

Предопухолевая патология и рак молочнойжелезы

профессор кафедры лучевой
лучевой терапии и онкологии
д.м.н. Сеньчукова М.А.

диагностики,

Социально-экономическое бремя РМЖ в 2014 г. составило **34,76 миллиардов рублей**, что превышает данный показатель при раке почки, яичников, предстательной железы, легкого и меланомы вместе взятых

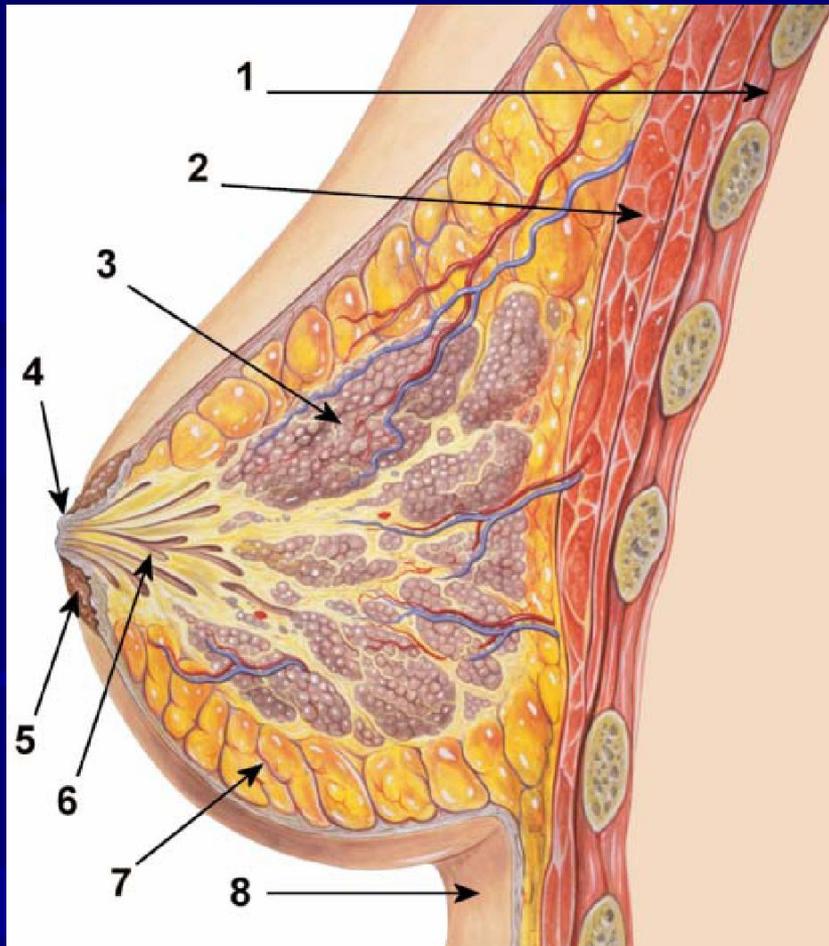
Причины

1. Высокая заболеваемость
2. Высокая смертность
3. Многократные курсы дорогостоящей лекарственной терапии даже на ранних стадиях заболевания

Решение проблемы

1. Ранняя диагностика (скрининг рака молочной железы)
2. Профилактика (диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний)

Анатомия молочной железы



1. грудная стенка;
2. грудные мышцы;
3. железистая долька;
4. сосок;
5. ареола;
6. проток;
7. жировая ткань;
8. кожа.

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА СОСТОИТ ИЗ:

- железистой ткани
- соединительной (фиброзной) ткани
- жировой ткани

Их соотношение зависит от возраста, патологических процессов и индивидуальных особенностей.

Факторы риска

Наследственность

Ген BRCA1

- Вероятность развития РМЖ достигает 75% в возрасте до 50 лет и 85 – 90% к 70 годам
- риск развития рака яичников – 29% в возрасте до 50 лет.
- От 50 до 88% BRCA1-положительных больных имеют тройной негативный рак молочной железы, по сравнению с 14-34% в отсутствие обозначенной мутации.

Ген BRCA-2

- Повышает вероятность РМЖ как у мужчин, так и у женщин
- не связан с риском развития рака яичников

Группы риска на наличие генетических мутаций ассоциированных с раком молочной железы

1. Наличие РМЖ у родственниц первой степени родства (матери, сестры)
2. Двусторонние раки
3. Первично-множественные раки
4. Рак яичников
5. Трижды негативные раки
6. Молодой возраст

Нейроэндокринные нарушения

- Нарушения состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (аденома гипофиза)
- Гиперпластические процессы внутренних половых органов (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия или их сочетание)
- Гиперандрогения
- Гиперпролактинемия
- Синдром поликистозных яичников

Факторы репродуктивного анамнеза

- Раннее наступление менархе (до 12 лет)
- Поздняя менопауза (55 лет и старше) увеличивает риск в 2–3 раза.
- Отсутствие беременностей и родов
- 5 и более родов
- **Аборты**
- Гинекологические заболевания
- **Возраст первых родов старше 35 лет** (женщины, родившие двоих детей до 25 лет, имеют втрое меньший риск развития заболеваний молочных желез по сравнению с имевшими только одного ребенка);
- Рождение крупного плода (4 кг и более).
- **Отсутствие лактации**
- Длительная лактация (более 2 лет)

Факторы риска не связанные с репродуктивной функцией

- Патология печени
- Патология щитовидной железы
- Патология надпочечников
- Ожирение
- Стрессы
- Остеохондроз грудного отдела позвоночника
- Травма молочных желез
- Облучение молочных желез

Рак молочной железы

встречается в 3-5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез

и в 30-40 раз чаще при некоторых формах узловой мастопатии

Патология молочных желез

- Пороки и аномалии развития
- Воспалительные заболевания
- Доброкачественные опухоли
- Дисгормональные дисплазии (мастопатия)
- Злокачественные опухоли
- Туберкулез
- Актиномикоз

ПРЕДОПУХОЛЕВАЯ ПАТОЛОГИЯ И ФОНОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Узловая мастопатия
- Внутрипротоковая папиллома
- Цистоаденопапиллома
- Фиброаденома

Мастопатия

или фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная дисплазия – заболевание молочной железы вне беременности, характеризующееся спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Клинико-рентгенологическая классификация Н.И.Рожковой (1985 г.)

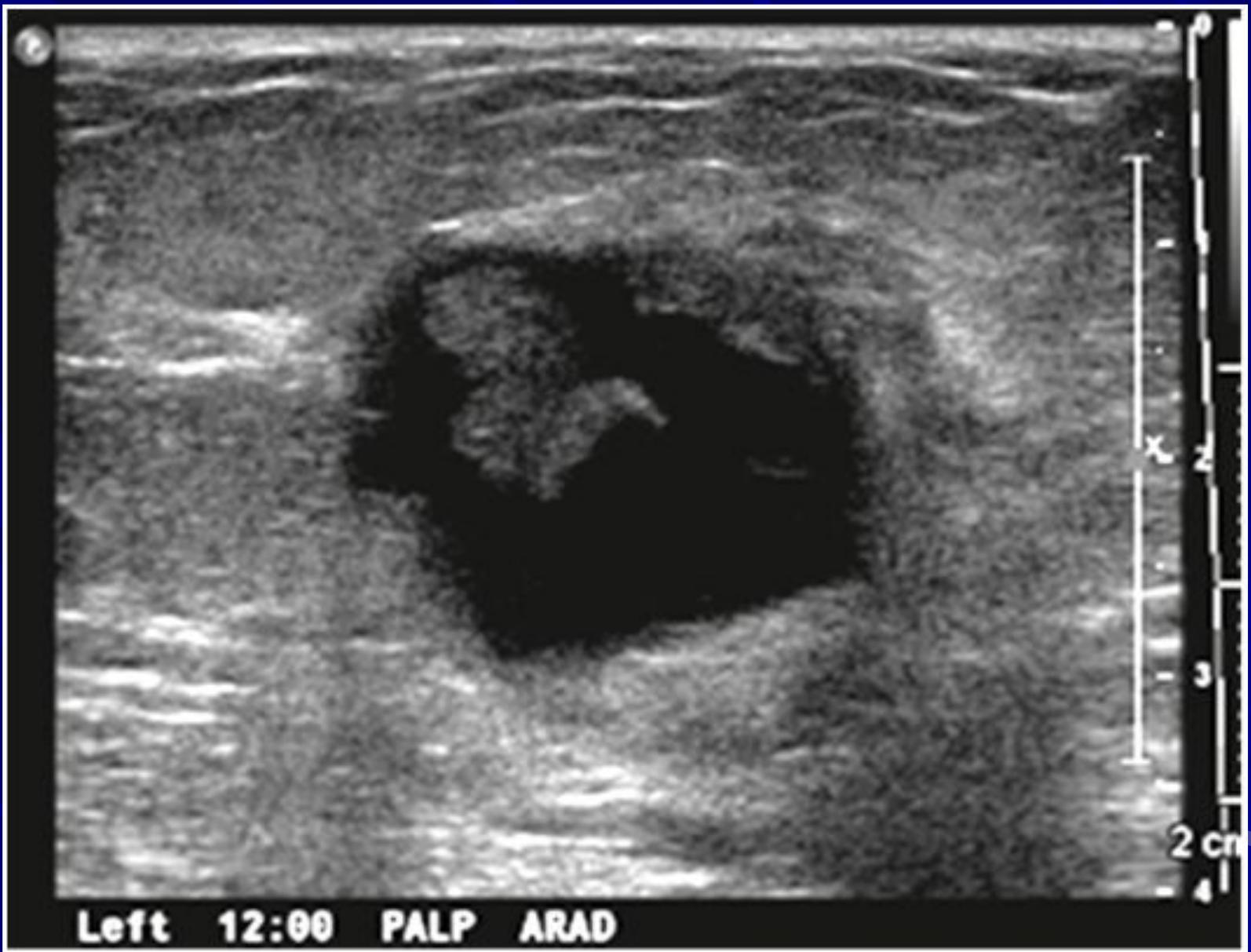
- Диффузная форма
- Узловая форма

Клинические проявления:

