Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия
ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online) ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY
https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-35-44
BY 4.0

РОЛЬ И МЕСТО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Тимошкина Е.В.✉[1], **Трофимова О.П.**[1,3], **Глебовская В.В.**[2], **Черных М.В.**[1], **Ткачев С.И.**[1], **Иванов С.М.**[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24
[2] Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ; Россия, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86
[3] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
✉ Тимошкина Екатерина Валерьевна, doctoretim@gmail.com, +79104040067

РЕФЕРАТ

Согласно актуальным клиническим рекомендациям ведущим методом лечения при первично-диссеминированном раке молочной железы (ПДРМЖ) является лекарственная терапия. Однако в настоящее время активно изучается возможность и целесообразность проведения локальных методов лечения первичного очага у вышеуказанных пациенток, таких как хирургическое вмешательство и лучевая терапия. В статье представлен обзор данных современной литературы, связанных с вопросами проведения дистанционной лучевой терапии у больных ПДРМЖ, и собственные клинические наблюдения.

Ключевые слова: первично-диссеминированный рак молочной железы, лучевая терапия, радикальный курс

Для цитирования: Тимошкина Е.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Черных М.В., Ткачев С.И., Иванов С.М. Роль и место лучевой терапии в комплексном лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы. Обзор литературы и клинические наблюдения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):35-44. https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-35-44

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy
ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online) ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY
https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-35-44

ROLE AND PLACE OF RADIATION THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC BREAST CANCER. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATIONS

Ekaterina V. Timoshkina✉[1], **Oxana P. Trofimova** [1,3], **Valeriya V. Glebovskaya**[2], **Marina V. Chernykh**[1], **Sergey I. Tkachev**[1], **Stanislav M. Ivanov**[1]

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe highway, Moscow 115478, Russia
[2] A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Enthusiasts sh., Moscow 111123, Russia
[3] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 b1, Barrikadnaya str., Moscow 125993, Russia
✉ Ekaterina V. Timoshkina, doctoretim@gmail.com, +79104040067

ABSTRACT

According to state-of-art clinical guidelines, the leading method of treatment for de novo metastatic breast cancer is systemic therapy. However, the possibility and feasibility of performing local methods in treating the primary lesion in the above mentioned patients, such as surgery and radiation therapy, is currently being actively studied. This article provides a review of modern literature data related to the issues of external beam radiation therapy in patients with de novo metastatic breast cancer and presents our own clinical observations.

Key words: de novo primary breast cancer, radiotherapy, radical course

For citation: Timoshkina E.V., Trofimova O.P., Glebovskaya V.V., Chernykh M.V., Tkachev S.I., Ivanov S.M. Role and Place of Radiation Therapy in Complex Treatment of Patients with de novo Metastatic Breast Cancer. Literature Review and Clinical Observations. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):35-44. (In Russ.).

https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-35-44

Введение

Ведущим методом лечения при первично-диссеминированном раке молочной железы (ПДРМЖ), согласно как отечественным, так и международным клиническим рекомендациям, является лекарственная терапия, включающая химиотерапию, гормонотерапию, таргетную терапию в различных комбинациях [1, 2].

Однако в Клинических рекомендациях по лечению рака молочной железы Минздрава России (2021 г.) рекомендуется «для оптимального лечения диссеминированной болезни и улучшения качества жизни пациента при наличии показаний в дополнение к системной терапии рассмотреть проведение локальных видов лечения (лучевого или хирургического)» [1].

Обоснованием рациональности применения локальных методов лечения у больных метастатическим раком молочной железы служат данные о том, что уменьшение биологической массы опухоли

© Тимошкина Е.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Черных М.В., Ткачев С.И., Иванов С.М., 2025

способствует большей эффективности лекарственной терапии; уменьшение общей опухолевой массы может вызвать усиление иммунных реакций — в частности, увеличения количества CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, — а также истощение пула раковых стволовых клеток и прекращение отсева опухолевых клеток из первичной опухоли, снижающих появление новых отдаленных метастазов [3–6].

Прогноз у больных ПДМРЖ в первую очередь определяется распространенностью и локализацией отдаленных метастазов, и в большинстве клинических ситуаций видится рациональным начинать лечение именно с системных методов лечения в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Возможность и целесообразность проведения локальных методов лечения следует рассматривать на мультидисциплинарном консилиуме при условии достижения стабилизации болезни [6].

Обзор литературы

В настоящее время проводятся клинические исследования целесообразности проведения локальных методов лечения, в частности, выполнения хирургического вмешательства на первичном очаге при ПДРМЖ, и уже получены определенные данные, демонстрирующие возможность их успешного применения. Опубликованы результаты как ретроспективных, так и проспективных исследований, в рамках которых были выявлены статистически достоверное увеличение медианы выживаемости и снижение относительного риска смерти у больных ПДРМЖ после проведения оперативного лечения.

Так, в исследование MF07-01 были включены 274 пациентки, до начала лечения рандомизированные 1:1 в группу хирургического лечения с последующей системной терапией (N = 138) и группу системного лечения (N = 136). Продемонстрировано, что в первой группе риск смертности был ниже на 34 % (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$); трехлетняя общая выживаемость (ОВ) достигла 60 % в группе хирургического лечения и 51 % в группе системного лечения ($p = 0,10$), однако пятилетняя выживаемость была достоверно выше в группе хирургического лечения (41,6 % и 24,4 % соответственно, $p = 0,005$) [7].

В ретроспективном анализе, выполненном S.A. Khan et al, среди включенных в исследование 16023 пациенток, хирургическое лечение не проводилось 6861 больной (42,8 %); органосберегающее лечение было выполнено у 3513 пациентки (38,3 %), из них лимфодиссекция была выполнена у 18,9 %; операция в объеме мастэктомии была проведена у 5649 (61,7 %), из них лимфодиссекция была проведена у 78,5 %. Трехлетняя ОВ среди всех включенных в исследование пациенток составила 24,9 %. При анализе подгрупп были получены следующие результаты: в подгруппе без хирургического лечения ОВ составила 17,3 % (медиана выживаемости 19,3 месяца), в подгруппе органосберегающего хирургического лечения — 27,7 % (медиана выживаемости 26,9 месяца), в подгруппе радикальной мастэктомии — 31,8 % (медиана выживаемости 31,9 месяца [8].

