

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболеваемость РМЖ

- В 2006 г. в России выявлено **50292** новых случаев РМЖ
- Смертность от РМЖ в 2006 г. составила **22670**
- Прирост заболеваемости с 2001 по 2006 гг. составил **11,1%**

Факторы риска

- Генетические
- Факторы образа жизни
- Репродуктивные
- Проллиферативные процессы в ткани молочных желез
- Облучение молочных желез

Clinical Oncology 3rd edition. 2004

| RISK FACTOR | RISK |
|--|---------------------------|
| Family History | |
| <i>First-Degree Relative</i> | |
| Premenopausal diagnosis | OR 3.0 |
| Bilateral disease | OR 5.0 |
| Premenopausal diagnosis and bilateral disease | OR 9.0 |
| Postmenopausal diagnosis | OR 1.5 |
| <i>Second-Degree Relative</i> | |
| Premenopausal diagnosis | OR 1.2 |
| Postmenopausal diagnosis | No increased risk |
| Germline Mutations | |
| BRCA1/BRCA2 | 60%–80% lifetime risk |
| TP53 | 30%–40% lifetime risk |
| CHEK2 | OR 2.2 |
| Dietary Fat Intake | |
| | No consistent association |
| Alcohol | |
| 3–9 drinks/wk | OR 1.3 |
| ≥10 drinks/wk | OR 1.6 |
| Oral Contraceptives | |
| <i>Current Users</i> | |
| 1–4 yr after stopping | OR 1.2 |
| 5–9 yr after stopping | OR 1.16 |
| >10 yr after stopping | OR 1.07 |
| | OR 1.0 |
| Hormone Replacement Therapy* | |
| | OR 1.1–1.4 |
| Reproductive Factors | |
| Menarche before 16 yr | OR 1.2 |
| Menopause after 50 yr | OR 1.5 |
| Nulliparity | OR 2.0 |
| Breast-feeding | 4.3% decreased risk/yr |
| Benign Breast Disease | |
| Fibrocystic disease | No increased risk |
| Ductal hyperplasia | OR 1.3 |
| Atypical ductal hyperplasia | OR 4.3 |
| Atypical ductal hyperplasia and family history | OR 11.0 |
| Breast Irradiation† | |
| Contralateral breast irradiation | No increased risk |
| Mantle radiation for Hodgkin's disease | OR 39.0 |
| Atomic bomb survivors | OR 13.0 |

Генетические факторы риска

- Наличие случаев РМЖ в семейном анамнезе
- Мутация генов супрессоров BRCA1\BRCA2

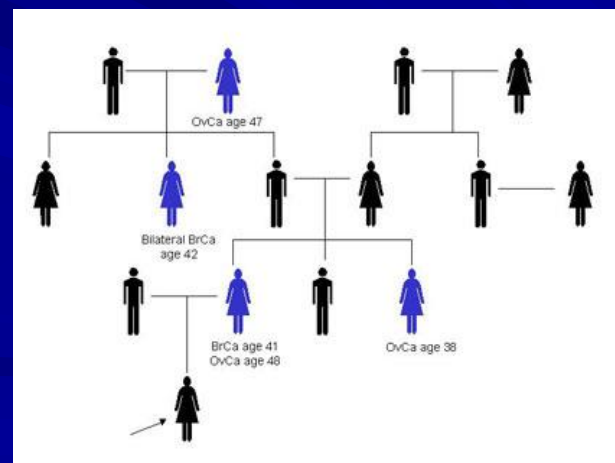
TP53

Повышение риска
1,5-9 раз

Риск в течение жизни

60-80%

30-40%



Репродуктивные факторы риска

- Менархе до 16 лет
- Менопауза после 50 лет
- Отсутствие родов

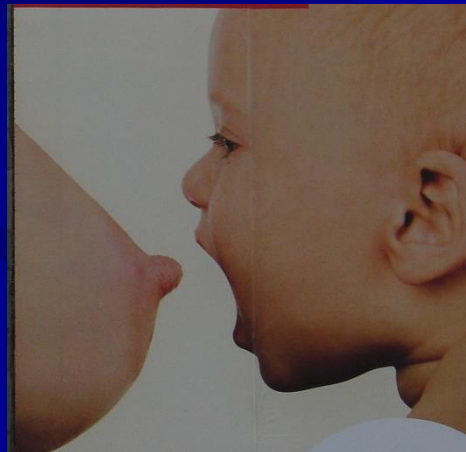
Повышение риска

1,2 раза

1,5

2,0

Кормление грудью снижает риск РМЖ на 4,3 % за каждый год кормления

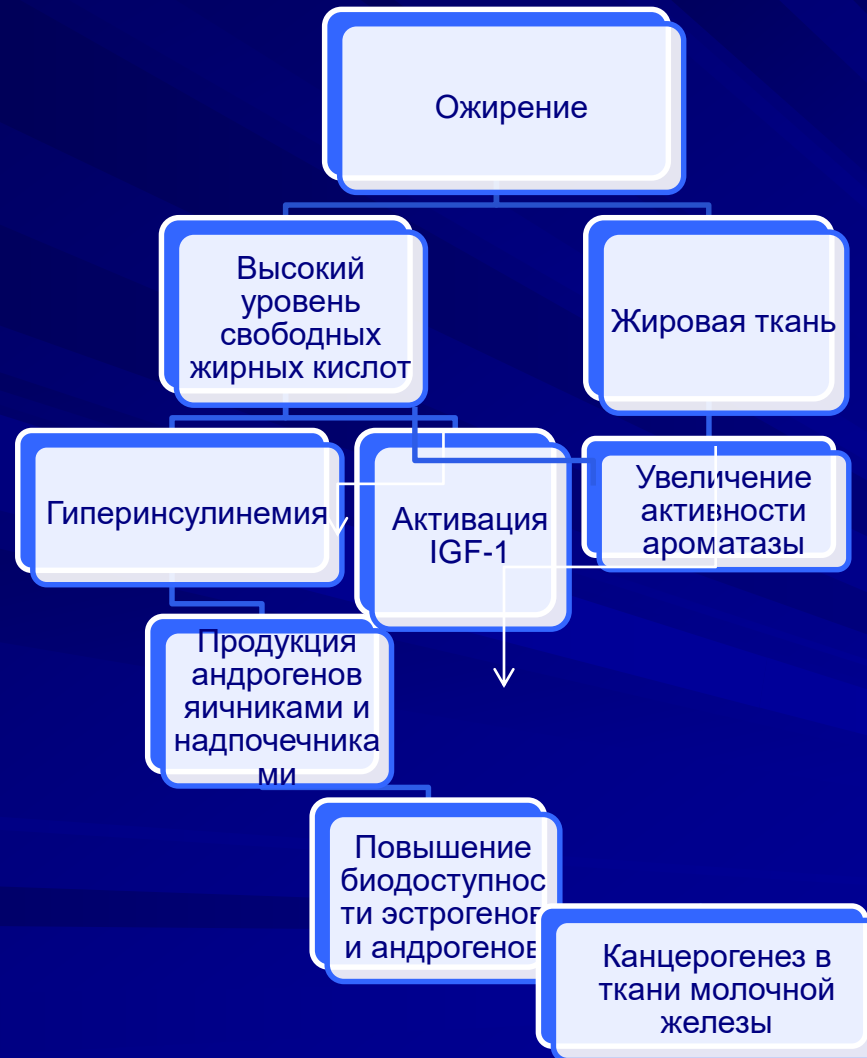


Факторы риска, связанные с образом жизни

- | | Повышение риска |
|--|-----------------|
| ■ Регулярный прием алкоголя | 1,3-1,6 раз |
| ■ Прием оральных контрацептивов | 1,2 |
| в процессе приема | |
| через 10 лет после окончания | 1 |
| ■ Прием ЗГТ | 1,1-1,4 |
| ■ Употребление в пищу большого количества жиров, ожирение в постменопаузе, отсутствие регулярных физических упражнений | |



Механизмы воздействия ожирения на канцерогенез РМЖ



Облучение молочной железы

- Облучение при лечении лимфогранулематоза
- Женщины подвергшиеся облучению при взрыве атомной бомбы

