



РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

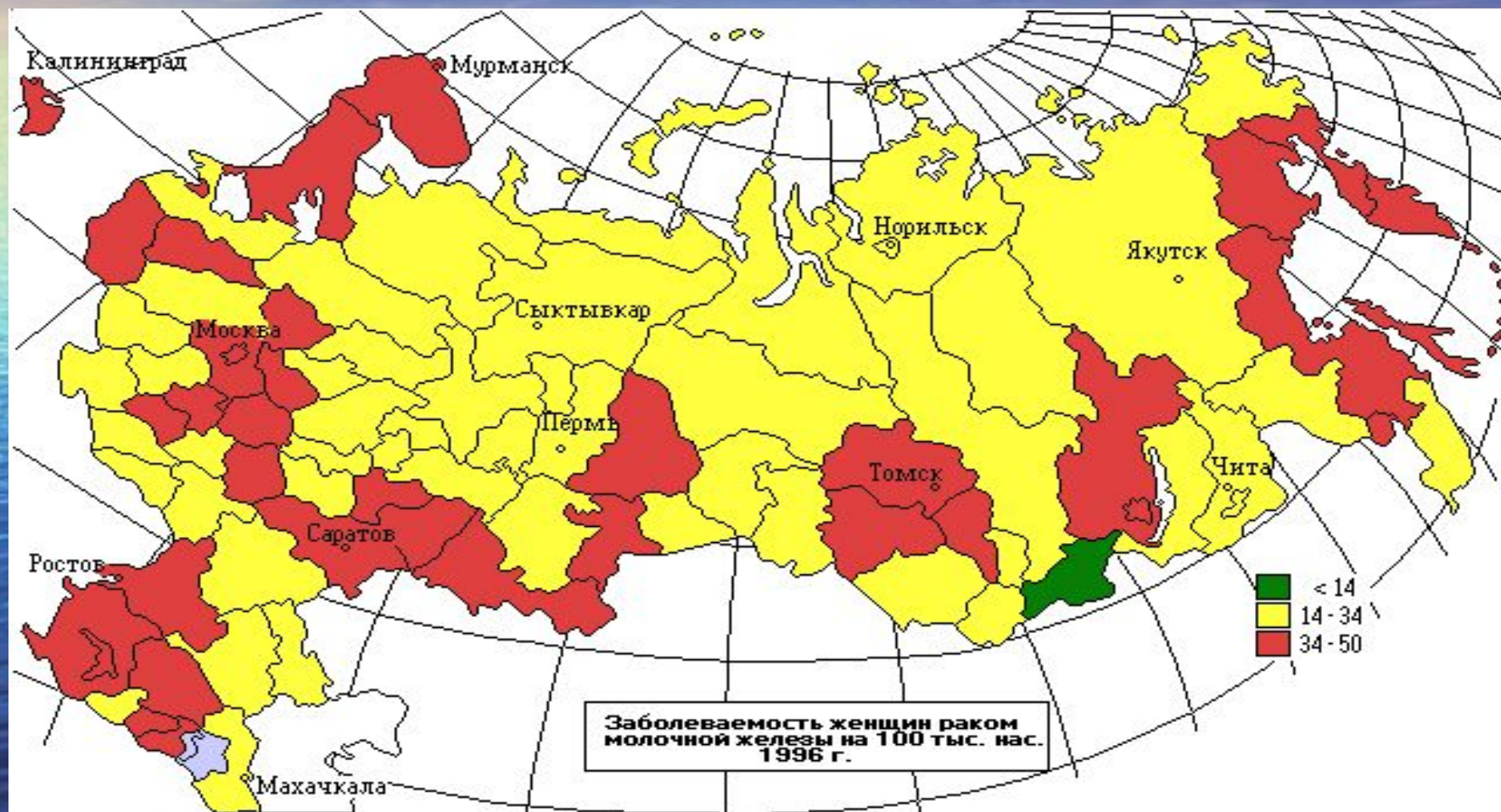
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ- РМЖ

- злокачественная опухоль,
развивающаяся из эпителия долек
или их выводных протоков.

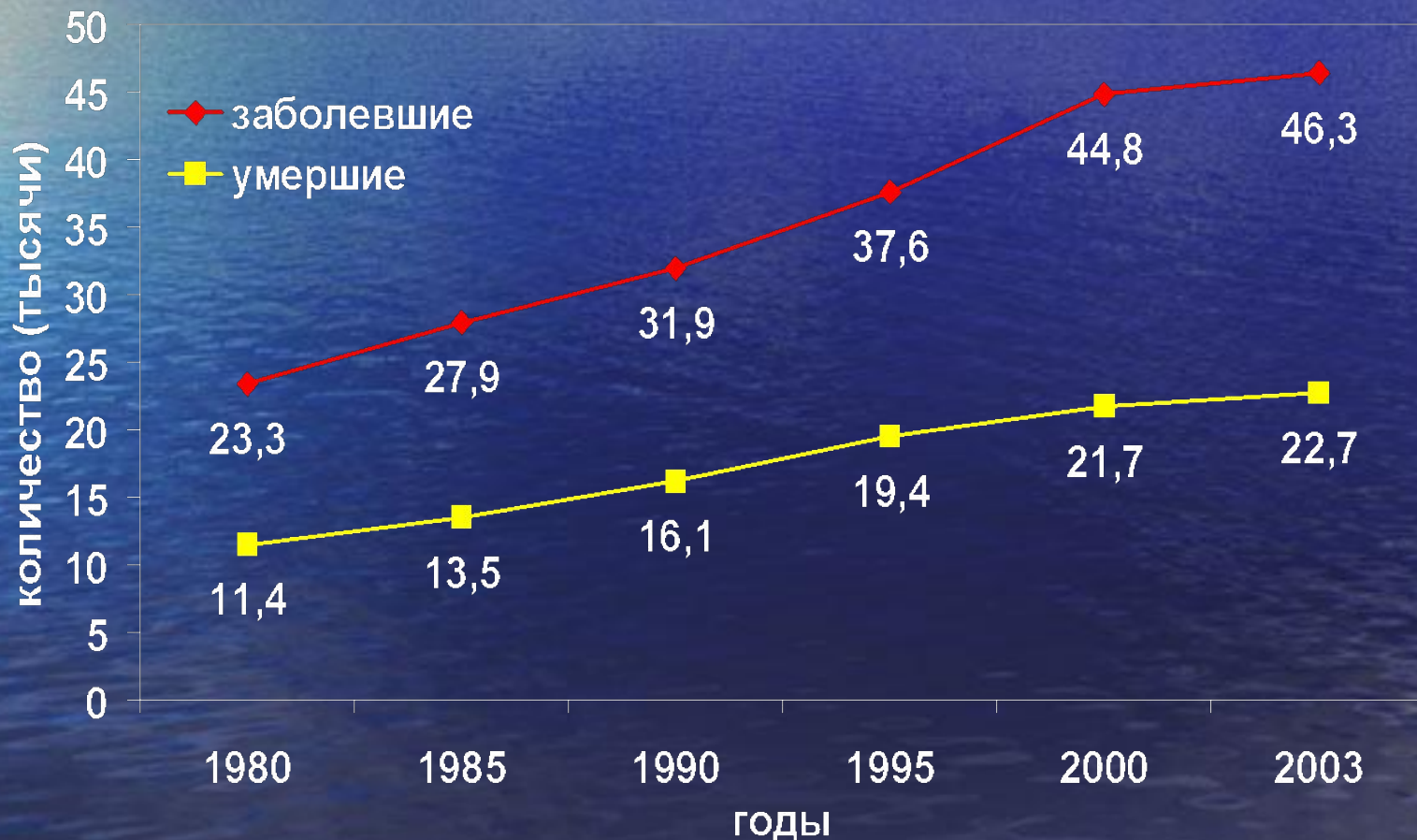
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Ежегодно в мире выявляется 1 млн. новых случаев рака молочной железы, прогнозируемый рост числа заболевших к 2010 году - 1,5 млн, К 2020 – до 2 млн первичных больных. В России ежегодный прирост заболеваемости 8,5%.
- РМЖ находится на I месте с 1985 г. И составляет 20% от всех онкологических больных. Максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы в Москве – 46,4 и Санкт-Петербурге - 48,3 на 100 тыс. женского населения.

