

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Диагностика рака молочной железы

Методические рекомендации для студентов высших медицинских учебных
заведений

Санкт-Петербург
2012

Воскресенский Д.А., Бит-Сава Е.М., Тимофеева Е.С., Левдик Н.В., Силков В.Б., Белогурова М.Б. **Диагностика рака молочной железы.** Методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2012.-30 с.

Составители:

Воскресенский Д.А. - к.м.н., ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

Бит-Сава Е.М. -к.м.н., ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

Тимофеева Е.С. к.м.н., онколог медицинского центра «Личный доктор»

Левдик Н.В. к.м.н., хирург, главный врач медицинского центра «Личный доктор»

Силков В.Б. -доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

Белогурова М.Б.-д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

В методических рекомендациях описан комплексный подход к ранней диагностике рака молочной железы, которая основана на сочетании клинических данных, рентгенологическом, ультразвуковом методах исследования. Приведены показатели заболеваемости.

Рассмотрены особенности клинических признаков, в том числе ранних симптомов, рака молочной железы, которые должны знать врачи первичного звена лечебной сети. Дана последовательность специальных методов диагностики.

Методические рекомендации предназначены для студентов медицинских высших учебных заведений

Рецензенты:

Методические рекомендации рассмотрены и рекомендованы Ученым Советом
ГБОУ ВПО

СОДЕРЖАНИЕ

Заболеваемость.....	4
Анатомия молочной железы.....	5
Классификация рака молочной железы.....	8
Клиника рака молочной железы.....	17
Диагностика рака молочной железы.....	19
Наследственные формы рака молочной железы.....	25
Рак молочной железы у мужчин.....	28
Список литературы.....	30

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) наиболее распространенное онкологическое заболевание у женщин и, не смотря на успехи, достигнутые в его лечении, остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Заболеваемость РМЖ у женщин за последнее десятилетие продолжает неуклонно расти во всех странах мира независимо от уровня их экономического развития, достигнув весьма высокого уровня в минувшие годы. В Российской Федерации РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин. Ежегодно в России регистрируется около 50 тысяч новых случаев РМЖ; под диспансерным наблюдением находятся более 408 тыс. женщин. Заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом. РМЖ в 40 лет диагностируется у одной из 250 женщин, в 60 лет у одной из 35 женщин. Возраст, случаи злокачественных новообразований у кровных родственников, изменение уровня женских половых гормонов значительно повышают риск возникновения РМЖ; диета, употребление алкоголя и другие экзогенные факторы играют значительно меньшую роль. Мутация генов BRCA1 и BRCA2 существенно увеличивает риск возникновения злокачественной опухоли молочной железы [8,13].

К сожалению, число ошибок в своевременной диагностике рака на поликлиническом этапе достаточно велико. Этот негативный факт требует задуматься не только онкологов, к которым поздно попадают больные, но врачей работающих в амбулаторной сети ЛПУ, от их знаний, понимания проблемы зависит очень многое.

АНАТОМИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Молочная железа(*mamma*) – парный орган, у женщин имеющий различную форму и величину, в зависимости от возраста и индивидуальных анатомических особенностей. Она расположена на передней стенке грудной клетки на уровне от III до VI ребра. Медиально молочная железа своим основанием достигает грудины. Латерально на уровне передней подмышечной линии она спускается с большой грудной мышцы на боковую поверхность грудной стенки, ложась на переднюю зубчатую мышцу. В центральной части железы располагается пигментированный околососковый кружок молочной железы (*areolamammae*), в центре которого выступает сосок молочной железы (*papillamammae*). Железистая часть органа образует тело молочной железы (*corpusmammae*). Оно состоит из 15-20 долей (*lobimammae*), расположенных радиально вокруг соска. Каждая из долей имеет выводной млечный проток (*ductuslactiferus*). Каждые 2-3 протока, сливаясь вместе, открываются на вершине соска млечным отверстием. Всего бывает от 8 до 15 таких млечных отверстий в соске. В коже грудных сосков и околососковых кружков заключены сальные железы, потовые железы и железы околососкового кружка (Рисунок 1).