Повышение риска

39,0

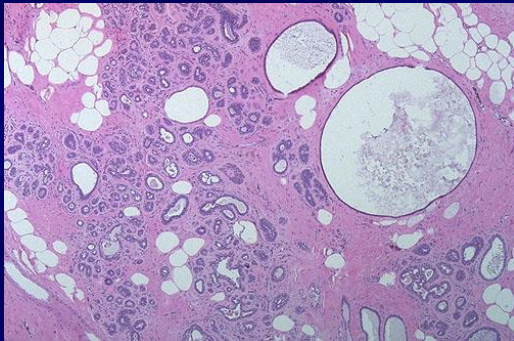
13,0



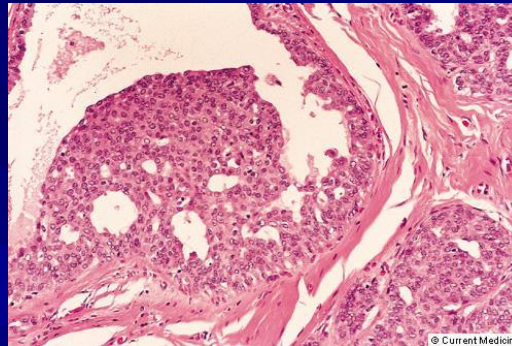
Фиброзно-кистозная мастопатия

ФКБ

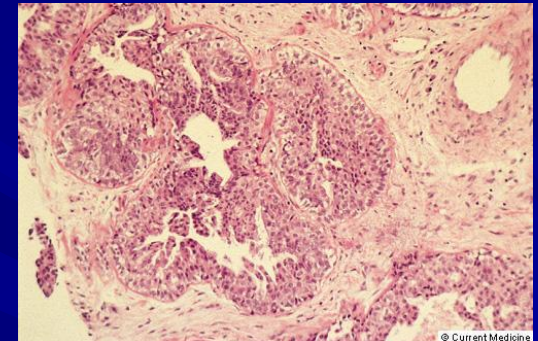
без пролиферации



Протоковая гиперплазия



Атипичная протоковая гиперплазия



Риск 1,0

1,3

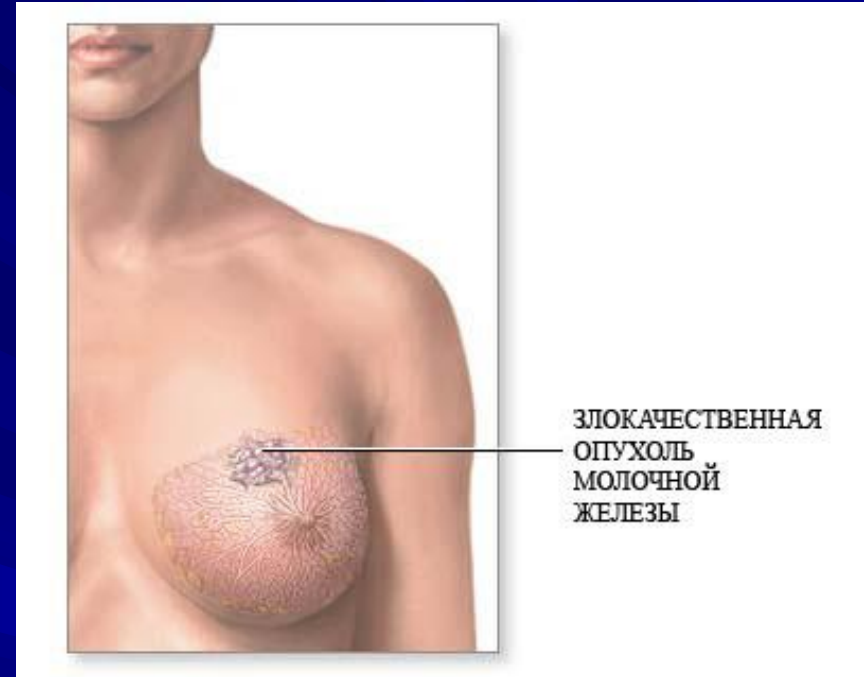
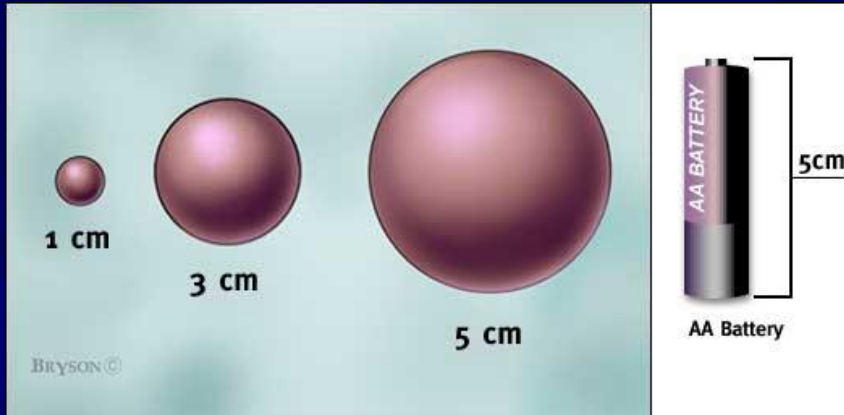
4,3

В сочетании с семейным анамнезом

ДИАГНОСТИКА РМЖ

- При подозрении на РМЖ:
- Тройной диагностический тест
 - клинический осмотр
 - маммография
 - пункционная биопсия с цитологическим исследованием

Клинический осмотр



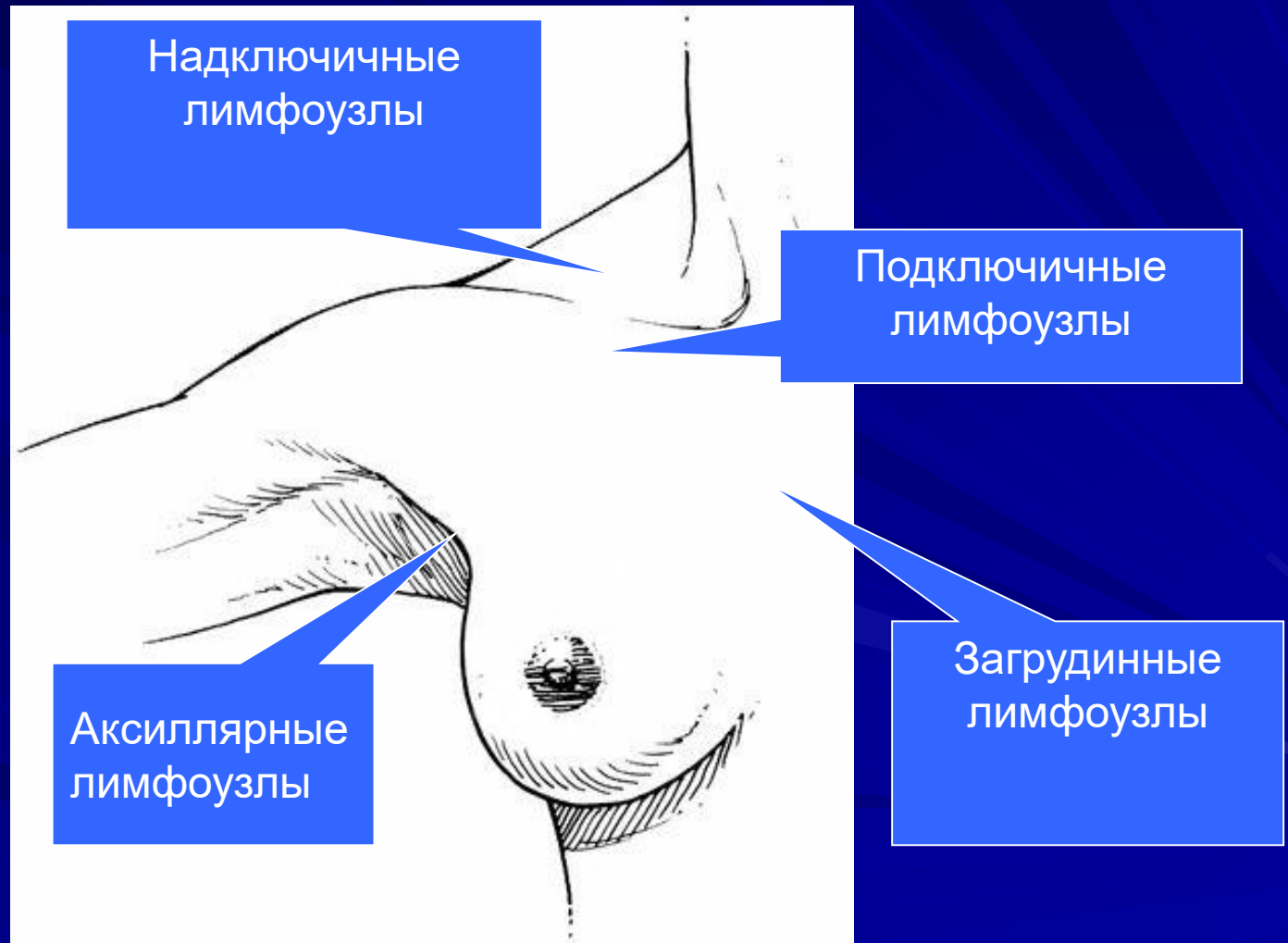
■ Наличие кожных симптомов: отека, гиперемии, «лимонной корки» и т.д.

