

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра хирургических болезней № 3
с курсом сердечно-сосудистой хирургии

В. В. БЕРЕЩЕНКО, Б. О. КАБЕШЕВ

ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов всех факультетов
медицинских вузов

Гомель
ГомГМУ
2013

УДК 616.19–006.6(072)

ББК 55.691.3a73

Б 48

Рецензенты:

заслуженный деятель науки Республики Беларусь,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии
с курсом урологии и детской хирургии
Витебского государственного медицинского университета

М. Г. Сачек;

кандидат медицинских наук, доцент,
заместитель главного врача по хирургии
ГУЗ «Гомельская областная клиническая больница»

А. А. Литвин

Берещенко, В. В.

Б 48 Дигормональные заболевания молочной железы. Рак молочной железы: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов всех факультетов медицинских вузов / В. В. Берещенко, Б. О. Кабешев. — Гомель: ГомГМУ, 2013. — 56 с.

ISBN 978-985-506-547-1

В учебно-методическом пособии отражена клиническая анатомия, физиология молочной железы. Представлены современные аспекты классификации, патогенеза, основные клинические проявления дигормональных заболеваний молочной железы и рака молочной железы. Освещены основные лечебно-диагностические мероприятия при данных заболеваниях.

Соответствует требованиям типовой учебной программы для высших учебных заведений по хирургическим болезням по специальности 1-79 0101 «Лечебное дело».

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 29 апреля 2013 г., протокол № 4.

УДК 616.19–006.6(072)

ББК 55.691.3a73

ISBN 978-985-506-547-1

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Хирургическая анатомия и физиология молочной железы	4
Дисгормональные заболевания молочной железы	12
Этиология и патогенез	15
Клинические проявления.....	16
Объективное обследование	19
Лабораторные и инструментальные методы обследования	19
Дифференциальная диагностика	20
Лечение дисгормональных заболеваний молочной железы	20
Диспансерное наблюдение	23
Профилактика	23
Гинекомастия	27
Рак молочной железы.....	27
Факторы риска развития рака молочной железы.....	27
Патологическая анатомия.....	29
Классификация рака молочной железы	30
Метастазирование рака молочной железы	33
Клиника рака молочной железы	34
Диагностика рака молочной железы	36
Дифференциальная диагностика рака молочной железы	40
Лечение рака молочной железы.....	40
Профилактика рака молочной железы	46
Скрининг рака молочной железы	46
Рак грудной железы у мужчин.....	48
Ситуационные задачи	49
Тестовые задания.....	52
Ответы на тестовые задания.....	56
Литература	56

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Молочная железа (*mamma*, *glandula mammaria*) у женщин и грудная железа у мужчин является парным органом. В онтогенезе они развиваются из эктодермы и по гистологическому строению являются апокриновыми железами.

Форма и размеры молочных желез переменчивы и зависят от возраста, наследственности, индивидуальных особенностей женщины, гормональной стимуляции, функционального состояния, количества предшествующих беременностей, родов, лактации, длительности кормления детей и других факторов.

В молочной железе выделяют тело, жировую и фиброзную ткани.

Железистое тело окружено жировой тканью, которая определяет форму и размеры груди. Тело с жировой тканью заключены в соединительнотканый футляр, образованный поверхностной фасцией. От грудной фасции (*f. pectoralis*) железистое тело отделяет слой рыхлой клетчатки, благодаря которой грудь смещается по отношению к грудной клетке. На наиболее возвышенном месте груди жировой капсулы нет, здесь располагается сосок (*papilla mammaria*), имеющий чаще всего конусовидную (у первородящих), плоскую, цилиндрическую или грушевидную форму. Пигментированный околососковый кружок (*areola mammae*) составляет основание соска. Степень и размеры пигментации так же индивидуальны. Проведенными условно взаимно перпендикулярными линиями, проходящими через сосок, грудь разделяется на 4 квадранта.

Задняя поверхность железы гладкая и отделена от подлежащей поверхностной фасции грудными связками, поддерживающими молочную железу (*ligg. suspensoria mammaria*) (связки Купера). Они представляют собой отдельные фиброзные пучки, которые начинаются от ключицы и грудной фасции и вплетаются в толщу жировой и соединительной ткани молочной железы. Посредством связок железа фиксирована (подвешена) к ключице. Инфильтративный рост раковой опухоли может приводить к укорочению Куперовых связок и втяжению кожи над опухолью (симптом «умбиликации», симптом «площадки», симптом «морщинистости»).

Паренхима (железистое тело) молочной железы значительно меньше груди и состоит из сложных альвеолярных желез, которые формируют мелкие, а затем и крупные доли. Доли располагаются радиально по направлению к соску и отделены друг от друга жировой и волокнистой соединительной тканью. Отдельные доли могут находиться в стороне от основной массы паренхимы железы и тогда их называют добавочными. Число долей в железе обычно 15–20. Каждая доля имеет выводной млечный проток, открывающийся на вершине соска. Перед выходом на сосок протоки предварительно расширяются, образуя млечные синусы. Иногда протоки перед выходом на сосок объединяются (рисунок 1).

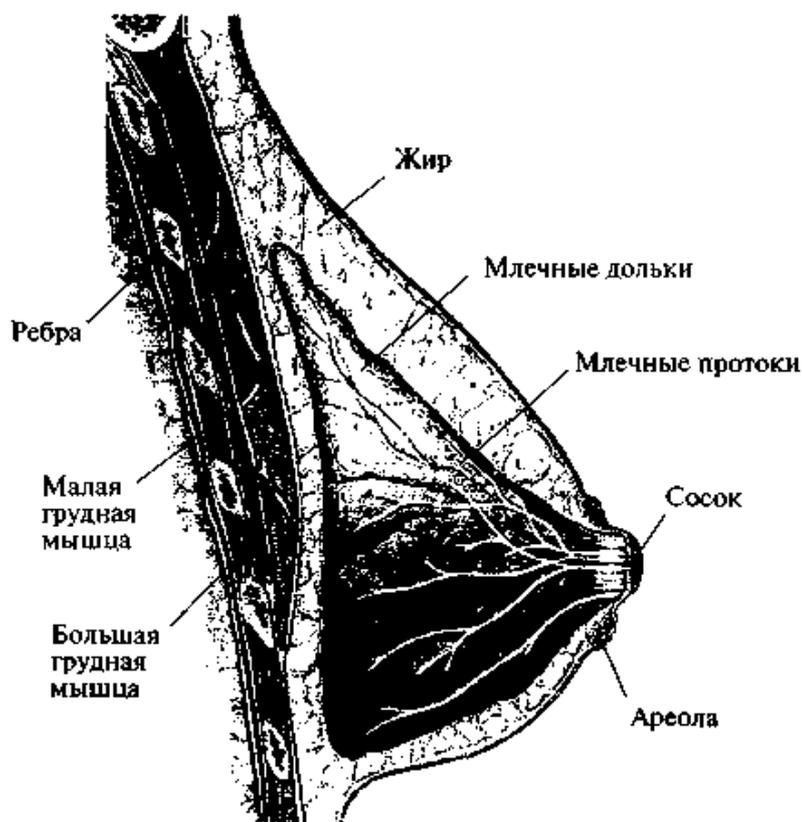


Рисунок 1 — Схематическое строение молочной железы

Гистологически структурно-функциональной единицей молочной железы вне периода лактации является ацинус, представляющий трубчатое эпителиальное образование. Оно состоит преимущественно из альвеолярных ходов, выстланных однослойным кубическим эпителием, которые переходят в млечные протоки (*ductus lactiferus*). Ацинусы, соединяясь, образуют дольку, которая содержит железистую паренхиму. В дальнейшем, млечные протоки сливаются, образуя собирательные млечные протоки (*ducti lactiferi colligens*) и радиально направляются к соску, а дольки формируют одну из долей железистого тела. Собирательные протоки, в системе которых содержится значительное количество гладких мышц, открываются на вершине соска, образуя при этом расширение — млечный синус (*sinus lactiferus*). Все эти образования формируют так называемую молоковыводящую систему. По мере удаления от дистальных разветвлений протоков кубический эпителий становится столбчатым, в собирательных протоках — многослойным, а на вершине соска переходит в многослойный эпителий кожи.

Сосок представляет собой выступ кожи с сильно пигментированным эпителием. Дерма соска и ареолы богаты нервными окончаниями. У основания и в самом соске группируются циркулярно-гладкомышечные клетки, образуя сфинктер вокруг устья млечных протоков. Мышечные клетки, расположенные радиально, способствуют выпячиванию соска. В области ареолы имеется зна-

чительное количество потовых и крупных сальных желез, секреторная активность которых возрастает при беременности и особенно после родов.

Кровоснабжение молочной железы осуществляется ветвями внутренней грудной и подмышечной артерий (боковая и верхняя грудная), а также ветвями межреберных артерий. Все артерии широко анастомозируют, образуя поверхностную и глубокую дольковые артериальные сети. Поэтому повреждение любого из источников кровоснабжения в результате травмы или операции не может оказать существенного влияния на кровоснабжение железистой ткани.

Вены молочной железы сопровождают артерии и широко анастомозируют с венами окружающих областей. Венозная сеть состоит из поверхностной и глубокой систем. Глубокие вены впадают в подмышечную, внутреннюю грудную, латеральную грудную, межреберные вены, в наружную яремную вену. Из поверхностных вен молочной железы кровь оттекает в кожные вены шеи, плеча, боковой грудной стенки груди, вены эпигастральной области. Поверхностные и глубокие вены широко анастомозируют между собой и венами противоположной молочной железы. Кровенаполнение молочной железы увеличивается в предменструальный период, достигает максимума в период беременности и лактации и снижается в инволютивном периоде. Поэтому поверхностная венозная сеть хорошо видна во время лактации, когда объем груди увеличивается и кожа натягивается.

Иннервация в молочной железе осуществляется за счет нервных волокон из шейного и плечевого сплетений, межреберных и симпатических нервов. Нервы состоят из секреторных (участвующих в процессе выделения молока), двигательных и чувствительных волокон. Вокруг млечных протоков, сосудов и железистых элементов молочной железы имеется огромное количество нервных волокон и сплетений. Нервные окончания наиболее сосредоточены в области соска и ареолы, образуя мощную рефлекторную зону.

Лимфатическая система состоит внутриорганной и внеорганной лимфатических капилляров, сосудов, узлов. **Внутриорганная** лимфатическая система железы состоит из капилляров и сплетений лимфатических сосудов паренхимы железы и наружного ее покрова — кожи и подкожной жировой клетчатки. Из передних отделов паренхимы лимфа оттекает по сплетениям лимфатических сосудов, идущих вдоль млечных протоков, кровеносных сосудов, нервов и впадает в подареолярное сплетение. Сюда же происходит отток лимфы от кожи центральных отделов груди. Лимфа от задних отделов железы оттекает в ретромаммарное сплетение. Из периферических отделов железистого тела лимфа оттекает в лимфатические сосуды передней грудной стенки и подкожные сосуды груди на противоположной стороне.

Внеорганная лимфатическая система молочной железы представлена отводящими сосудами и регионарными узлами (рисунок 2).

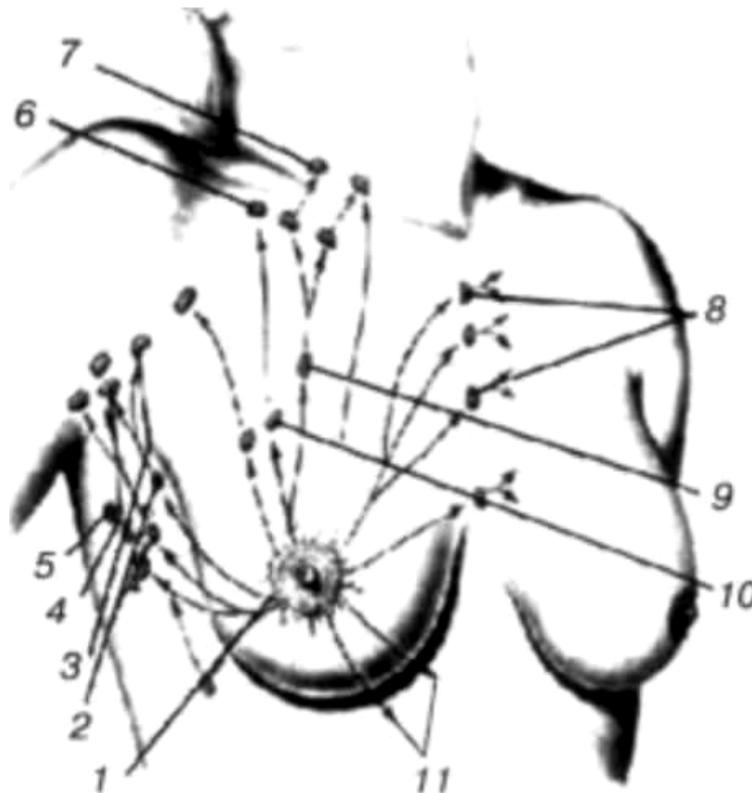


Рисунок 2 — Пути оттока лимфы в регионарные лимфатические узлы молочной железы с учетом квадрантов (В. И. Чиссов и соавт., 2002):
1 — околоареолярная сеть лимфатических сосудов (сплетение Салпея);
2 — парамаммарные лимфатические узлы; 3 — латеральные подмышечные лимфатические узлы; 4 — центральные подмышечные лимфатические узлы; 5 — подлопаточные лимфатические узлы; 6 — подключичные лимфатические узлы; 7 — надключичные лимфатические узлы; 8 — парастеральные лимфатические узлы; 9 — позадигрудинные лимфатические узлы; 10 — межгрудинные лимфатические узлы (узел Роттера); 11 — лимфатические сосуды, направляющиеся в эпигастральную область

Существует семь путей оттока лимфы от молочной железы: подмышечный, подключичный, парастеральный, межреберный, позадигрудинный, перекрестный и путь Герота (Л. А. Путырский).

1. Подмышечный путь. По этому пути оттекает около 97 % лимфы. Обычно он представлен 1–2 сосудами, впадающими в аксиллярные лимфоузлы. Число этих узлов от 8 до 75 (в среднем 18–30). В подмышечные узлы оттекает лимфа не только от молочной железы, но и от верхней конечности, передней, боковой и задней поверхности грудной клетки, брюшной стенки. Это имеет значение при дифференциальной диагностике рака молочной железы (когда есть метастатический подмышечный лимфоузел, но нет четкого узла в молочной железе).

2. Подключичный путь. По нему лимфа отводится от лимфатических сплетений верхних и задних отделов железы. Этот путь подразделяется на транспекторальный (сосуды прободают большую грудную мышцу и сразу впадают в подключичные лимфоузлы либо проходят через межмышечные

узлы Роттера к подключичным) и интерпекторальный (сосуды огибают большую, иногда и малую грудную мышцу с латеральной стороны и впадают в подключичные лимфоузлы). Тесно анастомозирует с надключичным лимфатическим коллектором.