РМЖ в России



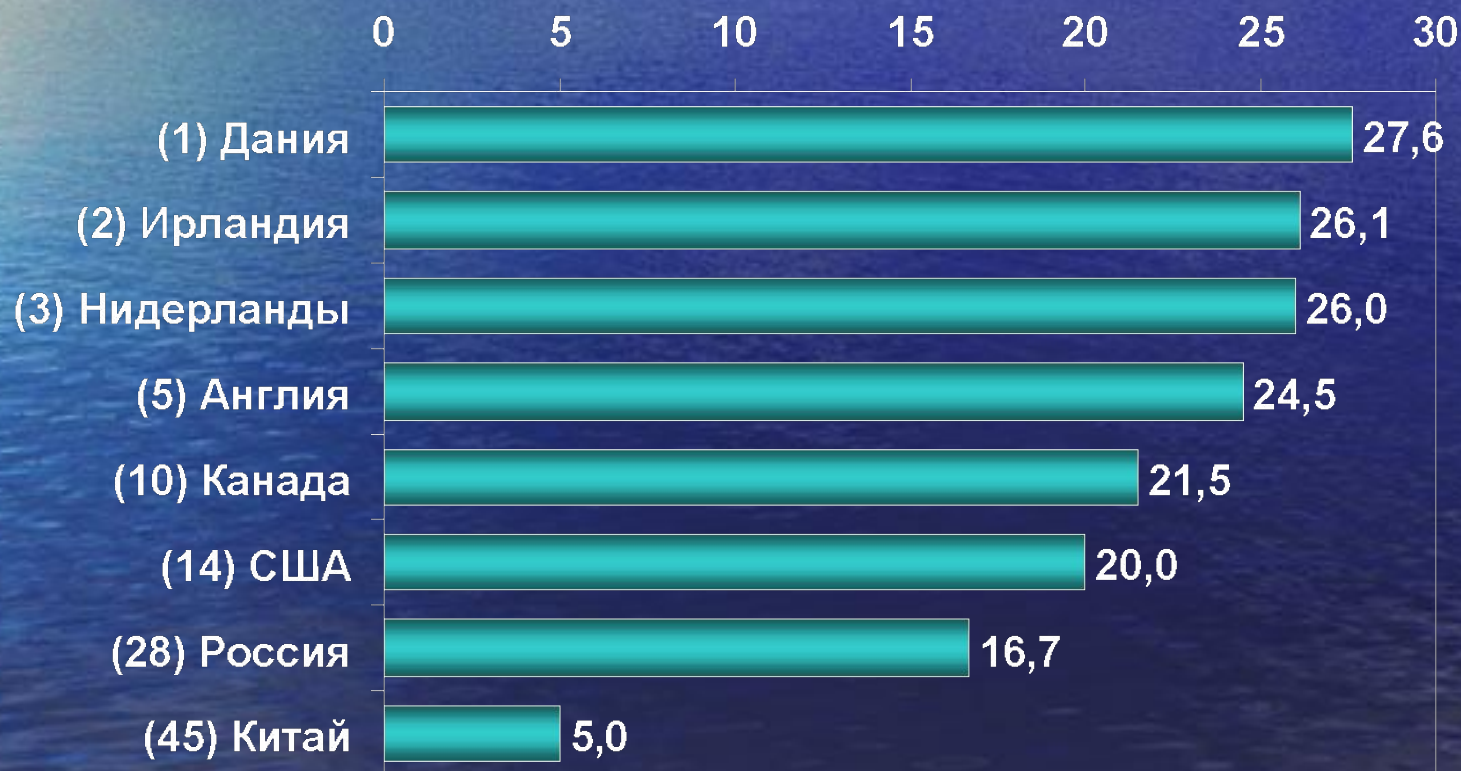
Динамика заболеваемости и смертности женского населения России от рака молочной железы



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 50% всех случаев РМЖ приходится на США, Канаду, Западную Европу, где проживает около 18% женского населения планеты. Заболеваемость растет во всех странах мира, а смертность начала снижаться в некоторых западных странах.
- Самая высокая смертность в Дании, Нидерландах, Ирландии, Израиле. Низкая заболеваемость в странах Азии, Африки, Южной Америки.
- У 7-10% женщин в течении жизни развивается РМЖ.
- Наилучшие показатели 5-летней выживаемости в США (84%), Австралии (73%), Японии (74%). В Европе 63-67%, в России 55%. В целом в мире 5-летняя выживаемость 50-60%

Смертность от рака молочной железы в различных странах мира в 2000 г.



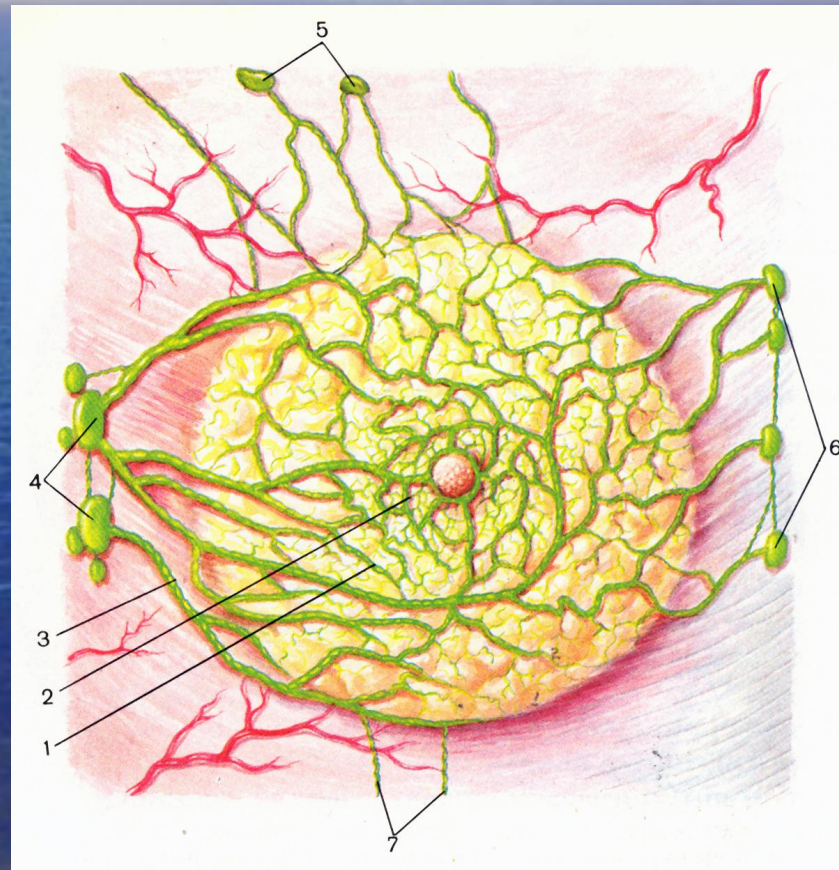
Анатомия молочной железы

- Парный орган, располагающийся на уровне III-IV ребра, представляет собой видоизмененную апокриновую железу.
- Сосок, ареола, 4 квадранта, подмышечный отросток.
- Состоит из 15-20 долек, каждая из которых имеет свой выводной проток, переходящий в «молочный синус», открывающиеся в 8-15 млечных отверстий.
- Заключена в соединительнотканый тканый футляр, образованный листками поверхностной фасции груди.
- Кровоснабжение – *a. thoracica int. et axillaris, intercostalis*.

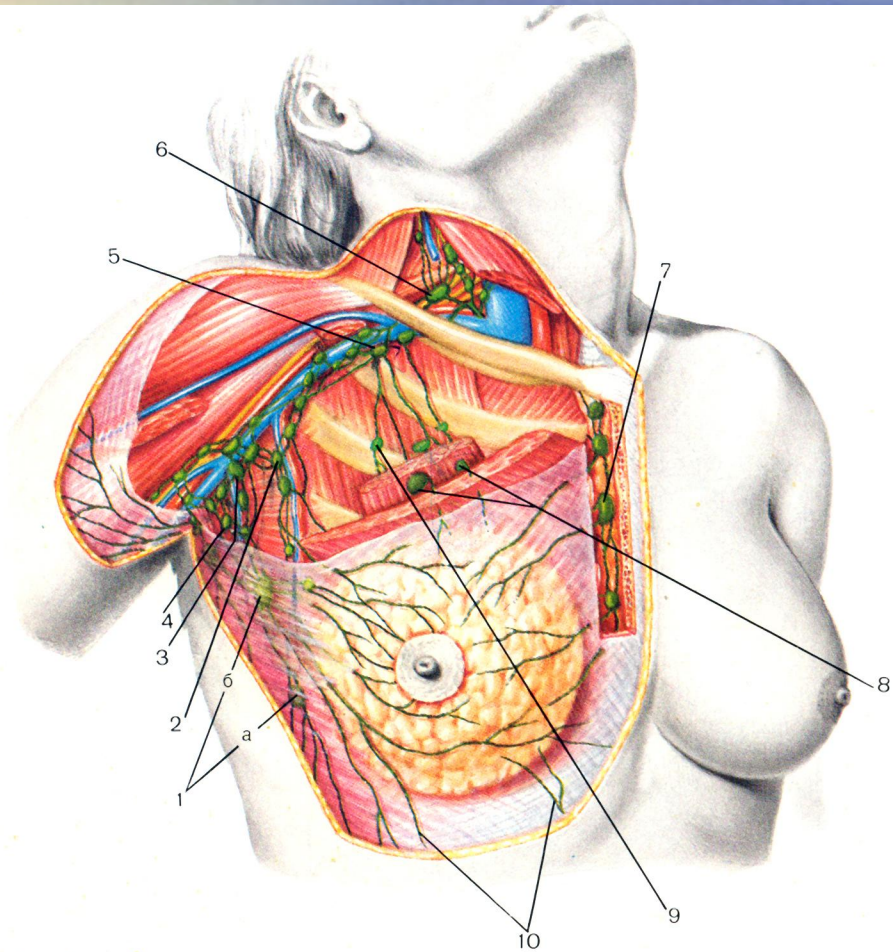
Лимфатическая система молочной железы

- Внутриорганный – лимфатические капилляры, сосуды, сплетения самой молочной железы и покрывающей ее кожи.
- Внеорганный – отводящие лимфатические сосуды – коллекторы и регионарные лимфатические узлы.

