

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выполнил: ординатор Гергердт Ю.И.

Руководитель: д.м.н., профессор кафедры

и клиника хирургических болезней

им. проф. Ю.М.Лубенского

Здзитовецкий Д.Э.

Красноярск 2019г.

СОДЕРЖАНИЕ.

1. Рак молочной железы	
1.1.Этиопатогенез.....	3
1.2.Клиника.....	3-5
1.3.Диагностика.....	5-7
1.4.Лечение	7-9
2. Наследственный рак молочной железы	
2.1.Введение.....	9-10
2.2.Идентификация генов предрасположенности к раку молочной железы.....	10-11
2.3.Эпидемиология мутаций BRCA1, BRCA2, CHEK2 и NBS1 в России.....	11-13
2.4.Клинические аспекты наследственного РМЖ.....	13-14
3. Приложение: наследственный рак молочной железы (РМЖ): основные факты.....	15-16
4. Список литературы.....	17

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Этиопатогенез:

Рак молочной железы занимает первое место среди всех злокачественных заболеваний у женщин. По статистике, заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями молочной железы за последние 15 лет увеличилась более чем в 2 раза. Известно, что заболеваемость женщин, проживающих в крупных городах и индустриальных районах, выше, чем жительниц сельской местности.

Рак молочных желез встречается и у мужчин. Многие мужчины даже не подозревают о возможности развития у них такого заболевания. Именно поэтому они не сразу обращаются к врачам, что ведет к поздней диагностике, несвоевременному началу лечения и плохим терапевтическим результатам.

К факторам риска развития рака молочной железы у женщин относят злокачественные опухоли в семейном анамнезе (особенно наличие рака молочной железы у матери или бабушки), позднее наступление менструаций у девушек, отсутствие родов или поздние первые роды, отказ от кормления ребенка грудью, длительное отсутствие половой жизни, заболевания репродуктивной системы, ведущие к нарушениям гормонального фона. Как выяснилось, имеют также значение такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и атеросклероз и др.

Рак груди возникает как результат активного неконтролируемого деления атипичных раковых клеток. Без лечения опухоль быстро увеличивается в размерах, может прорасти в кожу, мышцы и грудную клетку. По лимфатическим сосудам раковые клетки попадают в ближайшие лимфоузлы. С током крови они разносятся по всему организму, давая рост новым опухолям - метастазам. Чаще всего рак молочной железы метастазирует в

легкие, печень, кости, головной мозг. Поражение этих органов, а также распад

опухоли и приводит к смерти

Рак молочной железы может развиваться на фоне предопухолевых заболеваний, к которым относится мастопатия и фиброаденомы.

Клиника:

Существует несколько форм рака молочной железы, каждая из которых имеет свои характерные симптомы.

Узловая форма

Локальный рост опухоли в виде узла встречаются наиболее часто. При пальпации молочной железы узел определяется как плотное, округлое, бугристое безболезненное образование с нечёткими контурами, нередко с ограниченной подвижностью из-за инфильтрации (прорастания) окружающих

тканей. Для выяснения связи опухоли с кожей последняя берется в небольшую

складку над образованием. Если этот прием удастся так же хорошо, как и на некотором отдалении от места расположения опухоли, можно говорить о том,

что кожа с ней не связана. При начинающейся инфильтрации (прорастании) кожи опухолью сдавление небольшого участка ее приводит к образованию более глубокой складки, иногда с втянутостью кожных пор. Морщинистость кожи над опухолью может появляться уже на ранних стадиях рака. По мере увеличения размера опухолевого узла происходит втяжение кожи. Кожа в виде «лимонной корки» — поздний симптом заболевания.

Степень вовлечения подлежащих тканей в процесс определяют, захватывая опухоль пальцами и смещая ее в продольном и поперечном направлениях. После этого выявляют подвижность опухоли при отведенной до прямого угла руке, а также при плотно приведенной руке. Если при этом подвижность опухоли резко уменьшается, можно считать прорастание

доказанным. Полная неподвижность опухоли свидетельствует о значительной

степени прорастания опухоли в грудную стенку.

Для определения связи опухоли с соском его фиксируют пальцами одной руки, а пальцами другой руки (плашмя) опухоль прижимают к грудной стенке.