■ Определение локализации и измерение первичной опухоли

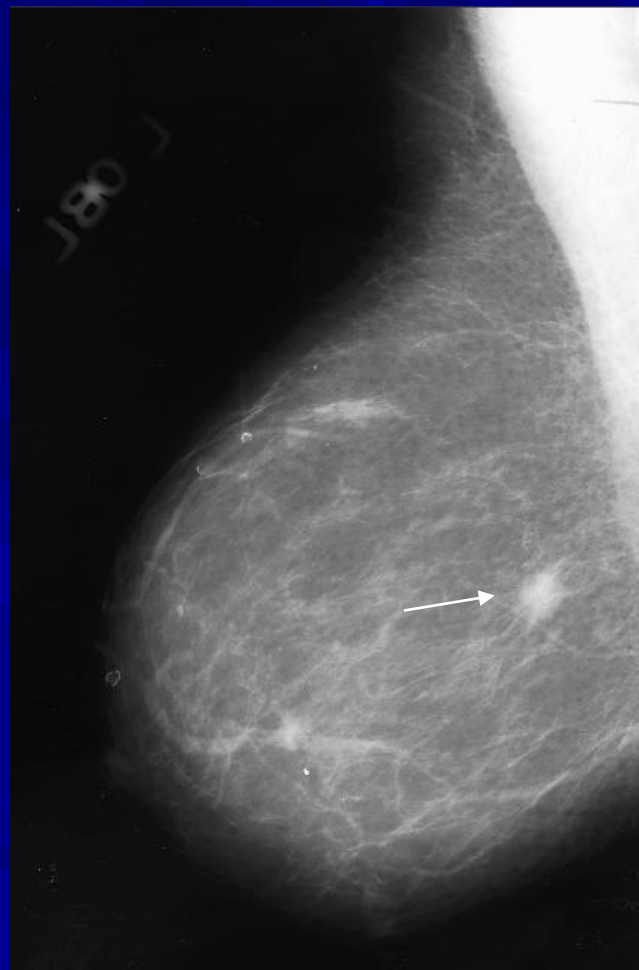
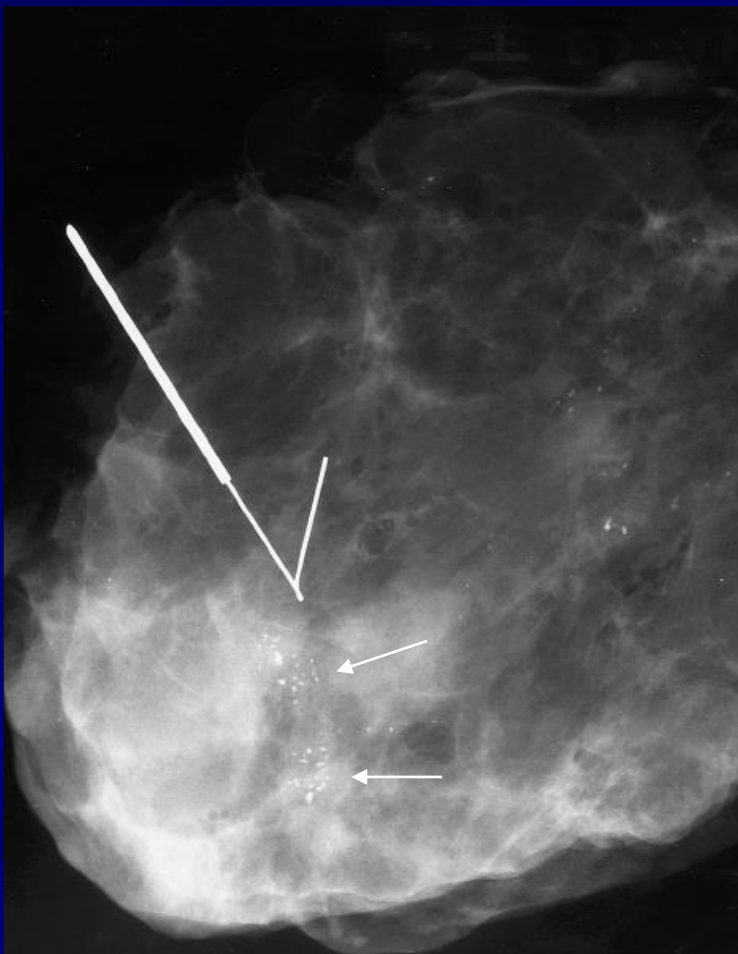
Клиническая картина РМЖ



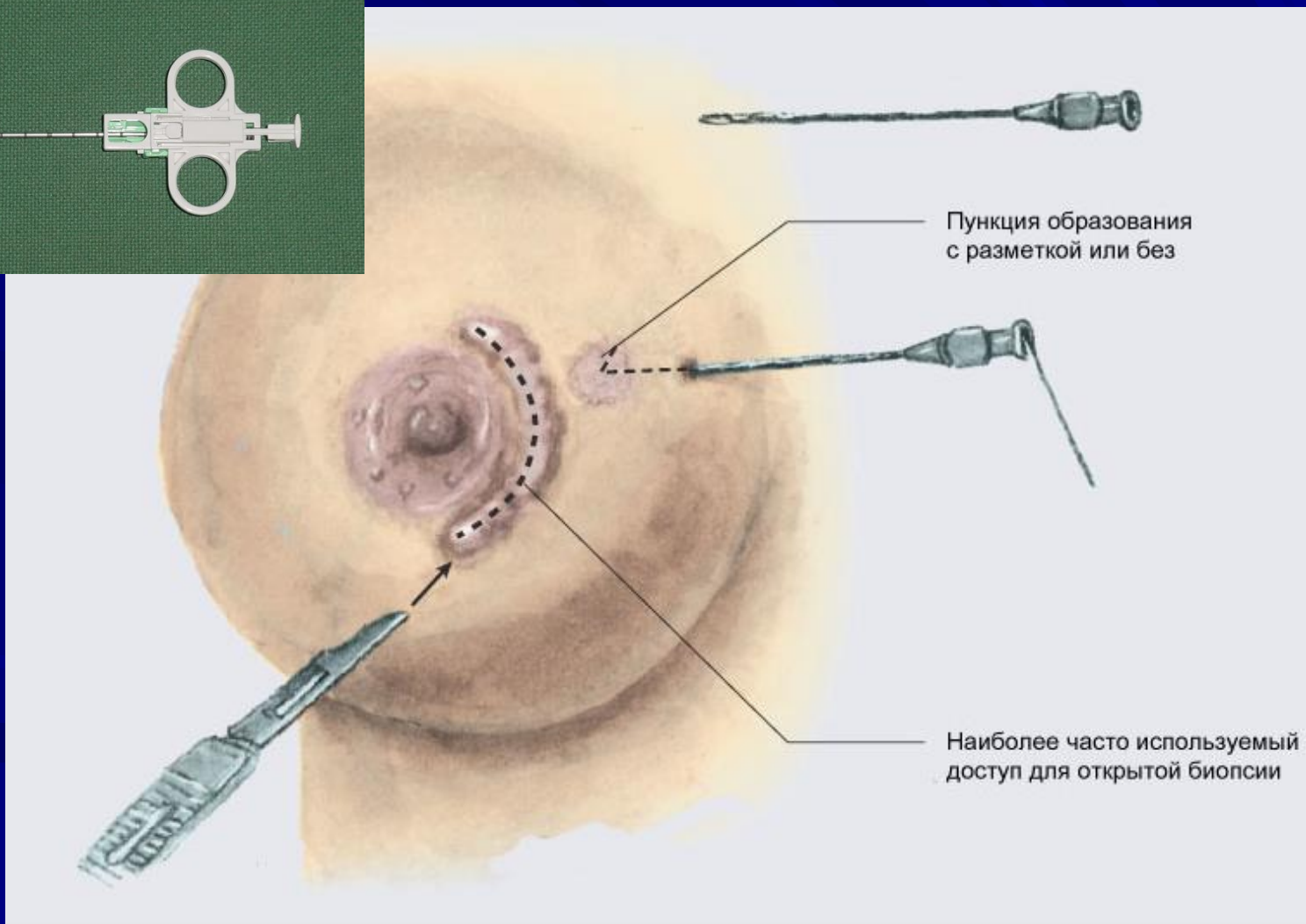
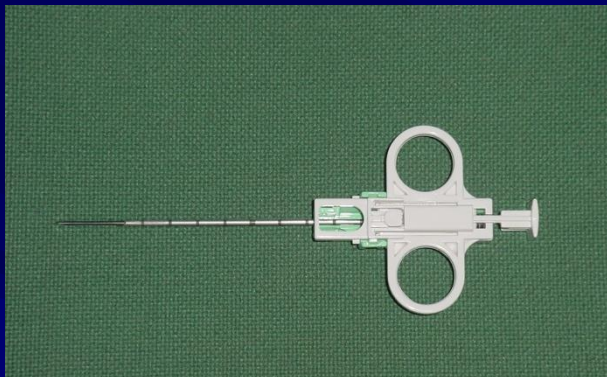
Оценка состояния лимфатических узлов



