

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО



РЕФЕРАТ

Тема: Рак молочной железы

Выполнил:
Ординатор кафедры
Онкологии и лучевой терапии с курсом ПО
Зоидов Ф.Ф
Проверил:
КМН Гаврилюк Д.В

Красноярск 2018

СОДЕРЖАНИЕ:

- 1.Анатомия и кровоснабжение молочной железы .
- 2.Обследование молочной железы.
- 3.Этиология ,эпидемиология и факторы риска заболевания.
- 4.Диагностика рака молочной железы (РМЖ).
- 5.Симптомы РМЖ:
- 6.Классификация и группировка по стадиям РМЖ.
- 7.Формы рака молочной железы.
8. Лечение.
- 9.Гормональное лечение метастазирующего РМЖ.
- 10.Прогноз.
11. Список литературы.

Анатомия молочной железы.

Молочная железа расположена на передней поверхности грудной клетки от 3 до 7 ребра. Это сложная трубчато-альвеолярная железа (производное от эпидермиса, ее относят к железам кожи). Развитие железы и ее функциональная активность зависят от гормонов половой сферы. Во время полового созревания формируются выводные протоки, а секреторные отделы - во время беременности. Паренхима железы состоит из 15-20 отдельных сложных трубчато-альвеолярных желез (доли, или сегменты), открывающиеся выводным протоком на вершине соска. Доли (сегменты) представлены 20-40 дольками, состоящими из 10-100 альвеол каждая.

Кровоснабжение.

Артериальная кровь поступает к молочной железе из внутренней грудной артерии (60%), наружной грудной артерии (30%) и ветвей межреберных артерий (10%).

Венозный отток осуществляется через межреберные и внутренние грудные вены.

Лимфатическая система. Лимфа от наружных квадрантов молочной железы оттекает к группе подмышечных лимфатических узлов. Подмышечные лимфатические узлы подразделяют на узлы 3 уровней (в зависимости от взаиморасположения с малой грудной мышцей). От внутренних квадрантов молочной железы лимфоотток происходит в парастернальные лимфатические узлы.

Обследование молочной железы.

1. Осмотр в вертикальном положении (сначала с опущенными, а затем с поднятыми руками).
Оценивают контуры, величину, симметричность, состояние кожных покровов. Выявляют смещение, асимметрию, деформацию, изменение уровня расположения соска, сморщивания кожи, отечность или гиперемия, выделения из соска.
2. Пальпация: пальпируют подмышечные, над- и подключичные лимфатические узлы. Пальпаторно определяют консистенцию железы, однородность ее структуры.
3. Самообследование (осмотр и пальпация) молочных желез проводят 1 раз в месяц после менструации (рекомендации ВОЗ).
 - осмотр проводят перед зеркалом с опущенными, а затем с поднятыми вверх руками. Обращают внимание на: состояние кожи (втяжение или выбухание участка), состояния соска (втяжение соска или укорочение радиуса ареолы); формы и размер молочных желез; наличие или отсутствие выделений из соска или патологических изменений на соске (корочки).
 - Пальпация:
 - пальпацию проводят лежа на спине с небольшим валиком, подложенным под лопатку обследуемой стороны, чтобы грудная клетка была слегка приподнята;

- ощупывают каждую молочную железу противоположной рукой в трех положениях: рука на обследуемой стороне отведена вверх за голову, отведена в сторону, лежит вдоль тела;
 - пальцами противоположной руки ощупывают наружную половину молочной железы (начиная от соска и продвигаясь кнаружи и вверх). Затем пальпируют все участки внутренней половины молочной железы (начиная от соска и продвигаясь к грудице). Определяют, нет ли узлов, уплотнений или изменений в структуре ткани молочной железы или в толще кожи.
 - Пальпируют подмышечные и надключичные области. При умеренном сдавлении пальцами ареолы и соска проверяют, нет ли выделений.
4. Цитологическое исследование выделений из сосков молочной железы или пунктата объемных образований в молочной железе проводят для ранней диагностики рака.
 5. Термография - регистрация температуры кожи на фотопленке; над доброкачественными и злокачественными образованиями температура выше, чем над здоровой тканью.
 6. Бесконтрастная маммография. Проводят в прямой или боковой проекциях или прицельно. Наиболее четкое изображение получают при электро рентгеграфии.
 7. Контрастная маммография показана при выделении патологического секрета из протоков молочных желез. Ее проводят после введения контрастного вещества в пораженный проток.
 8. Другие исследования: УЗИ, радиоизотопное сканирование, лимфография, флебография, биопсия

Этиология.