При смещении соска опухоль остается неподвижной, следовательно, связи с соском нет; если опухоль смещается вместе со смещаемым соском, имеется прорастание, инфильтрация протоков. Деформация соска, его втяжение выявляются при явном распространении опухоли по млечным протокам.

Увеличение или уплотнение подмышечных лимфатических узлов даже при небольшой подвижной опухоли с чёткими контурами должно вызвать подозрение на рак молочной железы.

Отёчная форма

Отечно-инфильтративная форма рака чаще развивается у молодых женщин в период беременности и лактации. Течение острое. Боль чаще отсутствует. Быстро увеличиваются размеры уплотненного участка (узла) молочной железы. Характерен отек ткани молочной железы и кожи. В регионарных лимфатических узлах (в первую очередь подмышечных) рано появляются метастазы. Отёчную форму характеризует диффузное (распространенное по всей молочной железе) утолщение и гиперемия (покраснение) кожи.

Рожистоподобный рак

Эту форму рака молочной железы сопровождает выраженное покраснение кожи с неровными языкообразными краями, внешне напоминающими вид пламени или географической карты. Опухолевый узел не выявляется при пальпации. Гиперемия может распространяться на грудную стенку. Чаще всего заболевание протекает остро, с высокой (до 40 °С) температурой тела. Течение злокачественное, опухоль быстро метастазирует в лимфатические узлы и отдалённые органы.

Маститоподобная форма

Маститоподобный рак чаще встречается у молодых женщин, беременных и кормящих. Заболевание проявляется подъемом температуры тела, увеличением и плотностью отдельного участка или всей молочной железы, отеком, покраснением кожи. Болезнь быстро прогрессирует, рано появляются метастазы.

Рак Педжета

Локализованный рак соска и ареолы считают наиболее благоприятной формой рака молочной железы. Клинически проявляется в виде явлений мацерации и изъязвления соска. При прогрессировании заболевания сосок разрушается и на его месте возникает язвенная поверхность.

Панцирный рак

Панцирный рак — плотная инфильтрация кожи над молочной железой.

Молочная железа уменьшена в размерах, ограничено подвижна, кожа над ней

уплотнена, поверхность неровная, напоминающая панцирь. Иногда процесс распространяется на вторую молочную железу.

Скрытый (оккультный) рак

Первый клинический признак — увеличение поражённых метастазами подмышечных лимфатических узлов без определяемой опухоли в самой железе. Зачастую больных долго лечат от лимфаденита (воспаления лимфатических узлов) «инфекционной» природы и они попадают к онкологу уже при появлении отдалённых метастазов.

Диагностика:

Маммография

Начнем с самого распространенного метода диагностики. Таковым является маммография – это рентгенологическое исследование молочной железы. По данным литературы, диагностическая достоверность этого метода составляет от восьмидесяти пяти до девяносто пяти процентов. Это исследование

представляет собой один из основных методов выявления непальпируемых (непрощупываемых при осмотре) опухолей молочной железы.

Маммография выполняется на специальной рентгенодиагностической установке. Исследуются обе молочные железы в двух проекциях – прямой и боковой.

Современные маммографы снабжены специальными стереотаксическими компьютеризированными приставками, позволяющими выполнить пункционную биопсию с точностью до одного миллиметра и оставить металлический проводник для ориентировки во время операции. Такая установка очень повысила диагностику рака молочной железы в первых стадиях и облегчила ход операции. Но в настоящее время некоторые доктора и

ученые оспаривают необходимость выполнения маммографии у женщин в возрасте до пятидесяти лет, так как молочная железа подвергается микродозам облучения.

Термография

Еще один метод для диагностики рака молочной железы - термография. Этот метод представляет собой измерение температуры кожи молочной железы. Основан этот метод на различии температуры нормальных тканей железы и опухолевой ткани. Так как опухолевая ткань имеет увеличенное количество кровеносных сосудов, они часто излучают большее количество теплоты и могут быть обнаружены термографией. Но этот метод широко не используется

из-за высокого количества ложноотрицательных результатов.