Маммография



Биопсия



ДИАГНОСТИКА РМЖ

- Ультразвуковое исследование молочных желез и региональных лимфатических узлов
- - FNA, Core-биопсия, вакуумная биопсия под контролем пальпации, УЗИ или маммографии – гистологическое исследование
- - Открытая биопсия (хирургическое вмешательство) – гистологическое исследование

После установления диагноза РМЖ :

- - Rg – графия органов грудной клетки
- - УЗИ печени
- - Радиоизотопное исследование костей скелета

Дополнительные исследования:

- - Rg-графия костей скелета
- - КТ, МРТ органов грудной и брюшной полости, костей скелета
- - Лимфосцинтиграфия парастернальных лимфатических узлов
- - Анализ крови на опухолевый маркер СА-153
- - ПЭТ сканирование

Классификация TNM

T – размер первичной опухоли в наибольшем измерении

T_x – Первичная опухоль не может быть оценена

T_0 – Нет признаков наличия первичной опухоли

T_{is} – Рак *in situ*

T_{is} (DCIS) – Протоковый рак *in situ*

T_{is} (LCIS) – Дольковый рак *in situ*

T_{is} (Paget`s) – Рак Педжета соска без признаков наличия опухоли

T_1 – Размер опухоли ≤ 2 см

T_{1mic} – Микроинвазия $\leq 0,1$ см

T_{1a} – Размер опухоли $> 0,1$ см, но $< 0,5$ см

T_{1b} – Размер опухоли $> 0,5$ см, но < 1 см

T_{1c} – Размер опухоли > 1 см, но < 2 см

T_2 – Размер опухоли > 2 см, но < 5 см

T_3 – Размер опухоли > 5 см

T_4 – Опухоль любого размера с распространением (a) на переднюю грудную стенку или (b) на кожу

T_{4a} – Распространение на переднюю грудную стенку за исключением большой грудной мышцы

T_{4b} – Отек кожи молочной (включая положительный симптом «лимонной корки»), изъязвление кожи молочной железы, сателлитные опухолевые узелки в коже той же молочной железы

T_{4c} – Сочетание признаков, соответствующих T_{4a} и T_{4b}

T_{4d} – «Воспалительная» форма карциномы

Классификация TNM

N – клиническая оценка состояния региональных лимфатических узлов

N_x – Состояние региональных лимфатических узлов не может быть оценено (например при условии их оперативного удаления в анамнезе)

N₀ – Метастазы в региональных лимфатических узлах не определяются

N₁ – Метастазы в смещаемых ипсилатеральных аксиллярных лимфатических узлах

N₂ – Метастазы в ипсилатеральных аксиллярных лимфатических узлах, спаянных между собой или фиксированных к прилежающим структурам **ИЛИ** клинически позитивные ипсилатеральные загрудинные лимфоузлы при отсутствии клинически определяемых метастазов в аксиллярные лимфоузлы

N_{2a} – Метастазы в ипсилатеральные аксиллярные лимфоузлы, спаянные друг с другом или к прилежающим структурам.

N_{2b} – Метастазы только в клинически позитивные ипсилатеральные загрудинные лимфоузлы при отсутствии клинического поражения аксиллярных лимфоузлов

N₃ – Метастазы в ипсилатеральные подключичные лимфоузлы с поражением или без аксиллярных лимфоузлов **ИЛИ** клинически позитивные ипсилатеральные загрудинные лимфоузлы в сочетании с клинически определяемыми метастазами в аксиллярные лимфоузлы **ИЛИ** метастазы в ипсилатеральные надключичные лимфоузлы, с сопутствующим поражением или без аксиллярных и загрудинных лимфоузлов

N_{3a} – Метастазы в ипсилатеральные подключичные лимфоузлы

N_{3b} – Метастазы в ипсилатеральные загрудинные и аксиллярные лимфоузлы

N_{3c} – Метастазы в ипсилатеральные надключичные лимфоузлы

Классификация TNM

M – Отдаленные метастазы

M_x – Наличие или отсутствие отдаленных метастазов не может быть оценено

M_0 – Нет отдаленных метастазов

M_1 – Имеются отдаленные метастазы

| Клинические стадии | | |
|--------------------|--|---|
| Стадия 0 | $T_{is}N_0M_0$ | Внутрипротоковый рак (протоковая карцинома <i>in situ</i>) |
| Стадия I | $T_1^{\ddagger}N_0M_0$ | Опухоль небольшого размера, без метастазов в лимфоузлы |
| Стадия II A | $T_0N_1M_0$ $T_1^{\ddagger}N_1M_0$ $T_2N_0M_0$ | 2-5 см •клинически определяемые лимфоузлы, не фиксированные друг к другу или к прилегающим структурам (коже или грудной стенке) |
| Стадия II B | $T_2N_1M_0$ $T_3N_0M_0$ | 2-5 см (кроме $T_3N_0M_0$) •позитивные аксиллярные лимфоузлы, не фиксированные друг к другу или к прилегающим структурам (коже или грудной стенке) (кроме $T_3N_0M_0$) |
| Стадия III A | $T_0N_2M_0$ $T_1^{\ddagger}N_2M_0$ $T_2N_2M_0$ $T_3N_1M_0$ $T_3N_2M_0$ | Местно-распространенный рак, который является операбельным с технической точки зрения •Размер опухоли более 5 см с пальпируемыми лимфоузлами (кроме $T_{1-3}N_2M_0$) •Опухоль любого размера с фиксированными лимфоузлами (кроме $T_3N_1M_0$) |
| Стадия III B | $T_4N_0M_0$ $T_4N_1M_0$ $T_4N_2M_0$ | Неоперабельный с точки зрения достижения «чистых» краев хирургической резекции •Опухоль любого размера с распространением на кожу или грудную стенку |
| Стадия III C | Любое T N_3M_0 | Метастазы в подключичные, загрудинные или надключичные лимфоузлы при любом размере опухоли |
| Стадия IV | Любое T любое N M_1 | Отдаленные метастазы •Инвазия первичной опухоли в грудную стенку с наличием внутриплеврального компонента •Рецидив в области грудной стенки |

Влияние статуса Т и N на ВЫЖИВАЕМОСТЬ



Tumor Size and Outcome in Operable Breast Cancer

SURVIVAL (%) RELATED TO TUMOR SIZE

| AUTHORS | TOTAL NO. OF PATIENTS | SURVIVAL (%) RELATED TO TUMOR SIZE | | | | | |
|---------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | | 2 CM | | 2-5 CM | | >5 CM | |
| | | 5 YR | 10 YR | 5 YR | 10 YR | 5 YR | 10 YR |
| Carter et al. | 24,740 | 91 | | 80 | | 63 | |
| Schottenfeld et al. | 304 | 92 | 79 | 71 | 57 | 55 | 40 |
| Nemoto et al. | 13,384 | [62] | | [49] | | [34] | |



Axillary Node Status and Outcome in Operable Breast Cancer

SURVIVAL (%) RELATED TO NODES

| AUTHORS | SURVIVAL (%) RELATED TO NODES | | | | | |
|------------------|-------------------------------|---------|--------------------|---------|------------------|---------|
| | NEGATIVE NODES | | 1-3 POSITIVE NODES | | 4 POSITIVE NODES | |
| | 5 YR | 10 YR | 5 YR | 10 YR | 5 YR | 10 YR |
| Moon et al. | | | | | | |
| Milan | 89 [81] | — | 68 [53] | — | 48 [31] | — |
| Royal Marsden | 66 [69] | — | 70 [51] | — | 42 [32] | — |
| M.D. Anderson | — | — | 91 [69] | — | 53 [43] | — |
| Carter et al. | 92 | — | 81 | — | 57 | — |
| Valagussa et al. | 88 [79] | 83 [74] | 69 [46] | 54 [33] | 42 [26] | 26 [15] |
| Ariell | 81 | 63 | 66 | 53 | 48 | 23 |
| Fisher et al. | 78 | 65 | 62 | 38 | 32 | 13 |

Другие факторы прогноза

- Возраст (<35 лет – группа плохого прогноза)
- Менструальная функция (менопауза – фактор благоприятного прогноза)
- Рецепторный статус (ER, PR)
(гормоночувствительность опухоли)
- Степень злокачественности (G_{1-3})
- Гиперэкспрессия HER2/neu

