

51. Vainionpaa L. K., Rattya R., Knip M. Valproate induced hyperandrogenism during pubertat maturation in girls with epilepsy // *Neurology*. — 1999. — Vol. 45 (Suppl. 4). — P. 444-450.

52. Perucca E. A. Anticonvulsant drugs // *Side effects of drug annual*. — Amsterdam, 1997. — P. 58-75.

53. Richard E. Drug treatment of pediatric epilepsy // *Lecture notes: International League Against Epilepsy*. — Oxford, 1995. — P. 134-142.

54. Воронина Т. А. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. — СПб.: Мединформагентство, 1994. — С. 3-30.

55. Perucca E. A. Pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug // *Pharmacol. Res.* — 1997. — Vol. 35. — P. 241-256.

56. Марценковский И. А., Бикшаева Я. Б. Терапевтические стратегии в эпилептологии: Метод. пособие. — К.: Четверта хвиля, 2005. — С. 24-26.

УДК 618.19-006-04-073

В. М. Соколов, Л. В. Аніщенко

## РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури та власних досліджень)

Одеський державний медичний університет

У структурі онкологічної патології рак молочної залози (РМЗ) є одним із найбільш поширених захворювань серед жінок і має тенденцію до неухильного росту [1–4]. Щороку приріст захворюваності в економічно розвинених країнах становить близько 3 % [5]. Наприклад, в Іспанії він дорівнює 25,7 %, у Франції — 34,3 %, посідаючи перше рангове місце. В Японії РМЗ перебуває на третьому місці після раку шлунка й колоректального раку. Кожний рік у світі виявляється близько 1 млн нових випадків РМЗ, прогнозується збільшення кількості хворілих до 2010 р. до 1,45 млн. Протягом життя 1 з 8 жінок у США й 1 з 10 в Канаді страждає на цю недугу. За частотою онкологічної захворюваності й смертності серед жінок злоякісні пухлини молочної залози посідають перше місце. За рівнем смертності від РМЗ на перших трьох місцях Данія, Ірландія й Нідерланди [6]. За статистичними даними, імовірність занедужати на РМЗ

протягом майбутнього життя для жіночої популяції в цілому становить 3,1 % і найбільш висока у віці 40–65 років. Хвора жінка, що вмерла від РМЗ, не доживає 19,8 року [7]. Проблема онкологічної захворюваності, зокрема РМЗ, є актуальною не тільки в Україні, але й у цілому світі. Проведення численних семінарів і пресконференцій ставить за мету ознайомлення медичних працівників з останніми досягненнями онкології, новітніми технологіями, результатами досліджень ефективності нових протипухлинних засобів [8]. Проблема РМЗ, найпоширенішого онкологічного захворювання в жінок, є не тільки медичною, а переважно соціально-економічною, психологічною й етичною.

Однак, незважаючи на успіхи медицини, питання об'єктивного контролю за ефективністю лікування злоякісних новоутворень молочної залози залишаються у полі зору більшості дослідників [9]. Досить суперечливі думки про інфор-

мативність не тільки ранніх, але й інтратерапевтичних діагностичних методів даної патології підвищує інтерес до даної проблеми як онкологів, так і радіологів [10].

У зв'язку з появою нових технічних діагностичних засобів дослідники почали приділяти неабияку увагу оцінці інформативності кожного з діагностичних методів, вибору оптимального способу виявлення захворювання й визначення розповсюдженості пухлинного процесу [11].

Ультразвуковий метод дослідження молочних залоз, відкритий в 70-х роках минулого сторіччя, став справжнім союзником мамографії. Простота, нешкідливість, можливість багаторазового повторення дозволяють широко використовувати його в діагностиці новоутворень молочних залоз [12–15]. Сьогодні ультразвукове дослідження є обов'язковим методом діагностики раку молочної залози. Воно входить до схеми обстеження додатково до мамографії або як



самостійний метод після проведення клінічного огляду [16].

На думку дослідників, сьогодні чутливість УЗД при виявленні різних видів патології молочної залози коливається від 69 до 100 % при специфічності методу від 86 до 100 % і точності від 75 до 100 % [17].

Однак, на думку С. Д. Лінденбрата і співавторів (1997), недоліком сонографії є порівняно великий відсоток хибнопозитивних висновків, особливо при доброякісних новоутвореннях, і хибнонегативних — при пухлинних утвореннях, розташованих у жировій тканині.

