

В.І. ДРИЖАК
М.І. ДОМБРОВИЧ

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*Рекомендовано Центральним
методичним кабінетом з вищої
медичної освіти МОЗ України
як навчальний посібник для сту-
дентів вищих медичних навчаль-
них закладів IV рівня акредитації
та лікарів-інтернів*

Тернопіль
Укрмедкнига
2005

ББК 55.6я73

Д 74

УДК 618.19-006.6(075.8)

Рецензенти:

- зав. кафедри онкології Вінницького державного медичного університету, проф. *Б.О. Болюх*;
- зав. кафедри онкології Івано-Франківської державної медичної академії, проф. *І.Ю. Костінський*

Дрижак В.І., Домбрович М.І.

Д 74 Рак молочної залози. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 152 с.

ISBN 966-673-047-2

В навчальному посібнику подано анатоμο-фізіологічні дані про молочну залозу, на сучасному рівні висвітлено питання етіології, канцерогенезу раку молочної залози (РМЗ). Особливу увагу приділено факторам ризику РМЗ. Детально викладено патоморфологію РМЗ, методи діагностики, лікування і реабілітації жінок. Для кращого засвоєння матеріалу запропоновано комплекс тестових запитань.

Навчальний посібник призначений для студентів 5 і 6 курсів медичних вузів IV рівня акредитації, а також може бути корисним для лікарів-інтернів, онкологів, хіміотерапевтів, радіологів і хірургів.

ББК 55.6я73

УДК 618.19-006.6(075.8)

ISBN 966-673-047-2

© В.І. Дрижак, М.І. Домбрович, 2005

ПЕРЕДМОВА

Рак молочної залози (РМЗ) – одне із найпоширеніших злоякісних захворювань у жінок більшості розвинутих країн. Його частка серед усіх нових випадків раку складає 21 %. Аналіз статистичних даних за останні два десятиріччя свідчить про інтенсивний ріст захворюваності і смертності від цієї грізної недуги. У цілому світі щорічна кількість хворих на РМЗ наближається до 1 мільйона, а згідно з прогнозом, до 2010 року буде діагностовано 1 350 000 випадків захворювання. У США майже кожна десята жінка має шанс захворіти на РМЗ. І хоча в Україні захворюваність ще не сягає таких показників, як в США, однак в структурі онкологічної захворюваності жінок вона посідає перше місце і становить 58,9 випадку на 100 тис. жіночого населення (2003 р.).

Слід зазначити, що у переважній більшості хворих РМЗ діагностують у пізніх стадіях, а 15-20 % пацієнток з I-II стадіями хвороби після лікування гинуть у подальшому від віддалених метастазів.

І незважаючи на значні успіхи мамології за останні десятиліття, проблеми профілактики, ранньої діагностики раку молочної залози, а також лікування і реабілітації жінок ще довго залишатимуться актуальними.

Автори сподіваються, що навчальний посібник допоможе користувачам у вивченні цієї складної патології, адже навіть невеликий успіх у лікуванні РМЗ веде до врятування багатьох тисяч життів щороку і висловлюють щире подяку завідувачу кафедри патологічної анатомії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського професору Ярославу Ярославовичу Боднару і завідувачу відділення біопсійної діагностики Тернопільського обласного патолого-анатомічного бюро Володимиру Дмитровичу Николюку за консультацію мікропрепаратів при підготовці розділу “Патологічна анатомія”.

1. АНАТОМІЯ І ФІЗІОЛОГІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ І ФІЗІОЛОГІЧНІ ДАНІ

Молочна залоза (*glandula mammaria*) за своїм походженням є утвором шкіри і виникає з потових залоз апокринового типу. Вона має форму півкулі, основа якої розміщується на фасції, що покриває великий грудний і передній зубчастий м'язи.

Скелетотопічно молочна залоза у жінок розміщується між III і VII ребрами зверху і знизу та між *linea parasternalis* і *linea axillaris anterior* – з боків.

За будовою молочна залоза є складною альвеолярною залозою (рис. 1). У жінок вона складається з 15-20 часточок, оточених і розділених відростками поверхневої фасції. Часточки залози розміщуються радіально, навколо соска. Кожна часточка має свою вивідну або молочну (*ductus lactiferus*) протоку діаметром 2-3 мм. Молочні протоки радіально сходяться до соска і біля

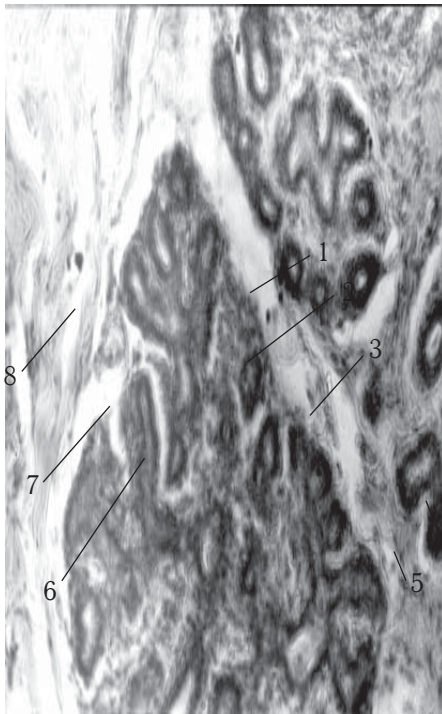


Рис. 1. Будова молочної залози: 1 – жирова клітковина; 2 – молочні часточки; 3 – молочні протоки; 4 – сосок; 5 – ареоля; 6 – великий грудний м'яз; 7 – малий грудний м'яз; 8 – ребро.

його основи ампулоподібно розширюються, формуючи молочні пазухи (*sinus lactiferi*), які дистально знову звужуються і відкриваються на верхівці соска точковими отворами (*pori lactiferi*). Отворів на соску значно менше, ніж молочних проток, оскільки деякі з них біля основи соска з'єднуються між собою. Радіальне розташування молочних проток слід враховувати під час оперативного втручання на молочній залозі – розрізи потрібно проводити за радіусами.

Капсула молочної залози утворена поверхневою фасцією, яка бере участь у фіксації залози до ключиці. Крім того, за допомогою сполучнотканинних перетинок залоза з'єднана з глибоким шаром грудної стінки. Це зв'язки, що підвішують молочну залозу – *ligg. suspensoria mammae*. У товщі пухкої волокнистої сполучної тканини під основою залози іноді зустрічаються слизові сумки, в шарі яких нерідко можуть розвиватися ретромамарні абсцеси.

Форма, розміри, положення та функція молочної залози тісно пов'язані зі статевим розвитком, з періодами вагітності, а також відображають індивідуальні особливості будови.

Ріст молочних залоз в період статевого дозрівання відбувається в основному за рахунок збільшення сполучнотканинної строми і жирової клітковини, поряд з чим відбувається і збільшення числа епітеліальних ходів. У передменструальний період можна відзначити тенденцію до утворення залозистих часток, що містять трубчасті розгалуження кінцевих відділів молочних ходів. Повний розвиток молочних часток спостерігають лише під час вагітності і лактації. З 6-го тижня вагітності і особливо в другій її половині має місце значне збільшення молочних залоз за рахунок збільшення кількості залозистих елементів і перетворення трубчастих часток в альвеолярні. У численних виростах на кінцях молочних ходів поступово розвиваються просвіти, в яких можна виявити численні жирові крапельки; їх стає ще більше в період лактації. Альвеоли, які після закінчення годування залишаються ще довго розтягнутими секретом молочної залози, в подальшому поступово зменшуються.

У період старечої інволюції відбувається помітне зменшення молочних залоз за рахунок зникнення ацинусів і зморщування

залозистих часток, в яких залишаються лише атрофовані протоки і їх розгалуження. Навколишня сполучна тканина гіалінізується, а іноді звапнюється.

Таким чином, слід відзначити, що епітелій молочних залоз жінки протягом всього життя зазнає численних змін і стає особливо лабільним, здатним до проліферативних реакцій на зовнішні і внутрішні подразники, особливо гормонального характеру.

КРОВОПОСТАЧАННЯ ТА ІННЕРВАЦІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Кровопостачання молочної залози відбувається за рахунок гілок III-V міжреберних артерій, 3-5 перфоративних гілок внутрішньої грудної артерії, яка відходить від підключичної артерії, а також за рахунок гілок зовнішньої грудної артерії, що є гілкою аксиллярної артерії (рис. 2).

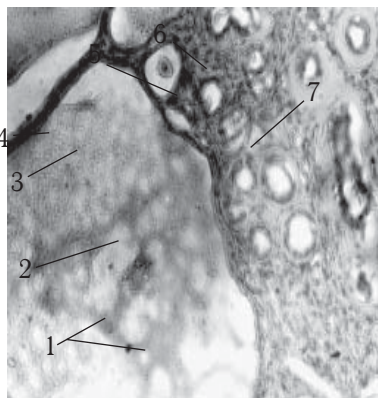


Рис. 2. Схема кровопостачання молочної залози: 1 – задні міжреберні артерії; 2 – латеральна грудна артерія; 3 – підлопаткова артерія; 4 – аксиллярна артерія; 5 – грудна гілка торако-акроміальної; 6 – підключична артерія; 7 – внутрішня грудна артерія.

Венозні судини йдуть паралельно артеріальним і впадають в аксиллярну і підключичну вени, а також у внутрішню грудну і верхню порожнисту вени.

Іннервація молочної залози здійснюється в основному за рахунок передніх гілок II-V міжреберних нервів і задньо-бокових гілочок III-V міжреберних нервів, а також гілочок надключичних нервів. Найбільшу густину нервові сплетення мають в зоні соска.

ЛІМФАТИЧНА СИСТЕМА МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Лімфатична система молочної залози досить розвинута і тісно пов'язана з сусідніми лімфатичними басейнами. Внутрішньоорганна судинна сітка складається із поверхневого і глибокого

сплетень судин. Поверхнева сітка зв'язана з лімфатичною сіткою шкіри і зливається разом з нею в параареоллярне сплетення. Глибока сітка починається з внутрішньочасткових і міжчасткових лімфатичних сплетень, які прямують в радіальному напрямку вздовж молочних проток в зону ареоли.

Основним напрямком відтоку лімфи з молочної залози є аксиллярний шлях, який починається 2-4 лімфатичними судинами із параареоллярного сплетення і продовжується у вигляді магістральної судини надфасціально і внутрішньофасціально по краю великого грудного м'яза, вступаючи в аксиллярні лімфатичні вузли.

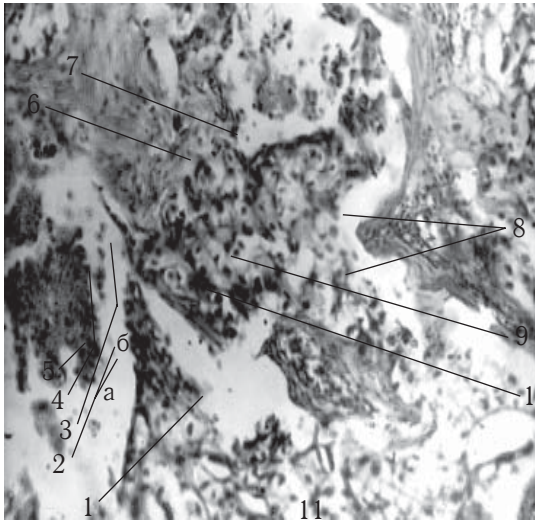


Рис. 3. Схема лімфовідтоку від молочної залози: 1 – навколоареоллярна сітка лімфатичних судин (сплетення Саппеля); 2 – парамаммарні лімфатичні вузли: а – вузол Бартельса; б – вузол Зоргіуса; 3 – латеральні аксиллярні лімфатичні вузли; 4 – центральні аксиллярні лімфатичні вузли; 5 – підлопаткові лімфатичні вузли; 6 – підключичні лімфатичні вузли; 7 – надключичні лімфатичні вузли; 8 – парастернальні лімфатичні вузли; 9 – позадугрудні лімфатичні вузли; 10 – міжгрудні лімфатичні вузли; 11 – лімфатичні судини, які прямують в епігастральну ділянку.

Поряд з цим шляхом має важливе значення і другий – парастернальний, яким відтікає лімфа переважно з глибоких відділів молочної залози, головним чином, із медіальних її квадрантів (рис.3).

Крім цих напрямків, лімфа з молочної залози може відтікати по додаткових шляхах: 1) інтерпекторальному, який огинає зовнішній край великого грудного м'яза і вступає між ним і малим грудним м'язом в розташовані тут лімфатичні вузли (Роттера) і далі – в підключичні лімфатичні вузли; 2) транспекторальному, який

направляється крізь обидва грудних м'язи безпосередньо в підключичні лімфатичні вузли; 3) в медіальному напрямку в аксиллярні лімфатичні вузли протилежного боку; 4) в напрямку епігастральної ділянки – в лімфатичну сітку передочеревинної клітковини епігастральної ділянки, а звідти – в лімфатичні судини зв'язок печінки.

Лімфатичні вузли, які приймають лімфу з молочної залози і суміжних ділянок, досить численні. Вони розміщуються на різних етапах току лімфи.

1. Найближчий етап – *lnn. thoracales anteriores*, які розміщуються під зовнішнім краєм великого грудного м'яза. Перший з них, що знаходиться поблизу верхньо-зовнішнього краю молочної залози, порівняно частіше уражається метастазами раку і називається вузлом Зоргіуса.
2. Нижче цієї групи розміщуються 2-3 лімфатичних вузли – *lnn. thoracales inferiores*, які приймають лімфу з нижніх відділів молочної залози і з бокової стінки живота.
3. На задній стінці аксиллярної ямки за ходом підлопаткових судин розміщені *lnn. thoracales posteriores, s. subscapulares*, які збирають лімфу з верхньої частини спини, під- і надлопаткового простору.
4. У верхньо-зовнішньому куті пахвової западини, в безпосередній близькості до судинно-нервового пучка містяться *lnn. thoracales superiores, s. brachiales*, в які впадає лімфа з верхньої кінцівки.
5. У верхньо-внутрішньому куті пахвової западини, поблизу підключичної вени або безпосередньо на ній, розміщується група з 2-4 лімфатичних вузлів, які з'єднані лімфатичними судинами з вищезазначеними групами і з нижчеописаними лімфатичними вузлами. Це *lnn. thoracales centrales, s. intermediales*, які служать центральним колектором для всіх шляхів, що несуть лімфу в пахвову ямку, і частіше всього уражаються у випадках раку молочної залози.
6. Центральна група аксиллярних лімфатичних вузлів зв'язана з двома групами дрібних лімфатичних вузлів:

- a) *Inn. subpectorales*, які розташовані під малим грудним м'язом і безпосередньо на грудній стінці;
- b) *Inn. interpectorales*, які лежать між великим і малим грудними м'язами.

Ці вузли порівняно рідко уражаються метастазами пухлин і запальними процесами.

- 7. Зі всією системою лімфатичних вузлів зв'язана за рахунок центральних лімфатичних вузлів, а частково і безпосередньо прямими стовбурами група лімфатичних вузлів *Inn. subclaviculares*, які розташовані між медіальним краєм малого грудного м'яза і ключицею. Переважно вони складаються з двох груп: одна з них розташована ближче до малого грудного м'яза, друга – ближче до ключиці, на самій підключичній вені або під нею. Ці вузли можуть бути виявлені і виділені лише після пересічення малого грудного м'яза і відведення ключичних волокон великого грудного м'яза доверху і досередини.
- 8. Група парастернальних лімфатичних вузлів – *Inn. parasternales* – знаходяться в грудній порожнині, розміщуючись за ходом внутрішніх грудних судин, переважно в I-IV міжребер'ях; кількість їх може доходити до 15.
- 9. Наступним етапом лімфатичних вузлів, в які зливається лімфа з підключичних і парастернальних зон, є надключичні лімфатичні вузли – *Inn. supraclaviculares*, які розташовані позаду кивального м'яза в ділянці злиття внутрішньої яремної і підключичної вен. Згідно з дослідженнями, лімфа з пахво-підключичної і парастернальної ділянок вливається в лімфатичний басейн (*cysterna terminalis*), який з'єднаний безпосередньо з венозним руслом у місці злиття підключичної і внутрішньої яремної вен. На шляху лімфатичних судин до цього басейну міститься великий лімфатичний вузол, який першим з надключичних вузлів уражується раком і пальпується позаду зовнішньої ніжки кивального м'яза. Цей вузол носить назву “сторожового”, “сигнального”, і лише після його ураження і блокади, як правило, втягується в раковий процес решта надключичних лімфатичних вузлів. Можливе

також впадання частини лімфатичних стовбурів безпосередньо у венозний кут, минаючи сторожовий вузол. Можна припустити, що порівняно висока частота віддалених метастазів раку молочної залози, зокрема в легені і кістки, пояснюється раннім проникненням пухлинних елементів з лімфатичного в кровоносне русло ще до формування виражених метастазів у регіонарні лімфатичні вузли.

10. У глибині, позаду магістральних венозних судин, в клітковині нижнього відділу шії безпосередньо на її глибокій фасції розміщуються глибокі надключичні, або, правильніше, шийні лімфатичні вузли, зв'язані з лімфатичними шляхами середостіння, які уражаються метастазами при втягненні в пухлинний процес глибоких медіастинальних вузлів.

ФІЗІОЛОГІЯ

Розвиток молочних залоз і їх функція регулюються в основному яєчниками і гіпофізом, діяльність яких тісно пов'язана з функцією надниркових і щитоподібних залоз. Ростоприскорюючий вплив фолікуліну на молочні залози відбувається при участі гіпофіза і припиняється після видалення останнього. Видалення яєчників або припинення їх діяльності викликає компенсаторну продукцію статевих гормонів у надниркових залозах. Естрогени викликають проліферацію молочних ходів, прөгестини – посилений розвиток молочних ацинусів.

Основна функція молочної залози – синтез і секреція молока. Молоко – біла рідина, яка являє собою емульсію дрібних крапельок жиру, що містяться в сироватці. Молоко має лужну реакцію, при кип'ятінні не згортається. Склад його такий: вода – 87-88 %, білок – 1,5 % (альбуміни, глобуліни, казеїн), жир – 3,5-4,5 %, вуглеводи (лактоза) – 6,5-7 %, солі – 0,18-0,2 %. Молоко містить вітаміни, ферменти, антитіла.

Секреція молока починається з 2-3-го дня після пологів у результаті складних рефлекторних і гормональних впливів. Процес утворення молока регулюється нервовою системою і лактогенними (пролактин, лютеотропний гормон) гормонами гіпо-

фіза, дія яких починається після припинення впливу плаценти, що на кінець вагітності є основним виробником фолікулярного гормону. Пролактин викликає секрецію молока після підготовки паренхіми молочної залози в період вагітності естрогенами (розвиток вивідних проток) і прогестероном (проліферація в альвеолах). Відомий стимулювальний вплив мають гормони щитоподібної і надниркових залоз. Функція молочної залози значною мірою залежить від рефлекторних впливів, акту смоктання, що викликає посилення секреції молока.

Гормонозалежність. Як вторинний статевий орган, молочна залоза є гормонозалежною. Як нормальні, так і злоякісні клітини є високочутливими до дії стероїдних гормонів, особливо естрогену, прогестерону і андрогенів. Дія гормонів передається через естрогенові і прогестеронові рецептори. Вважають, що естрогени стимулюють пролітерацію епітелію проток, тоді як прогестерон відповідає за часточково-альвеолярний ріст.

2. ПАТАНАТОМІЯ ДИСПЛАЗІЙ І ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

На зрізі нормальної молочної залози жінок 20-35 років серед пухкої сполучної тканини є в значній кількості зрілі і незрілі часточки молочної залози. Альвеоли залоз і молочні протоки вкриті однорідним кубічним епітелієм, до якого із зовнішнього боку прилягають зірчасті міоепітеліоцити. Епітелій крупних молочних проток має призматичну форму. Після 35-40 років кількість часточок значно зменшується, визначаються молочні протоки і груба фіброзна тканина. У постклімактеричний період часточки атрофуються і зустрічаються рідко.

Гістологічну класифікацію пухлин молочної залози прийнято ВООЗ в 1981 р.

I. ЕПІТЕЛІАЛЬНІ ПУХЛИНИ.

1. **Доброякісні** (внутрішньопотокова папілома, аденома соска, аденома та ін.).

2. **Злоякісні:**

- **неінфільтруючі** (внутрішньопотоковий рак, часточковий рак in situ);
- **інфільтруючі** (інфільтруючий протоковий рак, інфільтруючий часточковий, слизовий, медулярний, папілярний, тубулярний, аденокістозний, секреторний (юнацький), апокриновий рак, рак з метаплазією (плоскоклітинний, веретенноклітинний, хрящовий і кістковий типи, змішаний та ін.

3. **Рак Педжета.**

II. ЗМІШАНІ СПОЛУЧНОТКАНИННІ ТА ЕПІТЕЛІАЛЬНІ ПУХЛИНИ

1. **Фіброаденома.**

2. **Листоподібна пухлина** (філоїдна кістозна саркома).

3. **Карциносаркома.**

III. ІНШІ ВИДИ ПУХЛИН.

1. **Пухлини м'яких тканин.**
2. **Пухлини шкіри.**
3. **Пухлини кровотворної та лімфоїдної тканин.**

IV. НЕКЛАСИФІКОВАНІ ПУХЛИНИ.

V. ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (фіброзно-кістозна хвороба).

VI. ПУХЛИНОПОДІБНІ ПРОЦЕСИ.

1. **Ектазія протоки.**
2. **Запальні псевдопухлини.**
3. **Гамартома.**
4. **Гінекомастія.**
5. **Інші.**

ДОБРОЯКІСНІ ДИСПЛАЗІЇ (фіброаденоматоз, мастопатія)

Гістологічна картина неоднорідна, характеризується ознаками фіброзу, атрофії, проліферації, кістозу і дистрофії. Залежно від переважання тих чи інших змін в тканині виділяють непроліферативний (фіброзна, протокова, часточкова, кістозна форми) і проліферативний фіброаденоматоз. Кожна з форм має певну гістологічну картину і клітинний склад цитологічного препарату.

Фіброзна форма в гістологічних зрізах містить обширні ділянки фіброзної, місцями гіалінізованої тканини з невеликою кількістю залоз і розсіяними протоками. Цитологічні препарати зскрібка і пунктату бідні на клітини, їх основу складає однорідний залозистий епітелій, рідше зустрічаються фіброцити й уламки фіброзної тканини, іноді – молозивоподібні клітини і тканинні базофіли (опасисті клітини).

Однорідні клітини залозистого епітелію цитоморфологічно майже ідентичні з епітелієм нормальної молочної залози. Частина клітин є меншою від елементів залозистого епітелію нормальної молочної залози, їх цитоплазма багатша на дрібні гранули, ядра мають густу сітку хроматину.

Протокова форма. За даними гістологічного дослідження, серед щільної фіброзної тканини переважають розширені

звивисті протоки. Часточки молочної залози атрофовані, зустрічаються рідко. У цитологічних препаратах зскрібків і пунктатів виявляють клітини однорідного, рідше гіперплазованого залозистого епітелію. Останній подібний до нормального залозистого епітелію, розміщений компактніше, з менш чіткими межами цитоплазми.

Часточкова форма. Гістологічні препарати характеризуються наявністю великої кількості часточок молочної залози з ознаками гіперплазії і атрофії, розростанням фіброзної тканини, місцями з розширенням просвіту залозистих міхурців. Цитологічні препарати зскрібка і пунктату при цій формі містять значну кількість клітин однорідного і гіперплазованого залозистого епітелію. Розміщуються клітини в основному комплексами, рідше – у вигляді залозистоподібних зліпків, іноді – відокремлено. У деяких спостереженнях виявляють клітини еозинофільного (апокринізованого) епітелію. Є також фіброцити, міоепітеліоцити і їх голі ядра. Жирові краплі і дрібнозернистий детрит визначають у невеликій кількості.

Кістозна форма (рис. 8). У гістологічних зрізах визначає картину кістозу, атрофії, місцями гіперплазію часточок, фіброз, набряк, апокринізацію залозистого епітелію. В препаратах простої кісти стінка вкрита приплюснутим епітелієм. На зрізах внутрішньокістозних папілом видно сосочки з клітин кубічного (призматичного) або еозинофільного епітелію. За-

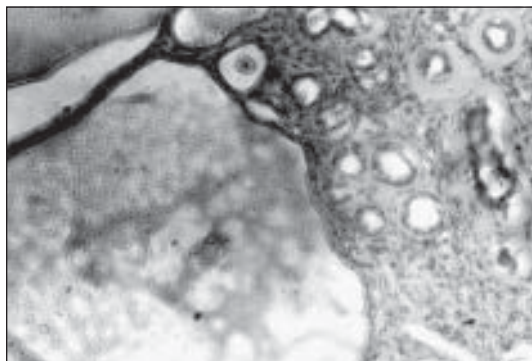


Рис. 8. Кістозна форма мастопатії (x150).

лежно від місця, з якого отримано зскрібок і пунктат, в цитологічних препаратах зустрічається різноманітний клітинний склад. Величина клітин еозинофільного епітелію не постійна. У зскрібках з різних ділянок однієї і тієї ж пухлини, навіть зі стінки однієї кісти, в одному пласті визнача-

ють послідовне збільшення розмірів клітин – від невеликих до значних. Форма елементів еозинофільного епітелію кубічна, призматична, багатогранна. Ядра круглі, розміщуються в основному в центрі або дещо зміщені. Цитоплазма містить велику кількість грубих гранул, яка зростає із збільшенням розмірів клітини. Розміщуються клітини малими і великими пластами, рядами, комплексами, сосочками.

Молозивоподібні клітини (молозивні тільця) – кулеподібні утвори, зазвичай великі, в 3-10 разів більші від клітин кубічного залозистого епітелію, містять грубі гранули. У суправітально забарвленій суспензії клітин гранули прозорі, блискучі, а в забарвлених фіксованих мазках видно світлі порожнини. Контури цитоплазми нерівні.

Проліферативна форма (рис. 9). У гістологічних зрізах вогнища проліферації епітелію утворюють солідні, сосочкові, криброзні структури (епітеліальний варіант), в розширених протоках і залозистих міхурцях – залозисто-папілярні розростання, розташовані в кістах (фіброепітеліальний варіант – цистаденопапілома). Клітини, ядра, ядерця часто збільшені. Спостерігають одночасне розростання клітин залозистого епітелію, зірчастих міоепітеліоцитів, сполучної тканини. Для склерозивного аденозу характерні стиснення і дезорганізація епітелію. В цитологічних препаратах пунктату і зскрібка з вогнищ проліферації клітини проліферуючого епітелію час-

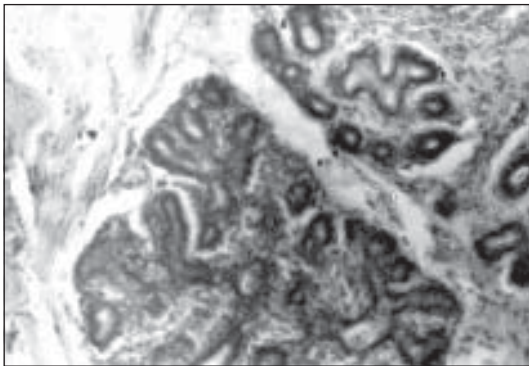


Рис. 9. Проліферативна форма мастопатії (x150).

то мають неправильну, кубічну і призматичну форми, незначно збільшені порівняно з однорідним залозистим епітелієм. Ядра круглої, овальної, іноді овально-подовженої форми, з помітними пілоподібними частинами хроматину; ядерця

(1-2) збільшені. Цитоплазма помірно розвинута, містить декілька дрібних гранул, іноді 2-3 невеликі вакуолі. Розміщуються клітини в комплексах, тяжках і у вигляді сосочків різних розмірів, а також поодиночі. Границі між клітинами нечіткі.

Малігнізована форма дисплазії (фіброаденоматозу). В гістологічних зрізах, незалежно від сформованих структур (сосочкові, криброзні, солідні), привертають до себе увагу збільшені розміри клітин, ядер, ядерець при незначному їх поліморфізмі. Досить рідко видно мітози. У деяких спостереженнях відзначають проростання мембран залоз, проток або стінки кісти з атипovими епітеліальними клітинами. У стромі вогнищ атипovих проліфератів або поблизу них виявляються ознаки мукоїдизації. У цитологічних препаратах, поряд із клітинами гіперплазованого, проліферуючого та еозинofільного епітелію, видно атипovі клітини, близькі за формою до кубічного і призматичного епітелію.

Фіброаденома. У гістологічних зрізах серед молодofі сполучноfі тканини видно відокремлені міхурці, протоки з просвітами круглоfі і овальноfі (периканалікулярна фіброаденома) (рис. 10), зірчастоfі (інтраканалікулярна фіброаденома) або тієї та іншоfі форм (змішана фіброаденома). У препаратах аденом велика кількість густо розташованих залозистих міхурців, встелених в основному одним шаром кубічного епітелію. Строма розвинута слабо. У цитологічних препаратах видно дещо збільшені епітеліальні клітини, розміщені

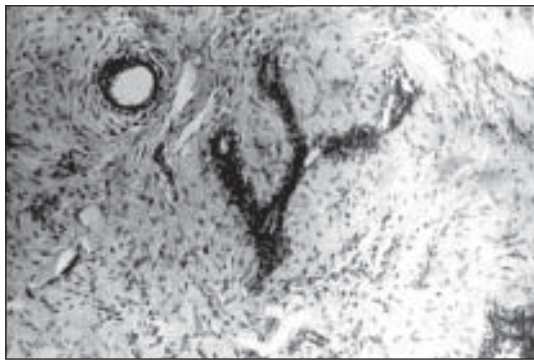


Рис. 10. Периканалікулярна фіброаденома (x150).

в комплексах і залозистоподібних зліпках. Ядра округлоfі форми. Їх розміри незначно коливаються. Ядерця збільшені.

Клітинна внутрішньопотокова фіброаденома (листоподібна (рис. 11). У гістологічному препараті пухлина має будо-

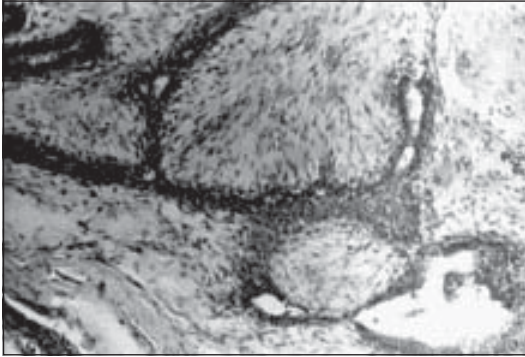


Рис. 11. Листоподібна фіброаденома (x150).

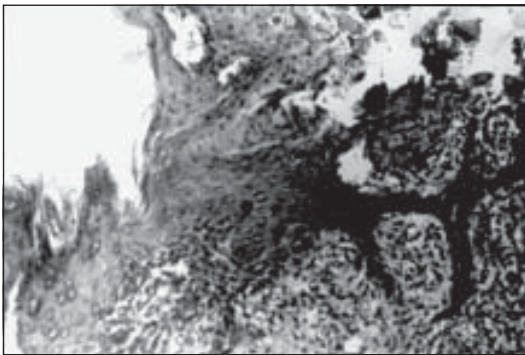


Рис. 12. Папілома протоки молочної залози (x160).

Папілома протоки (рис. 12). У гістологічному препараті привертають до себе увагу сосочки, вкриті кубічним або призматичним епітелієм. Їх строма часто набрякла. Цитологічні препарати містять гіперплазовані епітеліальні клітини, які нерідко розміщуються у вигляді сосочкоподібних комплексів.

Рак молочної залози має різний клінічний перебіг залежно від мікроскопічної структури й імунологічної відповіді організму на пухлину. Розрізняють наступні гістологічні форми:

Часточковий неінфільтруючий рак (альвеолярний, ацинарний) (рис. 13) виникає з епітелію кінцевих відділів і внутрішньочасточкових проток. Просвіти альвеол заповнені мономорф-

ву інтраканалікулярної фіброаденоми з масивними широкими сосочками, вкритими призматичним або кубічним, часто збільшеним епітелієм. Строма складається з фібробластів з великими крупними ядрами, іноді гіперхромними і неправильної форми. Відзначають явища набряку, мукоїдизації. У цитологічних препаратах, поряд з гіперплазованими клітинами залозистого епітелію, виявляють клітини типу фібробластів з ознаками поліморфізму. Ядра і ядерця збільшені. Розміщуються атипові клітини відокремлено, пучками і в поєднанні з залозистим епітелієм.

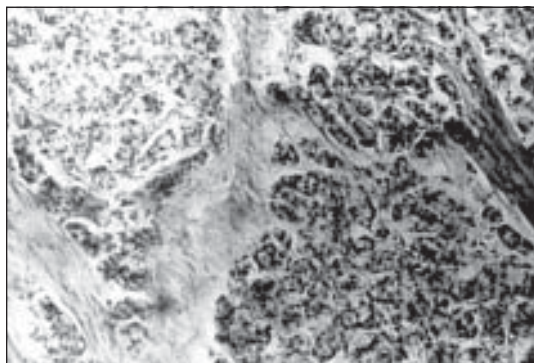


Рис. 13. Часточковий неінфільтруючий рак (x150).

луженням справжніх і несправжніх (утворених з одного епітелію) сосочків. Епітеліальні клітини – середніх розмірів, з помірним поліморфізмом і гіперхроматозом ядер. Найбільш характерна ознака – порушення полярності клітин. При високодиференційованих варіантах будови неінфільтруючого сосочкового раку виникають значні труднощі в диференціальній діагностиці між раком і цистаденопапіломами у вогнищах проліферативної мастопатії. Строма сосочків при раці дуже ніжна або відсутня, ніколи не має вогнищ склерозивного аденозу, який характерний для мастопатії. Надійною ознакою є інвазивний ріст, який частіше всього помітний біля основи сосочків.

Самостійною різновидністю внутрішньопротокової неінфільтруючої карциноми є так званий *вугроподібний рак*, який має характерну макроскопічну картину: тканина молочної залози в ділянці ураження пронизана жовтувато-сірими тяжами, утвореними з розширених проток. При розрізі з них виділяється кришкородібна маса у вигляді пробок. Іноді це нечітко відмежовані вузли сіруватого кольору із зернистою поверхнею. Мікроскопічна картина представлена переважно солідними внутрішньопротоковими проліфератами з масивним некрозом у центрі. Клітини поліморфніші, ніж при сосочковому раці, крупні, з гіперхромними ядрами і численними мітозами. Іноді клітини мають виражену еозинофільну цитоплазму.

ними, досить крупними клітинами зі світлим або гіперхромним ядром. У 15-30 % хворих зустрічається двостороннє ураження.