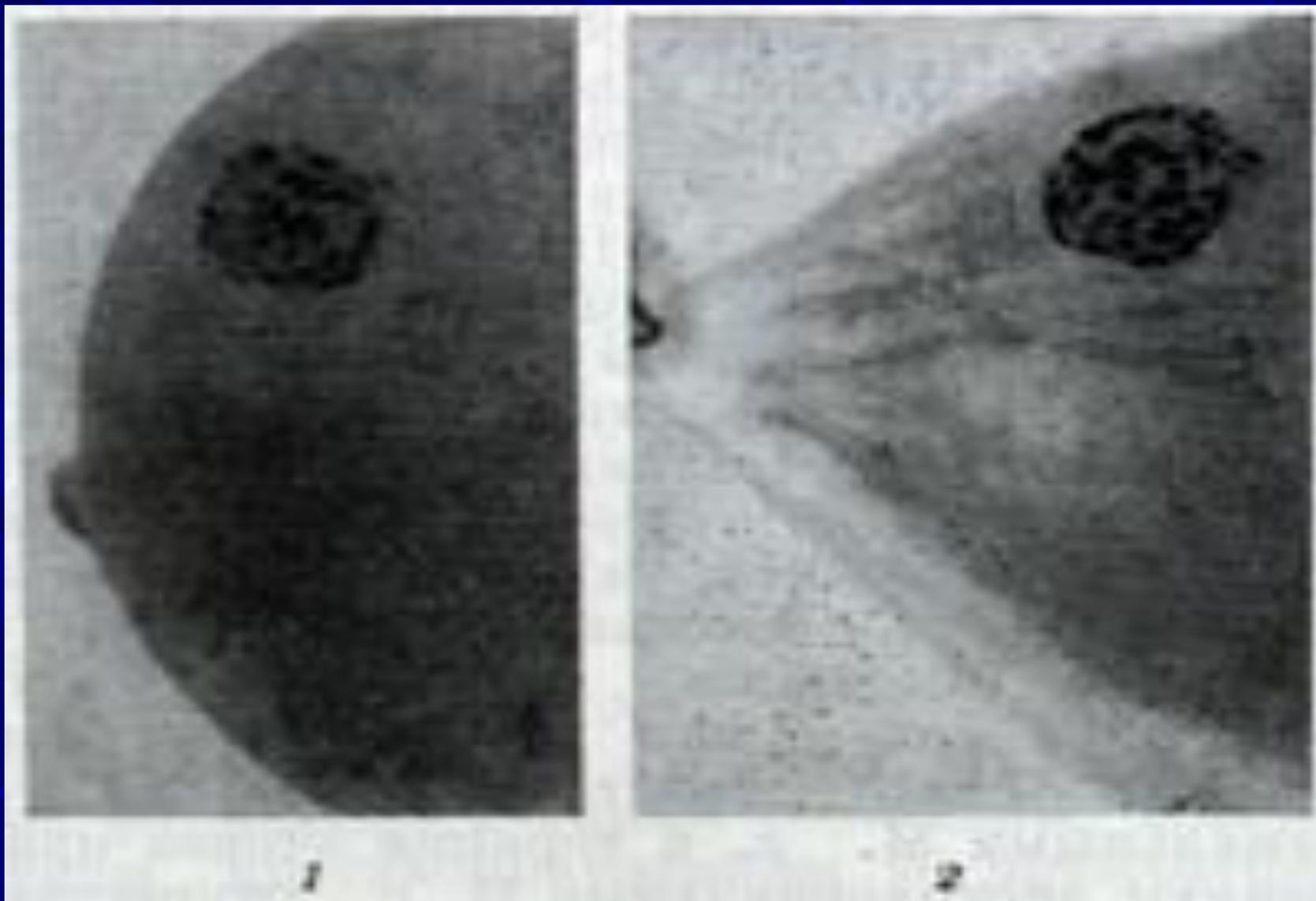
- Боль
- Чувство нагрубания молочных желез
- Выделения из сосков
- Уплотнения молочных желез
- Связь с менструальным циклом
- Головные боли
- Отеки
- Повышенная нервная возбудимость
- Беспокойство, чувство страха в предменструальном периоде

ДИАГНОСТИКА

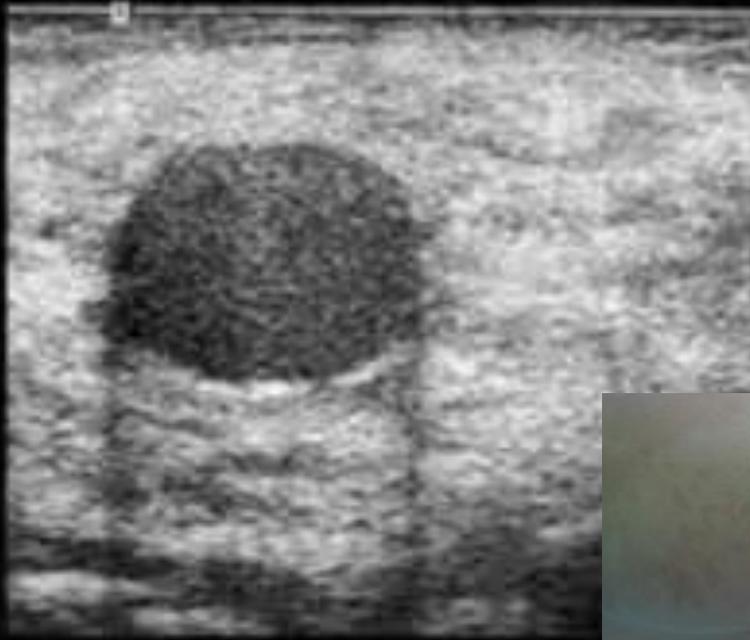
- Анамнез
- Обследование и пальпация молочных желез
- Ультразвуковое исследование молочных желез
- Маммография (у женщин старше 40 лет)
- Клеточный мазок выделений из соска
- Тонкоигольная биопсия или трепанобиопсия очаговых образований в молочной железе
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы и органов малого таза
- Определение уровня пролактина
- Консультация эндокринолога
- Консультация гинеколога



УЗИ картина внутрипротоковой папилломы



Маммограммы пациенток с фиброаденомой
молочной железы



УЗИ картина фиброаденомы
молочной железы



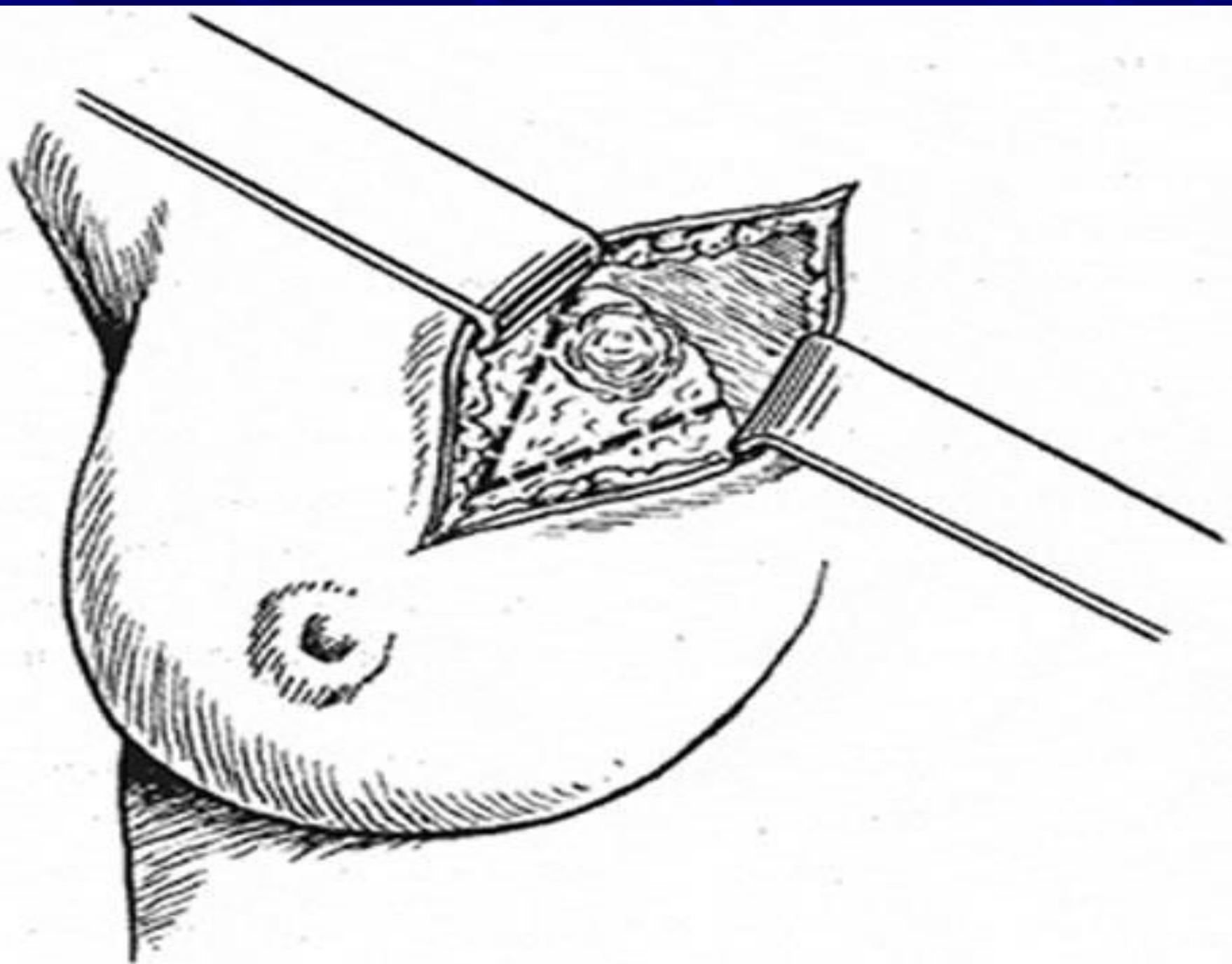
Макропрепарат фиброаденомы
молочной железы

Лечение диффузной мастопатии

- Растительные сборы
- Гомеопатические препараты
- Витаминотерапия
- Йодсодержащие препараты
- Энзимотерапия
- Нейролептики
- Антигистамины и антипростагландины
- Иммуномодуляторы
- Спазмолитики
- Психотерапия
- Отказ от вредных привычек
- Специальная диета
- Гормональная терапия

Лечение доброкачественных опухолей
молочных желез и очаговых форм
мастопатии – хирургическое.