Световое сканирование

Световое сканирование – еще один из современных методов диагностики рака молочной железы. Он представляет собой преобразованную на современный уровень диафаноскопию (исследование ткани на просвет). Суть этого метода такова, что инфракрасный свет пропускают через ткань

молочной железы. Но этот метод также имеет недостатки в виде недостаточной специфичности и чувствительности.

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковая диагностика тоже наиболее часто используемый метод диагностики рака молочной железы. Информация, полученная при данном исследовании, позволяет достаточно объективно выявить в молочной железе патологический очаг, его локализацию, форму и размеры. Данное исследование не оказывает вредного действия на организм и поэтому может использоваться многократно и у женщин моложе пятидесяти лет.

Дуктография

По данным литературы, эффективность ультразвуковой диагностики при злокачественных опухолях молочной железы составляет девяносто три процента, а при доброкачественных заболеваниях составляет девяносто пять процентов. Дуктография еще один метод исследования при раке молочной железы. Этот метод еще называется галактофорография, или контрастная маммография. Этот метод показан при наличии выделений из соска, особенно при значительном их количестве и кровянистом характере. Контрастное вещество вводят в млечные протоки. При дуктографии могут быть выявлены одиночные и множественные внутрипротоковые папилломы, внутрипротоковый рак, расширенные протоки.

Пневмоцистография

Пневмоцистография – введение газа в полость опорожненной кисты молочной железы. Этот метод позволяет исключить или выявить патологические внутрикистозные разрастания.

Биопсия

Пункционная биопсия (взятие анализа непосредственно из опухоли) с последующим цитологическим исследованием материала под микроскопом. Это достаточно информативный метод. Он не дорог, легок в выполнении, не

требует особых приготовлений и практически безболезненный. В опытных руках точность его составляет практически девяносто процентов. Проведение данного метода исследования под контролем ультразвукового повышает его эффективность.

Биопсия, проводимая путем секторальной резекции, то есть путем оперативного вмешательства, - это наиболее информативный метод диагностики рака молочной железы. Секторальная резекция (частичное удаление ткани молочной железы вместе с опухолью) со срочным гистологическим исследованием является ведущим методом диагностики, обеспечивающим наиболее точную верификацию истинной природы заболевания. Это исследование проводится на заключительном этапе комплексной диагностики при противоречивых данных, полученных уточняющими методами распознавания.

Вот практически все часто используемые методы диагностики рака молочной железы.

Лечение:

Лечение рака молочной железы начинается после полного обследования женщины, установления стадии опухолевого процесса, общего состояния женщины, наличия сопутствующих заболеваний. В настоящее время существуют следующие методы лечения рака молочной железы:

Методика операции при раке молочной железы зависит от многих факторов: стадии заболевания, распространенности процесса, размера опухоли, возраста больной.

Существуют следующие методики операций на молочной железе:

Органо-сберегающие операции:

Лампэктомия (широкое удаление опухоли) хирург удаляет опухоль с окружающей здоровой тканью, при этом остается часть неповрежденной железы. Операция возможна только при 0 стадии рака, как правило,

дополняется лучевой терапией. Применяется для лечения рака у молодых женщин.

Секторальная резекция молочной железы (удаление части молочной железы), при этом удаляются лимфатические узлы в подмышечной области. Такая операция возможна при 0 и 1 стадиях рака. Для того, чтобы уничтожить возможно оставшиеся после операции раковые клетки, также назначается лучевая терапия.

Операции, при которых удаляется молочная железа:

Простая мастэктомия (грудь удаляется полностью с частью лимфатических узлов, но оставляют грудную мышцу и достаточно кожи, чтобы закрыть рану).

Расширенная мастэктомия (удаляется полностью молочная железа с лимфатическими узлами подмышкой и под ключицей).

Эти две операции выполняются наиболее часто.

Расширенная радикальная мастэктомия (удаляется молочная железа, а также лимфатические узлы подмышкой, под ключицей и часть грудной мышцы, грудины, ребер). Эта операция производится при прорастание опухоли в соседние ткани.

Хирургические методы лечения.

Химиотерапия назначается для уничтожения тех раковых клеток, которые возможно распространились по организму. Химиотерапия обычно назначается

спустя 2-10 недель после операции и продолжается от 3 до 6 месяцев.