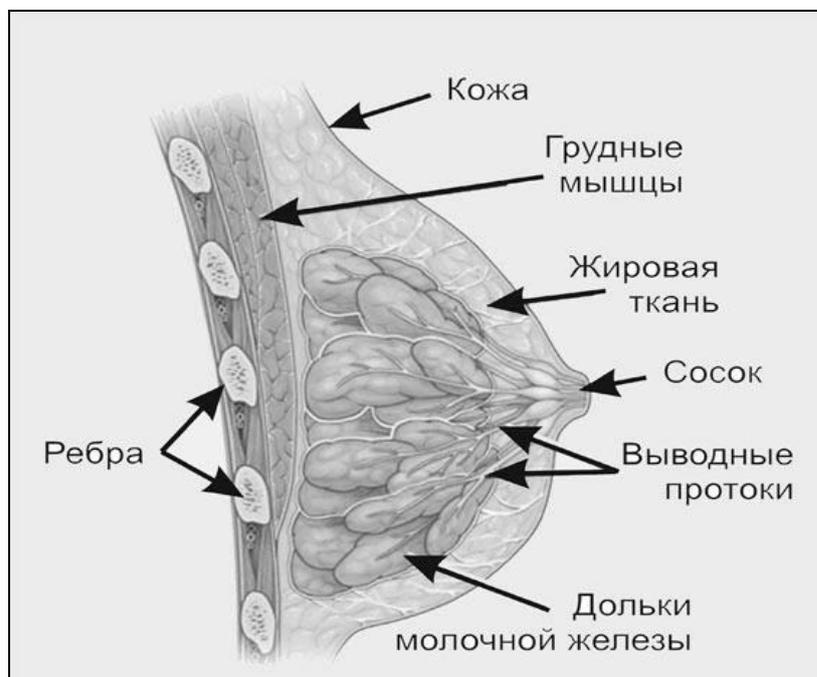


Рисунок 1. Схематическое строение молочной железы.

Мужская молочная (грудная) железа – состоит из соединительной ткани со следами железистых элементов. Представляет клинический интерес в связи с возможностью развития гинекомастии и рака молочной железы (РМЖ у мужчин является относительно редким заболеванием, составляет менее 1% от числа этих опухолей у женщин)[16].

Артериальное кровоснабжение молочной железы происходит из внутренней грудной артерии (a. thoracica interna) и грудной латеральной артерии (a. thoracica lateralis). Венозный отток из молочной железы осуществляется по одноименным венам.

Лимфатическая система молочной железы представлена сетью лимфатических сосудов расположенных в три этажа.

Группы лимфатических узлов:

- Подмышечные лимфатические узлы – основная группа лимфатических узлов, принимающая лимфу от молочной железы. Подмышечные лимфатические узлы подразделяются на пять подгрупп:

1. латеральные (наружные) – преимущественно принимают лимфу от свободной верхней конечности;

2. средние (центральные) – к этим узлам оттекает лимфа от наружных квадрантов молочной железы, передних и боковых отделов грудной стенки и верхнего отдела передней брюшной стенки;
 3. задние (подлопаточные) – получают лимфу от заднего отдела грудной клетки, подлопаточной области и от молочной железы;
 4. медиальные (грудные, парамаммарные) – являются узлами первого этапа для наружных квадрантов молочной железы;
 5. верхушечные (апикальные) – принимают лимфу от остальных групп подмышечных лимфатических узлов, а также от верхних квадрантов молочной железы, поступающую по лимфатическим сосудам, прободающим большую грудную мышцу, таким образом, служат узлами первого этапа для верхних отделов молочной железы.
- Парастернальные лимфатические узлы – в них поступает лимфа от нижневнутреннего квадранта и центральных отделов молочной железы.
 - От основания молочной железы лимфатические сосуды идут к лимфатическим узлам ретромаммарного пространства, далее пронизывают большую грудную мышцу и вливаются в межпекторальные узлы, откуда лимфа оттекает в центральные подмышечные лимфоузлы
 - Под малой грудной мышцей расположены субпекторальные лимфатические узлы, получающие лимфу от верхних квадрантов молочной железы.
 - Подключичные лимфатические узлы.
 - Надключичные лимфатические узлы.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

TNM классификация 6 издание (IUAC 2002)[2]

Область описывается по следующим критериям:

- Правила классификации с методами оценки T, N и M категорий. Дополнительные методы применяются, когда они могут повысить точность стадирования до лечения;
- Анатомические части;
- Определение регионарных лимфатических узлов;
- TNM Клиническая классификация;
- pTNM Патологоанатомическая классификация;
- G Гистопатологическая дифференцировка;
- R Классификация; •
- Группировка по стадиям.

Правила классификации

Классификация применима только для рака. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Анатомическая часть, где развивается опухоль, фиксируется, но не учитывается при классификации. В случае одновременного развития нескольких опухолей в одной железе T категория определяется по

наибольшей. Одновременно возникшие билатеральные опухоли классифицируются отдельно.

При оценке T, N и M используются следующие методы:

T категории- физикальный осмотр и методы визуализации, включая маммографию;

N категории - физикальный осмотр и методы визуализации;

M категории - физикальный осмотр и методы визуализации.

Анатомические части

Сосок (C50.0)

Центральная часть (C50.1)

Верхневнутренний квадрант (C50.2)

Нижневнутренний квадрант (C50.3)

Верхненааружный квадрант (C50.4)

Нижненааружный квадрант (C50.5)

Аксиллярный отросток (C50.6)

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются:

1.Подмышечные (на стороне поражения): интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера) и лимфатические узлы, располагающиеся вдоль аксиллярной вены и ее притоков, подразделяются на следующие уровни:

Уровень I (нижние подмышечные): лимфатические узлы, расположенные латерально по отношению к боковой границе малой грудной мышцы.