Нові можливості УЗД визначилися завдяки використанню ефекту Допплера при дослідженні молочної залози [18].

При вивченні значення ультразвукової доплерографії (УЗДГ) в оцінці кровопостачання рецидиву пухлини в молочної залозі було показано, що в 93 % вузлів виявляють одну і більше судин. Діагностична цінність УЗДГ в останні роки становила від 78 до 100 % при чутливості від 71 до 100 % [18].

Дотепер мамографія (МГ) залишається основним і високоінформативним методом променевої діагностики завдяки своїй високій діагностичній ефективності. Виявлення вузла в молочної залозі при рентгенівській МГ досягає 90–92 %. Даний метод забезпечує реєстрацію морфологічних змін у молочної залозі, а також динамічне спостереження за її станом [19; 20].

Рентгенологічний метод є важливим при дослідженні та діагностиці як дифузних форм дисгормональних гіперплазій, так і вузлових, а також, що особливо важливо, — при диференціальній діагностиці зі злякисними новоутвореннями молочної залози. Можливості МГ багато в чому залежать від композиції різних тканин у молочної залозі [21]. Якщо при перевазі залозистої тканини й

при дисгормональній перебуванні важко помітити пухлинний вузол, що ускладнює діагностику патології для жінок молодого віку, то точність розпізнавання новоутворень на фоні жирової інволюції (що типово для старшого віку) досягає 98 %. Чутливість методу, за даними різних авторів, варіює в межах від 70 до 92 % [22].

Удосконалювання апаратури і приймачів зображення дозволило значно підвищити роздільну здатність МГ й зменшити променеве навантаження. Усе ширше застосовується дигітальна (цифрова) МГ, що має величезні переваги перед традиційною технологією: необмежені можливості роботи із зображенням; зменшення дози рентгенівського опромінення, одержуваного пацієнтом; розв'язання екологічних проблем; значну економію площі [21].

Комп'ютерна томографія (КТ) застосовується вже більше 20 років. Висока якість одержуваного зображення, обсяжність дослідження, більша діагностична надійність і відносна простота застосування роблять цей метод діагностики РМЗ універсальним. Необхідність застосування КТ у хворих на РМЗ сьогодні не обговорюється. У діагностиці захворювання з'явилася унікальна можливість одночасної оцінки структури й щільності пухлини, характеру її взаємовідношення з навколишніми анатомо-топографічними тканинами. Даний метод дослідження дозволяє точніше визначити ступінь розповсюдження пухлинного процесу, а, отже, спланувати тактику лікування [23].

Інформативним засобом оцінки місцевої реакції пухлини на хіміотерапію є КТ із контрастуванням, може бути основним методом діагностики при виявленні локалізації вузла в зонах, важкодоступних для МГ, при дифузних формах раку молочної залози, ре-

цидивах пухлини та локалізації утворення в ретромамариному просторі. Особливого значення набуває уточнення розповсюженості пухлинного процесу по регіонарних лімфатичних вузлах, оскільки їхнє метастатичне ураження потребує адекватного лікування в перед- і післяопераційному періоді. У цьому зв'язку КТ як високоінформативний і неінвазивний метод діагностики є вельми цінним [24].

Неабиякий внесок у комплексну діагностику захворювань молочної залози зробила магніторезонансна томографія (МРТ). Метод має високу чутливість при виявленні злякисних уражень залози, дає змогу точно визначити їх розповсюженість [25]. На відміну від комп'ютерної томографії, МРТ можна використовувати як метод доклінічної діагностики РМЗ.

Високі діагностичні можливості МРТ пояснюються кількома причинами. По-перше, даний метод дозволяє щонайкраще диференціювати навіть незначне порушення тканинних структур (щодо інших діагностичних методів). Ця перевага базується на можливості побудови МР-зображень на основі різних фізичних параметрів (зокрема, протонної щільності, часу релаксації  $T_1$  і  $T_2$ ), що разом із застосуванням різноманітних імпульсних послідовностей (протоколів дослідження) майже завжди дозволяє виявити відмінності між зображеннями нормальних і патологічно змінених тканин, особливо якщо застосовувати внутрішньовенне введення спеціальних контрастних препаратів на основі гадолінію [26].