Лимфатическая сеть молочной железы

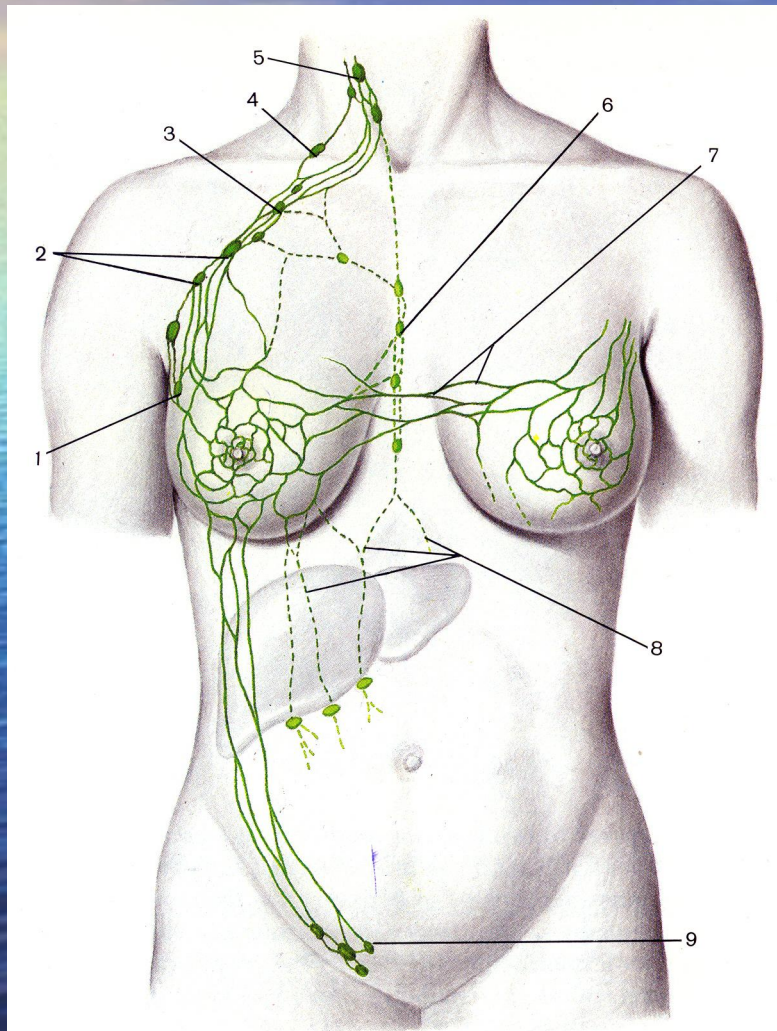


Лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы молочной железы



- 1 – парамаммарные :
а – узел Бартельса;
б – узел Соргиуса;
- 2 – **подмышечные 2-го уровня;**
- 3 – **подмышечные 1-го уровня;**
- 4 – подлопаточные;
- 5 – **подмышечные 3-го уровня
(апикальные или подключичные);**
- 6 – **надключичные;**
- 7 – **внутренние (парастернальные);**
- 8 – межгрудные (узел Роттера);
- 9 – позадигрудные;
- 10 – лимфатические сосуды,
направляющиеся в эпигастральную
область

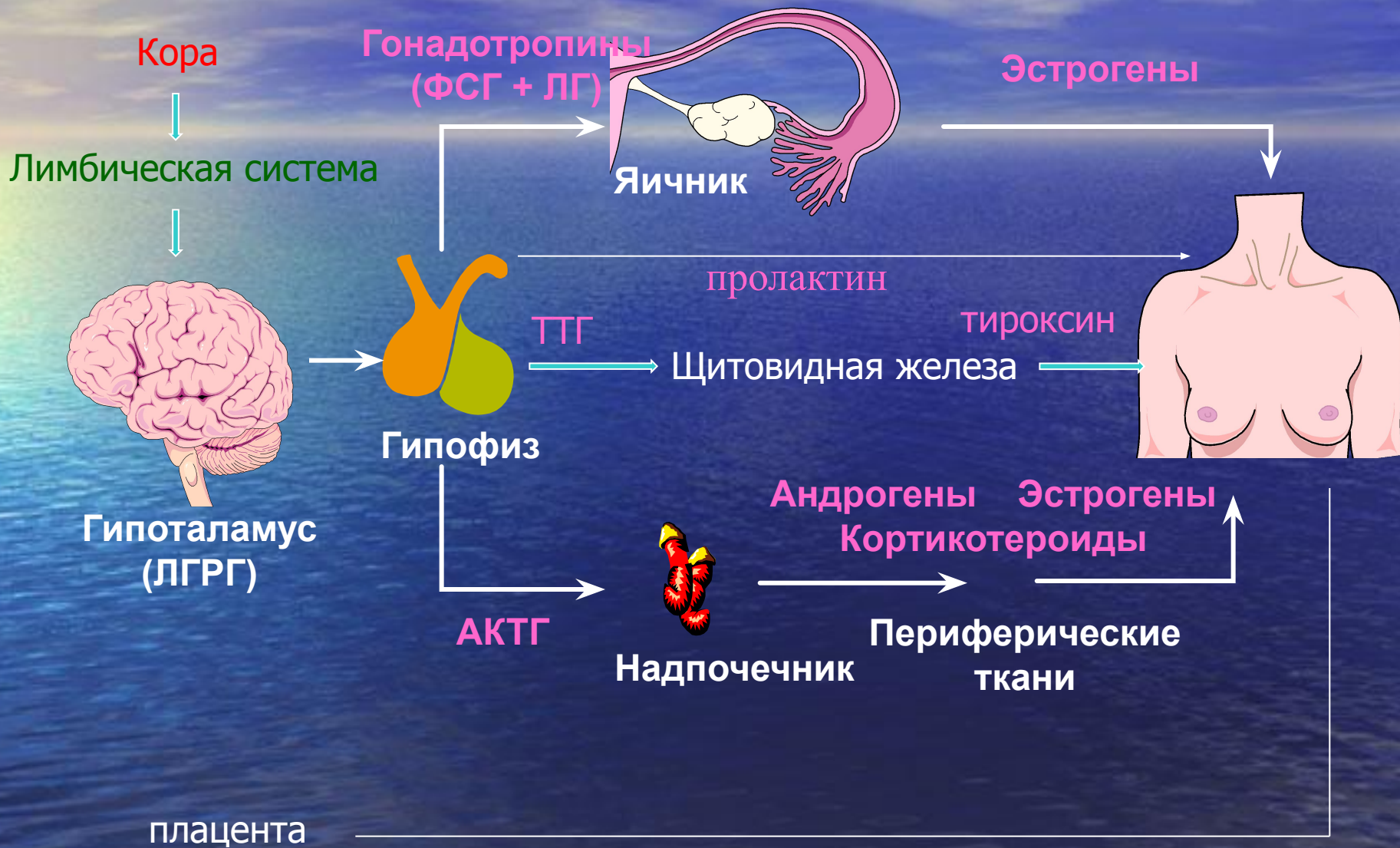
Пути оттока лимфы от молочной железы



- Подмышечный;
- Подключичный;
- Парастернальный

- Медиастинальный;
- Межреберный;
- Перекрестный;
- Эпигастральный
(путь Герота)

Гормональная регуляция МЖ



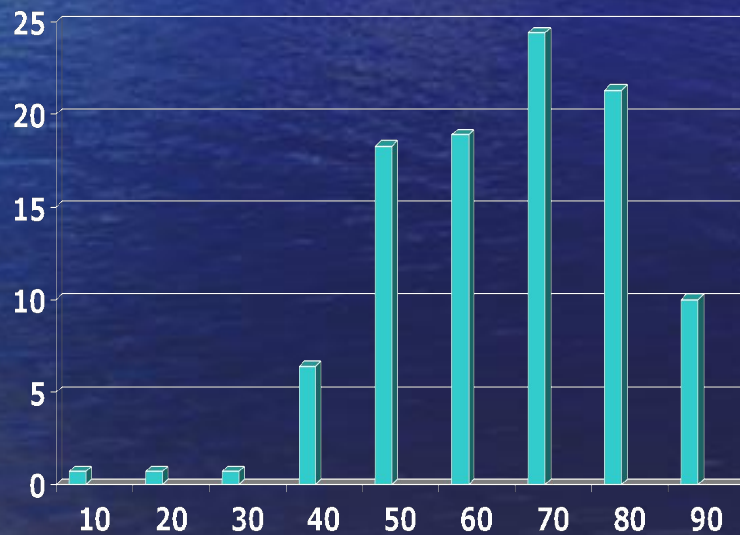
Факторы риска РМЖ

- Пол, возраст
- Факторы репродуктивной функции
- Эндокринно-метаболические факторы
- Генетические факторы
- Экзогенные факторы