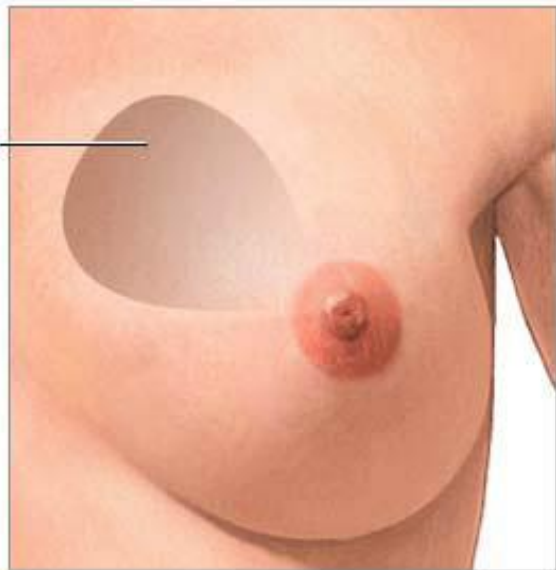
Хирургическое лечение РМЖ

- Органосохраняющее лечение

- Радикальная мастэктомия +/- реконструкция

Органосохраняющее лечение

ОПУХОЛЬ
УДАЛЯЕТСЯ В
ПРЕДЕЛАХ
КВАДРАНТА



Влияние типа лечения на выживаемость при раннем РМЖ



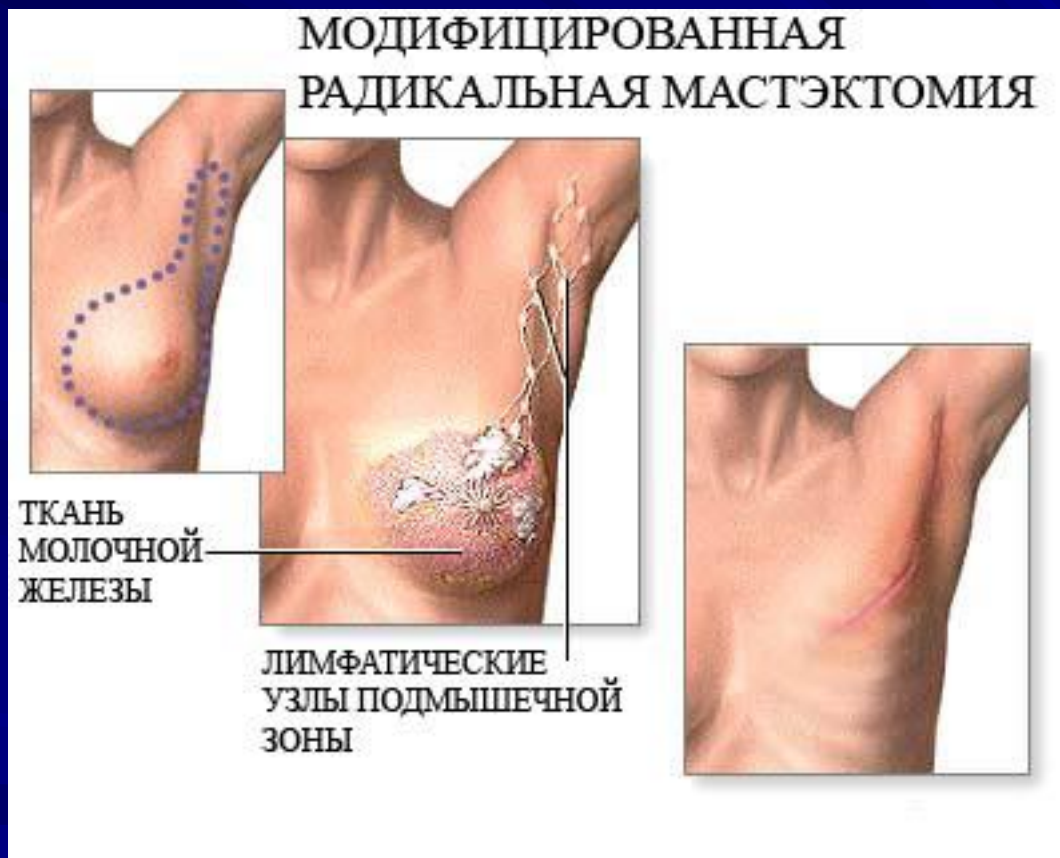
Randomized Trials Comparing Lumpectomy Plus Radiation to Mastectomy

| TRIAL | NO. OF PATIENTS | MAXIMUM TUMOR SIZE | FOLLOW-UP (YR) | SURVIVAL (%) | |
|-------------------------|-----------------|--------------------|----------------|--------------|------------|
| | | | | MASTECTOMY | LUMPECTOMY |
| NSABP | 1217 | 4 | 12 | 60 | 62 |
| Institut Gustave-Roussy | 179 | 2 | 14.5 | 65 | 73 |
| Milan | 701 | 2 | 16 | 71 | 72 |
| EORTC | 874 | 5 | 8 | 73 | 71 |
| Danish | 618 | 5 | 6 | 82 | 79 |
| NCI | 237 | 5 | 10 | 75 | 77 |

Противопоказания к органосохраняющему лечению

- Опухоль 4 см и более, T₄
- Мультицентричность
- Отношение размер опухоли\размер молочной железы
- Противопоказания к лучевой терапии
 - беременность
 - проведенная л/т на грудную стенку
 - СЗСТ (склеродермия, СКВ)

Радикальная мастэктомия



Показания к химиотерапии

- Местнораспространенный рак T₄
- Метастазы в региональные лимфатические узлы
- Гормононечувствительные опухоли или невыраженная экспрессия рецепторов к гормонам
- Гиперэкспрессия HER2/neu
- Молодой возраст (<35 лет)

Адьювантная химиотерапия

- AC, CAF, FEC – антрациклин-содержащие схемы
- T, AT, TAC – таксан-содержащие схемы

6 курсов с интервалом 21-28 дней

Гормонотерапия (только для гормоночувствительных опухолей)

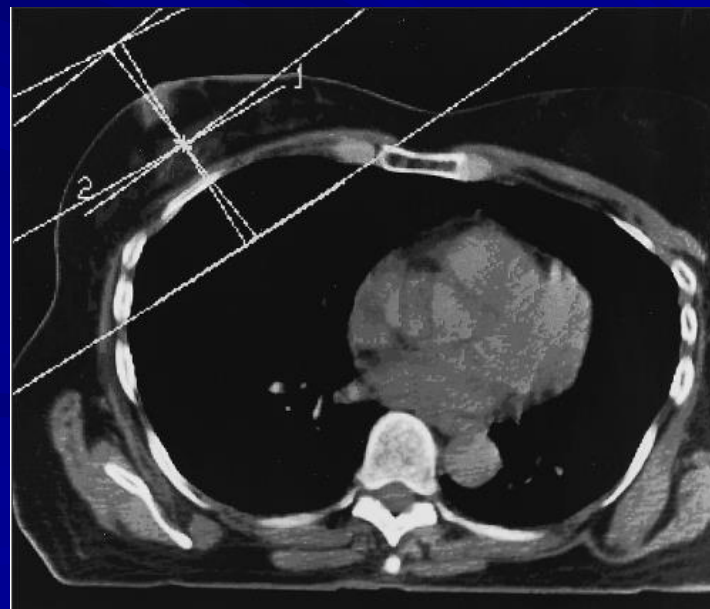
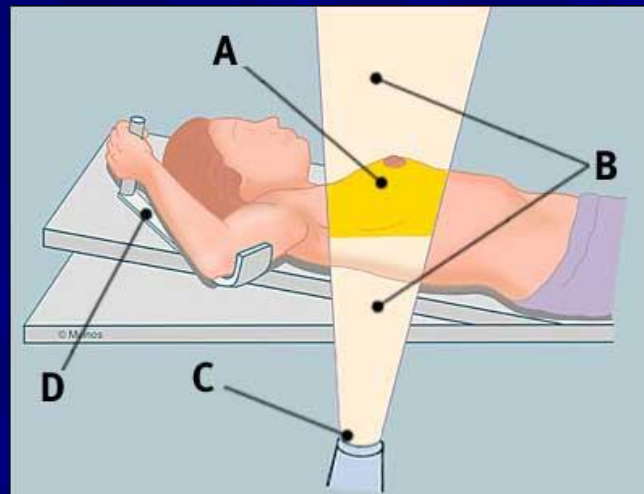
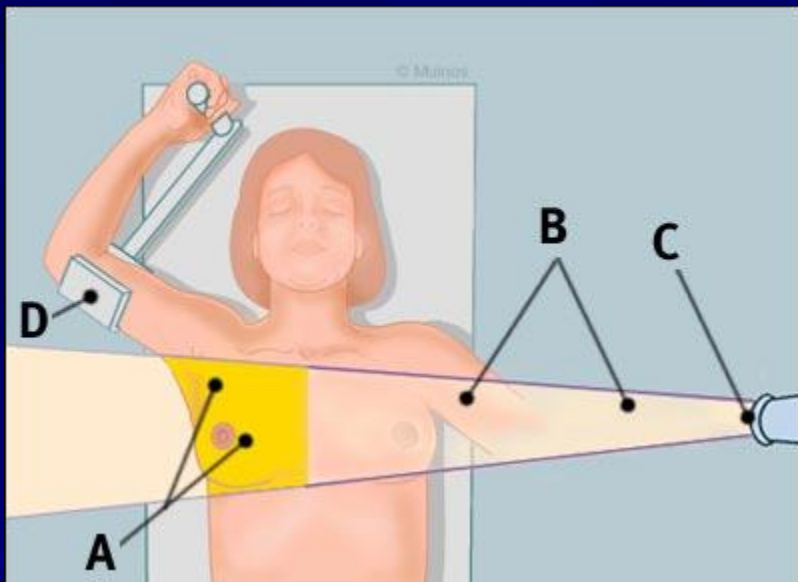
- Сохраненная менструальная функция
 - тамоксифен
 - выключение функции яичников (овариоэктомия, аналог LH-RH (золадекс))
- Менопауза
 - ингибиторы ароматазы
 - тамоксифен