1. Влияние низкодозной радиации у пациентов в постпубертатном периоде и до менархе:
 - при лечении воспалительных заболеваний молочной железы лучевыми методами
 - повторные флюорографии при лечении туберкулеза
 - лица, находившиеся в зоне ядерного взрыва
2. Эстрогенная стимуляция увеличивает риск заболевания. В настоящее время считается, что оральные контрацептивы не увеличивают риск возникновения рака молочной железы

Эпидемиология заболевания.

Рак молочной железы возникает у 1 женщины из 10. Смертность, обусловленная раком молочной железы составляет 19-25% от всех злокачественных новообразований у женщин. Наиболее часто встречается в левой молочной железе. Наиболее часто опухоль располагается верхне-наружном квадранте. 1% от всех случаев рака молочной железы составляет рак

молочной железы у мужчин. Наибольшие факторы риска - женский пол, случаи семейного заболевания раком молочной железы.

Факторы риска.

Если принять риск возникновения рака молочной железы за 1, то различные факторы будут увеличивать вероятность возникновения рака молочной железы следующим образом.

Семейный анамнез:

РМЖ у прямых родственников

- РМЖ в пременопаузе
- РМЖ в пременопаузе, билатеральный
- РМЖ в постменопаузе
- РМЖ в постменопаузе, билатеральный

Менструации:

- Менархе раньше 12 лет
- Менопауза позже 55 лет, более 40 лет менструаций

Беременность

- Первый ребенок после 35 лет
- Нет детей

Другие опухоли

- Контрлатеральный РМЖ
- Рак большой слюнной железы
- Рак матки

Доброкачественные заболевания молочной железы

- Атипичная лобулярная гиперплазия
- Лобулярная карцинома

Предыдущая биопсия

Диагностика рака молочной железы.

1. Самообследование. К сожалению, самообследование, физикальный осмотр и маммография не дают 100% распознавание злокачественной опухоли молочной железы. Чувствительность данного метода составляет примерно 20-30%. Чувствительность метода

может быть увеличена с помощью обучения. Однако этот метод является наиболее дешевым в диагностике рака молочной железы.

2. Аспирационная игольная биопсия. С помощью этого исследования получают материал для цитологического исследования. Широко используется для установления доброкачественных и злокачественных заболеваний.
3. Открытая биопсия. Наиболее частая процедура в диагностике РМЖ. Выполняется по местной анестезией.
4. Маммография

Симптомы РМЖ:

1. Пальпируемое образование, единичное или множественное, плотное, иногда с втяжением кожи в виде "лимонной корочки".
2. Боли в области молочной железы.
3. Увеличенные плотные подмышечные лимфатические узлы: среди женщин с увеличением подмышечных узлов у 1/3 - 1/2 находят рак молочной железы. Исключают болезнь Ходжкина, рак легкого, яичников, поджелудочной железы и плоскоклеточную карциному кожи. Показана слепая мастэктомия (удаление молочной железы без предварительного цитологического исследования).
4. Ранняя диагностика: самообследование и маммография.
 - всем женщинам в возрасте от 35 до 40 лет рекомендовано проведение маммографии. При наличии факторов риска женщины в возрасте 40-50 лет должны проходить маммографию ежегодно или один раз в два года, а возрасте старше 50 лет - ежегодно.
 - Женщинам, относящимся к группам риска, рекомендована ежегодная маммография, начиная с максимально раннего возраста.
5. УЗИ молочной железы проводят для определения солидного или кистозного характера образования (пальпируемого или непальпируемого).
6. Аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием аспирата подтверждает диагноз.
7. Эксцизионная биопсия - метод выбора в диагностике заболеваний молочной железы. Проведение биопсии не всегда возможно при глубоко расположенных образованиях.
 - в биоптате определяют эстрогенные и прогестероновые рецепторы. Рецептор-позитивные опухоли чаще поддаются гормональной терапии и имеют лучший прогноз.
 - Цитометрия в протоке проводится для определения диплоидности (ДНК-индекс равен 1.00) или анеуплоидности (ДНК-индекс не равен 1.00) и фракции клеток в S-фазе митоза. Анеуплоидные опухоли с высокой фракцией S-фазы имеют худший прогноз.