- Травма, воспаление
- Вирусная теория

Пол, возраст

- Мужчины : женщины
1 : 135
- Возраст



Факторы репродуктивной функции

- Раннее менархе (ранее 13 лет)
- Поздняя менопауза (после 55 лет)
- Продолжительность менструальной функции
- Поздние первые роды (после 30 лет)
- Число беременностей и абортов
- Аборты, особенно до первых родов
- ЗГТ
- Использование гормональных препаратов, особенно эстрагенового ряда во время беременности
- Длительность лактации

Эндокринно-метаболические факторы

- Ожирение
- Заболевания печени
- Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз)
- Фиброзно-кистозная болезнь
- Гиперпластические и воспалительные заболевания женской половой сферы
- Сахарный диабет
- Гипертоническая болезнь

Генетические факторы

- Кровные родственники по материнской линии
- Гиперэкспрессия гена BRCA 1, локализованного в 17 хромосоме увеличивает риск РМЖ до 50-80%.
- Гиперэкспрессия гена BRCA 2, локализованного в 13 хромосоме увеличивает риск РМЖ до 40-70%.

Экзогенные факторы

- Ионизирующая радиация
- Употребление алкоголя
- Избыток животных жиров в питании
- Химические канцерогены
- Курение

Патогенез РМЖ

- Повышенная выработка эстрагенов
- Снижение их утилизации
- Повышение содержания :
RE (рецепторов эстрагенов)
RP (рецепторов прогестинов)

Предрак молочной железы

- Внутрипротоковая папиллома;
- Внутрипротоковые иммунные пролифераты;
- Проллиферативные формы фиброзно-кистозной болезни (особенно с атипией клеток).



Особенности опухоли РМЖ

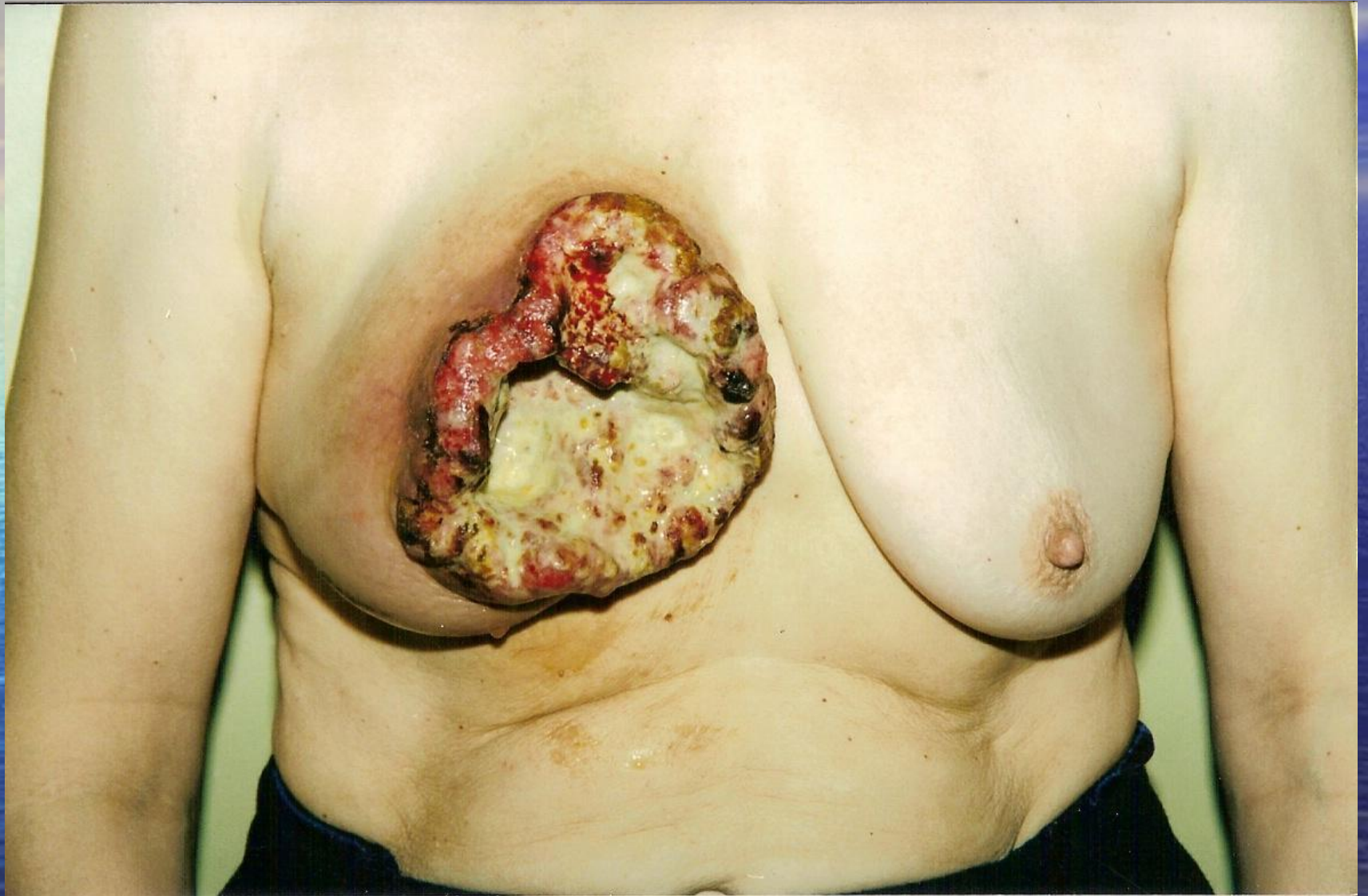
Тип роста опухоли

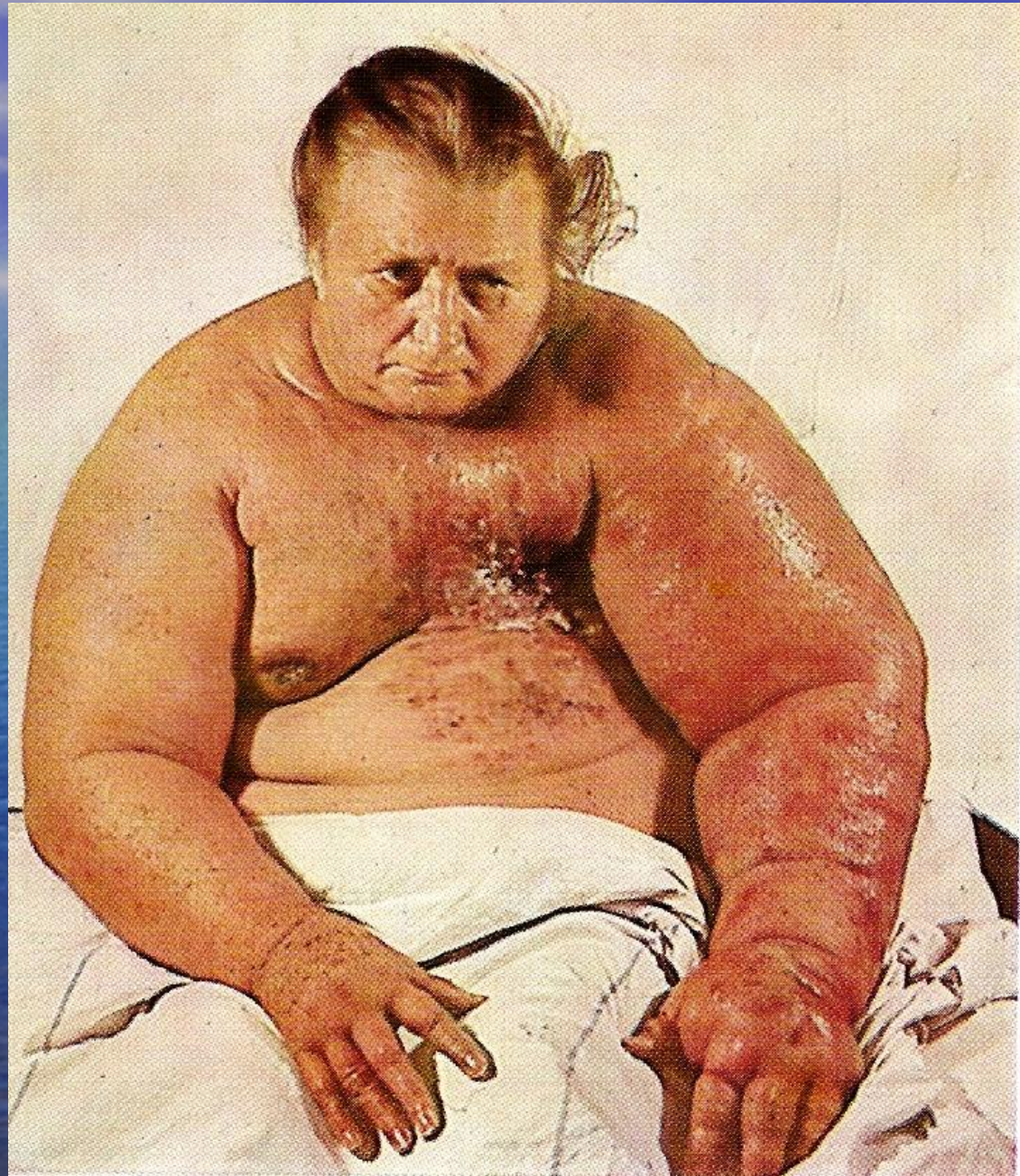
- Узловые формы (70-75%)
- Диффузные (20%) :
 - диффузно-инфильтративная;
 - отечно-инфильтративная;
 - панцирная;
 - воспалительная
(маститоподобная и рожеподобная)
- Рак Педжета (2-4%)
- Скрытые (1-2%)