Уровень II (средние подмышечные): лимфатические узлы, расположенные между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы и интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера).

Уровень III(апикальные подмышечные): лимфатические узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, исключая подключичные.

Примечание. Интрамаммарные лимфатические узлы кодируются как аксиллярные (подмышечные).

2.Подключичные на стороне поражения

3. Парастернальные лимфатические узлы молочной железы (на стороне поражения) располагаются в эндоторакальной фасции и межреберных пространствах вдоль края грудины.

4. Надключичные на стороне поражения

Любые другие лимфатические узлы, пораженные метастазами, включая шейные или контралатеральные парастернальные лимфатические узлы молочной железы, обозначаются как отдаленные метастазы M1.

TNMКлиническая классификация

T — Первичная опухоль

TX Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

TO Первичная опухоль не определяется

Tis Преинвазивная карцинома (Carcinoma in situ)

Tis (DCIS) Интрадуктальная карцинома in situ

Tis (LCIS) Лобулярная карцинома in situ

Tis (Paget) Болезнь Педжета соска без наличия опухолевого узла

T1 Опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T1mic (микроинвазия) До 0,1 см в наибольшем измерении

Примечание. Болезнь Педжета, при которой пальпируется опухолевый узел, классифицируется по его размерам. Микроинвазия — распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилегающие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификация проводится по наибольшему измерению. Нельзя использовать сумму фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено, так же как это делается при множественных инвазивных карциномах.

T1a До 0,5 см в наибольшем измерении

T1b До 1 см в наибольшем измерении

T1c До 2 см в наибольшем измерении

T2 Опухоль до 5 см в наибольшем измерении

T3 Опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T4 Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу так, как описано в T4a—T4d

Примечание. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но не включает грудные мышцы.

T4a Распространение на грудную стенку

T4b Отек (включая «лимонную корочку»); или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже железы

T4c Признаки, перечисленные в 4a и 4b

T4d Воспалительные формы рака

Примечание. Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна или нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляется категория pTx, а при клинической T4d. При оценке категории pT определяется инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T4b и T4d, могут оцениваться как T1, T2 и T3, не влияя на классификацию.

N - Регионарные лимфатические узлы

NX Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 Метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических(ом) узлах(е) на стороне поражения

N2 Метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированных друг с другом или клинически* определяемые метастазы в парастеральных лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах

N2a Метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированных друг к другу или к другим структурам

N2b Метастазы, определяемые только клинически, в парастеральных лимфатических узлах молочной железы, при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

N3 Метастазы в подключичных лимфатических узлах с/или без метастазов в подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемые метастазы в парастеральных лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах: или метастазы в подклю-

чичных лимфатических узлах на стороне поражения с/или без метастазов в подмышечных или внутренних лимфатических узлах молочной железы.

N3a Метастазы в подключичных лимфатических узлах

N3b Метастазы в парастернальных лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах

N3c Метастазы в надключичных лимфатических узлах

Примечание:*Клинически определяемое означает выявление метастазов в лимфатических узлах при физикальном осмотре или методах визуализации (исключая лимфосцинтиграфию).

М — Отдаленные метастазы

MX Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 Нет признаков отдаленных метастазов

M1 Имеются отдаленные метастазы

Категории M1 или pM1 могут быть дополнены в зависимости от локализации отдаленных метастазов(Таблица 1):

Таблица 1

Категории M в зависимости от локализации отдаленных метастазов

Легкое	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER
Головной мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LYM	Кожа	SKI
Другие	OTH		

pTNMПатологоанатомическая классификация

pT — Первичная опухоль

Патологоанатомическая классификация требует исследования первичной опухоли, по краю произведенной резекции не должно быть опухолевой ткани. Если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT.

pT категории соответствуют T категориям.

Примечание. При классификации pT обязательно измеряется инвазивный компонент. При наличии большого (4 см) in situ компонента и маленького инвазивного (0,5 см) опухоль оценивается как pT1a.

pN — Регионарные лимфатические узлы

Для определения патологоанатомической классификации необходимо иссечение и исследование хотя бы нижних подмышечных лимфатических узлов (уровеньI). В подобном эксцизионном материале должно содержаться не менее 6 лимфатических узлов. Если лимфатические узлы негативны, а исследовано менее 6, классифицируется как pN0.

Для уточнения патоморфологической классификации используется исследование одного или нескольких сторожевых лимфатических узлов. Если классификация основывается только на данных биопсии сторожевых лимфатических узлов без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то она кодируется (sn), например, pN1(sn).

- pNx Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов (узлы не удалены для исследования)
- pN0 Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов*.