3. Парастернальный путь. Лимфоотток происходит преимущественно из медиальной части железы (чаще глубоких отделов) через грудную стенку в парастернальные лимфоузлы I–V межреберья. При опухолевой блокаде парастернальных лимфоузлов раковые клетки с ретроградным током лимфы могут попадать в органы грудной (легкие, лимфоузлы средостения) и брюшной (брюшина, печень, яичники, забрюшинные лимфоузлы) полостей.

Из парастернальных лимфатических узлов лимфа впадает чаще в подключичные лимфоузлы, но может попадать и в надключичные, особенно в узел, лежащий в области венозного узла (сторожевой узел Труазье). Метастатическое поражение его проявляется наличием плотного узла в медиальном углу надключичной области.

4. Межреберный путь. Лимфоотток осуществляется от задних и наружных отделов молочной железы через сосуды, которые прободают мышцы II–IV межреберий и далее анастомозируют с парастернальным коллектором спереди или с лимфатическими сосудами тел позвонков сзади.

5. Позадигрудинный путь. Отток лимфы происходит по сосудам, берущим начало из центрального и медиального отделов железы и прободающим грудную стенку у грудины. Они не впадают в парастернальные лимфоузлы, а, минуя их, подходят к медиастинальным и далее к бронхопальмональным узлам (путь метастазирования в легкие).

6. Перекрестный путь. Движение лимфы происходит по кожным и подкожным лимфатическим сосудам грудной стенки к противоположным подмышечным узлам. Прямых связей между лимфососудами паренхимы обеих молочных желез не установлено, но перекрестное метастазирование в другую молочную железу возможно через кожную и подкожную лимфатическую сеть другой молочной железы, а также ретроградно из противоположных лимфатических узлов.

7. Путь Героты (1897 г.). При блокаде основного подмышечного коллектора отток лимфы происходит через сосуды области эпигастрия, которые проходят через прямую мышцу живота в предбрюшинную клетчатку. Лимфатическая сеть предбрюшинной клетчатки связана анастомозами с лимфососудами средостения и коронарной связки печени, по которым может происходить метастазирование.

Таким образом, молочная железа имеет множество путей лимфооттока, главный из которых подмышечный. Обилие лимфатических сосудов и разнообразие путей возможного оттока лимфы способствуют весьма частому и довольно раннему метастатическому распространению рака молочной железы (рисунок 3).

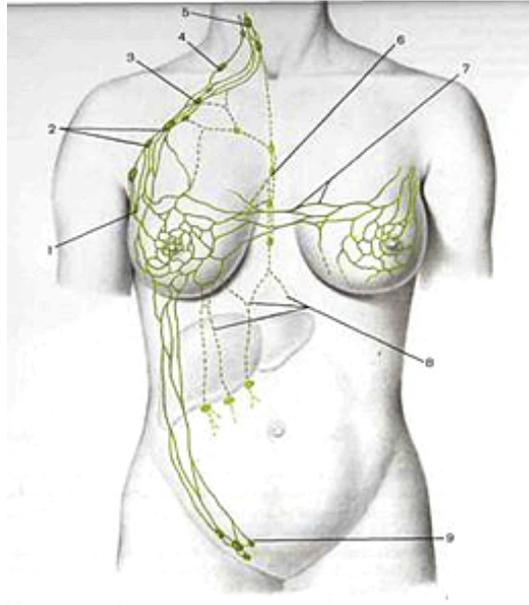


Рисунок 3 — Схема лимфооттока молочной железы (В. И. Чиссов и др., 2002):
 1 — парамаммарные лимфатические узлы; 2 — центральные подмышечные лимфатические узлы; 3 — подключичные лимфатические узлы; 4 — надключичные лимфатические узлы; 5 — глубокие шейные лимфатические узлы; 6 — парастеральные лимфатические узлы; 7 — перекрестные лимфатические пути, соединяющие лимфатические системы обеих молочных желез; 8 — лимфатические сосуды, идущие в брюшную полость; 9 — поверхностные паховые лимфатические узлы

Следует различать регионарные и отдаленные лимфоузлы, в которые попадает лимфа из молочной железы.

К регионарным лимфоузлам относят подмышечные, подключичные (апикальные подмышечные) и парастеральные лимфоузлы.

Любые другие лимфоузлы, включая надключичные, шейные, контралатеральные, медиастинальные, считаются отдаленными. Соответственно метастазы в регионарных лимфоузлах относят к местным (регионарным), в отдаленные лимфоузлы — к отдаленным.

Различают три периода увеличения грудных желез: в детском возрасте, в период полового созревания и в период беременности.

С 10–12-летнего возраста у девочек начинают вырабатываться фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеонизирующий (ЛГ) гормоны передней доли гипофиза, которые способствуют превращению премордиальных фолликулов яичников в зрелые, секретирующие эстрогены. Под влиянием эстрогенов начинается рост и созревание половых органов и грудных желез. С наступлением менструального цикла оказывает свое влияние гормон желтого тела — прогестерон. К 16–18 годам молочные железы достигают обычных размеров. Максимум развития молочных желез приходится на период от 25–28 лет. Во время беременности на молочные железы оказывают влияние гормоны, вырабатываемые плацентой, — хорионический гонадотропин, пролактин, и гормоны истинного желтого тела; синтез гормо-

нов передней доли гипофиза в этот период снижен. В грудной железе происходит гиперплазия железистых долек. После родов и отхождения плаценты вновь активизируется функция гипофиза. Под влиянием пролактина и окситоцина начинается лактация. После ее окончания молочная железа подвергается физиологической инволюции.

Состояние и строение молочных желез существенно меняются на разных этапах менструального цикла, беременности, кормления ребенка, инволюции. В предменструальном периоде количество железистых ходов увеличивается, в дольках выражена отечность тканей, железистые ходы расширены, эпителий их набухает (Л. Н. Сидоренко, 1998). После менструации отечность и разрыхленность соединительнотканной стромы исчезают, отечность тканей вокруг крупных ходов также исчезает, оставаясь частично в районе железистых долек. Изменения молочных желез, связанные с менструальным циклом, при нарушении выработки гормонов в организме могут вести к развитию различных патологических, в том числе и опухолевых процессов в молочных железах.

Микроскопические изменения в молочных железах, возникающие при беременности и кормлении грудью исчезают. Однако при абортах, выкидышах и внезапном прекращении вскармливания могут возникнуть нарушения развития (дисплазия) клеток железы. Кистозно расширенные протоки и альвеолы с чрезмерным размножением клеток эпителия могут быть источником кистозной мастопатии и различных новообразований.

В возрасте 45–55 лет наступает инволюция железок и соединительной ткани молочных желез. У женщин 60–80 лет в молочных железах преобладает подкожная жировая клетчатка, а собственная ткань железы имеет вид узких грубоволокнистых прослоек. Периоды, сроки развития и инволюция молочных желез зависят от климатических условий, наследственных факторов, физиологических нарушений.

Молочная железа постоянно подвергается воздействию гормонов, в ней происходит строго систематическая, последовательная смена процессов размножения и уменьшения количества клеток, которые очень чувствительны к различным влияниям. Под воздействием многочисленных факторов, как внешних, так и внутренних, может начаться их неконтролируемое размножение.

Развитие и функционирование молочных желез зависят от нейрогормональной регуляции (гипоталамус), влияния гормонов половых желез, щитовидной железы, надпочечников и гипофиза. В регуляции деятельности молочной железы участвуют более 10 гормонов, однако основную роль играют эстрагены, пролактин и фолликулостимулирующий гормон.

Пролактин синтезируется в гипофизе. Его поступление в кровь контролируется пролактостатином и дофамином, поступающим из гипоталамуса. Секреция пролактина тесно связана с секрецией ФСГ, способствующего росту и развитию фолликула в яичнике, и ЛГ, способствующего образованию и развитию желтого тела в яичнике и стимулирующего секрецию эстрогенов и прогестерона в яичниках. На процесс выделения могут действовать эстрогены и

гормоны коркового слоя надпочечников — глюкокортикоиды. Пролактин стимулирует лактацию, развитие альвеолярного аппарата молочных и сальных желез и сохраняет желтое тело в яичнике, доводит его до стадии созревания, активизирует синтез специфических молочных белков, действует вместе с эстрогенами, стимулируя размножение клеток молочной железы.

Секреция ФСГ и ЛГ зависит от фазы менструального цикла. Содержание ЛГ в крови почти не изменяется в первой половине цикла, постепенно увеличиваясь к овуляции и во второй фазе цикла. Уровень ФСГ в первой фазе цикла выше, чем во второй, резкое снижение его происходит в первые дни после овуляции.

Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) регулируют рост не только органов женской половой сферы, но и почек, печени, сердца, кожи и некоторых тканей. Основным эстрогеном является эстрадиол. Он в 100 раз активнее эстрона и в 1000 раз — эстриола. Максимальная концентрация эстрадиола в жидкости фолликула обнаруживается за 2 дня до овуляции. Эстрадиол (по механизму обратной связи) играет ведущую роль в регуляции выделения ФСГ и ЛГ гипофизом.

Содержание эстрогенов в крови зависит от фазы менструального цикла. Основная масса эстрадиола секретируется в яичниках, небольшое количество его образуется в других тканях организма. Эстрогены в плазме крови связаны в основном с белками. Органами, на которые направлено действие эстрогенов, являются матка, влагалище, молочные железы. В последних эстрогены вызывают разрастание и разветвление молочных протоков. Эстрогены не только прямо влияют на половые органы, но и повышают их чувствительность к действию других гормонов — прогестерона, окситоцина, пролактина, гонадотропинов. Инактивация эстрогенов происходит в печени. Из организма они выводятся как в свободном, так и связанном виде.

К **андрогенам** (мужским половым гормонам) относятся тестостерон, андростерон. Основное место образования и секреции тестостерона у мужчин — интерстициальные клетки яичка. В небольшом количестве тестостерон синтезируется у женщин в яичниках (фолликуле и желтом теле), плаценте, коре надпочечников. Андрогены могут превращаться в эстрогены и являются промежуточным продуктом их синтеза. Способствуют превращению андрогенов в эстрогены гормоны щитовидной железы, поэтому концентрация эстрогенов в крови при гипотиреозе понижена. В крови андрогены находятся как в свободном, так и в связанном с белками виде. Самая высокая концентрация тестостерона в крови здоровых женщин появляется в предовуляторной фазе, а самая низкая — в ранней фолликулярной и лютеиновой фазах. В менопаузе содержание андрогенов в крови меньше, чем у молодых женщин в ранней фолликулярной фазе цикла.

Прогестины (гестагены). Главным гестагеном является прогестерон, секретируемый желтым телом, а также плацентой и надпочечниками. Свойствами гестагенов обладает и другой гормон — 17-альфа-оксипрогестерон.

Прогестерон является одним из регуляторов менструального цикла, беременности, а также является индуктором созревания ооцитов. В период беременности прогестерон стимулирует рост молочных желез.

Кортикостероиды по своему биологическому действию подразделяются на минералокортикоиды и глюкокортикоиды. Наиболее активные глюкокортикоиды – кортизол и кортикостерон, они являются мощными регуляторами белкового и углеводного обмена: тормозят синтез белка в соединительной, мышечной и лимфоидной тканях (катаболический эффект), обладают противовоспалительным и десенсибилизирующим свойством. Кортизол способствует образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином (Л. М. Бурдина, 1993).

Инсулин вместе с пролактином действует на ткань молочной железы, стимулирует образование жира, белка и гликогена, влияет на утилизацию глюкозы в клетках.

Человеческий хорионических гонадотропин (ЧХГ), образующийся во время беременности, приводит к уменьшению клеточной пролиферации эпителия молочных желез.

Образование белка в клетках молочной железы в нормальных условиях находится под комбинированным влиянием гормонов. Рост опухолей молочной железы зависит от взаимодействия пролактина, ФСГ, ЛГ, эстрогенов, андрогенов, прогестерона, глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы и инсулина. Синтез белка в клетках злокачественных опухолей и рост самих опухолей также зависят от сочетанного воздействия гормонов. Так, рост опухолей стимулируют эстрогены, пролактин, инсулин, а угнетает прогестерон. Однако при злокачественном превращении клеток молочной железы нарушается способность гормонов влиять на их рост. Важную роль в росте опухолей молочной железы играют гормональные рецепторы. От их концентрации и активности будет зависеть степень и особенности реакций клеток на данный гормон.

ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доброкачественные дисгормональные заболевания молочной железы вне беременности, характеризующиеся гиперплазией ее ткани, принято называть общим термином «мастопатия», их также называют «дисгормональными дисплазиями», «фиброзно-кистозной болезнью». Мастопатию как заболевание впервые классически описал J. Velpeau в 1838 году.

Фиброзно-кистозная болезнь представляет собой комплекс процессов, которые характеризуются пролиферативными и регрессивными изме-

нениями в ткани грудной железы с формированием ненормального соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в грудной железе изменений фиброзного, кистозного и пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно, сосуществуют (ВОЗ, 1984 г.).

Различают пролиферативную (болезнь Шиммельбуша) и непролиферативную формы этого заболевания. Риск малигнизации при непролиферативной форме не более 0,86 %, при умеренной пролиферации — до 2,34 %, а при резко выраженной пролиферации возрастает до 31,4 %.

Классификация

• Диффузная мастопатия:

- простая;
- с умеренной внутрипротоковой пролиферацией эпителия;
- с умеренно выраженной атипией эпителия.

Следует отметить, что очаги пролиферации могут быть как в протоковых, так и в дольковых структурах.

• Узловая мастопатия:

- с пролиферацией;
- с пролиферацией и атипией.

• Фиброаденома грудной железы:

- интраканаликулярная;
- периканаликулярная;
- листовидная (филлоидная);
- внутрипротоковая папиллома (кровооточающая молочная железа или болезнь Минца).

• Аденома грудной железы.

Клинически различают следующие дисгормональные формы гиперплазии молочной железы:

- диффузная форма (мелко-, крупноочаговая);
- узловая (локальная);
- смешанная.

Кроме этого существует и **клинико-рентгенологическая** классификация мастопатии:

1. Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии:

- с преобладанием кистозного компонента;
- с преобладанием фиброзного компонента;
- смешанная форма диффузной мастопатии.

2. Узловая форма.

Степень выраженности этих процессов определяется довольно условно, по соотношению соединительнотканного, железистого компонента и жировой ткани.

Диффузная форма — это наиболее ранняя стадия развития мастопатии. При гистологическом исследовании выявляют гиперплазированные и атрофичные дольки, мелкие кисты, расширенные протоки и ацинусы, раз-

растание и огрубение соединительной ткани, коллагеноз и участки нормального строения молочной железы.

Узловая форма мастопатии характеризуется многообразием морфологической картины дисгормональной гиперплазии. В ней могут преобладать процессы гиперплазии железистых долек, кистообразования, фиброз, пролиферация клеточных элементов, выстилающих протоки и кисты. Обнаружение в препаратах удаленной, патологически измененной части молочной железы пролифератов эпителия в просвете железистых полостей, дает основание расценивать данное заболевание отдельными учеными как локализованную мастопатию с пролиферацией. Выявление в указанных пролиферациях единичных атипических клеток служит поводом для диагноза локализованной мастопатии с пролиферацией и атипией и отнесения этих форм к предраковым состояниям.