Среди отечественных публикаций, касающихся возможности и целесообразности выполнения хирургического вмешательства при ПДРМЖ, также представлены аналогичные результаты. Так, А.А. Божок и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения 191 пациенток ПДРМЖ, 96 из которых проводилось только системное лечение, а у 95 больных системная терапия была дополнена хирургическим этапом лечения. В группе хирургического лечения в сочетании с системной терапией трехлетняя ОВ составила 71 %, пятилетняя — 49 %; в группе только системной терапии — 47 % и 18 % соответственно ($p < 0,001$); десятилетняя ОВ составила 9 % и 0 % соответственно. Авторами было выявлено достоверное различие выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди вышеуказанных групп больных: прогрессирование заболевания через три года наблюдалось у 59 % пациенток из группы с выполненным хирургическим лечением и у 95 % пациенток из группы только системного лечения ($p < 0,01$). Зарегистрировано снижение риска смерти на 34 % в группе пациенток с хирургическим этапом лечения [9].

В работу Е.В. Черновой и соавт. были включены 197 больных ПДРМЖ. Хирургическое удаление первичной опухоли было выполнено у 91 (46,2 %) пациентки, контрольную группу составили 106 (53,8 %) больных, которым проводилось только химиотерапевтическое лечение. Медиана ОВ составила 51 месяц в группе пациенток с хирургическим этапом лечения и 39 месяцев в контрольной группе ($p = 0,054$). Одно-, двух- и пятилетняя ОВ в основной и контрольной группах составила: 83,1 % и 71,5 % соответственно; 71,1 % и 57,2 % соответственно; 50 % и 33,8 % соответственно ($p = 0,054$). Медиана ВБП среди больных, которым была выполнена операция, составила 27 месяцев, в контрольной группе — 11 месяцев ($p = 0,024$). Однолетняя ВБП в первой группе составила 71,9 %, во второй — 40,2 %; двухлетняя ВБП составила 56,2 % и 31,1 %; пятилетняя ВБП — 42,7 % и 21 % соответственно ($p = 0,024$) [10].

Наконец, в 2016 г. были опубликованы результаты многоцентровой научно-исследовательской работы Российского общества онкомаммологов (РООМ), в рамках которой были проанализированы результаты лечения 607 больных ПДРМЖ. В исследуемую группу, пациенткам которой проводили хирургическое лечение и системную тера-

пию, была включена 321 пациентка, в контрольную (проведена только системная противоопухолевая терапия) — 287 пациенток. Уже на первом году наблюдения были выявлены различия в показателях выживаемости между группами: в группе мастэктомии трехлетняя ОВ составила 65 %, в группе контроля — 47 %; пятилетняя ОВ составила 45 % и 21 % соответственно ($p < 0,001$). Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 35 месяцев, в контрольной — 23 месяца ($p < 0,01$). Частота прогрессирования заболевания за три года в группе хирургического лечения составила 54 %, в группе только системного лечения — 77 %; за пять лет — 71 % и 90 % соответственно ($p < 0,01$). Среднее время до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составило 12 месяцев, в контрольной — 8 месяцев ($p < 0,02$) [11].

Следует отметить, что по-прежнему нет ясности в показаниях к проведению и сроках выполнения хирургического вмешательства как этапа комплексного лечения больных ПДРМЖ. В отдельных работах в качестве значимых факторов, влияющих на принятие решения о проведении хирургического лечения, упоминаются рецепторный статус опухоли, количество метастатических очагов и их локализация. Так, в качестве наиболее вероятных кандидаток на выполнение оперативного вмешательства при ПДРМЖ рассматриваются женщины с гормонопозитивным молекулярным подтипом опухоли и с метастатическим поражением костей [6–10, 12, 14].

В отдельных работах продемонстрировано, что достижение чистых краев резекции также способствует увеличению общей выживаемости. В указанном выше исследовании при выявлении по данным послеоперационного гистологического исследования опухолевых клеток в краях резекции, 3-летняя ОВ составила 26,4 % после органосберегающей операции и 26,1 % после мастэктомии; среди пациенток, у которых не было выявлено опухолевых клеток в краях резекции, 3-летняя ОВ составила 34,7 % и 35,7 % соответственно [8]. Аналогичные результаты получены в работе E. Rapiti et al. — пятилетняя выживаемость, связанная с заболеванием, составила 27 % (95 % ДИ 16 %–39 %) среди женщин с невовлеченным краем резекции и 16 % (95 % ДИ 3 %–28 %) с вовлеченным краем резекции [15].

Неясна необходимость выполнения аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с ПДРМЖ — так, упомянутая выше группа авторов под руководством S.A. Khan продемонстрировала в своей работе, что удаление аксиллярных лимфоузлов не оказало влияния на выживаемость, тогда как в работе J. Lang et al была выявлена тенденция к достоверному увеличению выживаемости ($p = 0,06$) [8, 14].

Кроме того, у многих онкологов возникает дискуссии о необходимости проведения адъювантной лучевой терапии у больных ПДРМЖ, которым был проведен хирургический этап лечения, аналогично тактике лечения больных с ранними и местно-распространенными стадиями.