Золадекс – 2-3 года, тамоксифен – 5 лет, ингибиторы ароматазы 2-5 лет

Показания к лучевой терапии

- Местнораспространенный рак T₄
- Органосохраняющее лечение
- Метастазы в региональные лимфоузлы
- Молодой возраст (<35 лет)

Лучевая терапия



Реабилитация

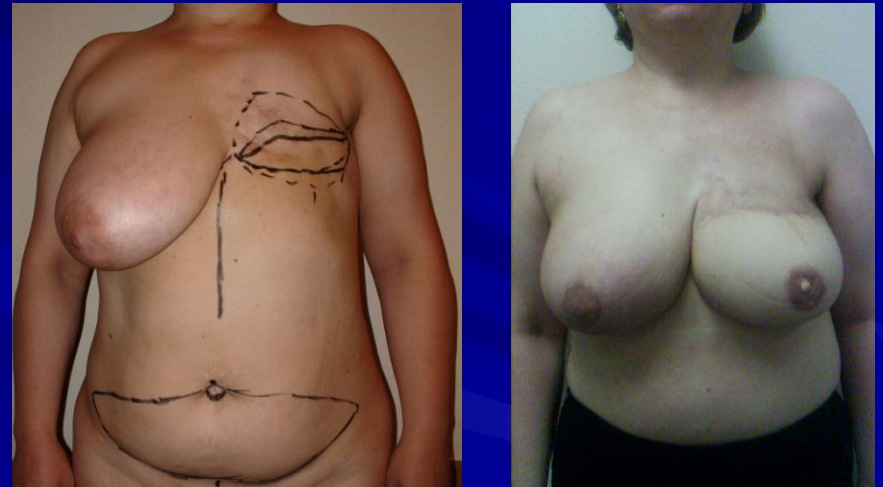
- После мастэктомии – реконструктивная хирургия, наружные протезы, белье
- Профилактика лимфатических отеков верхней конечности
- Медико-социальная экспертиза

Реконструкция после мастэктомии

Силиконовыми имплантатами



Собственными тканями

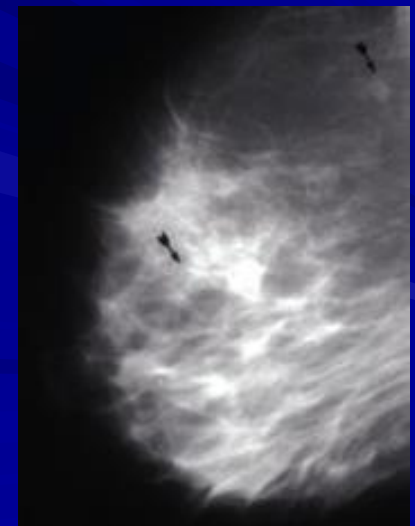


Профилактика рака молочной железы

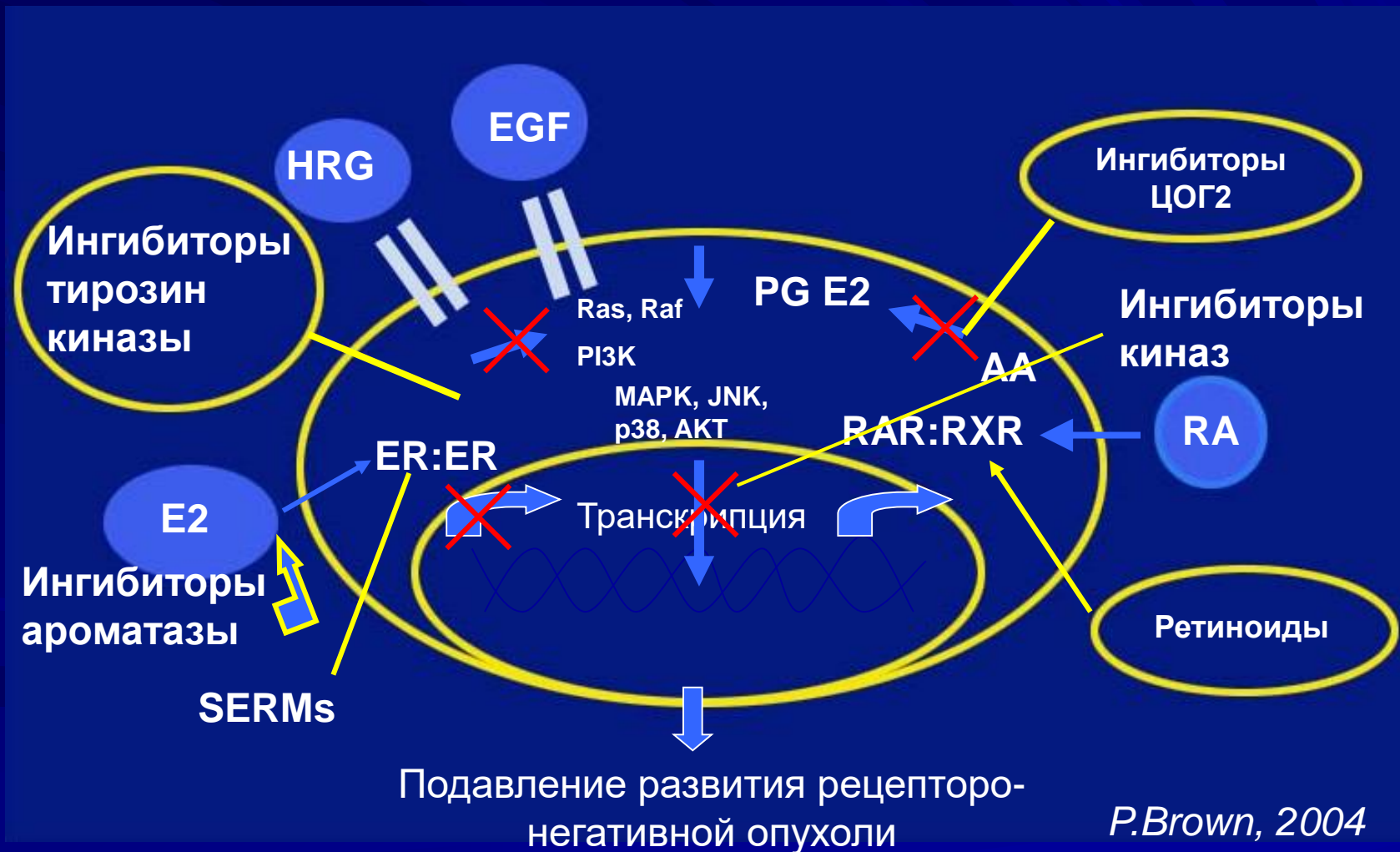
- Активное выявление ранних стадий РМЖ (профосмотры, скрининг)
- Химиопрофилактика (в группах высокого риска)
- Превентивные стратегии (в группах женщин с синдромом наследственного РМЖ)
- Пропаганда здорового образа жизни (уменьшение влияния факторов риска)

Ежегодное маммографическое исследование (скрининг)

- Показано всем бессимптомным женщинам начиная с возраста 40 лет
- При соблюдении условий его проведения способно снизить смертность от РМЖ на 30%
- Проблемы организации, контроля качества, финансовой поддержки
- Недостаточная эффективность самообследования



Лекарственная профилактика РМЖ (перспективы)