Фиброаденомы грудной железы также относят к локальным доброкачественным опухолям. Гистологически различают несколько форм фиброаденом:

1. *Интраканаликулярная*. Характеризуется преобладанием разрастающегося эпителия, среди которого располагаются сдавленные протоки в виде железистых ветвистых тяжей.

2. *Периканаликулярная*. Характеризуется разрастанием соединительной ткани эпителия, образующего железистые трубочки; при этом выявляют расширенные протоки и кисты, как при мастопатии.

3. *Листовидная или филлоидная* фиброаденома. Характеризуется быстрым ростом, достигает больших размеров. На разрезе обнаруживают слоистое строение, которое напоминает листы сложенной книги. При гистологическом анализе выявляют разрастание соединительной ткани, богатой клеточными элементами, отмечают железистые ходы и кисты, выстланные пролиферирующим эпителием.

4. *Внутрипротоковая папиллома* (болезнь Минца или кровотокающая молочная железа). Локализуется в крупных протоках вблизи ареолы и соска. Представляет собой разрастание эпителия внутри расширенного выводного протока, легко травмируется при ушибах и сдавлении с кровянистыми выделениями из соска. Основной клинический симптом — выделение зеленовато-желтого или кровянистого содержимого из соска.

Аденома (син.: кистозная мастопатия, болезнь Реклю, аденоматоз) молочной железы характеризуется избыточным разрастанием железистых ходов (ацинусов) с образованием микроаденом из тесно расположенных гиперплазированных железистых элементов. По мере нарастания пролиферации эпителия ацинуса развивается дисплазия третьей степени, которая переходит в карциному *in situ*, а затем в инвазивный рак. Эти опухоли молочной железы бедны стромой, у них преобладает разрастание железистого эпителия. Для них характерны менее четкие контуры, они более мягкой консистенции, чем фиброаденомы.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что дисгормональная дисплазия (мастопатия), особенно с атипической пролиферацией

эпителия, в определенном проценте случаев может являться предшественником рака молочной железы. Риск рака молочной железы возрастает при дольчатой и протоковой гиперплазии, множественных больших кистах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Физиологически молочные железы у женщин находятся в состоянии постоянной смены процессов пролиферации и инволюции, связанных с фазами менструального цикла и соответственно с различным уровнем половых гормонов. Эстрогены и прогестерон, вырабатываемые яичниками и корой надпочечников, а также гонадотропные гормоны передней доли гипофиза оказывают влияние на процессы пролиферации эпителия молочных желез. У женщин с фиброзно-кистозной мастопатией выявляют различные нарушения гормонального статуса: 1) абсолютная или относительная гестагенная недостаточность; 2) абсолютная или относительная гиперэстрогения; 3) снижение или повышение уровня гонадотропинов, изменение соотношения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. В период беременности на процессы гиперплазии молочной железы большое значение оказывают гормоны плаценты (хорионический гонадотропин, плацентарный лактогенный гормон), передней доли гипофиза (пролактин), гормоны желтого тела (прогестерон).

Деятельность желез внутренней секреции, от которых зависят процессы физиологической пролиферации эпителия молочных желез, регулируется диэнцефальным отделом и корой головного мозга. Разнообразные воздействия нарушают нейрогуморальную регуляцию (аборты, воспалительные заболевания половых органов, поражение нервной системы, стрессовые ситуации и пр.), ведут к развитию дисгормональных расстройств. Нарушения гормонального равновесия вызывают перестройку молочных желез, которая лежит в основе разнообразных патологических процессов. Под влиянием гормональных сдвигов нарушаются процессы физиологической эволюции и инволюции молочных желез, развиваются очаги патологической пролиферации эпителия.

Известно влияние функциональной активности щитовидной железы на лютеинизирующую функцию гипофиза. У ряда больных мастопатией изменение состояния тиреотропной функции гипофиза может вызвать угнетение секреции лютеинизирующего гормона и нарушения овариального цикла, которые способствуют возникновению патологических процессов в молочных железах. У 64 % пациенток с различными формами мастопатии выявлена патология щитовидной железы. Гипофункция щитовидной железы повышает риск развития мастопатий в 3,8 раза.

Вместе с тем мастопатия наблюдается у женщин с неизменным овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией. В данном случае решающая роль в развитии патологии молочных желез отво-

дится не абсолютной величине гормонов в крови, а состоянию рецепторов половых стероидов в ткани железы, поскольку состояние рецепторного аппарата определяет патологические процессы. В неизменной ткани грудной железы количество рецепторов минимально. На фоне нарушения гормонального равновесия у одних женщин изменения в грудных железах могут не выходить за рамки физиологической нормы, в то время как у других, при условии активации рецепторного аппарата, способны перейти в патологический процесс. Жировая ткань грудной железы содержит гораздо меньше рецепторов и является своего рода депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрон и эстрадиол. Этот процесс с возрастом усиливается, что является одним из факторов увеличения риска развития заболеваний молочной железы.

В возникновении дисгормональных заболеваний молочной железы также играют роль заболевания печени. Известно, что в печени происходит ферментативная конъюгация и инактивация стероидных гормонов. Выявлено неблагоприятное действие избытка половых гормонов на функцию печени. Заболевания этого органа инициируют развитие хронической гиперэстрогении, вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени.

Приведенные выше данные позволяют сделать заключение, что гиперпластические процессы в молочной железе могут возникнуть на самом различном гормональном уровне. К патологическому процессу могут привести:

- высокая концентрация эстрогенов в организме;
- высокая концентрация прогестерона при недостатке эстрогенов;
- относительная эстрогенизация при недостатке андрогенов и прогестерона;
- различные нарушения функций гипофиза;
- заболевания щитовидной железы;
- заболевания коры надпочечников;
- качественные изменения в образовании и метаболизме стероидных гормонов;
- нарушение функциональных ритмов в репродуктивной системе;
- изменения рецепторного аппарата в грудной железе;
- нарушение соотношения жирового, соединительнотканного и железистого компонента в молочной железе.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы имеется причинно-следственная связь между психическими и гормональными факторами. Часто женщины ипохондричны, склонны к конфликтам, раздражительны, сонливы днем, а ночью страдают бессонницей, жалуются на головные боли, уплотнение в молочной железе; их часто беспокоят бо-

ли, чувство распирания, набухания в молочных железах, особенно перед менструацией.

Диффузная мастопатия чаще возникает в возрасте до 35 лет. В анамнезе выявляют нарушения менструальной функции, многочисленные аборты, кратковременную лактацию либо отсутствие беременностей. Клинически может проявляться болевыми ощущениями (мастодиния, масталгия) в грудных железах различного характера и интенсивности, усиливающиеся перед менструацией. Грудные железы болезненно набухают во второй фазе менструального цикла, появляются выделения из сосков (серозные, грязно-зеленоватые, кровянистые и др.). При пальпации грудных желез определяются различные по величине и протяженности болезненные, без четких границ уплотнения. Поверхность их зернистая или дольчатая. Патологический процесс чаще всего локализуется в верхне-наружном квадранте железы. При последующих менструациях болезненность постепенно становится меньше, но более отчетливо пальпируются уплотнения без четких границ, при надавливании на сосок иногда видны выделения в виде молозива. Боли и уплотнения в грудных железах и выделения из сосков при диффузной мастопатии бывают непостоянными и могут периодически усиливаться и уменьшаться, особенно после начала менструаций. Иногда после менструации у женщин каких-либо изменений в молочных железах при осмотре выявить не удается.

Отдельные женщины жалуются на чувство полноты, давления и распирания в грудных железах, другие отмечают тупые или колющие боли, иррадиирующие в руку, шею, лопатку, ключицу, подреберье. Вначале боли возникают в одной железе, а затем и в другой, обычно они появляются или усиливаются за 5–7 дней до наступления менструаций, достигают максимума накануне их и затем либо сразу, либо постепенно в течение 2–3 дней уменьшаются. Встречается эта форма чаще у молодых, менструирующих женщин. Нагрубание грудных желез за несколько дней до ожидаемой менструации наблюдаются практически у всех женщин, однако интенсивность этих ощущений незначительна. Более выраженные и продолжительные болевые симптомы перед менструацией, как правило, отражают наличие функциональных нарушений.

При диффузных формах мастопатии интенсивность болевого синдрома (мастодинии) со временем прогрессивно возрастает, начинаясь с незначительного дискомфорта в грудных железах перед менструацией (заканчивающегося с ее приходом), до длительных интенсивных болей, распространяющихся на плечо, подмышечную впадину, лопатку. В ряде случаев болезненность грудных желез достигает таких пределов, что у пациентки нарушается сон, появляются мысли о развитии у нее злокачественного заболевания, что приводит к снижению качества жизни.

При рентгенологическом исследовании картина диффузной мастопатии довольно пестрая: отдельные участки округлых просветлений чередуются с усиленной тяжестью. Иногда тени молочных желез приобретают гомогенный характер. Выделяются лишь наружные полициклические контуры уплотнений.

Узловая мастопатия характеризуется наличием постоянных очагов уплотнения с четкой границей в одной или обеих грудных железах. Они могут быть одиночными и множественными, при этом располагаются симметрично, преимущественно в верхне-наружных квадрантах. Узлы болезненны при пальпации, четко определяются в вертикальном положении, в горизонтальной позиции они как бы исчезают в диффузно уплотнённых тканях (отрицательный симптом Кенига). Отсутствуют также изменения кожи. Эти признаки являются ключевыми в дифференциальном диагнозе узловой мастопатии и рака. Нередко при надавливании на ареолу из соска выделяется жидкость различной окраски и консистенции.

Разделение мастопатии на диффузную и узловую формы удобно для клиницистов, однако морфологически при доброкачественных дисплазиях различают, как уже было отмечено выше, две основные формы — непролиферативную и пролиферативную. К предраковому состоянию относят пролиферативные формы мастопатии с гиперпластическими разрастаниями эпителия и дисплазией.

Морфологическая картина мастопатии часто коррелирует с возрастом пациентки. В подростковом периоде и среди молодых женщин наиболее часто выявляется диффузный тип мастопатии с незначительными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренной болезненностью в верхне-наружном квадранте грудной железы. В 30–40-летнем возрасте чаще всего выявляются множественные мелкие кисты с преобладанием железистого компонента, болевой синдром уже выражен значительно. Единичные большие кисты наиболее характерны для женщин в возрасте от 35 лет и старше.

Фиброаденомы чаще развиваются у женщин молодого (15–35 лет) возраста в виде одиночного узла. Клинически распознаются довольно легко. При пальпации они определяются в виде плотных, с гладкой поверхностью, легко смещаемых образований, не спаянных с кожей (симптом «плавания»). Ни при каком другом заболевании молочной железы этого симптома выявить не удастся. Реже фиброаденомы имеют крупнобугристую поверхность. Диаметр их различен: от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. В некоторых случаях фиброаденомы растут быстро, достигая больших размеров, занимая один или более квадрантов железы и выступая над кожей в виде узла. Сложнее обстоит дело с диагностикой непальпируемых фиброаденом. В этих случаях эффективным методом их распознавания является маммография и УЗИ.

Аденомы молочной железы бедны стромой, в них преобладает разрастание железистого эпителия. Клинически напоминают фиброаденомы, но для них характерны менее четкие контуры, они более мягкой консистенции. Диагноз устанавливается чаще только после гистологического исследования опухоли, удаленной путем секторальной резекции грудной железы.

ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При сборе анамнеза у пациентки следует обратить внимание на динамику развития заболевания болезни с момента первых ее проявлений. Уточняют связь с менструальным циклом, наличие выделений из сосков, их цвет, консистенцию, длительность и постоянство. Врач должен знать все перенесенные и сопутствующие заболевания (особенно половых органов, печени, щитовидной железы) женщины, гинекологический и сексуальный анамнез, социально-бытовые условия пациентки, ее характер и темперамент; наличие признаков неврастении, наследственные заболевания, особенно по линии матери.

Молочные железы у женщин следует осматривать в I фазе цикла — на 2–3 день после окончания менструаций, так как во II фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок.

При осмотре следует обращать внимание на развитие молочных желез, их симметрию, размеры, взаиморасположение сосков, их деформацию, сосудистый рисунок, цвет кожных покровов. Пальпацию следует проводить очень тщательно, начиная с верхневнутреннего квадранта молочной железы и двигаясь от периферии к соску. Пальпацию осуществляют в нескольких позициях: в положении лежа на спине, стоя и в положении на правом либо левом боку с заложенной под голову рукой на стороне пальпации. При этом обращают внимание на болезненность, температуру кожи над опухолью, ее контуры, подвижность. Необходимо проверить выделения из сосков, пальпировать регионарные лимфатические узлы.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Для диагностики мастопатии дополнительно используют лабораторные, морфологические, рентгенологические и специальные методы исследования, которые приобретают важное значение при дифференциальной диагностике узловых форм мастопатии и рака молочной железы.

Лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют выявить состояние менструальной функции по цитологической картине вагинальных мазков и тиреоидную активность по йодсвязывающим белкам; изучить активность коркового слоя надпочечников с помощью определения АКГГ, гонадотропина, рецепторов к стероидным гормонам. Для определения активности симпатoadреналовой системы исследуют катехоламины, изучению подвергают также белковый и липидный обмен. Лабораторно определяют гормональный фон женщины путем изучения стероидных гормонов в первой и второй фазах цикла. Цитологические методы исследования проводят путём пункции очаговых уплотнений молочной железы, увеличенных лимфатиче-

ских узлов и анализа выделений из сосков. К специальным инструментальным методам исследования относят маммографию, пневмографию, термографию, УЗИ грудной железы, галактографию, дуктографию, пневмоцистографию, с помощью которых определяются мелкокистозные образования молочной железы, множественные округлые тени, кальцинаты. При поражении протоков могут наблюдаться их расширенные тени, деформации.

Если с помощью клинических и других указанных дополнительных методов исследования диагноз установить не удастся, то прибегают к хирургическому способу секторальной резекции молочной железы со срочным гистологическим исследованием удаленного образования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику чаще проводят со злокачественными опухолями молочной железы, реже — для исключения сифилиса, туберкулеза, кандидомикоза молочной железы, маститов и др.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Своевременное и правильное лечение доброкачественных заболеваний грудных желез не только сохраняет здоровье женщин, но и позволяет поддерживать ее высокое качество жизни.

Лечение мастопатии насчитывает более 100 лет, но на сегодняшний день отсутствует единая универсальная схема лечения диффузной мастопатии. Еще остаются нерешенными вопросы, касающиеся продолжительности терапии, обеспечивающей нормализацию гормонального статуса женщины. Лечение больных с доброкачественными заболеваниями грудных желез должно быть комплексным, длительным, с учетом гормональных особенностей, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний.

Консервативная терапия допустима лишь при **диффузной форме** мастопатии. Терапия должна быть патогенетической, комплексной, многоплановой и длительной. Прежде чем приступить к ней, необходимо выявить факторы (экзогенные и эндогенные), лежащие в основе развития заболевания.