В 2021 г. D. Reinhorn et al был опубликован мета-анализ 4 исследований, оценивший результаты лечения 970 пациенток ПДРМЖ. В двух исследованиях хирургическое вмешательство проводилось после химиотерапии на фоне отсутствия прогрессирования заболевания, в двух других — хирургическое лечение было первым этапом лечения. Во всех четырех исследованиях части включенных в них больных (от 20 % до 80 %) проводилась адъювантная дистанционная лучевая терапия. В рамках данного мета-анализа не было продемонстрировано влияния лучевой терапии на увеличение ОВ во всех подгруппах, однако было отмечено увеличение срока до локорегионарного прогрессирования у пациенток, которым была проведена лучевая терапия в рамках проведенного комбинированного лечения ($p = 0.04$). Однако авторы мета-анализа акцентируют внимание на том, что полученные ими результаты должны быть аккуратно интерпретированы в связи с многочисленными ограничениями, которые была выявлены во включенных исследованиях — например, различной тактикой комплексного лечения [16].

Напротив, в работе E. Pons-Tostivint et al. 2020 г. было достигнуто значимое улучшение показателей ОВ у больных как после проведения только лучевой терапии на первичный очаг (ОР = 0,46 [0,25, 0,85]), так и после операции с последующей лучевой терапией (ОР = 0,47 [0,27, 0,84]) в сравнении с пациентами, которым проводилось только системное лечение. Снижение риска смерти составило 46 % (ОР = 0,54 [0,43, 0,68]) в подгруппе пациенток с проведенной лучевой терапией и 44 % (ОР = 0,56 [0,45, 0,70]) в подгруппе пациенток после комбинированного лечения. Интересно отметить, что в рамках данной работы проведение только хирургического вмешательства не привело к снижению риска смерти (ОР = 0,87 [0,61, 1,26]) [17].

B.H. Kim et al проанализировали результаты комплексного лечения 4473 больных ПДРМЖ и продемонстрировали эффективность проведения послеоперационной лучевой терапии (3-летняя ОВ составила 54,1 % в группе только хирургического лечения и 63,5 % в группе хирургического лечения с последующей лучевой терапией ($p < 0,001$) при медиане прослеженности 34 месяца). На основе анализа данных был составлен онлайн-калькулятор, позволяющий оценить предполагаемые медиану выживаемости и 3-летнюю общую выживаемость при условии проведения или отказа от адъювант-

ной лучевой терапии у пациенток в зависимости от ряда параметров: возраста, стадий T и N, гистологического и молекулярного подтипов опухоли, а также локализации и числа отдаленных метастазов. Это позволит в перспективе принимать обоснованное и индивидуализированное решение о проведении адъювантной лучевой терапии у каждой отдельной больной ПДРМЖ после выполнения хирургического лечения [18].

У отдельных больных диссеминированным раком молочной железы в ряде исследовательских работ предлагают исключить из комплексного лечения хирургический этап, демонстрируя эффективность проведения лучевой терапии на область первичного очага как альтернативы хирургическому вмешательству. Отмечается, что выбор лучевого метода воздействия обладает преимуществом в виде менее выраженных осложнений по сравнению с хирургическим, который несет в себе риски развития инфекционного процесса, образования гематомы и лимфорреи. Кроме того, хирургическое вмешательство потенциально способно привести к выделению факторов роста опухоли из-за хирургической травмы и общему иммуносупрессивному воздействию [6, 13, 17, 19]. На данный момент накоплена достаточная доказательная база эффективности проведения лучевой терапии на область первичной опухоли у больных ПДРМЖ.

Так, в статье C. Bourgier et al. приведены результаты лечения 239 больных ПДРМЖ, разделенных на две группы: в первой группе (n = 147) пациенткам после неоадъювантной ПХТ проводилась только локорегионарная лучевая терапия, во второй (n = 92) — удаление первичной опухоли и аксиллярная лимфодиссекция с или без адъювантной лучевой терапии. При медиане прослеженности 6,5 лет показатели трехлетней ВБП составили 20 % и 39 % соответственно; показатели трехлетней ОВ — 39 и 57 % соответственно. Важно отметить, что статистически значимых различий по показателям выживаемости между двумя группами не наблюдалось (p > 0,05) [20].

Крупное ретроспективное исследование, выполненное R. LeScodan et al, включило 581 пациентку с ПДРМЖ. В одной подгруппе, в которую было включено 320 больных, была проведена локорегионарная лучевая терапия с РД 1,8–2 Гр, СД 45–50 Гр; в отдельных случаях дополнительно проводился «буст» на первичную опухоль дистанционным методом с применением электронного или фотонного пучка либо брахитерапии с имплантацией иридия-192. Суммарная доза на «буст» составила 20–30 Гр, общая СД за весь курс лечения 70–80 Гр. На регионарные лимфоузлы также подводился «буст»: на аксиллярную область — при N_0 СД составила 9 Гр, при N_{1-2} — 18 Гр. На надключичную область «буст» проводился при N_{2-3} или при цитологически верифицированном надключичном лимфоузле, СД составила 9 Гр. Пациентам второй группы (281 пациентка) проводилась только системная терапия. Авторы продемонстрировали достоверное увеличение показателей ОВ и БРВ: медиана выживаемости в группе проведенного локорегионарного лечения составила 32 месяца, трехлетняя ОВ — 43,4 %; в группе, в которой пациенткам проводилось только системное лечение, медиана выживаемости составила 21 месяц, трехлетняя ОВ — 26,7 % [21].

Отдельно следует отметить, что на данный момент нет единого мнения среди радиотерапевтов о режиме фракционирования и требуемой суммарной дозе для проведения лучевого лечения у больных ПДРМЖ. В рамках исследования R. LeScodan et al применялось классическое фракционирование. Суммарная доза, как уже указывалось ранее, составляла 45–50 Гр, широко применялся «буст» как на первичную опухоль, так и на метастатически пораженные регионарные лимфоузлы [21]. C. Bourgier et al применяли не только классическое фракционирование, но и гипофракционный режим с разовой дозой 3 Гр до суммарной дозы 30 Гр. У более чем половины включенных в исследование пациенток также было проведено локальное облучение первичной опухоли в качестве «буста» [20].

Таким образом, очевидно, что при радикальном лечении первичной опухоли показано применение больших суммарных доз в сравнении с послеоперационным курсом, но необходимые суммарные дозы для облучаемых объемов и оптимальный режим фракционирования еще предстоит установить.