Операция – секторальная резекция
молочной железы.



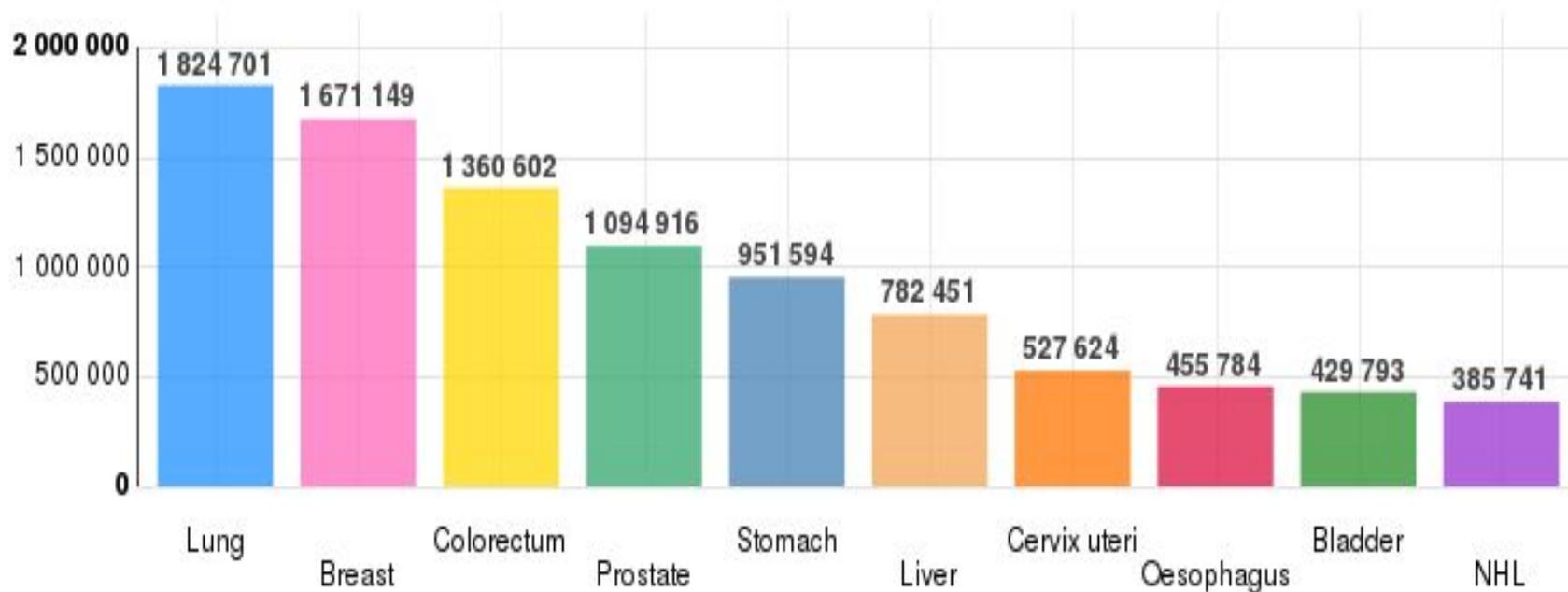
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

« Если ты осматриваешь женщину и находишь у неё плотную вздувшуюся опухоль в груди; если ты кладёшь руку на грудь и обнаруживаешь, что она прохладная и нет никакой лихорадки; если в груди нет зернистости, а только опухоль, и из соска не течёт жидкость, а при надавливании она не меняет своего размера и женщина не вскрикивает от боли, то болезнь, с которой зовут тебя бороться, лечения не имеет, ей лечения нет...».

Имготеп. (2500г. до н.э.)



Estimated number of incidence cases, both sexes, worldwide (top 10 cancer sites) in 2012

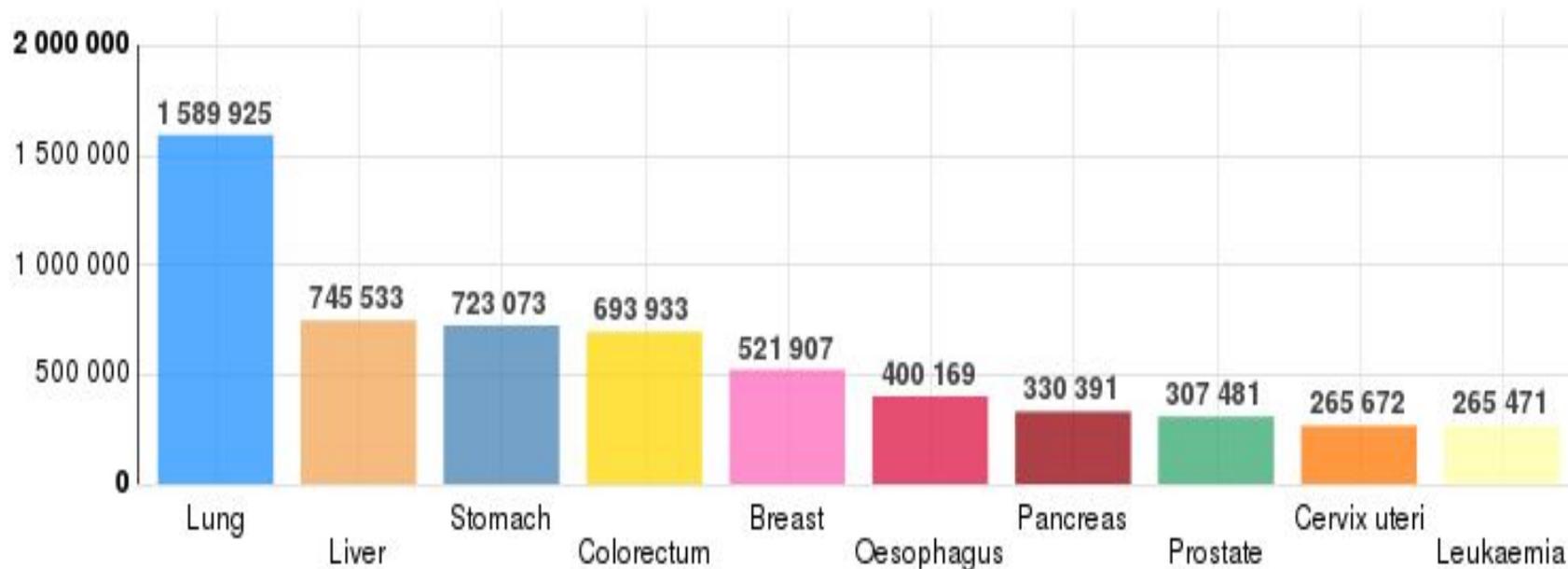


Data source: GLOBOCAN 2012
Graph production: Cancer Today (<http://gco.iarc.fr/today>)
© International Agency for Research on Cancer 2016

International Agency for Research on Cancer



Estimated number of deaths, both sexes, worldwide (top 10 cancer sites) in 2012



Data source: GLOBOCAN 2012
Graph production: Cancer Today (<http://gco.iarc.fr/today>)
© International Agency for Research on Cancer 2016

International Agency for Research on Cancer



The incidence of Breast Cancer per 100 000 people

Africa	29.8
Central and South America	74.7
Canada	77.7
USA	89.2
China	35.5
India	36,6
Russian Federation	47.4

Рак молочной железы

- Это наиболее часто встречаемый у женщин онкологический диагноз
- В 2014 г в мире было выявлено 1,4 млн. новых случаев РМЖ
- 35-50% случаев заболевания приходится на женщин старше 65 лет
- За 10 лет заболеваемость возросла на 32,2%
- Ежегодный прирост – 2,74%
- Стандартизированный показатель заболеваемости в РФ в 2019 году составил 53,34 (58,13 в области – 25 место) на 100 тыс. женского населения
- 1 место в структуре онкологической заболеваемости у женщин – 21,2%

- Смертность от РМЖ в Оренбургской области в 2018 г была выше общероссийских показателей и составила **14,64** на 100 тыс. женского населения (13,59 на 100 тыс. женского населения по России, 24 место);
- За 10 лет смертность уменьшилась на 19,25%;
- У 71,7 % женщин диагноз был установлен на I – II стадии (**66,4%** по области).
- Заболевание выявлено активно у 44,1% пациентов (**49,5%** по области).
- Одногодичная летальность составила – 5,5 % (**4,6%** по области).
- Состояли на учете 5 лет и более 62,1% больных (**61,5%** по области).