Распространенность опухолевого процесса (TNM, 2002, 6-е издание)

T – первичная опухоль

Tis	In situ (интрадуктальная, лобулярная , болезнь Педжета)
T1	<2см
T2	>2 см до 5 см
T3	>5 см
T4	Грудная стенка/кожа Воспалительная карцинома

N – регионарные лимфатические узлы

узлы

N1	Смещаемые подмышечные лимфатические узлы
N2	Фиксированные подмышечные лимфатические узлы Внутренние лимфатические узлы молочной железы
N3	Подключичные, внутренние и надключичные лимфатические узлы в различных сочетаниях

М – отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

Легкие

Кости

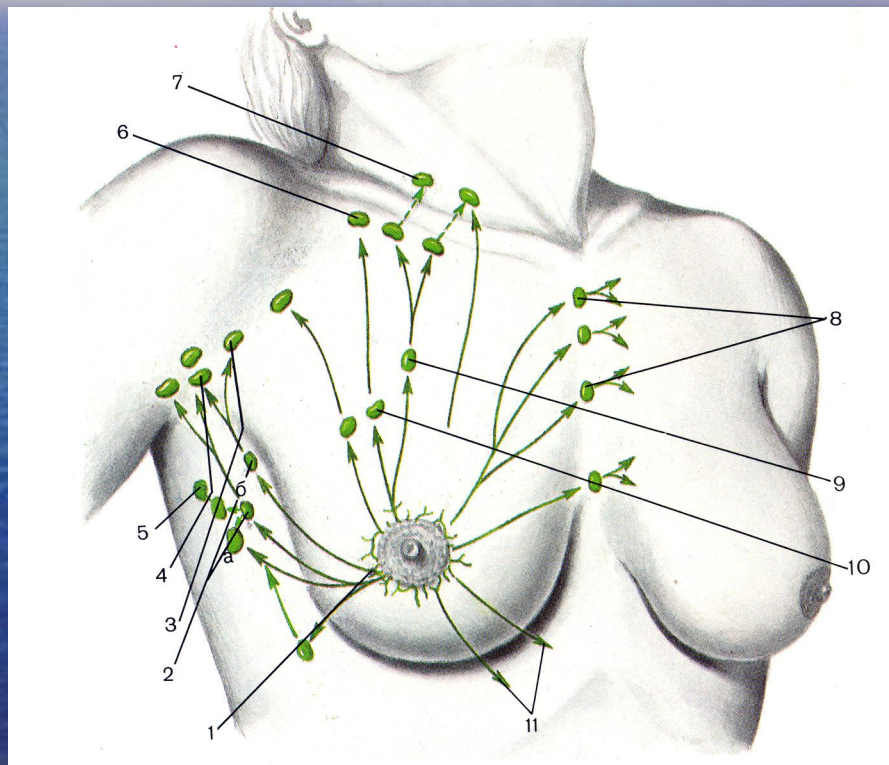
Печень

Головной мозг

Лимфатические узлы

Другие

Размер и локализация первичного очага



Морфология рака молочной железы

- Carcinoma in situ:
 - внутрипротоковый рак
 - внутридольковый рак
- Инфильтрирующие:
 - инфильтрирующие протоковый рак,
 - инфильтрирующий дольковый рак,
 - воспалительный
- Рак Педжета молочной железы

Степень злокачественности опухоли

Параметр	Величина	Баллы
Количество тубулярных или папиллярных структур, %	> 75	1
	75-10	2
	< 10	3
Ядерный полиморфизм	Мелкие мономорфные клетки	1
	Умеренный полиморфизм	2
	Выраженный полиморфизм	3
Количество структур митоза в 10 полях зрения	0-5	1
	6-10	2
	> 11	3

Сумма баллов	Степень злокачественности
3-5	I
6-7	II
8-9	III

Степень дифференцировки опухоли

- GX - нельзя установить степень дифференцировки
- G1 - высокая степень дифференцировки
- G2 - умеренная степень дифференцировки
- G3 - низкая степень дифференцировки
- G4 - недифференцированная опухоль

Рецепторный статус опухоли

- ER \pm («+» - более 10 фмоль / 1 мг белка)
- PR \pm

Her -2/ neu

- Трансмембранный гликопротеид – рецептор
- Локализован в хромосоме 17q21
- Гиперэкспрессия коррелирует с плохим прогнозом

Принципы метастазирования РМЖ

- Гипотеза W.Halsted об этапном метастазировании РМЖ (из первичной опухоли в лимфоузлы I-II-III порядка, затем гематогенная диссеминация опухоли).
- Гипотеза V.Fisher. РМЖ на стадии клинической манифестации - системное заболевание (лимфогенная и гематогенная диссеминация опухолевых клеток происходит одновременно).

Диагностика РМЖ

- Клиническая
- Инструментальная
- Диагностика метастазов

Клиническая диагностика РМЖ

- Анамнез;
- Осмотр;
- Пальпация молочных желез.

Анамнез

- Анамнез заболевания;
- Перенесенные и сопутствующие заболевания гениталий, печени, щитовидной железы и т.д.;
- Гинекологический и репродуктивный анамнез;
- Сексуальная функция;
- Социально-бытовая характеристика и профессиональные факторы;
- Семейные заболевания : эндокринные, обменные, онкологические.

Осмотр молочных желез

- Конституциональные особенности;
- Осмотр молочных желез (размер, форма, симметричность, нарушения конфигурации, состояние сока, состояние кожных покровов, расширение сосудов);
- Осмотр зон регионарного метастазирования;
- Состояние соска, выделения, с-м Краузе, с-м Прибрама.
- Кожные симптомы – умбиликации, площадки, «лимонной корки».

Симптом площадки



Симптом Краузе



Изменения формы МЖ



Рак Педжета



Прорастание кожи и распад опухоли



Воспалительная форма РМЖ

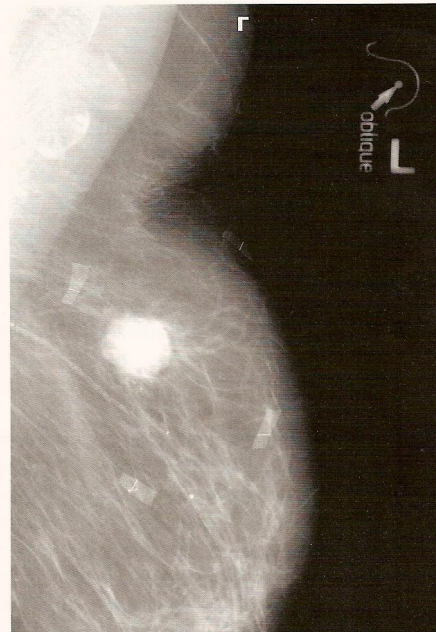
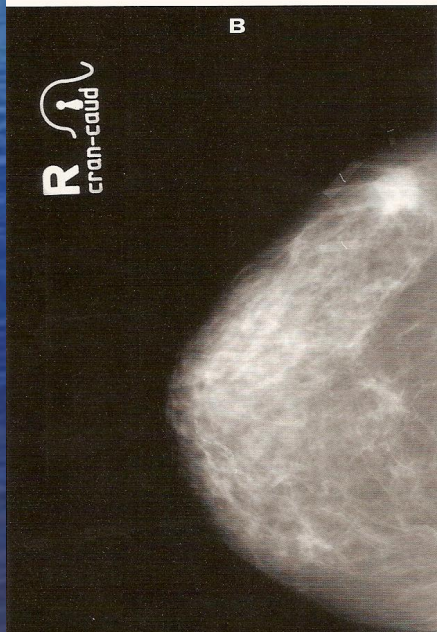
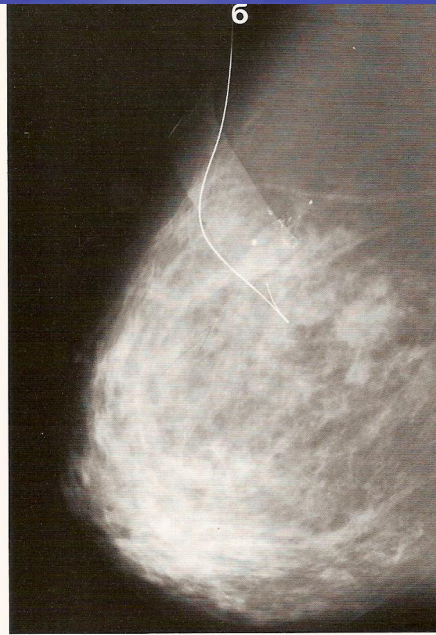
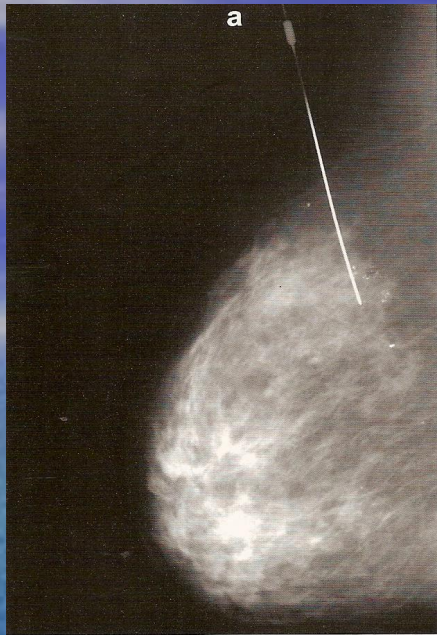