Средства, применяемые для химиотерапии, обладают способностью убивать раковые клетки, но также имеют множество побочных эффектов. Вводятся они в организм в виде таблеток или внутримышечных и внутривенных инъекций. Распространяясь с током крови эти препараты, воздействуют на весь организм в целом.

Гормональная терапия применяется для прекращения воздействия на

раковые клетки женских половых гормонов (в частности эстрогенов), под влиянием которых усиливается их рост. Назначается препарат тамоксифен, который обладает антиэстрогенным действием. В ряде случаев прибегают к операции удалению яичников, которые являются главным источником гормона эстрогена.

Лучевая терапия - метод местного воздействия на пораженную молочную железу и пути оттока лимфы. Перед операцией лучевая терапия преследует цель уменьшить размеры опухоли и уничтожить наиболее злокачественные ее

клетки для того, чтобы во время операции снизить вероятность "загрязнения" раны опухолевыми клетками. Послеоперационная лучевая терапия направлена

на уничтожение возможно оставшихся опухолевых клеток в зоне операции и в

организме в целом. При применении лучевой терапии возможно развитие следующих осложнений: лучевой ожог кожи, развитие воспаления легкого, могут возникнуть переломы ребер.

Как правило, лечение рака молочной железы проводят комплексно, т. е. сочетанием хирургического метода с лучевой, гормональной и химиотерапией.

Прогноз полного излечения зависит от многих факторов:

Вовлечены ли в процесс региональные лимфатические узлы (подмышечные, подключичные). Это определяется путем исследования удаленных во время операции лимфоузлов. Если в них не находят раковые клетки прогноз в отношении полного выздоровления более благоприятный.

Размер опухоли (чем меньше размер опухоли, тем лучше прогноз).

Гистологическая характеристика опухоли. После удаления опухоль обязательно подвергается гистологическому исследованию. Срезы пораженной ткани исследуют под микроскопом и определяют количество и характер атипичных (раковых клеток).

□ Рецепторы гормонов. Клетки молочной железы в норме имеют рецепторы для женских половых гормонов, посредством которых в железе происходят характерные изменения, в ответ на изменяющиеся уровни гормонов. Исследование показало, что приблизительно 2/3 всех опухолей молочных желез имеют рецепторы к эстрогенам. При этом наблюдается положительный эффект от гормонального лечения.

□ Проллиферативная активность опухолевых клеток (способность клеток опухоли к быстрому размножению). Раковые клетки, которые имеют высокую пролиферативную способность, делятся более часто и поэтому более агрессивны.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Введение:

Наследственные опухолевые синдромы – группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. В отличие от «классических» медико-генетических нозологий – муковисцидоза, фенилкетонурии и т.д., частота которых выражается сотыми долями процента –

встречаемость наследственных раков представляется достаточно высокой; действительно, носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 12% людей. Природа наследственных раковых синдромов объясняется существованием т.н. «рецессивных онкогенов»

Какова цель диагностики наследственных раков? В данном контексте следует выделить 2 категории людей, которые нуждаются в подобных мероприятиях. Первую составляют сами онкологические больные; при

установлении наследственного характера заболевания может заметно измениться тактика лечения, в частности, объём операции и/или характер

назначаемой терапии. Вторую группу формируют здоровые люди, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к раку; в случае подтверждения присутствия соответствующей мутации организуется комплекс

мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии.

Наследственный рак молочной железы (РМЖ) является самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет примерно 5-10%. «Классические» разновидности

наследственного РМЖ ассоциированы с высоким риском рака яичника (РЯ), поэтому в медицинской литературе обычно используется термин «синдром РМЖ/РЯ» (breast ovarian cancer syndrome). Вклад наследственного РМЖ/РЯ в общую заболеваемость новообразованиями яичника ещё более заметен: считается, что как минимум 10-15% случаев РЯ можно объяснить присутствием

генетического дефекта.

Идентификация генов предрасположенности к раку молочной железы:

Наследственный синдром РМЖ/РЯ стал предметом для интенсивных исследований в начале 1990х гг. В 1994 г. был открыт первый ген, ассоциированный с данным заболеванием – BRCA1 (BReast CAncer 1), а годом

позже – второй ген, BRCA2. BRCA1 и BRCA2 кодируют непохожие друг на друга белки, однако оба продукта этих генов играют ключевую роль в поддержании целостности генома, в частности в процессах репарации ДНК.