Безусловно, целесообразно обсуждать тактику лечения больных ПДРМЖ и, в частности, проведение лучевой терапии как локального метода лечения, на мультидисциплинарном консилиуме. Применение лучевой терапии должно быть обосновано увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости пациенток, а также уменьшения симптомов заболевания в случае их наличия. Представленные ниже клинические случаи демонстрируют целесообразность проведения как радикальной, так и адъювантной лучевой терапии у больных ПДРМЖ.

Клинический случай 1. Адъювантная дистанционная лучевая терапия

Пациентка Ш., 38 лет. Рак левой молочной железы $T_4N_3M_1$ IV стадии (метастазы в контралатеральные надключичные, аксиллярные лимфоузлы).

Считает себя больной с февраля 2021 г., когда начало беспокоить увеличение левой молочной железы в размерах, появление ее отечности, в связи с чем обратилась к врачу по месту жительства.

Состояние было расценено как мастит (роды в июне 2021 г.), назначенное консервативное лечение — без эффекта. Была выполнена core-биопсия образования в левой молочной железе, диагностирован рак молочной железы. Самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дообследования и дальнейшего лечения.

По данным КТ органов грудной клетки от 19.08.21: в правой подмышечной области определяются увеличенные лимфатические узлы 1,0×0,8 см; на уровне малой грудной мышцы 1,8×1,8 см. В левой подмышечной области определяются увеличенные лимфоузлы размерами — 1,7×1,6 см, ниже два сливающихся лимфоузла 1,4×2,4 см и 1,6×1,2 см; ближе к грудной стенке — лимфатический узел размерами 1,1×0,9 см.

Визуализируются многочисленные подключичные лимфоузлы: слева — 0,3–0,8 см; справа — 0,4–0,5 см; надключичные лимфоузлы: слева — 0,4–0,5 см, справа надключичные лимфоузлы не увеличены.

По данным ММГ+УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов от 26.08.21: правая молочная железа не деформирована. Кожа не изменена. Сосок не изменен. Ареола не изменена. III тип плотности ткани молочной железы. Образований в ткани молочной железы не выявлено. Злокачественных кальцинатов нет. Левая молочная железа деформирована. Кожа и ареола утолщены. III тип плотности ткани молочной железы. В верхне-наружном квадранте — образование с нечетким контуром, размером 8,0×4,0 см. В окружающей образование ткани определяются микрокальцинаты на площади 12,0×11,5 см.

Регионарные зоны: в левой аксиллярной области определяются увеличенные лимфатические узлы размерами до 3,3 см (метастазы). В левой подключичной области визуализируются множественные метастатические лимфатические узлы размерами до 1,6 см.

В левой надключичной области лимфоузел размером 0,6 см (реактивный?).

В правой аксиллярной области с переходом на наружную треть правой подключичной области лимфоузлы размером до 2,0 см (метастазы?).

Данные гистологического исследования биопсийного материала из опухолевого узла в левой молочной железе: разрастания злокачественной опухоли, более всего соответствующей инвазивному раку молочной железы неспецифического типа.

Иммуногистохимическое исследование: инвазивный рак молочной железы неспецифического типа 3 степени злокачественности. Суррогатный молекулярный подтип — нелюминальный, HER2neu позитивный (РЭ — 0 баллов, РП — 0 баллов, Her2/neu — 3+, Ki-67 — 90 %).

Мутации BRCA1, BRCA 2, CHEK2 методом ПЦР и секвенирования методом NGS не выявлены.

По данным дообследования (КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, сцинтиграфия + ОФЭКТ) отдаленных метастазов иных локализаций не выявлено.

Консультирована химиотерапевтом, рекомендовано проведение 6 курсов ПХТ по схеме TCHP (доцетаксел 75 мг/м^2+карбоплатин AUC6, трастузумаб первое введение 8 мг/кг, последующие — 6 мг/кг, пертузумаб первое введение 840 мг, последующие — 420 мг). Лечение проведено с 14.09.21 по 16.12.21.

Повторно обсуждена с химиотерапевтом, решено продолжить таргетную терапию по схеме трастузумаб 6 мг/кг, пертузумаб 420 мг.

Дальнейшая тактика лечения обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: у пациентки олигометастатическая болезнь, достигнута выраженная положительная динамика в виде уменьшения отека кожи; по данным ММГ+УЗИ от 28.12.21 опухолевый узел в настоящий момент не определяется, в левой аксиллярной области лимфоузел с гипоэхогенным ободком до 1,1 см в диаметре, в правой аксиллярной области лимфоузел с сохраненной структурой 1,5 см. За последний месяц сохраняется достигнутый ответ, дальнейшей положительной динамики не отмечено. Рекомендовано хирургическое лечение.

20.01.2022 выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц с пластикой подмышечной области композитным мышечным трансплантатом, лимфаденэктомия справа.

По данным послеоперационного гистологического исследования: в ткани левой молочной железы в области макроскопически описанных изменений среди разрастаний рыхлой соединительной ткани с очагами ксантоматоза, отложениями солей кальция, очаговыми воспалительными инфильтратами определяются единичные фокусы протокового рака *in situ*. В 4 из 13 лимфатических узлов регионарной клетчатки очаги фиброза с ангиоматозом и единичными гемосидерофагами. Гистологическая картина не противоречит полному лечебному патоморфозу. В 1 подключичном лимфоузле — без признаков опухолевого роста. В 1 из 14 лимфатических узлов регионарной клетчатки справа — полный лечебный патоморфоз.

Пациентка консультирована радиотерапевтом, рекомендовано проведение адъювантного курса дистанционной лучевой терапии на левую половину передней грудной стенки, все зоны регионарного лимфооттока слева и шейно-надподключичную и аксиллярную области справа, РД 2,67 Гр, СД 40,05 Гр, 15 фракций.