Примечание. * При наличии в регионарных лимфатических узлах только изолированных опухолевых клеток (ИОК) данный случай классифицируется как pN0. ИОК единичные или в виде небольших скоплений не более 0,2 мм в наибольшем измерении обычно диагностируются иммуногистохимическими или молекулярными методами, но могут выявляться и при окраске гематоксилином/эозином. ИОК обычно не проявляют метастатическую активность (пролиферация или стромальная реакция).

- pN1mi Микрочастазаы (> 0,2 мм, но менее < 2 мм в наибольшем измерении)
- pN1 Метастазаы в 1 —3 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения и/или в парастеральных лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения с микроскопическими метастазами, определяемые при иссечении сторожевого лимфатического узла, но не клинически*
- pN1a Метастазаы в 1—3 подмышечных лимфатических узлах, включая не менее одного размерами более 2 мм в наибольшем измерении

- pN1b Микроскопические метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы, выявленные при диссекции сторожевого лимфатического узла, но не клинически*
- pN1c Метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и во внутренних лимфатических узлах молочной железы с микроскопическими метастазами, выявленными при диссекции сторожевого лимфатического узла, но не клинически
- pN2 Метастазы в 4—9 подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения или в клинически определяемых парастернальных лимфатических узлах молочной железы при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах**
- pN2a Метастазы в 4—9 подмышечных лимфатических узлах, один из которых >2 мм

Примечание. *Не определяются при клиническом обследовании или визуализации (исключая лимфосцинтиграфию). **Определены при клиническом обследовании или методами визуализации (исключая лимфосцинтиграфию).

- pN2b Метастазы в клинически определяемых внутренних лимфатических узлах молочной железы при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах
- pN3 Метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения; или подключичных лимфатических узлах на стороне поражения; или в клинически определяемых парастернальных лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения; при наличии одного и более пораженных метастазами подмышечных лимфатических узлов; или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с клинически негативными, но микроскопически доказанными метастазами в парастернальных лимфатических узлах молочной железы; или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения

pN3a Метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах (один из которых >2 мм) или метастазы в подключичных лимфатических узлах

pN3b Метастазы в клинически определяемых парастеральных лимфатических узлах молочной железы при наличии метастазов в подключичных лимфатических узлах; или метастазы в более чем в 3 подмышечных лимфатических узлах и в парастеральных лимфатических узлах молочной железы с микроскопически подтвержденными метастазами при лимфодиссекции сторожевого лимфатического узла, клинически не определяемого

pN3c Метастазы в надключичных лимфатических узлах

pM — Отдаленные метастазы

pM категория соответствует M категориям

G Гистопатологическая дифференцировка

Для оценки гистопатологической дифференцировки инвазивного рака молочной железы:

- GX Степень дифференцировки не может быть оценена
- G1 Низкая степень гистологической злокачественности
- G2 Средняя степень гистологической злокачественности
- G3 Высокая степень гистологической злокачественности

R Классификация

Наличие или отсутствие резидуальных опухолей после лечения обозначается символом R:

- RX Недостаточно данных для определения резидуальной опухоли
- R0 Резидуальная опухоль отсутствует
- R1 Резидуальная опухоль определяется микроскопически
- R2 Резидуальная опухоль определяется макроскопически

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
--------	---	---	---

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1*	N0	M0
Стадия IIА	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIВ	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIС	ЛюбаяТ	N3	M0
Стадия IV	ЛюбаяТ	Любая N	M1

Примечание.*T1 включает T1mic

КЛИНИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клиника РМЖ зависит от локализации ее в молочной железе, стадии заболевания. По типу роста опухоли выделяют 2 формы РМЖ: узловую и диффузную. РМЖ относится к новообразованиям визуальной локализации. Наиболее частыми признаками являются: изменение контура молочной железы, появление опухоли в тканях молочной железы, наличие симптомов «площадки», «умбиликации», которые свидетельствуют о прорастании Купперовских связок молочной железы, смещение соска молочной железы. В более тяжелых случаях опухоль может прорасти кожу молочной железы, мышцы грудной стенки. Необходимо обращать внимание на статус регионарных лимфатических узлов - подмышечных, надключичных и подключичных[14].

Ведущий признак узловой формы РМЖ наличие плотного бугристого узла, хорошо отличаемого от окружающих тканей или не имеющих четких границ, плотность которого уменьшается от центра к периферии. Нередко узел связан с подкожной клетчаткой или кожей, реже с подлежащей фасцией или грудной стенкой.

Диффузные формы рака характеризуются в первую очередь изменениями кожи молочной железы в виде утолщения, отека, гиперемии. На этом фоне опухолевый узел пальпаторно может не определяться.

Симптомом опухоли молочной железы является наличие эрозии или язвы в области соска.

В редких случаях опухоль может проявляться наличием измененных подмышечных лимфоузлов, без определяемого узлового новообразования в молочной железе.