К экзогенным факторам, устранение которых может способствовать профилактике и лечению мастопатии, относят психотравмирующие ситуации, нарушающие сложные механизмы нейроэндокринной регуляции, нарушения питания, беспорядочную половую жизнь, применение гормональных контрацептивов, попадание в пищу пестицидов, недостаток микроэлементов в организме (например, селена), нарушение лактации (искусственное вскармливание ребенка), курение, злоупотребление спиртным. Пренебрежение экзогенными

факторами и связанными с ними сопутствующими заболеваниями у женщины не приведут к успеху никакую лекарственную терапию.

Терапия предусматривает сочетанное применение рационального питания, витаминотерапии и энзимотерапии, иммуномодулирующих и нейрореплетических средств, антипростагландинов, гормональных и спазмолитических препаратов, фитотерапии и ряд других методов лечения.

Рациональное питание. Пациентам следует ограничить избыточный прием белковой пищи животного происхождения (свинины, говядины), животного жира. Жиры и жирные продукты снижают содержание в плазме крови андрогенов и повышают концентрацию эстрогенов. Рекомендуют вводить в рацион яйца, молоко, печень, рыбу, овощи с темно-зелеными листьями, томаты, морковь, картофель и кукурузу, продукты богатые калием. Необходимо ограничивать использование копченых, вяленых, консервированных и маринованных продуктов и, наоборот, увеличить в рационе количество свежих овощей и фруктов, капусты, продуктов из цельных зерен злаков. В сое, ягодах, проросшей пшенице содержатся лигнан и изофлавоны, которые блокируют активность ароматазы жировой ткани, которая активна у больных с ожирением и осуществляет трансформацию андрогенов в эстрогены. Защитное действия растительной клетчатки объясняется тем, что пищевые волокна, являются богатым источником лигнанов, а также влияют на энтерогепатическую циркуляцию стероидных гормонов.

Адаптогены повышают устойчивость организма к неблагоприятным влияниям окружающей среды, повышают противоопухолевую резистентность организма, способствуют нормализации обменных процессов, активизирующих иммунную систему (интерферона, интерлейкина и др.). Назначают препараты в основном растительного происхождения: настойки женьшеня, элеутерококка, китайского лимонника, пантокрин, левзеи, родиолы, настойки заманихи, аралии и др.

Витамины способствуют нормализации функции яичников, щитовидной железы и надпочечников, стабилизируют деятельность нервной системы, укрепляют иммунную систему организма, оказывают антиоксидантное действие. Дефицит витаминов может послужить пусковым механизмом в развитии мастопатии и опухолей молочной железы. Назначают витамины А, С, Е, В₂ и В₆, а также некоторые микроэлементы: йод, селен, железо, цинк, марганец, медь. Они должны поступать в организм с продуктами либо путем назначения курса витаминотерапии.

Седативные препараты назначают при нервно-психических расстройствах. Обычно назначают одно из следующих медикаментозных средств: микстуру Кватера, капли Морозова, настойку пустырника, настойку валерианы, отвар успокоительного чая, бромкамфору. Больным с выраженным эмоциональным возбуждением, особенно при астеническом синдроме, проводят лечение транквилизаторами в течение длительного времени.

Мочегонные препараты чаще растительного происхождения (лист брусники, мочегонный чай, пустырник, шиповник, календула, кукурузные

рыльца, бессмертник) показаны при болезненных нагрубаниях молочных желез во второй половине менструального цикла (синдром предменструального напряжения) за 7–10 дней до менструации.

Гормонотерапия может быть осуществлена только после изучения гормонального профиля больной. Эмпирическое назначение гормональных средств может принести больше вреда, чем пользы. Поэтому чаще в лечении используют негормональные препараты. В зависимости от особенностей клинических проявлений заболевания, анамнеза, уровня эстрогенной насыщенности, состояния щитовидной железы и гинекологического статуса применяют различные схемы гормонотерапии.

1. При повышенной эстрогенной активности используют в основном препараты андрогенного действия (тестостерон, метилтестостерон) в физиологических дозах в фолликулиновой фазе менструального цикла. Если гиперэстрогения сочетается с гипофункцией яичников, добавляют прогестины (прогестерон) в лютеиновую фазу цикла.

2. Пациенткам, имеющим нормальный уровень эстрогенов, но недостаточную функцию желтого тела, в лютеиновую фазу цикла назначают только прогестерон.

3. Женщинам до 45 лет с выраженной эстрогенной недостаточностью показаны эстрогенные препараты (в фолликулиновой фазе менструального цикла). Так как в большинстве случаев гипоэстрогения сопровождается понижением активности лютеинизирующего гормона, во второй половине менструального цикла назначают прогестины.

4. У пациенток с гипофункцией щитовидной железы применяют тиреоидин.

5. При галакторее различного генеза, нарушении функций яичников и бесплодии, синдроме предменструального напряжения, нагрубании молочных желез, сопровождающихся высоким уровнем пролактина, назначают средства, снижающие его секрецию (бромокриптин). Их применение приводит к регрессии узловых образований в ткани молочной железы, уменьшению болей и выделений из сосков. Используют также тамоксифен. Он способствует снижению концентрации пролактина, а также лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и гонадолиберина.

Ганцев Ш. Х. рекомендует в зависимости от возраста следующие рекомендации по применению гормональных препаратов в лечении мастопатии (таблица 1):

Таблица 1 — Рекомендации по применению гормональных препаратов в лечении мастопатии

Возраст, лет	Рекомендации
18–34	Последовательный прием эстрогенов и прогестинов, оральных контрацептивов, прогестинов.
35–47	Прием эстрогенов и прогестинов.
48–54	Прием прогестинов, андрогенов и антиэстрогенов.
Старше 55	Прием антиэстрогенов; у женщин доклимактерического возраста — антигонадотропинов (бусерелин, даноген). Но в активном детородном периоде назначать их рекомендуется лишь в ситуациях особого риска рака (III степень дисплазии или <i>carc in situ</i>).

Фитотерапия проводится препаратами («Агнукастон», «Мастодинон», «Циклодинон» и др.) основным активным компонентом которых является растение прутняк обыкновенный (*Agnus castus*). Допаминаргические эффекты прутняка вызывают снижение продукции пролактина. Уменьшение содержания последнего приводит к сужению протоков, снижению активности пролиферативных процессов и уменьшению образования соединительной ткани в молочной железе. Препарат уменьшает отек грудных желез, способствует снижению болевого синдрома, обратному развитию дегенеративных изменений в молочной железе. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. Ликвидируется дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном.

Узловая форма мастопатии подлежит хирургическому лечению. Оперативное вмешательство устраняет источник болезненных ощущений и предотвращает возможную бластоматозную трансформацию. Кроме того, операция необходима как способ окончательного установления точного диагноза, так как в ряде случаев под маской мастопатии скрывается рак молочной железы. После удаления опухоль подвергается экстренному гистологическому исследованию.

Чаще выполняют секторальную резекцию молочной железы. При этом соблюдают определенные правила иссечения железистой ткани: дно раны должно быть не конусообразным, а совпадающим по ширине с кожным разрезом до поверхностной фасции грудной мышцы; разрез необходимо выполнять, отступая на 2 см от края уплотненного участка. При множественных кистах молочной железы приходится проводить более обширное удаление ткани молочной железы во избежание дальнейших повторных оперативных вмешательств в связи с ростом мелких фиброматозных очагов или кист. Но операция устраняет лишь следствие заболевания, а причина возникновения опухоли остается. Поэтому после секторальной резекции необходимо проведение длительной консервативной терапии.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Оптимальная частота наблюдения пациенток группы риска при диффузных формах дисгормональных заболеваний — 1 раз в 6 месяцев; при узловых формах (при отказе от оперативного лечения) — 1 раз в 3 месяца. Периодичность осмотров для здоровых женщин — 1 раз в год.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика мастопатии заключается в полноценном питании женщин, своевременном осуществлении ими детородной функции, грудном вскармливании ребенка, нормализации сексуальной жизни.

Вторичная профилактика направлена на выявление и лечение различных нарушений эндокринной системы, функций печени и щитовидной железы, заболеваний женских половых органов.

ГИНЕКОМАСТИЯ

Гинекомастия — это одностороннее или двустороннее увеличение грудной железы у мужчин по женскому типу (фиброаденоматоз или фиброаденомы железы). Слово «гинекомастия» имеет греческое происхождение (*gynes* — женщина, *mastos* — грудь, молочная железа) и означает «женская грудь» или «грудь, как у женщины». Мужская грудная железа находится в недоразвитом состоянии. Пролиферация тканей грудной железы и жировой клетчатки является морфологическим субстратом гинекомастии. Иногда при гинекомастии наблюдается феминизация грудных желез, когда они по своему виду и форме напоминают грудные железы молодой девушки или женщины. Относительно часто, в особенности у мужчин после 40 лет, отмечается псевдогинекомастия – избыточное отложение жира в области грудных желез без гипертрофии паренхимы железы. Такие железы мягкой консистенции свисают в виде жировых складок с обеих сторон,

Классификация гинекомастии

— Истинная гинекомастия. Увеличение груди происходит за счет железистой ткани молочной железы.

— Ложная гинекомастия (псевдогинекомастия, липомастия). Грудь увеличивается за счет жировой ткани.

— Смешанная гинекомастия. Сочетание истинной и ложной гинекомастии.

При увеличении одной грудной железы говорят об *односторонней* гинекомастии, при увеличении обеих грудных желез — о *двухсторонней* гинекомастии.

Истинная гинекомастия может быть *физиологической*, и *патологической*. В первом случае, это абсолютно нормальное явление. Во втором случае — это болезнь, связанная с нарушением баланса между мужскими и женскими половыми гормонами, а также с приемом некоторых лекарственных препаратов.

Существует 3 возрастных периода, когда увеличение молочных желез можно считать нормой:

— У новорожденных — это физиологическое нагрубание молочных желез. У 90 % новорожденных молочные железы могут увеличиваться в размерах к 3–10-м суткам жизни и уменьшаться до исходных размеров через 2–3 недели. Но у 1,5–2 % младенцев увеличение молочных желез сохраняется до 3–6 месяцев, а в некоторых случаях до 8–10 месяцев жизни. На фоне восстановления показателей гормонального статуса ребенка восстанавливается нормальный размер молочных желез и прекращаются выделения из них.

— В период полового созревания. Большинство случаев увеличения молочных желез у мальчиков отмечается в период активного пубертата (в возрасте 12–17 лет). Около 30 % случаев увеличения молочных желез классифицируется как ювенильная гинекомастия. Данное состояние обусловлено значительными гормональными перестройками, возникающими в этом возрасте. У большинства юношей в начале пубертата отмечается транзиторное повышение уровня циркулирующего эстрадиола на фоне относительно низких уровней тестостерона. Данный феномен объясняют тем, что концентрация циркулирующего эстрадиола в период полового созревания возрастает в 3 раза, в то время как показатели тестостерона у половозрелых мужчин в 30 раз превышают допубертатные. Эстрадиол достигает пиковых концентраций значительно раньше тестостерона, успевая оказать влияние на чувствительные к нему ткани, избегая подавляющего действия тестостерона. В случае повышенной чувствительности ткани молочных желез к эстрогенам это приводит к пролиферации железистой ткани и формированию гинекомастии. Кроме этого, у мужчин молодого возраста андростендион метаболизируется в эстрон за счет активации фермента, входящего в семейство цитохромов P-450. В большинстве случаев изменения в ткани грудной железы проходит уже через 1–2 года — к концу полового созревания, однако у 10–15 % подростков гинекомастия сохраняется в зрелом возрасте.

— У пожилых людей. Примерно у 40 % мужчин старше 50–60 лет наблюдается гинекомастия, из-за снижения выработки тестостерона в яичках по естественным причинам. В результате, баланс тестостерон/эстрогены сдвигается в сторону женских гормонов, что и приводит к гинекомастии.

Во всех этих случаях гинекомастия считается нормальным явлением, поэтому ее лечение не требуется.

Выделяют также *патологическую гинекомастию*. Механизм ее развития тот же — в оргазме мужчины начинают преобладать женские гормоны (эстрогены), которые и провоцируют рост молочных желез. Только вызывают этот дисбаланс не естественные причины, а сбой в организме и прием некоторых лекарственных препаратов. Патологическая гинекомастия в детском и подростковом возрасте является относительно редкой патологией, и ее процент не превышает 5–8 % от всех случаев гинекомастии в этом возрасте.

Чаще всего патологическое увеличение молочных желез сопровождается случаи первичного и вторичного гипогонадизма (вследствие перенесенных вирусных орхитов, травм тестикул, врожденной гипоплазии тестикул, кастрации), генетические синдромы (Кляйнфельтера, Рейфенштейна, Каллмана, Сильвера — Рассела и др.), опухоли гипофиза и надпочечников. Опухоли яичек (лейдигома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хорионкарцинома, сочетанная опухоль) прямо либо через повышение секреции хорионического гонадотропина приводят к увеличению продукции эстрогенов клетками Лейдига.

Гинекомастия может быть опухолевым синдромом при раке бронхов. Она возникает также при циррозе печени, почечной недостаточности, гипертиреозе, дистрофии от голодания, мальабсорбции, лепре.

Ряд лекарственных препаратов при длительном применении может привести к гинекомастии: спиронолактон, дигиталис, метилдопа, резерпин, мепробамат, фенотиазин, кетоконазол, канабианты, гормонотерапия эстрогенами, тестостероном или гонадотропином. При приеме некоторых лекарственных веществ гинекомастия может развиваться на фоне нормального уровня и соотношения андрогенов и эстрогенов. Причина развития гинекомастии в таких случаях пока неясна.

Идиопатическая гинекомастия составляют около 25–50 % от всех случаев гинекомастии и часто носят семейный характер.

Для избежания терминологической путаницы увеличение молочных желез у мальчиков любого возраста расценивается как гинекомастия, а у девочек младше 8 лет — как преждевременное телархе.

Клинически гинекомастия определяется как увеличение одной или обеих грудных желез. Пациенты отмечают чувство тяжести, распирания, умеренные болевые ощущения, иногда зуд в области грудных желез. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Основной симптом гинекомастии — это плотноэластическое подвижное образование с четкими контурами в тканях грудной железы. На ранних стадиях оно почти не заметно, но его легко можно определить при пальпации. Дело в том, что железистая ткань, которая разрастается при гинекомастии, имеет более высокую плотность, чем жировая, поэтому она заметно тверже и ярче выражена. Нередко единственная жалоба пациентов — косметический дефект. Маммография позволяет объективно диагностировать истинную и ложную формы гинекомастии. В сомнительных случаях при узловых формах обязательно производят пункционную биопсию.

Диагностика

— Инструментальные методы: УЗИ и маммография грудных желез. При необходимости дополнительные методы обследования — рентгенография грудной клетки, УЗИ яичек, КТ, МРТ надпочечников или головного мозга.

— Определение гормонального профиля – определение уровня тестостерона, эстрадиола, пролактина, ЛГ и ТТГ в крови. Часто у пациентов с гинекомастией имеется повышенный уровень эстрадиола и пониженный уровень тестостерона.