Примечательно, что мутации в BRCA1 или BRCA2 наблюдаются не более чем в

20-30% семейных случаев РМЖ/РЯ. Огромные усилия учёных направлены на идентификацию других генов наследственного рака молочной железы и/или яичников. В ходе этих исследований удалось обнаружить новые значимые

мутации, приводящие к инактивации генов CHEK2, NBS1, PALB2 и т.д.
Первые

данные о причастности генов BRCA1 и BRCA2 к возникновению РМЖ и РЯ были получены на пациентках, проживающих в Европе и Северной Америке. Оказалось, что спектр мутаций в этих генах исключительно широк. Это обстоятельство значительно затрудняет диагностику соответствующих нарушений нуклеотидной последовательности; действительно, полноценный анализ BRCA1 и BRCA2 включает в себя не только полное секвенирование всех

кодирующих участков этих достаточно протяжённых генов, но и детекцию перестроек посредством метода MPLA (multiple ligation-dependent probe amplification). Ещё в середине 1990-х гг. было обнаружено, что относительно небольшие, биологически изолированные народности характеризуются выраженным эффектом предшественника (founder effect) – преобладанием т.н.

повторяющихся мутаций в BRCA1 и BRCA2. Например, у евреев европейского

происхождения (евреев Ашкенази) практически все повреждения генов BRCA1 и

BRCA2 сводятся к мутациям BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC и BRCA2 6174delT, у жителей Исландии – к аллелю BRCA2 999del5. Особенности спектра

мутаций в том или ином географическом регионе в значительной мере отражаются на организации диагностики наследственного РМЖ. В странах без

выраженного эффекта предшественника генетическому анализу подвергаются

преимущественно те случаи онкологического заболевания, при которых вероятность обнаружения мутаций достаточно высока, а именно пациентки с выраженным семейным онкологическим анализом и/или больные с первичномножественными опухолями и/или молодые женщины с РМЖ или РЯ.

Присутствие «эффекта предшественника» значительно упрощает процедуру тестирования ДНК, предоставляя возможность для проведения широкомасштабных исследований, в частности для изучения вклада мутаций в

генах наследственного рака в общую заболеваемость РМЖ и РЯ, а также анализа

распространённости соответствующих генных дефектов у здоровых людей.

Эпидемиология мутаций BRCA1, BRCA2, CHEK2 и NBS1 в России:

Российские исследования наследственного синдрома РМЖ/РЯ начались с некоторым отставанием от США и Европы, и привели к совершенно неожиданным результатам. Первая работа в данной области была опубликована

в 1997 г. и включала больных с семейными формами РЯ, проживающих в Москве или некоторых других регионах постсоветского пространства.

Главным

итогом этой работы является вывод об исключительно частой встречаемости мутации BRCA1 5382insC. Как упоминалось выше, эта мутация была изначально

описана у пациенток еврейского происхождения и поэтому долгое время упоминалась преимущественно в контексте исследований именно этой этнической группы. По-видимому, представления о еврейском происхождении

аллеля BRCA1 5382insC являются не совсем верными: данная мутация обнаруживается не только у жителей различных регионов России, но и у коренного населения Польши, Литвы, Латвии, Белоруссии. Вероятно, более уместно говорить о славянском происхождении BRCA1 5382insC, а относительно частое обнаружение данного варианта у евреев Ашкенази, наблюдаемое преимущественно в Восточной Европе, по-видимому, является следствием длительного сосуществования славян и евреев на территории Прибалтики и некоторых других сопряжённых территорий. Эпидемиология

мутации BRCA1 5382insC вызывает по меньшей мере удивление, т.к. она противоречит устоявшимся представлениям о многовековом «смешении кровей»

на территории Российской Империи и Советского Союза. BRCA1 5382insC составляет до 90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток, проживающих в достаточно отдалённых друг от друга регионах России – в Москве, С.-Петербурге, Краснодаре, Томске и т.д. Более того, эта мутация доминирует в перечисленных выше пограничных государствах с преимущественно славянским

населением – в Польше, Белоруссии, Латвии и Литве. Примечательно, что представленные данные в пользу относительной генетической гомогенности славян в целом согласуются с результатами популяционных исследований, посвящённых общим вопросам генного разнообразия у жителей нашей страны.