Важное прогностическое значение имеет локализация опухоли в молочной железе, что влияет на частоту и характер регионарного метастазирования. При локализации опухоли в ареолярной зоне и в области наружных квадрантов наиболее часто метастазирование происходит в аксиллярные лимфоузлы. Опухоли, расположенные в медиальных отделах молочной железы, могут метастазировать в парастернальные лимфатические узлы. При поражении верхних и задних отделов молочной железы первым этапом метастазирования могут быть подключичные лимфоузлы. Отмечена тесная связь надключичных лимфоузлов с подключичными и подмышечными лимфоузлами [12].

ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагностика заболеваний молочной железы, в том числе и опухолевых, основывается на осмотре молочных желез, их пальпации, маммографии, ультразвуковом исследовании (эхографии), дуктографии, пункции узловых образований с последующим цитологическим, гистологическим и при необходимости иммуногистохимическим исследованиями. Такие методы как рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез могут быть использованы с целью комплексной диагностики заболеваний молочных желез, но учитывая трудоемкость этих обследований, их высокую стоимость, они ограничены в применении для первичной диагностики патологических состояний молочных желез.

Осмотр и пальпация молочных желез. Для осмотра молочных желез женщине необходимо раздеться до пояса и встать лицом к источнику света. Врач находится в положении сидя напротив больной. В данном положении молочные железы пациентки расположены на уровне глаз врача. Сначала производится визуальный осмотр. Молочная железа мысленно разделяется на четыре

квадранта: верхний и нижний наружные, верхний и нижний внутренние квадранты. Врач оценивает внешний вид молочных желез, обращая внимание на все проявления асимметричности желез, их контуров, окраски кожи, положении сосков, деформации, венозной сети. Затем пациентка должна поднять руки, и молочные железы еще раз осматриваются в этом положении. После осмотра выполняется пальпация молочных желез в положении больной стоя, руки пациентки находятся за головой, а затем осмотр проводится в положении пациентки лежа на спине. Пальпация производится тщательно, исследованию подлежит вся ткань молочной железы. Пальпация проводится путем придавливания ткани молочной железы к грудной стенке. Ошибкой является сдавливание ткани между пальцами врача. Пальпации подлежат также области: вверх до ключицы, латерально до подмышечной области. Подмышечная область также требует тщательной пальпации. Правая подмышечная область обследуется левой рукой врача, а левая подмышечная область, пальпируется правой рукой врача, при этом врач свободной рукой должен взять руку пациентки с исследуемой стороны.[14]

Маммография – это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ, выполняемая в двух проекциях. Маммографию проводят в первую фазу менструального цикла (на 5 - 12-й день менструального цикла). Женщинам, находящимся в менопаузе, маммографическое обследование производят в любое время. Достоинствами метода являются: высокая информативность (чувствительность до 95%, специфичность до 97%, маммография позволяет распознавать опухоли размером от 2 до 5 мм), возможность визуализации непальпируемых образований. Недостатки метода: дозовая нагрузка, низкая информативность метода у молодых женщин при плотном фоне молочной железы, в том числе при рентгенонегативном РМЖ, до 6%, нежелательность использования у пациенток моложе 35 лет, а также в период беременности и лактации [7, 10, 19].

Дуктография - метод рентгеновского исследования с введением контрастного вещества в протоки молочной железы. Показанием к данному

исследованию является наличие у пациентки кровянистых, реже - серозных выделения из соска, когда причину их возникновения с помощью клинических методов и обычной маммографии выявить не удастся. До проведения дуктографии обязательно цитологическое исследование выделений протоков молочной железы. Наличие атипических клеток и воспалительных изменений являются противопоказаниями к проведению исследования [7, 19].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез — наиболее информативно у женщин до 35-летнего возраста. Рекомендуется выполнять УЗИ в первую фазу менструального цикла (на 5 - 12-й день). Женщинам, находящимся в менопаузе, исследование производят в любое время. Используется линейный датчик от 7,5 до 10 МГц. Достоинства метода: безопасность в плане дозовой нагрузки, что позволяет использовать УЗИ многократно без ограничений; высокая разрешающая способность, что очень важно при плотном фоне молочных желез у молодых женщин; возможность визуализации рентгенонегативных новообразований, расположенных вблизи грудной стенки; дифференциальная диагностика солидных и полостных новообразований; визуализация регионарных лимфатических узлов; возможность выполнения прицельных пункционных биопсий пальпируемых и непальпируемых новообразований в молочной железе под объективным визуальным контролем; многократное динамическое исследование в процессе лечения. К недостаткам ультразвукового исследования молочных желез можно отнести: отсутствие визуализации органа в целом; малая информативность при жировой инволюции тканей молочной железы (ультразвуковая контрастность между жировой и опухолевой тканью слабая); субъективность интерпретации полученного изображения. В настоящее время широко используется доплеросонография. Это исследование позволяет получать цветное изображение кровотока, что облегчает дифференциальную диагностику различных патологических изменений молочных желез [7, 19].