Классификация РМЖ (4-й пересмотр).

Tis		In situ
T1		Опухоль меньше и равна 2 см в наибольшем измерении
T1a		<=0.5 cm
T1b		>0.5 to 1 cm
T1c		>1 to 2 cm
T2		>2 to 5 cm
T3		>5 cm
T4		Поражение кожи/ переход на грудную стенку
T4a		Поражение грудной клетки
T4b		Отек кожи, изъязвление, кожные узлы
T4c		a+b
N1		Подвижные увеличенные аксиллярные узлы
N1a		Микрометастазы (до 0. 2 см)
N1b		Большие метастазы
	i	1-3 узла /от 0.2 до 2 см.
	ii	Более 4 узлов/ от 0.2 до 2 см
	iii	С прорастанием капсулы узла / более 2 см
	iv	Более 2 см
N2		Фиксированные аксиллярные узлы
N3		Внутренние аксиллярные узлы
M1		Отдаленные метастазы, включая надключичные лимфоузлы

Группировка по стадиям.

Стадия	T	N	M
0	In situ	0	0
1	1	0	0
1a	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
2b	2	1	0
	3	0	0
3a	0	2	0

	1	2	0
	2	2	0
	3	1, 2	0
3b	4	Любая	0
	Любая	3	0
4	Любая	Любая	1

Формы рака молочной железы.

1. Папиллярный рак (1% всех случаев РМЖ) - внутрипротоковое неинвазивное новообразование низкой степени злокачественности.
2. Медуллярный рак (5-10%) - чаще большая объемная опухоль со слабой способностью к инвазивному росту, окруженная лимфоцитарным валом. Прогноз (по сравнению с инфильтрирующим протоковым раком) более благоприятный.
3. Воспалительный рак (маститоподобный, 5-10%) распространяется по лимфатическим сосудам кожи, что сопровождается ее покраснением, уплотнением и рожеподобным воспалением, повышением температуры тела.
4. Инфильтрирующий протоковый скirrosный рак (70%) характеризует образование гнезд и тяжей опухолей клеток, окруженных плотной коллагеновой стромой.
5. Болезнь Педжета (рак соска и ареолы молочной железы) - разновидность рака молочной железы; характерно экземоподобное поражение соска. В глубоких слоях эпидермиса выявляют происходящие из эпителия апокриновых желез крупные клетки со светлой цитоплазмой. Существенное значение имеет цитологическое исследование мазка, взятого с изъязвленной поверхности.

По состоянию эстрогеновых рецепторов.

1. Эрц- позитивные опухоли чаще встречаются в постменопаузе. Около 60-70% первичных раков молочной железы характеризует наличие Эрц.
2. Эрц-негативные опухоли чаще встречаются у больных в пременопаузе. У одной трети больных с Эрц-негативными первичными РМЖ в последующем наблюдают развитие рецидивных Эрц-позитивных опухолей.

Лечение.

Лечение РМЖ - комбинированное (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое, гормонотерапия).

Хирургическое лечение.

Предоперационная подготовка.

1. определение критериев неоперабельности по Хаагенсу:
 - обширный отек молочной железы
 - наличие узлов-саттелитов
 - воспалительная карцинома лимфатических сосудов и лимфатических узлов молочной железы; связок, поддерживающих молочную железу.
 - метастазы в надключичные лимфатические узлы;
 - отек верхней конечности;
 - отдаленные метастазы.
2. Инструментальное исследование наличия отдаленных метастазов:
 - сканирование костей;
 - печеночные функциональные тесты;
 - рентгенография грудной клетки.
 - КТ грудной клетки выполняют для обследования надключичной области и средостения;
 - Радиоизотопное или КТ-сканирование мозга показано при наличии неврологической симптоматики.
 - КТ брюшной полости проводят для исключения поражения надпочечников, яичников, печени.