Гистологические типы рака молочной железы

I. Неинвазивный рак (carcinoma in situ):

- Внутрипротоковый рак
- Внутридольковый рак

II. Инвазивный рак

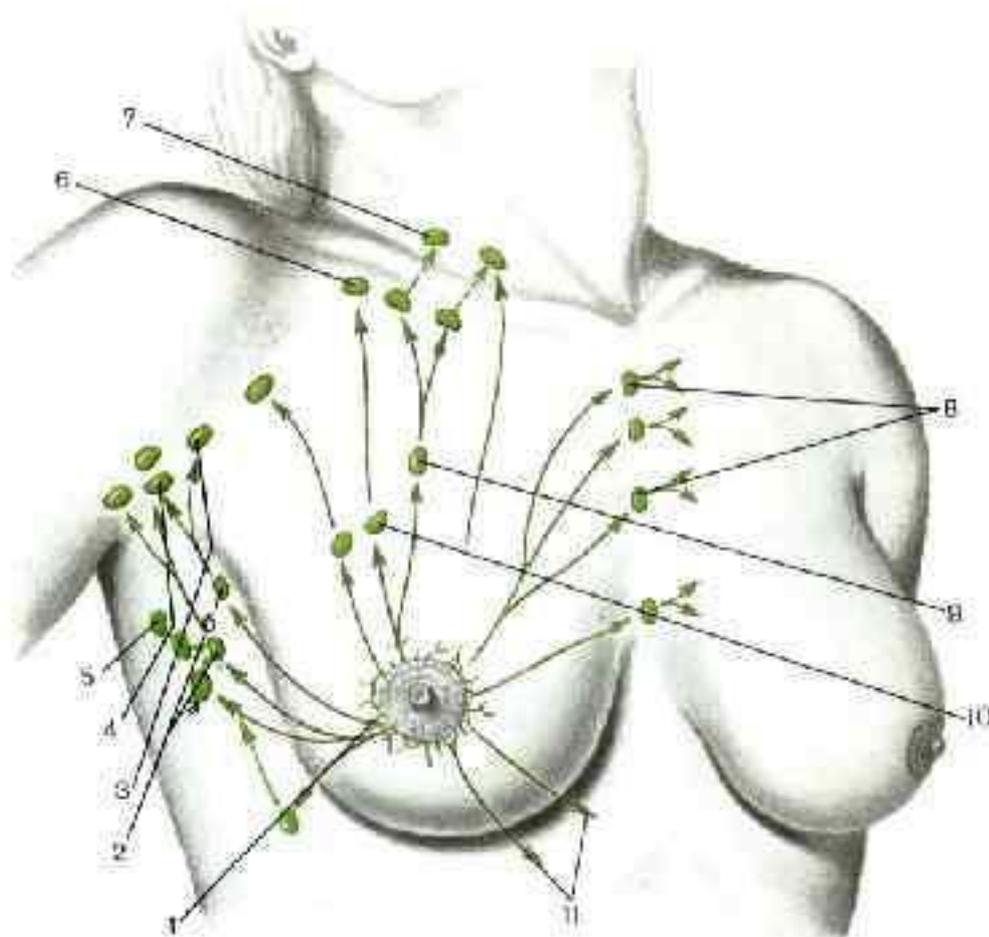
- Протоковая аденокарцинома (78%).
- Дольковая аденокарцинома (9%).
- Редкие типы (5%).
- Воспалительный рак молочной железы (1%).

III. Рак Педжета.

Метастазирование рака молочной железы

- Лимфогенное
- Гематогенное
- Контактное (кожные метастазы)

Пути оттока лимфы в регионарные лимфатические узлы молочной железы с учетом квадрантов (схема)



- 1 — околоареолярная сеть лимфатических сосудов (сплетение Сапелля);
- 2 — парамаммарные лимфатические узлы: а — узел Бартельса; б — узел Сорпуса;
- 3 — латеральные подмышечные лимфатические узлы;
- 4 — центральные подмышечные лимфатические узлы;
- 5 — подлопаточные лимфатические узлы;
- 6 — подключичные лимфатические узлы;
- 7 — надключичные лимфатические узлы;
- 8 — парастеральные лимфатические узлы;
- 9 — позадигрудные лимфатические узлы;
- 10 — межгрудные лимфатические узлы (узел Роттера);
- 11 — лимфатические сосуды, направляющиеся в эпигастральную область (возможно в паховую).

КЛИНИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Клиническая форма
- Стадия заболевания
- Возраст больной

Клинические формы рака молочной железы

- Узловая
- Диффузная:
 - отечно-инфильтративная
 - маститоподобная
 - рожистоподобная
 - панцирный рак
- Атипичные:
 - рак Педжета
 - оккультный рак молочной железы
 - язвенная форма рака молочной железы

Узловая форма рака молочной железы

- **Опухолевый узел**
- Наличие определяемого узла в ткани молочной железы без четких контуров, ограничено подвижного, плотной консистенции;
- Безболезненность опухолевого узла;
- Различного характера деформации ткани органа.
- Изъязвление или прорастание кожи над опухолью;
- Серозные или кровянистые выделения из соска;
- Изъязвление
- Неподвижность

- **Кожные симптомы:**
 - площадки
 - втяжения
 - умбиликации
 - лимонной корки
 - Втяжение соска
 - **Увеличение регионарных лимфатических узлов**
 - Конгломерат плотных, неподвижных, зачастую «включенных» лимфатических узлов в аксиллярной области;
 - Надключичные метастазы с той же стороны или перекрестные подмышечные или надключичные метастазы;







Диффузные формы рака молочной железы

- Увеличение железы в размерах (уменьшение при панцирной форме)
- Отсутствует опухолевый узел
- Диффузная инфильтрация ткани молочной железы или ее части
- Симптом лимонной корки
- Изменение цвета кожи (пастозность, синюшность, гиперэмия)
- Изменения со стороны соска
- Относятся к инфломатозным (агрессивным, быстротекущим) формам
- Боль в молочной железе, тяжесть, чувство распирания
- Увеличение регионарных лимфоузлов

Дифференциальная диагностика острых воспалительных заболеваний диффузных форм рака молочной железы

	Острый мастит	Рожистое воспаление	Маститоподобный РМЖ	Рожистоподобный РМЖ	Отечно-инфильтративная форма РМЖ	Панцирный РМЖ
Боль	+++	++	-+	-+	-	-
Увеличение железы в размерах	-+	-	++	++	+++	уменьшение
Симптом лимонной корки	-	-	+++	+++	+++	+++
Гиперемия кожных покровов	++	+++	-+	+	-	-
Местная гипертермия	+++	+++	-	+	-	-
Повышение температуры тела	39 и выше	39 и выше	N или суб-фибрильная	N или суб-фибрильная	N	N
Ознобы	+++	+++	-	-	-	-
Симптомы интоксикации	+++	+++	-+	-+	-	-
Увеличение лимфоузлов	++	++	++	++	++	++

Дифференциальная диагностика реактивно-измененных и метастатически измененных лимфоузлов

	Метастазы	Воспаление
Болезненность	-	+
Форма	Часто округлая	Продолговатая
Плотность	Плотные	Эластичные
Спаянность между собой	Характерна	Отсутствует
Пункция	Опухолевые клетки	Элементы лимфоузла







nsp.kharkov.ua



АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ РМЖ

1. РАК ПЕДЖЕТА
2. ЯЗВЕННАЯ ФОРМА РМЖ
3. ОККУЛЬТНЫЙ РМЖ

РАК ПЕДЖЕТА









ЯЗВЕННАЯ ФОРМА РМЖ





Основные диагностические методики

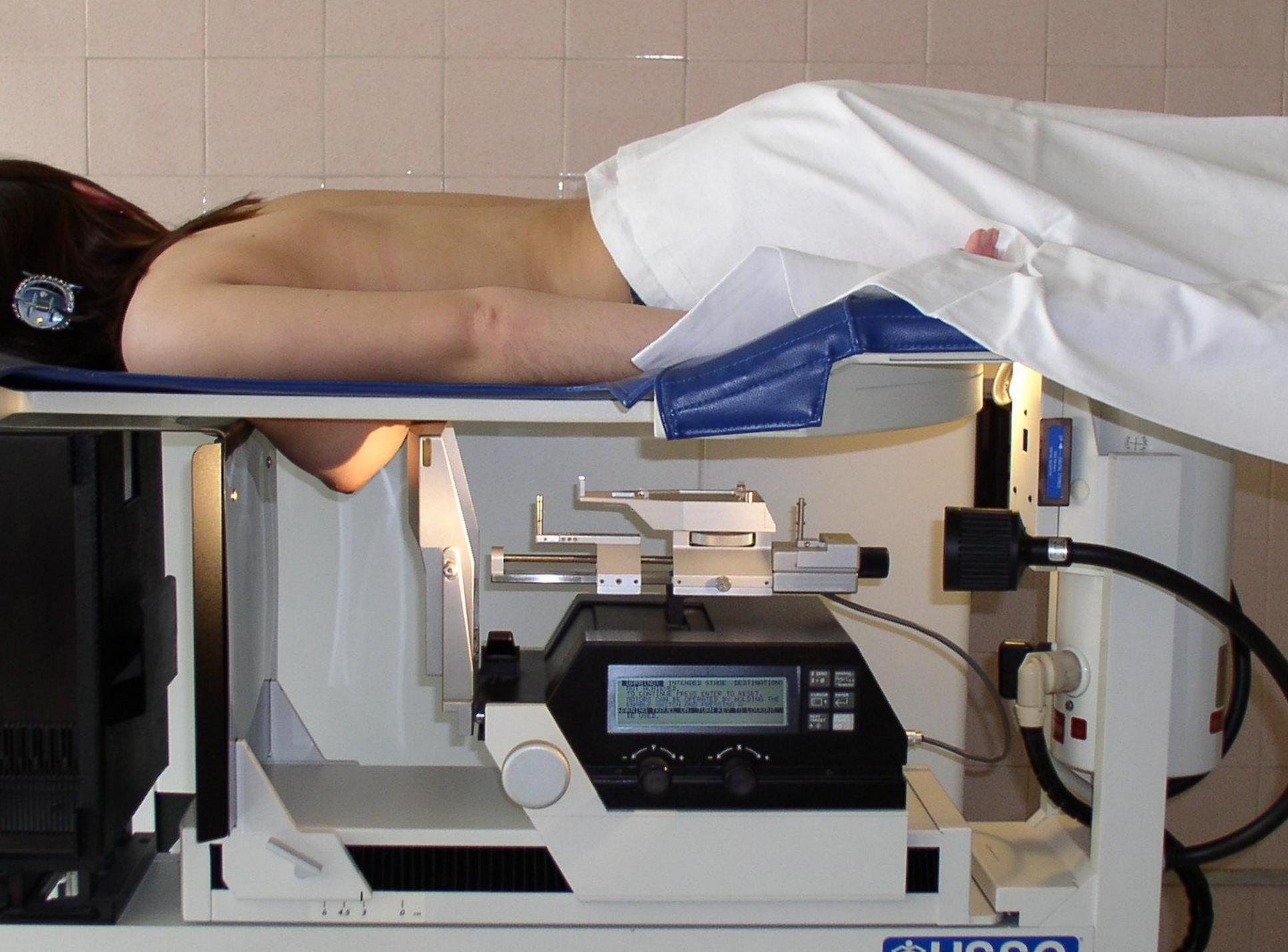
1. Пальпация молочных желез;
2. Маммографическое исследование;
3. При подозрении на внутрипротоковый рак рентгенодогическое исследование применяется с контрастированием (дуктография).
4. Ультразвуковое исследование
5. Термография
6. Магнитно-резонансная томография (МРТ)
7. Цитологический метод или трепано-биопсия
8. Аспирационная вакуумная биопсия
9. ИГХ
10. Остеосцинтиграфия
11. Рентгенография органов грудной клетки
12. УЗИ печени
13. Консультация гинеколога
14. Консультация других специалистов
- 15.