Соноэластография- новый метод визуализации мягких тканей на основе различий характеристик их упругости. Именно этот принцип положен в основу

нового ультразвукового метода эластографии, при котором спомощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можноопределять степень деформации ткани органа. При этом мягкие части ткани будутдеформироваться в большей степени, а твердые в меньшей. Качественные иколичественные изменения нормальной или обычной структуры ткани органа подвлиянием ультразвукового сигнала при эластографии отражаются в виде цветовой шкалыи могут быть подсчитаны при помощи количественных показателей. При выполнениистандартного ультразвукового исследования на другой части монитора в режиме«реального времени» получают эластограммы, которые оцениваются покомпьютеризованной цветовой шкале, где степень жесткости соответсвуетопределенному цвету (мягкие ткани - красный и зеленый цвета, твердые - синий), а также по стандартной бальной шкале жесткости, которые разработаны применительно кисследуемому органу. Вне зависимости от локализации новообразованиязлокачественный процесс характеризуется высокой степенью жесткости ткани и находитсвое отражение на цветовой шкале прибора в виде участка интенсивного синего цвета.Тогда как, нормальные ткани или доброкачественные новообразования представлены в видеучастков зеленого или красного цвета Данные эластографии служат важнымдополнительным критерием оценки характера изменений в тканях различных органов ипомогают в дифференциальной диагностике новообразований молочных желез[9].

МРТ молочных желез – преимущества данного метода заключается в высокой разрешающей способности и контрастности отображения мягкотканых элементов, неинвазивности, возможности получения изображения в любой произвольной плоскости без механических перемещений. Чувствительность МРТ с динамическим контрастированием в диагностике РМЖ составляет - 95,5 %, специфичность -73,5%. Недостатком МРТ молочных желез является высокая стоимость исследования [19].

При обнаружении узлового новообразования или подозрительного участка в молочной железе необходимо выполнение биопсии этого очага с целью его морфологической верификации.

Морфологические методы диагностики РМЖ. Для морфологической верификации диагноза используются следующие методы:

1. **Аспирационная (тонкоигольная, пункционная) биопсия** молочной железы или регионарного лимфатического узла. Метод прост в использовании, но дает только цитологическую верификацию диагноза, не всегда достаточную для составления оптимального плана лечения;
2. **Трепанобиопсия молочной железы.** Амбулаторная методика, требующая специального оснащения. Результатом исследования является развернутый морфологический ответ с определением типа опухоли, степени дифференцировки. С целью получения дополнительной информации касательно уровня гормональных рецепторов (эстрогенов и прогестерона) и статуса рецепторов HER-2/neu опухолевой ткани гистологическое исследование дополняется иммуногистохимическим анализом[14].
3. **Эксцизионная биопсия:** удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Проводится в условиях операционной под наркозом. Представляет собой операцию в объеме секторальной резекции молочной железы. Результатом исследования также является развернутый морфологический ответ с определением типа опухоли, степени дифференцировки. С целью получения дополнительной информации касательно уровня гормональных рецепторов (эстрогенов и прогестерона) и статуса рецепторов HER-2/neu опухолевой ткани гистологическое исследование дополняется иммуногистохимическим анализом[14].
4. **Стереотаксическая биопсия молочной железы.** Маммотест – рентгеновская установка для диагностики заболеваний молочной железы методом прицельной стереотаксической биопсии, с горизонтальной укладкой пациента и цифровой обработкой изображения. Маммотест

представляет собой комбинацию из стола Mammotest и электронной стереотаксической системы Mammovision. Установка обеспечивает: такую же точность диагностики, как хирургическая биопсия, но при значительно меньших затратах; отсутствие необходимости применения общей анестезии; безопасность, эффективность и быстроту работы; максимальный доступ к молочной железе; максимально безопасные и комфортные условия для пациента.

Для оценки степени распространения опухолевого процесса используют следующие методы обследования пациенток:

1. Рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки;
2. УЗИ и компьютерная томография органов брюшной полости;
3. Консультация гинеколога, УЗИ или МРТ органов малого таза;
4. Остеосцинтиграфия;
5. МРТ головного мозга (в случае появления симптомом поражения центральной нервной системы: головные боли, изменение поведения, изменение походки, гемипарез и др.);
5. Лимфосцинтиграфия.
6. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Скрининг рака молочной железы

Скрининг — предусматривает применение методики выявления скрытой патологии у большой группы практически здоровых лиц и должен отвечать ряду требований: высокая чувствительность, высокая специфичность, низкая стоимость, минимально наносимый вред здоровью обследуемой, простота выполнения. Современная система раннего выявления рака молочной железы основана на проведении скрининговой маммографии, по крайней мере, женщинам 50 лет и старше, а при наличии факторов риска и в более молодом возрасте[14].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время считается, что примерно до 5% случаев рака молочной железы имеют наследственную природу. За последнее десятилетие технологии молекулярной генетики позволили идентифицировать некоторые гены, которые ответственны за возникновение, течение и прогноз наследственных форм РМЖ. К генам с высокой пенетрантностью относятся BRCA 1 и 2 (BreastCancerAssociated). Мутации в этих генах повышают индивидуальный риск развития РМЖ на протяжении жизни пациента более чем в 100 раз. Наличие мутации в низкопенетрантных генах, таких как PTEN, P53, ATM увеличивают индивидуальный риск развития РМЖ менее чем в 2 раза. Существуют также гены средней пенетрантности, например CHEK2 и NBS1, мутации в которых повышают индивидуальный риск развития РМЖ от 2 до 10 раз.