Хирургическое лечение.

В большинстве случаев применяется модифицированная радикальная мастэктомия. Операции с сохранением молочной железы позволяют правильно оценить распространенность опухолевого процесса и улучшают косметический результат: однако, возможность сохранения железы имеется не у всех больных.

Операция может быть радикальной или паллиативной.

1. Удаление всей пораженной молочной железы необходимо по причине многофокусности заболевания. Примерно у 30-35% пациенток находят предраковые или раковые поражения в участках, соседних с пораженным первичной опухолью.
2. Удаление подмышечных лимфатических узлов необходимо для определения поражения узлов и стадии заболевания.

Виды операций:

1. Лампэктомия (секторальная резекция), лимфаденэктомия подмышечных лимфатических узлов (1 и 2 -го уровня) и послеоперационное облучение применяются при небольших опухолях (менее 4 см) и при интрадуктальных карциномах.

2. Простая мастэктомия (операция Мадена) включает удаление молочной железы с околососковым пространством совместно с удалением лимфатических узлов 1-го уровня.
3. Модифицированная радикальная мастэктомия (операция Пэтти). Удаляют кожу вокруг железы, молочную железу, малую грудной мышцы, жировую клетчатку с лимфатическими узлами подмышечной, подключичной и подлопаточной областей. Уровень выживаемости и частота рецидивов при этой операции сравнимы с такими же при радикальной мастэктомии (операция Холстеда). Косметический дефект меньший, чем после мастэктомии по Холстеду. Реконструктивная операция - субпекторальное протезирование.
4. Радикальная мастэктомия по Холстеду. Вместе со всеми тканями, указанными выше, удаляют и большую грудную мышцу.
5. Обширная радикальная мастэктомия включает удаление лимфатических узлов средостения. Операция показана при больших или медиально расположенных опухолях с наличием внутригрудных (парастернальных) метастазов. Высокий риск интраоперационной летальности.
6. Операции по реконструкции молочной железы выполняют одновременно с мастэктомией либо вторым этапом после полного заживления первичной операционной раны.

Лучевая терапия.

1. Предоперационная. Больные РМЖ после установления диагноза получают курс предоперационной лучевой терапии на молочную железу и зоны регионарного метастазирования.
2. Послеоперационная. Больные, перенесшие удаление опухоли и подмышечных лимфоузлов и не прошедшие курс предоперационной лучевой терапии, должны получать заключительную лучевую терапию на область молочной железы и лимфатических узлов (при обнаружении в них метастазов).
3. Облигатная послеоперационная. Больные РМЖ должны получать послеоперационное облучение при наличии любого из ниже перечисленных факторов риска:
 - размер первичной опухоли более 5 см
 - метастазирование более чем в 4 подмышечных лимфоузла
 - опухоль достигает резекционной линии, проникает в грудную фасцию и/или мышцу, либо распространяется из лимфатических узлов в подмышечную жировую клетчатку.
4. Больные с высоким риском отдаленного метастазирования могут получать лучевую терапию до завершения адъювантной химиотерапии либо ее можно проводить совместно с облучением. Послеоперационное облучение подмышечной впадины повышает риск отека верхней конечности.

Адъювантная химиотерапия.

Замедляет или предупреждает рецидив, улучшает выживаемость больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы, а также у части больных без подмышечных метастазов.

- химиотерапия наиболее эффективна у пациенток в пременопаузе с метастазами в подмышечные лимфоузлы (наблюдают снижение 5-летней летальности на 30%).
- Комбинированная химиотерапия предпочтительней монотерапии, особенно в группе больных с метастатическим раком молочной железы. Прием препаратов шестью курсами в течение шести месяцев - оптимальный по эффективности и по длительности метод лечения.