Внутрішньопротоковий неінфільтруючий рак. При мікроскопічному дослідженні виявляють велику кількість кістозно розширених проток з розга-

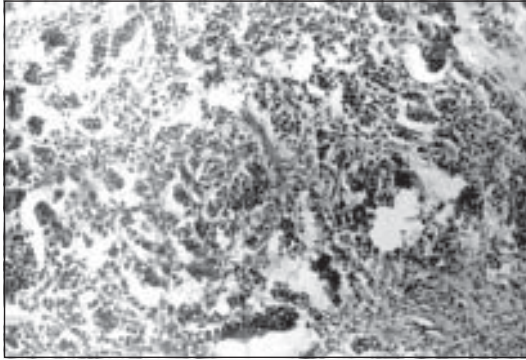


Рис. 14. Часточковий інфільтруючий рак (x150).

Часточковий інфільтруючий рак (рис. 14) найпізнішою стадією раку *in situ*. Інвазія може здійснювались різними шляхами. Іноді альвеолярні структури часточкового неінфільтруючого раку збільшуються без порушення базальної мембрани, поступово ніби зливаються між собою, утво-

рюючи гігантські часточки, розмежовані вузькими прошарками сполучної тканини. Має місце втрата органоспецифічності, і часточки включаються у вогнища інвазивного росту. В інших пухлинах інвазивний ріст здійснюється окремими клітинними елементами, які вірачають зв'язок з альвеолами і/або залозистими комплексами часточкової о раку *in situ*. Клітини розташовані у вигляді ланцюжків у досить ніжній сполучній тканині: іноді ланцюжки клітин утворюють характерні концентричні структури навкруги внутрішньочасточкових проток, які вбереглись. Нерідко клітини розташовуються дифузне, і тоді пухлина нагадуг скір. Часточкове походження раку в подібних випадках вдається визначити лише при виявленні типових альвеолярних структур часточкового раку *in situ*. Поряд із зазначеними варіантами інвазивного раку часточковий рак *in situ* може бути джерелом розвитку інших різновидів інфільтруючого раку, втрачаючи при ньому свої специфічні ознаки.

Інфільтруючий рак. Ці пухлини класифікують на основі ступеня тканинної і клітинної атипії, при цьому враховують такі ознаки: утворення каналців, гіперхроматоз і мітози, поліморфізм ядер. Залежно від їх вираження умовно виділяють три ступені злоякісності.

Виділення ступенів злоякісності має велике прогностичне значення. Крім ступеня злоякісності, при визначенні прогнозу вра-

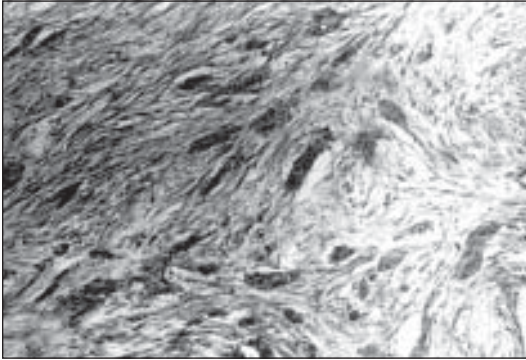


Рис. 15. Інфільтруючий протоковий рак. Скірозний варіант (x150).

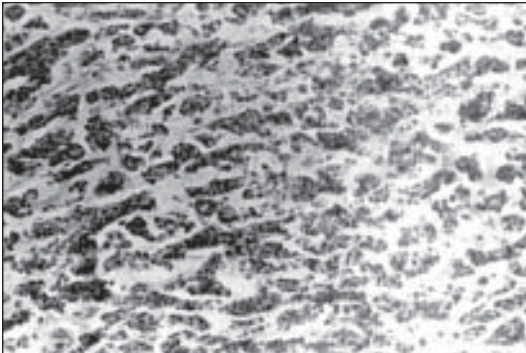


Рис. 16. Інфільтруючий протоковий рак високого ступеня диференціації (x150).

ховують такі фактори: наявність псевдокапсули, лімфоплазмноклітинну інфільтрацію, інвазію екстрамамарних тканин, лімфатичних і кровоносних судин, а також наявність метастазів.

До групи інфільтруючих карцином належать всі пухлини, які мають будову залозистого, солідного і скірозного раку (рис. 15). Отанні два варіанти зустрічаються у 70-80 % хворих на рак молочної залози. Макроскопічно пухлина має вигляд вузла без чітких меж, щільної консистенції, сірувато-жовтого або білого кольору, зірчатої форми.

Інфільтруючі карциноми I ступеня злоякісності (рис. 16) в біль-

шості випадків є аденокарциномами і представлені численними тубулярними або солідно-залозистими структурами, розташованими в щільній фіброзній тканині. Тубулярні і солідні комплекси утворені досить монотипними клітинами зі світлими або гіперхромними ядрами. Мітози зустрічаються рідко.

Інфільтруючі карциноми II ступеня злоякісності (рис. 17) представлені, як правило, альвеолярними структурами різної величини, які лежать в пухкій або, частіше, щільній фіброзній тканині. Місцями виявляються суцільні клітинні поля; іноді в центральних відділах пухлини видно ділянки гіалінізованої сполучної тка-

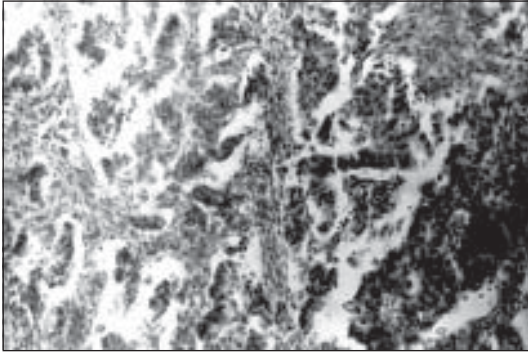


Рис. 17. Протоковий інфільтруючий рак середнього ступеня диференціації (x150).

нини з вкрапленнями дрібних груп пухлинних клітин, що відповідає картині шкіру. Клітини різної величини і форми, ядра – від гіперхромних до дуже світлих. Часто зустрічаються неправильні мітози.

Інфільтруючі карциноми III ступеня злоякісності характеризуються солідними струк-

турами різної величини, а також ростом у вигляді суцільного клітинного пласта. Строма бідна, аргірофільна, з невеликою кількістю колагенових волокон. Відзначають різко виражений поліморфізм клітин. Ядра крупні, світлі, з множинними нуклеолами або гіперхромні, з чудернацькими контурами. Характерні численні патологічні мітози.

Для різновидів раку характерні лімфоплазмноклітинна інфільтрація різного ступеня, а також інвазія лімфатичних і кровоносних судин, що найбільш характерна для раку III ступеня злоякісності.

ОСОБЛИВИ ГІСТОЛОГІЧНІ ВАРІАНТИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Медулярний рак (рис. 18) з лімфоїдною інфільтрацією строми мікроскопічно складається з суцільних полів крупних клітин з вираженою світлою цитоплазмою і міхурцеподібним ядром. Нерідко зустрічаються мітози. Строма дифузно інфільтрована лімфоїдними клітинами з домішками плазматичних.

Папілярна карцинома (рис. 19) є пізнішою стадією розвитку неінфільтруючого сосочкового раку і не відрізняється від нього за макро- і мікроскопічними ознаками, за винятком інфільтрації строми, яка визначається, як правило, біля основи папілярних розростань.

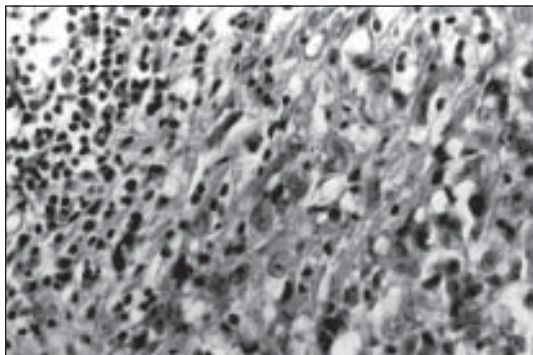


Рис. 18. Медулярний рак (x400).

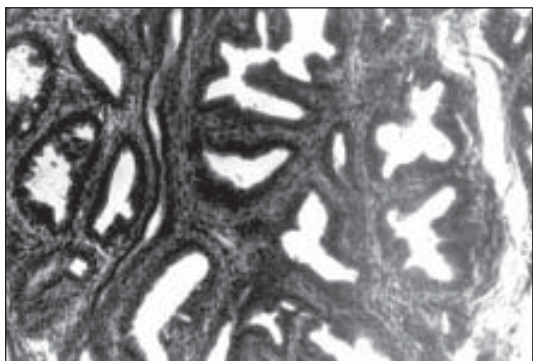


Рис. 19. Папілярний рак (x200).

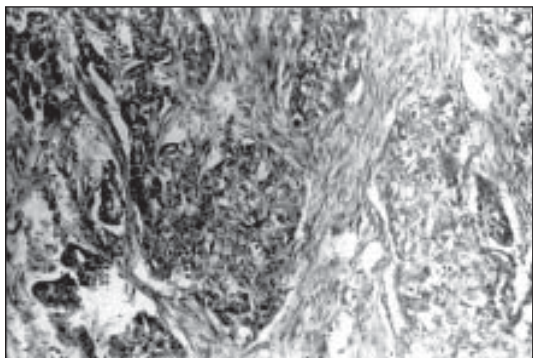


Рис. 20. Решітчастий рак (x200).

Решітчастий рак (аденоїдно-кістозний, криброзний, циліндрома) (рис. 20) зустрічається надзвичайно рідко. Криброзні структури нерідко визначаються при сосочковому, вугроподібному раці. Мікроскопічно решітчастий рак подібний на циліндрому слинних залоз, а також на пухлини слизових залоз дихальних шляхів.

Слизовий рак (рис. 21) (колоїдний, желатинозний, перснеподібноклітинний рак) макроскопічно являє собою чітко відмежований від навколишніх тканин вузол сірого кольору з вологою желатиноювою поверхнею на зрізі. Мікроскопічно серед масивних скупчень слизу розміщуються солідні або слизові комплекси мноморфних клітин, які містять в цитоплазмі краплі слизу. Як різновид слизового раку описують також пухлини з перснеподібних клітин, побудованих, як шкір. Слиз ШІК-позитивний, містить нейтральні і кислі глікозамінглікани.

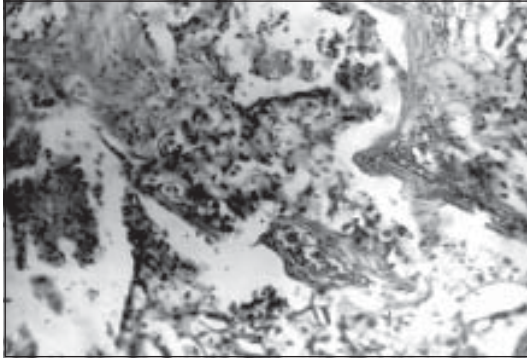


Рис. 21. Слизовий рак (x200).

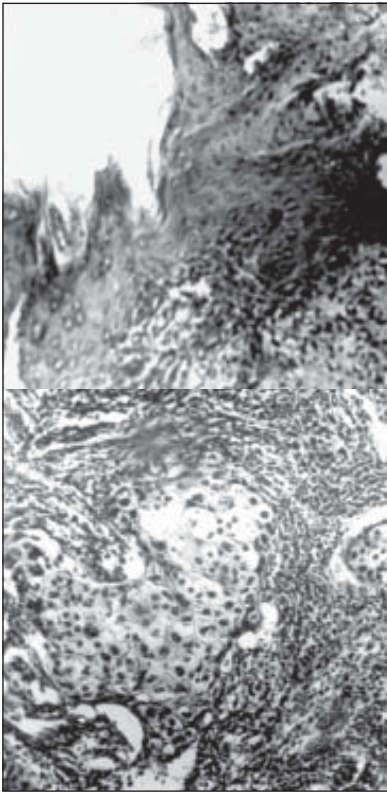


Рис. 22. Рак Педжета (x200).

Хвороба Педжета

– особлива різноманітність раку молочної залози. Для неї характерні екземоподібне ураження шкіри соска й ареоли та розвиток пухлини в молочній залозі. Описані випадки метастазування в пахвові лімфовузли в екземоподібній стадії. Мікроскопічно в ростковому (мальпігієвому) шарі епідермісу соска виявляють характерні крупні овальні клітини (клітини Педжета) зі світлою вираженою цитоплазмою і круглим гіперхромним або блідозабарвленим ядром, зрідка зустрічаються мітози (рис. 22). У молочній залозі виявляють картину інфільтруючого раку протокового або рідше часточкового походження. В епітелії крупних проток серед клітин раку можуть зустрічатись окремі клітини Педжета. Іноді ділянки інфільтруючого раку бувають настільки малі, що залишаються невиявленими.

Плоскоклітинний рак і рак з апокриновою метаплазією. Апокринізований епітелій в ракових пухлинах зустрічається досить часто. Мікроскопічно це солідно-залозисті раки.

Дифузний рак представлений суцільними полями однотипних округлих клітин з гіперхромним ядром, які важко відрізнити від клітин злоякісних лімфом.

Веретенноклітинний рак характеризується наявністю саркоматозних полів, утворених витягнутими клітинами (можливо, міоепітеліального походження) з еозинофільною цитоплазмою, гіперхромними або світлими овальними ядрами.

Поліморфноклітинний рак складається з гігантських, іноді багатоядерних клітин, які поєднуються з одноядерними дрібними елементами. Часто зустрічаються патологічні мітози.

Дуже рідко при різних формах раку молочної залози визначають ділянки хрящової і міксоматозної тканин, що нагадує будову змішаних пухлин слинних залоз.

3. ДОБРОЯКІСНІ ДИСГОРМОНАЛЬНІ ДИСПЛАЗІЇ

Доброякісні дисгормональні дисплазії молочних залоз включають в себе різноманітні патологічні процеси, які різняться між собою клінічними проявами та морфологічною будовою. В основі розвитку більшості дисплазій лежать гормональні порушення. Велика різноманітність клінічних ознак та гістологічних варіантів зумовлює труднощі не лише в діагностиці, але й в термінології. Так, наприклад, термін “кістозний фіброаденоматоз” має понад 30 синонімів (хвороба Реклю, хвороба Шимельбуша, фіброзно-кістозна мастопатія, полікістоз тощо).

З огляду на клініку, найбільш прийнятною є така класифікація дисгормональних дисплазій:

1. Дифузна мастопатія:
 - а) дифузна мастопатія з переважанням залозистого компонента (аденоз);
 - б) дифузна мастопатія з переважанням фіброзного компонента (фіброаденоматоз);
 - в) дифузна мастопатія з переважанням кістозного компонента;
 - г) змішана форма – фіброзно-кістозна мастопатія.
2. Вузлова мастопатія.
3. Доброякісні пухлини:
 - а) аденома;
 - б) фіброаденома;
 - в) листовидна фіброаденома;
 - г) внутрішньопротокова папілома;
 - д) кіста.

Дифузна мастопатія характеризується поширеними проліферативними змінами в тканині обох молочних залоз. Хворіють частіше жінки у віці 20-35 років. Незалежно від морфологі-

чних варіантів дифузної мастопатії в клінічному перебігу виділяють три основні симптоми:

- біль в молочних залозах;
- наявність ущільнень в молочних залозах;
- патологічні виділення із сосків.

Біль в молочних залозах – основна клінічна ознака дифузної мастопатії. Він носить постійний характер, підсилюючись за декілька днів до початку місячних. Нерідко біль настільки інтенсивний, що іррадіює в плече, руку, лопатку. Молочні залози при цьому збільшуються, набухають. При пальпації залоз визначають дископодібні болісні ущільнення з дрібнозернистою поверхнею. Інколи такі ущільнення займають всю залозу. При натисканні з сосків може виділятися прозора, брудно-зелена або коричнева рідина, яку необхідно направляти на цитологічне дослідження. Це так звана фіброзно-кістозна мастопатія.

Діагностика включає ультразвукове дослідження молочних залоз і мамографію. При аденозі визначають множинні дрібні ущільнення (до 1 см) – результат гіперплазії залозистого епітелію. У випадках дифузної фіброзної мастопатії визначають масивне ущільнення за рахунок фіброзу усієї або більшої частини молочної залози. Ущільнення має вигляд диска, помірно щільної консистенції, без чітких контурів. Шкіра над ним рухома.

Лікування дифузної мастопатії консервативне, комплексне й індивідуальне. Перш за все необхідно усунути причини, які призвели до розвитку мастопатії. Дотримання оптимального режиму праці і відпочинку, нормалізація статевого життя, нормальний перебіг пологів, тривала лактація (годування дитини груддю не менше року), профілактика абортів, вилікування запальних процесів та видалення доброякісних пухлин матки і придатків, зміцнення нервової системи, призначення полівітамінів та гепатопротекторів з метою покращання функції печінки можуть привести до значного ефекту і навіть до зникнення дифузної мастопатії.

Фітотерапевтичні засоби (мастодіон Н, кламін, масто-гран).

Мастодіон Н – комплексний гомеопатичний препарат. Він має допамінергічну дію, завдяки чому знижується рівень пролактину в крові, нормалізується продукція гонадотропінів, нормалі-

зується функція яєчників та усувається недостатність жовтого тіла. Ці зміни створюють передумови для зворотнього розвитку патологічного процесу при дифузних формах фіброзно-кістозної мастопатії. Приймають препарат по 30 крапель двічі на день протягом 3 місяців.

Кламін має гепатопротекторну дію, пригнічує проліферативну активність залозистого епітелію та сприяє резорбції кіст, зменшує біль. Його приймають по 1-2 таблетки 2-3 рази на день до прийому їжі протягом 2-3 місяців.

Недоліком цих препаратів є нетривалість дії. Через 2-3 місяці після їх відміни клінічні прояви мастопатії часто відновлюються.

Однак, враховуючи порушення ендокринної регуляції функції молочних залоз, нерідко постає необхідність гормональної корекції виявлених порушень. Призначення гормональних препаратів повинно враховувати вік пацієнок, стан оваріально-менструальної функції, морфологічний варіант дифузної мастопатії (виражена проліферація епітеліального компонента).

Андрогени. Лікування андрогенами спрямоване на зменшення естрогенної активності яєчників шляхом пригнічення продукції гонадотропних гормонів гіпофіза. Призначення андрогенів доцільне жінкам, які перебувають у менопаузальному періоді (40-55 р.). Застосовують такі препарати:

- *метилтестостерон* по 5 мг двічі на добу протягом 2 тижнів на місяць, тривалість лікування – 6 місяців;
- *метандростенолон* (дозування препарату і режим лікування аналогічний);
- *тестобромлецит* – по 1-2 таблетки в режимі призначення метилтестостерону.

Прогестини. Призначають жінкам з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу, ановуляторними матковими кровотечами. При цьому спостерігають відносну гіперестрогенію. Прогестини пригнічують гонадотропну функцію гіпофіза, мають антиестрогенну дію:

- *оргаметрил* в таблетках по 5 мг двічі на день, протягом двох тижнів перед менструацією. Курс лікування – 6 місяців;
- *утрогестан* – по 1 капсулі (100 мг) двічі на добу з 16 по 25 день циклу;

- *прегнін* – препарат нагадує дію прогестерону, призначають по 1 таб. (0,01 г) 2 рази на день (під язик), у другій фазі менструального циклу, протягом 6 місяців;
- *норколут* призначають по 1 таб. (5 мг) на день у другій фазі менструального циклу (з 16 по 25 день) протягом 6 місяців.
- *дуфастон* – по 1 таблетці (10 мг) двічі на добу з 12 по 28 день циклу протягом 5-6 циклів.
- ефективним і безпечним є зовнішнє застосування препарату “*Progestogel*”, який випускають у вигляді 1 % гелю. Його наносять на шкіру молочних залоз щоденно протягом трьох місяців. Гель не впливає на загальний гормональний фон організму і не має побічних ефектів.

Антиестрогени використовують для лікування хворих на дифузну мастопатію (проліферативна форма) з підвищеним естрогенним фоном, а також для профілактики та лікування раку молочної залози. Відзначена ефективність лікування антиестрогенами у пацієток, що перебувають у періоді менопаузи. Механізм дії антиестрогенів полягає у конкурентному зв'язуванні цитоплазматичних рецепторів естрогенів у молочної залозі і, таким чином, блокуванні стимулювальної дії естрогенів на синтез нуклеїнових кислот.

Тамоксифен – препарат призначають по 10-20 мг (1-2 табл.) щоденно, протягом 30-90 днів.

Тореміфен (фарестон) – антиестроген II покоління, призначають по 20 мг/добу протягом 3-6 місяців.

У більшості хворих на мастопатію спостерігають зниження функції щитоподібної залози. У такому випадку доцільно призначати *тиреоїдин* (тиреокомб) по 30 мг на добу протягом 6-12 місяців. Ці препарати пригнічують синтез і секрецію гормонів передньої частки гіпофіза. У частини жінок провідною ланкою в патогенезі дифузної мастопатії може виступати пролактинемія. З метою пригнічення секреції пролактину гіпофізом призначають засоби, які стимулюють продукцію гіпоталамусом пролактин-інгібуючого фактора – 2-В₂- α -ергокриптину (*бромкриптин, парлодел*). Препарати приймають по 1 таблетці (2,5 мг) двічі на добу під час прийому їжі протягом 14 днів. Цей препарат змен-

шує або ліквідує галакторею, сприяє нормалізації структури молочної залози, регресії кістозних утворів. Бромкриптин слід призначати у випадках відсутності пролактинімі гіпофіза (рентгенографія турецького сідла).

Лікування бромкриптином можуть супроводжувати нудота, блювання, запаморочення, втомлюваність, які не вимагають обов'язкової відміни препарату. Зрідка спостерігається ортостатична гіпотонія. Протипоказанням до застосування препарату є важкі форми серцево-судинних захворювань, неконтрольована артеріальна гіпертензія, підвищена чутливість до алкалоїдів маткових ріжок.

Останнім часом увагу клініцистів привертає новий синтетичний препарат групи ерголінів – “Достінекс” (каберголін). Він є потужним інгібітором секреції пролактину пролонгованої дії. Його призначають по 1 таблетці (0,5 мг) 1 раз на тиждень протягом 8 тижнів. Показання і протипоказання до застосування достінексу аналогічні до бромкриптину, однак побічна дія його виражена значно меншою мірою.

Вузлова мастопатія характеризується наявністю в одній або обох молочних залозах обмежених ущільнень у вигляді вузлів. Вони чіткіше визначаються при обстеженні жінок у вертикальному положенні. У лежачому положенні при натисканні долонею на молочну залозу ущільнення зникає (позитивний симптом Кеніга). Шкіра над вузлом не змінена, рухома. Однак необхідно наголосити, що провести диференціацію між вузловою мастопатією та вузловою формою раку, особливо на початкових стадіях хвороби, на основі лише клінічних ознак не завжди можливо. Тому необхідно застосовувати додаткові методи обстеження (мамографія, біопсія пухлини).

Лікування вузлової мастопатії хірургічним методом – секторальна резекція молочної залози з терміновим морфологічним дослідженням препарату.

4. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ І КІСТИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Фіброаденома (аденома) молочної залози – доброякісна пухлина, яка виникає у жінок частіше віком до 30 років, може бути одиничною і множинною, у більшості випадків поєднується з мастопатією. При пальпації визначається пухлина з чіткими контурами, в капсулі, з гладкою поверхнею, рухома, щільно-еластичної консистенції. Шкіра над пухлиною не змінена, зміщується. Величина фіброаденоми буває від мікроскопічної до розмірів у декілька сантиметрів.

Листоподібні (філоїдні) фіброаденоми ростуть швидко, сягаючи великих розмірів (див. вкл., рис. 24). Нерідко перероджуються в саркому. Діагноз встановлюють на основі клінічних проявів, мамографії, пункційної біопсії.

Лікування хірургічним методом – секторальна резекція молочної залози.

Папілома протоки (хвороба Мінца)(див. вкл., рис. 25) – одна з форм мастопатії, в основі хвороби лежать папіломатозні розростання епітелію кістозно розширених вивідних про-



Рис. 26. Хвороба Мінца
(виділення краплі крові із соска).

ток молочної залози. Основною ознакою пухлини є виділення крові з соска (рис. 26). Оскільки папіломатозні вирости розміщені поверхнево, то вони легко травмуються при стисканні залоз, при цьому папіломи відриваються і настає мікрокровотеча. Лише ретельна послідовна пальпація може виявити ту ділянку молочної

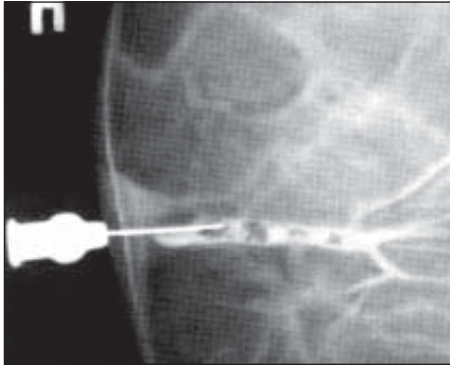


Рис. 27. Внутрішньопротокові папіломи (дуктограма). “Дефекти наповнення” у вивідній протоці.

залози, при натисканні на яку на соску з'являється крапля крові. У ряді випадків уточнити локалізацію папіломи проток допомагає контрастна дуктографія (рис. 27). Папілома протоки нерідко малігнізується, тому її дехто відносять до облігатного передраку. Лікування хірургічним методом – секторальна резекція молочної залози з терміновим морфологічним дослідженням.

Ліпома – доброякісна пухлина, яка розвивається з жирової клітковини, що знаходиться між часточками. Характеризується повільним експансивним ростом і наявністю капсули. Пальпаторно пухлина м'яко-еластична з гладкою поверхнею, неболюча, рухома. Шкіра не змінена. Лікування хірургічне – секторальна резекція.

Кіста – доброякісний утвір округлої форми, гладкий, еластичний, пружний, рухомий, неболючий. Вмістом кісти є прозора рідина солом'яно-жовтого кольору. Кіста має низький потенціал до малігнізації – $< 1 \%$. Однак повинно викликати насторогу лікаря виникнення кісти у старшому віці (понад 50 років) і отримання при пункції мутної рідини з геморагічним відтінком. Лікування кісти хірургічне – секторальна резекція.

5. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РМЗ

Аналіз статистичних даних за останні два десятиліття свідчить про інтенсивне зростання захворюваності на рак молочної залози і смертності від нього. Щорічно у світі виявляють 570 тис. жінок, хворих на рак молочної залози. У структурі онкологічної захворюваності жінок за останні два десятиріччя рак молочної залози змістився з IV на I місце, складаючи близько 19 % від всієї онкологічної патології жінок (2002 р.), а темп щорічного приросту сягнув майже 5 %. За останні 7 років захворюваність в Україні зросла на 6,4 %, а загальний рівень захворюваності станом на 2002 рік становить 56,2 випадку на 100 тис. жіночого населення. Серед науковців погляди на причини росту захворюваності на рак молочної залози різні: одні автори пояснюють це поліпшенням діагностики, інші – впливом зовнішніх та внутрішніх факторів. Серед населення різних країн рак молочної залози поширюється нерівномірно (рис. 4). В економічно розвинених країнах Західної Європи і США він посідає перші місця в структурі онкологічної захворюваності жінок (60-110 на 100 тис. жіночонаселення), тоді як у деяких країнах Африки й Азії рак молоч-

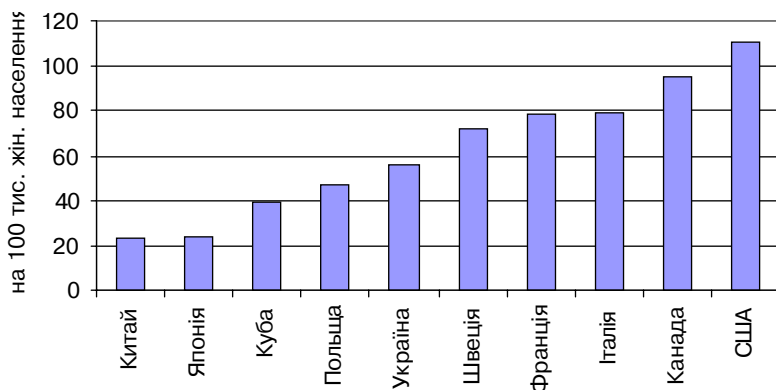


Рис. 4. Захворюваність на РМЗ.

ної залози трапляється досить рідко. Зокрема, в Китаї та Японії частота раку молочної залози складає 20-22 на 100 тис. жінок. Країни Південної, Центральної Америки і Східної Європи посідають проміжне місце.

Смертність від раку молочної залози коливається від 3-4 на 100 тис. населення (Корея, Китай) до 22-30 на 100 тис. населення у Європі і США (рис. 5). Спостерігають тенденцію до збільшення смертності у слаборозвинутих країнах, тоді як у країнах з високим рівнем життя вона залишається стабільною. В Україні показники смертності від раку молочної залози зросли з 8,4 на 100 тис. жіночого населення у 1976 р. до 30,3 – у 2002 р.

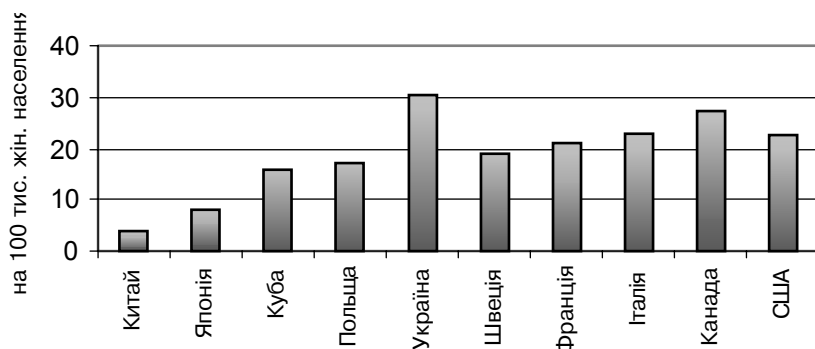


Рис. 5. Смертність від РМЗ.

Аналіз статистичних даних емігрантів показав, що протягом двох поколінь захворюваність на РМЗ у них наближається до показників країни проживання. Це свідчить про те, що фактори зовнішнього впливу на жіночий організм, зокрема побутові звички, особливості статевої гігієни, релігійних традицій, трудової діяльності, характеру харчування тощо, відіграють неабияку роль у механізмах розвитку раку молочної залози.

Частота раку молочної залози зростає із збільшенням віку жінок, а пік захворювання припадає на вікову групу від 50 до 70 років. Удвічі збільшилась за останні 30 років захворюваність жінок молодого віку (до 40 років).

6. ЕТІОЛОГІЯ РМЗ

Найбільшу кількість досліджень з метою виявлення причин та механізмів виникнення раку молочної залози було проведено на мишах. У 1936 році Біттнер, підсаджуючи новонароджених мишенят низькораккової лінії до лактуючої самички із високоракової лінії, отримав різке збільшення частоти пухлин молочної залози у мишенят, яких годували цим молоком. Таким чином Біттнер довів наявність у молоці високоракових мишей-самичок канцерогенного агента, що отримав з того часу назву “фактора молока”. Пізніше “фактор молока” був ідентифікований як один із онкогенних вірусів. У людини роль цього вірусу не доведена. Проти вірусного походження раку молочної залози свідчили класичні досліди Лакассана, якому ще в 1932-1936 рр. вдалося штучно отримати пухлину молочної залози у мишей низькораккової лінії, вводячи високі дози фолікуліну. Отже, за допомогою однієї лише гормональної стимуляції естрогенами можна індукувати бластоматозний ріст.

До факторів, які можуть сприяти виникненню раку молочної залози, належать:

1. Раннє настання менструацій і пізнє їх припинення.

Жінки, у яких місячні почались до 12 років, мають на 50 % вищий ризик, ніж жінки, у яких місячні почались після 15 років. У жінок, в яких природна менопауза настала до 45 років, ризик виникнення РМЗ удвічі менший, ніж у жінок з настанням менопаузи після 55 років. Штучна менопауза (білатеральна оваріектомія) також знижує ризик РМЗ, і навіть більшою мірою, ніж природна менопауза, при якій продукція гормонів продовжується місяці або роки.

2. Відсутність статевого життя і вагітностей.

У монахинь рак молочної залози зустрічається частіше. Пізня вагітність (після 35 років) підвищує ризик РМЗ удвічі порівняно з жінками, що народили до 20 років, і навіть з бездітними жінками.

3. Штучне переривання вагітності.

4. Короткочасні лактації або відмова від грудного годування.

Захисне значення лактації пояснюється тим, що під час неї естрогенна функція яєчників гальмується.

5. Застосування гормональних і хімічних контрацептивів, особливо довготривале (від 3 до 13 років), а також у віці 13-19 років та до перших пологів. Застосування оральних контрацептивів і замісної гормонотерапії посилює проліферацію епітеліальних клітин молочної залози, що може призвести до виникнення раку.

6. Генетичні фактори.

Ризик захворювання підвищується вдвічі, якщо рак був у родички першої лінії (мати, сестра), і потроюється із збільшенням кількості хворих родичок. Розвиток молекулярної біології показав, що у 5-10 % РМЗ є спадковим. Він має певні відмінності: молодший вік, високу частоту білатерального розвитку, наявність асоційованих пухлин інших органів. Передача РМЗ відбувається за автосомно-домінантним типом. На сьогодні ідентифіковано ряд генів, які асоціюються з РМЗ: BRCA-1, BRCA-2, Rb-1. До уродженої патології, яка може призвести до виникнення раку, належать синдроми Li-Fraumeni, Cowden, Muir, атаксія-телеангіектазія.

До факторів, що збільшують ризик захворіти на рак молочної залози, належать:

- дисфункція щитоподібної залози, гіпофіз, надниркових залоз, яєчників.
- значне збільшення маси тіла (понад 90 кг) у жінок менопаузального віку, оскільки в жировій клітковині, завдяки ароматазі, відбувається посилене утворення естрогену з андростендіолу;
- нестача вітамінів А, С, Е, селену;
- вживання алкоголю, куріння;
- запальні процеси статевих органів, пухлини яєчників і матки, захворювання печінки, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба;
- травмування залози, перенесений мастит (рубці).

Експериментальні дані свідчать, що розвиток раку молочної залози обов'язково проходить через ряд стадійних змін: гіперплазію часточок залози, зміни у внутрішньочасточковій сполучній

тканині, проліферацію епітелію, утворення сосочкових розростань із різною атипією клітин.

ПОРУШЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ

Значення гормональних факторів у розвитку раку молочної залози підтверджується клініко-статистичними дослідженнями.

