

# Рак молочной

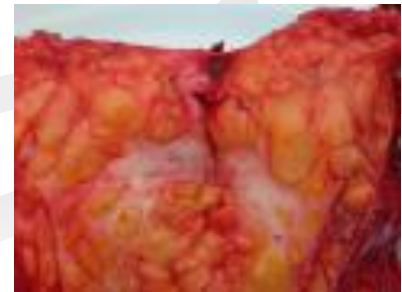
## ЖЕЛЕЗЫ

*Студент: Шолтанбаев А. 701ВОП*



# Рак молочной железы

- Рак молочной железы — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани молочной железы.
- Скрининг рака молочной железы — массовое обследование населения, направленное на обнаружение опухоли и предопухолевых состояний до развития клинических симптомов с целью последующего лечения.



# АКТУАЛЬНОСТЬ

- Рак молочной железы занимает первое место среди всех злокачественных новообразований у женщин.
- В России в структуре заболеваемости раком у женщин на долю рака молочной железы приходится 20%.
- До настоящего времени в нашей стране среди первичных больных раком молочной железы доля лиц с запущенной (III—IV) стадией заболевания составляет более 40%.
- Обнаружение рака *in situ* может предотвратить развитие инвазивного рака высокой степени злокачественности, который рассматривают как основную причину летального исхода.
- Качественно проведённый скрининг существенно сокращает смертность от рака молочной железы, поэтому необходимы скрининговые программы по диагностике рака молочной железы на ранних стадиях.



# АКТУАЛЬНОСТЬ



- Наиболее высок риск развития рака молочной железы у женщин с атипичной гиперплазией эпителия, по данным биопсии молочной железы, раком молочной железы у родственников (носительство генов *BRCA1*, *BRCA2* или *BRCA3*), а также наличием эпителиальных эстрогеновых рецепторов и раком молочной железы в анамнезе.
- Приём гормональных контрацептивов и гормональная заместительная терапия в постменопаузе несколько повышают риск развития рака молочной железы.
- Гормональная зависимость опухолей обосновывает применение химиопрофилактики с использованием антиэстрогенов с целью первичной профилактики рака молочной железы.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- В России ежегодно диагностируют около 47 000 новых случаев рака молочной железы.
- Смертность от рака молочной железы у женщин занимает второе место, уступая только раку лёгкого.
- Выделяют следующие факторы риска.
- Возраст: начиная с 40 лет. В возрасте 30—39 лет вероятность заболеть в течение последующих 10 лет составляет 0,4%, в 40—49 лет — 1,5% в 50-59 лет - 2,8%, в 60-69 лет - 3,6%.
- Наследственные факторы риска: наличие близких родственников с раком молочной железы.
- Индивидуальные факторы риска: атипичная гиперплазия, подтверждённая биопсией молочной железы, рождение 1-го ребёнка после 30 лет, раннее начало менструаций (до 12 лет) и поздняя менопауза (после 55 лет), курение.
- По мере внедрения маммографического скрининга отмечают снижение показателей смертности от рака молочной железы.

- **Самостоятельное обследование молочных желёз** рекомендуют проводить всем женщинам старше 20 лет. Чувствительность, точность метода и эффективность для ранней диагностики рака и снижения смертности не установлены. В то же время регулярно проводимое самостоятельное обследование оценивают как метод, повышающий внимание к состоянию молочных желёз и способствующий своевременному обращению к врачу.

- **Клиническое обследование молочных желёз (физикальное исследование или пальпация):** чувствительность качественного клинического обследования молочной железы, проведённого квалифицированным специалистом, составляет 40—69%, специфичность — 86—99%, положительная прогностическая ценность — до 50%. При этом только у 4% женщин с отрицательным результатом клинического обследования впоследствии диагностируют рак молочной железы. Эффективность метода выше при рентгенонегативных формах рака и, предположительно, при ежегодном обследовании.



# Маммография

- Позволяет диагностировать 77—95% случаев рака молочной железы в течение первого года обследования и 56—86% — в последующие 2 года. Чувствительность теста ниже у женщин моложе 50 лет, использующих гормональную заместительную терапию и имеющих повышенную плотность молочной железы, а также при ожирении. Чувствительность этого исследования выше у женщин, чьи родственники болели раком молочной железы. Доля ложноположительных результатов при 1-й процедуре маммографии варьирует от 3 до 6%. Специфичность выше при частом скрининге и при сравнении с предыдущими маммограммами.
- По результатам скрининговых исследований биопсии подвергают 1—6% всех женщин, охваченных скрининговым обследованием.