С 21.03.2022 по 08.04.2022 была проведена дистанционная лучевая терапия по методике 3D CRT на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 2300 фотонным пучком 6 и 18 МВ на левую половину передней грудной стенки и зону регионарного лимфооттока слева и на шейно-над-подключичные и аксиллярные лимфоузлы справа, РД 2,67 Гр, СД 40,05 Гр. (рис. 1, 2) Лечение проводилось на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений (RPM Respiratory Gating). На СД 32,04 Гр отмечена умеренная эритема кожи облучаемой области (I степень лучевых реакций по CTCAE).

16.06.2022 выполнена отсроченная реконструкция левой молочной железы TPAM-лоскутом.

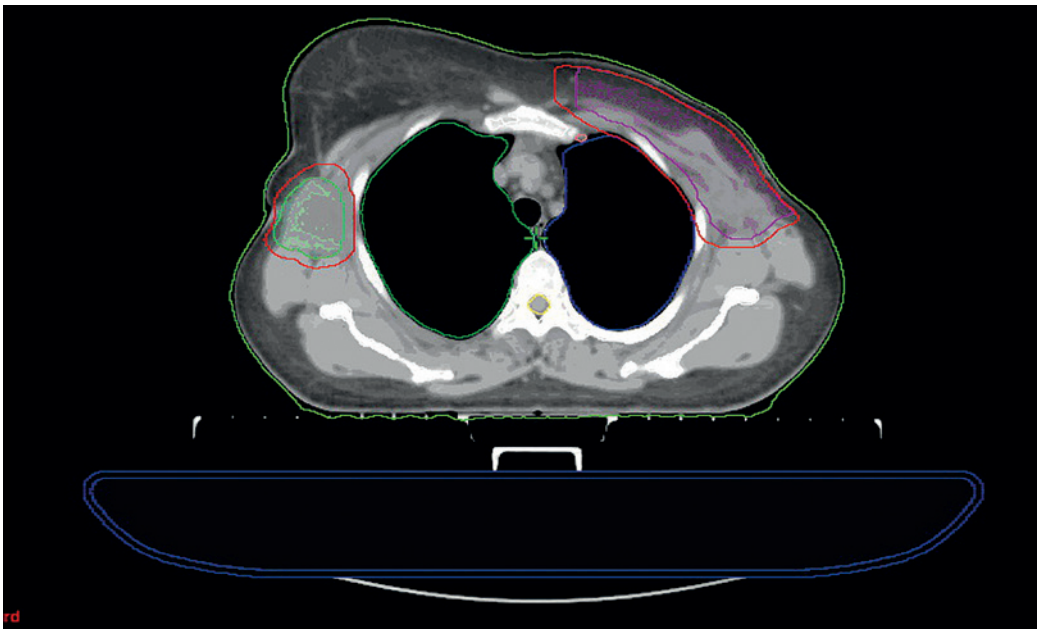

Рис. 1. Оконтуривание для создания лечебного плана пациентки Ш. Фиолетовая линия соответствует объему CTV для мягких тканей левой половины передней грудной стенки, зеленая — объему CTV для аксиллярных лимфоузлов справа; красные линии соответствуют объемам PTV (отступ от CTV 0,5 см)

Fig. 1. Delineation for making the treatment plan for patient S. Violet line is for CTV for soft tissues of the chest wall left half, green line is for right axillary nodes: red lines are for PTV volumes (outer magin from CTV is 0.5 cm)

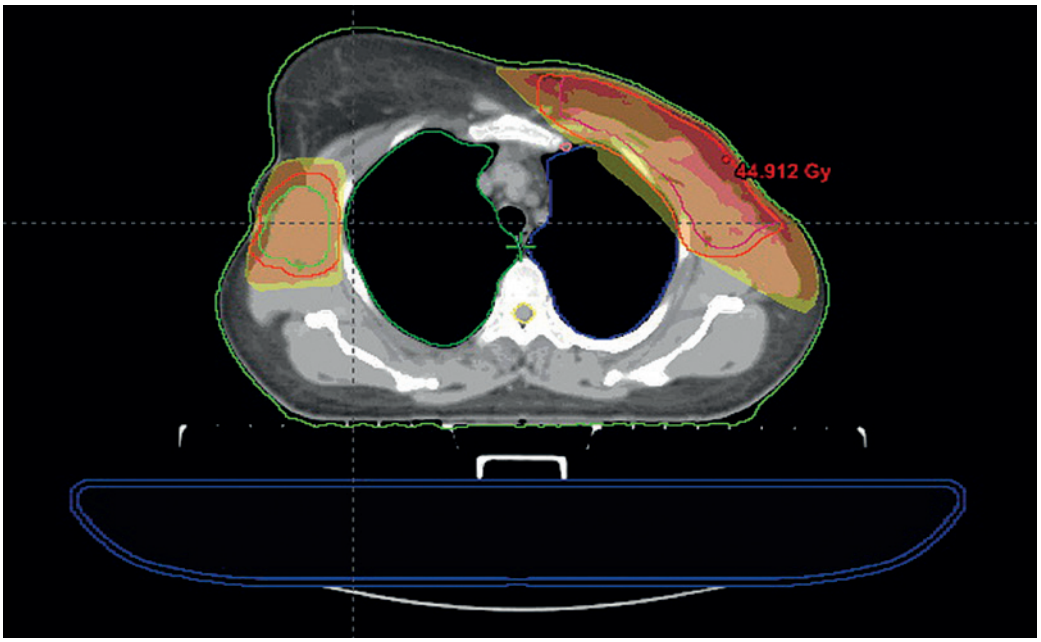

Рис. 2. Изодозное распределение лечебного плана пациентки Ш. Закрашенные объемы соответствуют объемам, включенным в изодозу 95 %

Fig. 2. Isodose levels of the treatment plan for patient S. Painted volumes are included in isodose 95 %

С 08.08.2022 по 19.08.2022 находилась в ООХМЛ ФГБУ 'Клиническая больница' Управления делами Президента Российской Федерации в связи с развитием некроза ТРАМ-лоскута, 08.08.22 выполнена некрэктомия, отсроченная реконструкция левой молочной железы кожно-мышечным лоскутом, антибактериальная терапия.