Пальпация молочных желез

- 6-14 день цикла,
- Вертикальное и горизонтальное положение (с-м Кенига),
- Поверхностная ориентировочная пальпация;
- Глубокая пальпация,
- Характеристики опухолевого узла,
- Пальпация регионарных лимфатических узлов,

Инструментальная диагностика

- Рентгенологическое исследование : бесконтрастная маммография(диагностическая ценность 75-95%) , прицельная маммография, аксиллография, пневмоцистография, дуктография;
- УЗИ (диагностическая ценность 85%);
- Компьютерная томография;
- Магнитно-резонансная томография;
- Позитронно-эмиссионная томография;
- Термография;
- СВЧ-радиотермометрия;
- Сцинтиграфия (Р 32);
- Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия (до 70-85%);
- Трепан-биопсия;
- Рецепторный статус – ER, PR, Her-2/neu.
- Исторически – трансиллюминация.



УЗИ при РМЖ

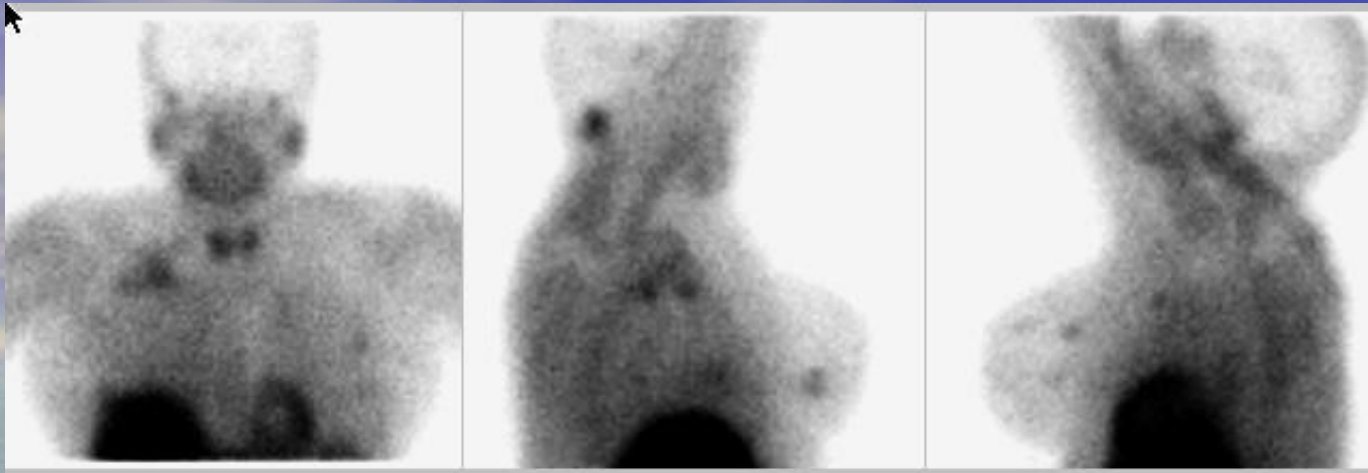


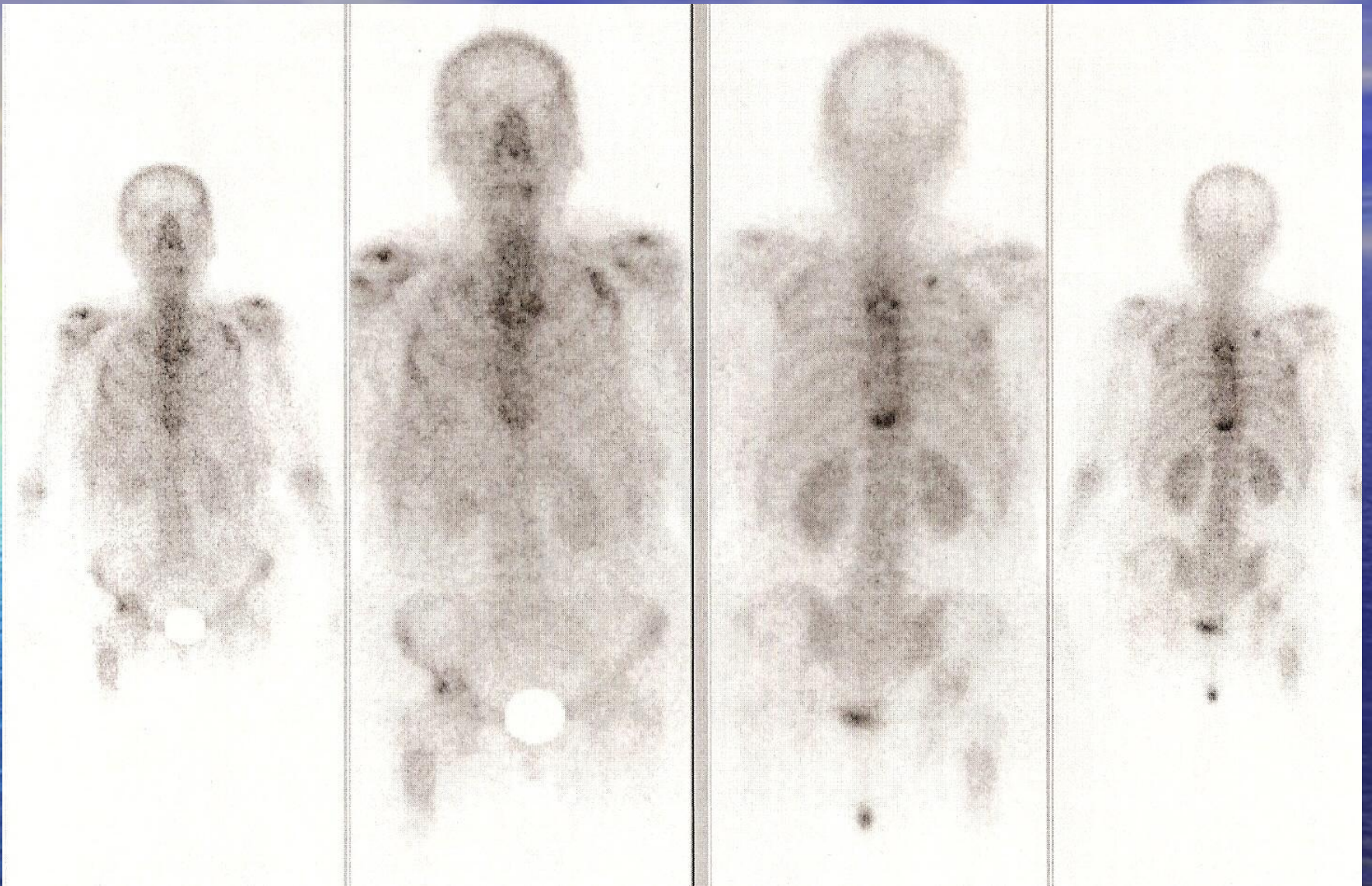
УЗДК при РМЖ



Диагностика метастазов

- УЗИ регионарных лимфатических узлов;
- Аксилярная и черезгрудинная флебография;
- Лимфография, лимфосцинтиграфия (Au 198 и Tc 99);
- Сканирование костей скелета;
- Сканирование и/или УЗИ печени;
- УЗИ органов малого таза;
- Исследование опухолевых маркеров – СА 153





Эффективность диагностики

- I стадия – 81%,
 - II стадия – 98 %,
 - III стадия – 99%.
-
- Заключительный этап диагностики – гистологическое исследование удаленного во время операции препарата.

