
Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	8
Коллектив авторов	10
Список сокращений и условных обозначений	14
Введение	16

Часть I. Актуальные клинические и патологоанатомические аспекты рака молочной железы

Глава 1. Молекулярные основы рака молочной железы (<i>Ракель Чиволани Маркес Фернандес</i>).....	18
Глава 2. Факторы риска развития рака молочной железы (<i>Серхио Масили-Оку, Анджела Тринкони, Габриэла Буфелли и Хосе Роберто Филасси</i>).....	30
Глава 3. Генетические исследования (<i>Лаура Теста и Рената Коломбо Бонадио</i>).....	43
Глава 4. Актуальные аспекты хирургии молочной железы и подмышечной области (<i>Бруна Салани Мота, Родриго Гонсалвес и Хосе Роберто Филасси</i>).....	49
Глава 5. Вопросы патологоанатомической диагностики (<i>Марсело Абрантес Джаннотти и Фернандо Налессо Агияр</i>).....	58

Часть II. Актуальные аспекты визуализации

Глава 6. Рентгенологические методы визуализации: цифровая маммография, томосинтез (<i>Альмир Гальван Виейра Битенкур и Каролина Росси Саккарелли</i>).....	80
Глава 7. Сонографические методы визуализации: ультразвуковое исследование, цветное доплеровское картирование, эластография, автоматизированная визуализация молочной железы (<i>Джулиана Хираока Катани</i>)	103
Глава 8. Магнитно-резонансная томография: протоколы стандартной и ускоренной визуализации (<i>Жоао Хорват и Сунита Такур</i>)	132
Глава 9. Ядерная медицина: позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой и другими радиофармпрепаратами (<i>Марсело Татит Сапиенца и Полиана Фонсека Дзампиери</i>)	141

Глава 10. Чрескожная биопсия под контролем визуализации (<i>Витор Кьярини Занетта</i>).....	160
Глава 11. Предоперационная локализация разметочной иглы под контролем визуализации (<i>Хени Дебс Скаф, Джулиана Хираока Катани и Вивиан Симоне Де Медейрос Огата</i>)	214
Часть III. Клиническая практика: роль визуализации в персонализации врачебной тактики	
Глава 12. Скрининг (<i>Мила Трементоса Гарсия, Лаура Агияр Пентеадо, Флавия Абранчес Корсетти Пурчино и Хосе Роберто Филасси</i>).....	250
Глава 13. Диагностика (<i>Карина Беликас Каррейро, Джулиана Пьеробон Гомес да Кунья, Хосе Роберто Филасси и Кайо Динелли</i>)	260
Глава 14. Предоперационная оценка молочной железы (<i>Джонатан Юго Мазсака, Йедда Нуньес Рейс и Хосе Роберто Филасси</i>).....	282
Глава 15. Стадирование по органам и системам (оценка системного распространения — когда, как?) (<i>Фабиано де Алмейда Коста и Рудиней Диого Маркес Линк</i>)	294
Глава 16. Системная неоадьювантная терапия (<i>Ана Каролина де Атаиде Гоэс, Хени Дебс Скаф и Лаура Теста</i>).....	303
Глава 17. Послеоперационный период (<i>Ларисса Мурамото Яно и Моника Акахоши Руднер</i>)	326
Глава 18. Лучевая терапия (<i>Паула де Камарго Мораес</i>).....	417
Глава 19. Адьювантная терапия (<i>Лаура Теста и Рената Коломбо Бонадио</i>).....	436
Глава 20. Период последующего наблюдения (<i>Бруно Сальвадор Собрейра Лима, Фернанда Барбоза, Мария Каролина Формигони, Серхио Масили-Оку и Хосе Роберто Филасси</i>).....	440
Глава 21. Рак молочной железы в период беременности и грудного вскармливания (<i>Юн Сын Чан и Моника Акахоши Руднер</i>).....	446
Предметный указатель.....	461

Список литературы ко всем главам доступен по ссылке:
<http://books-map.net/redirect/5304.html>



Глава 1

Молекулярные основы рака молочной железы

Ракель Чиволани Маркес Фернандес

1.1. Введение

В США рак молочной железы занимает второе место по заболеваемости у женщин после немеланомного рака кожи, а риск развития инвазивного рака молочной железы у американок в течение жизни составляет 1/8. Согласно прогнозам, в 2021 г. ожидаемое количество впервые выявленных случаев развития инвазивного рака молочной железы у американок составит 281 550, а новых случаев рака молочной железы *in situ* — 49 290 [1].

В 5–10% случаев возникновение злокачественной опухоли молочной железы ассоциировано с наследственной мутацией известного гена, например *BRCA1* или *BRCA2*. Риск развития рака молочной железы у женщины с мутацией *BRCA1* составляет в среднем 72%, а при наличии мутации *BRCA2* — 69% [2].

