

Міністерство освіти, науки, молоді та спорту
ДВНЗ «Ужгородський Національний Університет»
Факультет післядипломної освіти
Кафедра променевих методів діагностики, клінічної онкології, анестезіології, інтенсивної
терапії та медицини невідкладних станів

**РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
(МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)**

Ужгород – 2011

Установа – розробник:

Кафедра променевих методів діагностики,
клінічної онкології, анестезіології,
інтенсивної терапії, медицини невідкладних,
станів УжНУ

Методичні рекомендації для самопідготовки до семінарських занять
лікарів-інтернів за фахом «Клінічна онкологія», «Загальна практика – сімейна медицини»,
«Хірургія»

Тема: РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Автори: проф. Готько Є.С., доц. Жеро С.В.,
Цигика Д.Й., Довганич Т.В., Готько Н.Є.,
Готько І.Ю., Машура Г.Ю., Мельник М.І.,
Пригара Д.В.

Ужгород – 2011

Методичні рекомендації для самопідготовки до семінарських занять лікарів-інтернів та курсантів за фахом «Клінічна онкологія», «Загальна практика – сімейна медицини», «Хірургія» на курсі «Клінічна онкологія» факультету післядипломної освіти Ужгородського національного університету.

Курс: Клінічна онкологія

Тема: Рак молочної залози

Затверджено на засіданні Вченої Ради факультету післядипломної освіти Ужгородського університету 15 грудня 2011 року, протокол № 5

Автори: проф. Готько Є.С., доц. Жеро С.В.,
Цигика Д.Й., Довганич Т.В., Готько Н.Є.,
Готько І.Ю., Машура Г.Ю., Мельник М.І.,
Пригара Д.В.,

Рецензенти: д.мед.н., проф. Шеремет П.Ф.

Зміст

Епідеміологія

Фактори ризику

Класифікація

Клінічні прояви

Діагностика

Лікування раку молочної залози

Хірургічне лікування раку молочної залози

Променева терапія раку молочної залози

Системна хіміотерапія раку молочної залози

Гормональна терапія раку молочної залози

Рекомендації ESMO щодо гормональної терапії раку молочної залози

Гормональне лікування метастазуючого раку молочної залози

Список використаних джерел

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Рак молочної залози займає 1-ше місце у загальній структурі злоякісних пухлин серед жінок. Захворюваність коливається від 50-60 на 100 тис. жіночого населення (Англія, Данія, Нідерланди, США, Канада, Україна) до 2-5 (Японія, Мексика).

В структурі онкологічної захворюваності в Україні РМЗ займає перше місце. На обліку в онкологічних закладах на початок 2008 р. перебувало 125 тис. жінок, хворих на РМЗ. Щорічно в Україні реєструється понад 16 тис. нових випадків РМЗ, з них 24,5 % складають жінки репродуктивного віку. Щороку помирає понад 7,8 тис. жінок, з них понад 20 % — в репродуктивному віці. Рівень захворюваності на РМЗ за останні 30 років зріс в 2,5 рази, щорічний приріст при цьому складає 7,1 %. Пікових значень рівень захворюваності на РМЗ набуває у віці 55-59 та 70-74 років. У Закарпатській області щороку стає жертвами цієї хвороби близько 300 жінок, а кожна друга звертається за допомогою до лікаря, коли вже надто пізно — на III-IV стадії захворювання. Кожна третя жінка, у якої виявлено рак молочної залози, помирає протягом року з моменту встановлення діагнозу.

Щорічно у світі від РМЗ вмирає 41 тисяча жінок. Найбільший показник смертності на 100 тис. населення є в Англії - 36,0, на Мальті - 35,5, а також у Данії - 34,5. Найнижча смертність відмічалась у Перу - 5,6, в Японії - 6,7 та в Еквадорі - 6,5 на 100 тис. населення.

Найбільш частою формою раку молочної залози є рак протоків цього органу, або так званий протоковий (дуктальний) рак. Злоякісну пухлину, яка виникає у долях або дольках молочної залози, називають дольковим, або лобулярним, раком. Досить рідко зустрічаються форми раку молочної залози, які симулюють запалення — маститоподібний та бешихоподібний. При цьому розвиваються класичні симптоми запалення молочної залози — підвищення температури органу і тіла, почервоніння, набряк. Інколи зустрічається так званий рак Педжета — це злоякісна пухлина у ділянці ареоли соска з відповідними проявами, що нагадують екзему.

Фактори ризику

Захворіти на рак молочної залози може будь-яка жінка, однак у одних ризик виникнення пухлини низький, у інших — високий. Не позбавлені цього ризику і чоловіки, однак більш ніж 99% всіх пацієнтів з раком молочної залози — жінки.

До групи високого ризику належать насамперед особи з поєднанням певних генетичних та фенотипічних факторів, перш за все — це особливості стилю життя. Деякі з факторів, які підвищують ризик захворювання на рак молочної залози, наступні:

- вік (понад 40 років);
- спадкова і сімейна схильність (жінки, у яких матері або сестри хворіли на рак молочної залози, мають значно більше шансів захворіти на ту ж хворобу);
- пізня менопауза;
- ранній початок менструацій (до 12 років);
- народження першої дитини у віці понад 30 років;
- переривання вагітності;
- у жінок, які ніколи не народжували;
- фіброзно-кістозна мастопатія та інші проліферативні захворювання молочних залоз;
- ожиріння (понад 40% нормальної ваги);
- цукровий діабет, гіпертонічна хвороба;
- систематичне паління та вживання алкоголю.

До підвищеного ризику розвитку РМЗ призводить розвиток раку ендометрію та яєчників в анамнезі, що також пов'язано з гормональною активністю. Підвищений ризик захворюваності на РМЗ мають жінки, чії родичі першого ступеню споріднення хворіли на РМЗ (мати, сестра, донька).

Важливу роль у виникненні РМЗ відіграють мутації у генах BRCA1 чи BRCA2. Для виявлення цих мутацій існують скринінгові тести, однак їх не рекомендують проводити кожній жінці, а використовують тільки у випадках необхідності після адекватного генетичного консультування. Дослідники відзначають, що РМЗ, викликаний цими мутаціями, складає тільки 2-10% із всіх випадків захворювання.

На теперішній час очевидно, що гормональний аспект в етіології РМЗ є найбільш обґрунтованим, і ця гіпотеза вказує на те, що естрогени є початковим стимулом для клітинної проліферації у молочній залозі. Одночасний вплив прогестерону збільшує ступінь цієї проліферації. Цей останній висновок ґрунтується, у значній мірі, на факті, що мітотичні піки клітинної діяльності виникають саме під час лютеальної фази менструального циклу. Використання оральних контрацептивів чи гормональної замісної терапії, особливо при її тривалому застосуванні, можливо, збільшують ризик розвитку РМЗ у жінок.

Підвищений ризик розвитку РМЗ мають також жінки, у яких менархе настали у віці до 12 років, чи клімакс після 55 років, тому що залозиста тканина їх молочних залоз піддається впливу естрогенів більш тривалий період часу. Причиною розвитку РМЗ можуть бути пізні пологи чи відсутність вагітності. Захворіти на РМЗ можуть жінки, у яких перша вагітність настає у віці після 30 років, чи доношеної вагітності не було взагалі. Вагітність, можливо, виконує захисну дію проти розвитку РМЗ, оскільки вона сприяє переходу клітин залоз у завершальну фазу їх дозрівання. Дослідження вказують на те, що, як і при інших локалізаціях раку, різні звички, можливо, сприяють розвитку РМЗ. Ці звички включають ожиріння (згідно нових даних, жінки, які страждають ожирінням чи мають вагу тіла, що перевищує норму, мають підвищений ризик розвитку РМЗ); низька фізична активність (фізична активність знижує рівень гормонів та активізує імунну систему. Крім того, низька фізична активність сприяє ожирінню); вживання алкоголю (вживання більш ніж однієї дози алкогольного напою в день, можливо, підвищує ризик розвитку РМЗ). Ризик розвитку РМЗ може підвищуватися при наявності впливу високих доз опромінення.

Фактором ризику розвитку РМЗ є також атипова гіперплазія (облігатний передрак, для якого характерна патологічна, але не злоякісна картина) клітин доброякісних пухлин молочної залози. Це, наприклад, фіброаденома, вузлова фіброзно-кістозна мастопатія, дифузна мастопатія, кіста чи ліпогранульома молочної залози. Причиною розвитку цих доброякісних пухлин є дизгормональна гіперплазія тканини молочної залози.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Гістологічно РМЗ майже завжди представлений аденокарциномою, рідко зустрічаються – саркоми, та дуже рідко – плоскоклітинні раки. Нижче представлена гістологічна класифікація РМЗ.

1. Неінфільтруючі:

- а) внутріпротоковий рак
- б) дольковий рак

2. Інфільтруючі:

- а) інфільтруючий протоковий рак
- б) інфільтруючий протоковий рак із переважанням внутріпротокового компоненту
- в) інфільтруючий дольковий рак
- г) залозистий рак
- д) медулярний рак
- е) папілярний рак
- ж) тубулярний рак
- з) аденокістозний рак
- и) секреторний (ювенільний) рак
- к) апокринний рак
- л) рак з метаплазією (плоскоклітинного типу, веретенклітинного типу, хондроїдного та остеоїдного типу, змішаного типу)
- м) інші

3. Хвороба Педжета (соска).

Визначення стадії по класифікації TNM

Визначення стадійності РМЗ необхідно для планування лікування та прогнозу, а також для порівняння ефективності різних методів лікування. До теперішнього часу було описано достатня кількість різних методів визначення поширеності РМЗ, але найбільш прийнятими у світі є класифікації по стадіям (I-IV) та системі TNM.

Правила класифікації

Класифікація прийнятна тільки для раку. Обов'язковим є гістологічне підтвердження діагнозу. Анатомічна частина, де розвивається пухлина, фіксується, але не враховується при класифікації. У випадку одночасного розвитку декількох пухлин у одній залозі Т категорія визначається по найбільшій. Білатеральні пухлини, які виникли одночасно класифікуються окремо.

При оцінюванні категорій Т, N та М використовуються наступні методи:
Т категорія – фізикальний огляд та методи візуалізації, включаючи мамографію
N категорія – фізикальний огляд та методи візуалізації
М категорія – фізикальний огляд та методи візуалізації

TNM Клінічна класифікація

T – Первинна пухлина

T_x - недостатньо даних для оцінки первинної пухлини

T₀ - первинна пухлина не визначається

T_{is} - преінвазивна карцинома: інтрадуктальна чи лобулярна carcinoma in situ, чи хвороба Педжета соска без наявності пухлинного вузла.

Примітка: хвороба Педжета, при якій пальпується пухлинний вузол, класифікується по його розмірам.

T1 - пухлина до 2-х см у найбільшому вимірі:

- **T1a** - до 0,5 см у найбільшому вимірі

- **T1b** - до 1 см у найбільшому вимірі

- **T1c** - до 2-х см у найбільшому вимірі

T2 - пухлина до 5 см у найбільшому вимірі

T3 - пухлина більше 5 см у найбільшому вимірі

T4 - пухлина будь-якого розміру з прямим поширенням на грудну стінку чи шкіру

Примітка: грудна стінка включає ребра, міжреберні м'язи, передній зубчатий м'яз, але без грудних м'язів.

T4a – поширення на грудну стінку

T4b – набряк (включаючи «лимонну шкірку»), чи звирозкування шкіри молочної залози, чи сателіти у шкірі залози

T4c – ознаки, перераховані у 4a та 4b

T4d – запальна форма раку

Примітка: запальна форма РМЗ характеризується дифузним потовщенням шкіри з щільними краями, зазвичай без підлягаючої пальпаторної маси. Якщо біопсія шкіри від'ємна та нема локалізованої пухлинної маси, при патологічній класифікації використовується категорія rT_x, а при класичній T4d. При оцінюванні категорії rT визначається інвазивний компонент. Якщо є великий площинний компонент (до 4 см) та незначний інвазивний (0,5 см), то пухлина кодується rT1a. Втягнення шкіри, ретракція соска чи інші шкірні зміни, за виключенням тих, які відносяться до T4, можуть оцінюватися як T1 T2 та T3, не впливаючи на класифікацію.

N – Регіонарні лімфатичні вузли.

N_x - недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів

N₀ - немає ознак ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів

N1 - метастази у рухомих аксиллярних лімфатичних вузлах(-і) на боці ураження

N2 - метастази у аксиллярних лімфатичних вузлах, фіксованих один до одного чи з іншими структурами, на боці ураження

N3 - метастази у внутрішніх лімфатичних вузлах молочної залози на боці ураження

Будь-які інші лімфатичні вузли, уражені метастазами, включаючи надключичні, шийні чи контрлатеральні внутрішні лімфатичні вузли молочної залози, позначаються як віддалені метастази M1.

M – Віддалені метастази.

M_x - недостатньо даних для визначення віддалених метастазів

M₀ - немає ознак віддалених метастазів

M1 - наявні віддалені метастази (включаючи метастази у надключичні лімфатичні вузли)

Категорія M1 може бути доповнена у залежності від локалізації віддалених метастазів:

легені – **PUL**, кістковий мозок – **MAR**, кістки – **OSS**, плевра – **PLE**, печінка – **HEP**,

очеревина – **PER**, головний мозок – **BRA**, шкіра – **SKI**, лімфатичні вузли – **LYM**, інші –

OTH.

pTNM – Патологічна класифікація

pT – первинна пухлина

Патологічна класифікація потребує дослідження первинної пухлини, по краю проведеної резекції не повинно бути пухлинної тканини. Якщо по краю резекції є лише мікроскопічне поширення пухлинної тканини, то випадок може класифікуватися як pT. pT категорії відповідають T категоріям.

pN – Регіонарні лімфатичні вузли

Для визначення патологічної класифікації необхідно висічення та дослідження не менше 6 лімфатичних вузлів.

pN_x - недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів (вузли не видалені для дослідження)

pN₀ - немає ознак ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів

pN1 - виявлені метастази у рухомих аксиллярних лімфатичних вузлах(-і) на боці ураження.

pN1a - тільки мікрометастази (не більше 0,2 см.)

pN1b - макрометастази у одному чи декількох лімфатичних вузлах більше 0,2 см

pN1b1 - метастази до 2 см у найбільшому вимірі у 1-3 лімфатичних вузлах

pN1b2 - метастази до 2 см у найбільшому вимірі у 4 і більше лімфатичних вузлах

pN1b3 - метастази до 2 см у найбільшому вимірі, які проростають капсулу лімфатичного вузла

pN1b4 - метастази у лімфатичних вузлах більше 2 см в найбільшому вимірі

pN2 - метастази у аксиллярних лімфатичних вузлах на боці ураження, спаяні один з одним чи іншими структурами

pN3 - метастази у внутрішніх лімфатичних вузлах(-і) молочної залози

pM - Віддалені метастази

pM - категорії відповідають M категоріям.

G - Гістопатологічне диференціювання

G_x - ступінь диференціювання не може бути визначена

G1 - високий ступінь диференціювання

G2 - середній ступінь диференціювання

G3 - низький ступінь диференціювання

G4 - недиференційовані пухлини

Резидуальні пухлини (R Класифікація)

Наявність чи відсутність резидуальних пухлин після лікування позначається символом R.

R_x - недостатньо даних для визначення резидуальної пухлини

R₀ - резидуальна пухлина відсутня

R1 - резидуальна пухлина визначається мікроскопічно

R2 - резидуальна пухлина визначається макроскопічно

Клінічне вимірювання первинної пухлини (T) повинно базуватись на найбільш точному методі (наприклад, огляд чи мамографія). Патоморфологічно визначення розміру пухлини для класифікації (T) заключається у вимірі інвазивного компоненту. Наприклад, якщо компонент *in situ* достатньо значимого розміру (4 см), а інвазивний компонент невеликий (0,5 см), то пухлина класифікується T1a. Розмір першопочаткової пухлини

повинен бути виміряний перед тим, як тканина буде використана для інших спеціальних досліджень, як наприклад, для визначення рецепторів естрогенів та прогестеронів.

Групування по стадіям:

Стадія 0	Tis N0 M0
Стадія I	T1 N0 M0
Стадія IIА	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Стадія IIВ	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Стадія IIIА	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
Стадія IIIВ	T4 будь-яке N M0
	будь-яке T N3 M0
Стадія IV	будь-яке T будь-яке N M1

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Існують три основні клінічні форми РМЗ: вузлова форма, дифузна форма та хвороба Педжета. Вузлова форма є найбільш частою і складає близько 95% серед усіх РМЗ. Дифузний РМЗ (запальна форма, екземоподібний рак, мастітоподібна форма) складає близько 5% серед усіх випадків РМЗ. Найбільш рідкісним видом є хвороба Педжета, особливо рак *in situ*, який може виникнути у протоках соска.

Симптоми

У більшості випадків раній РМЗ розвивається безсимптомно. Однак у частини випадків пухлини вже можуть бути видимі на мамограмі ще до того, як з'являться клінічні прояви. Для того, щоб виявити клінічні симптоми раку, самим жінкам дуже важливо слідкувати за змінами зовнішнього вигляду, чутливості, форми та структури своїх молочних залоз. Особливо необхідно звертати увагу на такі зміни:

1. Поява нових ущільнень, оскільки у багатьох жінок і у нормі бувають «комковаті» груди. При утворенні, яке пальпується, симптомами вузлової форми РМЗ є наявність твердих та грубих вогнищ ущільнення з нерівними та нечіткими контурами. Існують також шкірні симптоми вузлового РМЗ: над ущільненням при натисканні з'являється зморшкуватість шкіри, площадка чи воронкоподібне втягнення (симптом втягнення шкіри у формі пупка), бугристість, чи поява нових складок.
2. Болючість соска, потовщений сосок, патологічні виділення із соска, втягнення соска, симптом "ракетки" (еліпсоподібна ареолярна область). Ці симптоми можуть зустрічатися як при вузловій, так і при дифузній формі РМЗ. При раку Педжета виникає виразка соска та ареолярної області.
3. Збільшення залози, поява пухлини у аксиллярній ділянці, а також деформація залози. При дифузній формі виявляють зміни шкіри, залоза стає горячою, гіперемованою («запальний» рак), залоза може бути набрячною, нагадує шкірку лимона (симптом «лимонної шкірки»).
4. Одним із симптомів раку може бути також усихання сосків. Особливо небезпечно виділення із сосків крові.
5. Болі у залозі (рідко є симптомом РМЗ).

Клінічна картина, основні симптоми та синдроми.

Основними клінічними проявами ранніх стадій захворювання є наявність ущільнення, що пальпується у тканині молочної залози, поява болючості у одній із залоз під час

менструації, дискомфорт при фізичних вправах, виділення із соска. При прогресуванні процесу з'являються симптоми умбілікації шкіри, втягнення соска, площадки та ін. По даним Американської асоціації мамологів, у 96% випадків присутні порушення менструального циклу.

ДІАГНОСТИКА

Діагностика РМЗ зазвичай починається з того моменту, коли сама жінка у процесі самообстеження, чи лікар при клінічному обстеженні молочних залоз виявляють вогнищеве ущільнення. У інших випадках пухлина виявляють при мамографії. Хоча при мамографії також можуть не візуалізуватися від 10% до 15% раків, деякі з яких достатньо великих розмірів. Для підтвердження діагнозу необхідно виконати наступні обстеження:

Клінічне обстеження молочних залоз – дуже важлива частина оцінки стану молочних залоз. Однак виявити при клінічному обстеженні новоутворення в тканині залози менше 1 см дуже складно. Переважно тільки при поверхнево розміщених пухлинах пальпаторно можливо виявити вузол діаметром 0,5 см.

Обстеження необхідно виконувати у двох положеннях пацієнтки - сидячи (стоячи) та лежачи. Залозу необхідно пальпувати бімануально, подушечками трьох пальців круговими рухами по спіралі, починаючи із ареолярної зони у напрямку до периферії.

У жінок у преклімактеричному періоді клінічне обстеження бажано виконувати на 7-10-й день після першого дня менструального циклу, так як фізіологічна комковатість та болючість у цей період виражені мінімально.

Мамографія є одним з провідних методів первинної діагностики РМЗ, який дозволяє діагностувати пухлини розмірами від 5-10 мм. Вірогідність методу складає 75-95%, його застосування при клінічній діагностиці РМЗ дозволяє виявити пухлини 1 стадії в 50-70% випадків. При непідвладних пальпації пухлинах мамографія дозволяє виявити захворювання у 18-33% випадків. Незважаючи на високу ефективність, метод має ряд недоліків:

- неможливість диференціальної діагностики кісти і солідного утворення,
- променеве навантаження на пацієнтку, яке підвищує ризик виникнення пухлини в майбутньому,
- складність виявлення пухлини на фоні мастопатії або при дослідженні залоз у молодих жінок зі щільним залозистим фоном, в яких залозистий трикутник перекриває тінь пухлини,
- не завжди можливо одержати зображення осередків в аксиллярній зоні.

Тому мамографію рекомендується застосовувати у молодих жінок тільки при високій ймовірності наявності злоякісної пухлини.

Ультразвуковий метод дослідження (УЗД молочної залози)

Ультразвуковий скринінг показаний для виявлення доброякісних утворень діаметром понад 1 см. При цьому УЗД належить вирішальна роль в діагностиці кіст, де точність методу досягає 98-100%. Відносними недоліками УЗД є: неможливість визначити наявність кальцинатів, складність дослідження у разі великої кількості жирової тканини, низька інформативність методу при розмірах патологічного утворення менше 1 см в діаметрі.

Нешкідливість УЗД дає можливість контролювати розмір пухлини та лімфатичних вузлів після проведеного лікування. За літературними даними, точність ультразвукової діагностики у виявленні раку молочної залози не перевищує 87%.

Ультразвукова томографія на сьогоднішній день є головним неінвазивним методом візуалізації рідиноутримуючих об'ємних утворень. Чутливість методу за зведеними даними, складає 94—100%. Мінімальні розміри кісти, які виявляються при УЗД - 2 мм.

У випадках, коли УЗД і мамографія доповнюють одне одного, точність діагностики досягає 98%.

Термографія молочних залоз широко застосовується в клінічній практиці для диференціальної діагностики в складних випадках, однак її діагностична цінність у плані виявлення РМЗ невелика.

Пункційна (аспіраційна) біопсія відіграє вирішальну роль у діагностиці утворень молочної залози. При непідвладних пальпації утвореннях пункція виконується під контролем УЗД або мамографа, з подальшим цитологічним дослідженням одержаного матеріалу. При пункційній біопсії можливе також маркування непідвладних пальпації пухлин за допомогою так званих «якорів», що дозволяють під час операції чітко ідентифікувати зону, яка підлягає видаленню.

Трепан-біопсія дозволяє одержати стовпчик тканини, доступний гістологічному дослідженню, визначити рецепторний статус пухлини і вивчити тканинні маркери. В процесі неoad'ювантного або паліативного лікування трепан-біопсія дозволяє вивчити лікувальний патоморфоз пухлини. Розроблені численні пристрої для трепан-біопсії, у тому числі з вакуумним приводом, що дозволяють при мінімальній травмі оточуючих тканин одержувати максимальну кількість матеріалу. З-поміж ускладнень методу слід відзначити нечасті кровотечі і гематоми, що, як правило, не потребують термінового оперативного втручання. Для мінімізації ускладнень дослідження краще проводити під контролем УЗД або мамографа.

Цитологічне дослідження виділень з сосків виконується при наявності патологічних виділень. При відсутності верифікації діагнозу прийнято дослідження повторювати тричі. Цитологічне дослідження виділень з сосків у ряді випадків дозволяє установити діагноз при ранніх формах протокових карцином, коли іншими доступними методами візуалізувати пухлину не видається за можливе. Деякими авторами запропоновано метод **дуктального лаважу** з наступним цитологічним дослідженням відокремлюваного, однак через трудомісткість і високу вартість методу, останній є радше методом уточнення, доступним у великих мамологічних центрах, ніж методом скринінгу. Цінним діагностичним дослідженням є **дуктографія**, яка дозволяє виявити і локалізувати внутрішньопотокові утворення, у тому числі карциноми на ранніх стадіях. За контраст використовують водорозчинні контрастні речовини. Протипоказаннями до такого дослідження є запальні процеси в молочних залозах, особливо у зоні сосково-ареолярного комплексу, а також запальні форми РМЗ, тому що при цьому відбувається розповсюдження пухлинних клітин по протоках.

Додаткові методи дослідження застосовуються з метою уточнюючої діагностики і коректного стадіювання процесу:

- **КТ та МРТ** використовуються для діагностики віддалених метастазів у легені, органи черевної порожнини;
- **радіоізотопна сцинтиграфія скелету** застосовується для виявлення кісткових метастазів;
- **черезгрудинна флебографія** може використовуватись для візуалізації ураження загрудинних лімфатичних вузлів;
- **радіоізотопна лімфосцинтиграфія** застосовується для візуалізації уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів, у тому числі інтраопераційно;
- **інтраопераційна відеоретростерноскопія** - інтраопераційне візуальне дослідження ретростернальних лімфатичних вузлів.

ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

На сьогодні існує більше 200 схем лікування РМЗ, ідеологія і стратегія лікування змінюється постійно.

Хірургічне лікування РМЗ

Хірургічне лікування, як і раніше, залишається одним з основних методів комплексної терапії РМЗ і базується на двох основних вимогах: радикалізм операції і дотримання принципів абластики та антиблаستي.

Не викликає сумніву необхідність операції при первинному раку молочної залози, але питання про тип хірургічного втручання дискутується. На сьогодні більшість онкологів відмовилась від виконання розширених мастектомій на ранніх стадіях захворювання, разом з тим доведено, що радикальні секторальні резекції з моно- або різноблоковою пахвовою

лімфаденектомією у ряді випадків супроводжуються раннім рецидуванням і метастазуванням.

Загальновідомо, що при виборі обсягу хірургічного втручання необхідно дотримуватись чітких показань і протипоказань, враховуючи наявність або відсутність мультицентричного пухлинного росту; співвідношення розміру пухлини і розміру молочної залози; локалізацію пухлини і зв'язок з оточуючими тканинами; патогенетичну форму; гістологічну структуру пухлини; необхідність і можливість комбінованого і комплексного лікування і т.і. При пухлинах розміром більше 3 см в діаметрі, органозберігаючі оперативні втручання слід вважати протипоказаними.

Види сучасних хірургічних втручань при РМЗ:

1. Лампектомія (секторальна резекція) з лімфаденектомією пахвових лімфатичних вузлів (1-го і 2-го рівня) і післяопераційним опроміненням застосовуються у разі невеликих пухлин (менше 4 см) та інтрадуктальних карцином.
2. Проста мастектомія (операція Маддена) включає видалення молочної залози з навколососковою зоною і видаленням лімфатичних вузлів 1-го рівня.
3. Модифікована радикальна мастектомія (операція Пейті) включає видалення молочної залози, малого грудного м'яза, клітковини з лімфатичними вузлами пахової, підключичної і підлопаткової зон (виживання і частота рецидивів при цій операції такі самі як при мастектомії за Холстедом, а косметичний дефект значно менший).
4. Радикальна мастектомія за Холстедом - включає видалення молочної залози, великого і малого грудних м'язів, клітковини з лімфатичними вузлами пахової, підключичної і підлопаткової зон.
5. Велика радикальна мастектомія (операція Урбана-Холдіна) включає видалення парастернальних лімфатичних вузлів. Операція показана при великих або медіально розташованих пухлинах з наявністю внутрішньо-грудних (парастернальних) метастазів. Високий ризик інтраопераційної летальності.
6. Операції щодо реконструкції молочної залози виконують одночасно з мастектомією або другим етапом після повного загоєння первинної операційної рани.

Численні клінічні дослідження показали, що видалення або збереження регіонарних лімфатичних вузлів має вплив на частоту місцевих рецидивів, але практично не впливає на 5- і 10 річне виживання.

На даний час прийнято вважати, що згідно с сучасною теорією Фішера, РМЗ вже на ранніх стадіях може бути фактично дисемінованим захворюванням, тому усі хворі з операбельним РМЗ повинні одержувати додаткове лікування.

Подальший прогрес у терапії раку молочної залози пов'язують з впровадженням комплексного лікування, яке включає, крім хірургічного і променевого, ще і хіміо- та гормонотерапію. У разі необхідності лікування доповнюють імуно- та ензимотерапією, кріовпливом, гіпертермією, гіперглікемією, лазерною терапією, застосуванням адаптогенів, колонієстимулюючих факторів, модифікаторів хіміопроменевої терапії. Додаткові лікувальні методи дають можливість по-новому підійти до проведення хіміопроменевої терапії, інтенсифікувати режими лікування, підвищити ефективність стандартних методик терапії РМЗ.

Променева терапія раку молочної залози

Променева терапія як компонент комбінованої терапії і самостійний метод лікування відіграє важливу роль у лікуванні РМЗ. У численних рандомізованих дослідженнях показано, що проведення променевої терапії при ранньому РМЗ вірогідно збільшує тривалість безрецидивного періоду, а при розповсюджених формах – сприяє збільшенню тривалості життя пацієнток і покращенню його якості. У клінічній практиці застосовуються такі методики променевої терапії:

- Передопераційне опромінення, спрямоване на підвищення абластичності операції, курс великофракційного передопераційного опромінення на молочну залозу і зони регіонарного метастазування (РОД 5 Гр, 5 фракцій, СОД 25 Гр).

- Післяопераційна променева терапія, спрямована на профілактику місцевих рецидивів - після видалення пухлини і пахвових лімфовузлів проводиться курс променевої терапії на зону молочної залози та зону аксиллярних лімфатичних вузлів, при виявленні в них метастазів (РОД 2-2,5 Гр, 5 фракцій, СОД 37,5 - 40 Гр).

Облігатна післяопераційна променева терапія - проводиться хворим на РМЗ при наявності будь-якого з нижчеперерахованих факторів ризику:

- розмір первинної пухлини понад 5 см;
- наявність метастазів більш ніж у 4 пахвових лімфовузлах;
- поширення пухлини до лінії резекції, у грудну фасцію і/або м'яз, або її поширення з лімфатичних вузлів у пахвову жирову клітковину.

Хворі з високим ризиком віддаленого метастазування можуть одержувати променеву терапію до завершення ад'ювантної хіміотерапії або на її фоні (РОД 2-2,5 Гр, 5 фракцій, СОД 37,5-40 Гр). Післяопераційне опромінення пахвової впадини підвищує ризик розвитку набряку верхньої кінцівки.

Паліативна променева терапія проводиться при місцево-розповсюдженому РМЗ з метою стабілізації процесу, а також на солітарні метастатичні осередки в печінці і кістках (РОД 2-2,5 Гр, 5 фракцій, СОД до 60 Гр).

Як самостійний метод лікування дистанційна променева терапія застосовується при РМЗ рідко і при існуванні таких спеціальних показань:

- наявність абсолютних протипоказань до хірургічного лікування;
- відмова хворої від хірургічного лікування;
- неоперабельні форми РМЗ.

Системна хіміотерапія раку молочної залози

Показанням до призначення системної хіміотерапії є визначення ступеню ризику на підставі урахування деяких прогностичних чиників:

Прогностичні групи	Прогностичні фактори
Низький ризик	Позитивні РЕ і/або РП статус пухлини, вік понад 35 років. Пухлина менше 2 см, ступінь диференціювання - 1.
Високий ризик	Негативні РЕ і/або РП статус пухлини або позитивний РЕ і/або РП статус пухлини при наявності будь-якої такої ознаки: вік менше 35 років, пухлина більше 2 см, ступінь диференціювання II III.

Хіміотерапія давно зайняла міцні позиції в лікуванні РМЗ - це зумовлено, насамперед, тим, що згідно з сучасними уявленнями, РМЗ вже на ранніх стадіях набуває системного захворювання і потребує комплексного лікування. Накопичений великий досвід показує, що поліхіміотерапія (ПХТ) уповільнює або попереджує розвиток місцевого рецидиву, покращує виживання хворих з метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів, покращує якість життя та продовжує його тривалість при розповсюдженому пухлинному процесі. Установлено, що за останні десятиріччя тривалість життя хворих на РМЗ значно зросла, насамперед, внаслідок широкого впровадження в практику лікування захворювання поліхіміотерапії.

При відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах хворим з гормоночутливими пухлинами і високим ризиком призначається ад'ювантна хіміотерапія + тамоксифен, менструючим жінкам, при цьому, виключається функція яєчників. Аналогічним хворим з низьким ризиком можливе призначення тільки тамоксифену. При відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах хворим з гормонорезистентними пухлинами у разі високого ризику призначається хіміотерапія.

Усім хворим з метастазами в регіонарні лімфовузли і (або) несприятливими прогностичними факторами показано проведення 4-6 курсів системної ПХТ за стандартними схемами (CMF, CAF), менструючим жінкам виключається функція яєчників.

Ад'ювантна хіміотерапія найбільш ефективна в пацієток у пременопаузі з метастазами в пахвові лімфовузли (забезпечує до зниження 5-річної летальності на 30%). Поліхіміотерапія краща за монотерапію, особливо у групі хворих з метастатичним раком молочної залози. Шість курсів ПХТ за стандартними схемами протягом півроку - оптимальний за ефективністю і тривалістю метод лікування.

При місцево-розповсюдженому РМЗ показана **неад'ювантна** ПХТ з подальшою оцінкою ефекту і рішенням питання про проведення хірургічного лікування, комплексної або комбінованої терапії.

Основні схеми поліхіміотерапії:

- Метотрексат, циклофосфамід, 5-фторурацил (CMF) - класична схема.
- Хворим з високим ризиком розвитку рецидиву рекомендується схема: циклофосфамід, доксорубіцин і 5-фторурацил (CAF). Ефективність її застосування у хворих з метастатичним раком молочної залози складає 65-80%.
- Альтернативні схеми для хворих з метастазуючим раком включають: доксорубіцин, епірубіцин, тіотеф, вінбластин, високі дози цисплатину, мітоміцин, мітоксантрон, таксотер, паклітаксел та інші хіміопрепарати.

Гормональна терапія раку молочної залози

Датою початку застосування гормонотерапії у лікуванні РМЗ слід вважати 1896 р., коли англійський хірург George Beatson уперше здійснив видалення яєчників при лікуванні розповсюдженого раку молочної залози у хворої в пременопаузі. Поступово еволюціонуючи, гормональне лікування РМЗ пройшло шлях від простої оваріектомії до замісної андрогенотерапії. Сучасні досягнення в молекулярній і генетичній онкології дозволили обґрунтувати застосування антиестрогенної терапії на підставі визначення експресії рецепторів естрогенів і прогестерону (ER/PR) в пухлині, виявлення ролі трансформуючого фактора росту-альфа (TGF α), генів проліферативної активності (HER-2/neu і Ki-67), експресії регулюючих білків p53 та т.і.

На даний час гормонотерапія, поряд з хірургічним, променевим, хіміотерапевтичним та іншими відомими методами лікування РМЗ, є одним з основних компонентів комплексної терапії цього захворювання. Вивчені механізми дії гормональних препаратів, виділені фактори прогнозу гормоночутливості, найважливішими з яких є вік хворої, її менструальний статус і рівень рецепторів стероїдних гормонів у клітинах пухлини. Доведено, що велика кількість рецепторів естрогенів і прогестерону є сприятливим прогностичним фактором перебігу РМЗ, у подібних випадках антиестрогенна терапія дозволяє вірогідно збільшити показники виживання хворих.

Вибір гормонального лікування базується на його безпечності і малотоксичності, впровадження ефективних гормональних препаратів дозволило відмовитись від хірургічних втручань: інгібітори ароматази (летрозол, екземестан) замінили адреналектомію, аналоги рилізінг-гормонів (гозерилін, лейпрорелін) замінили оваріектомію, антиестрогени (тамоксифен, тореміфен) замінили застосування естрогенів у постменопаузі, а прогестини (провера, депо-провера) - в деякій мірі замінили андрогени.

Останніми роками визначені основні фактори чутливості пухлини до гормонотерапії, серед них: ступінь диференціювання пухлини, гістологічний ступінь злоякісності, наявність статевого хроматину, рецептори стероїдних гормонів. Визначення рецепторів стероїдних гормонів у значній мірі полегшує визначення показань до гормонотерапії, прогностична значущість цього параметра зберігається незалежно від виду гормонотерапії. На даний час ER і PR є найважливішими параметрами, які характеризують гормоночутливість клітин РМЗ, за літературними даними, загальний відсоток позитивних пухлин молочної залози за обома видами рецепторів варіює від 49,8% до 82,3%. Експресія PR може свідчити про функціональну активність ER. Доведено, що пухлини молочної залози, позитивні як за ER,

так і за PR, як правило, реагують на ендокринну терапію краще, ніж пухлини, негативні за PR або за обома видами рецепторів.

Високий рівень кількості рецепторів естрогенів і прогестерону (ER+PR+) дозволяє передбачити високу ефективність гормонотерапії у 73-79% хворих, однак в 21-27% випадків цей вид терапії все ж виявляється неефективним, незважаючи на позитивний гормональний статус пухлини.

При відсутності рецепторів стероїдних гормонів у клітинах раку молочної залози (ER-PR-) ефективність ендокринної терапії, тобто повний або частковий ефект, може спостерігатися всього у 6-11% хворих.

Позитивний лікувальний ефект, при протилежній кількості двох видів рецепторів, відмічається у 25-31% хворих з ER+PR- пухлинами і в 43-48% хворих з ER-PR+ пухлинами, що також свідчить про більшу гормоночутливість і більш сприятливий перебіг прогестеронпозитивних новоутворень молочної залози.

Ефективність гормонотерапії у хворих пременопаузального віку досягає 62-70% при невідомому рецепторному статусі пухлини і до 73-81% - при позитивному. Зіставлення результатів застосування тамоксифену та оварієктомії у цих хворих не виявило відмінностей ні в ефективності, ні у виживанні.