Найбільш імовірними факторами у розвитку раку молочної залози є:

- нестача прогестерону і надлишок естрогенів, як класичних, так і некласичних. Згідно з гіпотезою “естрогенового вікна”, вирішальне значення має не стільки абсолютне, скільки відносне посилення впливу естрогенів, пов’язане із зменшенням антиестрогенового ефекту прогестерону;
- нестача естріолу;
- порушення добового ритму секреції пролактину або підвищення його секреції;
- підвищення рівня в крові інсуліну або “затриманий” тип його секреції;
- абсолютний або відносний надлишок кортизолу, особливо в поєднанні зі зниженням продукції дегідроепіандростерону, андростерону і зниження екскреції 17-кетостероїдів;
- підвищення рівня секреції андрогенів, а також порушення метаболізму тестостерону в дигідротестостерон;
- підвищення рівня сумарних гонадотропінів;
- порушення регуляції в системі “гіпоталамус – гормон росту – глюкоза”;
- зниження толерантності до вуглеводів;
- гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія, причому при деяких формах РМЗ збільшується екскреція холестерину з сечею і його наявність у секреті, що виділяється молочною залозою;
- підвищення концентрації ліпопротеїдів дуже низької щільності і зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності в крові;
- підвищення рівня соматомединів у крові, особливо при гіперліпідемії типу ІІб;
- зниження функції щитоподібної залози, а також резистентність системи “гіпоталамус – гіпофіз” до інгібуючої дії трийодотироніну.

Таким чином, в організмі відбувається багатофакторний (гормональний) вплив на молочну залозу, оцінка якого ще далеко не завершена, особливо беручи до уваги, що взаємне зміщення величини одних факторів відносно інших може мати важливе патогенетичне значення, навіть якщо абсолютні значення цих факторів не виходять за межі фізіологічної норми. Крім цього, треба враховувати, що дія гормонів на клітини-мішені здійснюється через специфічні рецептори, які розміщені на клітинній мембрані (для поліпептидних гормонів і катехоламінів) і в цитоплазмі (для стероїдних гормонів). Важливе значення має також метаболізм гормонів як в тканині молочної залози, так і в пухлині.

Естрогени (й інші стероїдні гормони) потрапляють в клітини шляхом дифузії і зв'язуються з цитоплазматичними рецепторами в комплексі, який транслокується в ядро, де містяться ядерні рецептори естрогенів. Дія комплексу “естроген + цитоплазматичний рецептор” на ядерний рецептор “включає” генетичний механізм, який стимулює синтез РНК і в кінцевому результаті ріст (проліферацію) і диференціацію клітин тканини-мішені.

У нормальній тканині молочної залози людини вміст рецепторів естрогенів (ER) зовсім невеликий, але може суттєво підвищуватись в пухлинній тканині. Якщо вміст ER в пухлині перевищує 10 фетмоль на 1 мг білка (або мкг ДНК), то вона оцінюється як рецепторопозитивна (ER⁺), якщо нижчий – то рецепторонегативна (ER⁻). Ефективність ендокринної терапії значно вища в ER⁺ пухлинах.

Вивчення особливостей розвитку і росту раку молочної залози на основі аналізу функціональних, обмінно-ендокринних і спадково-конституційних характеристик організму дозволило виділити п'ять основних **патогенетичних форм** захворювання. Вони, крім перелічених особливостей, суттєво відрізняються за темпами росту пухлин і прогнозом захворювання.

Гіпотиреоїдна форма. Зустрічається приблизно у 5 % хворих на РМЗ. Це – “рак молодих”. Вік пацієнток – від 15 до 32 років. Виникає на фоні гіпотиреозу, ожиріння, раннього менархе (до 12 років), часто у хворих виявляють фолікулярні кісти яєчників.

Прогноз вкрай несприятливий: перебіг захворювання стрімкий, швидко виникають метастази.

Яєчникова форма. Зустрічається у 40-50 % хворих на РМЗ. Вікові межі – від 28 до 50 років. Патогенез захворювання тісно пов'язаний з функцією яєчників (пологи, статеве життя, фіброаденоматоз тощо). Основною ланкою патогенезу є **гіперестрогенемія**, яка виникає при пізніх перших пологах, склерополікістозі яєчників (ановуляторні цикли), сексуальних розладах, відсутності статевого життя, ожирінні. Естрогени стимулюють проліферативні процеси в молочних залозах, в тому числі й рак, який є варіантом неконтрольованої проліферації залозистого епітелію.

Прогноз у значної частини хворих несприятливий через швидку лімфогенну дисемінацію, мультицентричність пухлинних вогнищ, інфільтративну форму росту первинного вогнища.

Гіпертензивно-наднирковозалозна форма. Зустрічається приблизно у 40 % хворих. Вік пацієнтів – від 45 до 60 років. У таких жінок, як правило, виявляють ожиріння, гіпертонічну хворобу, фіброміому матки, цукровий діабет, підвищену концентрацію холестерину і кортизолу в крові. Гормональний дисбаланс виникає внаслідок посиленої функції надниркових залоз. У менопаузі яєчники практично не продукують естрогенів, проте це не стосується секреції андрогенів наднирковими залозами. Андрогени, зокрема тестостерон і андростендіол, які продукуються наднирковими залозами, перетворюються в естрогени за рахунок ароматизації в жировій тканині, м'язах, печінці, мозку. Ароматизація здійснюється двома ферментами: ароматазою цитохром Р-450 і НАДФН-редуктазою. Якщо у жінок в менопаузі частка естрадіолу в пухлинній тканині така ж, як у плазмі крові, то в менопаузі вона вища в 10-20 разів у пухлині.

Прогноз несприятливий через високу частоту дифузних форм раку, підгострого і гострого перебігу.

Вторинно-інволютивна (стареча) форма. Зустрічається у 5-10 % хворих. Розвивається у жінок в глибокій менопаузі (понад 10 років). Внаслідок вікових атрофічних і дегенеративних змін в яєчниках знижується рівень естрогенів. Це призводить до

посиленої продукції гіпофізом гонадотропінів, які й стимулюють ріст пухлини молочної залози.

Прогноз відносно сприятливий через переважно вузловий і повільний ріст пухлин, пізні метастазування.

Рак вагітних або лактаційного періоду. Патогенез пов'язаний з підвищенням в кінці вагітності рівня пролактину і гормону росту, які регулюють лактацію і стимулюють пухлинний ріст. Зустрічається у жінок, які завагітніли в IV декаді життя або мали багато вагітностей і пологів.

Прогноз захворювання вкрай несприятливий.

Патогенетичний підхід до терапії різних форм РМЗ за допомогою імунологічної і гормональної корекції організму може поліпшити результати лікування.

7. МЕХАНІЗМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Клітинна проліферація. Нормальна будова епітеліальних клітин молочної залози залежить від проліферативної активності клітин базального шару, яка контролюється факторами росту і гормонами. Стовбурові клітини мають здатність розмножуватись таким чином, що одні зберігають свою проліферативну активність, тоді як інші дозрівають до диференційованих форм. Подальша доля стовбурових клітин може йти трьома напрямками (рис. 6)

1) стовбурава клітина може перебувати в стані спокою, залишаючись в резерві;

2) стовбурава клітина і може поділитись на дві дочірні клітини, одна з яких залишається стовбуровою, тоді як інша диференціюється;

3) стовбурава клітина може поділитись на дві дочірні з високою проліферативною активністю. Це трапляється рідко, але

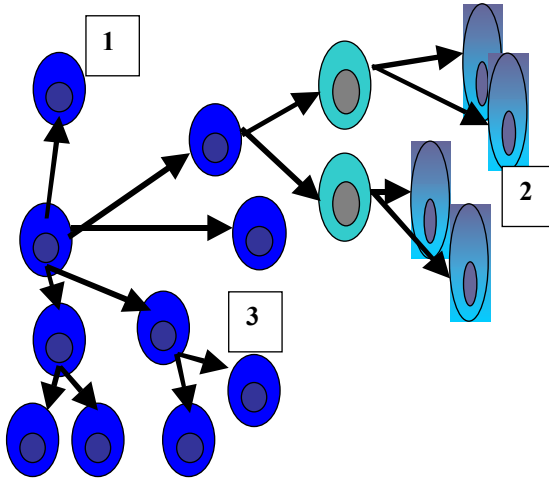


Рис. 6. Варіанти розвитку стовбурової клітини.

ризик підвищується з пошкодженням ДНК клітини (наприклад, канцерогенами).

Пухлинна прогресія. За наявності генетичного дефекту збільшується частота подальших альтерацій, які відомих як пухлинна прогресія. Це веде до цілого каскаду хромосомних аномалій, включаючи активацію протоонкогенів, втрату генів-супресорів і альтерацію генів, які відповідають за програмовану загибель клітини.

1. Активація протоонкогенів. Це клітинні гени, які відповідають за проліферацію і диференціацію клітин. Внаслідок генних мутацій вони стимулюють атиповий ріст неопластичних клітин. Достатньо мутації одного алеля протоонкогена, щоб спровокувати атиповий ріст. На сьогодні відомо два протоонкогени, які відповідають за розвиток раку молочної залози.

c-erb B₂. Цей онкоген (також відомий як HER-2) локалізований на довгому плечі 17 хромосоми і відповідає за синтез рецепторів до факторів росту. Ампліфікація або гіперекспресія c-erb B₂ зустрічається в 30 % випадків первинних пухлин і метастазів раку молочної залози і асоціюється з більш агресивним перебігом та гіршим прогнозом.

c-myc відповідає за продукцію білка, необхідного для реплікації ДНК. Ампліфікація або гіперекспресія c-myc зустрічається в 25 % випадків раку молочної залози, особливо в низькодиференційованих пухлинах.

2. Втрата генів-супресорів. У ракових клітинах часто має місце втрата частини або цілої хромосоми. Важливим наслідком цих делецій є втрата генів, які пригнічують ріст клітин. На відміну від онкогенів, для атипового росту необхідна втрата обох копій генів-супресорів. У розвитку раку молочної залози мають значення такі гени-супресори: Rb-1, p-53, BRCA-1, BRCA-2.

Пухлинний ріст виникає внаслідок дисбалансу між проліферацією, диференціацією і загибеллю клітин (рис. 7). Сьогодні мало відомо про гени, які контролюють ці процеси, і вони залишаються предметом подальшого вивчення.

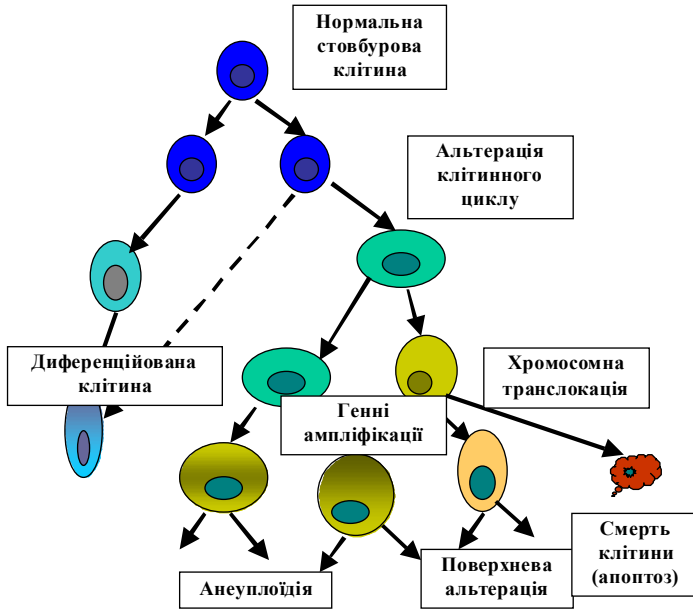


Рис. 7. Механізми виникнення пухлинного росту.

8. ШЛЯХИ МЕТАСТАЗУВАННЯ РМЗ

Метастазування раку молочної залози відбувається лімфогенним і гематогенним шляхами. При лімфогенному поширенні уражуються регіонарні лімфатичні вузли, до яких належать пахові, підключичні, підлопаткові та внутрішні (парастернальні) лімфатичні вузли. З прогресуванням хвороби метастазами раку уражуються надключичні, шийні та контралатеральні лімфатичні вузли.

Розрізняють такі шляхи лімфогенного метастазування раку молочної залози:

1. Паховий шлях. Лімфа цим шляхом відтікає від переважно зовнішніх квадрантів молочних залоз по 3-4 лімфатичних судинах, які впадають у лімфатичні вузли пахової ямки. По зовнішньому краю великого грудного м'яза розміщується лімфатичний вузол Зоргіуса, в якому нерідко у першу чергу виникає метастаз раку.

Пахові лімфатичні вузли поділяються на три рівні:

- рівень 1 – лімфатичні вузли, розміщені назовні від зовнішнього краю малого грудного м'яза;
- рівень 2 – лімфатичні вузли, розміщені між зовнішнім і внутрішнім краями малого грудного м'яза, а також міжпекторальні лімфатичні вузли (Ротеровські);
- рівень 3 – лімфатичні вузли, розташовані медіальніше внутрішнього краю малого грудного м'яза, включно з підключичними і верхівковими (апикальними) лімфатичними вузлами (підключична зона).

2. Підключичний шлях лімфогенного метастазування тісно пов'язаний з паховим шляхом. Лімфатичні судини прямують через великий грудний м'яз або, огинаючи м'язи, безпосередньо до підключичних лімфатичних вузлів.

3. Парастернальний шлях – по ньому лімфа спрямовується до лімфатичних вузлів, розташованих вздовж внутрішніх грудних судин. Частіше метастазування цим шляхом відбувається при розташуванні пухлини в центральному і медіальних квадрантах молочної залози.

4. Медіастинальний шлях тісто пов'язаний з попереднім і спричинює розвиток метастазів у перибронхіальних та паратрахеальних лімфатичних вузлах.

5. Епігастральний шлях метастазування зумовлений тісним зв'язком лімфатичних судин молочної залози з судинами передочеревинної клітковини та круглої зв'язки печінки. При розміщенні пухлини в нижніх квадрантах і субмамарній складці можливе метастатичне ураження печінки.

6. Перехресний внутрішньошкірний та підшкірний шлях зумовлює розвиток метастазів у протилежній залозі і лімфатичних вузлах.

Існують й інші шляхи лімфогенного метастазування, але вони трапляються значно рідше.

Гематогенним шляхом рак молочної залози може метастазувати в будь-який орган чи тканину. Найчастіше первинні метастази прижиттєво виявляють в регіонарних лімфовузлах, грудній стінці (20-40 %), кістках (20-60 %), печінці (5-15 %), легенях (15-25 %) і ЦНС (5-10 %).

За даними автопсії, метастази можуть локалізуватися в будь-якому органі:

- легені і плевра – 50-75 %;
- печінка – 50-75 %;
- кістки – 60-90 %;
- ЦНС – 30-50 %;
- шлунково-кишковий тракт (шлунок, підшлункова залоза, товста і тонка кишки) – 30-40%;
- ендокринні органи (надниркові залози, щитоподібна залоза, яєчники, гіпофіз) – 40-60%;
- серце – 25-40 %.

9. КЛАСИФІКАЦІЯ РМЗ ЗА СИСТЕМОЮ TNM

Класифікація раку молочної залози за стадіями визначає ступінь поширення пухлини на момент її виявлення (початку лікування). Вона має велике значення для вибору методу лікування, прогнозу і для порівняння результатів різних лікувальних програм. Стадію визначають на основі як клінічних, так і патогістологічних даних. Тому в діагностичний комплекс необхідно включити не тільки обстеження молочної залози і регіонарних лімфовузлів, але і діагностику можливого віддаленого метастазування.

TNM класифікація раків молочної залози (UICC, 2002)

T – первинна пухлина (рис. 23):

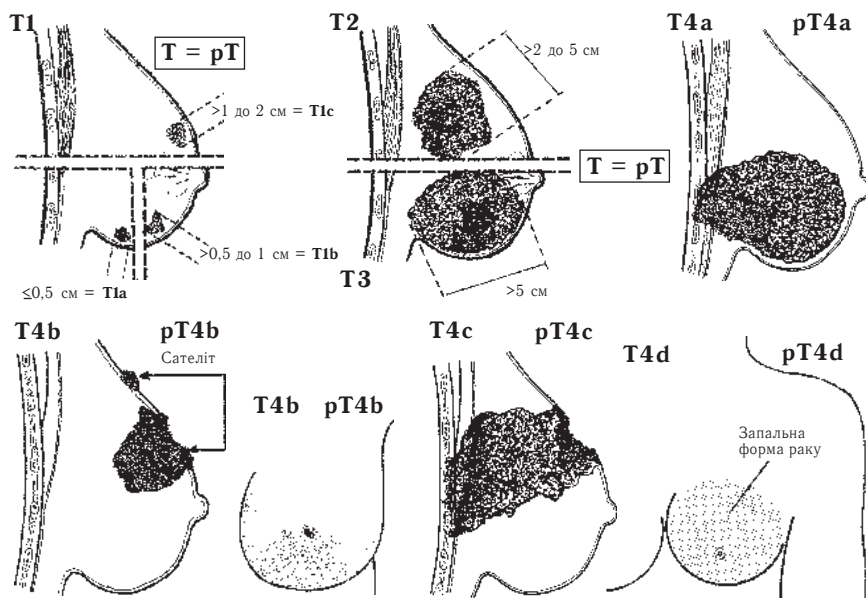


Рис. 23. Розподіл РМЗ за розмірами пухлини.

- Tx – первинна пухлина не може бути визначеною
- T0 – немає ознак первинної пухлини
- Tis – карцинома *in situ*:
- Tis (DCIS) – внутрішньопротокова карцинома *in situ*
- Tis (LCIS) – лобулярна карцинома *in situ*;
- Tis (Paget) – рак Педжета соска* *in situ*;
- T1 – пухлина J 2 см в найбільшому вимірі
- T1mic – мікроінвазія J 0,1 см (мікроінвазія – це поширення ракових клітин за межі базальної мембрани в прилеглі тканини з фокусом ураження не більше 0,1 см).
- T1a – розмір пухлини понад 0,1 см, але не більше ніж 0,5 см
- T1b – розмір пухлини понад 0,5 см, але не більше ніж 1,0 см
- T1c – розмір пухлини понад 1,0 см, але не більше ніж 2,0 см
- T2 – пухлина > 2 см, але J 5 см в найбільшому вимірі
- T3 – пухлина > 5 см в найбільшому вимірі
- T4 – пухлина будь-якого розміру з поширенням на грудну стінку** або шкіру
- T4a – поширення пухлини на грудну стінку
- T4b – набряк із симптомом “лимонної шкірки”, або ракова виразка на шкірі молочної залози, або сателітні вузли на шкірі ураженої молочної залози
- T4c – категорії T4a і T4b разом
- T4d – інфільтративно-запальна форма раку

Примітки: * – якщо рак Педжета проявляється пухлиною, то вона класифікується згідно з символом T;

** – грудна стінка – це ребра, міжреберні м’язи і передній зубчатий м’яз, але не грудні м’язи.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

- Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними (наприклад, вже були попередньо видалені)
- N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами
- N1 – метастаз(и) в рухомі лімфатичні вузли пахвової ділянки на боці ураження

- N2: N2a – метастаз(и) в пахвові лімфатичні вузли, які зрощені між собою або ж фіксовані до навколишніх тканин.
 N2b – метастази у внутрішньогрудні лімфатичні вузли (які діагностуються лише клінічно або візуалізуються іншими методами, за виключенням лімфосцинтиграфії) при відсутності клінічно очевидних метастазів у пахвові лімфовузли
- N3: N3a – метастаз(и) в підключичні лімфатичні вузли з/без ураження пахвових лімфовузлів
 N3b – метастази у внутрішні грудні і пахвові лімфатичні вузли
 N3c – метастази в надключичні лімфовузли з/без ураження пахвових чи внутрішніх грудних лімфовузлів

М – віддалені метастази:

Mx – віддалені метастази не можуть бути визначеними

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – віддалені метастази

PM3 найчастіше метастазує в легені, кістки скелета, печінку, головний мозок, яєчники, протилежну молочну залозу.

Заключний діагноз встановлюється на основі патоморфологічного дослідження видаленої пухлини і лімфатичних вузлів (pTNM).

pTNM – патогістологічна класифікація

pT – первинна пухлина

Категорії pT відповідають категоріям T.

Примітка. При pT-класифікації розмір пухлини оцінюється за інвазивним компонентом. Якщо є великий *in situ* компонент (наприклад, 4 см) і малий інвазивний компонент (наприклад, 5 мм), то пухлина кодується як pT1a.

pN – регіонарні лімфатичні вузли

Дослідження одного і більше “сторожових” лімфатичних вузлів може використовуватися для патогістологічної класифікації. Якщо кодування базується лише на біопсії “сторожового” лімфовузла (sentinel node), необхідно вводити позначення (sn) – наприклад, pN1(sn).

pNx – регіонарні лімфовузли не можуть бути оцінені (не були видалені для дослідження або були видалені раніше).

pN0 – немає метастазів

Примітка. У випадку, якщо виявляють лише ізольовані клітини пухлини (ІКП), регіонарні лімфовузли класифікуються як pN0. ІКП – це окремі клітини пухлини або невеликі кластери клітин не більші ніж 0,2 мм в найбільшому вимірі, які виявляються імуногістохімічним або молекулярним методами, однак можуть бути верифіковані також і при фарбуванні гематоксилін-еозином. ІКП не проявляють метастатичної активності.

pN1mi – мікрометастази розмірами понад 0,2 мм, але не більші ніж 2 мм

pN1a – метастази в 1-3 пахвові лімфовузли, принаймні один із них розмірами понад 2 мм

pN1b – внутрішні грудні лімфовузли з мікрометастазами, визначеними шляхом біопсії “сторожового” лімфовузла*

pN1c – метастази в 1-3 пахвові лімфовузли і у внутрішні грудні лімфовузли з мікрометастазами, верифікованими після біопсії “сторожових” лімфовузлів*

pN2a – метастази в 4-9 пахвових лімфовузли, принаймні один з них розмірами понад 2 мм

pN2b – метастази в клінічно наявні внутрішньогрудні лімфатичні вузли при відсутності метастазів у пахвові лімфовузли

pN3a – метастази в 10 і більше пахвових лімфовузли (принаймні один із них розмірами понад 2 мм) або метастази в підключичні лімфовузли

pN3b – метастази в клінічно наявні внутрішньогрудні лімфатичні вузли при наявності метастазів у пахвові лімфовузли; або метастази більш ніж у три пахвові лімфовузли із одночасним мікроскопічним метастазуванням внутрішньогрудних лімфовузлів, визначених після біопсії “сторожових” лімфовузлів*

pN3c – метастази у надключичні лімфатичні вузли

Примітка. * – метастази в лімфовузли клінічно не визначаються. Їх діагностують лише при лімфосцинтиграфії з біопсією “сторожових” лімфовузлів.

pM – віддалені метастази

Категорії pM відповідають категоріям M.

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Групування за стадіями

Стадії	T	N	M
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	N1, N2	M0
Стадія IIIВ	T4	N0, N1, N2	M0
Стадія IIIС	будь-яке T	N3	M0
Стадія IV	будь-яке T	будь-яке N	M1

Розмір первинного вогнища дає уявлення про своєчасність діагностики раку молочної залози і є важливим прогностичним фактором, який дозволяє визначити план лікування. Як правило, але далеко не завжди, ураження лімфатичних вузлів залежить від розміру первинного вогнища. Можливі випадки, коли при “мінімальних” раках є не тільки регіонарні, але й віддалені метастази. Стан регіонарних лімфатичних вузлів має важливе прогностичне значення і також впливає на вибір методу лікування.

Важливий вплив на план лікування має і локалізація пухлини в молочній залозі, розмір самого органа. Найчастіше метастазують пухлини центрального сектора залози, звідки метастази можуть потрапляти в загруднинні лімфатичні вузли, як і з пухлин, розташованих в медіальних квадрантах. Від пухлин субмамарної складки метастазування нерідко прямує в печінку, заочеревинні лімфовузли. Розташування пухлин визначає також форму розрізу шкіри й об’єм операції.

10. КЛІНІКА РМЗ

Рак молочної залози – зляквісна епітеліальна пухлина. Ось як її описує єгипетський жрець-лікар Імготеп у знаменитому папірусі Едвіна Сміта: “...Якщо ти оглядаєш жінку і знаходиш у неї щільну здуту пухлину в грудях; якщо ти кладеш руку на її груди і виявляєш, що вона прохолодна і немає ніякої лихоманки; якщо в груді немає зернистості, а лише пухлина, і з соска не тече рідина, а при натискуванні на пухлину вона не міняє свого розміру і жінка не викрикує від болю, то хвороба, з якою тебе кличуть боротися, лікування не має ...” (цит. за Siegerist).

Розрізняють декілька клінічних форм раку молочної залози:

- початкову (непальпабельну);
- вузлувату;
- дифузну;
- рак Педжета.

Початкова форма раку молочної залози є доклінічною стадією розвитку пухлини, і її діагностика базується на застосуванні додаткових спеціальних методів обстеження – мамографії (рис. 28), УЗД, пункційної та ексцизійної біопсії, радіонуклідного дослідження. Необхідно підкреслити, що більше половини часу

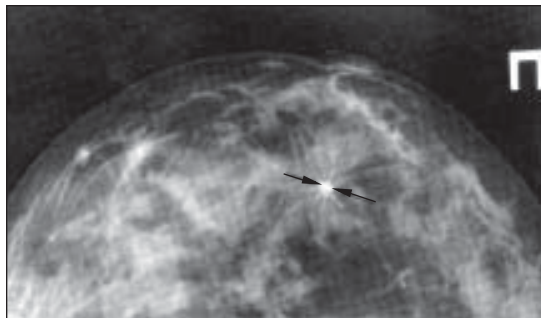


Рис. 28. Початковий рак молочної залози (мамограма).

розвиток раку молочної залози відбувається приховано. Відомо, що від малігнізації групи клітин до пухлини величиною в 3 см проходить декілька років. Завдання якраз і полягає у використанні цього “німого” часу для розпізнавання доклінічних форм раку мо-

лочної залози. Реальною можливістю, що забезпечує збільшення частоти раннього розпізнавання пухлин, є систематичне профілактичне обстеження жінок, які входять до групи підвищеного ризику захворіти на рак молочної залози.

Профілактичне обстеження може здійснюватись як шляхом проведення індивідуальних профілактичних оглядів жінок, які звертаються в медичні лікувальні заклади, так і шляхом систематичних оглядів організованих груп жіночого населення за розробленою скринінговою програмою. Активний пошук “мінімальних” форм пухлин (до 1 см в діаметрі) поміж контингенту так званих “здорових” жінок, серед яких можна виявити і непальпбельні пухлини, дозволяє значною мірою вирішити проблему ранньої діагностики раку молочної залози.

Вузлувата форма раку клінічно проявляється наявністю щільного вузла в тій чи іншій ділянці молочної залози (частіше верхньо-зовнішній квадрант). При пальпації вузол має обмежені контури, поверхня його горбиста; рухомість в молочній залозі обмежена. Нерідко спостерігають ознаки ураження шкіри: симптом зморшкуватості, втягнення шкіри над пухлиною при спробі зміщення шкіри, симптом “площини”, “умбілікації” (рис. 29). При поширеному процесі з’являється симптом “лимонної кірки” над пухлиною і за її межами (рис. 30), проростання шкіри пухлиною з утворенням виразки (рис. 31), потовщення, втягнення і фіксація соска (рис. 32),



Рис. 29. Рак молочної залози (втягнення шкіри при локалізації пухлини в ділянці перехідної складки).

деформація молочної залози, збільшення лімфатичних вузлів у пахвовій і надключичній ділянках.

Дифузний рак включає набряково-інфільтративну, панцирну, маститоподібну і бешихоподібну форми. Ці клінічні форми раку молочної залози характеризуються швидким перебігом процесу і несприятливим прогнозом.

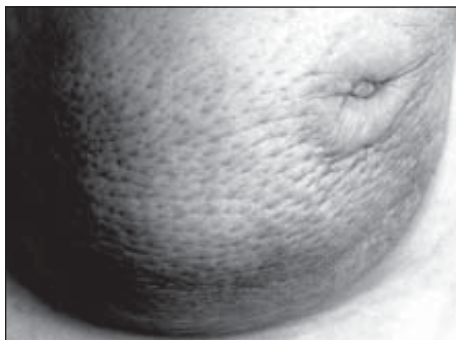


Рис. 30. Рак молочної залози (симптом “лимонної кірки”).



Рис. 31. Рак молочної залози. (проростання шкіри пухлиною з виразкуванням).



Рис. 31. Рак молочної залози. (втягнення соска).

Набряково-інфільтративна форма зустрічається частіше у молодих жінок, нерідко в період вагітності і лактації. Молочна залоза при цьому збільшена, шкіра її пастозна і набрякла (див. вкл., рис. 33). Може бути невелика гіперемія. Позитивний симптом “лимонної кірки”. Пухлинний вузол як такий не визначається, а пальпується ущільнення за типом інфільтрату без чітких контурів, який розміщується в центральному відділі молочної залози або поширюється на значну її частину. В регіонарних зонах пальпуються множинні метастатичні вузли.

Панцирний рак характеризується пухлинною інфільтрацією як самої тканини залози, так і всієї товщі шкіри та підшкірної клітковини. Залоза зменшується, підтягується догори, фіксується до грудної стінки (див. вкл., рис. 34). Шкіра стає щільною, пігментованою, нерухомою. На її поверхні з’являються множинні пухлинні вузлики, частина з них вкривається виразками і кірочками. Часто спостерігають розвиток лімфостазу руки.

Маститоподібний рак – молочна залоза збільшена, щільна, напружена, обмежено рухома відносно грудної стінки. Шкіра гіперемована, температура підвищена (див. вкл., рис. 35). Пухлина швидко інфільтрує всю тканину залози, поширюючись на шкіру, ретромамарну клітковину і грудні м'язи. З'являються множинні регіонарні метастази. Перебіг захворювання швидкий, прогноз несприятливий.

Бешихоподібний рак проявляється дифузною пухлинною інфільтрацією молочної залози, при якій відбувається внутрішньо-ошкірне поширення пухлини по лімфатичних щілинах. Шкіра залози вкривається рожевими плямами з нерівними язикоподібними краями, які ззовні нагадують бешиху. Гіперемія може поширюватись на шкіру грудної стінки. Здебільшого перебіг захворювання гострий, з високою температурою (39-40 °С).

Рак Педжета – це своєрідна форма раку молочної залози, перебіг якої супроводжується ураженням соска і ареоли (див. вкл., рис. 36). Нерідко його приймають за екзему соска і призначають відповідне лікування. Виникає рак Педжета з епітелію молочних ходів соска. Починається процес із появи на шкірі соска і ареоли сухих лусочок, щільних кірочок, тріщин, поверхневих ерозій з червоною зернистою поверхнею. Такий стан може тривати від декількох місяців до 3 років і більше. З часом сосок стає плоским, втягується, деформується. У його основі утворюється щільний вузол, який інфільтрує сосок і поширюється на ареолу і вглиб залози. У пахвовій ділянці можуть пальпуватись метастатичні лімфатичні вузли.

Розрізнять такі клінічні форми раку Педжета:

- екземоподібну;
- псоріазоподібну;
- виразкову;
- пухлинну.

11. ДІАГНОСТИКА РМЗ. МЕТОДИ СКРИНІНГУ

Рак молочної залози є найпоширенішою злоякісною пухлиною у жінок. Дві третини хворих помирають від прогресування хвороби. Частота виживання знижується із збільшенням стадії процесу. На сьогодні існує сучасна медична техніка, яка дозволяє верифікувати діагноз раку молочної залози і встановити стадію захворювання. Діагностика раку молочної залози базується на клінічних даних (огляд, пальпація) і даних додаткових методів обстеження:

- рентгенологічного;
- морфологічного;
- ультразвукового;
- термографічного;
- радіонуклідного;
- нових методів (цифрова мамографія, комп'ютерна томографія, ядерно-магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія).

Скринінг належить до методів діагностики, які спрямовані на активне виявлення безсимптомного перебігу хвороби на початкових стадіях. Лікування хворих на ранніх стадіях раку, виявлених при скринінгу, набагато ефективніше і може привести до видужання.

Існує три методи скринінгу для виявлення онкопатології молочної залози:

- самообстеження молочних залоз;
- клінічне обстеження молочних залоз;
- мамографія.

Самообстеження молочних залоз. Якщо в жінки збережена менструальна функція, самообстеження необхідно проводити раз на місяць через 7-10 днів після закінчення менструації, коли проходять болючість і набухання грудей. Якщо вже вста-

новилась менопауза або менструальні цикли стали нерегулярними, проводити це необхідно раз на місяць у фіксований день.

Жінкам рекомендують проводити самообстеження за такими правилами (див. вкл., рис. 37).

1. Починати з огляду білизни в тих місцях, де вона торкається до сосків, і переконатись у відсутності будь-яких плям, які вказують на виділення з сосків.

2. Оглянути соски й ареоли і переконатись, що немає почервоніння, висипки, лущення, виразкування й інших змін цієї зони.

3. Стати перед дзеркалом, роздягнутись до пояса, підняти руки за голову, оглянути шкіру і звернути увагу на форму молочних залоз, наявність втягнення або випуклості шкіри в окремих частинах молочної залози. Придивитись до кольору шкіри, змін її відтінку, переконатись, що на шкірі немає змін, які нагадують “лимонну кірку” потім жінка ставить руки на пояс і злегка нахилившись вперед, напружує великий грудний м’яз. При цьому може виявитись приховане ураження шкіри, яке не помітне при розслаблених кінцівках.

Асиметрія розмірів і форми грудей не завжди є ознакою захворювання. Дуже часто форма і розміри двох молочних залоз у жінок можуть дещо відрізнятись, проте, якщо ці відмінності з’являються і прогресують, це треба враховувати.

4. Наступний етап – пальпація молочних залоз в лежачому положенні. Права молочна залоза пальпується подушечками і фалангами трьох-чотирьох пальців лівої руки. Пальці кладуть плазом і круговими рухами, сантиметр за сантиметром, рухають ними по молочній залозі, промацуючи всі її ділянки. Пальпувати молочну залозу треба по колу, вгору і вниз, або по сегментах. Кожен раз слід повторювати процедуру однаково. Це допоможе переконатися в тому, що залоза обстежена до пахвової ділянки, і запам’ятати відчуття при пальпації. Пальпацію лівої груді здійснюють подушечками пальців правої руки. Важливо це робити, не захоплюючи кінчиками пальців тканину молочної залози, а прикладаючи пальці плазом. Аналогічну процедуру виконують в лежачому положенні.

5. Можна провести додаткове самообстеження під душем. Намилені пальці, які ковзають по мокрій шкірі, іноді дозволяють легше виявити патологію в молочних залозах.

Клінічне обстеження молочних залоз є ключовою частиною скринінгової програми. Воно доповнює мамографію і самообстеження молочних залоз.

Огляд пацієнтки починається в положенні стоячи або сидячи. Молочні залози порівнюють між собою і лікар визначає:

1. **Асиметрію.** У багатьох жінок молочні залози є несиметричними, і тому незначна різниця в розмірах не є показником злоякісного процесу. Якщо асиметрія з'явилась недавно і прогресує – це свідчить про наявність доброякісної або злоякісної пухлини і жінка підлягає подальшому обстеженню.