Важливою перевагою МРТ перед іншими променевими методами дослідження є відсутність артефактів від кісткових структур, нешкідливість, що дозволяє багаторазово повторювати дослідження, а також можливість одночасно із зображенням молочної залози



оцінювати стан регіонарних лімфатичних колекторів і навколишніх м'яких тканин. Одним із найбільш вагомих недоліків МРТ, які утруднюють діагностику й диференціальну діагностику новоутворень молочної залози, варто вважати неможливість виявлення мікрокальцинатів [23].

В останні роки зріс інтерес до радіонуклідної діагностики РМЗ. Мамосцинтиграфія — метод діагностики патології молочної залози за візуальним зображенням розподілу в тканині діагностичних радіофармацевтичних препаратів (РФП) (зокрема  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилу), що мають підвищену тропність до злоякісних новоутворень молочної залози. Для пухлинного ураження молочної залози характерно, як правило, осередкове патологічне включення, інтенсивність якого набагато перевищує навколишнє поле й зростає згідно з розмірами первинного вузла, що дозволяє краще оцінити розповсюдженість первинного ураження в товщі тканини залози [27].

Мамосцинтиграфію можна також використовувати для прогнозування резистентності пухлини до хемотерапії, зважаючи на наявність PGP-протеїну в мембрані пухлинної клітини [27].

Важливого значення у діагностиці набувають методи емісійної томографії: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) і позитронна емісійна томографія (ПЕТ).

За своїми клініко-діагностичними характеристиками ПЕТ принципово відрізняється від КТ. Якщо при КТ за допомогою зовнішнього опромінення досліджують структурно-морфологічні, анатомічні зміни того або іншого органа, то при ПЕТ за допомогою введених в організм РФП вивчають не тільки структурно-морфологічні зміни, а насамперед функціональний стан органів і систем, виявляють фізіологічні

порушення й ранні патологічні зміни в організмі [28].

Однією з найважливіших проблем залишається оцінка радикальності лікування, контролю його ефективності й подальшого моніторингу хворих на РМЗ. Істотним внеском у розв'язання цих завдань стало впровадження в практику систем для імунохімічного визначення в сироватці крові пухлинних маркерів (ПМ) — складних білків, які продукуються пухлинними клітинами в набагато більших кількостях, ніж нормальними, що зумовлює їх більш високий рівень у сироватці крові онкологічних хворих порівняно зі здоровими особами. Виявлення пухлинних маркерів, які здатні виявляти наявність і прогресування пухлинного процесу, сприяє поліпшенню результатів лікування хворих на РМЗ [29]. Серед цих маркерів неабиякою прогностичною спроможністю вирізняються антиген CA 15-3, раково-ембріональний антиген (РЕА), тканинний поліпептидний специфічний антиген (TPS) і тканинний поліпептидний антиген (TPA) [29]. А. Nicolini і співавтори (2003) зробили висновок, що моніторинг із застосуванням тріади онкомаркерів РЕА-TPA-CA 15-3 є важливим діагностичним методом, що підтверджує (або виключає) метастатичне ураження у пацієнтів із підозрою на метастази, виявлені при інструментальному обстеженні. Для динамічного спостереження за хворими на РМЗ із метою виявлення рецидивів і метастазів доцільне використання онкомаркера CA 15-3. Використання панелі з 2-3 ПМ для виявлення субклінічних рецидивів і метастазів РМЗ характеризується більшою чутливістю [29].

Завдяки успіхам молекулярної генетики й інтенсивним клініко-лабораторним дослідженням було відкрито кілька ключових генів, що відповідають за виникнення й розвиток

РМЗ. Це гени сімейства епідермального фактора росту, й головний з них — HER-2/neu [30].

Заключним етапом діагностики є морфологічне (цитологічне і/або гістологічне) дослідження. Морфологічна верифікація процесу необхідна при будь-якій підозрі на злоякісний процес у молочній залозі. Матеріал для дослідження одержують з допомогою пункційної біопсії, а також вивчають виділення із соска. Цитологічне дослідження дозволяє верифікувати діагноз у 90 % хворих. Однак у 1,5–9,6 % випадків трапляються помилки під час цитологічної діагностики. Тоді на допомогу приходять гістологічне дослідження, матеріал для якого одержують при трепанобіопсії пухлини або секторальній резекції молочної залози. Це найбільш точний метод діагностики РМЗ [31].

Інформація про біологічні маркери агресивності пухлини, стадію раку, вік пацієнта й низку інших патоморфологічних ознак допомагає планувати адекватне системне лікування до хірургічної операції. З огляду на своєрідну біологічну картину РМЗ системний етап лікування у вигляді променевої, хемотерапії або гормонотерапії є обов'язковим для більшості пацієнтів, які мають це захворювання [32].