Жінкам у менопаузі, яким раніше проводилось лікування антиестрогенами, рекомендується застосування інгібіторів ароматази, використання прогестинів, андрогенів, естрогенів у високих дозах. Оварієктомія (медикаментозна, хірургічна або радіотерапевтична) виконується у хворих зі збереженою репродуктивною функцією. Тим хворим, які у відповідь на таке гормональне лікування реагують зменшенням розмірів пухлини, або довготривалою стабілізацією захворювання, у разі початку прогресії захворювання має проводитись додаткова ендокринна терапія.

Нова версія клінічного посібника щодо лікування РМЗ - National Comprehensive Cancer Network's (2005) містить визначення терміна «менопауза», оскільки нові методи лікування з використанням інгібіторів ароматази можливі тільки при повному припиненні синтезу гормонів яєчниками. Критеріями для визначення наявності менопаузи є:

- хірургічне видалення яєчників;
- вік 60 років і більше;
- у віці до 60 років (без проведення хімотерапії або гормонотерапії) - відсутність менструацій протягом 12 і більше місяців або випадки, коли кількість ФСГ і ЛГ в крові відповідає лабораторним нормам для менопаузи;
- у віці менше 60 років на фоні антиестрогенної терапії кількість ФСГ і ЛГ у плазмі крові відповідає лабораторним нормам для менопаузи;
- неможливість визначення стану менопаузи пацієнткам, які одержують лікування аналогами ЛГ-РФ.

Жінки в пременопаузі до початку ад'ювантного лікування не можуть бути віднесені до менопаузальних на підставі відсутності менструацій, оскільки після відміни препаратів функція яєчників відновлюється. І хоча у деяких жінок на фоні хімотерапії припиняються менструації, на думку R. Carlson, «в їхньому організмі, ж і раніше, може вироблятися естрадіол у кількості, яка перевищує рівень менопаузального стану, що позбавляє сенсу застосування інгібіторів ароматази».

Хворим з пухлинами, які не мають рецепторів до естрогенів і прогестерону, а також хворим з симптоматичними метастазами у внутрішні органи або при наявності резистентності до гормонотерапії, повинна проводитись хімотерапія.

Рекомендації ESMO щодо гормональної терапії РМЗ

Пригнічення функції яєчників. Опромінення або оварієктомія призводить до неоднозначних результатів; в окремих підгрупах хворих відзначають довготривалі періоди покращання стану.

Гормональне лікування. Позитивна відповідь на гормональну терапію можлива за таких умов: тривалий період без метастазування (понад 5 років), похилий вік, наявність метастазів у кістках, регіонарні метастази і мінімальні метастази в легенях, гістологічні під

твердження злоякісності 1-го і 2-го ступеня, тривала ремісія в результаті попередньої гормонотерапії. Антагоніст естрогенів тамоксифен сприяє затримці настання рецидивів, покращенню виживання і є найбільш прийнятним для хворих в постменопаузі з ER-позитивною пухлиною. Препарат неефективний або створює слабкий вплив на ER-негативні пухлини.

Гормональне лікування метастазуючого РМЗ

Гормональне лікування застосовують у хворих з підшкірними метастазами, втягненням до процесу лімфовузлів, наявністю плеврального випоту, метастазами у кістки і нелімфогенними легневими метастазами.

Хворим з метастазами в печінку, лімфогенними метастазами в легені, перикард та іншими небезпечними для життя метастазами слід проводити хіміотерапію.

Хворі з ER-позитивними первинними пухлинами позитивно реагують на гормональне лікування меншою мірою в 30% випадків. Наявність у пухлині водночас естрогенних і прогестеронових рецепторів сприяє підвищенню лікувального ефекту до 75%.

Хворі з невідомим рецепторним статусом пухлини можуть реагувати на лікування гормонами при високодиференційованих пухлинах або при наявності інтервалу в 1-2 роки між появою первинної пухлини молочної залози і розвитком метастазів.

Слід відзначити деякі особливості застосування різних видів гормонотерапії:

- оваріектомія ефективна тільки у жінок зі збереженою менструальною функцією або протягом ранньої менопаузи;
- інгібітори ароматази та естрогени ефективні тільки у хворих в природній або індукованій постменопаузі;
- аналоги рилізінг-гормонів ефективні тільки у хворих репродуктивного віку;
- інгібітори ароматази ефективні при дисемінованих формах РМЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) Москва - 2010.
2. Рак в Україні, 2009-2010 рік/ Бюлетень Національного реєстру України. Видання №12. Київ – 2011.
3. Переводчикова Н.И. Новое в терапии рака молочной железы. М.: Медицина, 1998.
4. Семиглазов, В.Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, А.С. Арзуманов. – Алматы: Полиграф сервис, 2001. – 344 с.
5. Тюляндин С. А., Стенина М. Б. Таксаны. – В кн.: Новые цитостатики в терапии злокачественных опухолей/Под ред. В. А. Горбуновой. – М., 1998. – С. 97–118.
6. Э. Чу, В. Де Вита-младший. Химиотерапия злокачественных новообразований, 2008.
7. Assessment of hormone receptor status in breast cancer / R. Horii [et al.] // *Pathol. Int.* – 2007. – Vol. 57, № 12. – P. 784–790.
8. Breast cancer management. Application of evidence to patient care / JM. Nabholz [et al.] // UK: Martin Dunitz Ltd. – 2000. – 569 p.
9. Estrogen receptor alpha (ER α) mRNA copy numbers in immunohistochemically ER α -positive-, and negative breast cancer tissues / I. Poola [et al.] // *BMC Cancer.* – 2007. – Vol. 7. – P. 56.
10. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients / L.K. Dunnwald [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. R6.