В январе 2023 г. выполнено контрольное обследование, данных за прогрессирование не получено.

Клинический случай 2. Радикальная дистанционная лучевая терапия

Пациентка З., 46 лет. Рак правой молочной железы $T_4N_3M_0$ IIIC стадии.

Считает себя больной с февраля 2021 г., когда впервые самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе. По месту жительства выполнено УЗИ, заподозрен рак молочной железы. Самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России для дообследования.

По данным гистологического исследования от 23.03.21 (core-биопсия молочной железы): фрагменты ткани молочной железы с разрастаниями инвазивного рака неспецифического типа 2 степени злокачественности (3/3/2 — 7/9 баллов), TILs — 1 %.

ИГХ от 25.03.2021: РЭ — 0 баллов, РП — 0 баллов, Her-2/neu-2+ (FISH — амплификация выявлена), Ki-67 — 90 %.

Мутации BRCA1, BRCA 2, CHEK2 методом ПЦР и секвенирования методом NGS не выявлены.

По данным ММГ+УЗИ зон регионарного лимфооттока от 04.03.21: правая молочная железа не деформирована. Кожа не изменена. Ареола утолщена. III тип плотности ткани молочной железы (около 50–75 % фиброзно-железистой ткани).

В верхне-наружном квадранте определяются множественные доброкачественные кальцинаты. На границе всех квадрантов (центрально) определяется гиперденсное образование неправильной формы с лучистым контуром, с перифокальной инфильтрацией ткани молочной железы. Размеры образования составляют 3,6×3,1 см. При УЗИ в нижне-наружном квадранте определяется гипоэхогенное образование 4,5×2,5 см.

Левая молочная железа не деформирована. Кожа не изменена. Сосок не изменен. Ареола не изменена. III тип плотности ткани молочной железы (около 50–75 % фиброзно-железистой ткани). Образований в ткани молочной железы не выявлено. В молочной железе определяются множественные доброкачественные кальцинаты. При УЗИ узловые образования не определяются.

В правой аксиллярной области определяется метастатически измененный лимфоузел размером до 1,8 см.

В правой надключичной области гипоэхогенный лимфоузел до 0,6 см (метастаз?)

Другие регионарные лимфоузлы не визуализируются.

По данным МРТ молочных желез от 19.03.22: левая молочная железа не деформирована. Кожа, сосок, ареола не изменены. Ткань молочной железы характеризуется преобладанием фиброзно- железистого компонента. На пре- и постконтрастных томограммах зон патологического усиления интенсивности сигнала, патологических образований в ткани молочной железы не выявлено.

Правая молочная железа: не деформирована. Ареола, кожа на всем протяжении утолщена. Ткань молочной железы инфильтрирована. На пре- и постконтрастных томограммах в центральном отделе с переходом в нижне-наружный квадрант определяется образование неправильной формы, с бугристым контуром, неоднородной структуры, размером 5,0×4,0×3,6 см.

На границе внутренних квадрантов на коже гиперваскулярное образование — невус.

В правой аксиллярной области множественные mts л/узлы до 2,4 см. Парастернально слева, на уровне верхне-внутреннего квадранта, определяется образование неоднородной структуры, размером 1,4×0,8 см — вероятнее всего, метастатически измененный лимфоузел.

Тактика лечения больной обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, рекомендовано проведение неоадъювантной ХТ по схеме: 4 курса ddAC, затем 4 курса по схеме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб. С 27.04.21 по 06.09.21 проведена НАХТ по указанной выше схеме.

При контрольном обследовании после завершения НАХТ (данные маммографии и УЗИ от 15.09.21, КТ ОГК от 21.09.21) выявлено прогрессирование заболевания в виде появления множественных метастазов в правой молочной железе, опухолевого узла 1,1×1,0 см в мягких тканях передней грудной стенки справа на уровне 6 межреберья, в подмышечных лимфоузлах с обеих сторон, метастазы в легких (?).

Пациентка повторно обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. Рекомендовано проведение таргетной терапии по схеме трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования.

С 27.09.2021 по 29.11.2021 пациентке проведено 4 курса таргетной терапии по запланированной программе. При контрольном КТ ОГК с внутривенным контрастированием от 27.10.2021 (после 2 курсов таргетной терапии) отмечается разнонаправленная динамика с уменьшением метастазов в лимфоузлах и увеличением размеров части опухолевых очагов в правой молочной железе.

10.11.21 выполнена биопсия растущего узла в правой молочной железе.

Гистологическое исследование + ИГХ: инфильтративный протоковый рак 3 степени злокачественности; РЭ 2 балла, РП 0 баллов, HER2/neu 3+, Ki-67 — 95 %.

Тактика лечения больной обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, принято решение о целесообразности проведения дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу и зоны лимфооттока справа. С 30.11.2021 по 21.12.2021 проведен курс дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу и зоны регионарного лимфооттока справа, РД 2,67 Гр, СД 42,72 Гр, с выраженной положительной динамикой в виде уменьшения «растущего» узла в правой молочной железе (рис. 3–5).

22.12.21 пациентка повторно обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: в связи с распространенностью процесса рекомендовано продолжить лучевую терапию по радикальной программе на фоне проведения таргетной терапии. С 23.12.21 продолжены введения трастузумаб-эмтанзина 3,6 мг/кг 1 раз в 21 день.

При контрольном обследовании после шестого курса таргетной терапии (КТ ОГК с внутривенным контрастированием от 19.01.22) отмечена положительная динамика: множественные опухолевые узлы в правой молочной железе перестали отчетливо определяться на фоне железистой ткани, уменьшились в размерах подмышечные лимфоузлы с обеих сторон, однако увеличился очаг в передней грудной стенке до 1,7×1,5 см, рядом появился новый до 1 см в диаметре; очаг в S8 левого легкого без динамики.