2. **Ураження шкіри.** Шкіра молочної залози втягується при прогресуванні раку молочної залози внаслідок проростання пухлини в зв'язки Купера. Пряма інфільтрація шкіри інвазивним раком виглядає як щільна бляшка з виразкуванням. Зміни шкіри молочної залози спостерігають при наявності поверхнево розташованої злоякісної пухлини. Часто ознакою раку є втягнення шкіри. Поява симптому “лимонної кірки” вказує на порушення лімфовідтоку. Набряк шкіри в поєднанні з еритемою може бути проявом псевдозапальних форм раку молочної залози.

3. **Зміни соска і ареоли.** Слід звернути увагу на асиметрію, втягнення сосків, зміну поверхні ареоли. Втягнутий сосок може бути варіантом норми, проте в цьому випадку він розправляється. При раці втягнення соска фіксоване і розправити його неможливо. Поява виразкування і екземоподібних змін може бути першим проявом хвороби Педжета.

Огляд продовжується в положенні пацієнтки з піднятими руками. Потім пацієнтка переносить руки на пояс і напружує великий грудний м'яз, іноді лікар просить пацієнтку незначно нахилитись вперед.

Пальпацію виконують у вертикальному положенні та в положенні пацієнтки на спині. Під плечі можна підкласти невелику подушку, а руку треба відвести на 90°. Передня грудна стінка повністю доступна для пальпації. Обстеження виконують однією рукою, тоді як інша фіксує молочну залозу. Обов'язково слід пропальпувати ареолу, оскільки під нею локалізується 15 % карцином.

Існує три методики пальпації (рис. 38):

- концентрична – кругові рухи за або проти годинникової стрілки.
- вертикальна, коли пальпацію проводять по лінії вгору та вниз;
- пальпація по секторах, коли кожний сектор залози послідовно обстежують рухами в радіальному напрямку.

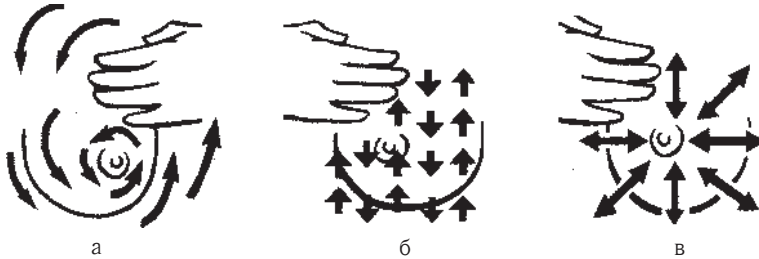


Рис. 38. Методики пальпації молочних залоз: а – концентрична; б – вертикальна; в – по секторах.

Обстеження поширюють вгору до ключиці, вниз до реберної дуги, медіально до краю груднини і латерально до середньої аксилярної лінії. Пальпацію проводять подушечками II-IV пальців. Для того, щоб пропальпувати різну глибину молочної залози, використовують різну силу тиску руки. При обстеженні соска й ареоли їх слід м'яко стиснути між великим і вказівним пальцями і злегка підтягнути, витискуючи таким чином виділення із соска. Як правило, пацієнтки можуть краще продемонструвати виділення із соска, тому можна їх про це попросити. Виділення збирають на предметне скельце, виготовляють мазки і направляють на цитологічне дослідження.

Після пальпації молочних залоз обстежують ділянки лімфовідтоку (аксилярна, під- і надключична) в положенні стоячи або сидячи. Якщо вдалось пропальпувати лімфовузли, то необхідно оцінити їх кількість, розмір, консистенцію, рухомість.

Мамографія – один з основних методів діагностики початкових форм раку молочної залози.

Безконтрастна мамографія є найбільш розробленим і поширеним методом додаткового обстеження молочної залози. Він достатньо інформативний не тільки для розпізнавання патологіч-

ного вогнища і встановлення діагнозу, але й для вирішення питання про характер росту і поширення пухлини, що вкрай важливо для вибору тактики лікування. Тому розроблені показання до мамографії. Дослідженню підлягають:

- жінки з групи ризику;
- жінки, у яких виявлено клінічні ознаки захворювання молочних залоз;
- жінки віком понад 40 років.

При наявності виділень із соска проводять дуктографію – в протоку, з якої з'являються виділення, вводять контрастну речовину (рис. 39) (наприклад, кардіотраст), що дозволяє виявити внутрішньопротокову патологію, встановити її локалізацію (рис. 40).

Пневмоцистографія є додатковим диференціально-діагностичним методом, який полягає в тому, що після евакуації вмісту кісти в її порожнину вводять повітря і роблять додатковий знімок (рис. 41). При цьому вивчають стан стінки кісти, наявність утворів у її порожнині.

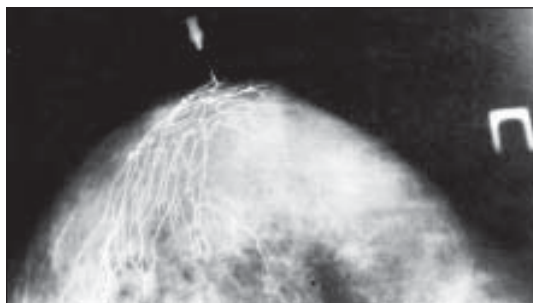


Рис. 39. Дуктограма нормальної молочної залози.

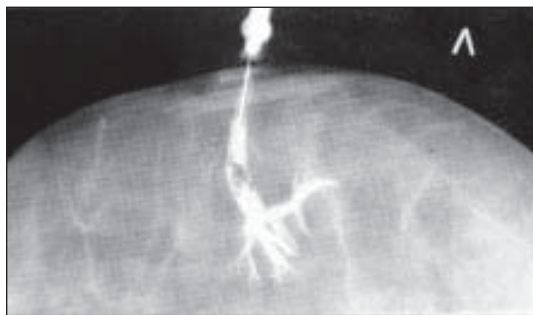


Рис. 40. Дуктограма при внутрішньопротоковому раку.

Мамографія виконує надзвичайно важливу роль не тільки у скринінгових дослідженнях жінок, які входять до групи ризику, але і для диференціальної діагностики пальпабельних пухлин. Вона значно прискорює діагностику і зменшує кількість діагностичних помилок.

Процедура (рис. 42). Компресія молочної залози під час обстежен-

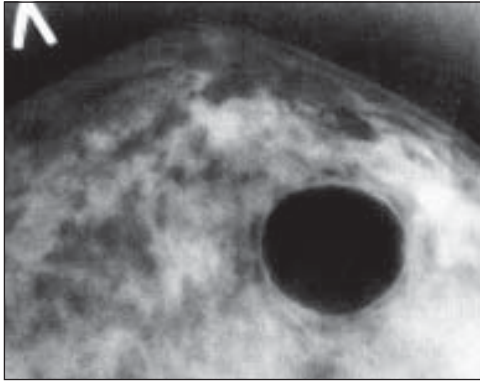


Рис. 41. Пневмоцистограма.

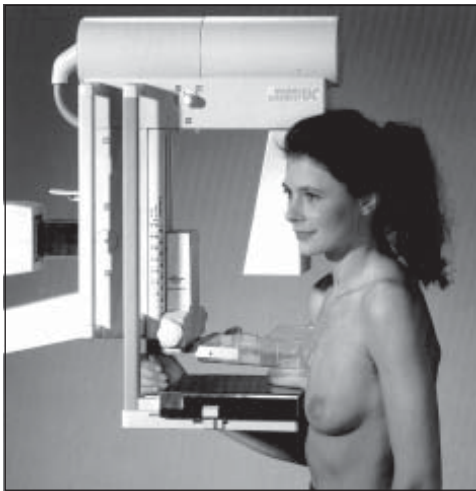


Рис. 42. Мамографія.

ня зменшує кількість тканин, крізь які проходять промені, і забезпечує краще зображення.

Як правило, мамографія використовується в двох проекціях: медіолатеральній і краніокаудальній.

Інтерпретація мамографії. Вивчаючи мамограми, доцільно порівнювати зображення правої і лівої молочних залоз, звертаючи особливу увагу на асиметрію, кальцинати, форму, краї, локалізацію і розміри пухлини.

Асиметрія. Для виявлення нерозпізнаних пухлин доцільно співставити мамограми правої і лівої молочних залоз, а також порівняти їх з попередніми знімками.

Кальцинати. Вони є частою ознакою злоякісного росту, імовірність раку підвищується із збільшенням кількості кальцинатів.

РМЗ рідко продукує кальцинати понад 1 мм, більшість з них мають розміри до 0,5 мм. Дуже важливо визначити форму, розміри і гомогенність кальцинатів. Наприклад, кальцинати круглої форми, які розсіяні по всій молочній залозі, є ознакою доброякісного росту. І навпаки, якщо кальцинати мають різні розміри (до 0,5 мм) і форму, їх локалізація повторює протокову систему або вони згруповані, то слід подумати про рак (рис. 43).

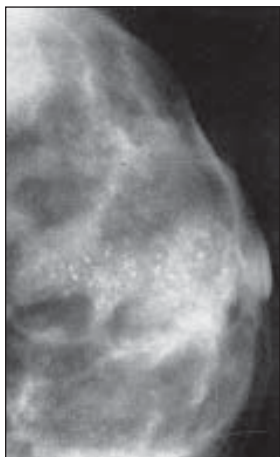


Рис. 43. Рак молочної залози. Групи точкових кальцинатів в пухлині.

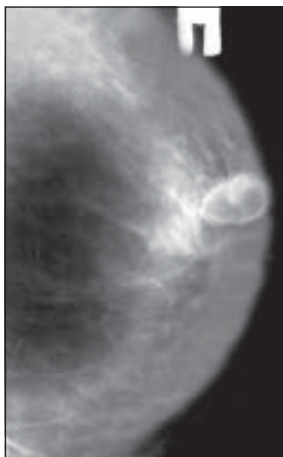


Рис. 44. Доброякісні новоутвори молочної залози з чіткими краями.



Рис. 45. Злоякісна пухлина молочної залози з неправильними променистими краями.



Рис. 46. Множинні кісти молочної залози.

Форма пухлини. Вона може бути круглою, овальною, часточковою, неправильною і зірчастою.

Краї пухлини відіграють важливу роль при визначенні злоякісності процесу. Чіткі, рівні краї є ознакою доброякісності процесу (рис. 44). Ймовірність злоякісного росту збільшується при наявності неправильних країв. Класичний

рак має променисту структуру (рис. 45).

Локалізація і розміри. Ці параметри мають більше прогностичне, ніж діагностичне значення.

Доброякісні процеси, які легко визначаються на мамографії:

- інтрамамарні лімфовузли, які характеризуються формою бобу;
- множинні кісти (рис. 46);

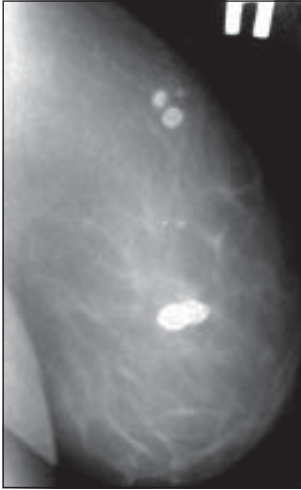


Рис. 47. Звапнені фібroadеноми молочної залози.

- дегенеративні фібroadеноми, які характеризуються чіткими контурами і вкрапленням великих кальцинатів (рис. 47).

Ознаки злоякісного росту:

- щільна пухлина з нерівними променистими (спікулоподібними) краями;
- пилоподібні кальцинати;
- порушення архітектоніки.

Ультразвукове дослідження

Основне завдання УЗД полягає в диференціальній діагностиці кістозних і паренхіматозних (щільних) утворів, особливо якщо вони непальпабельні і виявляються при мамографії.

Проте УЗД не завжди може віддиференціювати доброякісний процес від злоякісного, особливо коли йдеться про кальцинати, які можуть бути єдиною ознакою раку молочної залози.

УЗД підлягають:

- жінки віком до 30 років;
- жінки під час лактації і вагітності;
- жінки зі скаргами на біль у молочних залозах;
- жінки зі щільними молочними залозами (в цих випадках мамографія може бути неінформативною).

Існує дві методики УЗД:

- *сканування в реальному часі*. Ця методика включає прямий контакт між сканером і шкірою молочної залози. При цьому отримують двомірне чорно-біле зображення;
- *комп'ютерне сканування* всієї молочної залози. Ця методика полягає в отриманні пошарових ультразвукових комп'ютерних зрізів.

При УЗД визначають:

1. Форму і контури. Доброякісні пухлини мають чіткі, гладкі, округлі краї. Злоякісні пухлини, навпаки, характеризуються наявністю неправильних, зазубрених країв.

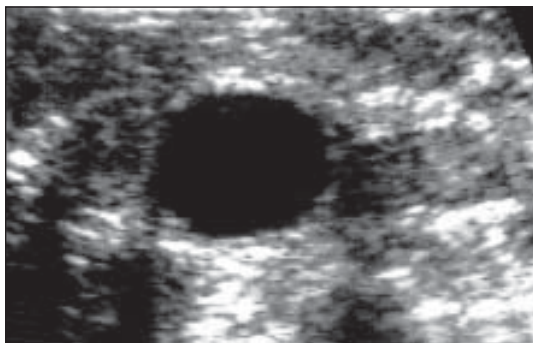


Рис. 48. Ультрасонограма кісти молочної залози.

2. Ехоструктуру. Доброякісні дисгормональні проліферати бувають середньої та підвищеної ехогенності, часто з наявністю анехогенних (кістозних) включень. Фіброаденоми мають середню ехогенність, однорідну структуру. Кісти – анехогенні утвори з однорідним вмістом, чіткими

контурами та наявністю ефекту дорсального підсилення (задня стінка кісти має підвищену ехогенність завдяки підсиленню ехо-сигналу, який проходить через рідинне середовище). Бокові стінки дають "латеральні тіні" (рис. 48). Злоякісна пухлина характеризується зниженням ехогенності та наявністю гіперехогенних включень (кальцинатів), які дають виражену акустичну тінь.

3. Тінь. Доброякісні процеси характеризуються дорсальною ехотінню з анехогенним оточенням країв пухлини. Краї пухлини – з чіткою гіперехогенною капсулою (симптом "пуголка"). Злоякісні пухлини мають нечіткі контури, не дають дорсального підсилення та "латеральних тіней".

Термографія

Термографія – високочутливий метод реєстрації інфрачервоного випромінювання, який дозволяє виявити різницю температури в межах 0,1-0,01 °С між симетричними ділянками молочних залоз. При злоякісних пухлинах температурна різниця між здоровою і ураженою молочною залозою сягає 1,5-2,0 °С.

Радіоізотопне дослідження

Радіоізотопне дослідження базується на підвищеному поглинанні злоякісними клітинами деяких речовин порівняно з нормальними (фосфор, цитрат галію, технецій та ін.). Через деякий

час після введення в організм названих радіоактивних препаратів за допомогою лічильника визначають величину їх накопичення в молочних залозах. Доцільним виявилось застосування даного методу з метою діагностики метастазів раку молочної залози в кістках, печінці і лімфатичних вузлах.

МОРФОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пункційна біопсія

До пункційної біопсії вдаються при клінічному чи інструментальному виявленні пухлини молочної залози або при підозрі на її наявність. Її виконують звичайним шприцом з голкою або спеціальним шприцом-пістолетом.

Методика. Після обробки шкіри молочної залози пацієнтки і рук лікаря пухлину фіксують до грудної стінки II і III пальцями руки. Голку вводять перпендикулярно до пухлини. Вже під час введення голки тактильно можна отримати певну інформацію про пухлину.

Нормальна тканина молочної залози складається переважно із м'яких залозистих структур і жирової клітковини, тому при введенні голки опір практично не відчувається.

Кіста. При потраплянні голки в порожнину кісти виникає відчуття провалу (його можна порівняти з проколом водяного міхурця).

Фіб्रोзна і рубцева тканина – щільна і створює відчутний опір при проходженні голки.

Фібroadеноми порівнюють із школярською стиральною гумкою, тому голку важко не тільки ввести в пухлину, але й витягнути з неї.

Рак. Входження голки часто супроводжується хрустом. Подібне відчуття виникає, якщо вводити голку в сиру картоплину.

Після введення голки створюють від'ємний тиск. Підтягнувши поршень на 3-5 мл, шприцом з голкою роблять кілька кругових і поступальних рухів для забору матеріалу.

Після пункції вміст голки необхідно швидко перенести на предметне скло. Виготовлені мазки фіксують, фарбують і досліджують під мікроскопом.

Злоякісній патології притаманні атипія і виражений поліморфізм клітин та їх компонентів – ядер, хроматину, ядерце, включень цитоплазми.

Доброякісні процеси характеризуються наявністю клітин гіперплазованого епітелію, які розташовані скупченнями. Клітини однакові за величиною, з прозорою цитоплазмою, однаковими ядрами, межа між клітинами чітка.

Пункція під УЗ-контролем. Маючи певний досвід, можна виконати пункцію будь-якого новоутворення, що візуалізується на сонограмі. Методика дозволяє проводити біопсію непальпабельних пухлин (до 5-7 мм). Найчастіше застосовують методику проведення голки під кутом, уздовж площини сканування.

Трепан-біопсія – зручний спосіб підтвердження наявності раку. При цьому через невелику рану беруть стовпчик тканини висотою 1-2 см. Таку біопсію при непальпабельних тканинах можна виконувати стереотаксично. При цьому з допомогою мамографії визначають напрямок руху голки і спеціальним приладом її прицільно підводять до пухлини.

Відкрита біопсія може бути як інцизійною (видалення шматочка пухлини), так і ексцизійною (видалення всієї пухлини).

Розріз шкіри мусить бути таким, щоб звести до мінімуму косметичний дефект. При локалізації пухлини у верхніх квадрантах лінії розрізу збігаються з лініями Ланхганса, а у нижніх – розрізи здійснюють у радіальному напрямку. При підозрі на наявність злоякісної пухлини пацієнтку обов'язково попереджають про можливу мастектомію. Біопсія включає чотири етапи:

- видалення пухлини;
- маркування пухлини;
- фарбування;
- дослідження під мікроскопом.

У зв'язку із застосуванням сучасної діагностичної техніки часто доводиться виконувати біопсію непальпабельних пухлин. У таких випадках під контролем мамографії до пухлини підводять голку. Через неї вводять провідник з гачком або фарбу. Такі маркери допомагають хірургу точно визначити місце біопсії.

Біопсію шкіри виконують у випадку поширення на неї раку молочної залози. Особливого значення біопсія шкіри набуває при раці Педжета і дифузних формах.

Біопсія лімфовузлів. При наявності непальпабельної пухлини і збільшених лімфатичних вузлів доцільно провести біопсію останніх. Для визначення стадії часто виконують біопсію надключичного або контрлатерального вузла. Цю процедуру, як правило, здійснюють під місцевою анестезією, при цьому лімфатичні вузли видаляють неушкодженими.

НОВІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

Мамографія є одним з найкращих методів для діагностики і виявлення пухлин молочної залози. Хоч мамографія має багато переваг, проте її можливості також обмежені. В останні роки пошуки були спрямовані не лише на підвищення ефективності мамографії, але й на розробку нових методів діагностики. До них слід віднести цифрову мамографію, комп'ютерну діагностику, ЯМР, позитронно-емісійну томографію (ПЕТ).

Цифрова мамографія. Первинна цифрова інформація. Для отримання зображення використовують цифровий детектор. Інформація передається на комп'ютер, де вона компонується і виводиться на окремий монітор. Автоматична синхронізація, підсилення і виведення зображення на дисплей дозволяють маніпулювати його окремими елементами і отримувати додаткову інформацію про пухлину. Чутливість цифрової мамографії значно перевищує звичайну, оскільки навіть незначна різниця інтенсивності затемнення вловлюється і посилюється при виведенні зображення.

Вторинну цифрову інформацію отримують цифровим перетворенням мамографічних знімків високочутливим оптичним сканером. Проте інформативність цієї методики обмежена якістю мамографічного знімка.

Комп'ютерна діагностика (КД). Приблизно 15-20 % РМЗ при мамографії не виявляють. Комп'ютерна діагностика, що являє собою новий напрямок цифрової діагностики, дозволяє послідовно отримати пошарові зображення молочної залози, виключаючи суб'єктивні фактори, які впливають на інтерпретацію даних. Комп'ютерний томограф аналізує отриману інформацію і встановлює діагноз.

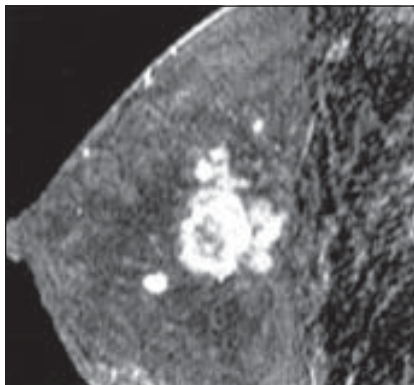


Рис. 49. Магніторезонансна томографія з контрастуванням.

Ядерно-магнітний резонанс (ЯМР). Сучасна техніка ЯМР дозволяє виявити рак молочної залози завбільшки до 3 мм. Внутрішньовенне введення препаратів гадолінію покращує діагностику за рахунок накопичення препарату внаслідок посиленої васкуляризації інвазивних карцином (рис. 49). Доброякісні пухлини, нормальна тканина, різні форми дисплазій мають невелику здатність накопичувати препарат.

ЯМР має переваги в обстеженні таких груп жінок, як:

1. Пацієнтки з ущільненими молочними залозами. У цих випадках мамографія має обмежену інформативність, а тому для діагностики застосовують УЗД і цифрову мамографію, які доповнюють ЯМР.

2. Жінки з наявністю рубців у молочних залозах. ЯМР надзвичайно цінний при діагностиці захворювань у жінок після резекцій молочної залози або телегамматерапії. Застосування гадолінію дозволяє віддиференціювати доброякісні, фіброзні процеси від рецидивів карцином.

3. Пацієнтки перед операцією. ЯМР дозволяє виявити розповсюдження пухлини, її мультицентричний ріст, тим самим визначаючи об'єм операції.

Позитронно-емісійна томографія. ПЕТ має надзвичайно велику інформативну здатність, оскільки до анатомічної будови вона додає інформацію про метаболічні процеси в зоні ураження. Таким чином досягається єдине зображення, яке містить об'єднану інформацію про анатомічну будову та фізіологічні особливості молочної залози.

Злоякісні пухлини, порівняно із нормальними тканинами, характеризуються змінами метаболізму, які виявляють за допомогою позитронних генераторів. Як мітку використовують фторок-

сиглюкозу, накопичення якої свідчить про посилений гліколіз. При відсутності запального процесу це є прямою ознакою наявності пухлини.

ПЕТ також є цінним неінвазивним методом, який використовують для контролю за результатами хіміогормональної терапії.

ГЕНЕТИЧНИЙ СКРИНІНГ

Як доповнення до традиційних методів скринінгу була розроблена програма для ідентифікації мутацій в супресорних генах, які асоціюються з раком молочної залози (BRCA-1, BRCA-2, p53, Rb-1).

Кожна з цих методик полягає в сепарації мутованої ДНК або білка в полімерному гелі. Матеріал розміщують на одному кінці полімерного гелю. Електричний струм, проходячи через гель, змушує частинки ДНК або білка переміщуватись. Гель виконує роль решітки, яка розділяє ДНК або білок за розмірами. Менші часточки можуть проходити через пори полімерної сітки легше, тому по гелю вони переміщуються швидше.

Найпоширенішими методиками є:

1. **Аналіз послідовності нитки ДНК.** Він може визначити мутації, які впливають на довжину і форму однострункової молекули ДНК. Ці типи мутацій виникають внаслідок делецій або аберацій чотирьох основних нуклеотидів ДНК.

2. **Гетеродуплексний аналіз.** Визначає подвоєну нитку ДНК і може визначити мутації, в які втягнута невелика кількість нуклеотидних основ. Суть методу полягає в такому. Контрольну і підозрювану ДНК нагрівають до денатурації, а потім охолоджують. Процес охолодження супроводжується відновленням структури ДНК за рахунок реплікації. Якщо ДНК містить в собі мутовані гени – відновлення не є повним.

3. **Визначення переривання білка.** Цей аналіз виявляє мутації, які зумовлюють переривання кодування структури білка. Зазначені порушення призводять до синтезу неповної молекули білка.

4. **Визначення послідовності генів.** Визначення послідовності генів є найчутливішим методом для виявлення мутацій послідовності генів. Він також виявляє мутації в ділянках ДНК, які не несуть коду (інтронах).

12. ЛІКУВАННЯ РМЗ

ПРОБЛЕМА ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ

Рак молочної залози є унікальною патологією, при якій застосовують усі відомі в онкології методи лікування: хірургічний, променевиї, цитостатичний, гормональний, імунологічний. Усі ці методи застосовують у різних комбінаціях, і підраховано, що кількість можливих комбінацій лікувальних методів може досягати 64000! (А.І. Гнатишак, 1980).

Кожен зі згаданих методів лікування має свою історію. Хірургічне лікування відоме ще з часів Стародавнього Єгипту (папірус Едвіна Сміта, 1600 р. до н.е.); променева терапія виникла на межі ХІХ і ХХ століть, цитостатична терапія – в 40-і роки ХХ століття, а про імунотерапію ми до цього часу говоримо з великою обережністю.

Для того, щоб зрозуміти сучасний стан та тенденції в терапії раку молочної залози, доцільно подивитися на них з історичної перспективи. Хірургічний метод, як найстаріший, пройшов найдовший шлях еволюції. Перші операції на молочної залозі здійснювались лікарями Вавилону, Індії, Єгипту, Греції. Гален Пергамський (ІІ сторіччя н.е.) писав: “Ми часто бачили на грудях жінки пухлину, схожу на канцер (рак, краб). Так, як і в краба, у цієї хвороби є жили (вени), які відходять від неї в інші органи тіла і схожі на ноги ... Лікувати цю хворобу можна лише зразу, видаляючи всю ділянку грудей спочатку відсіканням, а потім припалюючи вогнем, тому що може бути сильна кровотеча. Не слід користуватись лігатурою, а краще випалювати коріння глибоко на грудях. Але коли хвороба набула вигляду краба (cancer, carcinoma), – лікування їй немає, є лише страждання ...” (цит. за Siegerist).

Основи сучасної хірургії раку молочної залози закладали Амбруаз Паре, Бартоломей Каброль, Мігель Сервет та інші класики загальної хірургії. ХІХ століття приносить нові пошуки, і в умовах

утвердження асептики і антисептики, надійного знеболювання розробляються технічні основи сучасних операцій на молочній залозі. Необхідно згадати таких хірургів, як Дж. Елліот, Дж. Педжет, Дж. Сайм, Й. Пенкост, Р. Лістон, Й. Лістер, Е. Мур, Р. Фолькман і багато інших, які своїми працями створили базу, на основі чого В.С. Холстед (1894) чітко сформулював основні засади радикальної мастектомії. Теоретичною основою впровадження радикальної операції за Холстедом була концепція, згідно з якою пухлина молочної залози тривалий час є локальним процесом, а прогресування хвороби відбувається шляхом поступового поширення на м'язи, шкіру, регіонарні лімфатичні вузли. Звідси випливало, що із збільшенням обсягу оперативного втручання ефективність лікування зростає, а вчасна радикальна операція може привести до видужання. Після класичної праці Холстеда намічаються дві тенденції:

1. Розширення радикальної операції за рахунок видалення надключичних і парастернальних лімфовузлів (Урбан, Бекер, С.А. Холдін).
2. Зменшення об'єму операції без втрати радикалізму і досягнення певного косметичного ефекту.

З'явилися різні модифікації радикальних мастектомій. Особливо популярною стала операція Пейті, яка, починаючи з 70-х років минулого століття, почала витісняти операцію Холстеда. Проведене під керівництвом А.І. Гнатишака кооперативне рандомізоване дослідження в онкологічних диспансерах України показало, що при I і II стадіях раку молочної залози віддалені результати після операцій Пейті і Холстеда суттєво не відрізняються. Крім операції Пейті, застосовуються й інші "модифіковані радикальні мастектомії", автори яких по-різному підходять до видалення чи збереження великого і малого грудних м'язів, а також, що більш важливо, до об'єму видалення аксилярних лімфатичних вузлів.

Аналіз результатів лікування хворих на рак молочної залози, яким була проведена лише операція Холстеда, показав, що протягом наступних 30 років у різні строки від раку померли 57 % хворих і лише 13 % були радикально вилікувані. Стало зрозумілим, що застосування радикальної і навіть розширеної мастектомії не може врятувати ситуацію.

В останні три десятиріччя поширення набули органозберігаючі операції. Вони стали можливими після того, як у середині 60-

х років ХХ століття була висунута концепція Б. Фішера, згідно з якою рак молочної залози від самого початку свого розвитку є системним захворюванням. Ракові клітини доволі швидко потрапляють у лімфатичні та кровоносні судини і пізніше стають джерелом метастазування. Більшість випадків метастазування спостерігають протягом перших 3-4 років після операції. Це свідчить про те, що на момент хірургічного втручання мікрометастази вже існують, а місцеве лікування не може на них вплинути. Успіхи, які були пізніше досягнуті в результаті застосування додаткової хіміотерапії, перетворили її у невід'ємну складову сучасних стандартів лікування раку молочної залози.

Променевий метод лікування раку молочної залози був застосований через 2 місяці після відкриття Х-променів (Е. Груббе, 1895). Променева терапія (рентгенотерапія, пізніше телегамматерапія) в основному використовується як додаткова до хірургічного лікування. У разі, коли оперативне лікування неможливе, променева терапія виступає як самостійний метод. За весь час використання променевого лікування хворих на рак молочної залози пройдено шлях від застосування рентгенотерапії до телегамматерапії, від до- і післяопераційного опромінення до переважно доопераційної гамматерапії, від дрібного фракціонування дози опромінення до переважно інтенсивно-концентрованого методу доопераційного опромінення. Контроль пухлинного процесу забезпечується дозою 50-60 Гр за 5-6 тижнів або 30 Гр за 4-5 днів. Об'єм тканин, що підлягають опроміненню, визначається стадією захворювання, локалізацією пухлини в залозі, обсягом хірургічного втручання. Рандомізовані дослідження показали, що суттєвої різниці між до- і післяопераційним опроміненням не відзначено. Обидва способи комбінованого лікування раку молочної залози зменшують частоту локальних рецидивів, але не впливають на тривале, особливо десятирічне виживання. Показанням до опромінення периферичних регіонарних лімфовузлів (надключичних, парастернальних) є масивне ураження аксиллярних лімфовузлів (понад 20 % їх кількості), пухлини молочної залози понад 5 см у діаметрі, незалежно від локалізації, фіксація пухлини до грудної стінки, наявність множинних вогнищ

інвазивного росту, васкулярна, периневральна, лімфатична інвазія злюкисних клітин.

Успіхи цитостатичної терапії РМЗ внесли нові теми для дискусій щодо його лікування. Історія медикаментозного лікування злюкисних новоутворень людини цитостатиками починається із 40-х років минулого століття. Синтез нових цитостатиків зростає, діапазон їх дії розширюється, ефективність лікування збільшується. Хіміотерапевтичні препарати стали важливим елементом комплексної терапії онкологічних хворих, доповнюючи і розширяючи можливості хірургічного і, в ряді випадків, променевого лікування.

Токсична дія протипухлинних хіміопрепаратів на важливі органи і тканини, зокрема на кровотворення, суттєво обмежує їх застосування. Багато пухлин резистентні до сучасних хіміопрепаратів. Резистентність може розвинути у процесі хіміотерапії, тому до методів проведення лікування ставлять особливі умови. Широке застосування отримала хіміотерапія як неoad'ювантний і ад'ювантний засіб, що є предметом окремого розгляду.

Гормонотерапія раку молочної залози викликала суперечливі думки протягом всього модерного періоду медицини. Для цього є об'єктивна причина, що зводиться до гормонозумовленості та гормонозалежності пухлини й адекватності ендокринного впливу на неї. Тільки у третини хворих на рак молочної залози гормонотерапія має шанси на успіх, а дві третини хворих мають гормоннезалежні пухлини. Методи аблятивної гормонотерапії – оваріоектомія, адреналектомія, гіпофізектомія – ведуть до значних порушень функціонального стану організму, і тому їх застосування вимагає чітких об'єктивних критеріїв. До них належить визначення гормонального стану організму (гонадотропні гормони і пролактин, естрогени, андрогени, прогестини і глюкокортикоїди крові, екскреція стероїдних гормонів і їх метаболітів із сечею) і клітинних факторів гормональної залежності РМЗ: рецепторів естрогенів і прогестерону, інших прогностичних факторів. Аблятивна гормонотерапія в основному застосовується при розповсюджених пухлинах молочної залози і як ад'ювантний метод майже втратила своє значення. Разом з тим антиестрогенна терапія (тамоксифен, тореміфен) набула широкого застосування.

13. ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ РМЗ

Вибір методу лікування залежить від низки різноманітних факторів: стадії захворювання, клінічної форми пухлини, її морфологічної будови та ступеня диференціації, віку та гормонального статусу жінки, імунологічних показників тощо.

Оскільки більшість хворих виявляють у поширеній стадії хвороби, то лікування частіше носить комбінований (застосовують два методи) або комплексний (понад два методи) характер. Для лікування раку молочної залози використовують хірургічний, променевий, медикаментозний (хіміо- та гормонотерапія), імунний методи.

Хірургічне лікування. Цей метод залишається основною складовою лікувальної тактики раку молочної залози. Як самостійний, він може бути застосований лише у доклінічній стадії та стадії $T_{1-2}N_0M_0$. У більшості ж випадків операція доповнюється доопераційною (неoad'ювантною) хіміо- і/або променевою терапією та післяопераційною (ад'ювантною) хіміо- чи гормонотерапією. Всі додаткові до операції методи спрямовані або на девіталізацію наявних локальних чи розсіяних ракових клітин, або на профілактику розвитку ймовірних метастатичних вогнищ.

У початковій доклінічній стадії раку, а також у деяких випадках вузлуватої форми раку в стадії $T_1N_0M_0$ можливі органозберігаючі операції. До них належать *секторальна резекція* (див. вкл., рис. 50), *квадрантектомія* і *гемірезекція* (див. вкл., рис. 51) молочної залози. Всі вони обов'язково доповнюються пахвово-підключично-підлопатковою лімфаденектомією. Зараз у світі вивчається можливість застосування лампектомії (від англ. lump – вузол, пухлина) при ранніх формах раку. Однак слід зазначити, що не всі пацієнтки з ранніми формами РМЗ підлягають органозберігаючій операції. У країнах Західної Європи і США ранній рак РМЗ діагностують у 70-80 %, однак лише у 30 % з них виконують органозберігаючі операції.

Після операції обов'язково призначають променеву терапію на залишену частину залози.

Показаннями до органозберігаючих операцій є:

- найбільший розмір пухлини не перевищує 2 см;
- зовнішня локалізація пухлини;
- відстань від краю пухлини до ареоли не менша 4 см;
- достатній розмір грудей;
- високодиференційована пухлина (за цитологічними даними);
- відсутність мультицентричного росту (обов'язкова мамографія);
- наявність в пухлині рецепторів естрогену і прогестерону (ER⁺, PR⁺-пухлини);
- відсутність експресії HER-2, ЕФР (епідермальний фактор росту).