После 2000 г. понимание молекулярной биологии рака молочной железы, достигнутое благодаря секвенированию множества типов опухолей, позволило получить необычайно ценные знания, изменившие подход к лечению этого заболевания. На основании оценки нескольких биомаркеров опухоли молочной железы рассматриваются отныне как гетерогенная неоплазия. Эти самые биомаркеры в настоящее время используют для диагностики и планирования лечения рака молочной железы каждого из подтипов, а также прогнозирования выживаемости.

Гетерогенность рака молочной железы обусловлена вовлечением в онкогенез различных генов, определяющих пролиферативную активность, дифференцировку и супрессию роста опухолевых клеток. Некоторые из этих генов, а также небольшие их группы исследованы на предмет определения их роли в процессе формирования опухоли и/или в качестве прогностических факторов. Интерпретацию результатов этих исследований затрудняют огромная неоднородность и количество вовлеченных факторов. По мере развития технологий анализа генома с возможностью одновременного анализа тысяч генов стало возможным определение следующих профилей внутренних генов клеток

опухоли молочной железы по классификации Pageou и соавт. [3–7]: базальный, HER2-позитивный (HER — рецепторы эпидермального фактора роста), люминальный типа А, В и С и нормальный. Данные по этим профилям, полученные в разных группах исследования с использованием разных методов массивов, совпадают [4, 5, 8].

В течение нескольких последних лет ученые приложили значительные усилия, направленные на характеризацию и классификацию опухолей молочной железы на молекулярном уровне, что позволило бы эффективно персонализировать лечение заболевания. Однако с целью экономии времени и средств в преобладающем большинстве систем здравоохранения суррогатная молекулярная классификация рака молочной железы по-прежнему в значительной степени основана на иммуногистохимической (ИГХ) оценке биомаркеров: ER (РЭ — рецептор эстрогена), РП (рецептор прогестерона), HER2 и Ki-67. Тем не менее изучение глобальных паттернов экспрессии генов (особенно генов, участвующих в регуляции клеточного роста и других важных аспектов клеточного поведения, в частности инвазии) привело к определению внутренних молекулярных подтипов, имеющих биологическое и клиническое значение, а также профиля экспрессии генов, позволяющего прогнозировать выживаемость или ответ на терапию [9].

Крайне важно помнить, что во избежание получения ложноотрицательных результатов любого молекулярного или ИГХ-исследования образец ткани, полученный в результате биопсии или оперативного вмешательства, необходимо в течение 1 ч после извлечения соответствующим образом фиксировать в 10% буферном растворе формальдегида (Формалина*), рН которого составляет 7,0–7,4. Это позволит сократить время холодной ишемии, способной привести к деградации антигенов. Недостаточная или избыточная фиксация препарата нежелательна. Согласно рекомендациям Американского колледжа патологов, время фиксации должно составлять не менее 6 ч и не более 72 ч [10].

1.2. Базальный рак и тройной негативный рак

Клетки базального рака имеют высокую экспрессию некоторых генов, в том числе базальных цитокератинов 5/6 и 17, которая характерна для базальных клеток эпителия, образующих эпителиальные и миоэпителиальные клетки в терминальных дольковых протоках. Эти базальные цитокератины определяют дифференцировку миоцитов гладкомышечной ткани, присутствующих в миоэпителиальных клетках и их предшественниках [11]. Для повышения точности определения фенотипа и ожидаемой эволюции этих опухолей можно использовать другие маркеры, включая экспрессию HER1, c-Kit и виментина. Nielsen и соавт. [12], сравнив профиль опухоли по результатам ИГХ и генетического анализа, пришли к выводу, что результаты определения четырех маркеров, а именно отсутствие РЭ, наличие HER1, отсутствие HER2 и определение базального цитокератина, позволяют точно идентифицировать подгруппу генетически детерминированных базальных опухолей.

Базальный рак обычно соответствует инвазивному раку высокой степени злокачественности неспецифического типа (с признаками медуллярной опухоли или без них) или метапластической карциноме [9].

Livasy и соавт. и Nielsen и соавт. также выделяют некоторые морфологические характеристики, которые часто определяются в опухолях этих подтипов [12, 13], в частности высокую гистологическую степень злокачественности и ядерного полиморфизма, большое количество митозов, наличие полигональных клеток с большим объемом эозинофильной или прозрачной цитоплазмы, географический некроз опухоли, центральный рубец, обширные границы опухоли и увеличение количества иммунных клеток.

Тройной негативный рак (ТНР) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов гормонов (HR) и белка HER2. В настоящее время самым доступным и лучшим инструментом диагностики этого типа опухоли является иммуногистохимия [9]. Генетический перекрест базального рака и ТНР составляет 70–80%. По результатам иммуногистохимии почти 70% базального рака представляют собой ТНР, еще 20% экспрессируют HR, и, наконец, 10% экспрессируют HER2 [14]. В сравнении с эстрогенпозитивным раком базальный рак и ТНР чаще метастазируют в головной мозг и висцеральные органы, чем в кости и лимфатические узлы. Для них характерны высокий риск ранних рецидивов в течение 5 лет и высокая смертность [15].