Профилактика РМЖ с использованием селективных модуляторов рецепторов к эстрогену (SERM)

IBIS-I

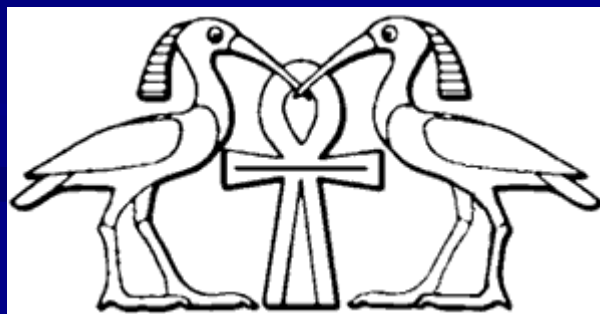
7000 женщин в
постменопаузе

с повышенным риском РМЖ

Тамоксифен 20
мг/сут

5 лет

Плацебо



Профилактика РМЖ с использованием селективных модуляторов рецепторов к эстрогену (SERM)

Исследования ВСТР (тамоксифен), MORE (ралоксифен), IBIS-I (тамоксифен) показали:

- SERM снижают риск РМЖ от 32 до 74%
- нет снижения частоты рецептороотрицательного РМЖ
- исследование более эффективного агента не завершено (NSABP P-2 STAR)
- наличие побочных эффектов (тромбоэмболия, рак эндометрия)
- эффективность в отношении неинвазивного РМЖ



Профилактика РМЖ с использованием ингибиторов ароматазы (AI)

Нестероидные

Стероидные

Анастрозол

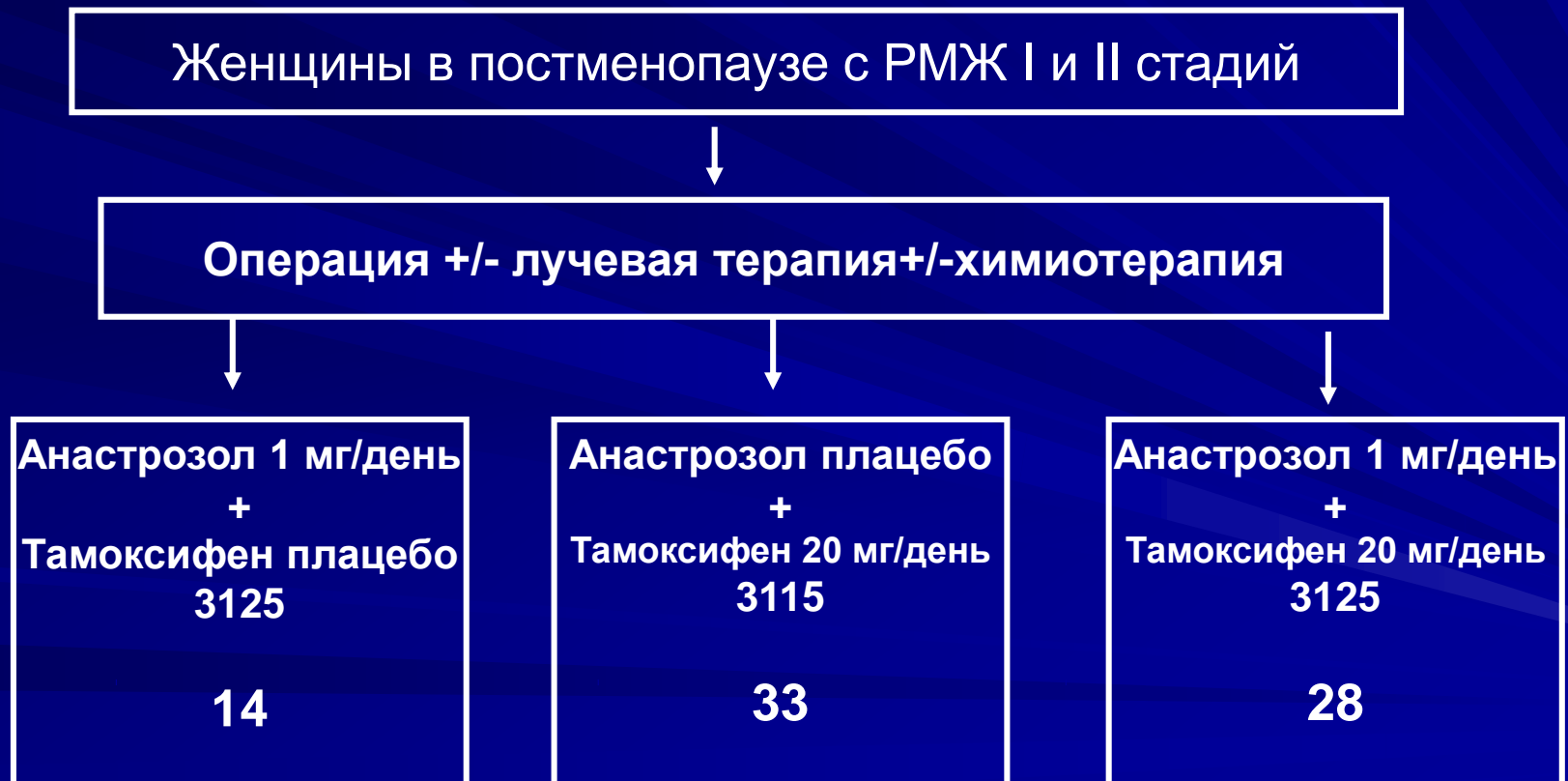
Летрозол

Экземестан

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ

Профилактика РМЖ с использованием ингибиторов ароматазы (AI)

АТАС (Аrimidex, Тamoxifen Аlone or in Сombination)



Контралатеральный РМЖ

ATAC trialists, 2002

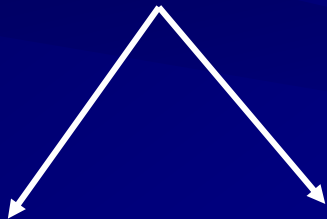
Профилактика РМЖ с использованием ингибиторов ароматазы (AI)

- AI выглядят более эффективными агентами в предотвращении ER+ РМЖ по сравнению с тамоксифеном (исследования ATAC и BIG 1-98 (летрозол))
- Спектр токсичности отличается от подобного при приеме тамоксифена (остеопороз и связанные с ним переломы)

Профилактика РМЖ с использованием ингибиторов ароматазы (AI)

IBIS-2

6000 женщин в
постменопаузе с
повышенным риском



Анастрозол

Плацебо

MAP-3

4500 женщин в
постменопаузе с
повышенным риском



Экземестан

Плацебо

Профилактика РМЖ с использованием ингибиторов ароматазы (AI)

Женщины в постменопаузе с высоким риском

Стратификация по

- Возрасту
- Степени риска
- Расе
- Наличия в анамнезе LCIS

NSABP P-4

SERM победитель STAR
ежедневно 5 лет
+
Летрозол плацебо
5 лет

Летрозол 2,5 мг
ежедневно 5 лет
+
SERM плацебо
5 лет

Профилактика РМЖ

Ингибитор СОХ-2 (Целекоксиб)

- Эпидемиологические данные о том, что женщины, регулярно принимающие НСПВП реже болеют РМЖ¹
- СОХ-2 экспрессируется в нормальном эпителии молочной железы и DCIS²
- Ингибиторы СОХ-2 подавляют рост ER+ и ER- опухолей у мышей³

1. *Howe LR, et al. Cancer Res. 2002, 62:5405-5407*
2. *Shim V, et al. Cancer Res. 2003, 63:2347-2350*
3. *Harris RE, et al. Cancer Res. 2000, 60:2101-2103*

Профилактика РМЖ

Ингибитор СОХ-2 (Целекоксиб)

- Подавляет ангиогенез
- Подавление клеточного роста и инвазии
- Ингибция опухоль-ассоциированного воспаления
- Про-апоптотический эффект
- Ингибция ароматизации, ассоциированной с PGE2

