общий размер кодирующих участков составляет

¹Пенетрантность – показатель фенотипического проявления генотипа, полная пенетрантность равна 100%.

²Названия генов приведены согласно номенклатуре HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee).

³OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (англ.), электронная база данных о генетических заболеваниях человека, каждому гену присвоен уникальный шестизначный номер.

5592 нуклеотида, распределенных в геноме на протяжении более 80 т. п. н. Белок BRCA1 состоит из 1863 аминокислотных остатков.

Ген *BRCA2* локализуется на хромосоме 13q12-13, состоит из 26 кодирующих и одного некодирующего экзона при суммарном размере кодирующих участков 10485 пар нуклеотидов – почти в два раза больше, чем в *BRCA1* – и общей протяженности, близкой к размеру гена *BRCA1* (около 80 т. п. н.). Кодируемый белок BRCA2 содержит 3418 аминокислотных остатков.

Оба этих гена являются классическими опухолевыми супрессорами, кодируемые ими белки играют основную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации⁴. Процесс нарушения нормальной репарации двунитевых разрывов ДНК с участием белков BRCA1/2 при потере их функциональной активности представлен на рис. 1. Вследствие ошибок репарации повреждений ДНК активизируются гены контроля клеточного цикла, ингибирующие дальнейший рост клеток с возникшими генетическими аномалиями и индуцирующие апоптоз⁵. Накопление ошибок репарации, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, дифференцировки клетки и апоптоза, и, как следствие, к генетической нестабильности, является ключевым событием в процессе канцерогенеза.

⁴Гомологичная рекомбинация – обмен генетическим материалом между двумя молекулами ДНК, имеющими гомологичные друг другу нуклеотидные последовательности.

⁵Апоптоз – др.-греч. ἀπόπτωσις – опадание листьев – программируемая клеточная смерть.



Белок BRCA1 также участвует в выполнении некоторых других клеточных функций, важных для поддержания геномной целостности, включая сборку митотического веретена, дупликацию центросом, контроль клеточного цикла и ремоделирование хроматина в местах двухцепочечных разрывов ДНК. Он участвует в активации остановки клеточного цикла как в S-, так и в G₂/M-фазах клеточного цикла после повреждения ДНК. BRCA1 взаимодействует со многими другими белками, участвующими в процессах репарации/рекомбинации, таких как RAD1, комплекс процессов репарации/рекомбинации, таких как RAD1, комплекс Rad50/MRE11A/NBN, геликаза Bloom и белок Fanconi D2.

Функция белка BRCA2 заключается преимущественно в регуляции ядерной локализации RAD1 – ключевого момента инициирования процесса гомологичной рекомбинации.

При наследственных формах РМЖ для инициации опухолевого роста помимо герминальной мутации необходима инактивация второго аллеля⁶, которая происходит в соматической клетке. Иницирующим моментом

⁶Аллели – от греч. ἀλλήλων – друг друга, взаимно – различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках гомологичных хромосом.

инактивации может служить как соматическая мутация, так и ряд эпигенетических событий, таких как аномальное метилирование.

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* значительно увеличивают индивидуальный риск развития наследственного РМЖ. Средний кумулятивный риск для носителей мутаций в гене *BRCA1* к возрасту 70 лет составляют 57–65% в отношении развития РМЖ. Риск развития РМЖ для носителей мутаций в гене *BRCA2* составляет 45–49%. При отягощенном семейном анамнезе риск возрастает: для носителей мутаций в гене *BRCA1* до 87%, для носителей мутаций в гене *BRCA2* – до 84%.

Пенетрантность мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* зависит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных и популяционных факторов. Силь жизни, репродуктивное поведение, гормональный метаболизм определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

Данные о мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2* объединены в постоянно дополняющейся международной базе Breast Cancer Information Core (BIC).

Во многих популяциях наблюдается т.н. эффект основателя - преобладание нескольких мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, специфичных для конкретной этнической группы. Например, у ашкеназских евреев превалируют 3 мутации: 185delAG и 5382insC в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*, у жителей Исландии – мутация 999del5 в гене *BRCA2*, в Польше и других странах Восточной Европы со славянским населением широко распространены мутации в гене *BRCA1* – 5382insC, 300T>G (C61G), 4153delA

Существование эффекта основателя делает возможной разработку скрининговых программ, позволяющих оптимизировать генетическое тестирование.

В российской популяции превалируют мутации в гене *BRCA1*, они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В гене *BRCA1* значительно чаще встречаются повторяющиеся мутации, в то время как мутации, идентифицированные в гене *BRCA2* (за исключением 6174delT), уникальны. Соответственно, при формировании панели для первичного генетического скрининга в российской популяции основное место в ней занимают мутации в гене *BRCA1*. Согласно целому ряду исследований, преобладающей в РФ является мутация 5382insC в гене *BRCA1*, составляя около 70% всех мутаций в этом гене при РМЖ. В гене *BRCA1* часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG. В нескольких российских исследованиях также выявлены мутации 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* и мутация 6174delT в гене *BRCA2*. Случаи обнаружения других мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* единичны.

Гистологически большинство *BRCA1*-ассоциированных опухолей – инвазивный рак неспецифического типа (до 87%), около 5–15% классифицируются как медулярный рак, характерна высокая (III) степень злокачественности, часто наблюдается выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Около 80% *BRCA1*-ассоциированных опухолей молочной железы являются трижды негативными (ER-, PR, HER2/neu-), но только 10% ранних трижды негативных опухолей являются *BRCA1*-позитивными. Трижды негативные опухоли с базальным фенотипом (экспрессия эпителиальных кератинов KRT5 и KRT6) чаще встречаются у носителей мутаций в гене *BRCA1*. *BRCA2*-ассоциированные опухоли не обладают специфическим патологическим фенотипом: отмечены инвазивный рак

неспецифического типа (около 30%), инвазивный дольковый рак (около 30%), тубулярный рак (до 19%) и другие.

Для наследственного РМЖ характерен более молодой возраст развития заболевания, причем для *BRCA1*-ассоциированного рака риск выше в пременопаузе. Средний возраст возникновения РМЖ, обусловленного герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, равен 41 и 44 годам, соответственно (для спорадического РМЖ – 54 года). Признаки склерозирующего аденоза и микрокальцинаты, кисты и внутрипротоковые папилломы достоверно чаще встречаются в группах больных-носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, что обосновывает необходимость внимательного отношения к доброкачественной и фоновой патологии у пациентов из групп риска. *BRCA*-статус является прогностическим фактором при наследственном РМЖ: позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта при проведении предоперационного лечения.