С 26.01.22 по 04.02.22 проведен II этап ДЛТ: облучение правой подмышеч-ной зоны РД 2,67 Гр, СОД 16,02 Гр, суммарно 60 иГр за оба этапа лечения с учетом перерыва, и облучение всей правой молочной железы (с учетом мультифокальности ее поражения), РД 2,67 Гр, СД 21,36 Гр, суммарно за оба этапа лечения — 66 иГр (рис. 6).

Пациентка обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, рекомендовано продолжить таргетную терапию по прежней схеме. С 09.02.22 по 07.06.22 проведены суммарно 7–12 курсы таргетной терапии.

После 12 курса у пациентки появилось чувство жжения в области правой молочной железы, железа стала отечной и гиперемированной. 20.06.22 выполнена ММГ+УЗИ: при сравнении с ММГ от 15.09.22, а также непрямом сравнении с КТ ОГК от 13.05.22 — отрицательная динамика в виде нарастания инфильтрации правой молочной железы, появления очагов в левой молочной железе.

С 28.06.2022 по октябрь 2022 г. по месту жительства получала химиотерапию по схеме капецитабин 1500 мг/мг^2 в два приема 1–14 дни каждые 21 день + лапатиниб. 1000 мг/сут ежедневно.

По данным ПЭТ/КТ от 10.10.2022 выявлено прогрессирование заболевания: появились метастазы

Рис. 3

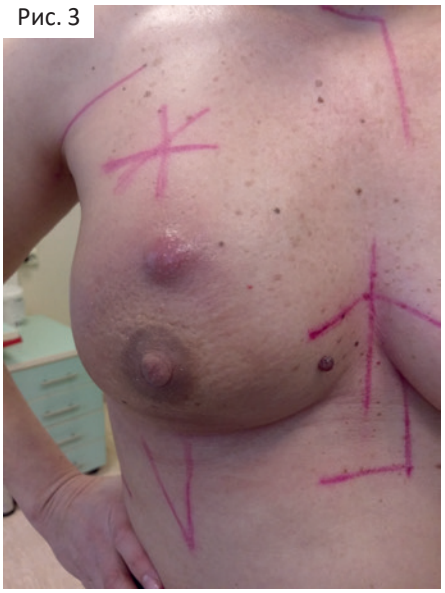

Рис. 4

Рис. 5

Рис. 3-5. Пациентка З., первично-диссеминированный рак правой молочной железы. Проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии на область правой молочной железы и зоны регионарного лимфооттока справа с применением тканеэквивалентного болюса. Внешний вид пациентки в начале курса лучевого лечения (рис. 3), в середине курса (рис. 4) и в конце курса (рис. 5)

Fig. 3-5. Patient Z., de novo metastatic breast cancer. A radical course of radiotherapy was performed to the right breast and regional lymph nodes with the usage of bolus. Patiant's appearance at the beginning (Fig. 3), in the middle (Fig. 4) and in the end (Fig. 5) of the course

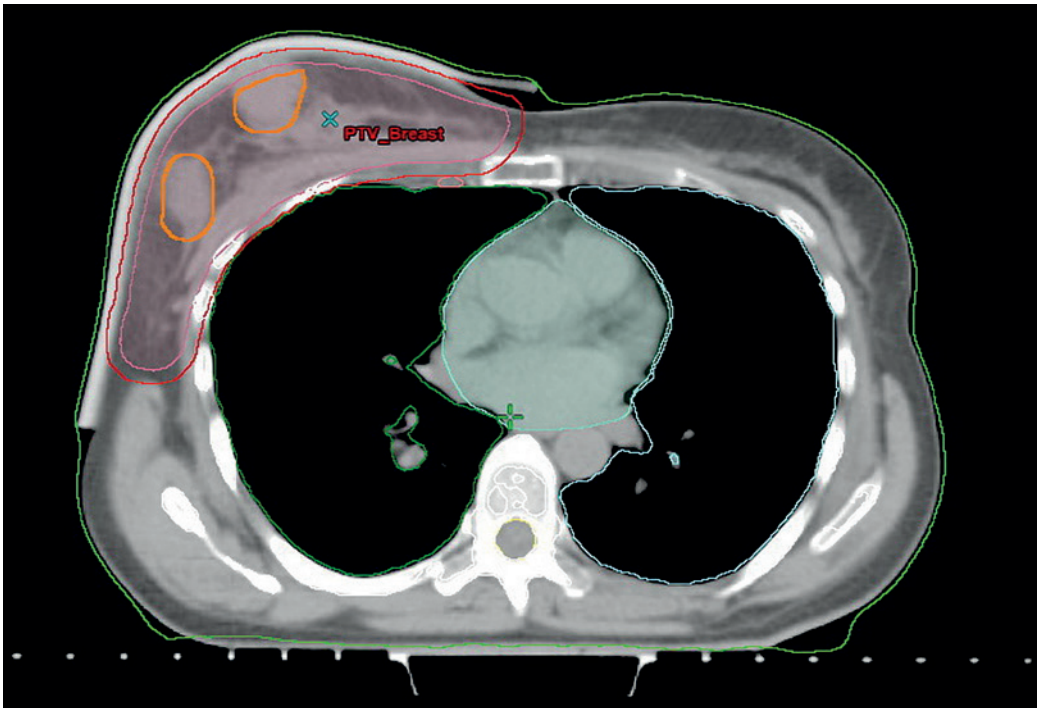

Рис. 6. Оконтуривание для создания II этапа лечебного плана пациентки З. Розовая линия соответствует объему CTV для всей молочной железы, красная — объему PTV; оранжевая линия соответствует объему CTV для локального «буста» на опухолевые узлы. На поверхность молочной железы уложен тканеэквивалентный болюс для увеличения дозы на коже (включен в структуру Body)

Fig. 6. Delineation for making the II stage treatment plan for patient Z. Pink line is for CTV for the whole breast, red line is for PTV; orange line is for CTV for local "boost" to tumor. On the breast surface a bolus equivalent to soft tissues is placed to increase the dose to skin (included in Body structure)

в печени, по плевре справа, в лимфоузлах средостения, во внутрибрюшинных и забрюшинных лимфоузлах, плеврит справа.