В усіх інших випадках виконують радикальні мастектомії.

Радикальна мастектомія за Холстедом – Майером була запропонована W. Halsted (1882) і, незалежно від нього, W. Meyer (1894). Вона на тривалий час стала класичною операцією при раці молочної залози і передбачає видалення одним блоком молочної залози з великим і малим грудними м'язами, клітковиною пахвової, підключичної та підлопаткової ділянок разом з наявними в них лімфатичними вузлами (див. вкл., рис. 52). Такий обсяг оперативного втручання був виправданим, оскільки рак молочної залози в ранніх стадіях діагностували рідко, а операція Холстеда – Майера відповідала принципам абластики. Недоліками операції є порушення функції верхньої кінцівки, лімфостаз, деформація грудної клітки і сколіоз. На сьогодні вищезгадана операція має обмежені показання – при поширенні пухлини на грудний м'яз.

Модифікована радикальна мастектомія за Пейті-Дайсоном, запропонована D. Patey (1932), відрізняється від операції Холстеда тим, що зберігається великий грудний м'яз (див. вкл., рис. 53). Операція має кращі функціональні результати. Показана при раці молочної залози T₁₋₂N₀₋₁M₀.

Ампутація молочної залози з регіонарною лімфаденектомією (мастектомія за Мадденом) (див. вкл., рис. 54) передбачає видалення залози і пахвових, підключичних та підлопаткових лімфатичних вузлів зі збереженням грудних м'язів. Виконують в ослаблених хворих похилого віку із наявною супровідною патологією.

Розширених мастектомій (операція Урбана) і надрадикальних операцій в даний час практично не виконують.

До особливостей ведення післяопераційного періоду при операціях на молочній залозі слід віднести активну аспірацію з рани. Постійна вакуумна аспірація впродовж 4-5 днів позбавляє необхідності накладання стискальних пов'язок, попереджує утворення сером і зменшує лімфорею. Хірургічне лікування раку молочної залози доцільне при умові, що пухлина не виходить за межі молочної залози і зони регіонарних лімфатичних вузлів. При набряково-інфільтративній, маститоподібній і бешихоподібній формах раку молочної залози, у випадках проростання пухлини в грудну стінку, при наявності нерухомих пакетів пахвових лімфатичних вузлів, ураженні надключичних лімфатичних вузлів і наявності віддалених метастазів радикальне хірургічне лікування не доцільне.

14. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ РМЗ

Променева терапія первинного раку молочної залози може застосовуватись як перед операцією, так і в післяопераційний період. Вона спрямована на ураження первинної пухлини і метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, тому повинна кваліфікуватись як метод місцево-регіонарної дії. Застосування променевої терапії зменшило частоту місцевих рецидивів після мастектомії на 50 %, що вплинуло також на покращання віддалених результатів.

Променеву терапію при РМЗ частіше застосовують у комбінації з радикальними або нерадикальними хірургічними втручаннями (комбінований метод) одночасно або послідовно з хіміо- чи гормонотерапією (особливо при лікуванні рецидивів і метастазів). Можливе одночасне або послідовне застосування декількох джерел опромінення в процесі одного курсу променевої терапії (поєднане лікування). В основному застосовують дистанційну гамма-терапію. Однієї променевої терапії, як правило, недостатньо для лікування РМЗ не тільки через відсутність критеріїв, за якими можна судити про місцево-регіонарне руйнування пухлинної тканини, але і через високу частоту розвитку віддалених метастазів.

Доопераційна променева терапія

Завдяки променевій терапії, яку проводять перед операцією, досягають зниження біологічного потенціалу пухлини за рахунок загибелі найбільш анаплазованих клітин. Загибель анаплазованих, а також добре оксигенованих клітин знижує ступінь злоякісності пухлини. Тому відрив клітин і потрапляння їх в лімфатичні і кровоносні судини під час операції стають менш небезпечними в плані імплантації і подальшого розвитку рецидиву та метастазів. Завданням доопераційного опромінення є пошкодження, аж до повної регресії, мікродисемінатів і мікрометастазів раку в зонах можливого субклінічного поширення, девіталізація найменш диференційованих і найагресивніших пухлинних клітин. Методика опромінення залежить від стадії процесу.

При пухлинах I-II стадій ($T_{1,2}N_0M_0$), за відсутності метастазів в аксиллярні лімфатичні вузли, променеву терапію проводять шляхом крупного фракціонування дози. Опромінують лише ті ділянки, де буде проходити операційне втручання, а надключична і парастернальна ділянки опроміненню не підлягають. При цьому молочну залозу опромінують двома тангенціальними полями, а аксиллярну і підключичну ділянки – одним фігурним або прямокутним полем. Разова вогнищева доза (РВД) складає 5 Гр, а сумарна (СВД) – 25 Гр.

Застосування крупних фракцій передбачає виконання операції у термін до 72 год після закінчення опромінення.

При більшому поширенні процесу ($T_{2,3}N_{1,2}M_0$) використовують класичну методику доопераційної гамма-терапії: щоденно опромінують всю молочну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку з чотирьох полів – два тангенціальних (зовнішнє і внутрішнє) на молочну залозу, одне фігурне на аксиллярну і підключичну ділянки і парастернальне. Разова вогнищева доза в кожній ділянці – 2 Гр, сумарна – 40-45 Гр. Операцію виконують через три тижні після останнього сеансу опромінення. Складна конфігурація опромінюваних поверхонь вимагає ретельного вибору полів опромінення, точного врахування границь, адекватного напрямку пучка, дотримання ритму і доз опромінення. У зв'язку з цим до початку променевого лікування необхідно здійснити ескіз поперечного зрізу на рівні IV міжребер'я і розмітку полів.

Післяопераційна променева терапія

Променева терапія після хірургічного лікування утвердилась завдяки її тривалому застосуванню, поширенню в онкологічній практиці і численним статистичним даним. Її основним завданням є зменшення частоти метастазів у регіонарній зоні.

Показання:

- великі розміри первинної пухлини (понад 5 см);
- медіальна і центральна локалізація пухлини;
- мультицентричний ріст;
- значне ураження видалених лімфовузлів;
- нерадикальний характер операції.

Опроміненню підлягають:

- парастернальна ділянка – при медіальній і центральній локалізації пухлини;
- шийно-надключична ділянка – при наявності метастазів у підключичні і множинних метастазів в аксиллярні лімфовузли (N_2-N_3);
- ділянка післяопераційного рубця – при великих розмірах пухлини і нерадикальному характері операції.

Післяопераційну променеву терапію доцільно проводити методом класичного фракціонування дози. Сумарна вогнищева доза в зонах регіонарного метастазування складає 45 Гр, в ділянці післяопераційного рубця – 55-60 Гр.

Променева терапія після економних операцій. Лікування розпочинають через 2-3 тижні після економної резекції залози. Опромінюють залишену частину молочної залози з двох полів по 2 Гр на кожне поле щоденно. Сумарна вогнищева доза – 45-50 Гр.

Променева терапія неоперабельних пухлин. До неоперабельних пухлин відносять:

- дифузні форми РМЗ (інфільтративно-набрякова, панцирна, маститоподібна, бешихоподібна);
- випадки метастатичного ураження парастернальних і надключичних лімфатичних вузлів;
- наявність метастатичних конгломератів в аксиллярній ділянці, які зумовлюють набряк руки;
- наявність множинних метастатичних вузлів на шкірі молочної залози;
- поширення пухлини на грудну стінку.

Хворим цієї групи показане комплексне лікування, яке включає променеву і хіміогормонотерапію. Променеву терапію здійснюють в режимі дрібного фракціонування сумарної вогнищевої дози – по 1,5-2 Гр 5 разів на тиждень. При надключичних метастазах опромінюють шийно-надключичну ділянку (СВД – 45 Гр). При метастазах у внутрішньогрудні лімфатичні вузли опроміненню підлягає парастернальна ділянка з обох сторін (СВД – 45 Гр). За наявності щільних, крупних, обмежено рухомих метастазів у пах-

вовій ямці сумарну вогнищеву дозу збільшують до 55-60 Гр. При виразкуванні первинних пухлин або за наявності метастазів у шкіру дози 60-65 Гр часто є достатніми для повної регресії метастазів і зменшення первинної пухлини.

При дифузних формах РМЗ, враховуючи їх високу радіорезистентність, сумарну дозу на молочну залозу доводять до 70-80 Гр.

Перевищення зазначених доз є небезпечним через можливість ускладнень.

Лікування рецидивів та метастазів РМЗ

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні операбельного раку молочної залози, у частини хворих розвиваються рецидиви і метастази. Частота їх виникнення у перші 5 років після радикального лікування складає 40 %. Для лікування хворих з генералізованими формами раку використовують променевий, гормональний і хіміотерапевтичний методи. Променеву терапію, як один із компонентів комплексного лікування, частіше застосовують при ізольованих рецидивах і метастазах у шкіру, периферичні лімфатичні вузли, кістки.

При плануванні променевої терапії місцево-регіонарного рецидиву в операційній зоні необхідно враховувати методику лікування первинної пухлини, зокрема методику до- і післяопераційного опромінення, межі полів опромінення, фракціонування і сумарні дози. При рецидиві в ділянці операційного рубця або грудної стінки проводять дистанційну гамма-терапію з тангенціальних полів. Разова вогнищева доза складає 2 Гр, а СВД коливається від 20 до 50 Гр залежно від дози попереднього опромінення. Після закінчення променевого лікування, у разі неповної резорбції солітарного рецидиву, його висікають і проводять 3-4 курси ПХТ.

Шкірні дисеміанти можуть додатково підлягати близькофокусній рентгенотерапії. Доза опромінення не повинна перевищувати межу толерантності нормальних тканин.

Основним методом променевого лікування метастазів у периферичних лімфатичних вузлах є дистанційна гамма-терапія. Сумарна доза залежить від попереднього опромінення зони. У разі, коли променева терапія раніше не проводилась, сумарна доза

може бути доведена до 60 Гр з наступним зменшенням полів опромінення після підведення дози 35-40 Гр.

Особливого значення набуває променева терапія метастазів РМЗ у кістки. Вони часто є множинними, їх виявляють у хребті, кістках таза, ребрах, стегнових і плечових кістках. Більшість хворих при метастатичному ураженні скелета скаржаться на біль, обмеження рухів у суглобах. Нерідко виникають патологічні переломи. Дистанційну гамма-терапію проводять за методикою інтенсивно-концентрованого опромінення. Щоденно до вогнища підводять дозу 4 Гр, СВД складає 20-24 Гр, що еквівалентно 32-34 Гр при класичному фракціонуванні. При такому режимі опромінення досягають не лише швидкого знеболювального ефекту, але і репарації остеокластичних метастазів.

Оскільки метастази у шкіру, підшкірну клітковину, периферичні лімфатичні вузли і кістки є проявами генералізації пухлинного процесу, променеву терапію необхідно у всіх випадках поєднувати з лікуванням гормонами і цитостатиками.

Побічні негативні реакції та ускладнення променевої терапії

Частота ускладнень від променевої терапії залежить від дози опромінення, індивідуальної чутливості пацієнтки і поєднання з хірургічним і медикаментозним методами. Всі реакції організму на опромінення поділяються на загальні та місцеві.

Загальні реакції полягають у зміні морфологічного складу крові (лімфопенія, тромбоцитопенія), порушеннях серцево-судинної діяльності (тахіаритмія, гіпо- чи гіпертензія), функцій ендокринної та нервової систем. Це проявляється різними клінічними ознаками: порушенням сну, блюванням, тенезмами, проносами, болем в ділянці серця тощо.

Місцеві реакції спостерігають у тканинах, які потрапили безпосередньо в зону опромінення:

1. Епіляція (випадання волосся) можлива через три тижні після опромінення в сумарній дозі 5 Гр. Ріст волосся поновлюється через 8-10 тижнів.

2. Реакції з боку шкіри проявляються у вигляді епідерміту, гіперпігментації або депігментації. Названі реакції шкіри проходять швидко.

3. Гостра шкірна еритема – на шкірі молочної залози, яка зазнавала опромінення після мастектомії, виникає яскраво-рожева пляма з набряком дерми, болюча, тримається впродовж 3-4 тижнів. При застосуванні загальноприйнятих доз може виникати суха десквамація епітелію. Із збільшенням дози може виникати волога десквамація, яка супроводжує лікування місцевопоширених і дифузних форм раку молочної залози. Це ускладнення триває кілька тижнів, а потім самостійно зникає. Лікування: масляні емульсії, екстракт ромашки, мазь з антибіотиками і преднізолоном.

4. Ерозивний променевий дерматит. Лікування: мазі, що стимулюють процеси регенерації.

5. Набряк руки. Він був частим ускладненням променевої терапії в минулому і виникав в основному від променевого фіброзу в підключичній ділянці, а також внаслідок облітерації лімфатичних шляхів і розвитку рубців після операції. Виникнення набряку залежить також від конституційних особливостей тілобудови.

6. Плечовий плексит. Ураження плечового сплетення є можливим ускладненням променевої терапії аксиллярної і надключичної ділянок. Хворі скаржаться на відчуття дискомфорту в плечі і надпліччі, біль, парестезії і м'язову слабкість. Захворювання поступово прогресує. Часто спостерігають фіброз м'яких тканин в над- і підключичній ділянках. Розвиток плечового плекситу тісно пов'язаний з дозою опромінення і виникає, як правило, коли вона перевищує 50 Гр за п'ять тижнів. Паралельне застосування цитостатиків підвищує ризик виникнення плекситу.

7. Променеві виразки шкіри (див. вкл. рис. 55). За механізмами розвитку виразки шкіри поділяють на дві групи: 1) виразки або нориці, які виникли внаслідок розпаду пухлини; 2) виразки, які розвинулись як ускладнення застосування променевої терапії.

Наявність виразки з некротичними нашаруваннями на шкірі або слизових оболонках, виділення ексудату з неприємним запахом, мацерація прилеглих ділянок шкіри, постійний ниючий біль – все це зумовлює страждання хворої і вимагає проведення низки лікувальних заходів переважно симптоматичного характеру.

Симптоматична терапія “променевих” виразок переслідує такі цілі:

- очищення виразкової поверхні від некротичних тканин;
- заходи з профілактики і лікування локальної інфекції;
- спроби прискорення епітелізації виразкової поверхні шляхом локального застосування цитостатиків (аплікаційний метод) або стимуляторів репаративної регенерації (особливо “променевих” виразок);
- дезодорація (при ускладнених виразках з великою поверхнею).

Очищення виразок від некротичних тканин можливе як механічним шляхом (туалет рани, некректомія), так і лікарськими засобами, з яких у першу чергу слід назвати ферментні протеолітичні препарати – трипсин, хімотрипсин.

Найкраще вдається очистити виразку механічним шляхом із застосуванням 3 % розчину перекису водню і ватних тампонів. Після промивання рани одним із антисептиків (розчин фурациліну, риванолу) на рану кладуть марлеву пов'язку, змочену трипсином чи хімотрипсином у розведенні із розрахунку 25-30 мг на 10-50 мл 0,25 % розчину новокаїну. Можливий варіант нанесення на рану ферменту у вигляді присипки і прикриття її пов'язкою, змоченою фізіологічним розчином або 0,25 % розчином новокаїну. Перев'язки рани проводять щодоби.

У випадках великих виразок і наявності виділень з неприємним запахом необхідна дезодорація виразки. Вона включає в себе промивання виразки 0,5% розчином перманганату калію з наступною аплікацією, наприклад, готової лікарської форми хлорофіліпту (1 % спиртовий розчин) у розведенні 1:5. Добре висушують виразку і ліквідовують неприємний запах присипки ксероформу.

Після очищення виразки для попередження і лікування інфекційних ускладнень доцільне локальне застосування розчинів антисептиків у вигляді примочок, полоскань, інстиляцій, ванночок тощо. Для цього використовують 0,5 % розчин хлоргексидину, 1 % розчин діоксидину, мікроцид, розчин куріозину, комбінований розчин на осмолярній основі “Діоксизоль”. Останній має виражену знеболювальну дію.

Зручним є місцеве застосування антибіотиків у вигляді аерозолів – оксиклозолу (суміш тетрацикліну і преднізолу-

ну), оксикорт-аерозолю (суміш окситетрацикліну і гідрокортизону). У цій фазі доцільне також застосування мазів “Офлокаїн”, “Левомеколь”.

Усунення інфекційних ускладнень виразкового процесу зазвичай приводить до припинення болю. Однак, якщо біль продовжує турбувати хвору, рекомендовані анагетіки місцевої дії: 10-20 % розчин новокаїну у вигляді примочок, пов'язки з 5-10 % анестезиновою маззю, які змінюють кожні 8-12 год.

Задовільний ефект в лікуванні пізніх променевих виразок шкіри з наявним фіброзом та індуративним набряком прилеглих тканин отримано в результаті місцевого застосування димексиду. Завдяки своїй протизапальній дії й проникаючій властивості, цей препарат здатний розсмоктувати фіброз у товщі шкіри і відновлювати мікроциркуляцію в тканинах. Спосіб застосування: серветку, змочену 20-25 % розчином димексиду, прикладають до ураженого місця на 30 хв щоденно протягом 1,5-2 місяців.

За умови успішного усунення некротичних тканин і лікування інфекційних та інших ускладнень доцільне застосування препаратів, які стимулюють регенерацію тканин і прискорюють епітелізацію виразки. Особливо це стосується виразок, які розвинулись внаслідок опромінення. До таких середників відносять сік і лінімент алое, каланхое, масло шипшини й обліпихи, гель і мазь “Солкосерил”, гель “Пантестин”, 10% метилурацилову мазь, мазь “Пропоціум” (містить прополіс) тощо. Корисні аплікації масляних розчинів вітаміну А і токоферолу.

При неефективності консервативного лікування вдаються до висічення виразки з наступним пластичним закриттям дефекту.

8. Променевий пневмоніт і фіброз легень. При телегамматерапії РМЗ в зону опромінення потрапляють легені. У результаті іноді можуть виникати фіброзні зміни в легенях, які визначаються протягом кількох років після закінчення лікування при рентгенологічному обстеженні. Клінічними проявами пневмоніту є сухий кашель, задишка і субфебрильна температура. Ймовірність виникнення і ступінь вираження клінічних ознак залежать від дози та площі опромінення легень. Зокрема, опромінення невеликих сегментів легені дозою до 60 Гр проходить без наслідків,

тоді як опромінення всієї легені дозою 20 Гр часто призводить до пневмоніту.

Лікування:

- інгаляції бронхолітиків,
- при необхідності – введення глюкокортикоїдів.

9. Серцеві ускладнення. При лікуванні раку лівої молочної залози в зону опромінення потрапляють гілки лівої коронарної артерії, в результаті чого підвищується ризик виникнення ішемічної хвороби серця.

Виникнення раку. Оскільки тканина молочної залози чутлива до променевого впливу, в пацієнок не виключена можливість виникнення раку протилежної залози. Хоча ризик променевоасоційованого раку невисокий і нівелюється у пацієнок віком понад 45 років, у молодших жінок він становить 12-13 % протягом 15 років. Тому при лікуванні молодих жінок необхідно максимально захищати протилежну залозу від опромінення.

15. ХІМІОТЕРАПІЯ РМЗ

Цитостатична терапія РМЗ на сучасному етапі виступає як один з основних методів. Рак молочної залози достатньо чутливий до переважної більшості сучасних хіміопрепаратів.

Показання до хіміотерапії раку молочної залози є поширення пухлини за межі первинного вогнища, метастази в регіонарні лімфатичні вузли, підозріння на можливе ураження віддалених лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів (M_1).

До найбільш активних цитостатичних препаратів, які використовуються при лікуванні раку молочної залози, відносять:

1. Алкілувальні препарати (тіофосфамід, циклофосфан, мелфалан, сарколізин).

2. Антрацикліни (доксорубіцин (адриаміцин, адрибластин), фармарубуцин (епірубіцин)).

3. Антиметаболіти (5-фторурацил, метотрексат, фторафур).

4. Препарати рослинного походження (вінкрістин, вінбластин).

5. Таксани (таксол (доцетаксел), таксотер, паклітаксел).

Монохіміотерапія (лікування одним цитостатиком) практично не застосовується. Перевагу надають поліхіміотерапії – комбінації хіміопрепаратів з різними механізмами дії на злаякісну клітину. Препарати вводять парентерально (внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, ендолімфально), в порожнини (плевральну, черевну) та перорально. Можливі аплікації цитостатиків або обколювання пухлини. Найпоширенішими схемами поліхіміотерапії раку молочної залози є СМФ (циклофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил), ФАС (5-фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід), АС (доксорубіцин, циклофосфамід).

В останнє десятиріччя широкого застосування в клініці набули хіміопрепарати групи таксанів. Вже перші клінічні дослідження цих препаратів переконливо довели їх переваги і перспективи в лікуванні РМЗ, особливо у випадках резистентності пухлини і її метастазів до антрациклінів.

Застосовують такі методики поліхіміотерапії.

Ад'ювантна (післяопераційна) поліхіміотерапія базується на принципі, згідно з яким у хворих після радикальної операції можливе існування субклінічних мікрометастазів. У такій ситуації ад'ювантна поліхіміотерапія носить профілактичний характер. Її починають одразу після операції, проводять короткими циклами, які неодноразово повторюються (5-6 циклів).

Приклади схем ад'ювантної ПХТ:

CMF-1

Циклофосфан	100 мг/м ²	per os	1-14 дні.
Метотрексат	40 мг/м ²	в/в	1, 8 дні.
5- фторурацил	600 мг/м ²	в/в	1, 8 дні.

Цикл повторюють кожні 4 тижні.

CMF-2

Циклофосфан	600 мг/м ²	в/в	1 день.
Метотрексат	40 мг/м ²	в/в	1, 8 дні.
5- фторурацил	600 мг/м ²	в/в	1, 8 дні.

Цикл повторюють кожні 4 тижні.

CMF-3

Циклофосфан	600 мг/м ²	в/в	1 день.
Метотрексат	40 мг/м ²	в/в	1 день.
5- фторурацил	600 мг/м ²	в/в	1 день.

Цикл повторюють кожні 3 тижні.

FAC

5- фторурацил	500 мг/м ²	в/в	1, 8 дні.
Доксорубіцин	50 мг/м ²	в/в	1 день.
Циклофосфан	500 мг/м ²	в/в	1 день.

Цикл повторюють кожні 4 тижні.

AC

Доксорубіцин	45 мг/м ²	в/в	1 день.
Циклофосфан	500 мг/м ²	в/в	1 день.

Цикл повторюють кожні 3 тижні.

	Тах + РІ		
Таксол	100-130 мг/м ²	в/в	1 день
Цисплатин	80-100 мг/м ²	в/в	2 день

Цикл повторюють кожні 3-4 тижні. При введенні таксолу необхідна премедикація дексаметазоном і антигістамінними препаратами.

Прогностичні фактори ад'ювантної ХТ.

Розмір. Розмір первинної пухлини прямо впливає на загальне виживання і частоту виникнення рецидивів. Пацієнтки з меншою пухлиною мають кращий прогноз і навпаки.

Кількість уражених лімфовузлів. Кількість уражених лімфовузлів є важливим прогностичним фактором. Існує тісна кореляція між кількістю уражених лімфатичних вузлів і загальним виживанням.

Ступінь диференціації. Кращий прогноз асоціюється з високою диференціацією пухлини, і навпаки – пухлини з низькою диференціацією (G₃) швидше призводять до летального кінця.

Наявність гормональних рецепторів. Висока концентрація естрогенових і прогестеронових рецепторів асоціюється з кращими віддаленими результатами.

Рандомізовані клінічні дослідження показали, що тривалість безрецидивного періоду у хворих, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, достовірно більша, ніж у тих, хто її не отримував.

Неoad'ювантна (доопераційна) хіміотерапія є відносно новим напрямком у лікуванні РМЗ. Розроблена спочатку для оцінки лікувального патоморфозу (ступеня пошкодження пухлинної тканини при морфологічному дослідженні видаленої пухлини) і визначення лікувальної тактики, згодом стала ширше застосовуватись як доопераційне лікування.

Завданнями неоад'ювантної хіміотерапії є:

- зниження біологічної активності пухлини;
- зменшення розмірів пухлини;
- збільшення резектабельності;
- покращання абластики;
- визначення чутливості пухлини до хіміотерапії.

Згідно з концепціями кінетики росту та розвитку резистентності застосування цитостатиків вже на першому етапі лікування має достатньо чітке теоретичне обґрунтування:

- неoad'ювантна хіміотерапія дозволяє зруйнувати клоногенні клітини первинної пухлини, які служать джерелом метастазів;
- ранній початок системного лікування знижує частоту розвитку мутацій резистентності до цитостатиків, які спонтанно виникають при рості пухлини;
- чутливість пухлини до хіміотерапії є максимальною в порівняно ранній період розвитку, що в клінічних умовах тотожне терміну первинної діагностики пухлини;
- мікрометастази прискорюють свій розвиток після видалення первинної пухлини. Встановлено парадоксальний на перший погляд факт – первинна пухлина здатна пригнічувати ріст метастатичних вогнищ. Виявлено навіть білковий фактор, який інгібує неоваскуляризацію у метастатичних вогнищах і тим самим обмежує їх ріст;
- ступінь зменшення пухлини після системної терапії служить раннім, простим і недорогим показником чутливості пухлини до цитостатичного лікування;
- доопераційна ХТ пригнічує виділення пухлиною субстанцій, які захищають останню від впливу імунної системи організму.

Для неoad'ювантної ПХТ можуть застосовуватись схеми FAS, AC та інші.

Сучасним ефективним методом хіміотерапії є регіонарна перфузія цитостатиків в артерії, які кровопостачають молочну залозу. Метод дозволяє спрямовувати в уражений орган значно вищі від терапевтичних дози препарату. Так, концентрація цитостатика в пухлині при внутрішньоартеріальному введенні збільшується удвічі, а в тканині лімфатичних вузлів – в 1,5 рази порівняно із системним внутрішньовенним введенням. Переваги цього методу базуються також на тривалішому контакті між пухлиною і хіміопрепаратом при різкому зменшенні хіміотоксичного впливу на інші органи і системи. Внутрішньоартеріальна хіміотерапія показана здебільшого при місцево-поширеному раку молочної залози, що дозволяє нерідко перевести первинно-неоперабельну пухлину в резектабельну. Для катетеризації використовують вітки внутріш-

ньої грудної і підключичної артерій. В деяких випадках регіонарну хіміотерапію застосовують і після операції. Цим досягають зменшення частоти виникнення рецидивів пухлини, а також парастернальних і надключичних метастазів.

Приклад схеми внутрішньоартеріальної хіміотерапії:

Таксотер	75 мг/м ²	в/а	1 день
Доксорубіцин	75 мг/м ²	в/а	1 день.

При місцево поширеному і дисемінованому раку молочної залози хіміотерапія (у тому числі і регіонарна) носить паліативний характер і застосовується поряд із променевою терапією.

Прогресивною методикою регіонарної хіміотерапії є хіміоемболізація – введення емболізату в артерію у вигляді емульсії, який складається з ліпофільного контрасту і хіміопрепарату. Її проводять при метастазах раку молочної залози в печінку шляхом послідовного введення емболізату у власну печінкову артерію або селективно в артерію ураженої частки чи сегмента печінки.

Приклади схем хіміоемболізації:

Dox + Pl + 5 Fu

Доксорубіцин	40 мг/м ²	в/а	1 день
Цисплатин	30 мг/м ²	в/а	1 день
5-фторурацил	1000 мг/м ²	в/а	1 день

Цикл повторюють кожні 4-6 тижнів

Dox + Mtxn

Доксорубіцин	40 мг/м ²	в/а	1 день
Мітоксантрон	10 мг/м ²	в/а	1 день

Цикл повторюють кожні 4-6 тижнів

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ТА УСКЛАДНЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

Використання протипухлинних хіміопрепаратів супроводжується розвитком негативних побічних реакцій і ускладнень. Розрізняють 5 ступенів тяжкості (інтенсивності) побічної дії хіміопрепаратів:

- ступінь 0 – немає змін самопочуття хворої і лабораторних показників;
- ступінь 1 – незначні зміни, які не впливають на загальну активність хворої; незначні зміни лабораторних показників, які не потребують корекції;

- ступінь 2 – помірні зміни, які негативно впливають на активність та життєдіяльність хворої, викликають помітні зміни лабораторних показників, що потребують корекції;
- ступінь 3 – значні порушення, які потребують активного симптоматичного лікування, відстрочки або припинення хіміотерапії;
- ступінь 4 – тяжкий стан хворої, загрозливий для життя і потребує термінової відміни хіміотерапії та проведення інтенсивного симптоматичного лікування.

У процесі хіміотерапії можуть виникати такі ускладнення:

1. **Депресія кісткового мозку** (мієлодепресія, викликана цитостатиками). Всі цитостатики, за винятком вінкристину, блеомицину та L-аспаргінази, мають мієлодепресивну дію – найчастіше і найнебезпечніше ускладнення хіміотерапії. Тоді як анемія розвивається повільно, лейкоцитопенія (гранулоцитопенія) і тромбоцитопенія настають досить швидко, призводячи до тяжких ускладнень. Великий ризик розвитку інфекційних ускладнень при зменшенні кількості гранулоцитів до рівня $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

2. **Кровотечі** (петехії та екхімози на шкірі, дифузні кровотечі зі слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, із паренхіми нирок і сечовивідних шляхів, легеневі і внутрішньомозкові кровотечі) виникають внаслідок зменшення числа тромбоцитів до $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Слід враховувати, що найнижчі показники тромбоцитів і лейкоцитів спостерігають на 10-14-й день лікування; нормалізуються вони через 4 тижні.

Під час проведення хіміотерапії необхідний частий (кожні 2-3 дні) лабораторний контроль за станом білої крові. Обов'язковий аналіз крові перед початком хіміотерапії. Якщо після попереднього циклу хіміотерапії картина крові повністю не нормалізується, то дози цитостатиків в наступному циклі можуть бути зменшеними. Нерідко призначають підтримувальну терапію або ж проведення хіміотерапії переносять на пізніший строк.

Лікування гемопоетичними факторами.

Препарати, що відносять до даної групи, називаються цитокинами. Це гормоноподібні поліпептиди, спроможні активізувати ріст і диференціацію стовбурових клітин кісткового мозку. Застосовуються для лікування і профілактики мієлосупресії.

Еритропоетин регулює проліферацію і диференціацію клітин-попередників еритроцитів, впливаючи на мієлоїдний відросток кісткового мозку.

Препарати "Гемакс", "Епокрин" і "Дарбепоетин" у якості активної речовини містять рекомбінантний людський еритропоетин (r-hu-EPO). Початкова доза епокрину (epoetin alpha) – 150 МО/кг підшкірно тричі на тиждень. Якщо протягом восьми тижнів ефекту не досягнуто, доза може бути збільшена до 200 МО/кг. Максимальна разова доза препарату – 300 МО/кг. Дозування і режим застосування Гемаксу аналогічний. Дарбепоетин α вводять по 1 мл (500 мг) підшкірно кожні 3 тижні.

G-CSF (фактор, який стимулює колонію гранулоцитів). Препарат "Грастим" (філграстим, нейпоген) містить G-CSF і застосовується по 5-12 мкг/кг один раз на добу підшкірно або внутрішньовенно у вигляді нетривалої інфузії на 5 % розчині глюкози.

GM-CSF (фактор, який стимулює колонію гранулоцитів і макрофагів). Препарат "Лейкомакс" (молграмостим), який містить рекомбінантний людський GM-CSF, застосовують у дозі 1-10 мкг/кг на добу підшкірно або внутрішньовенно крапельно на 5 % розчині глюкози.

Обидва фактори значно скорочують тривалість гранулоцитопенії, викликаної хіміотерапією. G-CSF діє швидко, збільшуючи кількість лейкоцитів у крові. Лейкомакс починає діяти через добу. Лікування цитокінами значно зменшує ризик виникнення інфекційних ускладнень.

3. Підвищення температури тіла. Трапляється порівняно рідко, переважно при застосуванні вінкристину. Рекомендовано зменшення дози хіміопрепарату на 5 %, призначення антипіретиків (парацетамол).

4. Алопеція (випадання волосся) найчастіше спостерігається після застосування доксорубіцину, циклофосфану, метотрексату, фторурацилу. Алопеція, викликана хіміотерапією, є додатковою психоорганічною травмою. Одним із заходів, що знижує інтенсивність випадання волосся, є зменшення кровопостачання шкіри голови шляхом її охолодження за допомогою спеціального шолома. Охолоджувальний шолом накладають за 15 хв до

внутрішньовенного введення цитостатиків і знімають через 2-3 год після проведення хіміотерапії.

5. Ураження шкіри іноді спостерігають при застосуванні фторурацилу і циклофосфаміду. Шкіра стає сухою, потовщеною і болючою. Некрози шкіри настають в результаті потрапляння цитостатиків у прилеглі до вени тканини (паравенозне введення цитостатиків). Особливо небезпечним є паравенозне введення вінбластину, вінкристину, епірубіцину, доксорубіцину.

6. Стomatит і езофагіт спостерігають при застосуванні метотрексату, адрибластину, фармарубіцину, 5-фторурацилу. Ситуація погіршується після приєднання інфекційних ускладнень. Продовження хіміотерапії можливе після повного загоєння уражень і припинення запального процесу. З лікувальною метою застосовують полоскання ротової порожнини антисептиками, змазування слизової оболонки метациловою, преднізолоновою мазями.

7. Діарея при лікуванні хіміопрепаратами розвивається внаслідок пошкодження епітелію слизової оболонки тонкої і товстої кишок і, як результат, порушення водно-електролітного балансу. Діарею спостерігають частіше після застосування антиметаболітів (фторурацил, метотрексат). Це ускладнення вимагає припинення хіміотерапії і призначення дієти (слизові відвари), антигістамінів, полівітамінів, введення плазми, альбуміну.

8. Гепатотоксичність викликають циклофосфамід, метотрексат, 6-меркаптопурин. При показниках білірубіну 20-30 мкмоль/л необхідно зменшити дозу препарату на 5 %, при 30-40 мкмоль/л – на 25 %. Одночасно призначають гепатопротектори, полівітаміни.

9. Кардіотоксичність. Адриаміцин при збільшенні загальної дози до 550 мг/м² може спричинити серцеву недостатність. Циклофосфамід може проявити кардіотоксичну дію при використанні великих доз, а також посилює токсичність адриаміцину (доксорубіцину). 5-фторурацил інколи викликає напади стенокардії. До групи ризику входять хворі похилого віку. Призначають ЕКГ, консультацію кардіолога.

10. Геморагічний цистит може розвинути після високих доз циклофосфаміду (більше 500 мг/м²). Профілактичне призна-

чення уросептиків, введення великої кількості рідини (до 2-3 л) зменшують прояви геморагічного циститу.