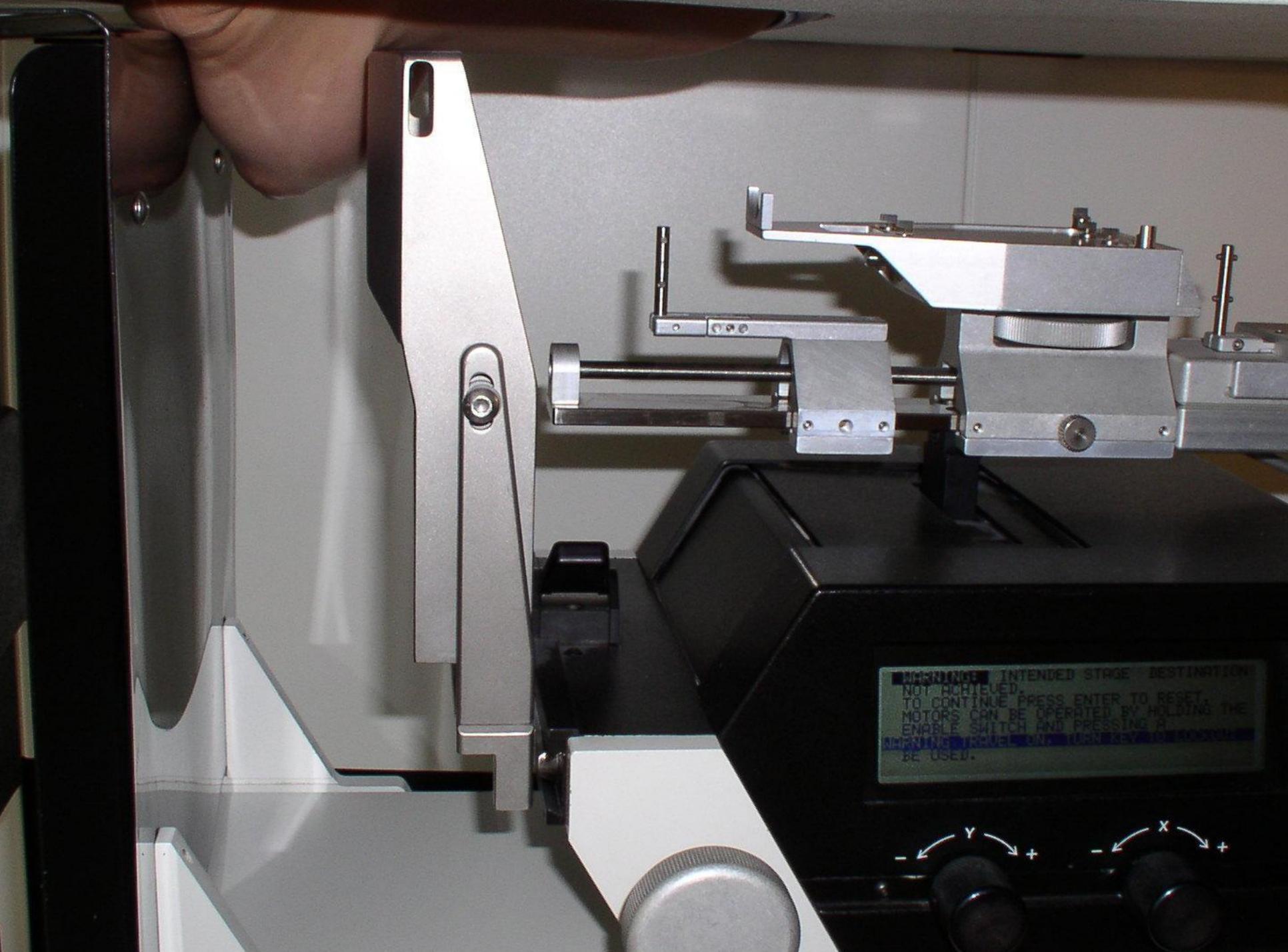
Методы исследования регионарных лимфоузлов

1. Прямая цветная лимфография
2. Метод радиоизотопной лимфосцинтиграфии
3. Чрезгрудинная флебография.
4. Ретростерноскопия.

Видеоторакоскопическая лимфодиссекция

ПОНЯТИЕ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА





WARNING INTENDED STAGE DESTINATION
NOT ACHIEVED.
TO CONTINUE PRESS ENTER TO RESET.
MOTORS CAN BE OPERATED BY HOLDING THE
ENABLE SWITCH AND PRESSING A
WARNING NEVER USE THIS MICROSCOPE
BE USED.

Y X
- + - +



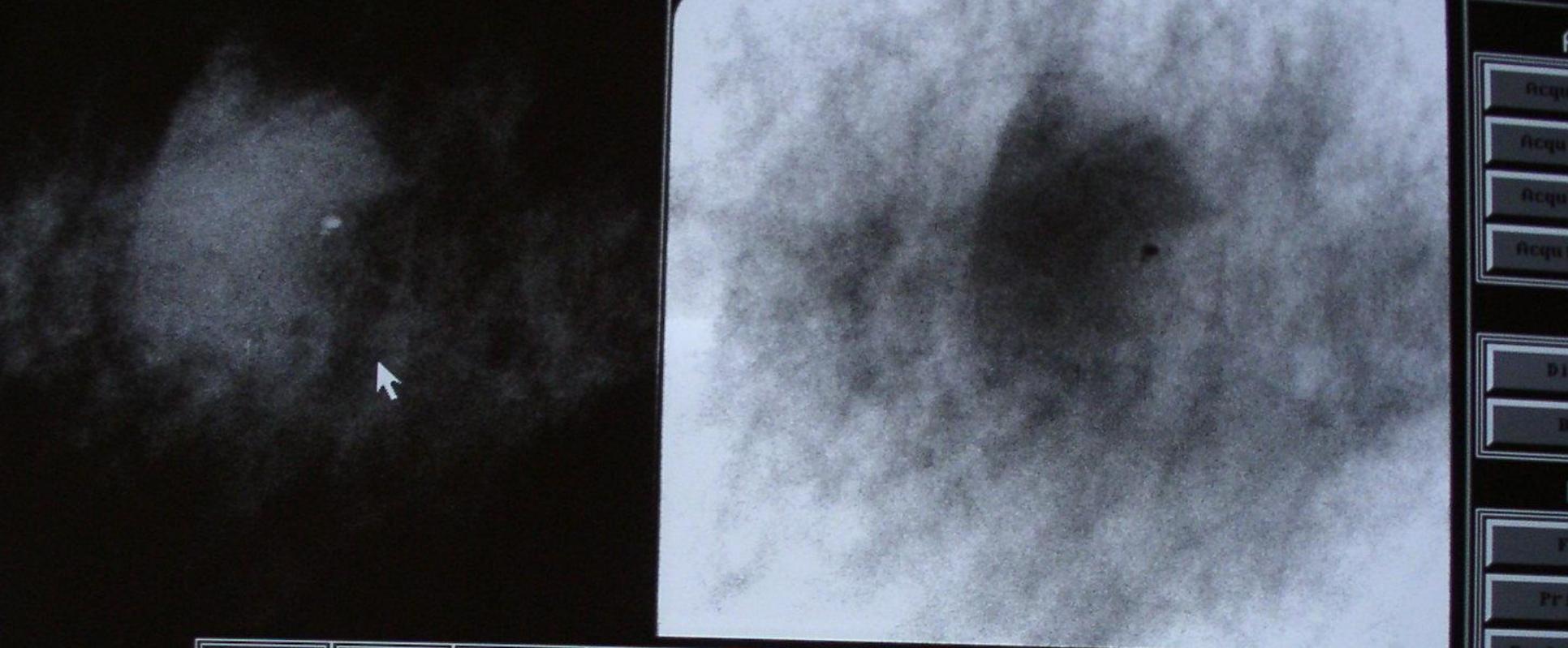


AutoSuture
ABBI SYC
15mm

BUTTON

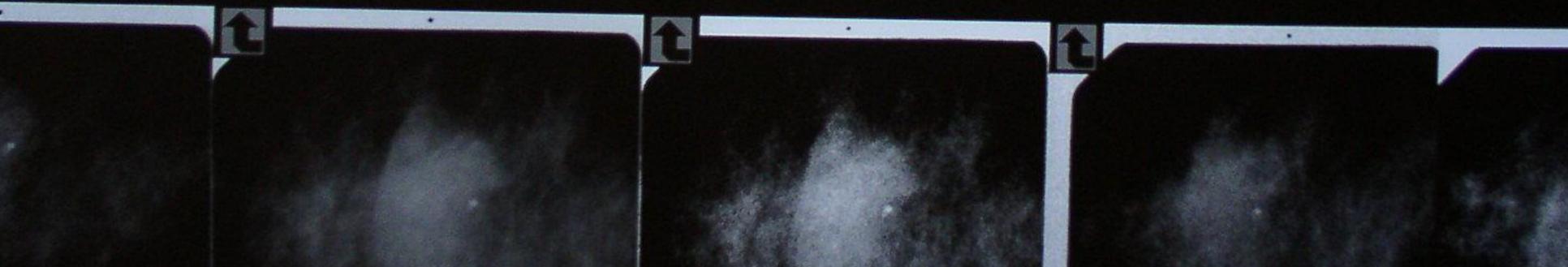
TO REMOVE INSTRUMENT:

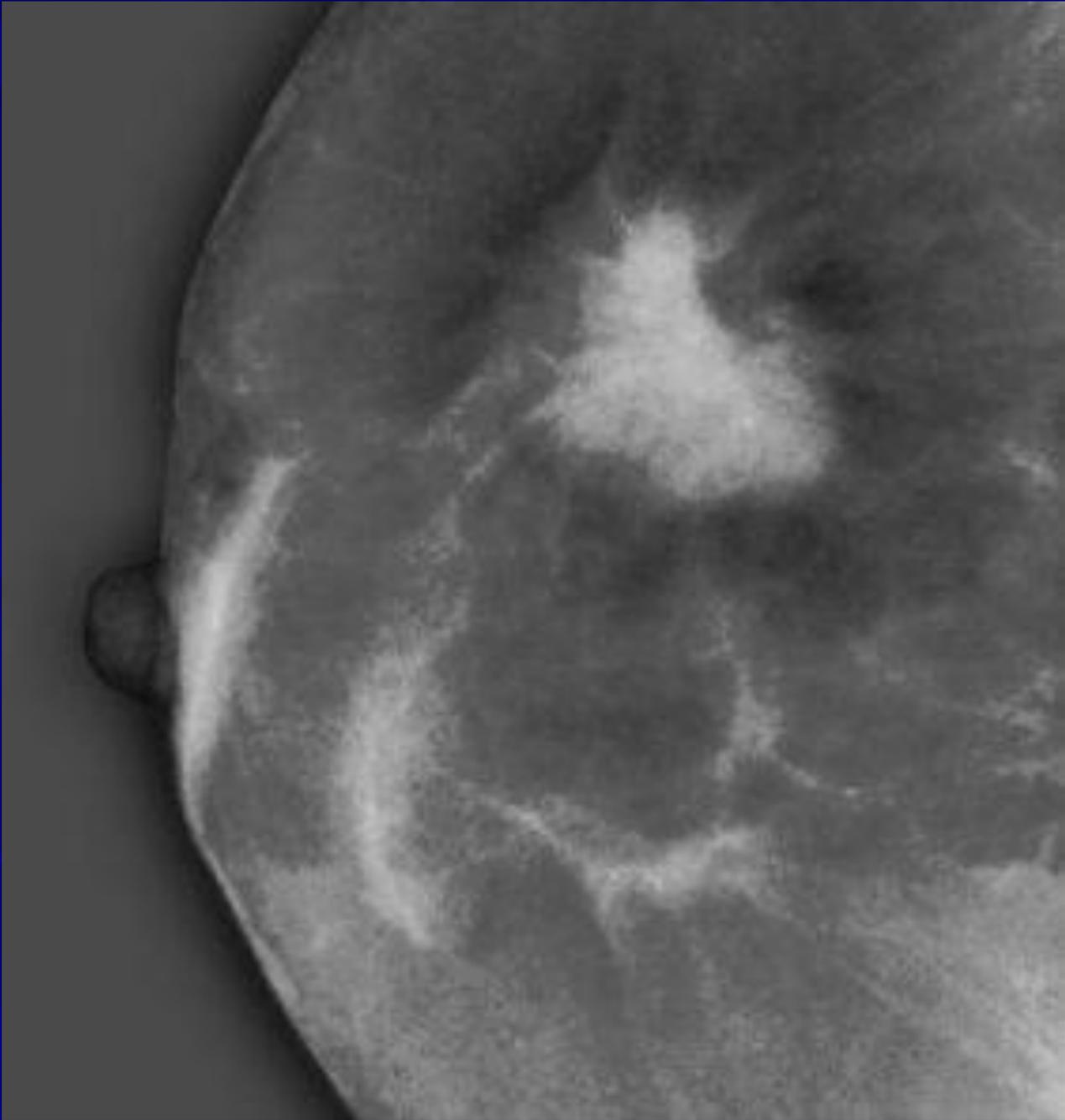
Press button on opposite side
of instrument and push
instrument forward.