— При гипогонадизме возможно развитие гинекомастии, поэтому важно также исследовать яички, предстательную железу и гормональный спектр (тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, ТТГ).

— Определение уровня в крови печеночных ферментов, азота, мочевины, креатинина и т. д.

Исключение генетических заболеваний (синдром Кляйнфельтера, Рейфенштейна, Каллмана, Сильвера — Рассела и др.).

При подозрении на рак — биопсия молочной железы и подмышечных лимфатических узлов.

Лечение

При юношеской гинекомастии, наблюдающейся в период подового созревания, специального лечения не требуется. Рекомендуется общеукрепляющее лечение. Необходимо исключить заболевания, при которых гинекомастия является одним из симптомов (заболевания яичка, щитовидной железы, печени, почек, легких, генетические наследственные заболевания и др.). Гинекомастия у мужчин среднего возраста плохо поддается лечению. Гормонотерапию (андрогены) назначают после консультации с урологом. Гинекомастия у мужчин пожилого возраста в 90 % случаев связана с андрогенной недостаточностью. Проводят заместительную гормонотерапию.

При отсутствии нарушений со стороны эндокринных органов показано оперативное удаление измененной железы с сохранением соска. Хирургическое лечение (резекция или мастэктомия) осуществляют при узловой гинекомастии во всех случаях. Мастэктомия производится обычно через радиальный или дугообразный разрез кожи, по нижнему или боковым краям железы. Удаленная железа подвергается гистологическому исследованию.

При ложной гинекомастии, по эстетическим показаниям, производят липосакцию. При смешанной форме — липосакцию и резекцию грудной железы. Резекция кожи по типу периареолярной маммопластики показана при явном ее избытке.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

За последние десять лет (с 2001 по 2010 гг.) в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы увеличилось в 1,4 раза. Подавляющее большинство заболевших — женщины. Лишь 0,82 % случаев выявлено у мужчин. У 25,9 % больного раком молочной железы установлена I стадия заболевания, у 52,2 % — II, у 15,4 % — III, у 6,1 % — IV. Одногодичная летальность у женщин составляет 50,7 %, у мужчин — 14,3 %.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

— Дисгормональные заболевания молочной железы, связанные в первую очередь с повышенной эстрогенной активностью.

— Пролиферативные заболевания молочной железы.

— Неблагополучный семейный анамнез и генетические факторы — носительство генов BRCA-1, BRCA-2. Наследственный тип рака молочной железы встречается в 25 % случаев.

— Раннее менархе (до 12 лет) и позднее наступление менопаузы (после 55 лет и старше), нерегулярная и поздняя половая жизнь.

— Поздний возраст первых родов (старше 30 лет, в сравнении с ранней до 20 лет первой беременностью) и бесплодие, аборт.

— Очень короткий период или отсутствие кормления грудью.

— Нерациональное питание с избыточным потреблением жиров, высококалорийной пищи, недостаток витаминов (особенно А, С, Е), ожирение и атеросклероз.

— Дефицит витамина D.

— Прием алкоголя. Некоторые исследователи показывают, что даже дозированный прием спиртного увеличивает риск развития заболевания на 50 %. Механизм этого действия в настоящее время не известен.

— Курение.

— Возраст. Рак молочной железы редко, но встречается до 20 лет. Число случаев его значительно возрастает между 25 и 50 годами, после чего рост продолжается, но медленнее.

— Проживание в Северной Америке или Европе.

— Проживание в городе, высокий уровень образования или семейного дохода.

— Ионизирующая радиация.

— Механические травмы молочной железы.

— Гиподинамия.

— Нарушение функции печени, щитовидной железы, яичников.

— Маммографически плотные молочные железы — тип P2 и D_u (по J. N. Wolfe, 1987, C. Вугне, C. Schairer, 1995).

Рак эндометрия, яичников, рак молочной железы в одной молочной железе.

Классификация факторов риска рака молочной железы (В. Ф. Семиглазов и др., 2001)

1. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма:

1.1. Менструальная, половая, детородная, лактационная функции.

1.2. Гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки.

2. Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями:

2.1. Ожирение.

2.2. Гипертоническая болезнь.

2.3. Сахарный диабет пожилых.

2.4. Атеросклероз.

2.5. Заболевания печени.

2.6. Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз).

2.7. Дисгормональные гиперплазии молочных желез.

3. Генетические факторы (носители BRCA-1- или BRCA-2-генов):
 - 3.1. РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» РМЖ).
 - 3.2. Молочно-яичниковый «синдром» (РМЖ и рак яичников в семье).
 - 3.3. Синдромы:
 - 3.3.1. «РМЖ + опухоль мозга».
 - 3.3.2. «РМЖ + саркома».
 - 3.3.3. «РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз».
 - 3.3.4. «SBLA-синдром + саркома + РМЖ + лейкоз + карцинома коры надпочечников».
 - 3.4. Раково-ассоциированные генодерматозы:
 - 3.4.1. Болезнь Cowden — множественные трихолеммумы кожи + рак щитовидной железы, аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ.
 - 3.4.2. Болезнь BLOOM — аутосомальный наследственный генодерматоз + РМЖ.
4. Экзогенные факторы:
 - 4.1. Ионизирующая радиация.
 - 4.2. Курение.
 - 4.3. Химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей.
 - 4.4. Избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Обе молочные железы поражаются раком примерно одинаково, но симультантное двустороннее поражение очень редко. Наиболее часто первичная опухоль локализуется в верхне-наружном квадранте. Иногда опухоли развиваются и вне железистого тела из эктопированных железистых клеток в дополнительных, или аберрантных, молочных железах по ходу молочных линий.

Источником развития рака молочной железы являются выводные протоки, чаще мелкие. Реже (1–2 %) опухоль развивается из секреторных отделов желез (дольковая, апокриновая карцинома). Примерно такую же частоту имеет эпидермоидный рак, или рак Педжета (2–3,5 %), который возникает из переходного эпителия соска непосредственно в выходных отделах собирательных млечных протоков.

Выделяют неинвазивные формы рака — внутридольковая карцинома *in situ* и дольковая карцинома *in situ*, и инвазивные (инфильтрирующие) формы рака. К последним относятся солидный рак (80–85 %), медуллярный рак, скир, аденокарцинома. Другие формы рака, в том числе недифференцированные, редки. У мужчин чаще выявляются скиррозный рак, хотя может быть выявлена аденокарцинома или внутрипротоковая карцинома.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гистологическая классификация рака молочной железы

В настоящее время используют гистологическую классификацию Международного противоракового союза (6-е изд., 2002):

1. Неинвазивный рак (in situ):

- внутрипротоковый (интраканаликулярный) рак in situ;
- дольковый (лобулярный) рак in situ.

2. Инвазивный рак (инфильтрирующая карцинома):

- протоковый;
- дольковый;
- слизистый (муцинозный);
- медуллярный (мозговидный);
- тубулярный;
- апокриновый;
- другие формы (папиллярный, плоскоклеточный, ювенильный, веретенклеточный, псевдосаркоматозный и др.).

3. Особые (анатомо-клинические) формы:

- рак Педжета;
- воспалительный рак.

Чаще всего у больных встречается инвазивный протоковый (50–70 %) и дольковый (20 %) рак. Для протокового рака характерно распространение по молочным ходам, а для долькового — двусторонность и первичная множественность.

Классификация TNM (7-е изд., 2009 г., в сокращении).

Классификацию применяют к карциномам, в том числе к женской и мужской молочной (грудной) железе. Требуется гистологическое подтверждение новообразования. Необходимо указать анатомическую локализацию опухоли, хотя это и не рассматривается в классификации.

В случаях множественных симультанных первичных опухолей в одной молочной железе для классификации нужно использовать опухоль с наибольшей категорией T. Симультанный двусторонний рак молочной железы независимо от разделения необходимо классифицировать по гистологическому типу.

Анатомические отделы:

- сосок;
- центральная зона;
- верхневнутренний квадрант;
- нижневнутренний квадрант;
- верхненааружный квадрант;
- нижненааружный квадрант;
- подмышечная область.

Регионарные лимфатические узлы:

подмышечные (на стороне поражения): межгрудные лимфатические узлы (Роттера (Rotter)) и узлы вдоль подмышечной вены и ее ветвей, которые могут быть разделены на следующие уровни:

(i) — уровень I (нижнеподмышечный): лимфатические узлы снаружи латерального края малой грудной мышцы;

(ii) — уровень II (среднеподмышечный): лимфатические узлы между медиальным и латеральным краями малой грудной мышцы и межгрудные (Роттера) лимфатические узлы;

(iii) — уровень III (верхушечно-подмышечный): верхушечные лимфатические узлы и узлы, расположенные внутри от медиального края малой грудной мышцы, за исключением подключичных;

I — подключичные (на стороне поражения);

II — внутренние маммарные (на стороне поражения): лимфатические узлы в межреберных промежутках вдоль края грудины во внутригрудной фасции;

III — надключичные (на стороне поражения).

Примечание. Интрамаммарные лимфатические узлы классифицируют как подмышечные узлы уровня I. Метастазы в любые другие лимфатические узлы, включая шейные и внутренние маммарные с противоположной стороны, классифицируют как отдаленные метастазы (M1).

T — первичная опухоль:

T_x — первичная опухоль недоступна оценке;

T₀ — нет признаков первичной опухоли;

Tis — рак in situ:

Tis (DCIS) — протоковая карцинома in situ; Tis (LCIS) — дольковая карцинома in situ;

Tis (Paget) — болезнь Педжета соска, не связанная с инвазивной карциномой и (или) карциномой in situ (DCIS и (или) LCIS) в подлежащей паренхиме молочной железы. Карциному паренхимы молочной железы, сочетающейся с болезнью Педжета, классифицируют на основании размеров и характеристик опухоли паренхимы, при этом должно быть отмечено наличие болезни Педжета;

T1 — опухоль не более 2 см в наибольшем измерении;

T1 mi — микроинвазия (не более 0,1 см в наибольшем измерении);

T1a — более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении;

T1b — более 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении;

T1c — более 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении;

T3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4 — опухоль любого размера с непосредственным распространением на грудную стенку и (или) кожу (изъязвление или узелки на коже);

T4a — распространение на грудную стенку (ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу), за исключением инвазии в грудную мышцу;

T4b — изъязвление, сателлитные узелки на коже или отек кожи (включая вид «лимонной корочки») пораженной железы;

T4c — признаки T4a и T4b вместе;

T4d — воспалительная форма карциномы;

N — регионарные лимфатические узлы:

N_x — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены (например, предварительно удалены);

N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N1 — метастаз в подвижном подмышечном лимфатическом узле(-ах) I, II уровня на стороне поражения;

N2 — метастазы в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня на стороне поражения, спаянные между собой; клинически определяемый внутренний маммарный лимфатический узел(-ы) на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

N2a — фиксированные друг с другом или с другими структурами метастазы в подмышечных лимфатических узлах;

N2b — метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах(-е) при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах;

N3 — метастазы в подключичных лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах(-е) на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных узлах, или метастазы в подключичных лимфатических узлах(-е) с или без метастазов в подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлах;

N3a — метастазы в подключичных лимфатических узлах(-е);

N3b — метастазы во внутренних маммарных и подмышечных лимфатических узлах;

N3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах(-е).

M — отдаленные метастазы:

M0 — отдаленные метастазы не определяются;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

G — гистопатологическая классификация:

G1 — высокая степень дифференцировки;

G2 — средняя степень дифференцировки;

G3 — низкая степень дифференцировки;

G4 — недифференцируемая опухоль.

В таблице 2 представлена группировка по стадиям рака молочной железы.

Таблица 2 — Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I А	T1	N0	M0
Стадия I В	T0, T1 ³	N1 mi	M0
Стадия II А	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия II В	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия III А	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия III В	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия III С	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При раке молочной железы метастазирование происходит по молочным ходам железы; по лимфатическим щелям, капиллярам и сосудам; по кровеносным сосудам. В зависимости от путей метастазирование происходит в разные ткани и органы.

Метастазирование при раке молочной железы (Ш. Х. Ганцев, 2006):

1. Регионарное (лимфогенное в лимфатические узлы):

- 1.1. Подмышечные.
- 1.2. Подлопаточные.
- 1.3. Подключичные.
- 1.4. Надключичные.
- 1.5. Парастернальные.

2. Отдаленное (лимфогематогенное):

- 2.1. Контрлатеральные подмышечные лимфатические узлы.
- 2.2. Контрлатеральные надключичные лимфатические узлы.
- 2.3. Мягкие ткани, кожу.
- 2.4. Печень.
- 2.5. Легкие.
- 2.6. Кости: тела позвонков, тазовые, бедренные и др.
- 2.7. Плевру.
- 2.8. Яичники.
- 2.9. Головной мозг и другие органы.

Лимфогенное метастазирование рака может происходить в различных направлениях:

1) пекторальный путь (60–70 %) — к парамаммарным лимфатическим узлам и далее к подмышечным;

2) подключичный путь (20–30 %) — к подключичным лимфатическим узлам;

- 3) парастернальный путь (10 %) — к парастернальным узлам;
- 4) перекрестный путь (5 %) — в подмышечные лимфатические узлы противоположной стороны и в другую молочную железу;
- 5) позадигрудный путь (2 %) — к медиастинальным лимфатическим узлам, минуя парастернальные;
- 6) транспекторальный путь (редко) — к центральным (верхним) подмышечным лимфатическим узлам;
- 7) лимфоотток по лимфатическим путям Герота (встречается редко) — к эпигастральным лимфатическим узлам и узлам брюшной полости;
- 8) внутрикожный путь (редко) — по брюшной стенке к паховым лимфатическим узлам.

Наиболее часто при раке молочной железы отдаленные метастазы гематогенным путем поражают кости, легкие, печень, кожу. Метастазы рака в легкие бывают в виде одиночных или множественных узлов. По данным В. П. Демидова (2000), метастатическое поражение костей при раке молочной железы выявляется при первичном лечении больных в 1,3–6 % случаев, а на аутопсии обнаруживается в 44–70 % наблюдений; частота метастазов рака в печень, выявленных сканированием до радикального лечения, составляет около 1,5 %, а на аутопсии — от 35 до 67 %

КЛИНИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клиническая картина рака молочной железы разнообразна и зависит от различных факторов: типа роста опухоли, локализации ее в молочной железе, стадии заболевания, наличия регионарных и отдаленных метастазов. Рак молочной железы обычно не причиняет неприятных ощущений. Женщина жалуется на наличие опухолевидного образования или уплотнения в молочной железе, которое она чаще выявляет самостоятельно. Опухоль постепенно увеличивается, но иногда ее размеры не меняются в течение нескольких месяцев. Уплотнение не увеличивается перед менструацией в отличие от некоторых форм мастопатии. Клинически различают узловую и диффузные формы рака молочной железы.