11. **Нейротоксичність.** Вінкристин має сильну нейротоксичну дію. Максимально допустима доза – 2 мг внутрішньовенно. Настає зниження сухожильних рефлексів, потім – порушення чутливості і рухової функції. Нейросимптоматика триває місяці і нерідко стає хронічною. Категорично забороняють вживання алкоголю і седативних препаратів. При застосуванні фторурацилу інколи спостерігають мозочкові розлади (атаксія, запаморочення). Добова доза не повинна перевищувати 1,5 г.

16. ГОРМОНОТЕРАПІЯ РМЗ

Понад 100 років минуло з того моменту, коли була виконана перша оваріоектомія з приводу РМЗ. У результаті численних наукових досліджень прийшло розуміння щодо молекулярних механізмів, які пояснюють причину успіху цієї операції, а також доцільність застосування інших методів гормонотерапії РМЗ. Гормонотерапія пройшла довгий шлях від паліативного методу при поширеному процесі до ад'ювантної терапії для попередження рецидиву і навіть до можливого методу профілактики РМЗ у жінок з високим ризиком.

Гормональне лікування раку даної локалізації визначається гормонозалежністю молочної залози. Пригнічення або виключення функції ендокринних органів, що стимулюють проліферацію залозистого епітелію молочних залоз, призводить до атрофії структур залози і водночас до регресії раку.

Виключення продукції відповідних гормонів досягають хірургічним, променеви́м або медикаментозним шляхом. З цією метою застосовують хірургічну оваріоектомію, рідше променеву, або призначають чоловічі статеві гормони (андрогени) чи антиестрогени (тамоксифен, тореміфен). Ефект гормонотерапії спостерігають приблизно у третини хворих на рак молочної залози.

Визначити критерії гормонозалежності, а разом з тим і показання до гормонотерапії, нелегко. Це зумовлено складністю гормональної регуляції в організмі взагалі і складним впливом на пухлину зокрема. Гормонозалежність пухлини необхідно розглядати, виходячи з двох принципово важливих аспектів: клональної структури пухлини і її мінливості в стадії прогресії. Пухлина може складатись, наприклад, з двох клітинних клонів – гормонозалежного (95 % основної маси) і гормононезалежного (5 %). У процесі лікування і росту пухлини гинуть гормонозалежні елементи і залишаються гормононезалежні клітини, з яких розвивається гормононезалежна пухлина. Тому одноразове виз-

начення критеріїв гормонозалежності пухлини і її метастатичних вогнищ є недостатнім.

Всі без винятку гормони можуть впливати на пухлинну клітину тільки у тому випадку, коли в її мембрані є рецептори, з якими взаємодіє даний гормон. Естрогенні рецептори, які складаються з двох субодиниць, функціонують за човниковим типом, приймаючи від білкового ліганду естроген. Далі естроген потрапляє в цитоплазму, а рецептори розпадаються на дві частини і можуть повністю або частково повернутись на своє місце. Введений в цитоплазму гормон може бути інактивований ферментами, або за допомогою ядерних рецепторів переходить в ядро, де стимулює ген РНК-полімерази, сприяючи розмноженню клітини. Якщо всі вказані системи функціонують нормально, пухлинна клітина виявляється дійсно гормонозалежною і без естрогену вона не розмножується.

Таким чином, одним із головних субстратів, за допомогою яких гормон діє на клітину, є гормональні рецептори. Тому їх визначення в раковій клітині стало важливим методом визначення чутливості пухлини до гормонотерапії, тобто її гормонозалежності.

Вже перші дослідження показали, що при наявності певної концентрації естрогенних рецепторів (ER) у пухлині на ендокринну терапію відповідають 55-60 % хворих, тоді як при їх відсутності лише 5-10 %.

Іншим типом гормональних рецепторів є прогестеронові (PR). При одночасній присутності в пухлині ER і PR підвищується її чутливість до ендокринної терапії, що служить цінним критерієм при відборі хворих для її проведення. У пухлинах молочної залози також можуть бути рецептори андрогенів, а 50 % пухлин є глюкокортикоїдозалежними. Незважаючи на це, не спостережено повної кореляції між наявністю рецепторів гормонів і відповіддю пухлини на ендокринну терапію. Як відомо, 30-35 % хворих з R⁺-пухлинами не реагують на лікування, тоді як 5-10 % хворих з R⁻-пухлинами проявляють чутливість до гормонотерапії. Більшість дослідників пов'язує це з гетерогенністю пухлини, тобто існуванням в пухлині двох різних клітинних популяцій: чут-

ливої і стійкої до дії гормонів. Численні клінічні спостереження показали, що рецепторний статус пухлини не постійний і змінюється як при відсутності лікування, так і під впливом променевої, хіміо- і гормонотерапії.

Чутливість пухлини до гормонотерапії залежить також від співвідношення ER і PR.

Виявлено залежність рецепторного статусу пухлини від віку і менструальної функції жінки. Найвищий рівень ER і PR спостерігають у жінок віком понад 60 років, найнижчий – у жінок від 20 до 40 років. Частка ER⁺-пухлин значно вища у хворих, які перебувають в менопаузі, PR⁺ зустрічаються однаково часто у жінок із збереженою менструальною функцією і жінок в менопаузі, проте відзначають тенденцію до підвищення концентрації PR в останній групі жінок. Така різниця рецепторного статусу до деякої міри пояснює, чому пацієнтки в передменопаузі мають гірший прогноз, ніж в менопаузі. Рівень концентрації рецепторів гормонів поступово зменшується із прогресуванням хвороби. Дослідження показали суттєву різницю між концентрацією рецепторів первинної пухлини і її метастазів. Це пояснюється поступовою дедиференціацією пухлини.

Отже, основними критеріями для гормонотерапії є:

- гормоночутливість пухлини, яка оцінюється визначенням рецепторів естрогенів і прогестерону;
- стан гормонального гомеостазу організму за прямими і вторинними ознаками – рівень гормонів у крові і сечі, їх співвідношення, стан репродуктивної функції, вік, наявність менопаузи, дані кольпоцитограми, які є показником гормонального балансу в організмі.

Аблятивна гормонотерапія. Хірургічна кастрація залишається ефективним методом гормонотерапії у жінок передменопаузального періоду. Проте ця операція має ряд протипоказань:

- метастатичне ураження ЦНС;
- масивне метастатичне ураження печінки;
- метастатичний плеврит;
- прогресуюча гіперкальціємія;
- мієлотоксична анемія;

- пізня менопауза (понад 5 років);
- ER-негативний статус.

Загальна ефективність оваріоектомії становить 31 % у жінок без визначення рівня рецепторів гормонів. Середня тривалість ремісії становить 12 місяців, хоча описані випадки, коли ремісія тривала 25 років! Ефективність підвищується до 55 % у жінок з визначеним ER⁺ і до 70 % у жінок з ER⁺ і PR⁺. Проте слід відзначити, що виконання оваріоектомії після мастектомії викликає затримку розвитку метастазів лише у перші 2 роки спостереження. У наступні роки результати лікування цієї групи хворих мало відрізняються від результатів у групі хворих, яким гормонотерапію не проводили.

Поряд з хірургічною кастрацією протягом десятиліть застосовували променеву кастрацію, проте порівняно з хірургічним методом вона має ряд недоліків:

- оваріоектомія дозволяє досягти зниження естрогенної активності в коротші строки, оскільки основним джерелом останньої є тека-тканина і фолікулярні кісти яєчників;
- під час лапаротомії є можливість уточнити поширення процесу;
- залишення яєчників значно знижує терапевтичний ефект наступного застосування андрогенів і кортикостероїдів, а в деяких жінок призводить до підвищення концентрації гонадотропінів під впливом кортикостероїдів;
- застосування кортикостероїдів для пригнічення наднирниковозалозної функції після променевої кастрації є не тільки мало-ефективним, але і небезпечним.

Слід відзначити, що розвиток лапароскопічної техніки витіснив променеву абляцію яєчників і вона застосовується надзвичайно рідко.

Адренал- і гіпофізектомія не мають переваг над іншими методами гормонального лікування, хоча їх роль в ендокринній терапії не можна недооцінювати. Створення вискоелективних препаратів, здатних пригнічувати функцію гіпофіза і надниркових залоз, дозволяє відмовитись від травматичних операцій, які супроводжуються високою післяопераційною летальністю.

Антиестрогени:

Тамоксифен (нольвадекс). На сьогодні тамоксифен став препаратом вибору для лікування метастатичного РМЗ у жінок постменопаузального періоду завдяки високій ефективності і низькій частоті побічних ефектів. Також тамоксифен виправдав себе у лікуванні неметастатичного РМЗ і зараз досліджується в якості хімічного агента для попередження виникнення РМЗ у групі жінок з високим ризиком захворювання. Механізм дії тамоксифену пов'язують із конкуруючим зв'язуванням з цитоплазматичними рецепторами, що призводить до гальмування утворення естроген-рецепторних комплексів в органах-мішенях.

Найефективніше застосування тамоксифену у хворих похилого віку, які перебувають у тривалій менопаузі. Існує також пряма кореляція між концентрацією ER в пухлині і ефективністю дії тамоксифену.

Чутливими до дії тамоксифену виявились метастази в лімфатичні вузли, м'які тканини і кістки. Нечутливими або малочутливими виявились метастази у внутрішні органи. Тривалість ремісії залежить перш за все від тривалості введення препарату і меншою мірою – від дози. Середня доза препарату – 20 мг на добу, тривалість – 5 років.

Заслуговує на увагу поєднане застосування тамоксифену і цитостатиків. Включення тамоксифену до поліхіміотерапії призвело до покращання результатів лікування при локалізації метастазів у м'яких тканинах, кістках, особливо у внутрішніх органах.

Побічні дії тамоксифену:

- диспептичний синдром;
- збільшення маси тіла;
- ознаки іхтіозу;
- депресія, дратівливість;
- гіперкальціємія;
- онкогенна дія (пухлини печінки та ендометрію).

Тореміфен (фарестон) – новий антиестроген. Порівняно з тамоксифеном він має деякі переваги: не посилює біль при метастатичному ураженні кісток, не індукує розвиток раку ендометрія і печінки. Однак внаслідок повного виключення естрогенного

впливу на організм він викликає розвиток остеопорозу та сприяє атеросклеротичному ураженню судин. Тому тореміфен не може призначатись на тривалий час.

Вважають, що тореміфен повинен застосовуватись у хворих на метастатичний рак молочної залози, у яких розвинулась резистентність до тамоксифену. Призначають у вигляді таблеток по 60 мг на добу.

До цієї групи препаратів відноситься також *дролоксифен* (по 20 мг на добу) і *ралоксифен* (по 60 мг на добу). Їх застосовують протягом двох років. Перевагою ралоксифену є те, що він не викликає остеопорозу.

Андрогени були першими лікарськими середниками, які почали застосовувати для лікування РМЗ. Вони проявляють протипухлинну дію за рахунок таких ефектів:

- блокування виділення гіпофізарних гонадотропінів з наступним припиненням секреції яєчниками естрогенів;
- антиестрогенний ефект внаслідок взаємодії з андрогенними, естрогенними і прогестероновими рецепторами.

Побічні ефекти:

- вірилізація;
- затримка рідини в організмі;
- підвищення лібідо.

Застосовують при збереженій менструальній функції або в ранній менопаузі (до 5 років), як правило, після попередньої кастрації. Використовують **омнадрен** і **пролотестон**.

Омнадрен є сумішшю різних ефірів тестостерону, що забезпечує їх добру розчинність в олії, швидкий і тривалий ефект. Його вводять по 1 мл внутрішньом'язово кожні 4 тижні.

Пролотестон застосовують внутрішньом'язово по 0,35-0,7 г кожні два тижні протягом кількох місяців.

Прогестини викликають пригнічення продукції гонадотропінів і мають периферійну антиестрогенну та пряму цитотоксичну дію. Використовують **мегестролу ацетат** (мегейс), **мед-роксипрогестерон** (провера, депо-провера), які є досить ефективними при лікуванні PR(+) метастатичного РМЗ у жінок в постменопаузальному періоді.

Мегестролу ацетат, завдяки зручності у застосуванні, безпечності та ефективності, на сьогодні є препаратом вибору. Загальна ефективність препарату коливається у межах від 25 до 45 %. Вона залежить також від локалізації метастазів: метастази в м'якій тканині чутливіші, ніж кісткові чи вісцеральні. Тривалість ремісії коливається у межах від 5 до 22 місяців.

Препарати цієї групи призначають великими дозами до тих пір, поки спостерігається ефект від лікування. Добова доза мегестролу ацетату становить 160 мг, перевіри – 400-800 мг, депо-перевіри – 500 мг.

Побічні ефекти:

- серцева недостатність;
- припливи;
- нудота, блювання;
- пітливість;
- порушення сну, нервозність, втомлюваність;
- збільшення маси тіла, набряки;
- тромбемболічні ускладнення;
- маткові кровотечі;
- кропивниця.

Естрогени пригнічують (за принципом зворотного зв'язку) синтез фолітропіну. Застосовують у глибокій менопаузі (звичайно 2 % розчин синестролу).

Інгібітори ароматази. У жінок у передменопаузі яєчники – основне джерело секреції естрогенів. У менопаузі яєчники практично не продукують естрогенів, проте це не стосується секреції андрогенів надниркових залоз. Андрогени, зокрема тестостерон і андростендіол, які продукуються наднирковими залозами, перетворюються в естрогени за рахунок ароматизації в жировій тканині, м'язах, печінці, мозку. Ароматизація здійснюється двома ферментами: ароматазою цитохром Р-450 і НАДФН-редуктазою. Якщо у жінок в пременопаузі частка естрадіолу в пухлинній тканині така ж, як у плазмі крові, то в менопаузі вона вища в 10-20 разів у пухлині. Це, можливо, пов'язано із внутрішньопухлинною ароматизацією. Таким чином, блокування ароматази приводить до зниження концентрації естрогенів як у крові, так і в пухлині.

З цією метою застосовуються дві групи препаратів.

1. Нестероїдні інгібітори ароматази – *аміноглютетимід* (мамоміт), *анастрозол* (арімедекс), *летрозол* (фемара), *фадрозол*, *ворозол*.

Аміноглютетимід був першим препаратом цієї групи. Крім пригнічення процесу перетворення андрогенів в естрогени він гальмує синтез кортикостероїдів в надниркових залозах, а також синтез тироксину. Тому застосування аміноглютетиміду необхідно поєднувати з призначенням кортикостероїдів з метою інгібіції надлишкового викиду АКТГ і попередження ускладнень, зумовлених пригніченням синтезу альдостерону і кортизолу. Стандартна доза аміноглютетиміду – 250 мг на добу.

Побічні ефекти:

- алергічна висипка;
- астенизація;
- сонливість;
- атаксія.

Анастрозол (арімедекс) відноситься до нестероїдних ароматазних інгібіторів III покоління. При застосуванні препарату в дозі 1 мг на добу протягом 1 місяця у хворих на генералізовані форми РМЗ було відзначено, що він пригнічує ароматизацію більш як на 95 %. Показаний при поширених формах раку молочної залози у менопаузальних хворих. Ефективність лікування сягає 40 %.

Летрозол (фемара) – новий нестероїдний високоселективний конкурентний інгібітор ароматази, який за здатністю пригнічувати ароматазу *in vitro* у 150-250 разів активніший за аміноглютетимід, у 19 разів – за анастрозол. В клініці летрозол застосовується як препарат другої лінії у хворих на поширений (метастатичний рак молочної залози та при вичерпаному або ж первинно відсутньому ефекті від дії антиестрогенів. Призначають препарат по 2,5 мг на добу. Лікування продовжують до початку явного прогресування захворювання.

Фадрозол застосовують по 1 мг двічі на день, ворозол – по 2,5 мг на день.

Слід зауважити, що нестероїдні інгібітори ароматази мають загальну властивість зворотного ефекту. Вони неспроможні забезпечити незворотну інактивацію ароматази, оскільки можуть

відщеплюватись від молекули ароматази і заміщуватись андрогенами, що власне і призводить до відновлення синтезу естрогенів.

2. Інша група препаратів – стероїдні інгібітори (а точніше – інактиватори) ароматази, маючи подібну до андрогенів будову вступають у конкурентні відносини з природними андрогенами і блокують перетворення андрогенів в естрогени. До інактиваторів ароматази відносяться *тестолактон*, *форместан* і *екземестан*. Ці препарати незворотно зв'язуються з каталітичним полюсом молекули ароматази, викликаючи повну втрату її функції.

Форместан має більш специфічну антиароматазну активність, ніж аміноглютетимід, не діє на надниркові залози і не вимагає додаткового введення кортикостероїдів. Препарат знижує концентрацію циркулюючого естрадіолу на 60%. Оптимальна доза – 250 мг внутрішньом'язово кожні 2 тижні.

Екземестан (аромазин) відноситься до найактивніших інактиваторів ароматази. Він пригнічує активність ароматази на 98 % і знижує синтез естрогенів на 95 % вже через 7 днів лікування. Його застосовують при лікуванні менопаузальних хворих на РМЗ, у яких розвинулась резистентність до попередньої гормонотерапії антиестрогенами, прогестинами і навіть до терапії нестероїдними інгібіторами ароматази. Приймають препарат по 25 мг щоденно, один раз на добу, бажано після прийому їжі.

Як і при інших видах гормонотерапії, чутливість метастазів до інгібіторів ароматази залежить від їх локалізації. Чутливість в порядку зменшення: метастази в м'які тканини, лімфовузли, кістки, легені, плевру, печінку.

Глюкокортикоїди. У гормонотерапії РМЗ глюкокортикоїди використовуються частіше в поєднанні з іншими видами гормонотерапії. Основним показаннями до їх застосування є метастатичний РМЗ. Вони широко використовуються при метастазах в печінку, легені, особливо при порушенні функції цих органів. Відзначають їх лікувальний ефект також при метастазах в головний або спинний мозок.

Побічні ефекти:

- затримка натрію і води;
- посилення цукрового діабету;

- гіпертензія;
- гіпокаліємія;
- м'язова слабкість;
- пептична виразка шлунка;
- імунодепресія;
- синдром Іценка-Кушинга.

Аналоги лютеїн-рилізінг-гормону (LHRH). Їх застосування слід віднести до важливих досягнень сучасної гормонотерапії РМЗ синтетичних-постійне введення яких у надфізіологічних дозах приводить до розвитку рефрактерності рецепторів гіпофіза на пульсуючу фізіологічну стимуляцію гонадотропінів і, як наслідок, до різкого зменшення концентрації в крові гонадотропіну, естрадіолу, прогестерону, тестостерону, пролактину. Відзначено також пригнічення дії статевих гормонів на органи-мішені. До них належать *гозерелін* (золадекс), *бузерелін* (супрефакт), *лейпролід* (простап). Ця група препаратів переважно застосовується у жінок передменопаузального періоду. Чутливість до них є вищою при ER+-пухлинах. Клінічне застосування одного з таких препаратів – золадексу – справило ефект, еквівалентний оваріоектомії у хворих на поширений РМЗ, завдяки чому досягнуто 35-44 % повних і часткових ремісій, незалежно від віку, морфологічної структури пухлини та її рецепторного статусу. При метастатичних формах РМЗ порівняльний аналіз результатів хірургічної оваріоектомії і застосування золадексу виявив однакові показники безрецидивного і загального виживання хворих. Препарат вводять підшкірно по 3,6 мг кожні 4 тижні або по 10,8 мг кожні 12 тижнів.

Бузерелін теж викликає фармакологічну кастрацію при неперервному застосуванні протягом 14-21 дня. Протягом першого тижня його вводять підшкірно по 0,5 мг тричі на добу з інтервалом 8 год (1,5 мг/добу). На 8-й день переходять на інтраназальне введення, добову дозу – 1,2 мг поділяють на 6 прийомів.

Соматостатини. Соматостатин інгібує виділення гормонів росту, пролактину, інсуліну, глюкагону і пентагастрину, включаючи шлункову секрецію. Соматостатин також інгібує автокринні фактори росту, особливо епідермальний фактор росту. Оскільки

рецептори соматостатину виявлені в ракових клітинах, то можливий прямий інгібуючий ефект цього препарату на ріст клітин. Попередні результати застосування сандостатину є обнадійливими при поширеному РМЗ.

СХЕМИ ГОРМОНОТЕРАПІЇ

Інтегруючим показником, що відображає перевагу того чи іншого гормонального профілю в організмі, а з іншого боку – гормональну чутливість пухлини, є патогенетичний тип раку молочної залози – тиреоїдний (на фоні гіпо-, еу-, чи гіпертиреозу), яєчниковий (свідчить про гіперестрогенізацію і більшу чутливість до гормонотерапії), наднирковозалозні (вимагає нормалізації стероїдогенезу), інволютивний (свідчить про більшу чутливість до променевої та антигормональної терапії).

При **тиреоїдній** формі, перебіг якої супроводжується гіпо- або еутиреозом, призначають препарати тироксину, зокрема тиреоїдин по 0,1-0,2 г 3 рази на добу, преднізолон 20 мг/добу, відвари сечогінних і жовчогінних трав, гепатотропні середники. При гіперфункції щитоподібної залози слід також призначати тиреоїдин, але в менших дозах – 0,05 г/добу, оскільки під час ПХТ і променевої терапії збільшується навантаження на щитоподібну залозу і настає зниження її функції. За показаннями призначають андрогенотерапію (тестенат, пролотестон).

При **наднирковій** формі ПХТ і променеву терапію проводять на фоні приймання преднізолону (15-30 мг/добу) й андрогенів (тестенат, пролотестон) з метою пригнічення функції гіпофіза. Регуляція стероїдогенезу з блокуванням утворення естрогенів здійснюється інгібіторами ароматази (аміноглютетимід, мамоміт, оримітен, фадрозол, анастрозол, екземестан та ін.).

При **яєчниковій** формі акцент роблять на андрогенотерапію, яку проводять навіть після оваріоектомії протягом не менше 6 місяців. Під час ПХТ і променевої терапії додатково призначають преднізолон і тироксин. Препарати групи тамоксифену (фарестон) у пацієток із збереженою репродуктивною функцією не застосовують, оскільки можуть виникнути суттєві порушення в гіпофізарно-оваріальній системі і поглибитись гормональні зміни.

На сучасному етапі овариоектомія через побічні негативні ефекти замінюється фармакологічною кастрацією за допомогою гозереліну (золадекс).

Інволютивна форма із збереженим впливом естрогенів передбачає необхідність приймання тамоксифену або фарестону (тореміфен), які є антиестрогенними препаратами. Андрогени застосовують при збереженій менструальній функції або в перші роки менопаузи. Вони доцільні при метастазах у кістки. Естрогени застосовують у хворих, які перебувають у глибокій менопаузі. Ефект від застосування андрогенів і естрогенів пояснюється пригніченням функції гіпофіза.

Кортикостероїди також пригнічують функцію кори надниркових залоз, таким чином знижуючи секрецію естрогенів. Тому призначення кортикостероїдів особливо показане для хворих, що перебувають у менопаузі.

17. ІМУНОТЕРАПІЯ РМЗ

Виникнення і розвиток злоякісних пухлин тісно пов'язані з імунною системою організму. Про це свідчать факти помітного збільшення частоти захворюваності на рак при уроджених або набутих імунодефіцитах. При первинній недостатності імунної системи ймовірність виникнення пухлини в 100-1000 разів вища, ніж у загальній популяції.

Виходячи з цього, недостатність функції імунної системи є передумовою виникнення злоякісних пухлин, незалежно від їх етіології. У свою чергу, пухлинний ріст супроводжується імуносупресією, яка опосередкована низкою гуморальних факторів, що продукуються злоякісними клітинами, порушенням обміну речовин, гормональним дисбалансом.

Експериментальні та клінічні спостереження показують, що стан системи імунітету у хворих на злоякісну патологію перед початком і після лікування значною мірою визначає подальший перебіг захворювання. Кращий прогноз у більшості хворих корелюється із вищою імунореактивністю організму.

Важливим фактором у розвитку РМЗ, як і інших пухлин, є вихід клітин з-під імунного контролю організму. Причиною цього феномену є:

- імунна подібність пухлинних і нормальних клітин;
- імуносупресивна дія прогресуючої пухлини;
- недостатня кількість пухлиноасоційованих антигенів;
- порушення протипухлинного імунітету організму.

Пухлиноасоційовані антигени. Клітини пухлин молочної залози містять пухлиноасоційовані антигени, які можна ідентифікувати, використовуючи моноклональні антитіла.

Аналіз антигенної будови ракових клітин привів до ідентифікації відповідних мішеней для антитіл і клітин імунної системи організму. Ця обставина з успіхом використовується для діагнос-

тики та лікування раку молочної залози. З такою метою використовують поверхневі антигени c-erb B2 і поліморфно-епітеліальний муцин (ПЕМ). Антитіло, зв'язуючись з антигеном, запускає каскад реакцій на знищення злоякісної клітини або ініціює її апоптоз.

Крім антитіл, антигени можуть бути мішенню для Т-лімфоцитів.

Поява пухлиноасоційованих антигенів пов'язана як з аномальною експресією одних, так і з ампліфікацією інших генів. Вона виникає внаслідок порушення регуляції нормальних біохімічних процесів. Порушення в біохімічній та геномній регуляції призводить до гіперекспресії певних біохімічних речовин, які часто проявляють імуногенні властивості і служать маркерами для діагностики і прогнозу.

Пухлиноасоційовані антигени виявляють в сироватці хворих на РМЗ і в самій пухлині. До найважливіших з них належать:

1. **Раково-ембріональний антиген (РЕА)**. Це один з перших антигенів, який був описаний як асоційований з пухлиною. У випадку РМЗ РЕА корелює з прогресуванням хвороби і збільшенням пухлинної маси. РЕА не є високоспецифічним для РМЗ, оскільки його виявляють при колоректальному раці, пухлинах печінки, запальювальних захворюваннях кишки. Важливою особливістю РЕА є те, що він є мішенню для Т-лімфоцитів.

2. **Поліморфно-епітеліальний муцин (ПЕМ)**. Це речовина, яка продукується злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту, молочної залози, яєчників і легень. За своєю структурою ПЕМ є глікопротеїном.

3. **Ген p53**. Натуральний p53 перериває поділ клітин в результаті блокування переходу фази G₁ у фазу S клітинного циклу. У разі мутації p53 втрачає свої функції і сприяє подальшій генетичній мутації пухлинної клітини. Мutowаний p53 виявляють у більшості пухлин, в тому числі і у 50 % випадків РМЗ.

4. **c-erb B2**. Цей онкоген (також відомий як HER-2) локалізується на довгому плечі 17-ї хромосоми і відповідає за продукцію рецепторів до факторів росту. У 30 % первинних РМЗ виявляють ампліфікацію або гіперекспресію c-erb B2 клітинами пухлини. Також його виявляють у метастатичних вогнищах і

асоціюють з агресивнішим перебігом пухлини та несприятливим прогнозом.

5. с-трус. Він відповідає за продукцію ядерного білка, необхідного для реплікації ДНК. Ампліфікацію або гіперекспресію виявляють у 25 % РМЗ, особливо коли пухлини характеризуються низькою диференціацією.

ІМУННА ВІДПОВІДЬ НА РМЗ

Клінічні спостереження вказують на захисну роль імунної системи в розвитку і перебігу РМЗ. Імунодепресія, яку спостерігають в похилому віці, а також автоімунні захворювання корелюють зі збільшенням частоти РМЗ та гіршим прогнозом. В імунній відповіді організму беруть участь різні структури.

Антитіла. Низький рівень імуноглобулінів асоціюється з високим ризиком захворювання і гіршим прогнозом РМЗ. Доведено, що рівень імуноглобулінів обернено пропорційний кількості уражених лімфатичних вузлів.

Лімфоцити. РМЗ асоціюється з порушенням клітинного імунітету організму. Існує обернена залежність між кількістю Т-лімфоцитів та ризиком рецидиву захворювання.

НК-клітини. Вони відіграють важливу роль в протипухлинній резистентності, хоча їх роль в захисті проти РМЗ ще повністю не доведена.

Проте часто імунна реакція організму є неповноцінною. В першу чергу це пов'язано із недостатньою антигенністю пухлини.

Імунна недостатність у пацієнтів з РМЗ має дві фази. Перша асоціюється з виникненням самої пухлини і зумовлена порушеннями в організмі. Друга розвивається внаслідок інтоксикації при поширеному раці.

В імунній відповіді організму важливе значення відіграють лімфатичні вузли. Адже відомо, що їх ураження пухлиною різко погіршує прогноз, і навпаки, їх гіперплазія сприяє торпідному перебігу хвороби.

Активна неспецифічна імунотерапія. Вона спрямована на підвищення імунної реактивності за допомогою бактеріальних

вакцин (БЦЖ), полісахаридних препаратів (зимозан, пірогенал, продигіозан), індукторів ендogenousного інтерферонуутворення.

Найбільшого поширення набуло застосування вакцини БЦЖ. У деяких дослідженнях отримано обнадійливі результати. Проте поряд зі сприятливим ефектом, який виражався у подовженні безрецидивного періоду, збільшенні виживання хворих, у деяких пацієнтів спостерігали посилення росту пухлини і більш ранне виникнення метастазів.

Пасивна неспецифічна імунотерапія. Застосування біологічних медіаторів, які продукуються клітинами імунної системи, сприяє пригніченню і мутації пухлинних клітин, стимуляції протипухлинного імунітету, посиленню кілерної активності сенсibiliзованих лімфоцитів, підвищенню фагоцитарної активності макрофагів. До них відносять інтерферон, фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкін-2.

Інтерферон можна застосовувати як місцево, так і системно. Проте як і при внутрішньопухлинному, так і внутрішньовенному введенні інтерферону не спостерігали значного покращання результатів.

Застосування ФНП перебуває на стадії вивчення. Перші дослідження дали обнадійливі результати, проте терапія супроводжувалась низкою ускладнень: гарячка, набряк легень (за рахунок збільшення проникності судин), гіпотензія. Виходячи з цього, розробляються модифікації ФНП, які були б прийнятливішими для клінічного застосування.

Інтерлейкін-2 має низьку ефективність при самостійному застосуванні, тому він ширше використовується з методами адаптивної імунотерапії. При його застосуванні частковий ефект спостерігають тільки у 20 % хворих.

Активна специфічна імунотерапія. Вона спрямована на стимуляцію імунної системи вакцинами, які готують з аутологічної або алогенної пухлини для індукування специфічного імунітету проти пухлиноасоційованих антигенів.

Слід відзначити, що активна імунотерапія може бути ефективною лише тоді, коли більша частина пухлини видалена й іму-

нокомпетентність організму підвищилась. Імунна система організму пригнічується протипухлинною хіміотерапією, променевою і в ряді випадків – гормонотерапією.

Цей метод лікування також ще до кінця не розроблений, хоча попередні результати обнадійливі.

Пасивна специфічна імунотерапія злоякісних пухлин базується на введенні алогенних лімфоцитів, сенсibiliзованих до даного гістологічного типу пухлин, або реінфузії хворому аутологічних лімфоцитів, сенсibiliзованих нативними пухлинними клітинами або виділеними антигенами. Аутологічні лімфоцити при цьому можна активізувати *in vitro* неспецифічними мітогенами.

Широко розвивається імунотерапія моноклональними антитілами до с-erb B2, оскільки цей антиген є прямою мішенню ураження пухлин, які асоціюються з несприятливим прогнозом.

Слід підкреслити, що на даний час імунотерапія не має самостійного значення в лікуванні хворих на РМЗ. Доцільним можна вважати застосування імуномодуляторів у різних схемах комбінованого і комплексного лікування. Застосування імунотерапії як додаткового методу відкриває певні перспективи у вдосконаленні комплексного методу, що буде сприяти покращанню віддалених результатів лікування.

18. ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ РМЗ

Сучасний підхід до лікування РМЗ базується на розумному радикалізмі та тенденції знаходити об'єктивні критерії для призначення будь-якого лікувального заходу. Такими критеріями є стадія (TNM) пухлини, форма росту, гістологічна структура, наявність відповідних рецепторів у ракових клітинах, особливості біології пухлини. Враховують також загальний стан хворої, перенесені захворювання, гормональні та імунологічні характеристики і послідовність лікувальних заходів. Все це вміщується в логічний алгоритм, наведений у схемі 1. Особливостями тактики є також застосування детоксикаційних заходів: ентеросорбції, гемосорбції, лімфосорбції, низькоенергетичної лазеротерапії, непрямого електрохімічного окиснення та ультрафіолетового опромінення крові, які позитивно впливають як на загальний стан хворих, так і на переносимість спеціального лікування.

Клінічні ситуації можуть бути дуже різноманітними, що, безумовно, вимагає індивідуалізації у виборі лікування, але основні принципи є загальноновизнаними:

1. При **I стадії** процесу, якщо дозволяють вік і супровідна патологія, основним методом лікування є операція. Ад'ювантно проводять гормонотерапію у випадках ER⁺, і то, як правило, у молодих жінок дітородного віку.

2. При **II стадії** процесу оперативне втручання залишається основним методом лікування, але обов'язково супроводжується іншими методами. Це може бути доопераційна телегамматерапія крупними фракціями, ад'ювантна ПХТ (від 4 до 6 курсів), при ER⁺ – гормонотерапія. Іноді при гістологічно виявлених метастазах у регіонарні лімфовузли проводять післяопераційний курс опромінення дробними дозами основних зон лімфовідтоку. Останнім часом використовують неоад'ювантну ПХТ.

3. **III стадія** процесу передбачає потужне неоад'ювантне лікування, яке може включати доопераційне опромінення як крупними,

так дрібними фракціями за радикальною програмою (молочна залоза + основні зони лімфовідтоку); гормонотерапію і обов'язково 2-4 курси неоад'ювантної ПХТ. Операція і її об'єм визначаються резидуальною пухлиною, супровідною патологією і віком хворої. Часто трапляється, коли РМЗ III стадії ведуть взагалі консервативно, особливо у хворих похилого віку і з вираженою супровідною патологією. У випадках, коли операція проводиться, ад'ювантне лікування фактично продовжує неоад'ювантне і включає ті ж методи: опромінення, гормонотерапію, 4-6 курсів ПХТ.

4. Хворих з **IV стадією** процесу лікування умовно можна поділити на дві групи:

- M_1 (з віддаленими метастазами), коли питання про радикальне лікування не постає взагалі;
- M_0 (місцево поширені форми), коли консервативне лікування – опромінення + ПХТ + гормонотерапія – іноді дозволяє перевести процес в операбельний стан.

Тим не менше, лікування хворих на РМЗ IV стадії в більшості випадків є виключно паліативним: операції виконуються при розпаді пухлини або ерозивній кровотечі, телегамматерапія – до рівня толерантності тканин, ПХТ – якщо ефективна – до досягнення максимально допустимих сумарних доз препаратів.