**Другие тесты** (УЗИ молочных желёз, КТ, контрастную МРТ, определение генетических мутаций, повышающих вероятность развития рака груди (например, в генах *BRCA1* и *BRCA2*)

- В целях скрининга в общей популяции женщин в настоящее время не используют в связи с недостаточной изученностью их эффективности. В то же время показана целесообразность УЗИ как метода выбора при первичном обследовании женщин моложе 40 лет и возможность индивидуального скрининга на генетические мутации у женщин с высоким риском генетически обусловленного рака.

# Группы скрининга

- Важно выяснить, не болели ли в семье пациентки раком молочной железы родственники (мать или сестра), не было ли у неё первых родов после 30 лет, не лечилась ли она ранее по поводу заболеваний молочной железы, и если да, то обнаруживалась ли при предыдущих биопсиях молочной железы атипичная гиперплазия клеток. Если у пациентки найден хотя бы один из этих факторов, то следует настоятельно рекомендовать начать скрининг в 40 лет, так как вероятность заболевания повышена.
- Ежегодная маммография нецелесообразна, даже для женщин 40—49 лет. В то же время она может быть рекомендована пациенткам в возрасте до 50 лет, относящимся к группе повышенного риска, и тем, кто имеет наследственную предрасположенность.
- Женщинам старше 40 лет рекомендуют каждые 1—2 года проходить маммографию вместе с клиническим исследованием груди или без него с целью выявления рака молочной железы. Скрининг, проводимый с интервалом 1—2 года и включающий маммографию и клиническое исследование, снижает смертность от рака молочной железы на 33% у лиц 50 лет и старше, но не влияет на уменьшение смертности от этого заболевания у женщин моложе 50 лет.



# Методика скрининга

- Не доказано, что обычное клиническое обследование молочных желёз может быть рекомендовано как единственный метод скрининга.
- Нет убедительных данных, доказывающих или опровергающих необходимость обучения самостоятельному осмотру молочной железы.
- Следует информировать женщин о потенциальной пользе и вреде, а также об ограничениях скрининга, связанных с возрастом. Следует помнить, что эффективность маммографии тем выше, чем старше женщина.
- Следует направлять пациенток на обследование в центры маммографического скрининга, в которых проводимые исследования гарантированно соответствуют стандартам качества.

# Дополнительные сведения

- Точно оценить чувствительность и специфичность скрининга сложно, поскольку до настоящего времени не существует единых стандартов оценки и, кроме того, исследования выполняют в разных популяциях с широкой вариацией частоты заболевания.
- Эффект раннего обнаружения рака молочной железы, определяемый как снижение смертности от данной патологии, отсрочен в среднем на 5—7 лет от начала организованного и качественного скрининга. Его можно обнаружить и значительно позднее, если скрининг проводят среди женщин моложе 50 лет. По данным 6 рандомизированных программ маммографического скрининга установлено, что через 5 лет после первого приглашения на маммографическое исследование у 75% всех охваченных скринингом женщин отмечают снижение смертности от рака молочной железы на 22%.

# Дополнительные сведения

- Врач, советующий женщине самостоятельно осматривать свою грудь или проходить обследование в ЛПУ, должен понимать, что влияние этих процедур на смертность от рака груди не доказано.
- Биопсия, к которой приводит такой скрининг, а также дополнительная стоимость медицинских услуг могут быть бессмысленными.
- Необходимо объяснить пациенткам, что большинство находок при самостоятельном обследовании молочных желёз — не рак.
- При анализе влияния самостоятельного обследования молочных желёз на смертность от рака молочной железы было показано незначительное снижение смертности после 9 лет наблюдения, однако эти результаты получены только в одном исследовании.

# Дополнительные сведения

- Полностью исключить применение метода самостоятельного обследования молочных желез нельзя, так как исследований по этому вопросу мало и во всех период наблюдения был небольшим.
- Если женщина по какой-либо причине не может или отказывается пройти маммографический скрининг, то она должна быть информирована о том, что не существует других методов скрининга, которые могли бы так же эффективно снизить смертность от этого заболевания.
- Скрининговая маммография независимо от клинического обследования (пальпации) позволяет диагностировать различные заболевания молочной железы на ранних стадиях, что особенно важно для оценки риска прогрессирования опухоли.