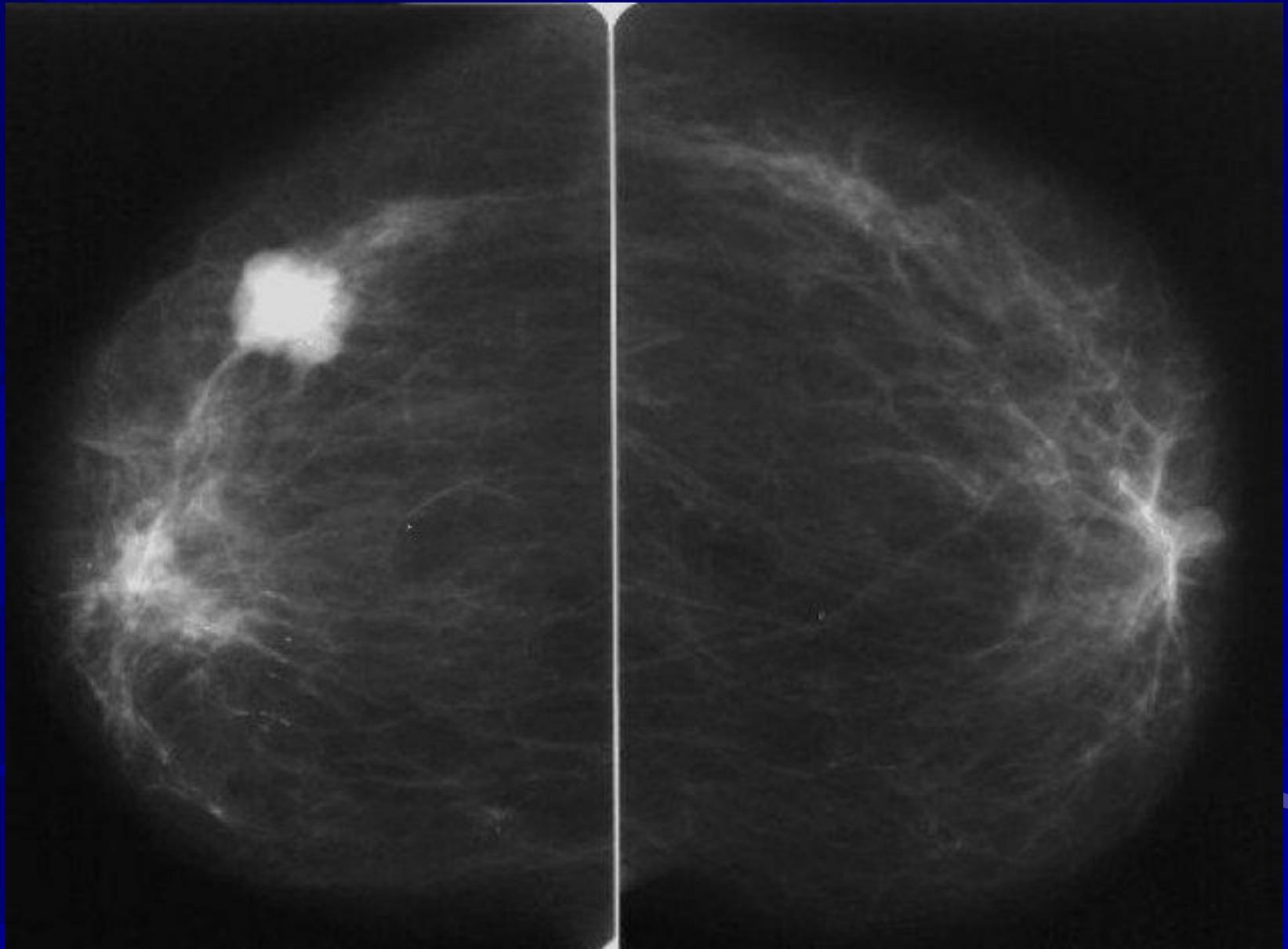


Stereo Tools Filter Invert Zoom Mag Window/Level

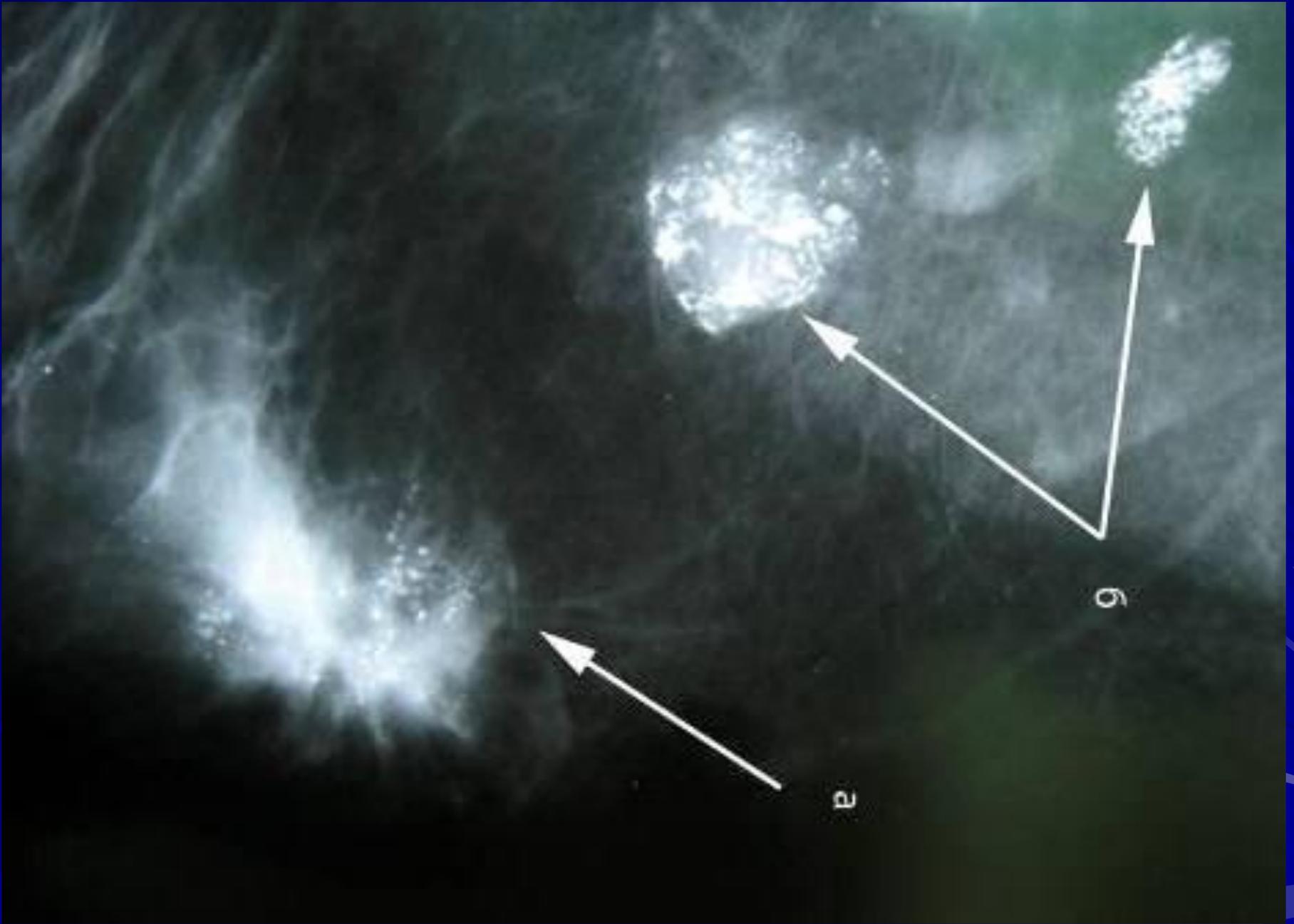
Acqu
Acqu
Acqu
Acqu
D
D
F
Pr
Re-
E

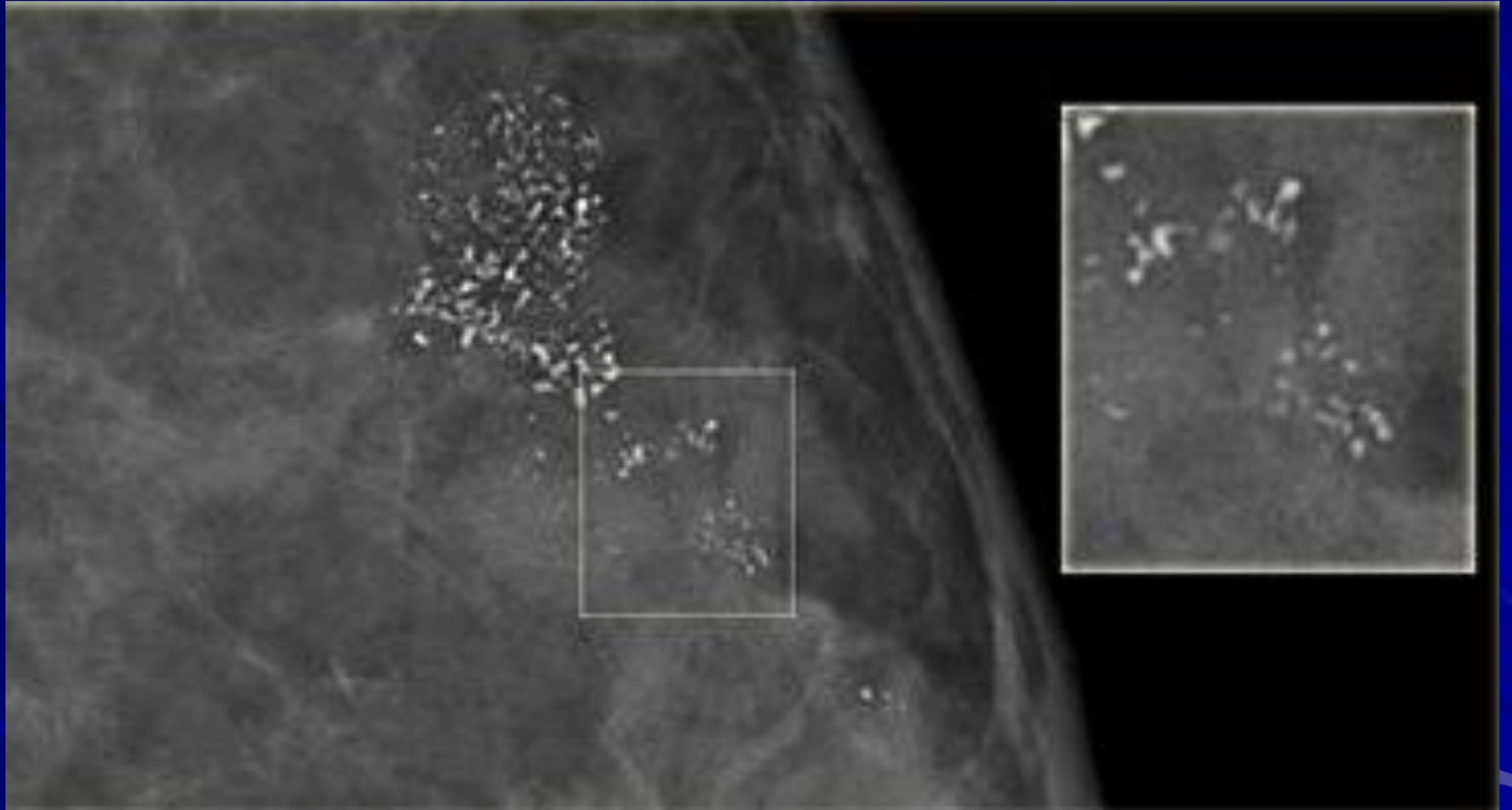












T – первичная опухоль

- T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T_1 – клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и невидимая при визуализации
- T_{1a} – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5% резецированной ткани
- T_{1b} – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании более чем в 5% резецированной ткани
- T_{1c} – опухоль выявлена при пункционной биопсии (например, выполненной по поводу повышенного уровня ПСА)
- T_2 – опухоль ограничена простатой, причем опухоль, обнаруженная в одной или обеих долях простаты при биопсии, но непальпируемая и невидимая методами визуализации, классифицируется как T_{1c}
- T_{2a} – опухоль занимает не более 1/2 одной доли ПЖ
- T_{2b} – опухоль занимает более 1/2 одной доли ПЖ, но не распространяется на вторую долю
- T_{2c} – опухоль занимает обе доли ПЖ
- T_3 – опухоль прорастает за пределы капсулы ПЖ, причем инвазия опухоли в верхушку или капсулу (но не за ее пределы) ПЖ классифицируется как pT_2
- T_{3a} – экстракапсулярное распространение (одностороннее или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря
- T_{3b} – опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька
- T_4 – опухоль распространяется на окружающие ткани, помимо семенных пузырьков (к наружному сфинктеру, прямой кишке, мышцам, поднимающим задний проход, и/или стенке таза), или прорастает в них

N – регионарные лимфатические узлы, причем метастазы до 0,2 см могут быть обозначены как pN_1

- N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
- N_0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
- N_1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы, причем стадирование следует проводить с учетом наиболее распространенного процесса, если, к примеру, присутствует более одной локализации метастазов – используют более высокую стадию

- M_x – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов
- M_0 – отдаленные метастазы отсутствуют
- M_1 – отдаленные метастазы
- M_{1a} – метастазы в 1 или более нерегионарных лимфатических узлах
- M_{1b} – метастазы в кости (костях)
- M_{1c} – метастазы в других тканях и органах

Группировка по стадиям рака молочной железы

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1,T1mic	N0	M0
Стадия IIa	T0	N1	M0
	T1,T1mic	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIб	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIa	T0	N2	M0
	T1,T1mic	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIб	T4	Любая N	M0
Стадия IIIс	Любая T	N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

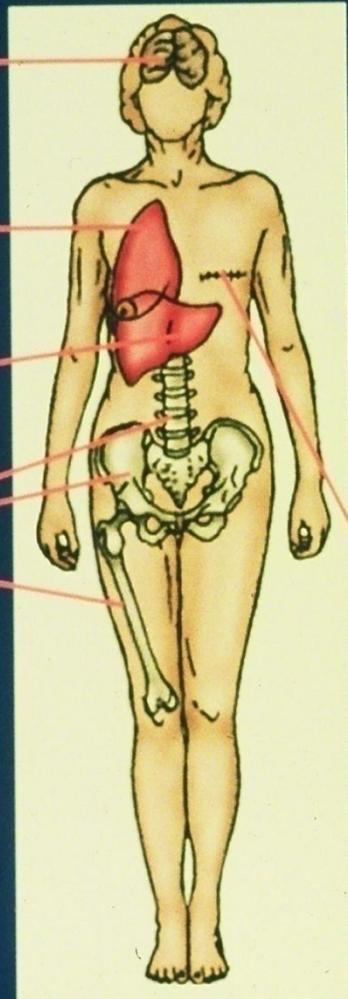
Metastatic breast cancer

brain
(5–10%)

lung / pleura
(15–25%)

liver
(5–15%)

bone
(20–60%)

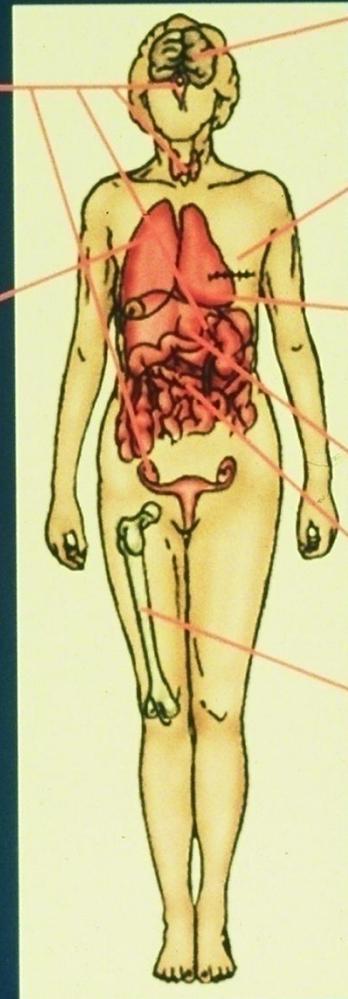


At first recurrence

endocrine
(40–60%)

lung / pleura
(50–75%)

local = regional
(20–40%)



At autopsy

CNS (30–50%)

local (30–50%)

pericardium, heart (25–40%)

liver (50–75%)

gastrointestinal
(30–40%)

bone (60–90%)

Скрининг рака молочной железы

- Маммографический скрининг снижает смертность от рака молочной железы среди женщин 50-69 лет на 35%;
- В более раннем возрасте (40-49 лет) данные неоднозначны, что не позволяет относиться к этой группе аналогично;
- Данных для рекомендации методики самообследования молочных желез в качестве скринингового теста недостаточно.