5. Лікування **дифузних форм РМЗ** в основному консервативне. Спочатку проводять 3-4 цикли ПХТ за схемою АС або FАС. Потім – дистанційну гамма-терапію класичним фракціонуванням дози на молочну залозу, парастермальну, підключичну, аксиллярну і шийно-надключичну ділянки (СВД – 70-80 Гр). При ER⁺ і PR⁺ паралельно проводять гормональну терапію за загальними правилами. Хірургічне лікування носить паліативний характер і може бути застосованим при розпаді пухлини, кровотечі, нагноєнні, а також при наявності залишкової пухлини молочної залози після консервативного лікування.

6. Лікування хворих з **рецидивами і метастазами** РМЗ майже не відрізняється від терапії первинного раку, за винятком деяких особливостей: необхідно враховувати вже проведене лікування – толерантність тканин при опроміненні, сумарні дози хіміопрепаратів і локалізації метастазів. Так при метастазах раку в

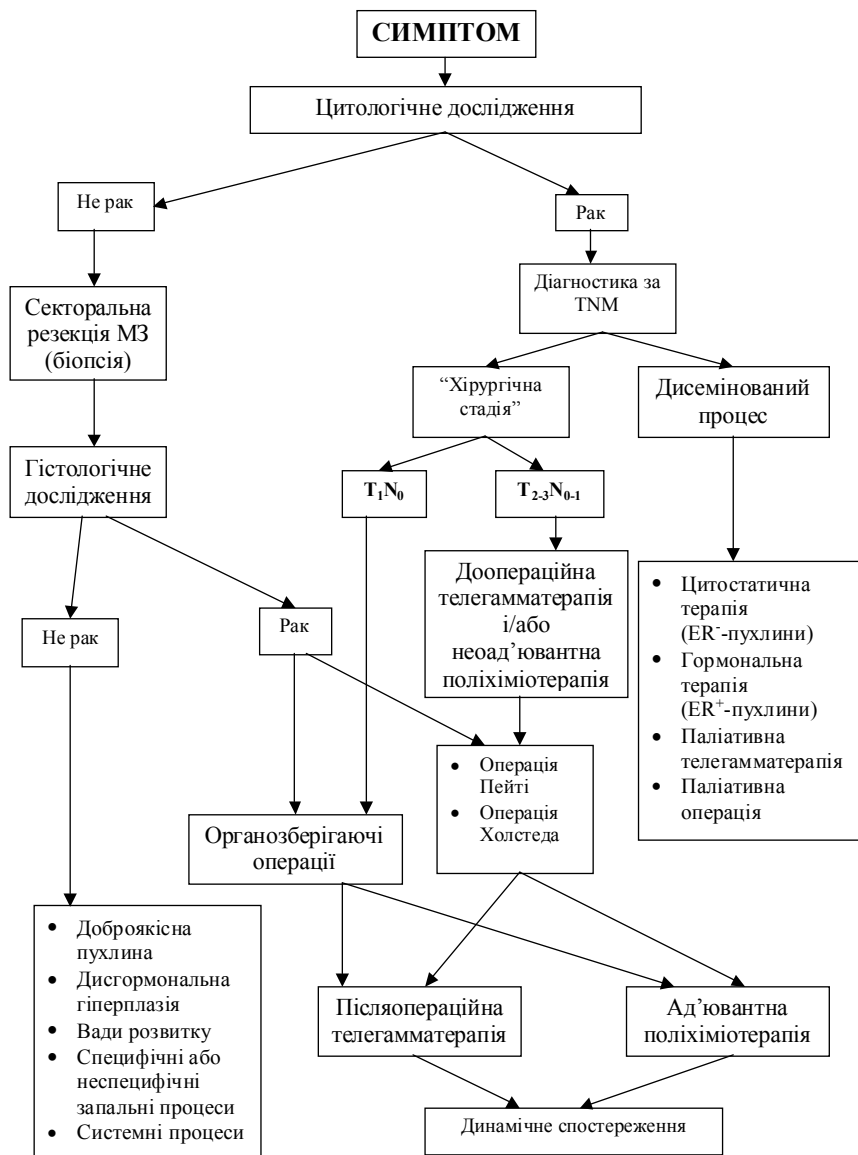


Схема 1. Алгоритм діагностично-лікувальної тактики при РМЗ.

м'які тканини, лімфатичні вузли і внутрішні органи перевагу віддають хірургічному лікуванню (якщо це можливо) і хіміо-гормональній терапії. При кісткових метастазах більш ефективним є застосування променевої терапії і препаратів групи бісфосфонатів. До неї належать *клодронат* (бонефос), *памідронат* (аредіа), *золендронова кислота* (зомета) та інші. Вони ефективно пригнічують активність остеокластів і призупиняють резорбцію кісткової тканини..

7. Особливу групу становлять пацієнтки після радикального лікування РМЗ, в яких виявляють **віраж пухлинних маркерів** у крові. Немає єдиної думки з приводу лікувальної тактики в таких випадках. Безумовно, таку пацієнтку в першу чергу необхідно ретельно обстежити, щоб не пропустити можливі метастази і рецидив. Крім того, рекомендують проведення 2-4 курсів ПХТ, аналогічно до ад'ювантного лікування, з контролем рівня маркерів після кожних 2 курсів ПХТ.

19. РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ

Рак грудної залози у чоловіків зустрічається приблизно в 100 разів рідше, ніж у жінок. Захворюваність складає близько 0,2 випадку на 100 тис. населення. Середній вік хворих становить 55-65 років.

У **патогенезі** раку грудної залози у чоловіків певну роль відіграють спадковість, повторні травми, порушення обміну речовин. Підвищений ризик захворіти мають чоловіки, які тривалий час приймали естрогенні препарати (при аденомі і раці передміхурової залози), а також при хронічних гепатопатіях і порушенні процесів інактивації гормонів, наприклад, при цирозі печінки.

Пухлина може виникнути як у незмінній грудній залозі, так і на фоні гінекомастії.

Гінекомастія – збільшення грудної залози з гіпертрофією залоз і жирової тканини. У період статевого дозрівання нерідко виникає болюче ущільнення, яке потім самостійно регресує. Причиною гінекомастії можуть бути різні ендокринопатії: синдром Клайнфельтера, тестикулярна фемінізація, синдром Райфенштейна, кастрація і гіпотиреоз, пухлини яєчок (з клітин Лейдіга), хоріонкарцинома, пухлини гіпофіза і надниркових залоз. Гінекомастія може бути паранеопластичним синдромом при раці бронха. Вона виникає також при цирозі печінки, дистрофії внаслідок голодування, лепрі. Низка лікарських препаратів при тривалому застосуванні може призвести до гінекомастії: спіронолактон, дигіталіс, альфа-метилдопа, резерпін, мепробомат, фенотіазин, марихуана, гормонотерапія естрогенами, тестостероном або хоріонічним гонадотропіном.

Проявляється гінекомастія неприємним відчуттям важкості і розпирання в грудній залозі. Пальпаторно визначають щільно-еластичний рухомий, неболючий дископодібний утвір з чіткими контурами. Регіонарні лімфовузли не збільшені.

Діагностика базується на даних анамнезу та об'єктивного обстеження. Необхідно виконати пункційну біопсію утвору з

цитологічним дослідженням. Обов'язково слід обстежити яєчка. При необхідності проводять рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, турецького сідла, дослідження гормонального профілю (естрогени, тестостерон, пролактин, гормони надниркових залоз) і функції печінки.

Лікування хірургічним методом – видалення грудної залози (проста мастектомія). Гінекомастія у новонароджених і в період статевого дозрівання хірургічному лікуванню не підлягає.

Рак грудної залози локалізується в навколососкової зоні, порівняно швидко проростає у шкіру, інфільтрує навколишні тканини. Метастазує в лімфатичні вузли частіше, ніж у жінок, тому збільшення й ущільнення пахвових вузлів може бути першою ознакою хвороби. При виразкуванні і великих розмірах пухлини клінічна діагностика не викликає труднощів, але вона є досить складною при невеликих розмірах пухлини на фоні фіброзу. Рентгенологічне дослідження є неефективним через недостатні розміри органа. Слід пам'ятати, що остаточно встановити діагноз можна лише після гістологічного дослідження біоптату.

Незважаючи на близькість грудної залози до шкіри, приблизно у 60 % пацієнтів захворювання діагностують в запущеній стадії. Несвоєчасна діагностика пов'язана не лише з раннім метастазуванням пухлини, але й з недостатньо уважним ставленням до себе хворих і відсутністю необхідної онкологічної настороги у частини лікарів.

Лікування мало відрізняється від лікувальних заходів при РМЗ у жінок. Передопераційну променеви терапію застосовують у всіх пацієнтів. Це пов'язано з частим метастазуванням в пахвові лімфовузли і виразковою формою раку. Стандартною операцією є радикальна мастектомія за Холстедом. Схеми ад'ювантної хіміотерапії повинні включати доксорубіцин. Гормонотерапію антиестрогенами проводять паралельно з поліхіміотерапією. Досить часто застосовують орхіектомію.

Прогноз захворювання у чоловіків гірший, ніж у жінок. Рецидиви і віддалені метастази виникають значно частіше, незважаючи на більший об'єм оперативного втручання.

20. РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РМЗ

У зв'язку з ростом захворюваності на рак молочної залози та покращанням результатів лікування збільшується контингент клінічно здорових жінок. Тому проблема реабілітації стає все актуальнішою. Відновлення функції після лікування, повернення до звичайної праці і сімейного життя, зняття психологічних напруг, викликаних як самою хворобою, так і травматичною операцією, необхідність низки обмежень і дотримання певного режиму протягом кількох років – всі ці питання входять у поняття медичної, психологічної і трудової реабілітації хворих. Дослідження, проведені в різних онкологічних закладах, показують, що близько 2/3 хворих після радикального лікування повертаються до суспільнокорисної праці, виконуючи попередню або полегшену роботу.

Порушення функції верхньої кінцівки після операції як основна причина інвалідизації в першу чергу пов'язане з розвитком раннього або пізнього (понад 6 місяців після мастектомії) набряку, обмеженням рухів у плечовому суглобі, що настає внаслідок недостатньої розробки руки в післяопераційний період або ж внаслідок розвитку артриту і рубцевої контрактури. Статистичні дані засвідчують, що вказані зміни виявляють майже у 80 % оперованих хворих, хоч виражені функціональні порушення і стійкий набряк II-III ступенів трапляються приблизно у 10-15 % хворих, головним чином, після операції Холстеда та масивного опромінення над- і підключичної ділянок. Поява набряку зумовлена втратою еластичності судинної стінки в результаті денервації, травми судинно-нервового пучка під час мастектомії, але більшою мірою є наслідком променевого пошкодження шийного сплетення і внутрішньогрудних симпатичних гангліїв.

Профілактика лімфостазу верхньої кінцівки, контрактур плечового суглоба розпочинається ще під час операції і продовжується в ранній післяопераційний період. Надзвичайно важливими в

цьому плані є технічні прийоми виконання оперативного втручання. Значної уваги слід надавати обережному ставленню до тканин, особливо до шкірно-жирових клаптів, підключичної вени і нервових стовбурів. Операцію завершують встановленням під шкірні клапті вакуумних дренажів.

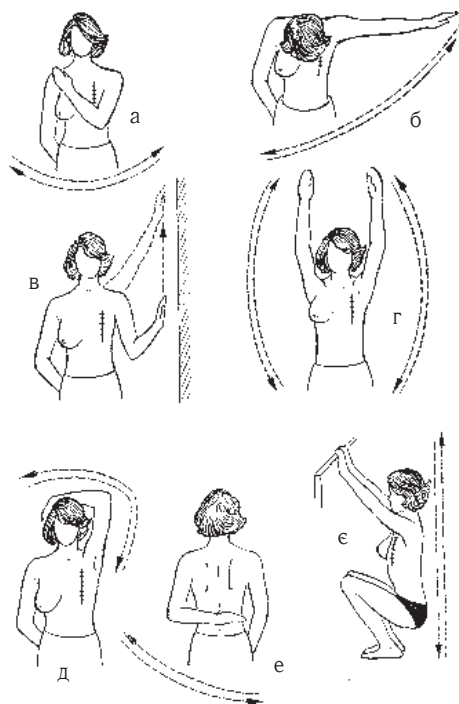


Рис. 56. Комплекс лікувальної гімнастики після мастектомії:

а) ротація і закидання руки за голову і на надпліччя (2-3 доба); б) маятниковоподібні рухи в плечовому суглобі (3-5 доба); в) поступове підтягування кінцівки догори (5-8 доба); г) такі ж рухи спереду догори; д) спроби кінчиками пальців через голову досягти мочки протилежного вуха (після зняття швів); е) такі ж рухи, спроби досягти ліктьовий суглоб протилежної кінцівки; є) присідання з фіксованими на рівні голови або вище руками.

Ретельний догляд за вакуумним дренажем пахвово-підключичної ділянки, регулярна (4-6 разів на добу) евакуація ексудату і підтримання від'ємного тиску в дренажній системі сприяють швидшому приживленню клаптів шкіри до грудної стінки. Дренаж видаляють через 4-5 діб.

За відсутності ускладнень, починаючи з 6-7-ї доби після операції, хворі під контролем лікаря або медичної сестри виконують дозовані активні вправи для плечового і ліктьового суглобів, поступово збільшуючи навантаження (рис. 56).

Через 2 тижні, крім зазначених вправ, розпочинають масаж плечового пояса і власне кінцівки – різні види погладжування та розтирання, пізніше – розминання м'язів у різних напрямках.

Контроль за ефективністю відновного лікування хворих здійснюють шляхом визначення окружності пле-

ча, сили м'язів кисті та передпліччя (динамометрія), амплітуди рухів у плечовому суглобі в динаміці.

У разі розвитку значного набряку верхньої кінцівки внаслідок лімфостазу корисними є накладання цинко-желатинових пов'язок на плече і передпліччя строком на 2 доби, призначення сечогінних середників, підтримання кінцівки у піднятому догори положенні.

Важко переносять хворі розвиток виражених обмінно-ендокринних порушень після оваріоектомії, додаткової гормонотерапії, а також внаслідок неодноразових курсів хіміотерапії в поєднанні з кортикостероїдами. Порушення жирового і білкового обміну при гормонотерапії хворих на первинний рак молочної залози спонукають до застосування ретельно розробленої дієти, гімнастики, різних форм гормональної і медикаментозної корекції. Наведені вище побічні ефекти лікування, а також порушення функції печінки, стійка лейкопенія, алергічні стани, пов'язані з дією хіміотерапевтичних препаратів, складають новий розділ реабілітаційних заходів у хворих, які проліковані з приводу раку молочної залози. Це вимагає не тільки чітко розроблених лікувальних методик, але і створення спеціальних відділень реабілітації, здійснення санаторно-курортного лікування, продовження реабілітаційних заходів (лікувальна фізкультура, масаж) в амбулаторних умовах, на базі поліклінік загальної мережі.

Важливе значення має психотерапія і навіть медикаментозне лікування з метою подолання стресових і депресивних ситуацій, пов'язаних з подвійною психічною травмою – виявленням злоякісної пухлини та перенесеною мастектомією.

Реконструкція молочної залози. Для частини жінок психологічна травма, пов'язана із втратою молочної залози, переважає навіть страх смерті.

За останні десятиріччя реконструкція молочної залози стала окремим напрямком в лікуванні РМЗ. Хворі, як правило, очікують від лікування збереження молочної залози або її реконструкції. Останні досягнення в розробці шкірних еспандерів, матеріалів для реконструкції, джерел аутологічних тканин разом із досягненнями мікрохірургії покращили естетичні та функціональні наслідки реконструкції МЗ.

Залежно від бажання пацієнок і клінічного статусу реконструкція поділяється на безпосередню та відстрочену. Безпосередню реконструкцію виконують як етап операції одразу після мастектомії, тоді як відстрочену – після закінчення комплексного лікування РМЗ. На сьогодні існує кілька методик реконструкції молочної залози. Кожна з них застосовується для певної групи пацієнок, має свої переваги і недоліки.

Імплантаційний метод. Найпростіша методика реконструкції молочної залози базується на використанні відповідних матеріалів, які імплантуються на місце видаленої молочної залози, формуючи її контури і об'єм. Її найкраще застосовувати тоді, коли протилежна залоза має невеликі розміри і не має птозу. Імплантат поміщають під м'язово-фасціальний шар грудної стінки (рис. 57). Під грудним м'язом формують кишеньку, в яку вставляють імплантат.

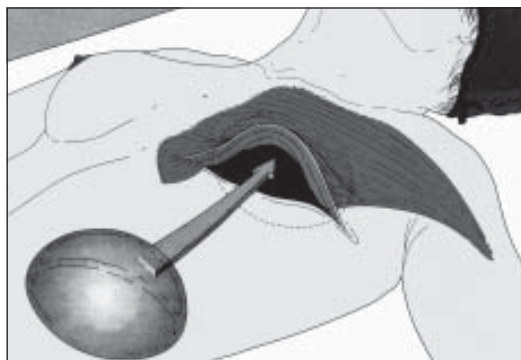


Рис. 57. Встановлення імплантанта під великий грудний м'яз.

Ця методика може застосовуватись безпосередньо або через деякий час після мастектомії. Косметичних результатів досягають через кілька місяців після імплантації. Найбільшою проблемою імплантаційної реконструкції є розвиток капсульної контрактури, яка призводить до утворення щільної сферичної форми. Встановлення імплантату під великий грудний м'яз зменшує вірогідність розвитку контрактури порівняно з його підшкірною локалізацією. Імплантати, які заповнені сольовими розчинами або створені з тканин, переносяться краще, ніж силіконові, хоч і вони мають певні недоліки: відчуття рідини, велика податливість, відчуття складок при пальпації, видимі на око коливання молочної залози.

Останнім часом в Україні добре зарекомендували себе гідрофільні поліакриламідні біогелі ПААГ "Інтерфал". Вони, на відміну

від силіконових імплантатів, не фрагментуються і застосовуються без плівкового ізоляційного матеріалу. Ендопротезування здійснюється шляхом ін'єкцій необхідної кількості гелю в одну або кілька точок в ділянці відновлюваної залози. Біогель ПААГ "Інтерфал" не розсмоктується, постійно присутній у місці введення, обростаючи ніжноволонкнистою, добре васкуляризованою сполучною тканиною.

Експансивний метод. Формування молочної залози за допомогою імплантату (об'ємом понад 250 см³) часто призводить до ускладнень з боку сусідніх тканин, перемішень імплантату і вираженої капсульної контрактури. Застосовуючи методику розтягнення тканин, можна сформувати молочну залозу більших розмірів з відповідним до протилежної ступенем птозу. Методика полягає в поступовому розтягненні тканин грудної стінки і формуванням випинання відповідного об'єму за допомогою еспандера. Еспандер складається із зовнішньої силіконової оболонки, з'єднаної з кате-

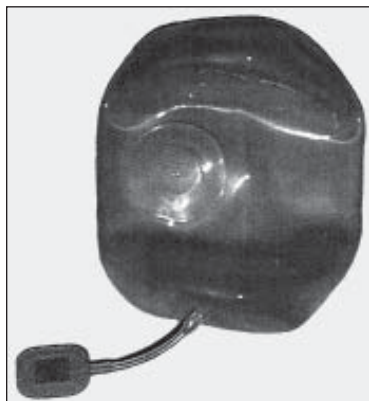


Рис. 58. Силіконовий еспандер.

тером, через який вводять сольовий розчин (рис. 58). Еспандер, як правило, встановлюють під великим грудним м'язом безпосередньо під час мастектомії. Після загоєння рани його протягом 6-8 тижнів поступово заповнюють сольовим розчином, доки об'єм еспандера не зрівняється з об'ємом здорової молочної залози. Заповнений еспандер носять протягом кількох місяців до повної адаптації навколишніх тканин.

Під час повторної операції еспандер виймають і на його місце встановлюють симетричний за розмірами і формою до протилежної залози імплантат. Існують постійні еспандери, при використанні яких відпадає потреба в повторній операції. Вони мають два резервуари: один — для сольового розчину, інший — для гелю. Після досягнення необхідної форми та розмірів катетер видаляють і еспандер носять постійно.

Пластика шкірно-жировими клаптями. Складність відновлення об'єму і форми молочної залози пояснюється непростю вихідною ситуацією. В ділянці запланованої реконструкції, як правило, є дефіцит шкіри, м'яких тканин, часто виникають порушення трофіки внаслідок променевої терапії. У зв'язку з цим перед хірургами виникає ряд завдань:

1. Відновлення дефіциту шкіри.

2. Забезпечення надійного покриття імплантату м'язовою або підшкірно-жировою тканинами.

3. Відновлення симетрії грудей.

4. Створення сосково-ареолярного комплексу.

Усунення дефіциту м'яких тканин на передній грудній стінці досягають за допомогою різних шкірно-жирових клаптів.

Пластика широким м'язом спини.

Велике поширення в пластичній хірургії молочної залози має використання широкого м'яза спини (рис. 59).

Вибір техніки реконструктивної операції залежить як від типу попередньої мастектомії, так і від стану донорської ділянки. Розмір клаптя залежить від величини дефекту передньої грудної стінки. Його форма може бути у вигляді тенісної ракетки або еліпса. Найбільш доцільним є використання клаптів із шкірним острівцем. Розташування шкірного острівця залежить від напрямку після-

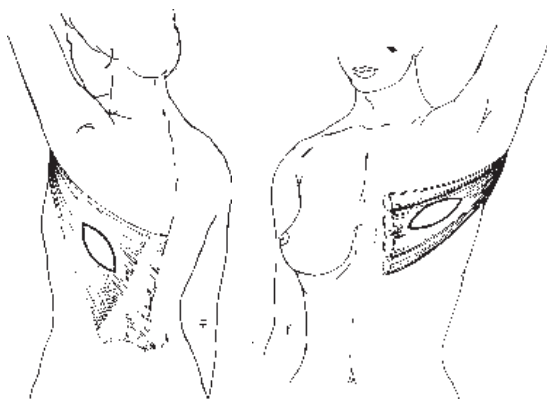


Рис. 59. Схема пластики молочної залози широким м'язом спини.

операційного рубця на передній грудній стінці: якщо рубець розташований вертикально, то шкірний острівець формується горизонтально і навпаки. Ця залежність обумовлена дугою повороту клаптя на передню грудну стінку (приблизно 120°). Після висічення рубця, мобілізують широкий м'яз спини з шкірним острів-

цем і через підшкірний тунель переміщують його на передню грудну стінку. Клапоть розміщують над ендопротезом. Верхній край клаптя фіксують до ключичної частини великого грудного м'яза. Нижню частину клаптя фіксують в позиції субмамарної складки. Шкірний острівець зшивають з краями дефекту в ділянці висіченого післяопераційного рубця.

Пластика клаптем широкого м'яза спини є однією з найбільш прийнятних, оскільки частота некрозу клаптя не перевищує 1 %, а часткового некрозу – 5 %. Залишається невирішеною проблема капсульної контрактури ендопротеза, частота якої сягає 20-50 %.

Пластика клаптем прямого м'яза живота.

Суть методики полягає в тому, що форма молочної залози відновлюється за рахунок переміщення масивного овального шкірно-м'язового клаптя на передню грудну стінку з основою в одному з прямих м'язів живота (рис. 60). Недоліком цієї методики є утворення в 2-5 % грижі передньої черевної стінки.

Реконструкція соска й ареоли.

Відновлення сосково-ареолярного комплексу після радикальної мастектомії є завершальною стадією операції. Завдання реконструкції – відновити симетрію, розмір, колір і форму сосково-ареолярного комплексу. Запропоновано низку операцій для імітації соска. Основними вважають такі методи:

- деепітелізація кружка шкіри з наступним ультрафіолетовим опроміненням для його пігментації. Розміщення і розміри соска залежать від відповідних параметрів контралатерального сосково-ареолярного комплексу;
- більшого поширення набули методики реконструкції сосково-ареолярного комплексу, які дозволяють досягнути натурального зовнішнього вигляду органа. Для реконструкції використовують збережений

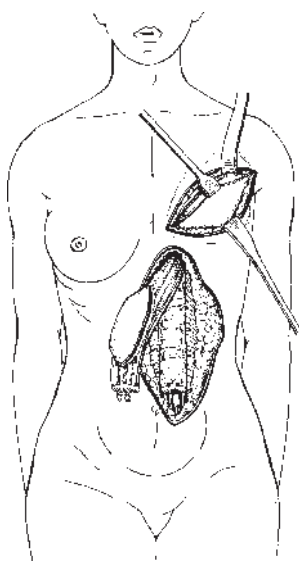


Рис. 60. Схема пластики молочної залози прямим м'язом живота.

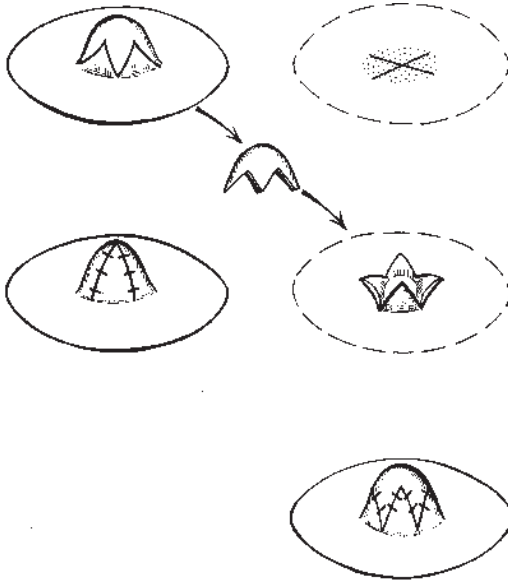


Рис. 61. Взяття і пересадка трансплантанта із соска здорової молочної залози за Kesselring.

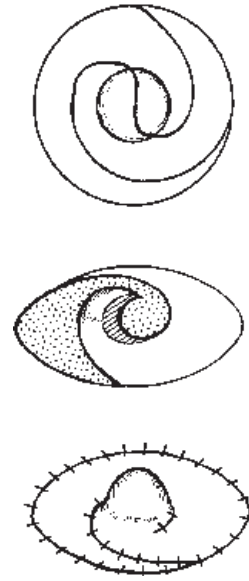


Рис. 62. Метод реконструкції соска і ареоли шляхом використання половини соска і ареоли здорової молочної залози (Laigo, 1982).

під час мастектомії і трансплантований на іншу ділянку тіла сосково-ареолярний комплекс. Кращі результати дає поділ протилежного сосково-ареолярного комплексу (рис. 61, 62).

**КОНТРОЛЮЮЧА ПРОГРАМА:
ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ**

(з п'яти запропонованих відповідей виберіть одну правильну)

1. Із скількох часточок складається молочна залоза?
 - A. 5-10
 - B. 15-20
 - C. 20-30
 - D. 30-40
 - E. 40-50

2. Як розміщуються часточки в молочній залозі?
 - A. Концентрично
 - B. Горизонтально
 - C. Паралельно
 - D. Радіально
 - E. Спіралеподібно

3. Яка з перелічених артерій не бере участі в кровопостачанні молочної залози?
 - A. III-V міжреберні артерії
 - B. A. thoracica interna
 - C. A. thoracica externa
 - D. A. axillaris
 - E. A. epigastrica superior

4. Який основний колектор лімфовідтоку із зовнішніх квадрантів молочної залози?
 - A. Парастернальні лімфатичні вузли
 - B. Аксилярні лімфатичні вузли
 - C. Інтерпекторальні лімфатичні вузли
 - D. Підключичні лімфатичні вузли
 - E. Підлопаткові лімфатичні вузли

5. Який основний колектор лімфовідтоку із медіальних квадрантів молочної залози?
 - A. Парастернальні лімфатичні вузли
 - B. Аксилярні лімфатичні вузли
 - C. Інтерпекторальні лімфатичні вузли
 - D. Підключичні лімфатичні вузли
 - E. Підлопаткові лімфатичні вузли

6. До якої групи лімфатичних вузлів відносять вузол Зоргіуса?
- А. Парастернальних лімфовузлів
 - В. Аксилярних лімфатичних вузлів
 - С. Підключичних лімфатичних вузлів
 - Д. Передньогрудних лімфатичних вузлів
 - Е. Міжгрудних лімфатичних вузлів
7. До якої групи лімфатичних вузлів відносять вузли Роттера?
- А. Парастернальних лімфовузлів
 - В. Аксилярних лімфатичних вузлів
 - С. Підключичних лімфатичних вузлів
 - Д. Передньогрудних лімфатичних вузлів
 - Е. Міжгрудних лімфатичних вузлів
8. Які з перелічених гормонів викликають проліферацію молочних ходів?
- А. Естрогени
 - В. Прогестини
 - С. Пролактин
 - Д. Соматотропін
 - Е. Андрогени
9. Які з перелічених гормонів викликають проліферацію молочних ацинусів?
- А. Естрогени
 - В. Прогестини
 - С. Пролактин
 - Д. Соматотропін
 - Е. Андрогени
10. Який з перелічених гормонів є лактогенним?
- А. Естроген
 - В. Прогестерон
 - С. Лютеотропін
 - Д. Соматотропін
 - Е. Фолікулотропін
11. Якої патогенетичної форми раку молочної залози не існує?
- А. Маститоподібна
 - В. Гіпотиреоїдна
 - С. Яєчникова
 - Д. Наднирковозалозна
 - Е. Інволютивна

12. Яка захворюваність на рак молочної залози в Україні?
А. 11,8 випадку на 100 тис. жін. населення за 1 рік
В. 24 випадки на 100 тис. жін. населення за 1 рік
С. 34 випадки на 100 тис. жін. населення за 1 рік
D. 56,2 випадків на 100 тис. жін. населення за 1 рік
E. 79 випадків на 100 тис. жін. населення за 1 рік
13. Яку теорію виникнення раку підтверджує виявлення “фактора молока” Бітнера?
А. Канцерогенну
В. Протоонкогенну
С. Вірусну
D. Генетичну
E. Дисгормональну
14. Який з перелічених факторів безпосередньо не сприяє виникненню раку молочної залози?
А. Штучне переривання вагітності
В. Відсутність статевого життя і вагітностей
С. Спадковість
D. Гіпокінезія
E. Раннє настання менструацій
15. Починаючи з якої концентрації естрогенних рецепторів у тканині пухлину вважають рецепторопозитивною (ER⁺)?
А. 1,8 фетмоль на 1 мг білка
В. 18 фетмоль на 1 мг білка
С. 10 фетмоль на 1 мг білка
D. 18 ммоль на 1 мг білка
E. 25 фетмоль на 1 мг білка
16. До якої гістологічної групи відносять криброзний рак молочної залози?
А. Внутрішньопротокової неінфільтруючої карциноми
В. Особливого гістологічного варіанта
С. Інвазивної карциноми II ступеня злоякісності
D. Інвазивної карциноми III ступеня злоякісності
E. Cancer in situ
17. До якої гістологічної групи відносять скірозний рак молочної залози?
А. Внутрішньопротокової неінфільтруючої карциноми
В. Особливого гістологічного варіанта
С. Раку Педжета

- D. Інвазивної карциноми
E. Cancer in situ
18. Для морфологічної верифікації діагнозу раку соска і ареоли необхідно провести цитологічне дослідження. Які клітини засвідчать наявність раку?
A. Клітини Березовського – Штернберга
B. Клітини Пирогова – Ланганса
C. Клітини Педжета
D. Клітини Ходжкіна
A. Веретеноподібні клітини
19. Які пухлини молочної залози відносять до критерію T_1 згідно з класифікацією за системою TNM?
A. Пухлину до 1 см у найбільшому вимірі
B. Пухлину до 2 см у найбільшому вимірі
C. Пухлину до 3 см у найбільшому вимірі
D. Пухлину до 4 см у найбільшому вимірі
E. Пухлину до 5 см у найбільшому вимірі
20. Які пухлини молочної залози відносять до критерію T_2 згідно з класифікацією за системою TNM?
A. Пухлину до 3 см у найбільшому вимірі
B. Пухлину до 4 см у найбільшому вимірі
C. Пухлину до 5 см у найбільшому вимірі
D. Пухлину понад 5 см у найбільшому вимірі
E. Пухлину до 10 см у найбільшому вимірі
21. Які пухлини молочної залози відносять до критерію T_3 згідно з класифікацією за системою TNM?
A. Пухлину, яка утворює на шкірі лимонну кірку
B. Пухлину будь-якого розміру з поширенням на грудні м'язи
C. Пухлину до 5 см у найбільшому вимірі
D. Пухлину понад 5 см у найбільшому вимірі
E. Пухлину до 10 см у найбільшому вимірі
22. Яке поширення раку молочної залози позначається символом N_1 ?
A. Метастази в протилежну залозу
B. Ураження надключичних лімфовузлів
C. Метастази у внутрішні лімфовузла
D. Поодинокі метастази в пахвові лімфовузли
E. Конгломерати метастазів у пахвових лімфовузлах

23. Яке поширення раку молочної залози належить до N_2 ?
- A. Метастази в протилежну залозу
 - B. Ураження надключичних лімфовузлів
 - C. Метастази у внутрішні грудні і пахові лімфовузли
 - D. Поодинокі метастази в пахові лімфовузли
 - E. Конгломерати метастазів у пахових лімфовузлах
24. Яке поширення раку молочної залози позначають символом N_3 ?
- A. Метастази в протилежну залозу
 - B. Ураження епігастральних лімфовузлів
 - C. Метастази у внутрішні грудні і підключичні лімфовузли
 - D. Поодинокі метастази в пахові лімфовузли
 - E. Конгломерати метастазів у пахових лімфовузлах
25. Яким символом позначають наявність метастазів у надключичні лімфовузли на боці ураження?
- A. N_1
 - B. N_2
 - C. N_3
 - D. N_{3c}
 - E. M_1
26. До якої стадії відносять пухлину молочної залози діаметром 1 см з одиничним метастазом в підключичний лімфовузол?
- A. I стадії
 - B. IIA стадії
 - C. IIB стадії
 - D. IIIC стадії
 - E. IV стадії
27. Яке з перелічених захворювань молочної залози є облігатним перераком?
- A. Фібroadенома
 - B. Папілома протоки
 - C. Вузлувата мастопатія
 - D. Дифузна мастопатія
 - E. Листоподібна фібroadенома
28. Яка основна ознака хвороби Мінца?
- A. Порушення чутливості у верхній кінцівці
 - B. Симптом “площини”

- C. Втягнення соска
 - D. Кров'яністі виділення із соска
 - E. Виділення із соска зелено-бурого кольору
29. Який клінічний симптом характерний для дифузної мастопатії?
- A. Кров'яністі виділення із соска
 - B. Виділення із соска зеленого кольору
 - C. Асиметрія залоз
 - D. Біль в залозі перед менструацією
 - E. Мікротріщини на ареолі
30. Який основний метод лікування листоподібної фіброаденоми молочної залози?
- A. Гормонотерапія
 - B. Тільки хірургічний
 - C. Променевий
 - D. Комплексний
 - E. Хіміотерапія
31. Який основний метод лікування дифузної мастопатії?
- A. Консервативний
 - B. Променева терапія
 - C. Хірургічний
 - D. Хіміотерапія
 - E. Комбінований (передопераційна променева терапія + операція)
32. Який метод лікування папіломи протоки?
- A. Хірургічний
 - B. Консервативний
 - C. Променевий
 - D. Комбінований (променева терапія + операція)
 - E. Хіміотерапія
33. Якої клінічної форми РМЗ не існує?
- A. Початкової
 - B. Вузлуватої
 - C. Дифузної
 - D. Токсико-анемічної
 - E. Раку Педжета
34. Яка з перелічених клінічних ознак не притаманна раку молочної залози?
- A. Тверда консистенція