Для пациенток, страдающих раком молочной железы, показанием к проведению медико-генетического консультирования и ДНК-тестирования является наличие хотя бы одного косвенного признака

наследственного рака молочной железы или их комбинаций. К таким признакам наследственных форм рака молочной железы относятся:

а) Отягощенный семейный анамнез (по материнской и отцовской линиям)

- случаи рака молочной железы и рака яичников (РЯ) у ближайших родственников пациентки (в первую очередь у матери и родных сестер),
- наличие первично-множественных опухолей (РМЖ и РЯ) у родственников,
- случаи билатерального рака молочной железы в семье.

б) «Молодой» возраст пациенток (до 50 лет на момент установления диагноза РМЖ).

в) Наличие первично-множественных опухолей у пациентки (сочетание РМЖ и рака яичников).

г) Билатеральный рак молочной железы (метахронный и синхронный) у больной.

Источником для анализа ДНК являются лейкоциты периферической крови. Лабораторные процедуры предусматривают анализ «горячих» мутаций в генах BRCA1, CHEK2. В случае выявления носительства данных мутаций у пациентки аналогичное обследование показано всем родственницам больной наследственной формой рака молочной железы, так как они могут иметь генетическую предрасположенность к онкологической патологии.

Диагноз «наследственного» РМЖ имеет, безусловно, клиническую значимость, так как позволяет выделить группы повышенного, иногда почти фатального риска опухолей. Для этих групп женщин представляется целесообразным создавать специальные условия, гарантирующие повышенную доступность и высокую надёжность ранней диагностики онкологических заболеваний [3,4,11, 18, 20]. При планировании скрининга следует иметь в виду, что у данной группы пациенток наибольшую чувствительность и специфичность показывает ежегодная магниторезонансная томография (МРТ) в сравнении со стандартной маммографией и сонографией [3,4, 15, 20]. В исключительных случаях у носителей мутаций BRCA1 диагноз

наследственного ракового синдрома обязывает рассматривать не только постоянную систему скрининга и раннего выявления опухоли, но и обоснованность профилактического хирургического вмешательства на молочных железах и яичниках. Учитывая многообразие известных на сегодняшний день aberrаций, приводящих к повышению риска развития опухолей, можно предположить, что синдром генетической предрасположенности к раку, может быть обусловлен наследованием мутаций не только высокопенетрантных генов, таких как BRCA1, BRCA2, но и герминальных мутаций в изученных и неизвестных на сегодняшний день генах со средней и низкой пенетрантностью, в различных комбинациях и вариантах.[11,14, 16, 17,20]

В практической работе рекомендуется помнить следующее:

1. Больным РМЖ с косвенными клиническими признаками наследственного заболевания целесообразно проводить медико-генетическое консультирование и ДНК-тестирование на горячие мутации BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, CHEK2 1100 delC. При отрицательном результате и наличии трех и более клинических признаков наследственного РМЖ рекомендуется тестирование на дополнительный набор мутаций: BRCA1 185 delAG, BRCA1 C61G, BRCA2 6174delT, NBS1 657del5, CHEK2 IVS2+1G>A. При отрицательном результате и наличии трех и более клинических признаков наследственного РМЖ можно рекомендовать выполнение полного секвенирования гена BRCA1.

2. ДНК-тестирование целесообразно проводить и кровным родственникам больных наследственным РМЖ.

3. Здоровым женщинам - носителям мутаций в генах BRCA1, CHEK2, BRCA2, NBS1 целесообразно рекомендовать комплекс скрининговых мероприятий направленных на раннее выявление опухолей молочных желез, а также опухолей яичников (для носителей мутаций в гене BRCA1), включающих помимо стандартных методов (маммографии и УЗИ), также и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

4. При диспансерном наблюдении за больными наследственными формами. РМЖ рекомендуется учитывать повышенную вероятность развития опухоли в противоположной молочной железе, а у носителей мутаций в гене BRCA1 и высокую частоту первично-множественных заболеваний - сочетание рака молочной железы и рака яичников [14, 16, 17,20].