У больных РМЖ-носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* кумулятивный риск развития опухолей контралатеральной молочной железы через 25 лет после постановки первичного диагноза составляет 47,4%. При этом риск в 1,6 раза выше у носителей мутаций в гене *BRCA1*, в этой группе он максимален – 62,9% при манифестации первичного РМЖ в возрасте до 40 лет. В исследовании, проведенном в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2000–2008 гг., герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у 37,3% больных двусторонним РМЖ и у 57,0% больных в возрасте до 41 года. Средний временной интервал между первичным и контралатеральным РМЖ составил 8,3 года. В 43,8% случаев у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* был диагностирован синхронный⁷ двусторонний РМЖ.

⁷Синхронный двусторонний РМЖ – интервал между постановкой первичного РМЖ и рака контралатеральной молочной железы составляет до одного года.

BRCA-ассоциированные опухоли молочной железы у мужчин также характеризуются преобладанием инвазивного рака неспецифического типа (88–100%), высокой степенью злокачественности и более ранним возрастом развития по сравнению со спорадическими (по данным разных авторов разница составляет около 10 лет).

Классификация рака молочной железы.

Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ (7 издание, 2010).

Клиническая стадия определяется на основании результатов клинического (осмотр, данные визуальной диагностики и лабораторные показатели) обследования.

Генетическое тестирование рекомендуется в следующих случаях:

- ✓ при отягощенном наследственном анамнезе – наличии РМЖ у 2 и более близких родственников;
- ✓ у женщин моложе 50 лет, страдающих РМЖ;
- ✓ при первично-множественном РМЖ;
- ✓ при тройном негативном фенотипе опухоли;
- ✓ РМЖ у мужчин.

Патоморфологическая стадия выставляется после изучения операционного материала.

Клинические группы:

- 1) первично операбельный (резектабельный) рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА (Т3N1M0) стадии);
- 2) местно-распространенный (первично неоперабельный или нерезектабельный) рак молочной железы (IIIА (кроме Т3N1M0), IIВ, IIIС стадии);

3) метастатический рак молочной железы или рецидив болезни.

Таблица 1 – Группировка по стадиям.

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1*	N0	M0
Стадия IB	T0, T1*	N1mi	M0
Стадия IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

*T1 включает T1mic

При патолого-анатомическом исследовании биопсийного материала должны быть указаны:

- 1) гистологический вариант;
- 2) степень дифференцировки;
- 3) уровень рецепторов эстрогенов (РЭ)/ рецепторов прогестерона (РП);
Результат определения рецепторного статуса должен включать данные о процентном содержании РЭ+ и РП+ клеток и интенсивности окрашивания.
- 4) параметры HER2 статуса;
- 5) уровень Ki67;

Уровни экспрессии HER2 и Ki67 определяются иммуногистохимически. При спорном результате ИГХ–анализа HER2 следует провести определение амплификации гена HER2 методом in situ гибридизации (FISH или CISH).

При исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны:

- 1) расстояние до ближайшего края резекции;
- 2) состояние краев резекции;
- 3) размеры опухоли в трех взаимно-перпендикулярных измерениях;
- 4) гистологическое строение опухоли;
- 5) степень дифференцировки опухоли;
- 6) pT;
- 7) pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
- 8) наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 9) степень патоморфологического ответа опухоли по шкале RCB. При наличии предшествующего комбинированного лечения) отдельно в опухоли и метастатически-измененных лимфатических узлах.

Основные принципы выбора тактики лечения пациенток с первичным раком молочной железы.

- 1) консилиум с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта.
- 2) возможно привлечение морфолога, рентгенолога, анестезиолога и врачей прочих специальностей.

3) наличие противопоказаний к проведению стандартных методов лечения определяет необходимость подбора индивидуального плана лечения.

4) объем операции определяется необходимостью соблюдения принципов абластики, желания пациентки, а также с учетом возможного проведения химио- и лучевой.

5) выбор лекарственной терапии основывается на изучении биологического подтипа опухоли.

Таблица 2. Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы.

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: • РЭ положительные • HER2 отрицательный • Ki67 низкий¹ (<20%) • РП высокие² (>20%)
Люминальный В (HER2 отрицательный) Люминальный В (HER2 положительный)	• РЭ положительные • HER2 отрицательный и наличие одного из следующих факторов: • Ki67 высокий (>30%) • РП низкие (<20%) • РЭ положительные • HER2 положительный • Ki67 любой • РП любые
HER2 положительный (не люминальный)	• HER2 положительный • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	• отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

** Значение Ki67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории;

** Пороговым значением при определении РП считается 20%;

б) оптимальная лучевая терапия- 3D-конформная на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами 6 или 18 МэВ, электронами различных энергий или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка 70-230 МэВ. При невозможности их использования применяются гамма-установки дистанционного облучения.

Первично операбельный рак молочной железы (0, I, IIА, IIВ, IIIА стадии).

Стадия 0 (TisN0M0).

Хирургическое лечение

Дольковый рак in situ.

Рекомендуется:

- 1) секторальная резекция,
- 2) лампэктомия.

Возможно:

- 1) срочное гистологическое или цитологическое исследование краев резекции.
- 2) корректирующая операция на контралатеральной молочной железе для достижения симметрии.
- 3) мастэктомия, как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее.

Протоковый рак in situ.

Показано:

- 1) секторальная резекция;
- 2) лампэктомия.

Возможно

- 1) срочное гистологическое или цитологическое исследования краев резекции.
- 2)корректирующая операция на контралатеральной молочной железе для достижения симметрии;
- 3) при обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется : ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции;
- 4) при невозможности выполнения органосохраняющей операции рекомендуется выполнение мастэктомии как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без нее;
- 5) при выполнении подкожной мастэктомии обязателен гистологический контроль состояния протоков субареолярной зоны. Обнаружение элементов опухоли в этой зоне является показанием к удалению сосково-ареолярного комплекса.
- 6) в случае обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании рекомендовано выполнение биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ). При невозможности выполнения БСЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни).

Адьювантная ЛТ после органосохраняющей операции снижает риск местного рецидива. Подводимая доза на молочную железу 46-50Гр за 23-25 фракций или 40-42,5Гр за 15-16 фракций, 5 раз в неделю. Гипофракционированный курс лучевой терапии не рекомендуется проводить больным моложе 45 лет, при превышении толерантной дозы на сердце у больных с левосторонним РМЖ. Послеоперационный курс дистанционной ЛТ необходимо начать в сроки от 4 до 12 недель от даты операции (при условии полного заживления операционной раны).