Схемы введения препаратов.

1. Метотрексат, циклофосфамид, 5-фторурацил.
2. Больные с высоким риском развития рецидива могут получать циклофосфамид, доксорубин и 5-фторурацил. Эффект терапии больных с метастатическим раком молочной железы составляет 65-80%.
3. Альтернативные схемы для больных с метастазирующим раком включают доксорубин, тиоТЭФ и винбластин; высокие дозы цисплатина; митомицин; внутривенные инфузии винбластина или 5-ФУ; циклофосфамид, метотрексат и 5 фторурацил; таксол.

Адьювантная гормональная терапия.

1. Подавление функций яичников облучением или овариэктомией приводит к неоднозначным результатам; в отдельных подгруппах больных отмечают продолжительные периоды улучшения состояния.
2. Гормональное лечение. Позитивный ответ на гормональную терапию вероятен при следующих условиях: длительный период без метастазирования (более 5 лет), пожилой возраст, наличие метастазов в костях, региональные метастазы и минимальные метастазы в легких, гистологически подтвержденная злокачественность 1 и 2 степени, длительная ремиссия в результате предшествующей гормонотерапии.

Антагонист эстрогенов тамоксифен задерживает наступление рецидивов, улучшает выживаемость и предпочтительнее для больных в постменопаузе с Эрц-позитивной опухолью. Эффективность тамоксифена более выражена у больных с Эрц-позитивными опухолями. Препарат неэффективен либо оказывает слабое воздействие на ЭРЦ-негативные опухоли.

Гормональное лечение метастазирующего РМЖ.

1. Гормональное лечение применяют у больных с подкожными метастазами, вовлечением в процесс лимфоузлов, наличием плеврального выпота, метастазами в кости и нелимфогенными легочными метастазами. Больным с метастазами в печень, лимфогенными метастазами в легкие, перикард и другими опасными для жизни метастазами следует проводить химиотерапию.

2. Больные с Эрц-позитивными первичными опухолями положительно реагируют на гормональное лечение по меньшей мере в 30% случаев. Наличие в опухоли одновременно эстрогеновых и прогестероновых рецепторов повышает лечебный эффект до 75%.
3. Больные с неизвестным статусом гормональных рецепторов в опухолях могут реагировать на лечение гормонами при хорошо дифференцированных опухолях или при наличии интервала в 1-2 года между появлением первичной опухоли молочной железы и развитием метастазов.

Прогноз.

1. Гистологический тип опухоли:
 - неметастазирующие карциномы неинвазивны и составляют 5% всех карцином. Уровень 5-летней выживаемости - 95%.
 - Внутрисекторная папиллярная карцинома *in situ* не метастазирует, но может переродиться в дуктальную карциному в 50% случаев в течение 5 лет. Лечение такое же, как при дуктальной карциноме.
 - Неинвазивная долевая карцинома (карцинома *in situ*) имеет 15-30% риск развития аденокарциномы в течение 20 лет. В процесс вовлекаются контралатеральная молочная железа. Приемлемое лечение - профилактическая двусторонняя мастэктомия или длительное динамическое наблюдение, так как долевая неоплазия в 50% случаев носит двусторонний характер.
 - Болезнь Педжета молочной железы - карцинома, поражающая сосок, происходит из подлежащих протоков. Клетки Педжета инфильтрируют эпидермис соска, вызывая экзематозный дерматит. Лечение то же, что и для инвазивной карциномы.
 - Метастазирующие карциномы:
 - Слабометастазирующие карциномы составляют 15% всех случаев. Уровень 5-летней выживаемости - 80%. Виды:
 - Коллоидная карцинома с преобладанием продуцирующих муцин клеток.
 - Медулярная карцинома представлена лимфоцитарной инфильтрацией с четкими краями, скудной фиброзной стромой;
 - Хорошо дифференцированная аденокарцинома (1 степень).
 - Тубулярная карцинома с редким метастазированием в лимфатические узлы
 - Комедокарцинома.
 - Умереннометастазирующие карциномы высоко инвазивны, рано метастазируют в региональные лимфоузлы, составляют 65% всех карцином. Уровень 5-летней выживаемости - 60%. Виды:
 - Инфильтративная аденокарцинома дуктального происхождения, наиболее часто встречающаяся среди всех карцином;