Серед хемотерапевтичних препаратів, що найчастіше застосовуються при РМЗ, переважають засоби, різні за механізмом дії, але всі вони мають властивість вбивати проліферативну пухлинну клітину: таксотер, паклітаксел, доксорубіцин-адриаміцин, фармарубіцин, навельбін, кселода, 5-фторурацил, циклофосфамід [32]. Ці препарати в різній комбінації й послідовності з успіхом застосовуються при хемотерапії пухлин молочної залози. Променева терапія проводиться за програмою передопераційного лікування в



режимі статичного опромінення середніми і великими фракціями (СОД 40 Гр) на молочну залозу та шляхи регіонарного лімфовідтоку (СОД 40 Гр).

Донедавна імунотерапія практично не застосовувалася при РМЗ через невисоку її ефективність. Відкриття гена HER-2/неу дозволило нарешті одержати рекомбінантні антитіла, які зв'язують цей небезпечний ген. Препарат, що включає ці антитіла, називається герцептином (інша назва — трастузумаб). Він успішно апробований у хворих із задованими формами раку [33].

На кафедрі променевої діагностики й терапії Одеського державного медичного університету під керівництвом д-ра мед. наук, проф. В. М. Соколова спільно з рентгенодіагностичним відділенням Одеського обласного онкологічного диспансеру під керівництвом завідувача відділення В. М. Камінського тривають клінічні й рентгенологічні дослідження новоутворень молочної залози. Проведені дослідження показали, що комплексний підхід зі складанням діагностичного алгоритму дозволяє визначити пріоритетні напрямки променевих методів у діагностиці захворювань молочних залоз.

Підсумовуючи результати наших досліджень, можна зробити висновок, що поєднання в діагностичному алгоритмі МГ, УЗД, КТ, МРТ у різних комбінаціях допомагає збільшити відсоток чутливості та специфічності при виявленні вузлових утворень.

Використання раціональної послідовності різних методів променевої й інвазивної діагностики в комплексному обстеженні жінок із патологією молочних залоз дозволяє вірогідно встановити остаточний діагноз. Ця технологія гарантує найвищу якість обстеження протягом одного дня, включаючи морфологічне підтвердження, і сприяє підви-

щенню виявлення онкологічних захворювань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Адьювантная* гормонотерапія рака молочної желези / В. Ф. Семиглазов, В. Г. Иванов, О. А. Иванова и др. // Рос. онкол. журнал. — 1997. — № 4. — С. 4-7.

2. *Заболевания* молочной желези / В. В. Грубник, В. Н. Соколов, В. В. Степула и др. — Одесса: Аст-ропринт, 2001. — С. 3-6.

3. *Илькевич А. Г.* Маммография в комплексной диагностике рака молочной желези // Новости луч. диагностики. — 2001. — № 1-2. — С. 29-31.

4. *Харченко В. П., Рожкова Н. И., Галил-Оглы Г. А.* Роль комплексного клиничко-рентгеноэхографического обследования в дооперационной диагностике заболеваний молочной желези, сопровождающихся микрокальцинатами // Мед. визуализация. — 2003. — № 4. — С. 76-82.

5. *Савелло В. Е., Алмазова Н. Б., Шумакова Т. А.* Лучевой скрининг заболеваний молочных желез // Актуальные проблемы маммологии. — М., 2000. — С. 15-16.

6. *Давыдов М. И., Аксель Е. М.* Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002. — 178 с.

7. *Клюкин Л. М., Изумнов В. П.* Новый метод тепловой диагностики и мониторинга заболеваний молочных желез // Радиология — практика. — 2003. — № 2. — С. 56-59.

8. *Вплив* променевої терапії на антиоксидантний гомеостаз хворих на рак грудної залози / Л. П. Абрамова, Л. І. Симонова, В. В. Мясоедов та ін. // Укр. радіол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 36-39.

9. *Харченко В. П., Рожкова Н. И.* Высокие технологии при обследовании молочной желези // Высокие технологии в медицине: Матер. 5-го Всерос. съезда онкологов, Казань, 2000. — С. 114-116.

10. *Алексеева И. С., Брюзгин В. В., Москалева М. М.* Радиология 2000. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге III тысячелетия. — М., 2000. — 252 с.