Рекомендовано при положительных РЭ и РП рассмотреть назначение гормонотерапии.

Стадия I (T1N0M0), Стадия IIА (T2N0M0).

Хирургическое лечение.

Рекомендовано:

- 1) органосохраняющее хирургическое вмешательство (секторальная резекция, лампэктомия) с биопсией сторожевого лимфоузла (БСЛУ). При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции.
- 2) при невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни).
- 3) возможно выполнение срочного гистологического или цитологического исследования краев резекции.
- 4) при необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе для достижения симметрии.
- 5) возможно выполнение подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной или отсроченной реконструкцией (метод реконструкции определяет хирург) с биопсией сторожевого лимфоузла (БСЛУ). При невозможности выполнения БСЛУ или при выявлении метастатического поражения СЛУ рекомендовано выполнение подмышечной лимфаденэктомии (I-II уровни).

Адьювантная терапия.

Рекомендовано проведение ЛТ после органосохранной операции в случае:

- 1) наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции. Подводимая доза- 46-50Гр за 23-25 фракций или 40-42,5Гр за 15-16 фракций, 5 раз в неделю.
- 2) адьювантная дистанционная лучевая терапия должна быть начата в сроки от 4- 12 недель от даты операции (при условии полного заживления операционной раны);
- 3) дополнительное локальное лучевое воздействие («буст» дозой 10-16Гр за 4-8 фракций 5 дней в неделю, интраоперационно на ускорителях электронов или фотонов либо при помощи низкоэнергетического рентгеновского излучения РОД 5-12 Гр, либо методом внутритканевой лучевой терапии в дозе 15 Гр особенно в случаях, когда первичная опухоль располагалась в молочной железе глубже 28 мм от кожи.) на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) при:
 - 1) пациенткам моложе 50 лет;
 - 2) больным старше 50 лет со степенью злокачественности G3, при опухолевых клетках в краях резекции;
 - 4) послеоперационный курс дистанционной ЛТ при назначении адьювантной химиотерапии рекомендуется проводить через 3-4 недели после ее завершения (вне зависимости от длительности курса ХТ).
 - 5) при назначении гормонотерапии ЛТ проводят одновременно с гормонотерапией.

****Больным РМЖ старше 70 лет с люминальным А фенотипом опухоли в отсутствии других факторов риска возможно отказаться от проведения дистанционной лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы после органосохраняющей операции при условии дальнейшей длительной гормонотерапии.**

***Не рекомендуется проводить ускоренную частичную лучевую терапию отдельно отобранным больным после органосберегающих операций вне рамок клинических исследований*

Стадия IIA (T1N1M0) Стадия IIB (T2N1M0, T3N0M0), Стадия IIIA (T3N1M0).

Рекомендуемые варианты хирургического лечения:

- 1) резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией; при обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ре-резекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краёв резекции;
- 2) подкожная или кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией с подмышечной лимфаденэктомией;
- 3) мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией;
- 4) лимфодиссекция I-II уровней;

Возможно:

- 1) корректирующая операция на контралатеральной молочной железе;
- 2) лимфодиссекция I-III уровней;

**** При показаниях к адъювантной лучевой терапии предпочтительно выполнить отсроченную реконструкцию после завершения курса облучения.**

Принципы адъювантной лучевой терапии после мастэктомии:

- 1) при поражении 1-3 л/у – на мягкие ткани передней грудной стенки, Над-подключичную зону, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любую часть подмышечной области (как зону риска) РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр;
- 2) при pN0, размере опухоли >5 см

или наличии опухолевых клеток в

краях резекции – на мягкие ткани передней грудной стенки

+ зоны лимфооттока;

3) при pN0, размере опухоли <5 см

и наличии опухолевых клеток на

расстоянии <1мм от края резекции – на мягкие ткани передней грудной

стенки, РОД 2 Гр, СОД 46-50Гр.

**** ЛТ можно не проводить больным с поражённым 1 лимфатическим узлом без наличия факторов высокого риска развития рецидива опухоли;**

Адьювантная лучевая терапия после сохранных операций:

1) при отсутствии поражённых лимфатических узлов проводится только на оставшуюся часть молочной железы дозой 46-50Гр за 23-25 фракций или 40-42,5Гр за 15-16 фракций;

2) дополнительное локальное лучевое воздействие («буст» дозой 10-16Гр за 4-8 фракций 5 дней в неделю, интраоперационно на ускорителях электронов или фотонов либо при помощи низкоэнергетического рентгеновского излучения РОД 5-12 Гр, либо методом внутритканевой лучевой терапии в дозе 15 Гр особенно в случаях, когда первичная опухоль располагалась в молочной железе глубже 28 мм от кожи.) на ложе удаленной опухоли молочной железы (при условии интраоперационного клипирования) при:

а) пациенткам моложе 50 лет;

б) больным старше 50 лет со степенью злокачественности G3, при опухолевых клетках в краях резекции;

3) курс дистанционной ЛТ без назначения адьювантной ХТ рекомендовано начать в сроки от 4 до 12 недель от даты операции;

**** при проведении адьювантной химиотерапии – через 3-4 недели после окончания химиотерапевтического лечения;**

4) гормонотерапия и анти- Her2терапия может проводиться одновременно с лучевым лечением;

Принципы системной лекарственной терапии.

✓ Адъювантная лекарственная терапия позволяет снизить риск рецидива болезни и смерти. План адъювантной лекарственной терапии основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов.

✓ При планировании адъювантной лекарственной терапии необходимо оценить:

- А) прогноз;
- Б) ожидаемую пользу адъювантного лечения;
- В) возможные побочные эффекты и сопутствующую патологию;
- Г) учесть предпочтения больной;

****Возраст сам по себе не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.**

****При опухолях небольших размеров (<0,5 см) в сочетании с N0, являющихся прогностически благоприятными, адъювантная лекарственная терапия обладает минимальной эффективностью. Кроме профилактики контралатерального рака- цель назначения гормонотерапии в данном случае.**

****Рекомендуется адъювантную лекарственную терапию начинать с химиотерапии, если таковая показана.**

****Химиотерапия (таксаны) может проводиться одновременно с анти-HER2-терапией.**

****Гормонотерапию, если таковая показана, рекомендуется начинать после завершения химиотерапии и проводить одновременно с анти-HER2-терапией.**

****Лучевую терапию, в случае ее необходимости рекомендуется начинать после завершения химиотерапии. Она может проводиться одновременно с гормоно- и анти-HER2-терапией.**

Таблица 3. Адъювантная системная терапия в зависимости от молекулярно-биологического подтипа.

Молекулярно-биологический подтип	Рекомендуемая адъювантная системная терапия	Примечания
Люминальный А	Только гормонотерапия в большинстве случаев	Назначение адъювантной химиотерапии должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов: • ≥ 4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов; • $\geq T3$; • 3 степень злокачественности. Если принято решение о назначении химиотерапии (в дополнение к гормонотерапии), то в большинстве случаев можно ограничиться режимами без таксанов (АС или CMF).
Люминальный В (HER2 отрицательный)	Гормонотерапия + химиотерапия в большинстве случаев	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная гормонотерапия. Остальные больные: химиотерапия антрациклинами и таксанами в дополнение к гормонотерапии.
Люминальный В (HER2 положительный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия + гормонотерапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная гормонотерапия; химиотерапия и трастузумаб не показаны. При T1b,c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна химиотерапия паклитакселем (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (с последующей гормонотерапией). При T2-T4 (> 20 мм) или N+: антрациклины, далее таксаны + трастузумаб (с последующей гормонотерапией). При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим TCH.
HER2 положительный (не люминальный)	Химиотерапия + анти-HER2 терапия	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. При T1b (> 5 мм, но ≤ 10 мм) и N0: возможна химиотерапия

		паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом. При T1c-T4 (>10 мм) или N+: антрациклины, далее таксаны + тарстузумаб. При противопоказаниях к назначению антрациклинов может быть рекомендован режим DCH.
Тройной негативный (протоковый)	Химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов	При T1a (≤ 5 мм) и N0: системная терапия не показана. Производные платины могут быть включены в режим адъювантной химиотерапии у больных с доказанными мутациями гена <i>BRCA</i>.

Адъювантная (неоадъювантная) химиотерапия.

****Необходимо избегать необоснованной (в отсутствие токсичности) редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами.**

****Использование антрациклинов и таксанов должно быть последовательным, а не одновременным; при назначении паклитаксела предпочтительно еженедельное введение, особенно при тройном негативном фенотипе.**

Таблица 4. Рекомендуемые режимы нео- и адъювантной химиотерапии HER2- отрицательного рака молочной железы.

АС
АС×4→D×4
АС×4→P×12
АС×4→P×4
АС×4→(D +карбо)×4
АС×4→(P +карбо)×12
АС×4→(P +карбо)×4
CMF
DC

Таблица 5. Рекомендуемые режимы нео- и адъювантной химиотерапии HER2-положительного рака молочной железы.

АС×4→(D1 + трастузумаб)×4

АС×4→(P + трастузумаб)×12

АС×4→(P×4 + трастузумаб)×4

АС×4→(D + карбоплатин +
трастузумаб)×4

АС×4→(P+карбоплатин+трастузумаб)×12

АС×4→(P+карбоплатин+трастузумаб)×4

Адъювантная (неоадъювантная) гормонотерапия.

**** Адъювантная гормонотерапия** рекомендуется всем больным с гормонозависимыми опухолями независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2статуса, проведения адъювантной химиотерапии или анти-HER2 терапии.

**** Гормонозависимыми** считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в $\geq 1\%$ клеток инвазивного рака.

****Перед** началом гормонотерапии рекомендовано оценивать функцию яичников.

Критериями менопаузы являются:

✓ билатеральная овариэктомия;

✓ возраст ≥ 60 лет;

возраст < 60 лет: в отсутствие химиотерапии, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;

в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

Для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе, необходимо выключение функции яичников с помощью любого доступного способа либо регулярное определение уровней ФСГ и эстрадиола. Варианты выключения функции яичников: *хирургический (бilateralная овариэктомия); лекарственный (аналоги ГРГ); лучевой;*

Оптимальный метод овариальной супрессии не определен. У молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам ГРГ, подавляющим функцию яичников обратимо.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии в зависимости от функции яичников.

Пременопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 5 лет	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Овариальная супрессия + тамоксифен/ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии показаний к проведению адъювантной химиотерапии (в дополнение к гормонотерапии) и сохранной функции яичников после завершения химиотерапии
Менопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 5 лет	При противопоказаниях к приему тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Ингибиторы ароматазы 2-3 года, далее – тамоксифен 2-3 года	При использовании режимов переключения следует на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы

Таблица 7. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной гормонотерапии.

Антиэстрогены	Тамоксифен, 20 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы	Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

****Тамоксифен** может использоваться как у больных в менопаузе, так и при сохранной функции яичников.

****Ингибиторы ароматазы** противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только больным, достигшим стойкой менопаузы, в том числе с помощью овариальной супрессии. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) имеют одинаковую эффективность.

Неoadъювантная лекарственная терапия первично операбельного рака молочной железы.

Неoadъювантная лекарственная терапия при первично операбельном РМЖ позволяет:

1. выполнить органосохраняющую операцию и улучшить косметический эффект;
2. улучшить прогноз в случае достижения полного патоморфологического ответа (по сравнению с больными, у которых не достигнут полный патоморфологический ответ), особенно при тройном негативном и HER2-положительном РМЖ;
3. оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения).

Необходимые условия:

1) четкие показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации на первом этапе показано оперативное лечение с изучением удаленной опухоли;

2) согласие больной на выполнение органосохраняющей операции;

3) доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ [клинические стадии ПА (T2N0M0), ПВ (T2N1M0, T3N0M0), ПИА (T3N1M0)] и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;

****Проведение неoadъювантной лекарственной терапии при I стадии рекомендуется только в рамках клинических исследований.**

4) наличие факторов, свидетельствующих о высокой вероятности достижения полного патоморфологического ответа (тройной негативный фенотип, высокий Ki67, положительный HER2 статус, отсутствие РЭ и РП, высокая степень злокачественности).

****Больным в менопаузе с люминальным А подтипом РМЖ рассмотреть возможность проведения неoadъювантной гормонотерапии, которую следует проводить в течение 4–8 мес. или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора при проведении неoadъювантной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы.**

****Неoadъювантная химиотерапия при первично операбельном люминальном А варианте РМЖ не рекомендуется.**

****Больным РМЖ с тройным негативным фенотипом, получившим неoadъювантную химиотерапию антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная химиотерапия капецитабином (2000 мг/м² в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес.);**

****Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта не должен превышать 6–8 недель. При получении «быстрого» (в**

результате 2–4 курсов химиотерапии) клинического эффекта сокращать объем химиотерапии не следует(минимальное количество циклов- 6-8).

****Оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, использованных при первичной диагностике; Патоморфологическое исследование должно включать оценку степени выраженности патоморфологического ответа. Оптимально повторное иммуногистохимическое исследование резидуальной опухоли для коррекции послеоперационного лечения, если это необходимо.**

****Если все запланированные курсы химиотерапии проведены до операции, адъювантная химиотерапия не назначается; в противном случае, недостающие курсы проводятся после операции;**

****Больным, получившим неоадъювантную терапию в полном объеме адъювантная химиотерапия не рекомендуется.**

Местнораспространенный первично не операбельный инвазивный рак молочной железы.

Данное понятие включает в себя рак молочной железы стадий IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC, в т.ч. инфильтративно-отечную форму. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. В качестве первого этапа применяется лекарственная терапия. Ее основной целью является уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния.

Лекарственное лечение:

Проводится по тем же правилам, что и при первично операбельном РМЖ.

Хирургическое лечение:

Оперативное лечение не показано, если в результате лекарственной и лучевой терапии не достигнуто операбельное состояние, за исключением случаев, когда хирургическое лечение может улучшить качество жизни.

Объем оперативного вмешательства определяет хирург в зависимости от расположения опухоли, соотношения размера опухоли и объема молочной железы.

Рекомендуемые варианты:

- 1) мастэктомия с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией. При подрастании опухоли к большой грудной мышце выполняется частичная резекция мышцы. При необходимости дефект замещается перемещенным кожно-мышечным лоскутом.
- 2) органосохраняющая операция при получении хорошего эффекта после предоперационной лекарственной терапии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией для стадии IIIA и IIIC.
- 3) рассмотреть возможность выполнения подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией с одномоментной или отсроченной реконструкцией. Выбор сроков и варианта реконструкции определяются на консилиуме совместно хирургом и радиологом с учетом предстоящей терапии; при наличии показаний к лучевой терапии более предпочтительна отсроченная реконструкция (после окончания облучения).

Лучевая терапия:

Рекомендуется:

- 1) при неоперабельном/нерезектабельном опухолевом процессе после завершения лекарственного лечения или отказе больной от операции.

*Курс дистанционной лучевой терапии в интервале от 2 до 4 недель после завершения лекарственной терапии, или одновременно с лекарственной терапией (после консилиума лучевого терапевта и химиотерапевта).

2) При невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее.

****Курс радикальной лучевой терапии с суммарной дозой на молочную железу 55-60 Гр (60 - 65иГр), локально на опухоль – до 60-65 Гр (65-70 иГр) в зависимости от количества курсов и эффективности предшествующей ХТ; на отдельные определяемые метастатические лимфоузлы до 55-60 Гр (60-65 иГр).**

3) После радикальной мастэктомии или органосохраняющих операций у больных местно-распространёнными формами РМЖ лучевая терапия проводится вне зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли после неоадьювантного этапа.

****Начало облучения – через 4-12 недель после операции (при условии полного заживления операционной раны); в случае проведения адьювантной ХТ – через 3-4 недели после завершения лекарственного лечения.**

4) После радикальной мастэктомии или органосохраняющих операций проводить лучевую терапию на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока – надподключичную и подмышечную области, цепочку ипсилатеральных парастеральных лимфатических узлов – РОД 2 Гр, СОД 48-50 Гр.

****При необходимости возможно проведение «буста» на послеоперационный рубец или ложе удалённой опухоли до СОД 60Гр за весь курс лечения. При наличии остаточных метастазов в над- или подключичных л/узлах рекомендовано их локальное облучение до СОД 60-64 Гр за весь курс облучения.**

****При указании на врастание опухоли в кожу молочной железы облучение предпочтительно проводить с использованием тканеэквивалентных болюсов для создания адекватного дозового распределения.**

Адьювантная терапия.

****Проводится по тем же принципам, что и при операбельном раке.**

Рецидивный и метастатический рак молочной железы.

Общие принципы лечения рецидивного и метастатического рака молочной железы.

Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует.

Цель терапии изолированных локальных рецидивов- излечение Она должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с подключением необходимых методов диагностики и лечения.

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Основным методом лечения метастатической болезни является лекарственная терапия.

**** Морфологическое исследование с определением РЭ, РП, HER2 и Ki67** рекомендуется выполнять во всех случаях впервые выявленного метастатического РМЖ, а также во всех возможных случаях в метастатических очагах при прогрессировании после первичного лечения раннего и местно-распространенного РМЖ.

****Выбор варианта лекарственной терапии** осуществляется на основании биологических маркеров (РЭ и РП, HER2, Ki67) и клинико-анамнестических особенностей больного. Включает химио- и/или гормонотерапию, которые могут дополняться таргетной терапией по показаниям.

При необходимости в системная терапия может дополняться локальными видами лечения (лучевой и хирургический).

****При метастазах в костях, особенно осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показано назначение** остеомодифицирующих препаратов.

Гормональная рецидивного и метастатического рака молочной железы.

Рекомендуемые опции:

1) гормонотерапию одной линии рекомендуется проводить до прогрессирования болезни или признаков неприемлемой токсичности. В отсутствие признаков висцерального криза рекомендуется последовательное назначение всех возможных линий гормонотерапии.

****Характеристики висцерального криза:** множественное метастатическое поражение внутренних органов; клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции внутренних органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта.

2) при неэффективности трех последовательных линий гормонотерапии необходимо назначать химиотерапию.

3) одновременное использование химио- и гормонотерапии не рекомендуется.

**** Гормонотерапия люминального рака молочной железы** рекомендована даже при наличии висцеральных метастазов. Исключение составляют: быстропрогрессирующие варианты, сопровождающиеся висцеральным кризом, а также гормонорезистентные случаи.

**** Для больных гормонозависимым HER2-положительным раком, не нуждающимся в немедленном начале химиотерапии, рекомендуется начинать гормонотерапию (в частности, ингибиторами ароматазы) в сочетании с анти-HER2 препаратом.**

**** При выборе варианта гормонотерапии следует учитывать функцию яичников, предшествующую гормонотерапии и ее эффективность, а также сопутствующую патологию. Больным с функционирующими яичниками могут быть назначены селективные модуляторы рецепторов эстрогенов или подавление функции яичников в сочетании с гормонотерапией, рекомендованной больным в менопаузе.**

Таблица 8. Препараты, рекомендуемые для гормонотерапии метастатического РМЖ.