Методы лечения РМЖ

ЛОКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Хирургия
- Лучевая терапия
- Комбинированная терапия

СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Химиотерапия
- Гормонотерапия
- Моноклональные антитела (таргетные препараты)
- Комплексная терапия
- Иммуноterapia (историческое значение)

Основные этапы эволюции хирургического лечения рака молочной железы

- до 1867 г.: иссечение опухоли.
- 1867г.: удаление молочной железы и подмышечных лимфатических узлов Moore,1867).
- 1895 г.: удаление единым блоком молочной железы вместе с обеими грудными мышцами и лимфатическими узлами, клетчаткой подключичной, подмышечной, подлопаточной областей (Halsted W.,1895; Meyer W.,1895). Стандартная радикальная мастэктомия.
- 1948 г.: удаление молочной железы вместе с малой грудной мышцей, лимфатическими узлами и клетчаткой подключичной, подмышечной, подлопаточной областей (Patey B.,DysonW.,1948). Модифицированная радикальная мастэктомия.
- 1949г.: удаление единым блоком - молочной железы, грудных мышц вместе лимфатическими узлами и клетчаткой подключичной, подмышечной, подлопаточной, парастернальных областей (Margottini M.,Bucalossi P.,1949; Холдин С.А.,1955; Баженова А.П.,1961; Veronesi U.,1962 и др.). Расширенная радикальная мастэктомия.
- 1951 г.: удаление молочной железы, грудных мышц с лимфатическими узлами , клетчаткой подключичных, подмышечных, подлопаточных, парастернальных, медиастинальных, надключичных областей (Urban J.,1951; Wangensteen O.,1952 и др.). Сверхрадикальная мастэктомия.
- 1965 г. удаление единым блоком молочной железы вместе с клетчаткой, лимфатическими узлами подмышечной, подлопаточной областей (Madden, 1965). Модифицированная радикальная мастэктомия.
- С 70-х годов XX века начали выполнять органосохраняющие операции; различные варианты радикальных резекций (лампэктомия, туморэктомия) U.Veronesi, 1988,1997.
- 1992 г.: определение сигнального лимфатического узла (Morton, 1992)

Хирургическое лечение

- стандартным вмешательством является радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц ± первичная маммопластика

Реконструктивно-пластические операции

- Первичная маммопластика
- Отсроченная маммопластика
- Существует два основных способа имитации формы и объема молочной железы: эндопротезирование или реконструктивная операция с использованием аутогенных тканей

Паллиативные хирургические вмешательства

- У больных с местнораспространенным иноперабельным или метастатическим процессом по витальным показаниям (кровотечение или абсцедирование распадающейся опухоли) могут выполняться паллиативные оперативные вмешательства.
- Паллиативная операция, выполняемая у больной, не имеющей отдаленных метастазов или при остающихся перспективах подавления диссеминированной болезни, по возможности должна носить все признаки радикальной операции.
- Совершенно не исключено, что после проведения адъювантного лечения первая пациентка окажется радикально излеченной, а второй будут подарены годы жизни.







Лучевая терапия РМЖ

- Предоперационная (40-45 Гр)
- Послеоперационная (40-45 Гр)
- Радикальная (60-70 Гр)
- Паллиативная (2-24 Гр)

Любой «ранний» с клинической точки зрения рак является поздним с биологической точки зрения.

Лекарственная терапия РМЖ

- Химиотерапия
- Гормонотерапия
- «Таргетная» терапия
- Иммунотерапия

Химиотерапия РМЖ

- Неoadьювантная (индукционная)
- Адьювантная
- При диссеминированном раке

Неoadьювантная терапия при РМЖ (ХТ или ГТ)

- проводится до хирургического вмешательства;
- часть больных переводит из неоперабельного в операбельное состояние;
- у части больных позволяет выполнить органосохраняющие операции;
- может уменьшить риск возникновения метастазов;
- служит индикатором чувствительности опухоли к проводимому лечению.

Эффективность некоторых цитостатиков при РМЖ

	Частота объективных эффектов (%)	
	I линия	II линия
Доцетаксел (Таксотер)	50-73	44-66
Доксорубицин	40-50	15-25
Паклитаксел (Таксол)	32-62	26-33
Винорельбин	40-44	17-36
Топотекан	36	-
Цисплатин	38	6
Миоксантрон	20-35	15-25
Циклофосфамид	34	-
5-фторурацил	34	-
Метотрексат	34	-
Тиофосфамид	29-37	-
Митомицин С	22	-
Винбластин	21	-
Винкрестин	21	-

Лекарственное лечение

- **адьювантная** химиотерапия применяется в большинстве случаев и минимальным количеством курсов считается – 6. Лучшим сочетанием является использование антрациклинов с таксанами (АС + таксаны) (С.Hudis, USA, 2005)
- для пожилых больных возможно использование СМФ, АС с последующим приемом капецетабина

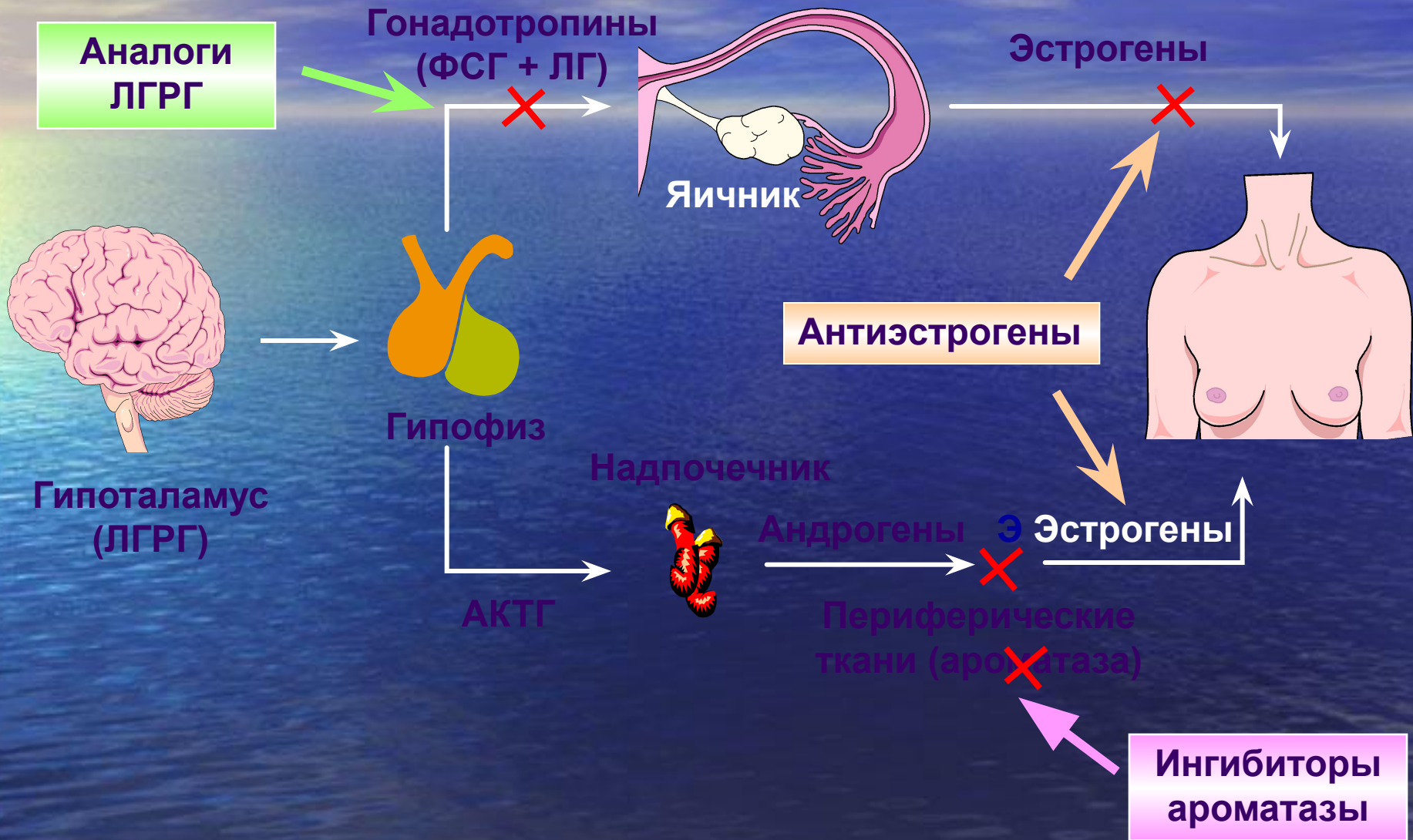
**РМЖ: монохимиотерапия или
полихимиотерапия?**