- Внутрипротоковая карцинома с прорастанием в строму;
 - Инфильтративная долевая карцинома, характеризующаяся мелкоклеточной инфильтрацией долек.
- Быстрометастазирующие карциномы составляют около 15% всех карцином. Характеризуются прорастанием в сосуды, быстрым недифференцированным клеточным ростом в межпротоковое пространство. Уровень 5-летней выживаемости - 55% (3 степень или анеуплоидные опухоли).
2. Размер первичной опухоли, как и размеры, количество и локализация пораженных лимфоузлов влияют на прогноз:
- при опухоли менее 1 см уровень 10-летней выживаемости - 80%.
 - При опухоли размером 3-4 см в диаметре уровень 10 летней выживаемости - 55%.
 - При опухоли 5-7.5 см уровень 10-летней выживаемости - 45%.

Размеры и структура лимфатических узлов, пораженных метастазами:

- при отсутствии пальпируемых лимфоузлов уровень 10-летней выживаемости - 60%.
- При наличии пальпируемых подвижных лимфоузлов - 50%.
- При спаянных лимфоузлах - 20%.

Количество лимфоузлов, пораженных метастазами, при клиническом обследовании может быть определено ошибочно. В 25% случаев непальпируемых лимфоузлов микроскопически обнаруживают опухолевые клетки. У 25% больных с пальпируемыми лимфатическими узлами при патологоанатомическом исследовании содержимого аксиллярной области не обнаруживают опухолевых клеток.

- у больных с непораженными лимфоузлами 10-летняя выживаемость 65%.
- При 1-3 пораженных лимфоузлах - 38%.
- При более 4 пораженных узлах - до 13%.

Локализация метастатически пораженных лимфатических узлов.

- подмышечные лимфоузлы первого уровня находятся между малой грудной мышцей и широчайшей мышцей спины. 5-летняя выживаемость - 65%.
- Подмышечные лимфоузлы 2-го уровня располагаются кзади от места прикрепления малой грудной мышцы. 5-летняя выживаемость - 45%.
- Подмышечные лимфоузлы 3-го уровня располагаются медиально к верхнему краю малой грудной мышцы. 5-летняя выживаемость при поражении

Состояния, которые приводят к снижению выживаемости:

- местные рецидивы возникают в области первичной опухоли у 15% больных после радикальной мастэктомии и у более 50% при метастазах в подмышечные лимфатические узлы. Рецидивы возникают в течение 2 лет. Лечение - иссечение, облучение или их комбинации.

- вторичная карцинома молочной железы - лечение такое же, что и первичного рака. Критерии дифференцировки вторичной карциномы и метастатического поражения железы:
 - гистологическое несоответствие говорит в пользу вторичной опухоли,
 - вторичная карцинома возникает по истечении 5 лет после лечения первичной опухоли; развитие метастазов происходит в течение первых 5 лет;
 - Отдаленные метастазы развиваются обычно в костях, печени, легких, реже - в ЦНС и надпочечниках.

Лечение: подтвержденные гистологически рецидивы лечат химио- и гормональными препаратами.

Гормональная терапия основана на составе гормональных рецепторов в опухоли. Химиотерапия применяется у больных с Эрц-негативными опухолями и при неэффективности гормональной терапии. В таких случаях используют комбинацию циклофосфида, метотрексата, 5-ФУ и доксорубина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. «Онкология» - автор: Щепотин И.Б., 2008г.
2. TNM классификация злокачественных опухолей. 6 издание
СПБ изд. «Эскулап» 1998 год.
3. Медицинская радиология и рентгенология Л. Д. Линденбрaten, И. П. Королук; Москва
“Медицина” 1993 год.
4. Справочник практического врача, Москва “Медицина” 1993 год.
5. Атлас онкологических операций под редакцией Петерсона Б.Е. М., 1987
6. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского
общества клинической онкологии 2017г при раке молочной железы