Узловая форма

Встречается наиболее часто (до 75 %) и локализуется в верхне-наружном квадранте молочной железы (до 50 %) или в центральной зоне, реже в ее других отделах. Характеризуется плотным узловым образованием в молочной железе с нервной поверхностью, нечеткими контурами, хрящевидной плотности при отсутствии болезненности. Лишь при некоторых гистологических вариантах консистенция опухоли может быть более мягкой, даже туго эластичной. Положительный симптом Кенига: узел не исчезает при придавливании его в положении лежа к грудной стенке.

Морщинистость кожи над опухолью, возникающая вследствие укорочения связок Купера, может появляться уже на ранних стадиях рака. Этот симптом указывает, что опухоль растет наиболее интенсивно по направлению к коже. Этот симптом также позволяет отличить рак от мастопатии. При центральной локализации опухолевого узла при тех же обстоятельствах появляется сужение ареолы, втяжение соска, отклонение его в сторону узла. По мере увеличения размера опухоли происходит втяжение кожи — симптом «умбиликации». Деформацию соска (симптом Прибрама), его втяжение выявляют при распространении опухоли по млечным протокам. Симптом «лимонной» («апельсиновой») корки — признак распространения опухолевого процесса в глубоких кожных лимфатических щелях, при этом появляется отек кожи молочной железы. Неподвижность молочной железы по отношению к большой грудной мышце (симптом Пайра) указывает на прорастание в нее опухоли.

Диффузные формы рака молочной железы

К ним относят отечно-инфильтративную, маститоподобную, рожееподобную, панцирную формы рака молочной железы. Диффузные формы рака молочной железы встречаются редко — 2–4 %. Эти формы характеризуются быстрым развитием процесса, обширным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Отечно-инфильтративная форма встречается чаще всего у молодых женщин, нередко в период беременности и лактации. Молочная железа увеличена, кожа ее пастозна и отечна, выражены гиперемия и симптом лимонной корки. Течение острое. Боль чаще отсутствует. Выявить опухолевый узел в ткани железы сложно. Пальпируется инфильтрат без четких контуров, занимающий большую часть железы. Отек обусловлен блокадой лимфатических путей метастатическими эмболами или сдавлением их опухолевым инфильтратом. В регионарных лимфатических узлах рано появляются метастазы.

Панцирный рак характеризуется опухолевой инфильтрацией как самой ткани железы, так и покрывающей ее кожи. Иногда процесс выходит за пределы железы и распространяется на грудную стенку, на противоположную молочную железу. Кожа становится плотной, пигментированной, плохо смещается, напоминает панцирь. Появляется множество внутри кожных опухолевых узлов. Молочная железа уменьшается, подтягивается кверху, сморщивается. Опухолевая инфильтрация сдавливает грудную стенку в виде панциря. Из всех диффузных форм рака молочной железы панцирная протекает наиболее торпидно.

Воспалительные формы рака молочной железы имеют острое течение, чрезвычайно злокачественны, быстро рецидивируют и бурно метастазируют.

При **рожееподобной (эризипеллоидной)** форме опухолевый процесс сопровождается выраженной гиперемией кожи с неровными, языкообразными краями, внешне напоминающей рожистое воспаление; она может распространяться на кожу грудной стенки. Кожа железы покрыта розовыми пятнами, что обусловлено распространением опухолевых клеток по капил-

лярам к лимфатическим сосудам (карциноматозный лимфангит). Чаще всего заболевание протекает остро, с высокой температурой тела (39–40 °С).

При *маститоподобном* раке молочная железа значительно увеличена, напряжена, уплотнена, ограниченно подвижна. Выражены гиперемия и гипертермия кожи. В глубине железистой ткани пальпируются диффузные уплотнения. Процесс распространяется быстро, сопровождаясь лихорадочным подъемом температуры тела. Встречается у молодых женщин — беременных и кормящих.

Выделяют и другие варианты рака молочной железы, которые не укладываются в типичную клиническую картину.

Непальпируемый вариант рака молочной железы устанавливают с помощью маммографии. Обычно это опухоль малых размеров, располагающаяся в глубоких отделах железистой ткани.

Скрытый (оккультный) рак молочной железы вначале клинически проявляется метастазами в подмышечных лимфатических узлах. При этом первичная опухоль не определяется.

Болезнь Педжета наблюдается у 1–4 % больных раком молочной железы. Клинически пациенты имеют длительную историю заболевания с развитием экземоподобных изменений в соске, с ощущением зуда, жжения и мокнутия. Изменения в соске связаны с подлежащим раком в молочной железе, который пальпируется в 2/3 случаев.

ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клиническая диагностика включает:

— Сбор анамнеза с уточнением случаев рака молочной железы и женских половых органов у ближайших родственников;

— Осмотр молочных желез. При осмотре определяют симметричность расположения и форму молочных желез; уровень стояния сосков и их вид (втяжение, отклонение в сторону); состояние кожи (гиперемия, отек, морщинистость, втяжения или выпячивания на ней, сужение ареолярного поля и т.д.); патологические выделения из соска (количество, цвет, длительность); наличие отека руки на стороне поражения;

— Пальпация молочных желез. Производится сначала в положении стоя, затем лежа на спине, а при необходимости — на полубоку. В вертикальном положении пальпируют молочные железы (особенно их верхние отделы), затем подмышечные впадины с обеих сторон и подключичные области. В горизонтальном положении пальпируют всю молочную железу последовательно, по квадрантам, в том числе и за ареолой и соскам, а также субмаммарную складку.

— Пальпация подмышечных и шейно-надключичных лимфатических узлов, как правило, производят в вертикальном положении.

При обнаружении уплотнения необходимо дать характеристику по схеме:

- размеры, четкость границ;
- локализация;
- форма
- консистенция;
- смещаемость.

Для рака характерны отсутствие четких границ, постепенный переход в окружающие ткани, повышенная плотность (порой хрящевидная), нарастающая от периферии к центру.

При относительно больших раковых опухолях можно обнаружить следующие симптомы:

— симптом умбиликации (за счет укорочения Куперовых связок, вовлеченных в опухоль), симптом «площадки» (генез тот же), симптом «морщинистости» (генез тот же);

— симптом «лимонной корки» (за счет вторичного внутрикожного лимфостаза вследствие блокады лимфатических путей регионарных зон или вследствие эмболии опухолевыми клетками глубоких кожных лимфатических сосудов);

— гиперемию кожи над опухолью (проявление специфического лимфангита);

— симптом Краузе — утолщение складки ареолы (вследствие отека из-за поражения опухолевыми клетками лимфатического сплетения подареолярной зоны);

— симптом Кенига — при прижатии молочной железы ладонью плашмя опухоль не исчезает;

— симптом Пайра — при захватывании железы двумя пальцами слева и справа кожа не собирается в продольные складки, а образуется поперечная складчатость.

Рентгенологическая диагностика

Рентгенологическая диагностика — один из ведущих методов выявления рака молочной железы, особенно если опухоль небольших размеров и не пальпируется. Всем больным старше 40 лет с установленным диагнозом «рак молочной железы» либо с подозрением на него обязательно проводят двухстороннюю маммографию, а больным моложе 40 лет — УЗИ молочных желез и регионарных зон.

Маммография бывает двух видов:

1. Маммография без контрастирования представляет собой простой снимок молочной железы, используется для выявления опухоли и микрокальцинатов. В свою очередь микрокальцинаты 1 мм и более, выявляются на рентгенограммах, могут являться признаком субклинической стадии рака молочной железы.

2. Контрастная маммография используется для уточняющей диагностики. Выделяют следующие разновидности контрастной маммографии:

а) дуктография (галактография) — методика, основанная на введении контрастного вещества в млечные протоки и их последующей регистраци-

ей с целью диагностики внутривнутри протокового рака молочной железы. Исследование показано при секретирующей молочной железе.

б) пневмомаммография: в настоящее время для практических целей не используется. Методика основана на введении в ретромаммарное и премаммарное клеточные пространства воздуха в объеме около 300 см³; воздух в свою очередь окружает расположенные в железе патологические образования;

в) пневмокистография. Метод наиболее информативен при кистах молочной железы средних и больших размеров. При этом иглой под контролем УЗИ или при поверхностно расположенных кистах без ультразвука проводят пункцию кисты и эвакуируют ее содержимое в шприц. Жидкость отправляют на цитологическое исследование. Далее в иглу шприцом нагнетают количество воздуха, соответствующее количеству удаленной жидкости и делают снимок. Гладкие стенки кисты на полученном снимке говорят о доброкачественности процесса; нечеткий, изъеденный контур может свидетельствовать о злокачественном новообразовании. Это также подтверждается цитологическим исследованием жидкости кисты.

Разрешающая способность маммографии составляет от 75 до 93 %. Информативность маммографии выше у женщин старше 50 лет, в то время как у более молодых гораздо ниже из-за более плотной ткани молочной железы.

Классификация маммографической плотности молочной железы (J. N. Wolfe, 1987; C. Byrne, C. Schairer, 1995), соответственно которой определяют 4 типа маммограм:

N1 — паренхима представлена полностью или почти полностью жировой тканью, могут быть единичные фиброзные соединительнотканые тяжи;

P1 — визуализируются протоковые структуры, занимающие не более 25 % объема молочной железы;

P2 — протоковые структуры занимают более 25 % объема молочной железы;

DY — очень плотная (непрозрачная) паренхима («дисплазия»), что обычно указывает на гиперплазию соединительной ткани.

Установление маммографической плотности имеет важное прогностическое значение: риск развития рака молочной железы у женщин с повышенной маммографической плотностью в 3 раза выше, чем у женщин с нормальной маммографической плотностью.

Методы обследования до начала лечения:

- физикальное обследование;
- пункционная биопсия опухоли с цитологическим исследованием;
- трепанобиопсия опухоли с морфологическим исследованием;
- УЗИ органов брюшной полости;
- рентгенологическое исследование легких;
- остеосцинтиграфия (в учреждениях, оснащенных радиоизотопной лабораторией);
- УЗИ молочных желез, регионарных лимфатических узлов;
- УЗИ органов таза;
- ЭКГ.

Маммография и УЗИ дополняют друг друга, так как при маммографии могут быть видны опухоли, которые не определяются при УЗИ, и наоборот. При непальпируемых опухолях выполняется тонкоигольная биопсия или трепано-биопсия под контролем УЗИ либо маммографа.

При непальпируемой опухоли в молочной железе, отсутствии ультразвуковых и маммографических данных в пользу опухоли и наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах для уточняющей диагностики выполняется МРТ молочных желез.

Пациенткам с IIIA, B, C (любая T N1-3 M0) стадиями рекомендовано выполнять остеосцинтиграфию, КТ, или УЗИ, или МРТ органов брюшной полости и таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Всем женщинам в возрасте 50 лет и старше, впервые обратившимся в любое медицинское учреждение, рекомендовано проводить двустороннюю маммографию.

Лабораторные исследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; группа крови и резус-фактор; серореакция на сифилис (по показаниям); биохимическое исследование крови (мочевина, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, электролиты, включая Са); коагулограмма — на этапе предоперационной подготовки (по показаниям).

Морфологическая диагностика:

- цитологическая (пункционная) биопсия (тонкоигольная биопсия);
- трепанобиопсия или секторальная резекция молочной железы с гистологическим исследованием — при необходимости;
- определение рецепторов эстрогена (RE), прогестерона (RP), эпидермального фактора роста HER2/neu (маркер высоко агрессивных опухолей), Ki-67 (маркер пролиферации опухолевых клеток) — после операции.

При уровне экспрессии протеина HER2/neu + 2 для уточнения необходимо является FISH–или CISH–исследование.

Сведения о распространенности опухолевого процесса и его микроскопических признаках способствуют определению стадии заболевания, помогают оценить риск возможного рецидива опухоли и дают информацию, которая позволяет прогнозировать лечебный эффект. Для получения точного патогистологического заключения нужен контакт между клиницистом и патоморфологом, то есть необходимы:

- сведения о ранее выполняемых биопсиях молочной железы, ранее проводимом облучении грудной клетки;
- сведения о наличии либо отсутствии беременности;
- характеристика пораженной области, подвергшейся биопсии (например, опухоль определяется пальпаторно, выявлена при маммографии, имеются микрокальцинаты);
- сведения о клиническом состоянии лимфатических узлов;
- сведения о наличии воспалительных изменений или других патологических состояний кожи;
- сведения о том, проводилось ли ранее какое-либо лечение (например, химиотерапия).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При дифференциальной диагностике рака молочной железы от других заболеваний определяющее значение играет цитологическое или гистологическое исследование из уплотнения или выделений из соска. Рак молочной железы необходимо дифференцировать от доброкачественных новообразований молочной железы (различных узловых форм мастопатии, липом, лимфогранулем, галактоцеле, ангиоматозных опухолей, сарком). Маститоподобные формы рака, отечно-инфильтративную форму рака молочной железы необходимо дифференцировать с острым маститом. Мастит имеет острое и короткое начало, сопровождается болями и поддается противовоспалительному лечению; чаще встречается у молодых женщин и нередко связан с лактацией.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В лечении рака молочной железы используется весь арсенал терапевтических воздействий: хирургический метод, лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия.

Выбор метода лечения определяется многими факторами, главным из которых является стадия заболевания. Перечисленные методы чаще всего используются в программах комбинированного и комплексного лечения, но при соответствующих показаниях применяются в качестве единственного (самостоятельного) метода лечения.

Хирургическое лечение

В настоящее время используются различные виды хирургических вмешательств на молочной железе у онкологических больных. Выбор того или иного вида радикальной операции определяется не только степенью распространения опухолевого процесса, но и клинической формой, локализацией опухоли, возрастом больных и некоторыми другими факторами, характеризующими их общее состояние.

В последнее время все большее значение придается вопросам улучшения качества жизни, которое достигается выполнением органосохраняющих операций на молочной железе, а также реконструктивно-восстановительных операций с использованием местных тканей или имплантантов.

Радикальная мастэктомия по Холстеду–Майеру. Операция заключается в удалении единым блоком молочной железы с большой и малой грудными мышцами, подмышечно-подключично-подлопаточной клетчаткой с лимфоузлами. Такую операцию в настоящее время выполняют только при прорастании опухоли в большую грудную мышцу. При этом используют

различные виды разрезов кожи в зависимости от локализации и размеров опухоли, требований к закрытию раневого дефекта. Кожные лоскуты отсепааровывают кверху до ключицы, медиально до грудины, книзу до верхней трети прямой мышцы живота, латерально — до широчайшей мышцы спины.

Расширенная радикальная мастэктомия по Урбану — Холдину. Операция предусматривает удаление единым блоком молочной железы, большой и малой грудной мышц, подмышечно-подлопаточно-подключичной клетчатки и парастернальных лимфатических узлов. В настоящее время используется редко.

Модифицированная радикальная мастэктомия (операция Пейти — Дайсена). Отличием данной операции от радикальной мастэктомии по Холстеду — Майеру является *сохранение большой грудной мышцы*. Отсечение малой грудной мышцы обеспечивает свободный доступ к сосудисто-нервному пучку и создает условия для удаления клетчатки этой зоны (лимфатических узлов II–III уровней.). Все остальные этапы не отличаются от таковых при операции по Холстеду — Майеру. Сохранение большой грудной мышцы снижает инвалидизацию больных, улучшает условия для последующего протезирования или реконструкции молочной железы.