11. *Зондерланд Г. М.* Ультразвуковое исследование молочной желези // Маммология. — 1995. — № 1. — С. 12-21.

12. *B-mode, power Doppler and contrast-enhanced power Doppler ultrasonography in the diagnosis of breast tumors* / H. Reinikainen, T. Rissanen, M. Paivansalo et al. // Acta Ra-

diol. — 2001. — Vol. 41, N 1. — P. 106-113.

13. *Bader W., Degenhardt F.* Clinical significance on breast sonography // Krankenpf. J. — 1995. — Vol. 33. — P. 377-382.

14. *Цесарский М. А., Фролова И. Г., Фролова И. В.* Сонография в диагностике рака молочной желези // Эхография. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 220.

15. *Современная* диагностика заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий / Г. И. Назаренко, И. В. Юрескул, Е. Г. Богданова и др. // Мед. визуализация. — 2003. — № 1. — С. 54-61.

16. *Данзанова Т. Ю.* Ультразвуковая томография и доплерография в оценке эффективности лекарственного лечения рака молочной желези: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 19 с.

17. *Киреева А. Н.* Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении «малых» форм рака молочной желези // Эхография. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 321.

18. *Клиническое* руководство по ультразвуковой диагностике. Т 1. / Под ред. В. В. Митькова. — М.: Видар, 1996. — 335 с.

19. *Комплексная* диагностика заболеваний молочной желези / Н. В. Нуднов, Т. Г. Сергеевкова, Е. Н. Хорикова и др. // Мед. визуализация. — 2000. — № 4. — С. 46-53.

20. *Libarman L., Hricak H.* Women's imaging: an oncologic focus // Radiol. Clin. North. Amer. — 2002. — Vol. 40, N 3. — P. 241-253.

21. *Magnofocaton* mammography: a comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for the detection of simulated small masses and microcalcifications / K-P. Hermann, S. Obenauer, M. Funke, E. H. Grabbe // Eur. Radiol. — 2002. — Vol. 23. — P. 2180-2187.

22. *Diekmann F., Grebe S., Bick U.* Improved diagnosis through digital mammography with the assistance of computer algorithms // Zentralbl. Gynaecol. — 2001. — Vol. 123, N 2. — P. 117-122.

23. *Лукьянченко А. Б., Гурова Н. Ю.* Рентгеновская компьютерная и магниторезонансная томография в диагностике и оценке распространенности рака молочной желези // Радиология — практика. — 2001. — № 3. — С. 3-9.

24. *Heywang-Kbbrunner S. H., Dershaw D. D., Schreer I.* Diagnostic Breast Imaging. — Stuttgart; N. Y.: Thieme, 2001. — 138 p.



25. *Kuhl C. K.* MRI of breast tumors // *Eur. Radiology.* — 2000. — Vol. 10. — P. 46-58.
26. *MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced turbo FLASH subtraction technique / C. Boetes, J. O. Barents, R. D. Mus et al.* // *Radiology.* — 1994. — Vol. 193. — P. 777-781.
27. *Сучасні підходи до радіонуклідної діагностики пухлинних захворювань / Н. І. Афанасьєва, Л. Я. Васильєв, Г. В. Грушка та ін.* // *Укр. радіол. журнал.* — 2003. — № 3. — С. 309-313.
28. *Мечев Д. С., Щербіна О. В.* Позитронна емісійна томографія — сучасний метод променевої діагностики // *Там же.* — 2002. — № 10. — С. 193-200.
29. *High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer / M. J. Duffy, C. Duggan, R. Keane et al.* // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 559-563.
30. *HER-2/new testing in breast cancer / J. S. Ross, J. A. Fletcher, K. J. Bloom et al.* // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2003. — Vol. 120 (Suppl.). — P. 653-671.
31. *Современная диагностика злокачественных заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий / Г. И. Назаренко, И. В. Юрескул, Е. Г. Богданова и др.* // *Мед. визуализация.* — 2003. — № 1. — С. 54-61.
32. *Комбинация паклитаксела и доксирубицина в качестве первой линии химиотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы / М. Б. Стенина, Л. И. Османова, А. Е. Стеценко и др.* // *Рос. онкол. журнал.* — 2001. — № 5. — С. 28-31.
33. *Лечение первичного рака молочной железы / В. П. Летягин, И. В. Высоцкая, Е. М. Погодина, А. А. Волченко* // *Рос. онкол. журнал.* — 2003. — № 5. — С. 53-56.