Аналоги ГРГ	Гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен 20 мг/сут. внутрь ежедневно Торемифен 60 мг/сут. внутрь ежедневно
Антагонисты рецепторов эстрогенов	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес. (в первый месяц – по 500 мг в 1-й и 15-й дни)
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (нестероидные)	Анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно Летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы третьего поколения (стероидные)	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно
Эксеместан + эверолимус	Эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно
Прогестагены	Медروксипрогестерона ацетат 500 мг/сут. внутрь ежедневно Мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь ежедневно
Фулвестрант+палбоциклиб	Фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в мес.(в первый месяц – по 500 мг в 1 –й и 15-й дни)+палбоциклиб 125 мг/сут. внутрь

Химиотерапия рецидивного и метастатического рака молочной железы.

Стандартов химиотерапии первой линии рецидивного и метастатического рака молочной железы нет. Выбор режима индивидуален. Учитываемые факторы:

- 1) особенности опухоли;
- 2) особенности больного;
- 3) состав и эффективность предшествующей химиотерапии, если таковая проводилась.

****Наиболее оптимально в первой линии отдавать предпочтение антрациклинам, если они не назначались ранее.**

****В монотерапии рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов.**

****В комбинированной терапии наиболее оптимально использовать антрациклинсодержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные. При этом комбинировать их между собой не рекомендуется.**

Категории больных, которым показана химиотерапия:

- 1) рецептороотрицательный (РЭ и РП) рак молочной железы;**
- 2) люминальный подтип рака, резистентный к гормонотерапии;**
- 3) люминальный подтип рака с признаками висцерального криза.**

Таргетная (анти-HER2) терапия.

****Больным с HER2-положительным раком рекомендуется назначать анти-HER2- терапию в комбинации с химио- или гормонотерапией (в зависимости от подтипа).**

****При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента.**

Режимы анти-HER2-терапии рецидивного и метастатического РМЖ.

Трастузумаб¹ 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов:

Паклитаксел 60 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.;

Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно;

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;

Винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.;

Капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.

Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. +

Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. +

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.

Трастузумаб-энтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.²

*Лапатиниб*² 1250 мг/сут. внутрь ежедневно + *капецитабин* 2000 мг/м² /сут. внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед.

*Лапатиниб*² 1500 мг/сут. внутрь ежедневно + ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно).

*Лапатиниб*² 1000 мг/сут. внутрь ежедневно + *трастузумаб* 2 мг/кг в/в еженедельно (нагрузочная доза 4 мг/кг в/в) или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 3 нед.

¹ Возможно использование лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения в дозе 600 мг / 5 мл (независимо от массы тела пациента) 1 раз в 3 нед.; нагрузочная доза не требуется.

² Для больных, получавших трастузумаб.

Хирургическое лечение и лучевая терапия.

Не является стандартным подходом. Чаще назначаются при индивидуальном лечении после консилиума с участием химиотерапевта, хирурга, радиотерапевта.

Наблюдение в процессе лечения.

Цель:

- 1) оценить пользу проводимой терапии (эффект);
- 2) оценить осложнения (токсичность);
- 3) скорректировать лечение: смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т.д..

****Наблюдение** включает в себя периодический осмотр, оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования.

****Интервалы** между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации.

****Стандартный интервал**- после каждые 2–3 мес. гормонотерапии и каждые 2–3 курсов химиотерапии.

****Оценка эффективности** и состояния пациента проводится с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, лабораторный показателей и результатов инструментальных методов обследования, выявивших патологию на этапе первоначальной диагностики.

Варианты эффективности лечения:

- 1) **объективный эффект** - существенное уменьшение размеров и/или количества опухолевых очагов; в отсутствие серьезной токсичности-показание для продолжения проводимой терапии;
- 2) **стабилизация** - отсутствие значимых изменений размеров и количества опухолевых очагов; лечение может быть продолжено при отсутствии данных за ухудшение состояния пациента;
- 3) **прогрессирование**- появление и/или усугубление симптомов, обусловленных опухолевым ростом; существенное увеличение размеров или появление новых опухолевых очагов; ухудшение общего состояния или немотивированная потеря веса, повышение ЩФ, АЛТ, АСТ,

билирубина (дифференцировать с токсичностью лечения); гиперкальциемия.

Реабилитация.

****Цель-** увеличения объема движений и профилактика лимфостаза в оперированной конечности, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после операции на молочной железе и аксиллярной зоне.

****Возможные мероприятия и их эффекты (таблица 10).**

Таблица 9. Возможные мероприятия и их эффекты:

Методика	Эффект
низкоинтенсивное лазерное облучение на область операции, подмышечную область	уменьшает болевой синдром в области операции и увеличивает объем движений верхней конечности
дренажный массаж	профилактика лимфостаза
мягкий массаж в области послеоперационной раны	профилактика образования грубых рубцовых изменений
мануальный лимфодренаж, ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей	уменьшение лимфостаза
перемежающаяся пневмокомпрессия в сочетании с полной противозастойной терапией	уменьшение лимфостаза
электротерапия в сочетании с полной противозастойной терапией	уменьшение лимфостаза
низкоинтенсивная лазеротерапия в сочетании с полной противозастойной терапией	уменьшение лимфостаза
массаж переменным электрическим полем	уменьшение лимфостаза

****Необходимо** как можно более раннее начало лечебной физкультуры; контроль веса в целях профилактики ожирения; профилактика рожистого воспаления, уход за кожными покровами; исключение подъема тяжести (более 2 кг);

Профилактика и диспансерное наблюдение.

****** После первичного лечения осмотр рекомендуется проводить от 1 до 4 раз в год (в зависимости от клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно.

****** При отсутствии жалоб и симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования болезни, рутинное лабораторное и инструментальное обследование (Р-графическое, УЗИ, радиоизотопное, в т.ч. КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) не рекомендуется.

******В случае органосохраняющей операции рекомендуется ежегодная двухстороннюю, а в случае мастэктомии- контралатеральная маммография и УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца.

******Осмотр врачом-гинекологом женщин с не удаленной маткой, получающих адъювантную гормонотерапию тамоксифеном рекомендуется консультировать ежегодно. Рутинное выполнение УЗИ и диагностическое выскабливание при отсутствии жалоб не рекомендуется.