С точки зрения прогноза важно помнить, что ТНР представляет собой гетерогенную группу опухолей. К тем из них, для которых характерен благоприятный прогноз, относятся аденосквамозный рак низкой степени злокачественности, аденокистозный рак и секреторный рак. Прогноз при инвазивном раке неспецифического типа с признаками медуллярной опухоли сомнителен. Наконец, при инвазивном раке высокой степени злокачественности неспецифического типа и метапластическом раке прогноз неблагоприятный [9].

Объем знаний, касающихся молекулярной биологии этих опухолей, увеличивается ежегодно. До середины предыдущего десятилетия какие-либо специфические мишени терапии такого рака были неизвестны. В наши дни, однако, многообещающими методами лечения считают применение антиандрогенов, ингибиторов иммунных контрольных точек и таргетное повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Обоснованием применения таких препаратов служит концепция, согласно которой неблагоприятный прогноз при некоторых опухолях связан с избыточной экспрессией генов, отвечающих за пролиферацию и миграцию клеток.

В 2016 г. Lehman и соавт. [16] обновили предложенную этими же авторами в 2011 г. молекулярную классификацию ТНР с учетом результатов анализа профилей экспрессии генов клетками ТНР. Согласно этой классификации, на основании клинических и молекулярных характеристик выделяют четыре подгруппы ТНР: базальный подтип 1 и базальный подтип 2, для которых характерны высокая пролиферативная активность с активацией различных путей стимуляции клеточного цикла и ответ на повреждение ДНК; мезенхимальный подтип (М) с наличием активированных сигнальных путей факторов роста, в частности пути IGF/мишени рапамицина в клетках

млекопитающих, часть из которых, помимо прочего, имеет низкую экспрессию клаудинов; и люминальный андрогенный подтип, для которого характерна активация сигнальных путей, связанных с рецепторами андрогенов. Для этих подгрупп авторы определили различия между их патологоанатомическими характеристиками, степенью злокачественности, особенностями местного и отдаленного метастазирования, возраста дебюта заболевания, а также ответа опухоли на неoadъювантную терапию. Полный ответ по результатам патологоанатомического исследования при базальном подтипе 1 достигается в 41% случаев, при базальном подтипе 2 — в 18%, при люминальном андрогенном подтипе — в 29%.

Важно помнить, что микроокружение опухоли способно модулировать характеристики каждой из этих подгрупп, в особенности базального подтипа 1 и 2 и М. Основополагающую роль в этом процессе играют лимфоциты, инфильтрирующие опухолевую ткань.

Лиганд-1 белка программируемой смерти клетки представляет собой иммунорегуляторную молекулу, ограничивающую противоопухолевую активность иммунитета. В одно- и многофакторном анализе лимфоциты, инфильтрирующие опухолевую ткань, и статус лиганда-1 белка программируемой смерти клетки позволяют прогнозировать полный патологоанатомический ответ (ППО) на неoadъювантную химиотерапию (НАХТ). Экспрессия лиганда-1 белка программируемой смерти клетки ассоциирована с ТНР, рецептор-негативным статусом опухоли и большим количеством лимфоцитов, инфильтрирующих опухолевую ткань [17].

В случае ее подтверждения определенный успех может иметь иммунотерапия ингибиторами контрольных точек. В 2019 г. атезолизумаб, моноклональное антитело к лиганду-1 белка программируемой смерти клетки, в комбинации со стабилизированным альбумином нанодисперсным паклитакселом (наб-паклитаксел[®]), не требующим премедикации стероидами, был одобрен к применению у пациентов с местнораспространенным или метастатическим ТНР с позитивной экспрессией лиганда-1 белка программируемой смерти клетки ($\geq 1\%$) в инфильтрате иммунных клеток при оценке с использованием антител к лиганду-1 белка программируемой смерти клетки клон SP142 (Ventana) [18].

Мутационная нагрузка опухоли при раке молочной железы значительно ниже, чем при других солидных опухолях, в частности при раке легкого или меланоме, с низкой способностью развивать компетентный иммунный ответ, связанный с этим конкретным вариантом [19].

Помимо наследственного рака молочной железы, ассоциированного с мутациями *BRCA1/2*, последний фенотип встречается примерно в половине спорадических случаев ТНР, и это определяет характерные черты таких опухолей: большой размер ($> 2,0$ см), обширные границы, пласты плеоморфных опухолевых клеток, синцитиоподобный характер роста, оживленная лимфоцитарная стромальная реакция с географическим некрозом или фиброзом; обычно такие опухоли встречаются у молодых пациенток и пациенток с высоким уровнем Ki-67.