Встречаемость аллеля BRCA1 5382insC у здоровых женщин составляет примерно 0,1%. Данный вариант отвечает примерно за 2-5% общей заболеваемости РМЖ. Среди пациенток «высокого риска», а именно больных с

наличием семейного онкологического анамнеза, билатерального поражения молочных желёз или ранним началом заболевания, данная мутация обнаруживается в каждом десятом случае. Ещё примечательнее вклад аллеля BRCA1 5382insC в заболеваемость раком яичника: эта мутация обнаруживается

у более чем 10-15% больных данной категории. Существенно, что в отличие от

РМЖ, распределение варианта BRCA1 5382insC у женщин с РЯ не зависит ни

от возраста пациенток, ни от семейного анамнеза, ни от количества первичных

опухолевых очагов. Поэтому, если для больных РМЖ можно обсуждать целесообразность приоритетного ДНК-тестирования тех больных, которые

обладают клиническими признаками наследственного рака, то для РЯ сам по себе диагноз злокачественного поражения яичников является основанием для лабораторного генетического обследования.

В то время как ген BRCA1 подвергался относительно систематическому анализу, сведения об эпидемиологии мутаций BRCA2 в России носят отрывочный характер. Исследование больных из Сибири обнаружило несколько

случаев инактивации BRCA2 у больных с семейным РМЖ/РЯ, однако данные

московских специалистов указывают на непричастность данного гена к онкологической заболеваемости в Европейской части России. Следует заметить,

что исчерпывающие работы в данной области были опубликованы польскими

коллективами; они также указывают на незначительный вклад мутаций BRCA2

в этиологию РМЖ и РЯ у славян.

Интересной особенностью российских пациенток является частая встречаемость мутаций в гене CHEK2. Данный ген, также как BRCA1 и BRCA2,

принимает участие в поддержании стабильности генома. В Российской Федерации мутации CHEK2 выявляются не менее чем у 2% «случайных» больных РМЖ, а при отборе пациенток по клиническим признакам семейного рака данный показатель возрастает как минимум до 5% .

Ещё один значимый для России ген – ген NBS1 (NBN). Пациентки с РЯ не характеризуются повышенной частотой нарушений данного гена.

Клинические аспекты наследственного РМЖ:

Что делать, если у женщины обнаружена мутация, ассоциированная с синдромом наследственного РМЖ? Соответствующие рекомендации достаточно

подробно разработаны только для носительниц дефектных вариантов генов

BRCA1 или BRCA2, в то время как клинические алгоритмы в отношении CHEK2-, PALB2- и NBS1-гетерозигот остаются предметом для дискуссий.

Следует подчеркнуть, что существующие медицинские стандарты установлены

преимущественно для здоровых женщин с мутациями; вопрос об особенностях

лечения BRCA1/2-ассоциированного РМЖ и РЯ стал подниматься в научной литературе относительно недавно. Главной целью диагностики наследственных

раковых синдромов является поиск здоровых женщин-носительниц BRCA мутаций. Подразумевается, что своевременное выявление генного дефекта

позволит предотвратить летальный исход от онкологического заболевания.

Женщины, у которых наблюдается гетерозиготность по генам BRCA1 и BRCA2,

подвергаются регулярным обследованиям на предмет ранней диагностики РМЖ

и РЯ.

Помимо этого, носительницам мутаций в генах BRCA рекомендуется выполнение профилактических операций, направленных на удаление тканей мишеней. До недавних пор лекарственное лечение РМЖ у больных с мутациями

гена BRCA1 не отличалось от терапии спорадического заболевания. Однако, в

последние 2-3 года стали накапливаться убедительные сведения,

свидетельствующие об особом спектре химиочувствительности наследственных

РМЖ. Предполагается, что BRCA1-ассоциированные РМЖ характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» терапии РМЖ – препаратам из группы

таксанов. В то же время, РМЖ у BRCA1-гетерозигот демонстрируют

исключительно выраженный регресс при лечении цисплатином – хорошо

известным и дешёвым препаратом, который широко используется для лечения

других разновидностей опухолей, но пока не входит в стандарты терапии карцином молочной железы. Подобный эффект связан с наличием уникального