******Для женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также находящихся в менопаузе менопаузы в результате противоопухолевой терапии рекомендуется мониторинг в отношении остеопороза. Этой категории пациенток рекомендовано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция, а также остеомодифицирующих препаратов по показаниям.

******Необходимо информировать пациенток о предпочтительности здорового образа жизни, включающего рациональную диету, ведение активного образа жизни, способствующих борьбе с избыточной массой тела.

Тестовые задания.

Критерии ответа — один правильный ответ.

1. Маммографическое исследование в качестве скрининга на рак молочной железы целесообразно проводить женщинам:

1. При рождении
2. 10-29 лет
3. 30-49 лет
4. 50-69 лет
5. Старше 70 лет

2. Скрининговым исследованием на рак молочной железы должно являться:

1. Самообследование молочных желез
2. Осмотр маммологом
3. Маммография
4. УЗИ молочных желез

3. Для молочной железы не являются регионарными лимфатические узлы:

1. подмышечные
2. парастернальные
3. подключичные
4. лимфоузлы противоположной от опухоли стороны
5. надключичные

4. Для рака молочной железы характерным не является:

1. умбиликация
2. лимонная корка
3. втяжение соска
4. гиперпигментация
5. изъязвление

5. Основным путем оттока лимфы от молочной железы является:

1. перекрестный
2. подключичный
3. подмышечный

4. парастернальный

5. межреберный

6. К диффузным формам рака молочной железы относится все, кроме:

1. отечно-инфильтративной

2. мастиподобной

3. рожистоподобной

4. панцирного рака

5. рака Педжета

7. При операции радикальной мастэктомии по Холстеду большая грудная мышца:

1. сохраняется

2. удаляется полностью

3. удаляется частично

4. все ответы верные

5. все ответы неверные

8. Для рака молочной железы нехарактерны метастазы:

1. в легкие

2. в печень

3. в мозг

4. параумбиликальные

5. в кости

9. Радикальная резекция молочной железы не показана:

1. при мультицентрическом раке молочной железы

2. при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы
3. при узловой мастопатии
4. при раке Педжета
5. во всех перечисленных случаях

10. К методам гормонотерапии при раке молочной железы не относятся:4

1. овариэктомия
2. лучевая дезовуляция
3. лечение тамоксифеном
4. лучевая терапия на область костных метастазов
5. лечение гестагенами

11. При определении показаний к адъювантной терапии рака молочной железы учитывается:

1. молекулярно-биологический подтип опухоли (экспрессия рецепторов гормонов, Her2/neu, Ki-67)
2. размер первичной опухоли
3. количество пораженных лимфоузлов
4. соматическое состояние больной
5. все перечисленное

12. Радикальная мастэктомия по Пейти:

1. удаление сектора молочной железы с опухолью в пределах здоровых тканей
2. удаление сектора молочной железы с опухолью в пределах здоровых тканей + удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области

3. удаление молочной железы с опухолью+ удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области
 4. удаление молочной железы с опухолью+удаление малой грудной мышцы+ удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области
 5. удаление молочной железы с опухолью+удаление малой и большой грудных мышц+ удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области
13. Примером таргетной терапии является:
1. интерлейкин-2 при раке почки
 2. интерферон-альфа при меланоме
 3. БЦЖ-терапия при раке мочевого пузыря
 4. ингибитор ароматазы -аримидекс -при раке молочной железы
 5. моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста Her2/neu - герцептин - при раке молочной железы
14. Лучевая терапия при раке молочной железы:
1. всегда выполняется при органосохранных операциях
 2. улучшает показатели безрецидивной выживаемости при раннем раке молочной железы
 3. применяется при локализации опухоли во внутренних квадрантах молочной железы
 4. влияет на показатели безрецидивной выживаемости при местно-распространенном первично-неоперабельном раке молочной железы
 5. все ответы верны
15. Радикальная мастэктомия по Маддену:
1. удаление сектора молочной железы с опухолью в пределах здоровых тканей
 2. удаление сектора молочной железы с опухолью пределах здоровых тканей+удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области
 3. удаление молочной железы с опухолью+ удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области
 4. удаление молочной железы с опухолью+удаление малой грудной мышцы+ удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области
 5. удаление молочной железы с опухолью+удаление малой и большой грудных мышц+ удаление клетчатки подмышечной, подключичной, подлопаточной области
16. Наиболее благоприятен прогноз у больной раком молочной железы с опухолью, классифицируемой по TNM как
1. T2N0M0, люминальный A

2. T0N2M0, люминальный В
3. T1N1M1, люминальный В
4. T4N0M0, не люминальный
5. T3N1M0, базальноподобный

17. К факторам риска рака молочной железы относят все, за исключением 3

1. длительность репродуктивного периода
2. ожирение в постменопаузе
3. повышенное употребление алкоголя
4. мутация генов BRCA1 и BRCA2
5. количество беременностей

Критерии ответа - ответьте по коду: А – верно 1,2,3; В – верно 1,3; С – верно 2,4; D – верно только 4; Е – верно все.

18. Лучевая терапия при раке молочной железы

1. всегда выполняется при органосохранных операциях
2. улучшает показатели безрецидивной выживаемости при раннем раке молочной железы
3. применяется при локализации опухоли во внутренних квадрантах молочной железы
4. не влияет на показатели безрецидивной выживаемости при местно-распространенном первично-неоперабельном раке молочной железы

19. При определении показаний к адъювантной терапии рака молочной железы учитывается

1. молекулярно-биологический подтип опухоли
2. размер первичной опухоли
3. количество пораженных лимфоузлов
4. соматическое состояние больной

20. Особенности рака Педжета молочной железы

1. В большинстве случаев диагностируется на ранних стадиях
2. Стандартная операция- радикальная резекция
3. Дифференциальный диагноз проводится с экземой соска
4. Гормонотерапия не показана

Клинические задачи.

1. У больной при осмотре кожные покровы над молочными железами не изменены. При пальпации в левой молочной железе – без узловых образований, в правой молочной железе в верхне-наружном отделе определяется плотная малоподвижная опухоль с нечетким контуром около 3 см в диаметре. Периферические лимфоузлы не увеличены. При УЗИ печени и

малого таза, рентгенографии легких и скенировании костей без метастатических изменений. При гистологическом исследовании биоптата опухоли - рак молочной железы неспецифического типа. При иммуногистохимическом исследовании - рецепторы эстрогенов положительные, рецепторы прогестерона высокие, HER2 отрицательный, Ki67 низкий. Определите стадию по TNM классификации и молекулярно-биологический подтип опухоли.