Пациентка осмотрена химиотерапевтом, рекомендовано проведение химио-таргетной терапии по схеме гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни + карбоплатин AUC 5 в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день; цикл 21 день. Продолжено системное лечение по указанной ранее схеме по месту жительства, с ноября 2022 г. пациентка выбыла из-под наблюдения.

Заключение

Не вызывает сомнения, что ведущей в лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы является системная терапия, позволяющая воздействовать как на первичный опухолевый узел, так и на отдаленные проявления болезни. В настоящее время наличие в арсенале онколога широкого спектра химиотерапевтических, таргетных и гормональных лекарственных препаратов позволяет достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости среди пациентов данной категории. Добавление локальных методов лечения — хирургического и лучевого — позволяет также увеличить безрецидивную выживаемость. Однако на данный момент не установлено, у каких именно пациенток с ПДРМЖ проведение локальных этапов лечения позволит добиться оптимальных результатов, и поиск критериев, согласно которым будет приниматься коллегиальное решение о тактике лечения, должен стать целью новых клинических исследований.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации по лечению рака молочной железы, 2021 г.
Clinical guidelines for breast cancer treatment. 2021
2. Breast cancer. NCCN guideline version 4.2025.
3. Rashid OM, Nagahash M, Ramachandran S, et al. Resection of the Primary Tumor Improves Survival in Metastatic Breast Cancer by Reduction of Overall Tumor Burden. Surgery. 2013;153(6):771-8.
https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.02.002.
4. Liu H, Patel MR, Prescher JA, et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. Proc Nat Acad of the USA. 2010;107(42):18115-20.
https://doi.org/10.1073/pnas.1006732107
5. Fehm T, Sagalowsky A, Clifford E, et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. Clinical Cancer Research. 2002;8(7):2073-84.
https://doi.org/10.1073/pnas.1006732107.

6. Pons-Tostivint E, Alouani E, Kirova Y, et al. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer in the era of tailored therapies? Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021;157:103-6. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103146.
7. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Annals of Surgical Oncology. 2018;25(11):3141-9. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6
8. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery. 2002;132:620-7. https://doi.org/10.1067/msy.2002.127544.
9. Божок АА, Топузов ЭЭ, Семиглазов ВФ и др. Возможности хирургического лечения при диссеминированном раке молочной железы. Вопросы онкологии. 2013;59(3);320-7.
Bozhok AA, Topuzov EE, Semiglazov VF, et al. Possibilities of surgical treatment for disseminated breast cancer. Problems in Onkology. 2013;59(3):320-7. (In Russ.) https://doi.org/10.37469/0507-3758-2013-59-3-320-327
10. Чернова ЕВ, Хайленко ВА, Артамонова ЕВ и др. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы. Российский онкологический журнал. 2013;(2):27-31.
Chernova EV, Khaylenko VA, Artamonova EV, et al. Reasonability of the primary tumor removal in metastatic breast cancer patients at initial presentation. Russian Oncological Journal. 2013;(2):27-31. (in Russ.) https://doi.org/10.17816/onco39969
11. Божок АА, Топузов ЭЭ, Зикиряходжаев АД и др. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». Опухоли женской репродуктивной системы, 2016:4(12):17-24.
Bozhok AA, Topuzov EE, Zikiryakhodzhaev AD, et al. Evaluation of the scientific results of the study entitled “Opportunities for surgical treatment of patients with stage IV breast cancer” performed by Russian Society of Oncomammologists (RSOM). Tumors of Female Reproductive System. 2016;12(4):17-24. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24
12. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck S, et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Annals of Surgery. 2008;247(5):732-8. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181656d32.
13. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Annals of Surgical Oncology. 2006;13(6):776-82. https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.033.
14. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. Annals of Surgical Oncology. 2013;20(6):1893-99. https://doi.org/10.1245/s10434-012-2844-y.
15. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(18):2743-49. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2226.
16. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, et al. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. Breast. 2021;58:173-81. https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.05.003.
17. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, et al. Radiation therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. Radiotherapy & Oncology. 2020;145:109-16. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.12.019.
18. Kim BH, Kim S, Kim YI, et al. Development of an Individualized Prediction Calculator for the Benefit of Postoperative Radiotherapy in Patients with Surgically Resected De Novo Stage IV Breast Cancer. Cancers. 2020;12(8):2103. https://doi.org/10.3390/cancers12082103.
19. Блиганов ПИ, Иванов ВА, Черных МВ и др. Стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге: эффективность и токсичность лечения. Хирургия и онкология. 2025;15(2):32-40.
Bliganov PI, Ivanov VA, Chernykh MV et al. Stereotactic radiation therapy of brain metastases: efficacy and toxicity of treatment. Surgery and Oncology. 2025;15(2):32-40. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-32-40
20. Bourgier C, Khodari W, Vataire AL, et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. Radiotherapy and Oncology. 2010:96:199-203. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.02.028.
21. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2009;27:1375-81. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5396

Вклад авторов
Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors’ contributions
Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors
Timoshkina Ekaterina, orcid.org/0000-0003-0504-1488
Trofimova Oksana, orcid.org/0000-0002-7204-370X.
Glebovskaya Valeria, orcid.org/0000-0002-8062-570X.
Chernykh Marina, orcid.org/0000-003-4944-4035.
Sergey Tkachev, https://orcid.org/0000-0001-8965-8172
Stanislav Ivanov, https://orcid.org/0000-0003-1958-7262

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Обзор литературы.
Поступила: 02.06.2025.
Принята к публикации: 28.07.2025.
Опубликована online: 26.09.2025.

Funding. The study had no sponsorship.
Conflict of interests. Not declared.
Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.
Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Literature review.
Received: 02.06.2025.
Accepted for publication: 28.07.2025.
Published online: 26.09.2025.