# Дополнительные сведения

- Эффективность маммографии в качестве скрининга наибольшая у женщин 50-69 лет.
- Эффективность скрининга не зависит от периодичности, если его проводят с интервалом 1-3 года.
- Для женщин в возрасте 40—49 лет предпочтительнее частый скрининг (ежегодно), так как известно, что в молодом организме опухоль развивается быстрее, а чувствительность маммографии у молодых женщин ниже.
- Скрининговая маммография наиболее эффективна при раках, прогноз которых в значительной мере зависит от срока обнаружения (например, при протоковых формах, составляющих большинство опухолей молочной железы).
- Показано, что результаты 6,5% всех скрининговых маммограмм следует подтверждать другими исследованиями, а совокупная вероятность ложноположительного результата после получения 10 маммограмм оценивается в 49%.

# Дополнительные сведения

- Частые ложноположительные результаты приводят к необоснованным переживаниям пациенток, проведению биопсии и дополнительным затратам на диагностику и лечение. Однако гипердиагностика рака уменьшается с возрастом: чем старше пациентка, тем больше оправдан скрининг.
- У женщин в возрасте 40—49 лет существует положительный результат скрининга, но он менее заметен, так как в этом возрасте рак молочной железы возникает реже, и, кроме того, эффект скрининга у них отдалён во времени. В 40—49 лет чаще отмечают быстрорастущий рак, который не обнаруживают при маммографическом скрининге, проводимом с интервалом один раз в 2 года.
- Нет исследований, непосредственно оценивающих эффект скрининга у женщин старше 74 лет, хотя результаты 2 рандомизированных контролируемых испытаний свидетельствуют о его эффективности для пациенток в возрасте 70—74 лет. Следует принимать во внимание, что пожилые люди часто страдают множеством заболеваний, не менее опасных, чем рак; скрининг на рак молочной железы может быть бесполезен, если смерть наступает от другой причины.

# Дополнительные сведения

- Скрининговая маммография приносит вред пациентке в случае обнаружения опухоли, которая характеризуется хорошим прогнозом, медленно прогрессирующим течением и никогда не манифестирует клинически на протяжении жизни пациентки.
- Скрининговая маммография приводит к росту числа женщин, которые подвергаются лечению заболевания, не угрожающего их здоровью: при маммографии иногда ошибочно диагностируют карциному протоков *in situ* и, соответственно, ошибочно выполняют удаление молочной железы или её части, а также химиотерапию.
- К числу побочных эффектов маммографии относят возможность развития рака в результате облучения во время маммографии. Ежегодная маммография 100 000 женщин в течение 10 лет, начиная с 40-летнего возраста, способна привести к 8 смертельным случаям в результате рака молочной железы, вызванного облучением.

# Дополнительные сведения

- Не все случаи рака молочной железы диагностируют при первичном скрининге; некоторые опухоли обнаруживают между скрининговыми обследованиями (при пальпации). Их доля составляет от 15% до 25%. Чем выше частота пропущенных при первичном скрининге случаев рака, тем меньше снижение смертности.
- Не проводилось сравнения результатов клинического обследования молочной железы (без маммографии) и полного отсутствия скрининга.
- Неизвестно, увеличивается ли эффективность клинического обследования молочных желёз в том случае, если его проводят вместе с маммографией.
- Показано, что обучение самостоятельному обследованию молочных желёз привело к почти двукратному увеличению числа ложноположительных результатов, визитов к врачу и биопсий доброкачественных опухолей.



# СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ

*Лекарственная профилактика рака молочной железы (химиопрофилактика) — профилактика рака молочной железы, проводимая путём назначения химиотерапевтических средств, обладающих специфическим действием, лицам с повышенным риском развития данного заболевания.*

- **Тамоксифен** — нестероидный антагонист рецепторов эстрадиола (антиэстроген), избирательный модулятор эстрогеновых рецепторов, вещество с агонистичными и одновременно антагонистичными эстрогенам свойствами. Тамоксифен обладает антигонадотропным действием, подавляет синтез простагландинов в опухолевой ткани, тормозит прогрессирование опухолевого процесса, стимулируемого эстрогенами. Это лекарственные средства применяют при раке молочной железы (в постменопаузе) и при раке некоторых других локализаций. Противоопухолевое действие тамоксифена реализуется уже в течение первых 2 мес терапии. Для достижения оптимального эффекта необходимо **непрерывно принимать препарат в течение 5 лет**. Защитный эффект тамоксифена сохраняется в течение 5 лет после прекращения 5-летнего курса лечения. Кроме того, тамоксифен замедляет уменьшение плотности костной ткани и снижает смертность от ССЗ. Рекомендуемая профилактическая доза тамоксифена — **20 мг/сут** внутрь.

# СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ

- **Ралоксифен** — антиэстроген, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, участвует в регуляции экспрессии генов. Препарат применяют при остеопорозе у женщин в постменопаузе и для его профилактики после гистерэктомии. Ралоксифен высокоэффективен для первичной профилактики рака молочной железы в постменопаузе (снижение риска развития рака на 76%). **Этот препарат эффективен только при эстрогензависимых опухолях.** Ралоксифен не стимулирует пролиферацию эндометрия и тем самым **не увеличивает риск развития рака эндометрия или миометрия.** Однако в связи с тем, что препарат используют не так долго и не проводилось сравнения тамоксифена и ралоксифена, **нет оснований, чтобы отдавать последнему предпочтение в профилактике рака молочной железы.**

*Другие схемы (применение ретиноидов, системной энзимотерапии, использование адаптогенов и препаратов, содержащих фитоэстрогены): эффективность не доказана.*

# Группы профилактики

- К факторам повышенного риска развития опухоли относят: обнаружение атипичной гиперплазии эпителия по данным биопсии молочной железы, рак молочной железы у родственников (носительство генов BRCA1, BRCA2 или BRCA3), наличие эпителиальных рецепторов к эстрогенам, рак молочной железы в анамнезе.
- Преимущества использования лекарственной профилактики преобладают над её недостатками [препарат предупреждает развитие заболевания у 8 пациенток из 1000, в то время как тромбоэмболия вследствие его приёма развивается только у 3 (1 инсульт и 2 ТЭЛА на 1000 женщин)] в 2 группах пациенток.
- Женщины в возрасте 40-50 лет, предрасположенные к раку молочной железы, но не склонные к тромбоэмболии.
- Женщины в возрасте 50—60 лет, предрасположенные к раку молочной железы, не склонные к тромбоэмболии и перенёсшие гистерэктомию.

# Дополнительные сведения

- Профилактический приём тамоксифена приводит к достоверному снижению вероятности развития рака молочной железы у женщин группы риска.
- Соотношение положительного и отрицательного действия антиэстрогенов может быть выгодным для пациенток группы риска, но зависит от предрасположенности пациентки к онкологическим заболеваниям и тромбозам, а также её индивидуальных предпочтений. Женщинам, не относящимся к группе риска, не рекомендовано назначать тамоксифен или ралоксифен для первичной профилактики рака молочной железы.
- До начала лечения тамоксифеном пациентки должны пройти тщательное гинекологическое (исключение беременности) и терапевтическое обследование.

# Дополнительные сведения

- Следует рекомендовать длительный приём тамоксифена, так как 5-летний курс имеет значительное преимущество по сравнению с 1-летним или 2-летним курсом как при лечении, так и при профилактике.
- Женщины, принимающие тамоксифен для профилактики рака молочной железы, должны быть информированы о возможных побочных эффектах и методах их предупреждения.

# Дополнительные сведения

- Женщины в репродуктивном возрасте, получающие тамоксифен, должны избегать беременности, так как возможно развитие аномалий развития плода.
- Вероятность наступления беременности при приёме тамоксифена увеличивается. Необходимо использовать эффективные контрацептивные средства (оральные контрацептивы имеют низкую надёжность).
- Контрацепция должна продолжаться после окончания лечения тамоксифеном ещё 6 мес. Тамоксифен нельзя принимать во время кормления ребёнка грудью. При приёме тамоксифена необходимо контролировать содержание тромбоцитов, лейкоцитов и кальция крови; при длительном применении препарата рекомендовано проходить наблюдение у окулиста. Тамоксифен не рекомендуют сочетать с препаратами, содержащими гормоны, особенно эстрогенами.