терапевтического окна: в опухолях у BRCA1-носительниц наблюдается полная

инактивация упомянутого гена, что приводит к дефекту гомологичной рекомбинации; BRCA1-дефицитные клетки проявляют исключительную уязвимость к цисплатину – препарату, вызывающему одно и двунитевые разрывы ДНК. Существенно, что нормальные ткани, в отличие от опухолевых,

сохраняют гетерозиготный статус BRCA1, причём наличие единственной функциональной копии данного гена оказывается достаточным для выполнения

его функций. Помимо цисплатина, перспективным направлением лечения наследственных раков является применение ингибиторов полиАДФрибозполимеразы (PARP); результаты первых клинических испытаний

продемонстрировали высокую частоту и длительность ответов опухолей на проводимую терапию.

Наследственный рак молочной железы (PMЖ): основные факты

Встречаемость

□ 5-10% всех случаев PMЖ, 10-15% всех случаев рака яичника (PЯ)

Гены наследственного PMЖ

□ BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, PALB2

Клинические признаки наследственного PMЖ

□ Молодой возраст начала заболевания (до 40-45 лет)

□ Первично-множественные опухоли (PMЖ и PЯ; синхронные и метасинхронные)

- Семейный онкологический анамнез (РМЖ, РЯ, рак желудка (?))
- Негативный статус рецепторов (ER, PR, HER2) – только для BRCA1-ассоциированного РМЖ

Зачем диагностировать наследственный РМЖ?

- Пациентки: улучшение эффективности лечения (модификация тактики хирургического вмешательства и лекарственной терапии)
- Здоровые родственницы пациенток: выявление носительниц; мероприятия по ранней диагностике;
- профилактические операции

Лечение наследственного РМЖ

- Отказ от органосохраняющих операций (?)
- Дополнение стандартного хирургического вмешательства профилактическими операциями(?)
- Отказ от назначения таксанов на ранних этапах лечения (адьювантная терапия, терапия первой линии (?))
- Приоритетное использование цисплатина (?)
- PARP-ингибиторы

Какова вероятность передачи мутации потомству?

- 50%

В каком возрасте можно делать ДНК-тест?

- Не ранее 18 лет

Какова вероятность возникновения онкологического заболевания у носительниц мутации?

- 90%

Заболевания, ассоциированные с генами наследственного РМЖ

- Рак молочной железы
- Рак яичника
- Рак поджелудочной железы (?)

Рак желудка (?)

Что делать здоровым носительницам мутаций?

Онкологическая настороженность (внимание к симптомам)

Самообследование молочных желёз (с 18 лет, ежемесячно) (?)

Обследование молочных желёз у маммолога (с 25 лет, 1 раз в 6 мес.)

Магнитно-резонансная томография молочных желёз (с 25-30 лет, 1 раз в 6-12 мес.)

Маммография (с 25 лет, 1 раз в 6-12 мес.)

Ультразвуковое исследование яичников (с 35 лет, 1 раз в 6 мес.)

Определение уровня маркера СА-125 (с 35 лет, 1 раз в 6 мес.)

Профилактическая подкожная мастэктомия, установка имплантов (после 30-35 лет)

Профилактическая овариэктомия (после 40-50 лет)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г., Тихомирова Н.Н. - Маммология 1997г. №2 стр. 17-22.
2. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. Практик. онкол., 11 (2), 102-109.
3. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – Санкт-Петербург.– 2007. – 424 с.
4. Рахлин В.Л., Алова С.Е. Радиотермометрия в диагностике патологии молочных желез, гениталий, предстательной железы и позвоночника. Препринт № 253, Горький, НИРФИ, 1988.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Обоснование международных стандартов лечения операбельных форм рака молочной железы. – Пособие для врачей. – Санкт-Петербург. – 2009. – 57 с.
6. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы.– М.: Медицинское информационное агенство, 2008. – 287 с.

7. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы / Под ред. Семиглазова В.Ф. – М.: Медпресс\$информ. 2009. – 172 с.
8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неинвазивные опухоли молочной железы. – СПб, 2006. – 349 с.