2. У больной при осмотре молочных желез определяется отек и уплощение ареолы правой молочной железы, положительный симптом «лимонной корки» в центральных отделах. При пальпации в левой молочной железе – без узловых образований, в правой молочной железе за ареолой плотная малоподвижная опухоль с нечетким контуром около 5 см в D. В правой подмышечной области единичные плотные лимфоузлы. При УЗИ печени и малого таза, рентгенографии легких и сцинтиграфии скелета - без метастатических изменений. УЗИ правой подмышечной области — 2 опухолевовидно измененных лимфатических узла. При гистологическом исследовании биоптата опухоли — дольковый рак молочной железы. При иммуногистохимическом исследовании - рецепторы эстрогенов положительные, рецепторы прогестерона низкие, HER2 - 3+, Ki67 высокий. Определите клиническую стадию по TNM классификации и молекулярно-биологический подтип опухоли.

T4N1M0

3. У больной 56 лет в левой молочной железе пальпируется безболезненное опухолевовидное образование 2х3 см, положительный симптом «площадки», сосок деформирован, ареола отечна, выделений из соска нет. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Наиболее вероятный диагноз.

4. У больной 58 лет через 3 года после лечения рака молочной железы, выявлен гидроторакс. Каким образом можно выяснить этиологию появления гидроторакса?

5. У больной 25 лет на фоне беременности появилось уплотнение и гиперемия правой молочной железы, кровянистые выделения из соска, увеличенный лимфоузел в правой подмышечной области. Какое исследование в данном случае является наиболее целесообразным?

6. У больной 52 лет около двух месяцев назад стал мокнуть сосок правой молочной железы, появилась инфильтрация ареолы. Позже отдельные участки ареолы стали изъязвляться и покрываться корочками. В подмышечной впадине пальпируется увеличенный лимфоузел. О каком заболевании можно думать в первую очередь?

Оценочное средство (тестовые задания)	Ответы
1	4
2	3
3	4
4	4
5	3
6	5
7	2
8	4
9	5
10	4
11	5
12	4
13	5
14	5
15	3
16	1
17	3
18	A
19	E

20	В
----	---

Оценочное средство (ситуационные задачи)	Ответы
1	T2N0M0, IIa, люминальный A
2	N4N1M0, IIIб, люминальный B, Her положительный
3	Рак молочной железы
4	Выполнить цитологическое и иммуноцитохимическое исследование эвакуированной из плевральной полости жидкости
5	Пункционная биопсия уплотнения правой молочной железы и и увеличенного подмышечного л\узла с последующим цитологическим исследованием
6	Рак Педжета

Список литературы.

1. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей [И. В. Высоцкая и др.]; - Москва : Спец. изд-во мед.кн. (СИМК), 2014.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
3. WHO classification of tumours of the breast. Lakhani, Sunil R; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2012.
4. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York: WileyBlackwell; 2009.
5. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primary breast cancer. Hamm C, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Nov 1 [Endorsed 2011 Oct 11]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-14 Version 2 EDUCATION AND INFORMATION 2015.
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc1-14f.pdf>
6. ICRU Report 50 Journal of the ICRU Issued:1 November 1999; ICRU Report 83 Journal of the ICRU Vol 10, №1, 2010.
7. Hussain M Cunnick GH Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. Eur J Surg Oncol. 2011 Apr;37(4):279-89.
8. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8.
9. Goodwin A, Parker S, Ghera D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. Breast. 2009 Jun;18(3):143-9
10. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):412-9.
11. Glehner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, Kreienberg R. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2013 Mar;49(4):812-25.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S., McGale P. Et al Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials Lancet 2011; 378:1707-1716
13. Haviland JS.,Owen JL, Dewar Ja et al The UK Standardisation of Breast Radiotherapy hypofractionation for treatment (START) of early breast-cancer:10-year follow-up results of two randomized controlled trials Lancet Oncol 2013;14:1086-1094
14. Bartelink H., Maingon P. u Portmans P. 20-year results of the randomized «boost» versus «no boost» EORTC 22881-10882 trial The Lancet Oncol. – 2015. – 15(1). – P. 47-46
15. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill AD, Kell MR, Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015 Sep;153(2):235-40.
16. Budach et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a metaanalysis of randomized trials. Radiation Oncology 2013, 8:267
17. Loughney L, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2016 Jan;42(1):28-38
18. Budach W, Matuschek C, Bölke E, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Piroth MD, Sautter-Bühl ML, Sedlmayer F, Souchoň R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of German Society of Radiation Oncology (DEGRO).DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. Strahlenther Onkol. 2015 Aug;191(8):623-33.
19. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли.-2016.-№4. Спецвыпуск 2.-С.97-122.

20. Gradishar WJ et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2.2016.*
21. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 26: 1533–1546, 2015/ doi:10.1093/annonc/mdv221.
22. Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.
23. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.
24. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breastcancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372: 923–932.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
26. Hart CD, Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 12.02.
27. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.
28. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278–2284.
29. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533–5540.
30. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014; 32(5s): abstr 1005.
31. Tutt A, Ellis P, Kilburn LS et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer CRUK/07/012). *Cancer Res Suppl* 2014; 75: S3-01.
32. Jones SE, Colleas R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
33. Tolaney S, Barry W, Dang C et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 372: 134-141
34. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women locally advanced, inflammatory or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter open-label phase II trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
35. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3948–3958.
36. Ribi K, Luo W, Francis P et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG SOFT trial: adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus T plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *Cancer Res Suppl* 2014; S3-09.
37. Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2015; 32(Suppl 15): #557.
38. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *Breast* 2015; 24(Suppl 1):PG 11.03.
39. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1–98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2201–2207.
40. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trial. *Lancet* 2015. 386: 1353-1361.

41. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164– 72.
42. Allevi G, Strina C, Andreis D et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 1587–1592.
43. Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 8.02.
44. Goodwin PJ. Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 6.03.
45. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28:4594-4600.
46. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor– Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. Published Ahead of Print on May 23, 2016 as 10.1200/JCO.2016.67.1487.
47. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008, 26:1642-1649/
48. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27:3611-3619.
49. Rivera E, Gomez H: Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer:the evolving role of ixabepilone. *Breast Cancer Res* 2010, 12(suppl 2):1-12.
50. Cortes J, Vahdat L, Blum JL et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2010, 28:3922-3928.
51. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2009, 27:2954-2961/
52. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011, 377:914-923.