Простая мастэктомия с лимфаденэктомией (операция Маддена). Предусматривает *сохранение как большой, так и малой грудной мышцы*. При этом необходимо выполнение в полном объеме подключично-подмышечной лимфаденэктомии и удаление межмышечной клетчатки. *Эту операцию в настоящее время считают оптимальным вариантом радикальной мастэктомии при узловых формах рака молочной железы*, так как она носит щадящий характер и не увеличивает частоту местных рецидивов по сравнению с операциями Холстеда и Пейти.

Простая мастэктомия (абляция). Предусматривает удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы (но без удаления грудных мышц). Показана при распространенном раке с распадом и кровотечением (санационная операция). Ее цель — только улучшение качества жизни. Подмышечную лимфодиссекцию не выполняют, так как это повышает риск осложнений.

Радикальная секторальная резекция молочной железы. Органо-сохраняющая операция и предусматривает удаление сектора молочной железы вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой и малой грудной мышцы, подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в одном блоке. При локализации опухоли в медиальных отделах молочной железы операция может быть выполнена из двух разрезов кожи — на молочной железе и в подмышечной области. Для выполнения подобных операций важно соблюдать критерии отбора больных. Риск местного рецидивирования при такой операции повышен, поэтому больным после органосохраняющей операции показана послеоперационная лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы.

Секторальная резекция молочной железы. Операция предусматривает удаление сектора молочной железы до подлежащей фасции. Секторальная резекция как самостоятельный метод лечения при раке не имеет обоснования к выполнению. Ее применяют только в диагностических целях. В лечебных целях секторальную резекцию необходимо выполнять исключительно в редких случаях и дополнять лучевой терапией (например, при одиночных очагах неинвазивного carcinoma in situ).

Туморэктомия (лампэктомия). Это удаление только первичного очага без обширного иссечения неизмененных тканей с гистологическим подтверждением полного удаления опухоли (оценка краев резекции). Остальные виды операций предполагают удаление не менее 2 см здоровой ткани по краям от опухоли. Как самостоятельный метод хирургического лечения лампэктомию применяют только у пожилых больных при карциномах in situ и небольших опухолях, выявленных при скрининговой маммографии. В тех случаях, когда необходимо удалить более 1/3 части железы, большинство хирургов-онкологов считают целесообразным проводить мастэктомию и реконструкцию железы, особенно при локализации в верхне-внутреннем квадранте, где нарушение формы наиболее заметно.

Послеоперационные осложнения операций на молочной железе:

- постмастэктомический отек конечности;
- лимфорея;
- образование сером, инфильтратов в ране;
- инфицирование раны;
- некроз кожи;
- образование грубых рубцов (келоидных, гипертрофических).

В последние десятилетия произошли значительные изменения в отношении объема хирургических вмешательств у больных раком молочной железы. С целью улучшения качества жизни пациентов и уменьшения послеоперационных осложнений имеется тенденция к уменьшению объема хирургического вмешательства, стремление к выполнению органосохраняющих операций.

Это связано с тем, что в ходе многочисленных исследований доказана оправданность (с онкологической точки зрения) выполнения хирургических вмешательств меньшего объема, чем мастэктомия по Холстеду и ее модификации. Учитывая калечащий характер мастэктомии не только в физическом, но и в психическом плане, все больше онкологов стремятся выполнять органосохраняющие операции. Такие операции обеспечивают, наряду с высокими показателями выживаемости, хорошие косметические и функциональные результаты. Социально-трудовая реабилитация больных после радикальной резекции молочной железы происходит быстрее, чем после мастэктомии.

При выполнении органосохраняющих операций обязательным является гистологическое исследование края резекции. Все случаи с позитивными краями отсечения должны сопровождаться повторными операциями,

включая реиссечение до негативных краев или выполнение мастэктомии. В случае если позитивными оказались несколько краев отсечения, мастэктомия является оптимальным методом лечения.

При выполнении органосохраняющей операции обязательным является интраоперационная маркировка ложа опухоли танталовыми скрепками для последующего планирования и проведения послеоперационной лучевой терапии.

При наличии рака молочной железы или рака яичников у ближайших родственников по материнской линии выполнение органосохраняющей операции не рекомендуется.

Показания к выполнению органосохраняющих операций на молочной железе:

- желание больной сохранить молочную железу;
- наличие узловой формы рака, размером до 3,0–4,0 см;
- отсутствие мультицентрического роста (на маммограммах, УЗИ, либо клинически);
- медленный и умеренный темпы роста, удвоение размера опухоли не быстрее чем за 3 мес. (по данным анамнеза);
- отсутствие отдаленных метастазов;
- допустимо наличие одиночных метастазов в подмышечной области;
- благоприятное соотношение размеров молочной железы и опухоли для получения удовлетворительного косметического результата операции.

Реконструктивно-восстановительные операции могут выполняться при I–III стадиях рака молочной железы по желанию пациентки при любой локализации опухоли. Женщина должна быть ознакомлена со всеми видами хирургических вмешательств, а также со всем комплексом планируемых лечебных мероприятий.

Реконструкция молочной железы. Восстанавливать молочную железу можно как одномоментно (первичная маммопластика), так и отсрочено (вторичная маммопластика). Последняя выполняется после завершения комплексного лечения.

Для восстановления молочной железы используют:

- импланты;
- кожно-мышечные лоскуты (торакодорзальный (ТДЛ), абдоминальный лоскут на прямых мышцах живота (TRAM));
- сочетание имплантов и собственных тканей пациентки.

Выбор метода реконструкции молочной железы основывается на совокупности ряда факторов: оценке комплексного противоопухолевого лечения, конституциональных особенностей пациентки, истории курения, сопутствующих заболеваний, пожеланий пациентки. Курение является относительным противопоказанием для выполнения реконструктивных операций на молочной железе. Пациентки должны быть информированы об увеличении риска послеоперационных осложнений, частичных и полных некрозов лоскутов у курильщиц.

Если планируется реконструкция молочной железы собственными тканями пациентки и предполагается проведение послеоперационного облучения, то предпочтительна отсроченная реконструкция, так как в ином случае ухудшается косметический результат.

При использовании имплантов предпочтительна одномоментная реконструкция во избежание в последующем растяжения кожных лоскутов.

Операция по замене тканевых экспандеров на постоянные импланты может быть выполнена как перед проведением лучевой терапии, так и после нее.

После проведенной лучевой терапии использование экспандер-протезов, имплантов является относительным противопоказанием.

Для вторичной маммопластики приступать к восстановлению молочной железы можно лишь при отсутствии, рецидива или прогрессирования опухолевого процесса. Отсроченная маммопластика более сложна, чем первичная. Это обусловлено развитием рубцов в зоне операции и недостатком тканей.

Химиотерапия

Адьювантная химиотерапия. Термин «адьювантная терапия» обозначает комплекс дополнительных лечебных мероприятий, направленных на уничтожение скрытых метастазов после радикального удаления первичного очага опухоли. Она позволяет увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период. При этом важно, чтобы в случае развития рецидива в дальнейшем опухоль оставалась чувствительной к цитостатикам, иначе увеличение безрецидивного периода будет сопровождаться снижением общей выживаемости. Вид адьювантной системной терапии определяется в соответствии с категориями риска. Для определения категорий риска необходимо использовать рекомендации Международного консенсуса по лечению первичного рака молочной железы (St Gallen, 2009).

Неоадьювантная химиотерапия нацелена не только на подавление или уничтожение возможно существующих микрометастазов, но и на уменьшение размеров первичной опухоли. В ряде случаев переводит местно-распространенную опухоль в резектабельную форму. Кроме того, раннее начало системного лечения снижает вероятность развития резистентности к цитостатикам, которые спонтанно возникают при росте опухоли. Определение степени лекарственного патоморфоза позволяет своевременно решить вопрос о необходимости перехода к более агрессивным схемам лечения. Противопоказания к химиотерапии: кахексия, интоксикация, метастазы в печень при высоких значениях билирубина, метастазы в головной мозг (только при тяжёлом состоянии больной).

Гормонотерапия рака молочной железы

Выявление наличия в ткани опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона привело к синтезу антагонистов эстрогенов, ингибиторов ароматазы, аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, что, в свою очередь, привело в дальнейшем к использованию средств гормонального воздействия на рак молочной

железы. В основе всех методов гормонотерапии рака молочной железы лежит попытка воспрепятствовать воздействию эстрогенов на опухолевые клетки.

Источником эстрогенов у женщины в пременопаузе служат яичники, а также андростендион, продуцируемый корой надпочечников, который при реакции ароматизации превращается в эстрогены. Контроль функции яичников осуществляет гонадотропин, продукцию которого контролирует рилизинг-гормон, продуцируемый гипоталамусом. Снизить содержание эстрогенов в организме женщины в пременопаузе можно путем выключения функции яичников. У женщин в менопаузе для снижения уровня эстрогенов используют ингибиторы ароматазы. Антиэстрогены только блокируют рецепторы эстрогенов в опухоли. Их использование возможно в любой возрастной группе. Выключение функции яичников может быть выполнено разными методами: путем овариэктомии, облучением яичников или при помощи агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин). Выключение функции яичников вне зависимости от метода одинаково эффективно и дает около 30 % ремиссий у больных в пременопаузе.

Антагонисты эстрогенов блокируют рецепторы эстрогенов в опухоли. Стандартом лечения при гормонотерапии рака молочной железы у женщин в менопаузе пока остается тамоксифен. У больных 50 лет и старше тамоксифен сокращает ежегодно риск возникновения рецидива заболевания на 29 %, а смертность на 20 %. В пременопаузе наиболее целесообразно назначение тамоксифена после выключения функции яичников. К группе антиэстрогенов относят также торемифен и ралоксифен.

Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан). Ароматазу относят к группе ферментов, содержащих цитохром P450, она отвечает за превращение андрогенов (ароматизация в жировой клетчатке) в эстрогены. Ингибирование ароматазы приводит к снижению уровня эстрогенов и в случае гормоночувствительности к регрессии опухоли или замедлению ее роста. В настоящее время препараты этого класса вытесняют антиэстрогены не только в лечебном, но и в адьювантном режиме.

Всем больным, начинающим получать терапию ингибиторами ароматазы, следует рекомендовать ограничение физических нагрузок, поднятие грузов. Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина Д.

Прогестины. Механизм противоопухолевого действия прогестинов пока менее ясен. Препараты (медроксипрогестерон и др) используют в качестве «третьей линии» (после тамоксифена и ингибиторов ароматазы).

Лучевая терапия рака молочной железы — один из основных методов при комбинированном лечении рака молочной железы. Технические возможности позволяют подвести необходимую дозу излучения, как к первичному очагу, так и регионарному лимфатическому коллектору и вызвать тем самым полное или достаточно глубокое повреждение опухолевых структур в зонах воздействия. Органосохраняющие операции обязательно дополняются послеоперационной лучевой терапией.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичная профилактика рака молочной железы связана с экологическими и социальными аспектами и заключается в нормализации семейной жизни, детородной функции, грудного вскармливания и др.

Вторичная профилактика заключается в выявлении и лечении нарушений эндокринной системы, патологии женских половых органов, нарушений функции печени, где в норме инактивируются эстрогены. Если первичную профилактику рака молочной железы в большей степени относят к трудно корректируемой социальной сфере, то вторичная профилактика является зависит от медицинских работников.

Для женщин с высоким риском рака молочной железы (несколько кровных родственниц страдали раком молочной железы, выявление мутаций BRCA1, BRCA2) к числу профилактических мероприятий относят: назначение антиэстрогенов, овариэктомия и даже профилактическая двусторонняя мастэктомия с протезированием молочных желез.

Третичная профилактика — это предупреждение, ранняя диагностика и лечение рецидивов, метастазов и метакронных новообразований.

СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Под скринингом понимают регулярное профилактическое обследование лиц с повышенным риском рака молочной железы. Цель скрининга — выявление опухоли на ранних стадиях. Раннее выявление рака является важной задачей, направленной на снижение смертности от этого заболевания. По результатам опроса, в группу риска попадает около 20 % женщин. Однако они составляют не более 30 % от числа заболевших раком молочной железы (В. И.Чиссов). Таким образом, отсутствие факторов риска не может исключить возможность развития злокачественного новообразования.

Единственными методами ранней инструментальной диагностики на сегодняшний день являются **маммография** и **УЗИ молочных желез**. До 40 лет проводят УЗИ молочных желез и региональных зон. При неблагоприятном семейном анамнезе в отношении рака молочной железы маммографию рекомендуют проводить ежегодно с возраста 35 лет. Всем остальным женщинам маммографию проводят ежегодно с 40 лет. Это относится к женщинам, не имеющим патологических изменений на маммограммах (поданным предыдущих обследований). Скрининг на рак молочной железы имеет и отрицательные свойства. Умеренное увеличение выживаемости благодаря маммографическому скринингу сопровождается значительным увеличением числа ложноположительных результатов маммографии, что приводит к неоправданным биопсиям молочной железы, повышению средней стоимости обследования и стрессу для здоровых женщин.

Профилактические осмотры. Регулярные профилактические осмотры являются частью системы диспансеризации населения. Они на начальном этапе имеют даже большее значение, чем внедрение маммографии, поскольку могут использоваться независимо от места проживания пациентки, не требуют финансовых затрат, позволяют выявлять патологические изменения размером от 1 см и своевременно направлять женщин для углубленного обследования в специализированные центры. Клинический осмотр должен проводить каждый врач при первичном осмотре пациентки.

Самообследование молочной железы. Самообследование молочной железы — простой, не требующий затрат и специального оборудования метод диагностики патологических состояний молочной железы. Более 80 % случаев опухоли в молочной железе женщины обнаруживают самостоятельно. Самообследование следует проводить 1 раз в месяц в любой день 1-й недели после менструального цикла в вертикальном положении и лежа на спине. Женщина должна раздеться до пояса, осмотреть белье, особенно в тех местах, где оно соприкасалось с сосками. Наличие пятен (кровянистых, бурых или бесцветных) указывает на выделения из соска, которые появляются при заболеваниях молочной железы. Исключения составляют молокоподобные выделения из сосков у недавно кормивших. Затем производится осмотр молочных желез перед зеркалом сначала в положении с опущенными, а затем с поднятыми на затылок руками. При этом нужно медленно поворачиваться вправо, а затем влево. Эти приемы дают возможность определить, одинаковы ли форма и размеры молочных желез, на одном ли уровне молочные железы и соски, не появились ли изменения в области соска и ареолы, втяжения кожи, набухания. Ощупывание производят кончиками пальцев. Мягкими круговыми движениями руки, слегка надавливая на молочную железу, ощупывают все ее отделы. Сначала обследуют центр молочной железы (область соска), а затем ощупывают ее следуя от соска в направлении к наружному краю молочной железы по радиусу кверху, затем кнаружи, вниз.