ПОЛИХИМОТЕРАПИЯ

Эволюция гормонотерапии РМЖ

1896	Овариоэктомия	G. Beatson
1922	Лучевая кастрация	Courmelles
1939	Андрогены	P. Ulrich
1944	Синтетические эстрогены	A. Haddow
1951	Прогестины	G. Escher
1952	Облучение гипофиза	Douglas
1953	Адреналэктомия	C. Haggins
1953	Гипофизэктомия	R. Luft
1971	Антиэстрогены	M. Cole
1973	Ингибиторы ароматазы	C. Griffiths
1982	Агонисты рилизинг-факторов	J. Klijn
1987	Антипрогестины	G. Romieu
1994	«Чистые» антиэстрогены	A. Howel

Механизм действия основных видов гормонотерапии



Гормонотерапия РМЖ

- Антиэстрогены
 - тамоксифен (нольвадекс, зитазониум)
 - торемифен (фарестон)
 - ралоксифен (эвиста)
 - фазлодекс (фулвестрант)
- Ингибиторы ароматазы
 - стероидные (форместан, экземестан (аромазин))
 - нестероидные (фадразол, летрозол (фемара)
аминоглютетемид (цитадрен), анастразол
(аримидекс))
- Прогестины
 - мегейс, фарлутал, провера

Последовательность различных методов гормонотерапии

	Пременопауза	Менопауза
1 линия	Агонисты LH-RH, лучевая или хирургическая кастрация	Антиэстрогены
2 линия	Антиэстрогены (тамоксифен)	Ингибиторы ароматазы
3 линия	Ингибиторы ароматазы	Прогестины
4 линия	Прогестины	Эстрогены
5 линия	Андрогены	Андрогены

РМЖ: группы риска (Сан-Галлен 2007)

Низкий риск	N(-) и <u>все</u> перечисленные ниже факторы: <ul style="list-style-type: none">- pT\leq2 см;- I степень злокачественности;- нет перитуморальной инвазии сосудов;- отрицательный HER-2/neu;- возраст \geq35 лет.
Промежуточный риск	N(-) и <u>хотя бы один</u> из перечисленных ниже факторов: <ul style="list-style-type: none">-pT>2 см;-II-III степень злокачественности;-перитуморальная инвазия сосудов;-гиперэкспрессия HER-2/neu;-возраст <35 лет; N(+) (1-3 лимфоузла) с отсутствием гиперэкспрессии HER-2/neu.
Высокий риск	N(+) (1-3 лимфоузла) при положительном HER-2/neu; N(+) (\geq 4 лимфоузлов)

Трастузумаб (Герцептин®) в лечении диссеминированного РМЖ

- рекомбинантное моноклональное антитело против рецептора HER-2/neu;
- при гиперэкспрессии (+++) HER-2 эффективен у 15% ранее леченных больных и у 26% больных, не получавших ранее терапии; при определении уровня экспрессии с помощью FISH эффективность в первой линии достигает 41%.
- улучшает непосредственные и отдаленные результаты химиотерапии таксанами и антрациклин-содержащими комбинациями.

Адьювантная терапия РМЖ герцептином

- 56% увеличение безрецидивной выживаемости
- 50% снижение риска развития отдаленных метастазов

Неспецифическая иммунотерапия РМЖ

- Бактериальная вакцина БЦЖ
 - Левамизол (Декарис)
 - Элеутерококк
 - Интерферон
 - Реаферон
 - Комбиферон
 - - Индометацин

Преинвазивный рак

Дольковый рак *in situ*

Наружная локализация

- Секторальная резекция
- Лучевая терапия на молочную железу

Центральная и внутренняя локализация

- Секторальная резекция
- Лучевая терапия на молочную железу и регионарные зоны

Преинвазивный рак

Протоковый рак in situ и рак

Педжета

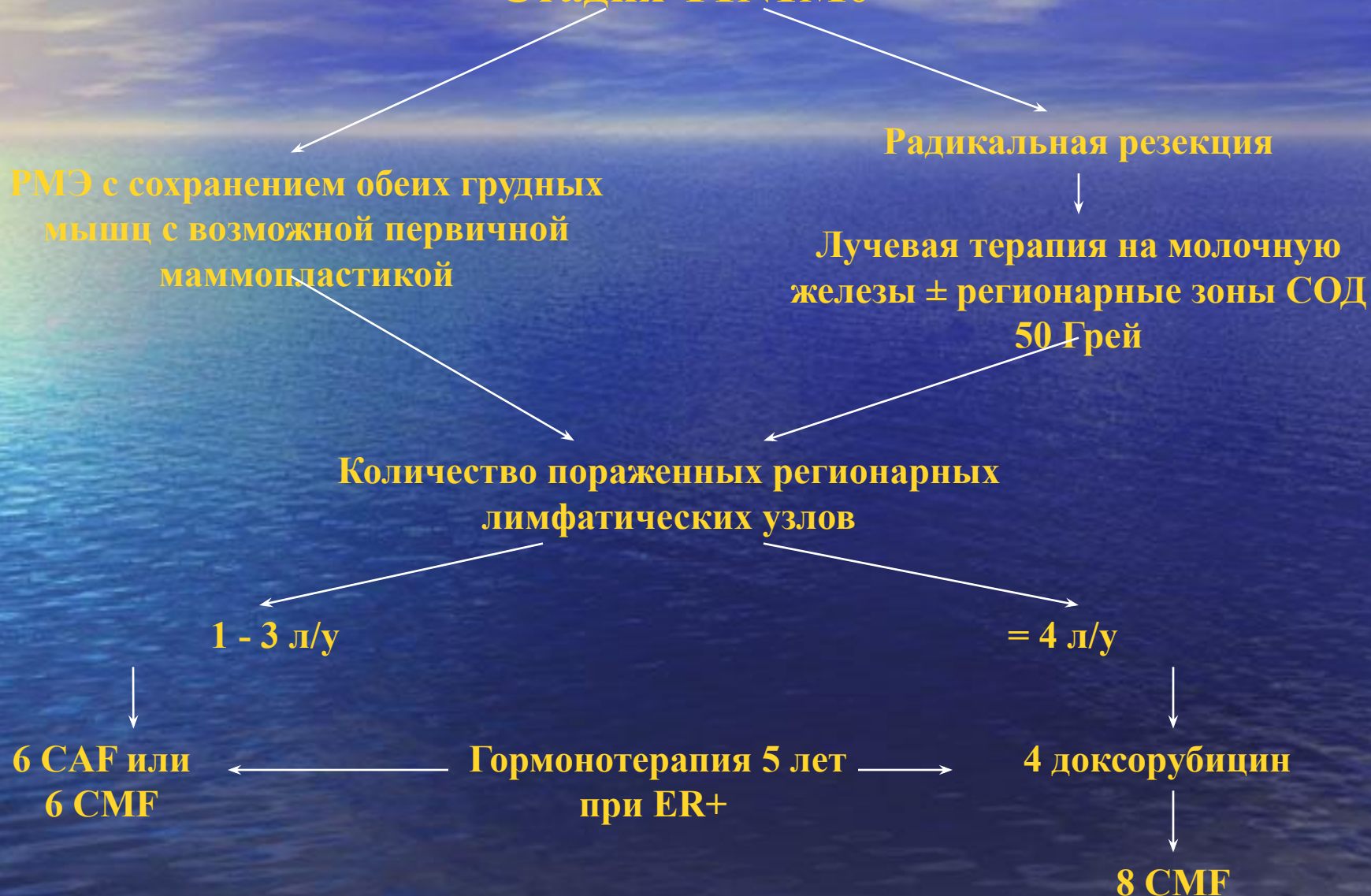
- **Радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц с первичной или отсроченной маммопластикой**

Алгоритм лечения стадии T1-2N0M0



Алгоритм лечения стадии T1N1M0

Стадия T1N1M0



Алгоритм лечения стадии T2N1M0



Алгоритм лечения больных стадии T3N0M0



Диссеминированный РМЖ

- В среднем у $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ больных РМЖ в различные сроки (иногда через 20-30 лет) после первичного лечения наступает генерализация болезни.
- На долю III-IV ст. в России приходится $\approx 40\%$ первичных случаев.
- Подавляющее большинство больных диссеминированным РМЖ нуждаются в системной лекарственной терапии.
- Средняя продолжительность жизни больных после генерализации процесса варьирует от 2 до 3,5 лет.

Основные принципы лекарственной терапии диссеминированного РМЖ

- При наличии двух методов с одинаковой предполагаемой эффективностью предпочтение следует отдать менее токсичному.
- При отсутствии убедительных признаков прогрессирования опухоли не следует переходить на другой вид лечения.
- При планировании лечения следует учитывать результаты предыдущей терапии, а также последующие терапевтические мероприятия.

Показатели общей 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от стадии заболевания

- I стадия – 87-95%
- II стадия – 75-92%
- III стадия – 37-73%
- IV стадия – 10-15%
- 5-летняя выживаемость больных РМЖ в целом по стране ~ 53%

Основные причины запущенности РМЖ

- Недостаточная онкологическая квалификация врачей – 39%
- Не своевременное обращение заболевших к врачу – 41%
- Скрытое течение заболевания – 20%