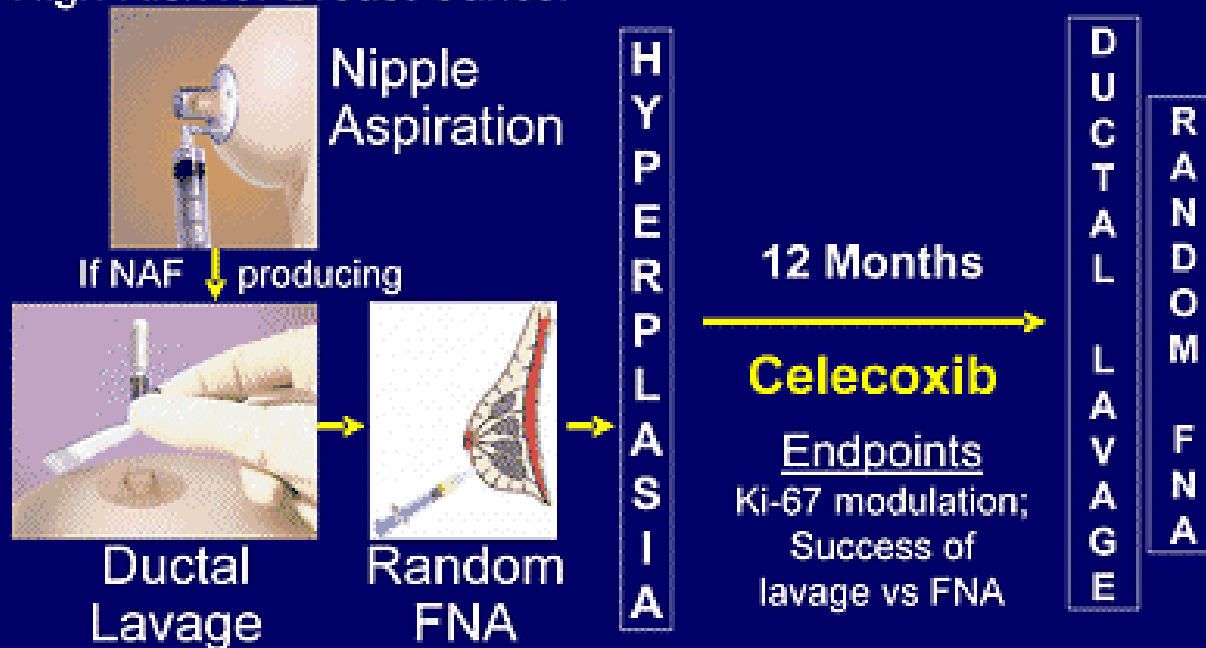
Профилактика РМЖ

Ингибитор СОХ-2 (Целекоксиб)

Phase II Chemoprevention Study of Celecoxib

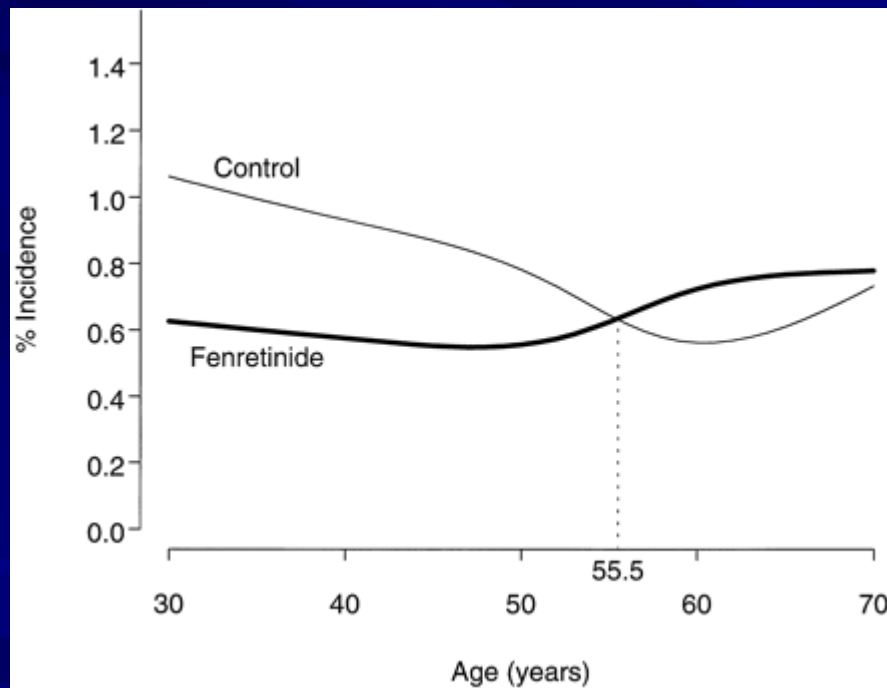
Carol Fabian (KUMC, UAB, OHSU, US Oncology)

Pre-menopausal
High Risk for Breast Cancer



Профилактика РМЖ с использованием ретиноидов

■ Фенретидин (синтетический аналог вит А)

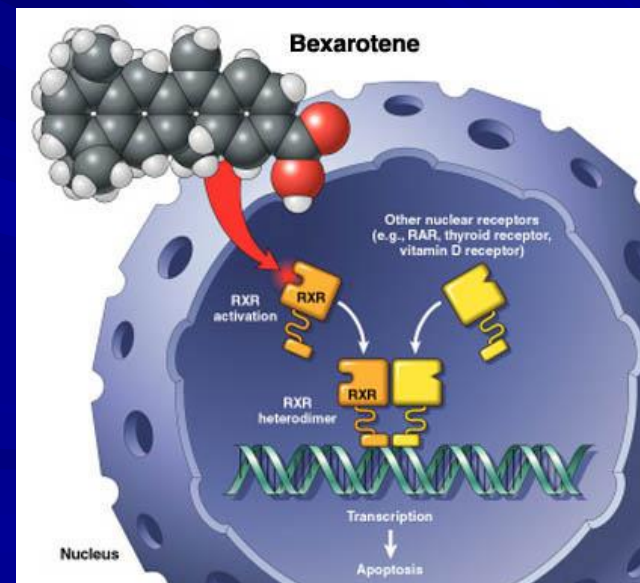


Veronesi U et al. *J Natl Cancer Inst* Vol. 91, No. 21, 1847-1856, 1999



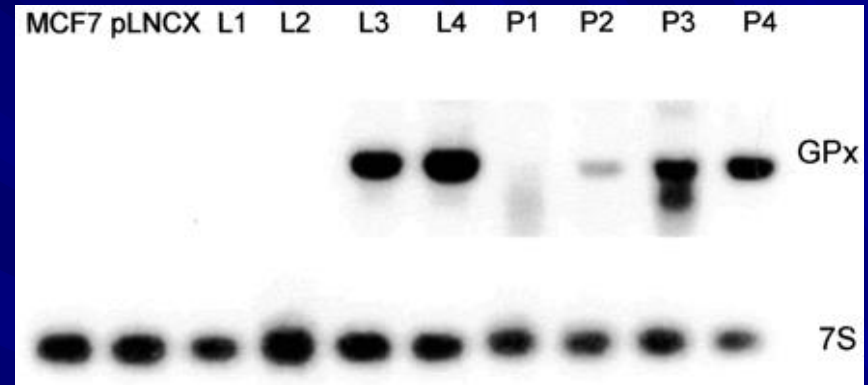
Профилактика РМЖ с использованием ретиноидов

- Бексаротен – селективный агонист ретиноид X рецепторов (RXR)
- *In vitro*: Ингибирует рост клеток РМЖ
- Тестирован в лечении распространенного РМЖ
- Показал в предклинических испытаниях эффективность в предотвращении ER+ и ER- опухолей



Профилактика РМЖ с использованием селена

- Антиоксидантное действие селен-содержащего фермента – глутатион пероксидазы GPx



Изучение аллельных вариаций этого гена и возможных механизмов влияния на потерю гетерозиготности путем увеличения концентрации селена

Превентивные стратегии у женщин с мутацией BRCA1,2

- Профилактические операции (мастэктомия, овариоэктомия)
- Сокращение интервалов скрининга
- Использование МРТ в скрининге

**РАК
ИЗЛЕЧИМ,
ЕСЛИ РАНО
НАЧАТЬ ЛЕЧЕНИЕ**



**ЗАПУЩЕННЫЙ РАК
РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ
ПО ОРГАНИЗМУ
И С ТРУДОМ ПОДАЕТСЯ
ЛЕЧЕНИЮ**

**НЕ ЗАПУСКАЙТЕ БОЛЕЗНЬ—
РАК ОПАСЕН ДЛЯ ЖИЗНИ!**

Помните:

Всегда рак обычно протекает без болей.
РАННИМИ ПРИЗНАКАМИ РАКА ЧАСТО ЯВЛЯЮТСЯ:
нарушение ритма сердца, головокружение, похолодание;
лихорадка, запоры и грудная жаба; необычные выделения у женщин;
быстрый рост бородавок или родинок, изменение их цвета и формы.
Не идите ко врачу позже!

**ПРИ ЛЮБОМ ИЗ УКАЗАННЫХ ПРИЗНАКОВ
НЕМЕДЛЕННО ОБРАЩАЙТЕСЬ К ВРАЧУ**

Составитель: В. П. Платонов. М.: Медицина, 1980. 120 с.
Иллюстрации: В. П. Платонов. М.: Медицина, 1980. 120 с.
© 1980 г. Издательство «Медицина»

Спасибо за внимание