- В. Симптом “пуголовка”
 - С. Симптом “площини”
 - Д. Симптом ретракції соска
 - Е. Симптом “лимонної кірки”
35. Яка найчастіша локалізація вузлуватої форми РМЗ?
- А. Верхньо-внутрішній квадрант
 - В. Верхньо-зовнішній квадрант
 - С. Нижньо-внутрішній квадрант
 - Д. Сосок і ареола
 - Е. Перехідна складка
36. До якої з клінічних форм РМЗ відносять панцирний рак?
- А. Початкової
 - В. Вузлуватої
 - С. Дифузної
 - Д. Раку Педжета
 - Е. Атипової
37. Яка з перелічених клінічних форм раку молочної залози не належать до дифузних?
- А. Інфільтративно-набрякова
 - В. Панцирна
 - С. Маститоподібна
 - Д. Бешихоподібна
 - Е. Рак Педжета
38. До якої з клінічних форм РМЗ відносять екземоподібний рак?
- А. Початкової
 - В. Вузлуватої
 - С. Дифузної
 - Д. Раку Педжета
 - Е. Атипової
39. До якої з клінічних форм РМЗ відносять псоріазоподібний рак?
- А. Початкової
 - В. Вузлуватої
 - С. Дифузної
 - Д. Раку Педжета
 - Е. Атипової

40. Чим проявляється рак Педжета?
- A. Двостороннім ураженням залоз
 - B. Швидким прогресуванням
 - C. Підвищенням температури
 - D. Ураженням соска й ареоли
 - E. Масивним гематогенним метастазуванням
41. Як часто слід проводити самообстеження молочних залоз?
- A. Один раз на тиждень
 - B. Один раз на місяць
 - C. Один раз в квартал
 - D. Один раз на рік
 - E. При появі скарг
42. Вкажіть правильну послідовність діагностичних процедур при скринінгу раку молочної залози:
- A. Клінічне обстеження молочних залоз, самообстеження, УЗД, мамографія
 - B. Самообстеження, мамографія, клінічне обстеження
 - C. Мамографія, самообстеження, клінічне обстеження
 - D. Самообстеження, УЗД, мамографія, клінічне обстеження
 - E. Самообстеження, клінічне обстеження, мамографія
43. Яка з перелічених методик діагностики раку молочної залози не є рентгенологічною?
- A. Мамографія
 - B. Сонографія
 - C. Пневмокістографія
 - D. Дуктографія
 - E. Пневмомаммографія
44. Яку рентгенологічну методику застосовують для діагностики хвороби Мінца?
- A. Оглядову мамографію
 - B. Пневмокістографію
 - C. Дуктографію
 - D. Пневмомаммографію
 - E. Електрорентгенографію молочної залози
45. Які дослідження слід застосувати при наявності виділень із соска?
- A. Пальпацію в положенні лежачи + безконтрастну мамографію

- В. Пункційну біопсію + пневмоцистографію
 - С. Цитологічне дослідження виділень + дуктографію
 - Д. Цитологічне дослідження виділень + пневмоцистографію
 - Е. УЗД + мамографію
46. При якому з перелічених захворювань молочної залози застосовують пневмоцистографію?
- А. Фібroadеномі
 - В. Внутрішньопротоковій карциномі
 - С. Фіброзно-кістозній мастопатії
 - Д. Кісті
 - Е. Внутрішньопротоковій папіломі
47. Симптом “пуголка” визначають при:
- А. Доброякісних пухлинах
 - В. Вузлуватих формах раку
 - С. Дифузних формах раку
 - Д. Кісті молочної залози
 - Е. Внутрішньопротоковій папіломі
48. Симптом “латеральної тіні” визначається при:
- А. Доброякісних пухлинах
 - В. Вузлуватих формах раку
 - С. Дифузних формах раку
 - Д. Кісті молочної залози
 - Е. Внутрішньопротоковій папіломі
49. Який градієнт температур між симетричними ділянками характерний для раку молочної залози?
- А. 0,01-0,1 °
 - В. 0,1-1,0 °
 - С. 1,5-2,0 °
 - Д. 2,0-2,5 °
 - Е. 2,0-3,0 °
50. Який вчений вперше чітко сформулював основні засади радикальної мастектомії?
- А. Дж. Педжет
 - В. Урбан
 - С. В.С. Холстед

- D. С.А. Холдін
- E. Пейті

51. У чому полягає концепція Холстеда?
- A. Пухлина метастазує на доклінічній стадії. У подальшому пухлина і її метастази розвиваються за своїми “законами”
 - B. Найактивніше пухлина розвивається в естрогенній фазі яєчникового циклу
 - C. Пухлина тривалий час залишається локалізованою, метастазує пізно
 - D. Пухлина продукує речовини, які гальмують ріст метастазів
 - E. Естрогенопозитивні пухлини метастазують частіше, ніж естрогено-негативні
52. Радикальну резекцію молочної залози виконують:
- A. При дифузних формах РМЗ
 - B. При раці Педжета
 - C. При локалізації пухлини у внутрішніх квадрантах
 - D. При обмежених вузлових формах пухлин ($T_1N_0M_0$)
 - E. При гіпотиреоїдній патогенетичній формі
53. Які анатомічні структури підлягають видаленню при операції Холстеда?
- A. Молочна залоза, великий і малий грудні м’язи, аксиллярні, підключичні, підлопаткові лімфовузли
 - B. Молочна залоза, малий грудний м’яз, аксиллярні, підключичні, підлопаткові лімфовузли
 - C. Квадрант молочної залози, аксиллярні, підключичні, підлопаткові лімфовузли
 - D. Молочна залоза з грудною фасцією і парастернальними лімфовузлами
 - E. Додаткова долька молочної залози й аксиллярні лімфовузли
54. Які анатомічні структури підлягають видаленню при операції Пейті?
- A. Молочна залоза, великий і малий грудні м’язи, аксиллярні, підключичні, підлопаткові лімфовузли
 - B. Молочна залоза, малий грудний м’яз, аксиллярні, підключичні, підлопаткові лімфовузли
 - C. Квадрант молочної залози, аксиллярні, підключичні, підлопаткові лімфовузли
 - D. Молочна залоза з грудною фасцією і парастернальними лімфовузлами
 - E. Додаткова долька молочної залози й аксиллярні лімфовузли

55. У чому полягає принципова відмінність операції Пейті від операції Холстеда?
- A. У видаленні міжпекторальних лімфовузлів
 - B. У збереженні великого грудного м'яза
 - C. У збереженні малого грудного м'яза
 - D. У збереженні парастернальних лімфовузлів
 - E. Виконується лише при обмежених вузлових формах пухлин ($T_{1-2}N_0M_0$)
56. У чому полягає принципова відмінність операції Пейті від ампутації молочної залози з регіонарною лімфаденектомією?
- A. У видаленні міжпекторальних лімфовузлів
 - B. У збереженні великого грудного м'яза
 - C. У збереженні малого грудного м'яза
 - D. У збереженні парастернальних лімфовузлів
 - E. Виконується лише при обмежених вузлових формах пухлин ($T_{1-2}N_0M_0$)
57. Який вид променевої терапії застосовують при РМЗ?
- A. Близькофокусну рентгенотерапію
 - B. Глибоку рентгенотерапію
 - C. Дистанційну гамматерапію
 - D. Контактну променеву терапію
 - E. Внутрішньотканинну гамматерапію
58. Яка основна мета передопераційної променевої терапії?
- A. Знищення мікрометастазів у віддалених органах
 - B. Знищення мікрометастазів у регіонарних лімфовузлах
 - C. Знищення мікрометастазів у лімфовузлах, які не підлягають видаленню
 - D. Знищення первинної пухлини
 - E. Зменшення ступеня злоякісності пухлини, підвищення абластичності операції
59. Які ділянки підлягають опроміненню перед операцією?
- A. Молочна залоза, аксиллярні, парастернальні, підключичні і надключичні лімфовузли
 - B. Зони регіонарного метастазування
 - C. Уражена молочна залоза
 - D. Ділянки, де буде проходити операційне втручання
 - E. Регіонарні лімфовузли, які не видалятимуться під час операції
60. Яке фракціонування дози передопераційного опромінення застосовують при пухлинах I-II стадій?

- A. Класичне фракціонування
 - B. Опромінення середніми фракціями
 - C. Опромінення крупними фракціями
 - D. Фракціонування дози залежить від локалізації пухлини
 - E. Фракціонування дози залежить від ступеня диференціації пухлини
61. Яке основне завдання післяопераційної променевої терапії?
- A. Зменшення частоти гематогенних метастазів у віддаленці органи
 - B. Зменшення частоти метастазів у регіонарні зони
 - C. Профілактика лімфостазу на верхній кінцівці
 - D. Краще загоєння післяопераційної рани
 - E. Профілактика контрактур у плечовому суглобі
62. Яка з перелічених ділянок не підлягає опроміненню після радикальної мастектомії?
- A. Парастернальні лімфовузли
 - B. Шийні лімфовузли
 - C. Ділянка післяопераційного рубця
 - D. Протилежна молочна залоза
 - E. Надключичні лімфовузли
63. Яка ділянка підлягає опроміненню після економної операції?
- A. Аксилярні, підлопаткові і підключичні лімфовузли
 - B. Протилежна залоза
 - C. Парастернальні лімфовузли
 - D. Шийно-надключична ділянка
 - E. Залишена частина молочної залози
64. Яке фракціонування дози застосовують для післяопераційного опромінення?
- A. Класичне фракціонування
 - B. Опромінення середніми фракціями
 - C. Опромінення крупними фракціями
 - D. Фракціонування дози залежить від локалізації пухлини
 - E. Фракціонування дози залежить від ступеня диференціації пухлини
65. Яка мета ад'ювантної хіміотерапії?
- A. Знищення мікрометастазів у віддалені органи
 - B. Зменшення частоти метастазів у регіонарні зони
 - C. Профілактика лімфостазу на верхній кінцівці

- D. Поліпшення абластичності операції
 - E. Зменшення розмірів пухлини
66. До якої групи цитостатиків відносять таксотер?
- A. Антрацикліни
 - B. Алкілувальні
 - C. Таксани
 - D. Антиметаболіти
 - E. Похідні метилгідразину
67. Який з цитостатиків, що застосовують для лікування РМЗ, має найсильнішу нейротоксичну дію?
- A. Доксорубіцин
 - B. Метотрексат
 - C. Циклофосфан
 - D. Вінкрестин
 - E. Таксотер
68. Який з цитостатиків, що застосовують для лікування РМЗ, має найсильнішу кардіотоксичну дію?
- A. Доксорубіцин
 - B. Метотрексат
 - C. Циклофосфан
 - D. Вінкрестин
 - E. Таксотер
69. При застосуванні яких цитостатиків найчастіше розвивається діарея?
- A. Антрациклінів
 - B. Алкілувальних
 - C. Антиметаболітів
 - D. Таксанів
 - E. Похідних платини
70. Який з перелічених станів не є протипоказанням до оваріоектомії при раці молочної залози?
- A. Метастатичне ураження ЦНС
 - B. Масивне метастатичне ураження печінки
 - C. Менопауза більше 1 року
 - D. Дифузна форма раку
 - E. ER-негативний статус

71. Які препарати не застосовують для гормонотерапії раку молочної залози?
- A. Андрогени
 - B. Естрогени
 - C. Прогестини
 - D. Кортикостероїди
 - E. Мінералокортикоїди
72. Який механізм дії тамоксифену?
- A. Пригнічення зв'язування 17-в-естрадіолу з цитоплазматичними рецепторами
 - B. Пригнічення функції яєчників
 - C. Блокування ароматази
 - D. Пригнічення секреції гонадотропіну
 - E. Пригнічення секреції пролактину
73. Якого з перелічених побічних ефектів не викликають прогестагени?
- A. Збільшення маси тіла
 - B. Набряків
 - C. Синдрому Іценка – Кушинга
 - D. Артеріальної гіпертензії
 - E. Підвищення лібідо
74. Який з перелічених препаратів відносять до групи інгібіторів ароматази?
- A. Тамоксифен
 - B. Золадекс
 - C. Форместан
 - D. Онапристон
 - E. Фарестон
75. Який з перелічених ефектів є результатом дії інгібіторів ароматази?
- A. Пригнічення секреції гонадотропіну
 - B. Зменшення концентрації естрогенів у крові і пухлині
 - C. Блокування гормональних рецепторів пухлини
 - D. Пригнічення виділення адренкортикотропного гормону
 - E. Зменшення концентрації пролактину в крові
76. Чому фарестон не може застосовуватись для довготривалої ад'ювантної терапії?
- A. Посилює біль при метастазах в кістки
 - B. Викликає рак ендометрія
 - C. Викликає гіперкальціємію

- D. Індукує розвиток атеросклерозу судин і остеопорозу
E. Викликає прояви іхтіозу
77. Який з перелічених препаратів є аналогом лютеїнізуючого рилізінг-гормону?
A. Тамоксифен
B. Аміноглютетимід
C. Гозерелін
D. Фарестон
E. Сандостатин
78. Якого з перелічених ефектів не мають аналоги лютеїнізуючого рилізінг-гормону?
A. Зменшення секреції гонадотропіну
B. Зменшення секреції пролактину
C. Зменшення концентрації статевих гормонів
D. Блокування гормональних рецепторів пухлини
E. Зменшення маси статевих органів
79. Який з перелічених пухлиноасоційованих антигенів не є маркером РМЗ?
A. Альфа-фетопротеїн
B. Раково-ембріональний антиген
C. Поліморфно-епітеліальний муцин
D. Ген p53
E. HER-2
80. Який з перелічених препаратів не застосовується для активної неспецифічної імунотерапії?
A. Зимозан
B. Продигіозан
C. Лаферон
D. Вакцина БЦЖ
E. Пірогенал
81. Який з перелічених препаратів застосовують для пасивної неспецифічної імунотерапії при РМЗ?
A. Моноклональні антитіла до c-erb B₂
B. Вакцину БЦЖ
C. Продигіозан

- D. Фактор некрозу пухлин
 - E. Зимозан
82. Яка захворюваність на рак грудної залози у чоловіків?
- A. 2-3 випадки на 100 тис. населення за рік
 - B. 2-3 % від всіх злоякісних пухлин у чоловіків
 - C. 0,2 випадку на 100 тис. населення за рік
 - D. 10-12 випадків на 100 тис. чоловічого населення за рік
 - E. 7-8 випадків на 100 тис. населення за рік
83. Який з перелічених факторів не відіграє жодної ролі в патогенезі раку грудної залози у чоловіків?
- A. Спадковість
 - B. Повторні травми
 - C. Порушення обміну речовин
 - D. Забруднення повітря
 - E. Гормональні порушення
84. Назвіть основний метод лікування гінекомастії:
- A. Гормонотерапія
 - B. Хірургічний метод
 - C. Променева терапія
 - D. Системна ензимотерапія
 - E. Фізіотерапія
85. Яку операцію застосовують при раці грудної залози у чоловіків?
- A. Радикальну резекцію грудної залози
 - B. Ампутацію залози з регіонарною лімфаденектомією
 - C. Мастектомію за Пейті
 - D. Мастектомію за Холстедом
 - E. Мастектомію за Урбаном – Холдіним
86. Яке ускладнення найчастіше виникає після імплантаційної реконструкції молочної залози?
- A. Капсульна контрактура
 - B. Розсмоктування імплантату
 - C. Лімфорей
 - D. Відторгнення імплантату
 - E. Нагноєння рани

СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

87. Хвора Л., 27 років, звернулась зі скаргами на біль в лівій молочній залозі, який посилюється перед місячними. Півроку назад перенесла аборт. При пальпації у верхньо-зовнішньому квадранті залози виявлено кілька дископодібних болючих ущільнень без чітких меж з дрібнозернистою поверхнею, рухомих. Регіонарні лімфовузли не збільшені. Який клінічний діагноз?

- A. Рак молочної залози
- B. Вузлувата мастопатія
- C. Дифузна мастопатія
- D. Фіброаденома
- E. Хвороба Мінца

88. Хвора Н., 42 років, скаржиться на виділення свіжої крові із соска молочної залози. Який попередній діагноз?

- A. Фіброзно-кістозна мастопатія
- B. Рак молочної залози
- C. Хвороба Мінца
- D. Гемангіома
- E. Фіброаденома

89. Хвора Т., 22 років, звернулась зі скаргами на наявність пухлин в лівій молочній залозі. При пальпації визначаються дві пухлини розмірами 2x2 см і 1,0x1,2 см, щільно-еластичної консистенції, з гладкою поверхнею, рухомі. Який діагноз?

- A. Вузлувата мастопатія
- B. Рак молочної залози
- C. Кісти молочної залози
- D. Фіброаденоми молочної залози
- E. Хвороба Мінца

90. Хвора С., 54 років, звернулась зі скаргою на наявність пухлини в правій молочній залозі. Після огляду лікаря встановлений діагноз: С-г правої молочної залози ($T_2N_1M_0$). Якій стадії захворювання відповідає таке поширення пухлини?

- A. I стадія
- B. II а стадія
- C. II б стадія

- D. III а стадія
- E. III б стадія

91. Після проведення ад'ювантної поліхіміотерапії з приводу С-г молочної залози у хворої 30 років припинились менструації. Як слід пояснити це явище?

- A. Хімічною оваріоектомією
- B. Розвитком метастазів
- C. Анемією
- D. Інтотоксикацією
- E. Фізіологічним клімаксом

92. Хвора М., 62 років, була прийнята в клініку зі скаргами на збільшення правої молочної залози. При огляді виявлене дифузне ущільнення і збільшення молочної залози, гіперемію шкіри, підвищення місцевої температури тіла. У пахвовій ділянці – щільний лімфатичний вузол. Яка клінічна форма раку молочної залози?

- A. Рак Педжета
- B. Набряково-інфільтративна форма
- C. Бешихоподібний рак
- D. Маститоподібний рак
- E. Панцирний рак

93. У хворої Н., 37 років, діагностовано С-г лівої молочної залози ($T_2N_1M_0$), вузлувату форму. Який оптимальний метод лікування?

- A. Консервативний (променева + хіміотерапія)
- B. Комбінований (променева терапія + радикальна мастектомія)
- C. Тільки хірургічний – радикальна мастектомія
- D. Комплексний (променева терапія + радикальна мастектомія + хіміотерапія)
- E. Хіміотерапія + гормонотерапія

94. У хворої С., 58 років, встановлено діагноз раку правої молочної залози ($T_1N_0M_0$). Яку гормонотерапію слід призначити?

- A. Андрогени
- B. Естрогени
- C. Антиестрогени
- D. Не показана
- E. Прогестини

95. Хвора 46 років, скаржиться на наявність новоутворення в правій молочній залозі. При огляді у верхньо-зовнішньому квадранті правої молочної залози визначається пухлина діаметром до 4,0 см, щільна, горбиста, рухома, без чітких меж, із шкірою не зрощена. Регіонарні лімфовузли не збільшені. Яке додаткове обстеження буде вирішальним для уточнення діагнозу?

- A. Пункційна біопсія
- B. Термографія
- C. Безконтрастна мамографія
- D. Контрастна мамографія
- E. УЗД молочної залози

96. Хвора 39 років, скаржиться на наявність новоутворення в правій молочній залозі, болючого при пальпації, яке виявила 2 роки тому і відзначає його збільшення за останні 2 місяці. При огляді у хворої визначається утвір в правій молочній залозі діаметром до 5 см, м'якої консистенції, дещо болючий при пальпації, з шкірою не зрощений. Регіонарні лімфовузли не збільшені. Який найбільш вірогідний діагноз?

- A. Рак
- B. Фібroadенома
- C. Кіста
- D. Ліпома
- E. Мастопатія

ПРАВИЛЬНІ ВІДПОВІДІ

№ запитання	Відповідь	№ запитання	Відповідь	№ запитання	Відповідь	№ запитання	Відповідь	№ запитання
1	B	21	D	41	B	61	B	81
2	D	22	D	42	E	62	D	82
3	E	23	E	43	B	63	E	83
4	B	24	C	44	C	64	A	84
5	A	25	D	45	C	65	A	85
6	D	26	D	46	D	66	C	86
7	E	27	B	47	A	67	D	87
8	A	28	D	48	D	68	A	88
9	B	29	D	49	C	69	C	89
10	C	30	B	50	C	70	D	90
11	A	31	A	51	C	71	E	91
12	D	32	A	52	D	72	A	92
13	C	33	D	53	A	73	E	93
14	D	34	B	54	B	74	C	94
15	C	35	B	55	B	75	B	95
16	B	36	C	56	C	76	D	96
17	D	37	E	57	C	77	C	
18	C	38	D	58	E	78	D	
19	B	39	D	59	D	79	A	
20	C	40	D	60	C	80	C	

ДОДАТОК

Рекомендації ESMO

(Європейське товариство медичної онкології) щодо діагностики, ад'ювантного лікування і моніторингу хворих на первинний рак молочної залози

Захворюваність.

Загальна захворюваність на рак молочної залози в країнах Європейського Союзу становить 105 випадків, а смертність – 40 випадків на 100 тис. жінок за рік.

Діагностика.

Діагностика базується на клінічному обстеженні, білатеральній мамографії та ультразвуковому обстеженні. Патоморфологічна верифікація діагнозу за допомогою біопсії тонкою голкою або трепаном повинна передувати будь-яким хірургічним процедурам. Остаточний патоморфологічний діагноз необхідно встановлювати згідно з Міжнародною класифікацією за системою TNM і результатом дослідження всіх видалених тканин.

Стадіювання і оцінка ризику.

Базується на визначенні в мікропрепаратах, забарвлених гематоксилін-еозином, ступеня диференціації, гістологічного типу, інвазії судин, дослідженні країв резекції. Обов'язковим є визначення рецепторів естрогену (ER) і прогестерону (PR), краще імуногістохімічним методом. Також є бажаним визначення HER-2-рецепторів.

Рутинне встановлення стадії включає клінічне обстеження, повний аналіз крові (включно з печінковими трансаміназами, лужною фосфатазою і вмістом кальцію), визначення менопаузального статусу.

У пацієнок з високим ризиком (N_1 з ураженням 4-х і більше лімфатичних вузлів, N_2 або пухлини T_4 ; лабораторні чи клінічні показники, які дають підставу підозрювати наявність метастазів) призначають рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини і сканування кісток.

Визначення ймовірності спадкового раку на основі вивчення родинного анамнезу.

Пацієнткам без ураження лімфовузлів рекомендовано проведення ад'ювантного лікування. Навіть при пухлинах менше 1 см можна застосувати ад'ювантну терапію цитостатиками і/або тамоксифеном.

	Розмір пухлини	ER/PR-статус*	Ступінь диференціації	Вік	Примітка
Низький ризик	< 2 см	Позитивний	G ₁	≥ 35 років	Повинні бути наявні всі фактори
Високий ризик	≥ 2 см	Негативний	G ₂₋₃	< 35 років	Можлива наявність лише одного фактора

Примітка. *При застосуванні імуногістохімічного методу ER/PR вважаються позитивними, коли ? 10 % клітин є позитивними. ER⁺- чи PR⁺-пацієнок вважають чутливими до гормонального лікування.

План лікування. Необхідно застосовувати мультидисциплінарний підхід, щоб поєднати місцеве і системне лікування, а також визначити їх послідовність.

Місцева терапія.

Інвазивна карцинома. Взагалі, операбельний рак молочної залози лікують хірургічно, застосовуючи як органозберігаючі операції, так і мастектомію. В обох випадках виконують аксиллярну лімфаденектомію. Протипоказаннями до органозберігаючих операцій є мультицентричні пухлини, розмір пухлини понад 3-4 см, ураження пухлинним процесом країв резекції. Диференційований підхід до лімфаденектомій можливий лише в клініках з документованим досвідом застосування біопсії “сторожового” лімфатичного вузла і повинен бути виваженим. Після органозберігаючої операції обов’язково потрібно застосовувати променеву терапію. Постмастектомічна променева терапія рекомендована пацієнткам з ураженням 4-х і більше лімфовузлів і при пухлинах T₃ з підозрою на їх ураження.

Протокова карцинома in situ. Коли застосовують органозберігаючу операцію, у всіх пацієнок відзначено позитивний ефект від ад’ювантної променевої терапії і тамоксифену. Останній знижує частоту місцевих рецидивів та інвазивного РМЗ.

Первинна системна терапія (ПСТ).

Призначають при неоперабельному, місцевопоширеному РМЗ III Б стадії (T₄N₂₋₃M₁(регіон.)). По можливості її треба доповнювати як операцією, так і променевою терапією з післяопераційним системним лікуванням. ПСТ можна пропонувати для великих операбельних пухлин, щоб дозволити органозберігаючу операцію.

Ад’ювантна системна терапія (АСТ).

Перед вирішенням питання про застосування АСТ необхідно оцінити прогноз захворювання без неї. Для кожної пацієнтки при виборі АСТ необхідно враховувати її потенціальні переваги, можливі побічні ефекти і бажання хворої.

Тамоксифен. Всі пацієнтки з ER⁺- і/або PR⁺-пухлинами повинні отримувати тамоксифен по 20 мг протягом 5 років. Хворим з ER⁻ і PR⁻ тамоксифен не призначають. Ніяких рекомендацій немає стосовно одночасного чи послідовного призначення препарату з ПХТ або променевою терапією.

Оваріоектомія. Абляція яєчникової функції є ефективним ад'ювантним засобом для лікування пацієток в передменопаузі з гормонозалежними пухлинами. Двобічна оваріоектомія або опромінення яєчників веде до необоротної абляції оваріальної функції.

Застосування препаратів-агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону ГРГ (LHRH-агоністи) викликає оборотну супресію яєчникової функції. Їх необхідно приймати не менше двох років.

Хіміотерапія. АХТ повинна застосовуватись в комбінованому режимі. Як при N⁺- так і N⁻- випадках хіміотерапія з антрациклінами має деяку перевагу над внутрішньовенною схемою CMF. Однак дози препаратів не повинні бути нижчими за мінімально допустимі, тому що різко знижується ефективність ХТ. За ефективністю 4 цикли АС прирівнюються до 6 циклів CMF.

Пацієнтки з N₀

Низький ризик (гормонозалежні)	Тамоксифен або нічого
Високий ризик (гормонозалежні): • передменопауза; • післяменопауза	Хіміотерапія + оваріоектомія + тамоксифен або хіміотерапія + тамоксифен Тамоксифен або хіміотерапія + тамоксифен
Високий ризик (гормонезалежні): • передменопауза; • післяменопауза	Хіміотерапія Хіміотерапія

Пацієнтки з N⁺

Гормонозалежні: • передменопауза; • післяменопауза	Хіміотерапія + тамоксифен ± оваріоектомія хіміотерапія + тамоксифен або Тамоксифен
Гормонезалежні: • передменопауза; • післяменопауза	Хіміотерапія Хіміотерапія

Моніторинг:

- збір анамнезу, вивчення скарг і об'єктивний огляд кожні 3-6 місяців протягом перших трьох років, кожні 6-12 місяців в наступні 2 роки, далі – щорічно;
- мамографія прооперованої (у разі органозберігаючої операції) і проти-лежної молочної залози кожні 1-2 роки;
- при відсутності симптоматики, за наявності несприятливих прогностич-них факторів, доцільне проведення загального і біохімічного аналізів крові, рентгенографії органів грудної клітки, ультразвукового досліджен-ня печінки, радіонуклідного дослідження кісток, КТ грудної клітки і че-ревної порожнини, а також визначення пухлинних маркерів, у тому числі СА 15-3 і РЕА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас онкологических операций / Под ред. Б.Е.Петерсона, В.И.Чисова, А.И.Пачеса – М.: Медицина, 1987. – 536 с.
2. Билынский Б.Т. Рак молочной железы как общемедицинская проблема // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 111-117.
3. Бондарь Г.В., Седаков И.Е. Внедрение нового метода катетеризации внутренней грудной артерии в комплексном лечении больных раком молочной железы // Матеріали науково-практичної конференції онкологів України “Роль і місце облонкодиспансерів в організації онкологічної допомоги населенню України”. – Полтава. – 1994. – С. 58-60.
4. Вишневский А.А., Кузин М.И., Оленин В.П. Пластическая хирургия молочной железы. – М.: Медицина, 1987. – 224 с.
5. Герасименко В.Н., Летягин В.П., Иванов В.М. и др. Роль пластических реконструктивных операций в восстановительном лечении женщин после мастэктомии по поводу рака молочной железы // Вопр. онкологии. – 1983. - №10. – С. 12-15.
6. Дегрелль И. Атлас заболеваний молочной железы. – Будапешт: Издательство академии наук Венгрии, 1977. – 174 с.
7. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. – М.: Медицина, 1980. – 200 с.
8. Довідник онколога. Випуск третій. Упорядник – Я.В. Шпарик. – Львів: “Галицька видавнича спілка”, 2002. – 136 с.
9. Дрижак В.І. Гормони і рак молочної залози. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 172 с.
10. Золтан Я. Реконструкция женской молочной железы. – Будапешт: Издательство академии наук Венгрии, 1989. – 238 с.
11. Зотов А.С., Белик Е.О., Чешук В.Е. Мастопатии и рак молочной железы: Краткое руководство. – Киев, 2002. – 93 с.
12. Мельник А.Н. Цитоморфологическая диагностика опухолей. – К.: Здоров'я, 1983. – 240 с.

13. Огнерубов Н.А., Летягин В.П. Рак молочной железы: неоадьювантная химиолучевая терапия. – Воронеж: ИНФА, 1996. – 110 с.
14. Путырский Л.А. Рак молочной железы: Учебн. пособие. – Минск.: Выш. шк., 1998. – 95 с.
15. Рак в Україні, 1998-2000: Бюлетень Національного канцер-реєстру України / за ред. С.О. Шалімова. – Київ, 2001. – 117 с.
16. Реабилитация онкологических больных / В.Н.Герасименко, Ю.В.Артюшенко, А.Т.Амирасланов и др.; Под ред. В.Н.Герасименко. – М.: Медицина, 1988, 272 с.
17. Седаков И.Е., Помазан В.О. Возможности послеоперационной регионарной химиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы // Медицина сегодня. – 2001. – № 18 (98). – С. 27.
18. Семиглазов В.Ф., Винин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. – Санкт-Петербург: “Гиппократ”, 1992. – 240 с.
19. Семиглазов В.Ф. Адьювантная терапия рака молочной железы // Вопр. онкол. – 2000. – № 1. – С. 18-27.
20. Тарутінов В.І., Досенко І.В., Шпильова С.І. Принципи формування індивідуальних планів етапного лікування хворих на рак молочної залози з урахуванням основних патогенетичних форм захворювання // Method. рек. – Київ, 1999. – 24 с.
21. Тарутінов В.І., Скляр С.Ю., Букавін О.С., Крохмальова Л.П. Діагностика та лікування раку молочної залози // Method. рек. – Київ, 1993. – 15 с.
22. Тарутінов В.І., Югрінов О.Г., Скляр С.Ю., Тильний В.В. Неоад'ювантна селективна внутрішньо-артеріальна хіміотерапія при лікуванні хворих з місцево-поширеним раком молочної залози // Онкологія. – 2002. – Т. 3, № 2-3. – С. 186-190.
23. Трапезников Н.Н., Летягин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочной железы. – М.: Медицина, 1989. – 176 с.
24. Шпарик Я.В., Білінський Б.Т. Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози. – Львів, 1997. – 64 с.
25. Цитостатическая терапия злокачественных образований / Под ред. Г.И.Соляник, Г.И. Кулик, В.Ф.Чехуна – Киев, 2000. – 293 с.

26. Breast Cancer Management. Application of Evidence to Patient Care / Edited by J-M. Nabholz, K. Tonkin, M.A. Aapro, A.U. Buzdar. – Martin Dunitz Ltd, UK, 2001. – 569 p.
27. Goss P. Antiaromatase agents in the treatment and prevention of breast cancer // Cancer Control. – 2002. – Vol. 9. – № 2. – P. 2-8.
28. Neoadjuvant intra-arterial Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer: A Prospective Randomized Study / Takatsuka Y., Yajoi E., Kobayashi T., Aikawa T., Kotsuma Y. // Japanese Journal of Clinical Oncology, 1994. – 24 (1). – P. 20-25.
29. Siegerist H.E. History of Medicine. – N.Y., 1951, v.1. – P.205-305.
30. Thomas D. Gant, Luis O. Vasconez. Postmastectomy reconstruction. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. – 280 p.

Зміст

Передмова	3
1. АНАТОМІЯ І ФІЗІОЛОГІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ	4
2. ПАТАНАТОМІЯ ДИСПЛАЗІЙ І ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ...	12
3. ДОБРОЯКІСНІ ДИСГОРМОНАЛЬНІ ДИСПЛАЗІЇ	25
4. ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ І КІСТИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ	30
5. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РМЗ	32
6. ЕТІОЛОГІЯ РМЗ	34
7. МЕХАНІЗМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ	40
8. ШЛЯХИ МЕТАСТАЗУВАННЯ РМЗ	43
9. КЛАСИФІКАЦІЯ РМЗ ЗА СИСТЕМОЮ TNM	45
10. КЛІНІКА РМЗ	50
11. ДІАГНОСТИКА РМЗ. МЕТОДИ СКРИНІНГУ	54
12. ЛІКУВАННЯ РМЗ	68
13. ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ РМЗ	72
14. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ РМЗ	75
15. ХІМІОТЕРАПІЯ РМЗ	84
16. ГОРМОНОТЕРАПІЯ РМЗ	93
17. ІМУНОТЕРАПІЯ РМЗ	105
18. ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ РМЗ	110
19. РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ	114
20. РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РМЗ	116
Контролююча програма	124
Правильні відповіді	143
Додаток	144
Література	148

Навчальний посібник

Дрижак Володимир Іванович
Домбрович Мирослав Іванович

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Редактор *Лілія Гайда*
Технічний редактор *Демчишин Світлана*
Оформлення обкладинки *Павло Кушик*
Комп'ютерна верстка *Галина Жмурко*

Підписано до друку 18.05.2005. Формат 60х84/16.
Папір офсетний №1. Гарнітура Antiqua.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 8,84. Обл. вид. арк. 7,39.
Наклад 1000. Зам. № 168.

Оригінал-макет підготовлений у відділі комп'ютерної верстки
видавництва “Укрмедкнига” Тернопільського державного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.
Надруковано в друкарні видавництва “Укрмедкнига”. Тернопільського
державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 348 від 02.03.2001 р.