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Рак молочной железы у мужчин является относительно редким заболеванием, составляя менее 1% от числа этих опухолей у женщин. Заболеваемость РМЖ у мужчин синхронно варьирует с «женским» РМЖ в различных странах, что косвенно свидетельствует об общности причин. Как и у женщин, у мужчин наблюдается семейная предрасположенность к РМЖ. Сложности диагностики усугубляются тем обстоятельством, что РМЖ у мужчин приходится дифференцировать от большой группы заболеваний этого органа, объединенных общим названием «гинекомастия». Считается, что 30-70% случаев РМЖ у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности ее узловой (очаговой) формы. Диагноз РМЖ у мужчин в далеко зашедших стадиях устанавливается без особого труда. В ранних же стадиях возникают не меньшие трудности, чем у женщин. Все же само исследование облегчено относительно слабым развитием жировой клетчатки и малыми размерами молочной железы у мужчин. Сравнительно частое вовлечение в процесс кожи и соска помогает в диагностике. Известная осторожность в заключениях

требуется при отличии рака от гинекомастии. РМЖ у мужчин отличается некоторым своеобразием. Наиболее частым симптомом является обнаружение опухоли без каких-либо иных признаков болезни (у 67,4%). Обычно опухоль располагается под соском или эксцентрично вблизи ареолы, затем захватывает всю ткань железы, сморщивая ее и срастаясь с кожей и соском. Обычно, опухоль не достигает больших размеров, наиболее часто не превышает 2 см и редко достигает 5 см. Консистенция опухоли чаще плотная, фиброзная, иногда хрящеподобная. Нередким симптомом (в 10-15% случаев) являются выделения из соска, преимущественно кровянистые, реже серозные. Изъязвление покрова наблюдается довольно часто в связи с малым развитием клетчатки и довольно скорым срастанием опухоли с кожей. Поражение лимфатических узлов - довольно частое явление (у 50,9% больных), что связано со сравнительно скорым выходом опухоли за пределы молочной железы и поздним обращением больных к врачу. Маммография позволяет дифференцировать рак от диффузных и узловатых форм гинекомастии, а также псевдогинекомастии. Ультрасонография уступает маммографии в точности диагностики РМЖ у мужчин. Дуктография выполняется при наличии выделений из соска, помогая идентифицировать и локализовать небольшой протоковый очаг поражения, не пальпируемый клинически. Аспирационная биопсия и цитологическое исследование помогают отличить карциному от гинекомастии. Однако в сомнительных случаях и при негативных данных биопсии следует выполнить «открытую» эксцизионную биопсию с гистологическим исследованием.

В сложных клинических ситуациях уплотнение или несколько уплотнений, появившихся в зоне железы, подлежат удалению, причем целесообразно иссекать всю ткань железы (по типу тотальной биопсии). Следует помнить, что во всех спорных случаях определить диагноз можно лишь на основании гистологического исследования [16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бит-Сава Е.М. Клинические и генетические аспекты наследственного рака молочной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб. : 2005 – 28 с.
2. Блинов Н.Н. TNM Классификация злокачественных опухолей. Шестое издание. Эскулап -2003 г.-243 с.
3. Воскресенский Д.А. Клинико-морфологические особенности больных раком молочной железы с врожденной мутацией в гене СНЕК2. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб. : 2008 – 24 с.
4. Воскресенский Д.А., Соколенко А.П., Иевлева А.Г. и др. Клинические и генетические аспекты наследственного рака молочной железы. // Материалы четвертой международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». - СПб. - 2007.- С. 58.
5. Зубарев А.В. и соавт. Методические рекомендации по использованию инновационного метода соноэластографии для поиска рака различных локализаций . Методическое руководство. – Москва, 2009. – 32с.
6. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007.-212 с.
7. Камповая-Полевая Е.Б., Чистякова С.С. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы,. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 512 с.

8. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. // Биохимия. - 2000. - Т.65. - С. 5- 33.
9. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионова К.П. Рак молочной железы - М.: Издательство РАМН, 2005. - 480 с.
10. Лемехов В.Г. Рак молочной железы. Учебное пособие для студентов 6 курса. СПб.2000 г.-26 с.
11. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы. // Современная онкология.-Т.6, №2.- 2004.- с.44–47.
12. Магарилл Ю.А. и соавт. Диагностика рака молочной железы. Методические рекомендации. Кемерово, 2004.-15 с.
13. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник Популяционного ракового регистра (№16). – СПб.: ООО «А-ВИР», ООО «ИПК «КОСТА», 2010. – 224 с.
14. Моисеенко В.М. Справочник по онкологии. - СПб.: Издательство "Центр ТОММ". 2008 - 258 с.
15. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы.-МИА.- 2008.-288с.
16. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. - СПб., 2006. - 350 с.
17. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Фраучи И.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: в 2 т. / под Общ. Ред. Акад. РАМН Ю.М. Лопухина. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - Т.1. - 832 с.
18. Чиссов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.
19. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Учебное пособие. 2010.-24 с.
20. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., ...Voskresenskiy D.A., etal. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. // Fam. Cancer. -2007. - Vol. 6. -P. 281-286.