Пальпация облегчается в положении на спине. При обследовании наружной половины правой молочной железы нужно положить под правую лопатку подушечку или небольшой валик из полотенца, правую руку вытянуть вдоль туловища. А при ощупывании внутренней половины правой молочной железы нужно правую руку положить под голову, а обследование проводить левой рукой в такой же последовательности — от центра к внутреннему краю молочной железы по радиусу кверху, затем кнутри, вниз. Все эти приемы повторяют при обследовании левой молочной железы.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ

После окончания специального лечения в течение первого года больные наблюдаются каждые 3 месяца, на втором году — 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год пожизненно. Наблюдение осуществляется в областных и межрайонных онкологических диспансерах по месту жительства.

При каждом посещении необходим осмотр онкологом, онкогинекологом (ежегодный осмотр гинекологом особенно необходим женщинам в состоянии менопаузы, принимающим тамоксифен), УЗИ молочной железы. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выполняют 1 раз в год.

При органосохраняющем лечении один раз в 2 года выполняется двусторонняя маммография, после мастэктомии один раз в 2 года выполняется маммографическое исследование противоположной молочной железы. УЗИ органов брюшной полости и малого таза выполняется 1 раз в 6 месяцев (первые два года), затем 1 раз в год. Сцинтиграфия костей скелета выполняется 1 раз в 2 года.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты лечения оценивают по 5-летней выживаемости. Выживаемость больных во многом зависит от стадии заболевания, при которой начато лечение. Современные методы лечения позволяют достичь 5-летней выживаемости при I стадии рака у 96 %, IIa — у 90 %, IIb — у 80 %, IIIa — у 87 %, IIIb — у 67 % больных (В. П. Демидов, 2000).

РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Частота составляет менее 1 % от рака молочной железы у женщин. У мужчин рак молочной железы развивается более медленно. Опухоль располагается субареоларно и, как правило, редко достигает больших размеров. Средний возраст больных — около 60 лет. Имеются сообщения о семейном генезе заболевания. Этиологическими факторами могут быть предшествующее облучение, гиперэстрогенизм, синдром Клайнфелтера. Четкая связь между гинекомастией и раком молочной железы не доказана. Основная масса опухолей представлена внутрипротоковым раком. Рецепторы эстрогена выявляются в 84 % опухолей. Многие мужчины не предполагают, что у них рак, и поздно обращаются к врачу, когда опухоль прорастает кожу и изъязвляется или наблюдается инфильтрация грудной стенки. Недостаточная онкологическая настороженность врачей при первичном обращении может привести к диагностическим ошибкам.

У мужчин рак грудной железы лечится также, как и рак молочной железы у женщин при центральной локализации опухоли. Следует помнить, что органосохраняющие операции у мужчин не выполняются. Во всех случаях производится мастэктомия. Пациентам с гормоночувствительными опухолями рекомендован в адъювантном режиме тамоксифен по 20 мг в течение 5 лет.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Женщина 25-ти лет жалуется на наличие опухолевидного образования в левой подмышечной области, которое перед месячными становится более плотным и слегка болезненным. Заметила его около 7 лет назад, но к врачу не обращалась.

Объективно: образование округлой формы диаметром 4 см, мягко-эластической консистенции, дольчатое.

Какой диагноз Вы поставите? Каков план обследования, лечебная тактика?

Задача 2. Пациентка 33-х лет жалуется на покраснение, утолщение соска, наличие на нем «корок». Заметила это 3 месяца назад. Лечилась самостоятельно мазями. Ввиду неэффективности лечения обратилась к хирургу. При осмотре сосок и часть ореолы покрыты мокнущими корочками, при слущивании которых обнаруживается влажная, зернистая поверхность. Сосок утолщен и плотный на ощупь. Молочные железы мягкие, дольчатые. Лимфатические узлы не определяются.

Какой диагноз Вы поставите? Каков план обследования, лечебная тактика?

Задача 3. Пациентка 52-х лет обратилась к хирургу поликлиники с жалобами на выделение крови из соска при надавливании на него. Месяц назад заметила на бюстгальтере в зоне прилегания соска бурые пятна. В анамнезе две беременности, которые закончились абортами. В настоящее время менопауза. Объективно: при осмотре молочная железа обычной формы, пальпаторно мягкая. При надавливании на нижневнутренний квадрант ближе к соску появляются кровянистые выделения из соска.

Какой диагноз Вы поставите? Каковы методы обследования, лечебная тактика?

Задача 4. Женщина 35-ти лет обратилась к хирургу по поводу появления уплотнения в левой молочной железе и покраснения кожи над ним. Три года назад были роды, лактации нет два года. Объективно: правая молочная железа не изменена. Левая молочная железа увеличена, плотная, гиперемирована, болезненна при пальпации. Хорошо пальпируются увеличенные, болезненные лимфатические узлы в левой подмышечной области. Температура тела 37,2 °С.

Какой диагноз Вы поставите? Каковы методы обследования, лечебная тактика?

Задача 5. У женщины 25-ти лет через 3 недели после выписки из роддома появились боли в молочных железах, их нагрубание. После сцеживания молока в правой молочной железе осталось уплотнение, повысилась температура до 37,5 °С. Больная на вторые сутки заболевания обратилась

к хирургу. Объективно: молочные железы имеют дольчатое строение, а в правой железе в верхненаружном квадранте определяется болезненное уплотнение размером 5×5 см. Кожа над ним не изменена. Местно температура повышена, флюктуации нет. Лимфатические узлы в правой подмышечной области увеличены, плотные и болезненные.

Какой диагноз Вы поставите? Каковы методы обследования, лечебная тактика?

Задача 6. Женщина 23-х лет обратилась к хирургу с жалобами та боли в обеих молочных железах, повышение температуры до 40 °С. Женщина 4 недели назад родила. Вчера появились острые боли в левой молочной железе, железа увеличилась в объеме. Правая молочная железа также увеличена в объеме, но безболезненна. При осмотре левая молочная железа увеличена в объеме, гиперемирована, диффузно болезненна, плотновата. Локальных инфильтратов не определяется.

Какой диагноз Вы поставите? Каковы методы обследования, лечебная тактика?

Задача 7. Пациентка 50-ти лет обратилась к хирургу с жалобами на боли и уплотнение в правой молочной железе. Со слов пациентки заболела около 6-ти месяцев назад, К врачу не обращалась. При осмотре молочная железа увеличена и деформирована. Кожа инфильтрирована и бугристая. Инфильтрация распространяется на грудную клетку. Сосок деформирован, втянут. Подмышечные лимфоузлы справа увеличены, плотные.

Какой диагноз Вы поставите? Каков план обследования, лечебная тактика?

Задача 8. Пациентка 42-х лет заметила опухолевидное образование в правой молочной железе. Менструальный цикл не нарушен. Обе молочные железы развиты правильно, симметричны, кожа и соски не изменены. В верхненаружном квадранте правой молочной железы прощупывается опухолевидное образование диаметром 3 см, плотной консистенции, бугристое, без четких границ, подвижное, не связанное с кожей и грудной мышцей. Выделений из соска нет. При ощупывании ладонью опухоль не исчезает. Симптом Прибрама отрицательный. Регионарные лимфоузлы не пальпируются.

Какой диагноз Вы поставите? Каков план обследования, лечебная тактика?

Задача 9. Мужчина 68-ми лет обратился к хирургу с жалобами на уплотнение в области правой грудной железы, ее увеличение. Считает себя больным около 4 месяцев, за медицинской помощью не обращался. Под ареолом соска правой молочной железы пальпируется бугристое, плотное образование 2,5×3 см. Выделений из соска нет. Регионарные лимфоузлы не пальпируются.

Какой диагноз Вы поставите? Каков план обследования, лечебная тактика?

Задача 10. При профилактическом осмотре в школе у мальчика 16-ти лет, выявлены несколько увеличенные, больше за счет субореолярной области, умеренно болезненные грудные железы. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Физиологическое развитие в соответствии с возрастом.

Какой диагноз Вы поставите? Каков план обследования, лечебная тактика?

Задача 11. Мужчина 48-ми лет, обратился к хирургу с жалобами на увеличение обеих грудных желез. Рост грудных желез отмечает около 10 лет. Выделений из сосков нет. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Пациент повышенного питания. На маммографии и УЗИ грудных желез — жировая ткань и фиброзно-измененные стромальные элементы, железистой ткани нет.

Какой диагноз Вы поставите? Каков план обследования, лечебная тактика?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Молочная железа состоит из:

Варианты ответа:

- а) 5–10 молочных долей;
- б) 10–15 молочных долей;
- в) 15–20 молочных долей;
- г) 20–25 молочных долей;
- д) 25–30 молочных долей.

2. При диффузной мастопатии показано:

Варианты ответа:

- а) оперативное лечение;
- б) консервативное лечение;
- в) диспансерное наблюдение;
- г) не требует лечения;
- д) все верно:

3. При узловой мастопатии показано:

Варианты ответа:

- а) оперативное лечение;
- б) консервативное лечение;
- в) диспансерное наблюдение;
- г) местные тепловые процедуры;
- д) все неверно.

4. При обнаружении нечеткого опухолевидного образования в молочной железе Вы выполните:

Варианты ответа:

- а) УЗИ молочной железы;
- б) маммографию;
- в) пункционную биопсию;
- г) рентгенографию грудной клетки;
- д) бронхоскопию:

5. При узловой мастопатии пациентам показано:

Варианты ответа:

- а) диспансерное наблюдение;
- б) мастэктомия;
- в) секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием;
- г) полуспиртовые мазевые компрессы;
- д) физиолечение.

6. Что неверно для рака молочной железы?

Варианты ответа:

- а) лечат оперативно;
- б) широко применяют для лечения секторальную резекцию железы;
- в) характерны метастазы в кости;
- г) используется лучевая терапия;
- д) применяется лучевая диагностика.

7. Что не используют для диагностики рака молочной железы?

Варианты ответа:

- а) маммографию;
- б) цитологические исследования выделений из соска;
- в) УЗИ молочной железы;
- г) торакоскопию;
- д) секторальную резекцию.

8. Что не используют при лечении рака молочной железы?

Варианты ответа:

- а) лучевую терапию;
- б) лимфаденэктомию;
- в) химиотерапию и адъювантную гормональную терапию;
- г) радикальную мастэктомию;
- д) ПУВА-терапию.

9. Наибольшее количество лимфы от молочной железы оттекает в:

Варианты ответа:

- а) надключичные лимфоузлы;
- б) подмышечные лимфоузлы;
- в) подключичные лимфоузлы;
- г) парастернальные лимфоузлы;
- д) медиастинальные лимфоузлы.

10. Антиэстрогенным препаратом является:

Варианты ответа:

- а) наклофен;
- б) ибупрофен;
- в) тамоксифен;
- г) баклофен;
- д) нурофен.

11. При ложной гинекомастии производят операцию:

Варианты ответа:

- а) мастэктомию;

- б) резекцию грудной железы;
- в) липосакцию;
- г) лампэктомию.

12. В лечении диффузной мастопатии не используют:

Варианты ответа:

- а) гормонотерапию;
- б) витаминотерапию;
- в) ПУВА-терапию;
- г) диетотерапию.

13. Какая гинекомастия не встречается?

Варианты ответа:

- а) истинная;
- б) ложная;
- в) ювенильная;
- г) врожденная;
- д) смешанная.

14. Рак соска молочной железы — это:

Варианты ответа:

- а) болезнь Панкоста;
- б) болезнь Пирогова;
- в) болезнь Педжета;
- г) болезнь Урбана.

15. Чаще при раке молочной железы поражается квадрант:

Варианты ответа:

- а) верхненаружный;
- б) верхневнутренний;
- в) нижненааружный;
- г) нижневнутренний.

16. Эризипеллоидный рак молочной железы относят к:

Варианты ответа:

- а) узловой форме рака;
- б) скрытой форме рака;
- в) оккультной форме рака;
- г) диффузной форме рака.

17. Какой из ниже перечисленных симптомов наиболее характерен для рака молочной железы?

Варианты ответа:

- а) увеличение и болезненность подмышечных лимфатических узлов;

- б) множественные уплотнения в молочной железе, в положении лежа;
- в) пальпируемое плотное образование в молочной железе;
- г) микрокальцинаты на маммограмме;
- д) мастодиния перед менструацией.

18. Какая операция применяется в лечении рака молочной железы?

Варианты ответа:

- а) операция Гартмана;
- б) операция Пейти;
- в) операция Прибрама;
- г) операция Иванисевича.

19. После радикального лечения рака молочной железы пациентов наблюдают:

Варианты ответа:

- а) 3 года;
- б) 5 лет;
- в) 10 лет;
- г) пожизненно.

20. Пятилетняя выживаемость при I стадии рака молочной железы:

Варианты ответа:

- а) не менее 80 %;
- б) не более 50 %;
- в) не менее 90 %;
- г) не выше 80 %.

21. Какие операции по восстановлению молочной железы применяют у женщин?

Варианты ответа:

- а) постановка имплантантов;
- б) использование торакодорзального кожно-мышечного лоскута;
- в) использование абдоминального лоскута из прямых мышцах живота;
- г) сочетанное использование имплантов и собственных тканей пациентки.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

№ вопроса	Правильный ответ	№ вопроса	Правильный ответ	№ вопроса	Правильный ответ
1	в	8	д	15	а
2	б, в	9	б	16	г
3	а	10	в	17	в
4	а–г	11	в	18	б
5	в	12	в	19	г
6	б	13	г	20	в
7	г	14	в	21	а–г

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Сборник научных статей / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. — Минск: УП «Профессиональное издание», 2012. — 508 с.

2. Атлас онкологических операций / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 624 с.

3. Ганцев, Ш. Х. Онкология: учебник для студентов мед. вузов / Ш. Х. Ганцев. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 488 с.

4. Клиническая онкология: справ. пособие / С. З. Фрадкин [и др.]; под ред. С. З. Фрадкина, И. В. Залуцкого. — Минск: Беларусь, 2003. — 784 с.

5. Курс лекций по факультетской хирургии / под ред. И. А. Криворучко. — Харьков: Прапор, 2006. — 400 с.

6. О третьей форме гинекомастии / И. А. Куклин [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2007. — № 4. — С. 54–57.

7. Путьерский, Л. А. Рак молочной железы / Л. А. Путьерский. — Минск: Выш. шк., 2003. — 95 с.

8. TNM Атлас. Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных опухолей / К. Виттекинд [и др.]. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 408 с.

9. Хирургические болезни: учебник / под ред. М. И. Кузина. — М.: Медицина, 2006. — 779 с.

10. Хирургические болезни: в 2 т. / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — Т. 2. — 400 с.

11. Частная хирургия. Т. I: учебник для мед. вузов / под ред. члена-корр. РАМН, проф. Ю. Л. Шевченко. — СПб.: Специальная Литература, 1998. — 517 с.

Учебное издание

Берещенко Валентин Владимирович
Кабешев Борис Олегович

**ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов всех факультетов
медицинских вузов**

Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *С. Н. Козлович*

Подписано в печать 13.05.2013.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 3,26. Уч.-изд. л. 3,56. Тираж 170 экз. Заказ № 199.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.