# Дополнительные сведения

- При назначении тамоксифена одновременно с препаратами, оказывающими влияние на свертывающую систему крови, необходима коррекция дозы тамоксифена.
- Следует информировать всех пациенток о положительных и отрицательных сторонах лекарственной профилактики рака молочной железы, о побочных эффектах лекарственных средств. Приём тамоксифена иногда сопровождается развитием побочных эффектов (приливов, ознобов, сухости влагалища, увеличения числа маточных кровотечений), которые особенно часты у женщин в пременопаузе.
- Частота развития осложнений низка, и большинство побочных эффектов не опасны для жизни. Прибавка массы тела и депрессия, ранее считавшиеся побочным эффектом тамоксифена, развиваются не чаще, чем при приёме плацебо. Возникновение побочных реакций обычно не требует изменения схемы терапии или прекращения приёма лекарственных средств.

# Дополнительные сведения

- Следует напоминать, что у молодых женщин приливы возникают гораздо чаще, чем у женщин в возрасте старше 50 и, особенно, старше 60 лет, и не столь значительно ухудшают качество жизни. Эффективных способов уменьшить выраженность, продолжительность и частоту приливов нет.
- Длительный приём тамоксифена приводит к учащению развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (в 1,7 раза), ТЭЛА (в 3 раза).
- У женщин моложе 50 лет редко развиваются тромбозы и эмболии. Относительный риск венозной тромбоэмболии в результате приёма тамоксифена такой же, как при использовании оральных контрацептивов или гормональной заместительной терапии.
- При приёме тамоксифена у женщин в менопаузе повышается риск развития рака эндометрия в 2,5 раза. Приём тамоксифена женщинами моложе 50 лет не приводит к увеличению частоты рака матки. Среди женщин старше 55 лет выгода от назначения лекарственной профилактики превышает ущерб только в том случае, когда отсутствует вероятность развития рака матки.



# Дополнительные сведения

- У женщин в возрасте 50 лет и старше после длительного (55 мес) приёма тамоксифена отмечено увеличение частоты инсультов: 1,3 случая на 1000 женщин в группе принимавших плацебо против 2,2 случаев на 1000 женщин, получавших тамоксифен (повышение риска в 1,7 раза).
- У женщин, принимающих тамоксифен, несколько выше частота возникновения катаракты. Различия статистически достоверны только в старшей возрастной группе.
- Необходимо рекомендовать женщинам при возникновении любых симптомов (например, межменструальных кровяных выделений) сразу же сообщить об этом врачу и пройти полное гинекологическое обследование.
- По результатам исследования BCPT (Breast Cancer Prevention Trial), в которое было включено 13 388 женщин с высоким риском заболевания, никогда не болевших раком молочной железы, тамоксифен уменьшал риск развития инвазивного рака молочной железы в среднем на 49% и неинвазивного рака *in situ* на 50%.

# Дополнительные сведения

- Положительный профилактический эффект тамоксифена отмечают во всех возрастных группах, причём он несколько увеличивается с возрастом женщин. По данным исследования BCRT, приём тамоксифена снижает риск развития рака молочной железы у женщин в возрасте 49 лет и моложе на 44%, в возрасте 50—59 лет — на 51% и среди женщин старше 60 лет — на 55%.
- Эффективность профилактики тамоксифеном ниже среди женщин моложе 40 лет, так как они реже страдают раком молочной железы. Для пациенток старше 59 лет соотношение положительных и отрицательных последствий химиопрофилактики тоже невыгодно: в этой возрастной группе женщин чаще отмечают не только онкологические заболевания, но и тромбозы.
- Тамоксифен на 69% уменьшает риск развития опухолей с рецепторами к эстрогенам, но не влияет на заболеваемость опухолями без рецепторов к эстрогенам.

# Дополнительные сведения

- У женщин с раком молочной железы тамоксифен предупреждает развитие рака молочной железы с противоположной стороны: при его приёме после оперативного вмешательства в течение 5 лет риск уменьшается на 47%.
- Эффективность профилактического воздействия препарата увеличивается с каждым годом применения лекарственных средств: частота развития рака молочной железы через год снижается на 33%, через 5 лет — на 69%.
- Тамоксифен эффективен при диагностированной карциноме *in situ*: риск развития инвазивного рака снижается на 56%, а при атипичической дисплазии ткани молочной железы — на 86% по сравнению с группой плацебо. Приём тамоксифена сопровождается другими положительными эффектами: на 20% снижается частота переломов костей, обусловленных остеопорозом. Этот эффект более выражен у женщин в возрасте 50 лет и старше.
- Тамоксифен не оказывает влияния на психическое здоровье.

Спасибо!