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении Порядка организации проведения профилактического осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»;

Отличие скрининга от ранней диагностики



Появление
симптомов

Здоровые
клетки

Видо-
измененные
клетки

Преинвазив-
ный рак

Инвазивный
рак

Распрост-
раненный рак

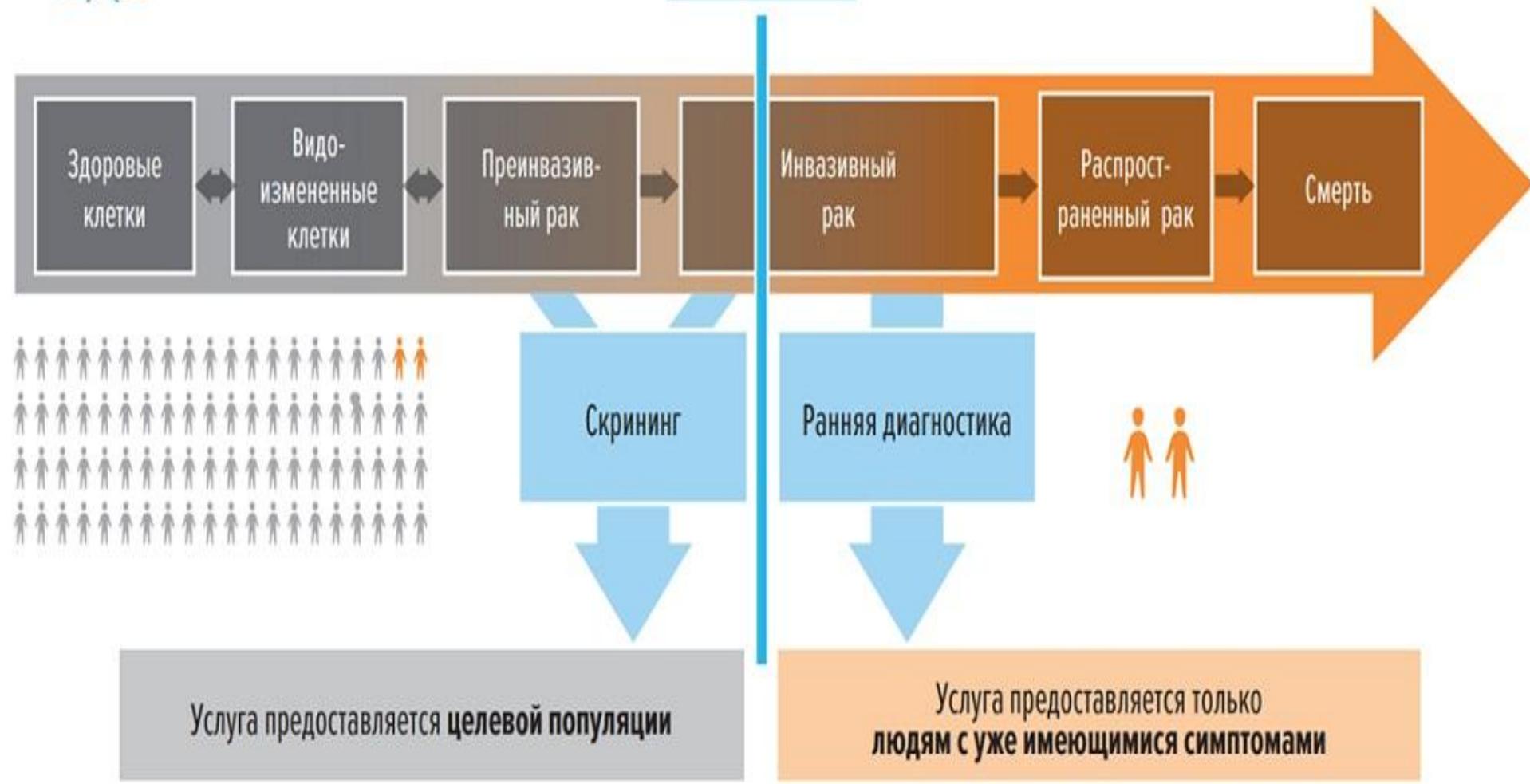
Смерть

Скрининг

Ранняя диагностика

Услуга предоставляется **целевой популяции**

Услуга предоставляется только
людям с уже имеющимися симптомами



Условия эффективного скрининга:

1. Охват 85% населения и более
2. Современное оборудование (цифровые маммографы)
3. Квалифицированные специалисты
4. Мотивация населения!
5. Мотивация персонала!

Характерные ошибки в организации раннего выявления РМЖ

- Выполнение маммограмм только в одной проекции;
- Отказ от УЗИ при высокой плотности ткани молочной железы;
- «Сверхдиагностика» РМЖ или проблема неинвазивных раков. Ее суть заключается в дилемме: Лечить или не лечить пациентов с низкой степенью злокачественности carcinoma in situ РМЖ;
- Несоблюдение сроков диспансеризации и профилактических осмотров, особенно в группах риска!

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Определяются

- клинической формой РМЖ,
- стадией заболевания,
- биологическими особенностями опухоли,
- возрастом пациентки,
- сопутствующей патологией

РМЖ – системное заболевание и лечение должно быть комплексным

Таблица 1. Рекомендации по лечению подтипов РМЖ: консенсус международных экспертов (St.Gallen, 2011)

Подтип	Клинико-патологические характеристики	Тип терапии	Дополнения
Люминальный А	Люминальный А: ЭР и/или ПР+, HER2-отрицательный, низкий Ki-67 (<14%)	Только гормонотерапия	Цитотоксические агенты в случае «высокого риска» (>3 N+; высокий риск по шкале Oncotype)
Люминальный В	Люминальный В HER2-отрицательный: ЭР и/или ПР+, HER2-отрицательный, высокий Ki-67	Гормонотерапия +/- цитотоксическая терапия	Цитотоксические агенты в случае «высокого риска» (>3 N+; высокий риск по шкале Oncotype; низкий уровень экспрессии рецепторов гормонов)
	Люминальный В HER2-положительный: ЭР и/или ПР+, HER2-положительный, любой Ki-67	Цитотоксические агенты + анти-HER2-гормонотерапия	Нет данных по исключению ХТ
HER2-позитивный	HER2-положительный (нелюминальный)	Цитотоксические агенты + анти-HER2	При низком риске (pT _{1a} , N ₀) терапия не проводится
Базальноподобный	Тройной негативный (протоковый) ЭР и ПР отсутствуют, HER2-отрицательный	Цитотоксические агенты	
Эндокринно-чувствительные	Особые гистологические подтипы: крибриформная, тубулярная, муцинозная карциномы	Гормонотерапия	
Эндокринно-нечувствительные	Апокриновая, медуллярная, железисто-кистозная, метапластическая карциномы	Цитотоксические агенты	Медуллярная и железисто-кистозная карциномы – в случае N ₀ лечение не проводится

Хирургическое лечение

Радикальные операции

- Радикальные мастэктомии:
 - Холстеда
 - Пейти
 - Мадена
- Радикальная резекция молочной железы (лампэктомия, квадрантэктомия)

Паллиативные операции

- Мастэктомия по Пирогову
- Широкая секторальная резекция молочной железы

Lymph
nodes



Nipple

Areola



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





www.krasnozhon.ru



Лучевое лечение

- послеоперационное облучение применяется только при наличии неблагоприятных морфологических факторов и включает зону первичного рака и зоны регионарного метастазирования
- после различных вариантов консервативной хирургии в комбинации или без лекарственной терапии (Bellon J., Harris J., USA, 2005)
- время применения лучевой терапии может быть разным: сразу после операции с последующей лекарственной терапией; одновременно и после лекарственной терапии, но не позже 6 месяцев (K.Ganger, Germany, 2005).

Лекарственное лечение

- **неoadъювантная** химиотерапия является стандартом лечения местнораспространенного рака
- при ранних стадиях используется с целью выполнения **сохранных вмешательств**
- лучшим сочетанием являются **антрациклины с таксанами**. Количество курсов – 4.
(M.Kaufmann, Germany, 2005)

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

Адьювантная эндокринотерапия и таргентная терапия РМЖ

- При наличие ER+, а особенно PR+ целесообразно использование антиэстрогенов (тамоксифен), ингибиторов и инактиваторов ароматазы (арамидекс)
- При высоком уровне экспрессии Her – 2 – new – антитела к эпидермальному фактору роста (герцептин)
- Блокаторы ангиогенеза при метастатическом РМЖ (авастин)
- Биофосфанаты – при метастазах РМЖ в кости (бонафтос).

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ**