

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

КАФЕДРА ОНКОЛОГІЇ

Рак грудної залози

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК ДЛЯ СТУДЕНТІВ

КИЇВ-2024

УДК

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (Електронний навчально-методичний посібник).
За редакцією проф. Р.І.Верещако. Київ. Національний медичний
університет ім. О.О.Богомольця., 2024.

ЗАГАЛЬНА РЕДАКЦІЯ:
Професор Р.І.Верещако.

АВТОРИ:
Професор, д.м.н. Р.І.Верещако. професор, д.м.н. Лялькін С.А., доцент, к.м.н.
Зайчук В.В., доцент, к.м.н. Зотов О.С., доцент, к.м.н. Лобанова О.Є., доцент,
к.м.н. Сидорчук О.І., к.м.н. Гривкова Л.В., к.м.н. Мотузюк І.М., к.м.н.
Самусєва А.А., Федосенко М.В.

РЕЦЕНЗЕНТИ:
Завідувач кафедри онкології НУОЗ України імені П.Л.Шупика д.мед.н.,
професор Гордійчук П.І..
Завідувач кафедри хірургії №3 Нвціонального медичного угіверситету ім.
О.О.Богомольця д.мед.н., професор Іванчов П.В.

ЗАТВЕРДЖЕНО:
Методичною нарадою кафедри онкології, як електронний навчально-
методичний посібник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня
акредитації (Протокол №1 від «28» серпня 2024 р.).

Цикловою методичною комісією з хірургічних дисциплін Національного
медичного університету ім. О.О.Богомольця, як електронний навчально-
методичний посібник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня
акредитації. (Протокол № 7 від 09.12.2024 року.).

Вченою радою медичного факультету № 3 Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця, як електронний навчально-методичний
посібник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації та
рекомендований до друку. (Протокол № 4 від 19.12.2024 року)

Анатомія грудної залози.

Грудна залоза (лат. – *mamma, glandula mammaria*; грец. – *mastos*) – парний орган, що належить до залоз зовнішньої секреції та функціонально відноситься до жіночої репродуктивної системи.

Грудні залози розташовані на поверхні великого грудного та частково переднього зубчатого м'язів в області між парастернальною та передньою аксиллярною лініями, на рівні від III до VI, інколи VII ребра. Грудну залозу статевозрілої жінки оточує жирова тканина, що визначає її форму. Крім того, залежно від віку, функціонального стану (вагітність, лактація) її розміри та форма можуть варіювати.

У центрі залози розташований сосок (*papilla mammaria*), оточений ареолою (*areola mammae*) – відносно пласка ділянка пігментованої шкіри, що вміщує численні ареоларні залози (бугорки Монтгомері), на поверхні яких відкриваються вивідні протоки сальних залоз, що змащують сосок під час грудного вигодовування. Під шкірою ареоли розташований компактний шар циркулярних і поздовжніх м'язових волокон, що забезпечують напруження соска. Вся грудна залоза, особливо сосок, густо забезпечена сенсорними нервами.

Тканина грудної залози може розповсюджуватися за межі її видимих контурів, формуючи «відростки»: пахвовий, ключичний, грудинний, задньобочковий.

За будовою грудна залоза є складною альвеолярною залозою. 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 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.

Кінцева звужена частина протоки пронизує сосок і відкривається на його верхівці воронкоподібним розширеним молочним отвором. Кількість молочних отворів менше ніж долей – від 8 до 15, бо деякі з протоків зливаються.

Від передньої поверхні грудної стінки до шкіри залози направляються сполучнотканинні тяжі (Куперові зв'язки). Задня поверхня залози гладка, відмежована від грудної фасції грудними зв'язками, що підтримують грудну залозу (*ligg. suspensoria mammae*).

Кровообіг грудної залози здійснюється гілками внутрішньої грудної артерії (*rr. perforantes*), верхньою і латеральною грудними

артеріями з басейну пахвової артерії, а також III-VII задніми міжреберними артеріями. Залежно від особливостей ангіоархітекτονіки розрізняють магістральний, петльовий і сітчастий типи ділення артеріальних судин.

Глибокі вени супроводжують однойменні артерії, поверхневі вени розташовані під шкірою, утворюючи густу сітку. Підшкірні вени ареоли формують сіть анастомозів, т. зв. венозне навколососкове коло.

Чутлива та симпатична іннервація грудної залози здійснюється передніми гілками II-VII міжреберних нервів, які на задній поверхні залози утворюють сплетення, від якого відходять тонкі гілочки до кровонесних судин, дольок і вивідних протоків. Шкіра грудної залози іннервується гілками надключичних нервів (з шийного сплетення), а також боковими гілками II-VI міжреберних нервів.

Фізіологія грудної залози.

Грудна залоза – дзеркало гормонального фону жінки та є органом-мішенню для, як мінімум, 15 гормонів, що характеризується її зміною на фоні менструального циклу, вагітності, лактації, вікової інволюції. Ці зміни визначаються функцією гіпоталамічних нейрогормонів, гормонів гіпофізу, яєчників, наднирників і щитоподібної залози.

Кінцевий розвиток грудних залоз (телархе) залежить від часу початку менструальної функції жінки (менархе): чим пізніше менархе, тим пізніше телархе. Грудна залоза починає активно розвиватися у дівчат віком 12-16 років, під час посилення функціональної активності аденогіпофізу у відповідь на підвищення секреції гіпоталамусом гонадотропних рилізінг-гормонів (ГРГ). Під впливом ГРГ клітинами передньої долі гіпофізу починають вироблятися фолікулостимулюючий (ФСГ) і лютеїнізуючий (ЛГ) гормони, які обумовлюють перетворення премордіальних фолікулів яєчників у зрілі фолікули, що секретують естрогени. Приблизно через 18 місяців після менархе цикл стає овуляторним, тобто утворюється жовте тіло, що продукує прогестерон. Циклічні зміни рівня статевих гормонів протягом менструального циклу суттєво впливають на морфофункціональний стан грудних залоз. У фолікуліновій фазі циклу під впливом естрогенів відбувається проліферація клітин у термінальних відділах протоків. У лютеїновій фазі за рахунок впливу прогестерону забезпечується часточково-альвеолярний розвиток і клітинна диференціація. При цьому спостерігається збільшення об'єму та щільності тканини залози за рахунок кровонаповнення органу та набряку. Саме цією обставиною пояснюються відчуття нагубання, ущільнення, розпирання та підвищена чутливість грудних залоз (див. розділ «Синдром перед менструального напруження»). Отже, готуючись до лактації, грудні залози збільшуються за рахунок розростання залозистої тканини. Якщо ж вагітність не настає, відбувається атрофія сформованих структур шляхом апоптозу.

Максимальний анатомічний та функціональний розвиток грудної залози досягає піку при вагітності та лактації. Лактогенез – це комплексний морфологічний процес, що включає сукупність змін як протоків, так і альвеол грудної залози протягом вагітності, і контролюється ендокринною і вегетативною нервовою системою. Процеси росту і розвитку грудної залози різняться у кожному триместрі вагітності. Так, у першому триместрі, спостерігається епітеліально-каналцеве розростання з утворенням часточково-коміркових структур. У другому триместрі відбувається морфологічна диференціація альвеолярних елементів і поява молочної секреції. У третьому – продовжується часточкова гіперплазія і одночасне посилення секреторної функції. Також відмічається деяке посилення кровопостачання та мікроциркуляції.

Одночасно зі збільшенням грудних залоз спостерігаються зміни сосків та ареол: відбувається їх гіперпигментація, збільшення діаметру, гіперплазуються залози Монтгомері, сосок стає пружнішим.

Провідну роль у розвитку грудної залози при вагітності та лактації відіграють стероїдні гормони яєчників і плаценти, пролактин, гонадотропін, плацентарний лактоген.

Естрогени – індукують структурні зміни в епітеліальній і сполучній тканині, що характеризуються збільшенням кровопостачання стромы, змінюючи проникність капілярів, сприяючи росту молочних протоків і їх галуженню. Високі рівні естрогенів індукують розвиток альвеол. Також вони блокують лактогенну активність пролактину та скорочення міоепітеліальних клітин, що індукуються окситоцином.

Прогестерон сприяє диференціації грудних протоків і альвеол. Також він гальмує процес ділення клітин, який стимулюється естрогенами.

Пролактин бере участь у процесі індукції і підтримання молочної секреції: сприяє розвитку лактоцитів, стимулює синтез протеїнів, ліпідів і вуглеводів молока. Виявлено наявність механізму позитивного зворотнього зв'язку між естрогенами і пролактином.

Плацентарний лактоген (хоріонічний соматотропін) – поліпептидний гормон, що синтезується синцитіотрофобластом, виконує соматотропну, лактогенну та лютеотропну дію.

Соматотропний гормон (СТГ) – поліпептидний гормон, діє на тканину грудної залози в основному в комбінації з соматомединами (інсуліноподібні фактори росту). Інтегральна дія полягає у посиленні морфогенетичних та анаболічних процесів, які проявляються у синтезі нуклеїнових кислот і діленні клітин. Дія СТГ доповнюється дією тиреоїдних гормонів та інсуліну.

Гормони щитоподібної залози (тироксин, трийодтиронін) відіграють важливу роль у морфогенезі і функціональній диференціації епітеліальних клітин грудної залози. Вплив тиреоїдних гормонів на грудну залозу може реалізовуватися різними шляхами – безпосередньо, через вплив на

рецептори до інших гормонів, у тому числі до пролактину, або шляхом впливу на тиреотропну та лютеїнізуючу функції гіпофізу.

Доведена опосередкована дія інсуліну на клітини грудної залози певною мірою пояснює підвищення частоти мастопатії при порушеннях метаболізму, але механізми розвитку цієї патології залишаються предметом наукового пошуку.

Лактопоез – це процес підтримання лактації. Її тривалість коливається від 5 до 24 місяців. Процес лактопоезу підтримується годуванням груддю шляхом нейрогормональних рефлексів під час ссання. Рефлекторна дуга починається в чутливих рецепторах сосків і ареол, звідки спинномозковим шляхом сигнал поступає в гіпоталамус. У гіпоталамусі запускається продукція октапептидів (в основному окситоцину), адено- і позагіпофізарних гормонів, які підтримують лактацію.

Після закінчення грудного вигодовування епітеліальні клітини залозистого апарату проходять стадію зворотнього розвитку, аж до часткового руйнування альвеол. У жінок, які не годували груддю, частки можуть зберігатися, тому що процес зворотного розвитку залишається незавершеним. Ці обставини збільшують ризик виникнення проліферативних процесів і РГЗ.

У клімактеричному періоді по мірі згасання функції яєчників знижується рівень естрогенів. Відповідно віковій ендокринній перебудові жіночого організму поступово відбувається фіброзно-жирова інволюція грудних залоз. Залозисті дольки та протоки спустошуються, атрофуються, заміщуються фіброзною та жировою тканиною, товщина підшкірного жирового шару збільшується, шкіра стоншується.

Передпухлинні захворювання грудної залози.

Більшість захворювань грудної залози є доброякісними і тільки біля 5% з них можуть призвести до раку грудної залози. Частіше ці захворювання зустрічаються у жінок в репродуктивному віці від 30 до 50 років.

Нейрогуморальні зв'язки грудної залози різноманітні та складні. Протягом життя функціональний і морфологічний стан грудної залози змінюється в залежності від віку, вагітності і лактації. Дисгормональні гіперплазії — це проліферативні зміни залозистої тканини грудної залози самого різноманітного характеру (кістоутворення, фіброз, аденоматоз). В ряді випадків атипові проліферативні процеси можуть призвести до розвитку раку. Дисгормональні гіперплазії прийнято об'єднувати під назвою "мастопатія" (інші назви - масталгія, мазоплазія, мастодинія, хвороба Мінца, фіброаденоматоз).

В силу своїх фізіологічних особливостей, грудні залози жінок знаходяться в постійній зміні процесів проліферації та інволюції, що пов'язано з фазами менструальних циклів і змінами рівнів статевих

гормонів, які відповідають цим фазам. На процеси проліферації епітелію грудних залоз впливають естрогени і прогестерон, які виробляються корою наднирників і яєчниками, а також гонадотропні гормони передньої доли гіпофіза, в першу чергу фолікулостимулюючий гормон. В період вагітності на процеси проліферації залозистого епітелію грудних залоз найбільший вплив справляють гормони, які виробляються плацентою. Діяльність залоз внутрішньої секреції, що впливають на процеси фізіологічної проліферації грудних залоз, регулюються діенцефало-гіпофізарною системою і корою головного мозку. Численні шкідливі фактори порушують цю струнку систему нейрогуморальної регуляції (аборти, запальні хвороби жіночих статевих органів, функціональні та органічні захворювання нервової системи), що призводить до розвитку дисгормональних розладів, різкому коливанню гормональної рівноваги, зміни секреції статевих і гонадотропних гормонів. Ці причини сприяють розвитку фолікулярних кіст, персистуючих фолікулів в яєчниках, розвитку ановуляторних циклів. Порушенню гормональної рівноваги, в першу чергу в бік гіперестрогенізації. Під впливом гормональних розладів порушуються процеси фізіологічної еволюції та інволюції в грудних залозах, утворюються вогнища патологічної проліферації епітелію.

Також відзначається зв'язок між патологією щитовидної залози та різким зниженням рівня гормонів жовтого тіла. Існує уявлення про взаємовідносини між функцією щитовидної залози і тиреотропною функцією гіпофіза, а також вплив останньої на лютеїнізуючу функцію гіпофіза. В зв'язку з цим у частини жінок порушення стану тиреотропної функції гіпофізу може викликати пригнічення секреції лютеїнізуючого гормону і порушення оваріального циклу, внаслідок чого і виникають патологічні процеси в грудних залозах. Тому раціонально призначати мікродози йодистого калію з метою стимуляції секреції лютеїнізуючого гормону для лікування мастопатій. В комплексі лікування мастопатії велике значення має лікування неврозів, супутніх гінекологічних захворювань з рекомендаціями регулярного статевого життя.

Велика роль в гормональному обміні належить печінці. Зміни в грудних залозах, що виникають часто пов'язані з гіперестрогенізацією, викликаною порушенням інактивації естрогенів при різних захворюваннях печінки.

Масталгія та фіброзно-кістозні зміни є поширеними (близько 50% всіх жінок у віці старше 30 років). Фіброаденоми зустрічаються у 25% жінок; вони є найпоширенішими доброякісними пухлинами грудної залози і не потребують лікування. При більшості доброякісних змін грудної залози ризик дедиференціації дуже низький. Однак при диференціальній діагностиці важливо відрізнити такі доброякісні зміни від раку грудної залози або змін, які несуть ризик злоякісного переродження. Наприклад, складні кісти мають ризик злоякісності від 23% до 31%, папілярні ураження

- 16%, а радіальні рубці - 7%. Якщо є сумніви, слід звернутися за гістологічним підтвердженням за допомогою біопсії.

Доброякісні зміни грудних залоз частіше зустрічаються у жінок дітородного віку, досягаючи піку у віці від 30 до 50 років, тоді як захворюваність на рак грудної залози досягає піку в постменопаузі.

Лікування доброякісних змін грудних залоз включає клінічні, рентгенологічні та, за необхідності, гістологічні діагностичні дослідження для виключення злякисності, полегшення симптомів, а також консультування та спостереження за пацієнтками з підвищеним ризиком розвитку раку грудної залози. Типові симптоми, такі як біль, ущільнення, що пальпується, і виділення з соска, можуть бути викликані широким спектром доброякісних диференціальних діагнозів і вимагають проведення прицільної діагностичної візуалізації на додаток до всебічного анамнезу та клінічного обстеження. Сучасні малоінвазивні методи досягнення підтвердженого гістологічного діагнозу означають, що хірургічного видалення, яке раніше було поширеним, тепер можна уникнути в більшості випадків.

Масталгія

У двох третинах випадків масталгія має циклічний характер. Диференціальний діагноз нециклічної масталгії включає запальні, неопластичні та судинні захворювання грудної залози.

Масталгія (також звана мастодинія) - це назва болю, пов'язаного з грудною залозою, що виникає спонтанно або у відповідь на дотик.

Масталгія класифікується як циклічна та нециклічна. Диференціальними діагнозами, які слід виключити, є біль у грудях екстрамаммарного походження, наприклад, міжреберна невралгія, а також біль, спричинений серцевими або вертеброгенними причинами. Більше половини всіх жінок повідомляють про значний біль у грудях, який у 30-40% випадків порушує їхнє повсякденне та сексуальне життя. У двох третинах випадків біль має циклічний характер і є найсильнішим за тиждень до менструації та в перименструальний період. Циклічна масталгія проявляється у віці близько 30 років; нециклічна масталгія починається значно пізніше, в середньому у віці 41 року. Причини виникнення масталгії невідомі. Той факт, що циклічна масталгія покращується у зв'язку з гормональними змінами, наприклад, при досягненні менопаузи, а також під час вагітності та лактації, вказує на гормональну причину. У жінки з нециклічною масталгією необхідно виключити запальні, неопластичні та судинні захворювання грудних залоз. У випадках відсутності основної патології частота спонтанної ремісії протягом декількох місяців до 3 років є високою. Після лікування раку грудної залози 30% жінок мають стійку нециклічну масталгію, особливо ті, хто перебуває в пременопаузі, має високий індекс маси тіла або супутній психологічний стан.

Фіброзно-кістозні зміни

Серед поширених фіброзно-кістозних змін грудної залози лише проліферуючі ураження з атипією асоціюються з чітко підвищеним ризиком розвитку раку грудної залози. До них відносяться атипія плоского епітелію, атипова протокова гіперплазія та атипова часточкова гіперплазія. Діагностичні дослідження включають збір повного анамнезу та клінічний огляд. Пальпація дозволить виявити локалізацію болю, будь-яке ущільнення або ущільнення, а також збільшення лімфатичних вузлів. У жінок віком від 40 років або тих, хто має додаткові фактори ризику, такі як будь-які аномальні клінічні ознаки або сімейний анамнез раку грудної залози, одностороння нециклічна масталгія повинна спонукати до проведення мамографії (доповненої ультразвуковим дослідженням) для виключення раку грудної залози, який є основною причиною у 2%-7% випадків. Після виключення злоякісної пухлини більшість жінок не потребують лікування для полегшення больових симптомів. Полегшення симптомів циклічної масталгії включає носіння бюстгальтера, що добре прилягає (у 85% пацієнток це зменшує біль протягом 3 місяців), періодичний прийом анальгетиків, техніки релаксації (аутогенне тренування, прогресивна м'язова релаксація) та регулярні фізичні вправи, такі як плавання, ходьба або гімнастика. З метою місцевого лікування застосовується гель диклофенаку 3 × 20 мг/добу протягом 2 місяців, що зменшує біль приблизно на 60%, гель прогестерону для місцевого застосування, хоча і широко використовується, але не отримав наукового підтвердження. Системне лікування тамоксифеном 10 мг/добу (за призначенням лікаря) протягом 3-6 місяців слід розглядати лише у випадках, коли симптоми тяжкі, а інші методи лікування виявилися неефективними. Лікування агоністами дофаміну, такими як бромокриптин або каберголін, протягом 2-6 місяців полегшує симптоми у 47-88% пацієнтів з гіперпролактинемією. Це лікування може бути обмежене небажаними ефектами, такими як запаморочення і головний біль.

Фіброзно-кістозні зміни - це термін, який використовується для позначення різноманітних клінічних і гістопатологічних змін грудної залози, деякі з яких слід розглядати не стільки як захворювання, скільки як порушення фізіологічного розвитку, дозрівання та інволюції. У гістологічній класифікації Dupont і Page (1985) фіброзно-кістозні зміни поділяються за ступенем ризику на проліферативні та непроліферативні:

1. Непроліферативні:
 - прості кісти
 - папілярна апокринна метаплазія
2. Проліферативні без атипії
 - звичайна гіперплазія
 - протоковий аденоз
 - склерозуючий аденоз

- радіарний рубець
- 3. Проліферативні з атипією
 - плоска епітеліальна атипія
 - атипова протокова гіперплазія
 - атипова долькова гіперплазія

Починаючи з 30 років, приблизно у 50% жінок розвивається фіброзно-кістозна хвороба грудної залози, причому у 20% з них макрокісти викликають симптоми (біль, ущільнення, що пальпуються). Склерозуючий аденоз зустрічається у 10-30% всіх жінок. Патофізіологія цих змін, ймовірно, пов'язана з дисбалансом жіночих статевих гормонів, з переважанням естрогенної стимуляції і відносним дефіцитом прогестерону.

Кісти грудної залози - це наповнені рідиною розширення кінцевих відділів проток часточкових утворень, вистелені одним шаром епітелію. Вони виявляються при пальпації утворення (гладкого, еластичного, рухомого) як випадкова знахідка під час візуалізації або при гістологічному дослідженні біоптату грудної залози. Ультрасонографія є патогномонічною, показуючи кісти як чітко окреслені, від овальної до круглої форми, анехогенні або гіпоехогенні вогнища різного розміру. Аспірація необхідна лише при великих ураженнях, які викликають стійкі симптоми. Рідина кіст широко варіює за кольором і в'язкістю: від прозорого, рідкого вмісту до білуватого, непрозорого секрету, брудно-зеленого, синюшного або сірого секрету; колір не має діагностичного значення. Кісти утворюються внаслідок гормональних змін і зазвичай регресують у постменопаузі. *Галактоцеле* - це кіста грудної залози, наповнена молокоподібним вмістом. Виникає вона у молодих жінок, як правило, в період лактації в наслідок закупорки молочного ходу. Клінічні симптоми галактоцеле такі ж як і кісти. Прості кісти необхідно відрізнити на УЗД від так званих складних кіст, ризик злоякісного переродження яких становить від 23% до 31% і які підлягають гістологічному дослідженню.

Протокова гіперплазія

Звичайна гіперплазія проток характеризується проліферацією клітин у протоках без клітинної атипії. *Протоковий аденоз* характеризується збільшенням розміру та кількості епітеліальних клітин. *Склерозуючий аденоз* характеризується збільшенням кількості та розмірів ацинусів, що супроводжується гіперплазією строми. Ці дві форми аденозу часто виявляються при проведенні малоінвазивної біопсії підозрілих мікрокальцинатів, виявлених при мамографії, через їх внутрішньопросвітні або субепітеліальні кальцинати. *Радіарні рубці* - це доброякісні зміни, які при візуалізації можуть хибно свідчити про злоякісність; гістологічно вони являють собою зірчасте фіброеластичне ядро із захопленими протоками і радіарними епітеліальними структурами. Часто в ньому виявляють доброякісні зміни, як при звичайній гіперплазії проток, аденозі або ектазії проток, а іноді і при атиповій епітеліальній гіперплазії.

Після гістологічного підтвердження звичайної протокової гіперплазії, склерозуючого або протокового аденозу і радіарного рубця після біопсії важливо співвіднести клінічні, візуалізаційні та патологоанатомічні дані, щоб уникнути хибнонегативного результату біопсії. Не менш важливо відрізнити ці стани за допомогою гістологічного дослідження від атипівих і злоякісних уражень грудної залози.

Проліферативні зміни без атипії асоціюються лише з незначним підвищенням ризику розвитку раку грудної залози.

Доброякісні пухлини

Фіброаденома з частотою 25% є найпоширенішою доброякісною пухлиною грудної залози; пік захворюваності припадає на вік від 15 до 35 років. З точки зору етіології та патогенезу, ймовірно є гормонально обумовлений механізм, на що вказує ранній початок у пременопаузі, зростання під час вагітності або естрогенної терапії та регресія під час менопаузи. Яскравою клінічною характеристикою є пальпаторне утворення розміром до 3 см. Сонографічно фіброаденоми виглядають як овальні, чітко окреслені, гіпоехогенні вогнищеві утворення, які зміщують навколишню паренхіму. Швидкозростаючі карциноми грудної залози у молодих жінок можуть виглядати на УЗД як фіброаденоми. Безсимптомні фіброаденоми часто виявляються як випадкові знахідки під час скринінгової мамографії. Фіброаденома зазвичай виглядає на мамограмі як добре окреслене утворення, з макрокальцифікатами або без них, є патогномонічною і не потребує подальшого дослідження. За наявності непереконливих результатів ультразвукового дослідження (BI-RADS 4), доказів тенденції до росту (клінічні або сонографічні), нового пальпованого утворення у пацієнтки в менопаузі, твердого утворення у пацієнтки з факторами ризику в анамнезі (позитивний сімейний анамнез, мутація BRCA), утворення з підозрою на мікрокальцифікацію на мамографії доцільно провести гістологічне підтвердження діагнозу за допомогою біопсії.

Гістологічно спостерігається типова картина стромальної проліферації. Важливо відрізнити цю картину від *філоїдних пухлин* (частота: від 0,3% до 1% всіх пухлин молочної залози), які характеризуються гіперклітинністю строми, підвищеною кількістю мітозів, а в деяких випадках - атипією стромальних клітин. У той час як безсимптомна фіброаденома не потребує ніякого лікування, філоїдні пухлини слід по можливості видаляти з чіткими межами 10 мм, оскільки гістологічно їх можна класифікувати як доброякісні, злоякісні або пограничні лише на основі хірургічного зразка. Філоїдні пухлини мають високу схильність до рецидивування і високий метастатичний потенціал: 0,1% при доброякісних філоїдних пухлинах, 1,6% при пограничних і 16,7% при злоякісних. Симптоматичні фіброаденоми можна видалити шляхом хірургічного висічення (хороший варіант, якщо новоутворення >2 см) або вакуум-асистованої біопсії під контролем УЗД. Кріоабляція та лікування

високоінтенсивним сфокусованим ультразвуком (HIFU) є експериментальними методами.

Також можна диференціювати доброякісні пухлини з *псевдоангіоматозною гіперплазією стромы*. Рентгенологічна картина подібна до фіброаденоми, а діагноз ставиться за допомогою біопсії. Якщо є ознаки тенденції до зростання або розбіжності між клінічними даними, результатами візуалізації та гістологічним дослідженням, слід провести широке видалення.

Патологічними виділеннями з соска називають спонтанне, часто одностороннє виділення рідини з соска. У 50% випадків причиною є *внутрішньопотокова папілома (хвороба Мінца)*, у 25%-35% випадків - ектазія проток і в 5%-15% випадків - карцинома грудної залози. Папіломи зустрічаються відносно часто, складаючи від 5% до 10% доброякісних пухлин грудної залози. Вони можуть виникати у вигляді центрально розташованих, поодиноких утворень або у вигляді множинних, зазвичай периферійно розташованих уражень (інтрадуктальний папіломатоз). У 80% випадків папіломи виявляються клінічно через спонтанні кров'янисті або серозні виділення з соска; рідше вони виявляються при пальпації або як випадкова знахідка на мамографії. У пацієнтки з низькою щільністю грудної залози поодинокі папіломи виглядають на мамограмі як округлі утворення, в деяких випадках з внутрішніми кальцифікатами. Дуктографія показує папіломи як дефект наповнення або повну обструкцію. На УЗД папіломи виглядають як округлі, чітко окреслені, гіпоехогенні утворення, але також можуть спостерігатися *внутрішньопотокові* або *внутрішньокістозні* проліферації. Гістологічне дослідження показує нерівні, розгалужені епітеліальні виступи, що вклинюються в розширену протоку, з фіброваскулярним стромальним ядром. Внаслідок склерозу стромы часто присутні мікрокальцинати. Епітеліальні компоненти можуть демонструвати широкий спектр морфологічних змін, включаючи атипичну гіперплазію протоки і протокову карциному *in situ* (DCIS). Якщо діагноз встановлюється гістологічно за допомогою біопсії, папілому класифікують як ураження з невизначеним злоякісним потенціалом. Через гетерогенність ураження існує ймовірність того, що навіть якщо пункційна або вакуумна біопсія була проведена правильно, ділянка зі злоякісною пухлиною більш високого ступеня злоякісності була пропущена. Існує великий ризик підвищення ступеня злоякісності папілярних уражень, підтверджених пункційною біопсією, тобто ризик того, що вони будуть ідентифіковані під час подальшої операції як DCIS або інвазивний рак. З цієї причини рекомендується повністю видалити підтвержену біопсією папілому без атипії. Папілярні ураження з атипією завжди слід видалити хірургічним шляхом. Папіломи без атипії, видалені тотально при біопсії, не потребують лікування.

Галакторея - це назва, що використовується для опису молозивних виділень, які часто бувають двосторонніми. Галакторея часто викликається антагоністами дофаміну, такими як трициклічні антидепресанти або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Концентрація пролактину в сироватці крові >200 нг/мл вказує на наявність пролактиноми в гіпофізі, і пацієнтку слід скерувати на МРТ головного мозку та консультацію до ендокринолога. Якщо концентрація пролактину в нормі, а секреція відбувається лише під впливом тиску, подальші діагностичні дослідження не потрібні.

Запальні захворювання грудної залози

Запальні захворювання грудних залоз, які виникають у зв'язку з лактацією, називаються післяпологовим лактаційним маститом. Нелактаційний мастит - це збірний термін, який застосовується до всіх форм маститу, що виникають поза періодом лактації, найпоширенішими з яких є бактеріальний мастит (59%), небактеріальний мастит (25%) та особливі форми нелактаційного маститу (14%).

Лактаційний мастит зазвичай виникає протягом перших 3 місяців після пологів. Його частота у світі становить від 2% до 50%. Основними симптомами лактаційного маститу є: біль, локальне почервоніння, підвищення температури та набряк грудної залози, як правило, односторонній, лихоманка ($> 38,4$ °) і біль у кінцівках, загальне нездужання. Діагноз ставиться на основі типових клінічних симптомів. Фактори ризику включають неправильну техніку грудного вигодовування, стрес і недосипання. У багатьох випадках ураження епітелію в ділянці сосків утворюють вхідний портал для патогенних мікроорганізмів з носоглотки немовляти, які за наявності заблокованих проток можуть підніматися вгору і викликати інфекцію. У $>90\%$ випадків причиною є золотистий стафілокок; рідше причиною є стрептококи, синьогнійна паличка або кишкова паличка.

Гістологічно лактаційний мастит - це флегмона, яка може призвести до утворення абсцесу та нориці. Ризик розвитку абсцесу зростає зі збільшенням тривалості симптомів до початку лікування, тому важливими є рання діагностика та початок лікування. Лактаційний мастит слід відрізняти від застою молока, поширеного захворювання, клінічні симптоми якого набагато менш виражені, а системні симптоми часто взагалі відсутні. Найважливішими кроками для лікування лактаційного маститу є регулярне зцідування грудей і рання антибіотикотерапія. Парацетамол (макс. 4×1 г/день) або ібупрофен ($3 \times 500-800$ мг/день) підходять для полегшення загальних симптомів. Якщо симптоматичне лікування не допомагає, не пізніше ніж через 48 год слід розпочати розраховану антибіотикотерапію пероральним пеніциліном або цефалоспорином першого чи другого покоління. Пацієнтам з алергією на пеніцилін показані макролідні антибіотики (наприклад, кларитроміцин 4×500 мг/добу або кліндаміцин 3×600 мг/добу). Лікування слід продовжувати

щонайменше 10 (до 14) днів. Якщо протягом 48-72 год не спостерігається покращення, слід провести ультразвукове дослідження для перевірки утворення абсцесу. Якщо буде виявлено абсцес, його слід аспірувати під контролем УЗД. Хірургічний розріз і дренивання абсцесу слід проводити лише в тому випадку, якщо абсцес не зникає, незважаючи на повторну аспірацію, є обширним або знаходиться в несприятливому місці. Продовження грудного вигодовування або зціджування молока може бути можливим. Вторинне відлучення від грудей призначається у випадках, резистентних до лікування, і здійснюється за допомогою перорального прийому бромокриптину ($2 \times 1,25$ мг на 1-й день, $2 \times 2,5$ мг з 2-го по 14-й день). Профілактика полягає у навчанні правильній техніці грудного вигодовування.

Нелактаційний мастит включає всі форми перидуктального маститу, рідше гранулематозний мастит та ятрогенне запалення після хірургічного втручання або променевої терапії. У пацієток старше 35 років з нелактаційним маститом слід виключити карциному грудної залози шляхом ретельного збору анамнезу та клінічного обстеження з подальшим вибірковим застосуванням мамографії та/або ультразвукового дослідження. Перидуктальний мастит - це запальний стан субареолярних проток, поширеність якого серед жінок, які не годують груддю, становить від 5% до 9%. Він часто виникає у жінок з надмірною вагою, макромастопатією та зловживанням нікотинном. Припускають, що етіологією є індуковане нікотинном пошкодження проток з некрозом тканин і подальшим інфікуванням. Клінічним проявом перидуктального маститу є періареолярні ознаки запалення (почервоніння, набряк). Вторинна бактеріальна інфекція може призвести до утворення абсцесу та нориці. Лікування включає полегшення симптомів, антибіотикотерапію, а в разі утворення абсцесу - аспірацію та дренивання. Препаратом вибору є кліндаміцин 3×600 мг/добу або альтернативно амоксицилін/клавуланова кислота $2 \times 875/125$ мг. Лікування слід продовжувати щонайменше 7 днів. Рецидивуючий нелактаційний мастит часто спричинений протоковою норицею, що виходить близько до ареоли, і це потребує хірургічної ревізії з екстирпацією нориці.

Некротичний нелактаційний мастит є надзвичайно рідкісним і небезпечним для життя захворюванням; він виникає у пацієнтів з мультиморбідною патологією, імуносупресією або цукровим діабетом. Типовими збудниками є β -гемолітичні стрептококи або комбіновані інфекції з кишковою паличкою. Клінічними ознаками на ранній стадії є набряк, біль, блідість шкіри та утворення пухирів; на більш пізніх стадіях відбувається глибокий некроз. Оскільки запалення, якщо його не лікувати, набуває фульмінантного перебігу, поширюється вздовж фасції і призводить до сепсису та поліорганної недостатності, необхідна негайна терапія пеніциліном або альтернативно антибіотиками широкого спектру дії, а

також ретельне хірургічне видалення некротичних тканин, навіть мастектомія, якщо це необхідно.

Гранулематозний мастит - рідкісне запальне захворювання грудної залози у жінок репродуктивного віку, етіологія якого невідома. Описано зв'язок з лактацією, гіперпролактинемією та наявністю корінебактерій (*Corynebacterium kroppenstedtii*). Основним симптомом є болюче утворення, що пальпується, часто з почервонінням і набряком, а іноді також з втягненням шкіри. Симптоми і зовнішній вигляд при візуалізації подібні до симптомів дифузного раку грудної залози. У деяких випадках утворення абсцесу можна побачити на ультразвуковому дослідженні. Діагноз ставиться за допомогою біопсії. При гістологічному дослідженні наявність гранульом з багатоядерними гігантськими клітинами вказує на діагноз. Існує дві стратегії лікування: хірургічне видалення (для невеликих утворень) та системна глюкокортикоїдна терапія високими дозами преднізолону 30 мг/добу протягом щонайменше 2 місяці з подальшим повільним зменшенням дози та моніторингом ураження.

Епідеміологія раку грудної залози.

Рак грудної залози (РГЗ) основна причина смертності від злоякісних захворювань серед жіночого населення у світі. За оцінками GLOBOCAN з 2020 року РМЗ є провідною причиною захворюваності жінок у світі, випередивши при цьому рак легені, і складає 11,7% від загальної кількості зареєстрованих випадків злоякісних новоутворень. Смертність від РГЗ склала 684 996 (6,9%) випадків у 2020 році та зайняла п'яте місце. Прогнозовано очікується пік захворюваності на РГЗ до 2040 року в кількості 28,4 мільйонів випадків, що на 47% більше порівняно із 2020 роком, а найбільш вразливими когортами пацієнтів вважаються жителі країн із перехідним статусом економіки.

Етіопатогенез раку грудної залози.

Етіопатогенез раку грудної залози пояснюється складною взаємодією між різними модифікованими та немодифікованими факторами. Цей механізм визначається генетичними, екологічними, харчовими, гормональними та спадковими чинниками, які сприяють розвитку даного захворювання.

Вік

Ризик розвитку раку грудної залози зростає з віком. Використовуючи базу даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER), ймовірність того, що жінка в Сполучених Штатах захворіє на рак грудної залози, дорівнює 1 до 8; 1 до 202 від народження до 39 років, 1 до 26 у віці 40-59 років і 1 до 28 у віці 60-69 років.

Стать

Щорічно близько у 280 000 жінок і 3 000 чоловіків діагностують рак грудної залози в Сполучених Штатах. Таким чином, у жінок приблизно в 100 разів більше шансів захворіти на рак грудей, ніж у чоловіків. Більш

виражена поширеність раку грудної залози у жінок в основному зумовлена більш високою стимуляцією естрогену та прогестерону. Встановлено, що у жінок у постменопаузі кількість циркулюючих естрогенів і андрогенів позитивно корелює з ризиком раку грудної залози. У чоловіків збільшення співвідношення естрогену до андрогену, яке зумовлене або через надлишок естрогену, або через дефіцит андрогену, позитивно корелює з ризиком раку грудної залози.

Етнічна та расова приналежність

Рівень захворюваності на рак грудної залози різний у всьому світі. Рівень захворюваності на рак грудної залози вищий у Північній Америці, Північній та Західній Європі, Австралії та Новій Зеландії. Проте рівень смертності від раку грудної залози в усьому світі подібний. Ризик раку грудної залози відрізняється серед різних расових груп, зокрема найвища загальна захворюваність на рак грудної залози виявлена у європеїдних жінок. Ризик знижений серед жінок азіатських/тихоокеанських островів, латиноамериканок, американських індіанців/корінних жінок Аляски. Важливо зазначити, що хоча європеїдні жінки мають найвищий загальний ризик, афроамериканські жінки мають найвищий ризик раннього початку раку грудної залози у віці до 45 років.

Раннє менархе

Ранній вік менархе є фактором ризику розвитку раку грудної залози як у жінок у пре-, так і в постменопаузі. Затримка менархе на два роки асоціюється з відповідним зниженням ризику на 10%. Згідно даних European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition у жінок, які мали раннє менархе (≤ 13 років), було продемонстровано майже удвічі більший ризик пухлин із позитивним гормональним рецептором.

Час настання менопаузи

Пізніше настання менопаузи також пов'язане з підвищеним ризиком раку грудної залози. Кожна річна затримка настання менопаузи збільшує ризик раку грудної залози на 3%, а кожні п'ять років на 17%.

Репродуктивний анамнез та грудне вигодовування

Жінки, що не народжували мають підвищений ризик розвитку раку грудної залози порівняно з жінками, які народжували. Молодий вік перших пологів має загальний захисний ефект, тоді як відносно старший вік перших пологів створює відносний ризик раку грудної залози. Порівняно із жінками, які не народжували, кумулятивна захворюваність на рак грудної залози у жінок, які народжували вперше у віці 20, 25 і 35 років, була на 20% нижчою, на 10% нижчою і на 5% вищою відповідно. Численні дослідження показали, що як багатоплідність, так і грудне вигодовування мають протективну дію щодо ризику розвитку РГЗ. Доведено, що грудне вигодовування протягом щонайменше шести місяців має найбільший ефект у зниженні ризику раку грудей.

Гіперестрогенемія та гормональна терапія

Більш високі рівні естрогену у жінок у пременопаузі та після менопаузи пов'язані з підвищеним ризиком раку грудної залози. Ретроспективно отримані дані епідеміологічних досліджень свідчать, що у жінок, яких розвинувся рак грудної залози, були вищими концентрації естрадіолу в крові порівняно з жінками, у яких не виник рак грудної залози. Було показано, що жінки в постменопаузі без тотальної гістеректомії в анамнезі, які проходили комбіноване замісне лікування естрогеном і прогестероном, мають підвищений ризик раку грудної залози. Кілька обсерваційних досліджень повідомляли про підвищений ризик раку грудної залози при застосуванні гормональної терапії в період менопаузи, включаючи комбіновану естроген-прогестинову терапію протягом тривалого часу (> 5 років). Застосування комбінованої естроген-прогестинової терапії протягом короткого періоду часу, який визначався чотирма роками або менше, істотно не підвищувало ризик раку грудної залози.

Спадкові фактори

Приблизно 20-25% пацієнтів з раком грудної залози мають позитивний сімейний анамнез, але лише 5-10% випадків раку грудної залози демонструють аутосомно-домінантне успадкування. Жінки, у сімейному анамнезі яких реєструвався РГЗ у родичів I ступеня (мати, сестра, дочка), мають ризик захворювання у 3-5 разів більший, ніж у популяції. За наявності у родичів I ступеня білатерального раку, ризик збільшується у 9 разів.

Розрізняють «сімейний» і «спадковий» РГЗ. «Сімейний» рак являє собою скупчення хворих на пухлини грудної залози в межах однієї сім'ї, яке частіше буває випадковим, завдяки впливу вищезгаданих загальних зовнішніх канцерогенних факторів, і проживанню в однакових умовах середовища. У той же час біля 10% випадків РМГЗ мають справжню спадкову природу.

Завдяки прогресу молекулярної генетики було розшифровано гени, що викликають схильність до РГЗ. У першу чергу серед них необхідно назвати гени BRCA-1 і BRCA-2 (скорочення від англ. BReast CAncer).

BRCA-1 і BRCA-2 відносяться до класу генів-супресорів, які кодують білки, що пригнічують клітинний ріст. Ризик розвитку раку грудної залози протягом життя коливається від 65% до 81% для носіїв мутації BRCA-1 і від 45% до 85% для BRCA-2. Чоловіки, які несуть у своєму геномі мутантні форми генів BRCA-1 або BRCA-2, також можуть мати підвищений ризик розвитку РГЗ або простати.

Відзначено, що пухлини, асоційовані з мутаціями генів BRCA-1 і BRCA-2, мають більш високий ступінь злоякісності (переважно III), порівняно зі спорадичним РГЗ.

Мутації генів BRCA-1 зустрічаються у 1,5-2 рази частіше, ніж BRCA-2. Можливо кількість мутацій BRCA більша, якщо РГЗ виявляється

у молодому віці, має місце двохстороннє ураження грудних залоз, або ж було діагностовано рак яєчників у даної пацієнтки або її найближчих родичів.

Виявлені й інші гени, які можуть призводити до спадкового РГЗ. Одним із них є ген ATM. Мутація цього гена призводить до розвитку синдрому атаксії-телеангіоектазії, що характеризується неврологічними розладами, телеангіоектазіями, імунодефіцитними станами, гіперчутливістю до іонізуючих випромінювань. Крім того, у носіїв мутантного гена ATM частіше зустрічаються пухлини головного мозку, наднирників і грудної залози.

РГЗ може також бути компонентом синдрому Лі-Фраумені, проявами якого є пременопаузальний РГЗ у поєднанні з саркомами м'яких тканин, пухлинами головного мозку, лейкозами, адренкортикальним раком. У виникненні цього синдрому відіграють роль мутації гена-супресора пухлинного росту p53 і гена CHEK2.

Для синдрому Каудена (Cowden) характерні, окрім РГЗ, множинні гамартоми, рак ендометрію, новоутворення ШКТ, патологія щитоподібної залози (у т.ч. і рак). Частота розвитку РГЗ серед жінок з синдромом Каудена складає 25-50%. Серед шкірних проявів синдрому слід звернути увагу про фіброми та папіломи порожнини рота, множинні трихоломи, гіперкератоз долоней і підошов. Відповідальним за розвиток даного синдрому є мутація гена PTEN.

Одним з найпоширеніших синдромів спадкового раку жіночої репродуктивної системи є синдром Лінча 2-го типу (Lynch 2): синдром сімейного раку грудної залози, ендометрію, яєчників, товстої кишки. Виявлено ряд мутацій генів hMLH1 і hMLH2, пов'язаних з цим синдромом.

Вивчається роль мутації і в інших генах: BRIP1, PALB2, CASP8, TGFB1, які можуть відігравати певну роль у виникненні РГЗ.

Необхідно пам'ятати, що дія генів схильності до РГЗ у значній мірі знаходиться під впливом інших генів – генів-модифікаторів, оскільки канцерогенез є результатом взаємодії багатьох генів, у якому онкогенам і генам-супресорам відводиться провідна роль. Інші гени, у тому числі і гени детоксикації, відіграють роль модифікаторів функцій головних генів.

Особистий анамнез РГЗ

Особистий анамнез раку грудної залози також є значним фактором ризику розвитку другого іпсилатерального або контралатерального раку грудної залози. Фактично, найпоширенішим раком серед тих, хто пережив рак грудної залози, є метакронний контралатеральний рак. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком повторного раку грудної залози, включають початковий діагноз DCIS, стадію ІВ, гормонально-негативний рак і молодий вік.

Вірусний фактор

Джон Джозеф Біттнер у 1936 р. виявив у молоці самок мишей специфічний «фактор молока», який викликав РМЗ у вигодованих цим молоком мишенят. Вказаний «фактор молока» був ідентифікований як вірус пухлин молочних залоз мишей, або ММТV (від англ. Mouse Mammary Tumor Virus). За останні 10 років з'явилися докази того, що в організмі людини циркулює ММТV-споріднений провірус людини, або hМТV (від англ. human Mammary Tumor Virus). Його було знайдено у геномі лімфоцитів і пухлинних клітин. У нормальних тканинах людини він відсутній, що вказує на зовнішнє джерело інфекції. Запропоновано декілька шляхів потрапляння вірусу в організм людини: з забрудненими мишиними фекаліями продуктів через лімфоїдну тканину ШКТ; не виключена передача як від миші безпосередньо, так і через проміжних хазяїв (коти, примати); можливий вертикальний шлях передачі (від матері до дітей). Лімфоїдна тканина кишківника людини може слугувати «воротами» ретровірусної інфекції, а лімфатичні вузли – резервуаром. Остаточних доказів вірусного походження РГЗ у людини досі немає, але прибічники вірусно-генетичної теорії Зільбера застерігають широко застосовувати чуже материнське молоко без попереднього генеалогічного консультування годувальниць.

Спосіб життя

Модифіковані фактори ризику, включаючи надмірне вживання алкоголю, ожиріння та відсутність фізичної активності, спричиняють 21% усіх смертей від раку грудної залози в усьому світі. Вживання алкоголю пов'язане зі збільшенням ризику раку грудної залози, що є статистично значущим на рівнях від 5,0 до 9,9 г на день, що еквівалентно 3-6 напоям на тиждень. Виявлено, що куріння пов'язане з підвищеним ризиком раку грудей. Дані проспективних досліджень вказують на збільшення ризику раку грудної залози на 5%, особливо серед жінок, які почали палити в підлітковому віці.

Встановлено, що постійна фізична активність знижує ризик раку грудної залози залежно від об'єму, причому помірна активність знижує ризик на 2%, а інтенсивна активність — на 5%.

Доведено, що ожиріння, особливо у жінок у постменопаузі, підвищує ризик раку грудної залози. Групи ризику становлять жінки із надмірною масою тіла (ІМТ 25,0-29,9) та ожирінням (ІМТ > 30,0). Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія були вивчені як фактори ризику супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням, включаючи серцево-судинні захворювання та діабет. Інсулін має анаболічний вплив на клітинний метаболізм, і в ракових клітинах людини було продемонстровано надмірну експресію рецепторів інсуліну. Показано, що гіперінсулінемія є незалежним фактором ризику розвитку раку грудної залози у жінок у постменопаузі без діабету і може допомогти пояснити зв'язок між ожирінням і раком грудної залози.

Клінічна картина раку грудної залози.

Оскільки РГЗ відноситься до візуальних локалізацій пухлин, його діагностика не повинна викликати особливих труднощів. Проте профоглядами за 2021р. виявлено трохи більше 11%. Діагностування за стадіями становила: I ст. -19,3%, II ст. – 47,3%, III ст. – 17,7%, IV ст. – 12,0%, стадія не визначена 2,8% від усіх вперше виявлених у 2021 р. Загалом в 2021р. взято на облік 14036 випадків РГЗ і на даний час на обліку знаходяться 168836 хворих на РМЗ.

Симптоматика раннього РГЗ відсутня. Проте проведення скринінгової мамографії дозволяє виявити РГЗ задовго до появи клінічних проявів.

Загалом про виникнення РГЗ може свідчити :

1. Поява нових ущільнень, оскільки у багатьох жінок і у нормі особливо у худих, бувають неоднорідно ущільнені
2. Болючість, потовщення, втягнення або усизання соска, патологічні виділення, особливо кров'яністі, із соска.
3. Еліпсоподібна ареола (симптом "ракетки"). Ці симптоми можуть зустрічатися як при вузловій, так і при дифузній формі РГЗ.
4. Виразка соска та ареолярної області може бути при раку соска Педжета.
5. Збільшення та/або деформація залози, поява пухлини у аксиллярній ділянці.
6. При дифузній формі виявляють зміни шкіри, залоза стає горячою, гіперемованою («запальний» рак), залоза може бути набрякати, нагадує шкірку лимона (симптом «лимонної шкірки»).
7. Рідко - біль у залозі.

Клініко-анатомічна класифікація раку грудної залози

I. Вузлова форма

II. Дифузна форма: а) Набряково-інфільтративна; б) Запальна (маститоподібна, бешихоподібна) г) Панцирна.

III. Рак соска Педжета (екземоподібна, псоріазоподібна, виразкова, пухлинна форми).

Вузлова форма є найбільш частою і складає близько 95% серед усіх РГЗ.

При утворенні, яке пальпується, симптомами вузлової форми РГЗ є наявність твердих та грубих вогнищ ущільнення з нерівними та нечіткими контурами. Існують також шкірні симптоми вузлового РГЗ: над ущільненням при натисканні з'являється зморшкуватість шкіри, площадка чи воронкоподібне втягнення (симптом втягнення шкіри у формі пупка), бугристість, чи поява нових складок. Виявлення пухлини за допомогою пальпації залежить від її розмірів і розташування в молочній залозі. Пухлину розміром до 1 см складно пальпувати, особливо при глибокому її

розташуванні. Пальпацію пухлин розташованих у субмамарній складці необхідно проводити у хворих в лежачому положенні

Дифузний рак становить приблизно 5% усіх РГЗ та поділяється на набряково-інфільтративну, запальні форми, панцирну форму. Набряково-інфільтративний рак характеризується наявністю інфільтрату без чітких контурів в грудній залозі. Через блокаду відтоку лімфо грудна залоза набрякає, збільшується та опускається. Шкіра має вигляд лимонної шкірки. Часто можуть пальпуватися метастатичні регіонарні лімфатичні вузли. Прийнято розрізняти первинно-набрякову (істинно набряковий чи запальний рак) і вторинно-набрякову форму РГЗ. Вторинно-набрякова форма РГЗ виникає приблизно в 4–5 разів частіше і, на відміну від первинної форми, являє собою вузловий рак, що ускладнився лімфогенним метастазуванням, блоком відтоку лімфи і приєднаним набряком грудної залози. При первинно-набряковій формі сформованого пухлинного утворення не виявляють, розвивається дифузна пухлинна інфільтрація тканини залози.

При запальних формах раку в грудній залозі формується твердий дифузний інфільтрат. Грудна залоза стає гіперемованою і збільшується в розмірах. Шкіра розтягується та стає блискучою. Температура шкіри підвищується. Пухлина швидко інфільтрує залозу і у шкіру. Можуть виникати ділянки розпаду.

При панцирній формі дифузного раку пухлина інфільтрує тканину грудної залози, шкіру та жирову клітковину. Грудна залоза значно деформується і стає меншою за здорову, твердішає, виникає горбкування, сосок втягується, ареола деформується. Поступово ці симптоми наростають і вся залоза вкривається твердою пухлиною, як панцирем.

Рак соска Педжета – пухлина, що походить з епітелію дистальних частин грудних протоків уражає сосок та ареолу. Становить до 3% усіх РМЗ і характеризується появою ерозій, бляшок чи ущільненням соска та/або ареоли. Часто починається з екземи з появою мокрих або сухих шкірок на соску та/або ареолі. Далі сосок твердішає, деформується та зменшується. Пізніше інфільтрація переходить на залозу і виникає залозистий компонент раку соска. Метастазує рак Педжета в регіонарні лімфатичні вузли.

Шляхи метастазування раку грудної залози

Ріст і розповсюдження ракової пухлини в грудній залозі відбувається зазвичай у таких напрямках:

- 1) по грудних протоках та ходам шляхом інтраепітеліального росту;
- 2) лімфогенно – по лімфатичним капілярам паренхіми, шкіри та підшкірної клітковини, лімфатичним судинам часточкових сплетінь, періваскулярним та періневрально-лімфатичним щілинам;
- 3) гематогенно – по кровоносним судинам.

1. **Пахвовий шлях**, яким відтікає 4/5 лімфи, переважно від зовнішньої половини залози. Починається від навколососкового сплетення, далі лімфосудини формують 2-4 великих стовбури, що проходять по великому грудному м'язу та впадають у вузли пахвової ямки. У місці перехрещення нижнього краю великого грудного та третього зубця переднього зубчатого м'язу знаходиться лімфатичний вузол Зоргіуса, де в першу чергу може виникнути метастаз раку. Згадані лімфатичні судини широко анастомозують з судинами, що прямують у над- та підключичні, парастернальні й інші лімфоколектори.

2. **Підключичний шлях** є додатковим шляхом відтікання, анатомічно та функціонально тісно пов'язаний з пахвовим шляхом. Він складається з: *транспекторального напрямку* – 2-5 лімфосудин, що прямують через великий грудний м'яз до лімфовузлів (Ротеровських), розташованих між великим і малим грудними м'язами, або безпосередньо до підключичних вузлів у медіального краю *m. pectoralis minor*; *інтерспекторального напрямку* – 1-2 лімфатичні судини, які огинають грудні м'язи та впадають у підключичні лімфатичні вузли.

3. **Парастернальний шлях** проходить від глибоких відділів паренхіми та медіальних квадрантів до лімфовузлів, розташованих по ходу внутрішніх грудних судин у просторі між міжреберними м'язами та внутрішньогрудною фасцією з 1 по 5 міжребер'я.

4. **Медіастинальний шлях** тісно пов'язаний з попереднім колектором. Але його лімфосудини починаються як від парастернальних лімфовузлів, так і безпосередньо від грудної залози, прямують до перібронхіальних, трахеобронхіальних колекторів, а також до лімфовузлів тимуса.

5. **Міжреберний шлях** важко врахувати при плануванні лікування хворих, але він набуває певного значення при блокаді головних шляхів відтікання.

6. **Перехресний внутрішньошкірний та підшкірний шлях** у напрямку протилежної залози та контрлатеральних лімфовузлів.

7. **Епігастральний шлях** підшкірних та субфасціальних лімфосудин, які широко анастомозують з судинами, що прямують через піхви прямих м'язів черева до лімфомережі передочеревинної клітковини та вінцевої зв'язки печінки. Про існування цього шляху свідчить часте метастатичне ураження печінки (особливо діафрагмальної її поверхні та ділянки біля *lig. coronarium hepatis*) при розташуванні пухлини у нижніх квадрантах залози та субмамарній складці.

8. **Внутрішньошкірний та підшкірний шлях відтікання лімфи вздовж внутрішніх і зовнішніх гілок верхніх та нижніх епігастральних судин** у напрямку заочеревинних та пахвинних лімфовузлів, очеревини та яєчників.

Клінічна класифікація етапів лімфовідтоку (Berg, 1955) зручна для використання на практиці. В основу її покладено принцип етапності метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

I рівень – нижні пахвові лімфовузли, розташовані латеральніше зовнішнього краю малого грудного м'яза.

II рівень – середні пахвові лімфовузли, розташовані за малим грудним м'язом. Сюди ж відносяться міжпекторальні (роттеровські) лімфовузли, розташовані між малим і великим грудними м'язами.

III рівень – апікальні пахвові лімфовузли, що традиційно називаються у нашій країні підключичними. Вони розташовані у проміжку від медіального краю малого грудного м'яза до грудинно-ключичного зчленування.

Клінічна діагностика РГЗ ґрунтується на анамнестичних даних, даних огляду, наявності пухлини при пальпації та змінах лімфатичних вузлів.

При збиранні анамнезу слід звернути увагу на наступні моменти:

1) Зміни в молочних залозах:

- термін виявлення та перші симптоми захворювання;
- послідовність розвитку пухлинного процесу - поява та ріст пухлини, зміни шкіри в ділянці пухлини, зміни сосково-ареолярної ділянки;
- наявність виділень із сосків і їх характер (кров'янисті, серозні, інш.);
- збільшення регіонарних лімфатичних вузлів,
- наявність больових відчуттів в ділянці пухлини та в грудних залозах взагалі, їх характер, іррадіація;
- наявність подібних пухлин в грудних залозах раніше;
- травми грудних залоз, оперативні втручання на грудних залозах (з приводу маститу, доброякісних пухлин, раку).

2) Гінекологічний та репродуктивний анамнез:

- вік появи у хворої першої менструації, менопаузи, дата останньої менструації;
- вік хворої під час першої вагітності та перших пологів, вік хворої при останній вагітності та пологах; кількість вагітностей, пологів, абортів ;
- повноцінність годування груддю, кількість молока, виділення з сосків після припинення годування;

3) Перенесені та супутні захворювання статевої системи, печінки, щитоподібної залози, інших органів та систем, які можуть призвести до порушення гормонального балансу в організмі пацієнта та призвести до виникнення пухлинних процесів в грудних залозах.

4) Порушення сексуальної функції.

- 5) Спадкові захворювання по материнській та батьківській лінії, включаючи не тільки онкологічні захворювання, а також ендокринні та метаболічні порушення.

Під час огляду грудних залоз необхідно звернути увагу на:

- збільшення або зменшення розмірів залоз, їх форми;
- ступінь розвитку грудних залоз їх симетричність;
- зміни форми залози (наявність ділянок вибухання або западання, будь-яких інших змін), підтягнення молочної залози догори чи у боки, порушення рухомості залози їх фіксація;
- зміни в ділянці сосково-ареолярного комплексу (наявність ділянок вибухання або западання, будь-яких інших змін);
- наявність виділень із соска та їх характер (серозні, кров'янисті, інш.);
- стан шкіряних покривів грудних залоз: наявність локальної чи розлитої гіперемії шкіри залози, розповсюдження її на суміжні ділянки; локальний чи тотальний набряк залози, що має вигляд «лимонної шкірки»; наявність вузликів ущільнень, виразок шкіри, кірок, мокнучих поверхонь, нориць, розпаду тканини;
- наявність асиметрії в надключичних, підключичних, аксиллярних ділянках, що може сигналізувати про збільшення лімфатичних вузлів.

Пальпацію грудних залоз проводять у вертикальному та горизонтальному положенні пацієнтки.

Пальпація грудних залоз у вертикальному положенні:

1. Пальпацію проводять стоячи у наступних положеннях:
 - ✓ руки на стегнах,
 - ✓ руки на потилиці (оптимально для візуалізації та пальпації нижніх квадрантів грудної залози та субмаммарної складки);
 - ✓ руки на плечах лікаря, що стоїть навпроти (пальпація краю грудного м'яза і пахвової западини).
2. Завжди слід досліджувати обидві залози, починаючи зі здорової залози.
3. Спочатку проводять поверхневу індикативну пальпацію грудних залоз шляхом послідовного прогладжування всією долонею у напрямку від периферії до центру залози - визначається локалізація ущільнень.
4. Потім проводять глибоку пальпацію грудних залоз кінчиками пальців, починаючи з верхнього-зовнішнього квадранту, за годинниковою стрілкою для лівої залози і проти годинникової стрілки для правої залози.
5. Рекомендується також дворучне обстеження грудних залоз, що дозволяє деталізувати пальпаторні відчуття.

В першу чергу потрібно акцентувати увагу на характер змін (дифузний або вогнищевий) у грудних залозах.

При наявності вогнищевих змін оцінюють наступні характеристики:

1. Локалізація пухлини – центральна, зовнішні квадранти (верхній, нижній), внутрішні квадранти (верхній, нижній).
2. Форма пухлини (округла, трубчаста, неправильна).
3. Розміри пухлини (діаметр для круглих вузлів, найбільший розмір для вузлів неправильної форми).
4. Консистенція пухлини (щільна, щільно-еластична, м'яко-еластична, неоднорідна).
5. Межі (контури) пухлини (чіткі, нечіткі).
6. Поверхня пухлини (гладка, горбиста).
7. З'єднання пухлини з навколишніми тканинами, шкірою, соском, м'язом, зміщення пухлини по відношенню до цих структур.

Особлива увага звертається на наявність **патогномонічних для раку** грудної залози шкірних і специфічних пальпаторних **симптомів**:

1. Симптом «лимонної кірки» (лімфатичний набряк сосочкового шару дерми через блокування відтоку від шкірного лімфатичного сплетення, з точковими втягуваннями шкіри в місцях локалізації волосяних фолікулів).
2. «Площадки» симптом (ригідність шкіри, інфільтрованої пухлиною).
3. «Умбілікації» симптом - втягування шкіри, що нагадує пупок, в зоні локалізації пухлини (за рахунок інфільтрації та вкорочення зв'язок Купера).
4. Симптом Пайра полягає в тому, що шкіра над пухлиною важко береться у складку, ці складки нерівні і як би «огинають» пухлину.
5. Симптом долоні – ущільнення добре визначається пальпаторно при захопленні тканин між великим пальцем та іншими пальцями. Проте, якщо після цього пальпувати залозу основою всієї долоні, притискаючи її до грудної стінки, вузол зникає, у тих випадках, коли утворення, що пальпувалось, обумовлено втратою еластичності та податливістю тканин грудної залози на тлі набряку та ущільненості внутрішньо-часточкової тканини залози – це негативний симптом долоні. При злоякісних та доброякісних пухлинах молочної залози вузол не зникає і не змінюється – позитивний симптом долоні.
6. Симптом Кьоніга – вузлове утворення добре пальпується в положенні пацієнта стоячи. При переході в горизонтальне положення вузол не визначатися і «губиться» в навколишніх тканинах. Патогенез схожий з симптомом долоні.

7. Симптом Краузе – потовщення сосково-ареолярного комплексу при РГЗ.
8. Симптом Прибрама – при потягненні за сосок, злоякісна пухлина зміщується за ним.

Потім пальпують регіонарні лімфатичні вузли (пахвові, підключичні), а також надключичні лімфатичні вузли з обох сторін. При пальпації регіонарних лімфовузлів важливо з'ясувати:

- наявність збільшення та ущільнення лімфатичних вузлів в пахвових та надключичних ділянках з обох боків;
- кількість вузлів – один, декілька, ланцюжок чи конгломерат;
- зв'язок вузлів між собою (спаяність), з оточуючими тканинами та шкірою (рухомість);
- наявність набряку верхньої кінцівки.

Нормальні, незмінні лімфатичні вузли не візуалізуються і не пальпуються. Збільшені периферичні лімфатичні вузли пальпуються без особливих зусиль. Існують специфічні симптоми метастатичного ураження лімфатичних вузлів при РГЗ:

- Симптом Зоргіуса – у зовнішнього краю великого грудного м'яза пальпується збільшений вузол Зоргіуса, розмір якого може бути до 10-15 мм.
- Симптом Труазье – лімфатичний вузол, розташований у медіальному відділі надключичного трикутника, у місця з'єднання внутрішньої яремної та підключичної вен. Враження цього лімфатичного вузла вказує на попереднє метастатичне враження парастернальних та медіастінальних лімфатичних вузлів і свідчить про значне поширення пухлинного процесу.

Пальпація грудних залоз у горизонтальному положенні:

1. Пропонуємо пацієнту лягти на кушетку та відвести руки за голову;
2. Потім, кінчиками пальців проводимо пальпацію грудних залоз, починаючи з верхньо-зовнішнього квадранту, за годинниковою стрілкою, обережно притискаючи тканину грудних залоз до передньої грудної стінки.

Інструментальна діагностика базується на променевих та морфологічних методах дослідження.

Мамографія – рентгенологічне дослідження грудних залоз, один із найбільш ефективних методів ранньої діагностики патології грудних залоз, який дозволяє виявити вогнища пухлини до 3 мм в діаметрі, а також непрямі ознаки початку патологічного процесу в молочних залозах. Мамографія є методом скринінгу з доведеною ефективністю для жінок 50-

69 років, і методом скринінгу з ефективністю, що вивчається, для жінок молодше 50 років. Прораховано, що централізована державна програма мамологічного скринінгу може зменшити смертність жіночого населення від РГЗ на 21-49%.

Згідно рекомендаціям Американської колегії радіологів жінкам, що мають вищий ніж середній ризик розвитку раку грудної залози (жінки з обтяженим сімейним анамнезом щодо раку грудної залози; жінки з мутацією генів BRCA1 та BRCA2; жінки, яким виконували опромінення грудної клітки у віці від 10 до 30 років; або жінки з ризиком розвитку раку грудної залози $\geq 20\%$ протягом життя), рекомендується починати скринінгову мамографію у віці 25-30 років, або на 10 років раніше від віку родички першого ступеня споріднення на момент встановлення діагнозу раку, або через 8 років після променевої терапії.

Безконтрастна мамографія (плівкова, аналогова) проводиться у двох проєкціях (прямій та боковій чи косій) із дозованою компресією органу. Для вивчення окремих ділянок залози, їх структури, візуалізації дрібних вапняних включень, роблять прицільні знімки за допомогою спеціальних тубусів. Дослідження проводять на 7-10 день менструального циклу. Згідно статистичних даних 50-60% пухлин грудної залози локалізуються в верхньо-зовнішніх квадрантах, інші 40-50% відносно рівномірно розподіляються з однаковою частотою по іншим квадрантам залози.

Рентгенологічна картина РГЗ залежить від морфологічної будови пухлини. По рентгенологічним ознакам виділяють дві основні форми РГЗ – вузлову та дифузну. Серед вузлових форм розрізняють місцево-інфільтруючі (біля 75%, морфологічно – це найчастіше скіррозні раки) та ті, що розповсюджуються обмежено (біля 25%, морфологічно – це медулярні, колоїдні аденокарциноми).

При виявленні на рентгенограмі патологічного вогнища оцінюють прямі та непрямі ознаки вузлової форми РГЗ. Серед прямих – *пухлинний вузол і мікрокальцинати*. Рентгенологічна картина пухлинного вузла певною мірою залежить від його гістологічної будови. Скіррозні пухлини формують осередок ущільнення зірчастої або амебоподібної форми, неоднорідної структури, з нечітким контуром і характерними спікулоподібними відростками по периферії, перебудовою структури залози, може мати місце зона просвітлення навколо пухлини. Приблизно у половині випадків виявляються типові кальциновані включення - мікрокальцинати. Пухлина медулярної будови виглядає як вузол округлої чи неправильної форми, неоднорідної структури (через нерівномірність росту пухлини) з нечіткими, подекуди поліциклічними, контурами. У деяких випадках вузол може бути оточений фіброзною капсулою і може нагадувати картину доброякісної пухлини.

Серед непрямих ознак виділяють наступні: **зміни шкіри** – ущільнення, інфільтрація, втягнення; **зміни судинного малюнка** (симптом гіперваскуляризації); **перебудова оточуючих пухлину тканин** – неправильної форми тіньові смужки, що формують сітчастий малюнок, ракова «стежка» між пухлиною та шкірою; **зміни соска**. Важливо відзначити досить часту невідповідність розміру пухлини при пальпації та рентгенографії, яка обумовлена особливостями інфільтративного росту пухлини та перифокальним запаленням, за рахунок чого пухлина пальпаторно має більший розмір ніж вона виглядає на мамограмах.

При дифузних формах РГЗ пухлинний вузол, як такий, не визначається; найчастіше спостерігається - потовщення шкіри; підвищення загальної щільності з дифузним затемненням залози, як наслідок її набряку; перебудова структурного малюнку залози з утворенням тіней невизначеної форми; гіперваскуляризація; а при наявності вузла – визначається тінь без чітких меж.

Цифрова мамографія – це сучасний метод обстеження грудних залоз з використанням комп'ютерних технологій, який поступово витісняє аналогову мамографію завдяки більшим можливостям опрацювання отриманого зображення та можливостям інтеграції у медичній інформаційній системі. Хоча дослідження Digital Mammographic Imaging Screening Trial (2005) показало, що загальна точність цифрової та плівкової мамографії була однаковою, однак у жінок у період пре- або перименопаузи у віці до 50 років або у жінок будь-якого віку зі збільшеною щільністю грудних залоз, цифрова мамографія давала змогу більш точно визначити рак грудної залози. Цифрова мамографія дозволяє розгорнути, збільшити, зробити більш чіткою рентгенівську картину на моніторі, а також зберегти її на будь-якому цифровому носії, або оперативно переслати. За допомогою цифрової мамографії можна виявити новоутворення, які менше 1 мм, що суттєво підвищує результативність ранньої діагностики патології грудної залози. Цифрові мамографи також можуть бути оснащені додатковими пристроями для проведення біопсії.

Цифровий томосинтез грудної залози – метод обстеження, який зазвичай називають тривимірною (3-D) мамографією, заснований на застосуванні рентгенівських променів і тривимірного сканування грудних залоз. При застосуванні цифрового томосинтезу рентгенівська трубка рухається дугоподібно навколо стиснутої грудної залози і здійснює послідовно серію знімків з інтервалом 1 мм для кожної залози з різних ракурсів, що дозволяє створити тривимірну реконструкцію грудних залоз. Ця пошарова зйомка та реконструкція допомагають мінімізувати нашарування тканин, що може маскувати патологію та ускладнювати

диференційну діагностику між нормальними тканинами та патологічними знахідками.

Магнітно-резонансна томографія грудних залоз має вищу чутливість ніж мамографія. У популяції жінок з високим ризиком розвитку раку грудної залози чутливість мамографії у поєднанні з МРТ (92,7%) є вищою, ніж чутливість мамографії у поєднанні з УЗД (52%).

До основних показань, до проведення МРТ грудних залоз з контрастуванням можна віднести:

1. Скринінг жінок з високим ризиком розвитку раку грудних залоз (жінкам з обтяженим сімейним анамнезом щодо раку грудної залози; жінкам з мутацією генів BRCA1 та BRCA2; жінкам, яким виконували опромінення грудної клітки у віці від 10 до 30 років; або жінкам з ризиком розвитку раку грудної залози $\geq 20\%$ протягом життя).
2. Передопераційне стадіювання щойно виявленого раку грудних залоз, за виключенням іпсилатерального та контрлатерального раку.
3. Оцінка ефективності неоад'ювантної терапії.
4. Анонімна первинна карцинома грудної залози (для пошуку раку грудної залози у пацієнтів з метастазами при негативному мамографічному та ультразвуковому дослідженні).
5. Підозра на локальний рецидив раку грудної залози.
6. Підозрілі виділення із сосків (при негативних стандартних методах дослідження).
7. Оцінка уражень з невизначеним злоякісним потенціалом виявлених при мамографії або ультразвуковому дослідженні та після проведення біопсії (так звані ураження з високим рівнем ризику).
8. Визначення залучення в процес грудного м'яза/передньої грудної стінки.
9. Оцінка стану імплантів грудних залоз.
10. Висока щільність грудних залоз (ACR:D).
11. Спостереження пацієнток після проведеного лікування раку грудних залоз.

Проте слід відзначити, що фізичні особливості МРТ, можуть обмежити використання методу при:

1. мікрокальцинатах в грудній залозі, які можуть не візуалізуватися;
2. прийомі замісної гормональної терапії, яка може підвищувати фонове паренхіматозне накопичення контрастної речовини;
3. гострому запаленні грудної залози;
4. встановлених магнітних мітках в грудній залозі;

Специфічність МРТ методу залежить від досвіду інтерпретуючого радіолога (від 37% до 97% за даними різних досліджень) і на сьогодні обмежена можливість проведення біопсії під МР-контролем (в умовах вітчизняної медицини).

Результати мамографічного обстеження класифікують відповідно до однієї з категорій BI-RADS.

- **Категорія 1. Негативний результат.** Мамограма з негативним результатом. Грудні залози — симетричні, при цьому відсутні об'ємні утворення, порушення архітекτονіки або підозрілі кальцифікати.
- **Категорія 2. Доброякісна(-і) зміна(-и).** Мамограма з негативним результатом, але при цьому можуть відмічатися зміни, що свідчать про доброякісне утворення. Типові випадки включають кальцинати, що виглядають як доброякісні утворення, такі як кальцифікована фіброаденома, кіста з жировим вмістом або ліпома.
- **Категорія 3. Імовірно доброякісне(-і) утворення.** Мамограма зазвичай виявляє доброякісне утворення. Рекомендується проводити ретельний моніторинг результату, щоб переконатися в його стабільності. Ризик злякисного новоутворення оцінюється як такий, що становить менше 2%.
- **Категорія 4. Підозра на злякисне утворення.** Мамограма виявляє патологічні утворення, що характеризується високою вірогідністю злякисності, але за даними мамографії неможливо зробити висновок про їх очевидний злякисний характер. Таким хворим показане морфологічне дослідження цих утворень. Ризик наявності злякисного утворення є більш варіабельний і вищий за такий у категорії 3, але нижчий, ніж у категорії 5.
- **Категорія 5. Виявлені ознаки свідчать про велику вірогідність злякисного утворення.** Мамограми виявляють прямі та непрямі ознаки злякисного новоутворення в молочній залозі. Ймовірність (>95%) того, що ці рентгенологічні зміни корелюють із РГЗ. Таким хворим обов'язково показане морфологічне дослідження утворення.
- **Категорія 6. Верифікований діагноз — злякисне новоутворення підтверджено результатами біопсії.** Цю категорію додано для патологічних утворень у грудній залозі, виявлених при візуальному дослідженні з подальшою верифікацією діагнозу як злякисного утворення згідно з результатами біопсії, але до проведення радикальної терапії.

Для підвищення природно низької контрастності молочної залози застосовують методики штучного контрастування. Одним із найбільш ефективних методів вважається **цифрова мамографія з контрастуванням**, значно рідше може застосовуватися дуктографія та пневмокістографія.

Пневмокістографія – контрастування порожнини кісти повітрям. Методика полягає у наступному - після пункції кісти та аспірації її вмісту,

у порожнину вводять повітря в обсязі, що дорівнює обсягу аспірату. Потім проводять мамографію у двох перпендикулярних проекціях. Метод дозволяє з'ясувати наявність залишкової рідини, вивчити особливості архітекtonіки кісти, стан її внутрішніх стінок, наявність пристінкових розростань та інтракістозного раку.

Дуктографія – рентгенологічне дослідження контрастованих протоків грудної залози. Даний метод рекомендований за наявності патологічної секреції із соска, особливо кров'янистих і серозних виділень. Протипоказаннями до проведення цього дослідження є гострий запальний процес і клінічно діагностований РГЗ через небезпечність дисемінації клітин по протоках. Методика полягає в наступному - після масажу залози та видалення секрету, у зовнішній отвір протоку за допомогою шприця з затупленою голкою вводять контрастну речовину (0,5 мл уротрасту чи верографіну) та виконують рентгеновські знімки у двох проекціях з дозованою компресією органу для покращення розподілення контрасту. Дуктографія дає можливість виявляти пристінкові розростання в протоках (рак або папіломатоз), їх локалізацію та ступінь розповсюдженості.

Ультразвукове дослідження грудних залоз доповнює та уточнює картину патологічного процесу, який виявляється клінічно та рентгенологічно, а крім того є основним методом обстеження молочних залоз у жінок до 40 років. Метод широко застосовується для диференційної діагностики солідних утворень, кіст; дозволяє візуалізувати дрібні кісти, які не виявляються ні пальпаторно, ні рентгенологічно.

Ультразвукове дослідження в В-режимі дозволяє визначити локалізацію, кількість, розміри, ехоструктуру новоутворення та додаткові акустичні ефекти, а також стан лімфатичних вузлів і тканин, що оточують пухлину. Мінімальною вимогою для адекватного дослідження грудних залоз є наявність короткофокусного лінійного датчика частотою 5 МГц. Проте для деталізації виявлених змін необхідними є спеціалізовані високочастотні датчики 7-15 МГц з динамічним фокусуванням.

При вузловій формі раку та експансивному типі росту при УЗД візуалізується гіпоехогенне утворення правильної овальної або круглої форми, з чіткими контурами, яке «розсуває» навколишні тканини. Пухлина з інфільтративним характером росту найчастіше неправильної форми, з нерівними поліциклічними контурами, часто дистально виявляється тінь (затухання ультразвукових хвиль). При раку вісь пухлини знаходиться, як правило, в сагітальній площині, на відміну від доброякісних утворень, де вона у фронтальній площині.

З додаткових ознак може бути оцінена реакція оточуючих тканин на ріст пухлини:

1. Зона десмоплазії – ділянка підвищеної щільності оточуючої жирової тканини у вигляді нерівного гіперехогенного обідка. Ультразвукове сканування дозволяє диференціювати зону десмоплазії від меж

пухлини (тобто точніше визначити її розмір), чого неможливо досягти при пальпації або мамографії.

2. Порушення гістоархітекτονіки органа, обумовлене пухлинною інфільтрацією та вторинним фіброзом.
3. Мікрокальцинати погано визначаються при УЗД, у їх виявленні провідна роль належить рентгенівській мамографії.

Окремі типи пухлин (муцинозні, медулярні) можуть візуалізуватися як добре відокремлені від оточуючої тканини комплекси кіст з гіпоехогенним вмістом. З ростом пухлини утворюються анехогенні зони (некроз, крововиливи); ділянки активного росту пухлини визначаються у вигляді анехогенного обідка.

Особливою формою є папілярний рак, що виникає у порожнині кісти. Диференційна діагностика кіст та кістоподібних раків за допомогою променевих методів ускладнена, тому будь-яке кістоподібне утворення, підозріле на атипове, підлягає проведенню біопсії з цитологічним дослідженням.

Соноеластографія – ультразвукова методика, що полягає в одночасному вимірюванні ехогенності та жорсткості (еластичності) біологічних тканин. Патогенетичним обґрунтуванням методу є ущільнення тканин і втрата ними еластичності при запальних процесах і пухлинних утвореннях.

Допплерографія – ультразвукова методика, що ґрунтується на застосуванні ефекта Допплера, суть якого полягає в тому, що від рухомих об'єктів УЗ хвилі віддзеркалюються зі зміненою частотою – підвищеною, якщо рух спрямований у бік датчика, і зниженою – при протилежному русі. Найчастіше застосовують такі методики:

-імпульсна спектральна доплерографія (ІСД) заснована на періодичному випромінюванні серій імпульсів УЗ хвиль, які, відображаючись від еритроцитів, послідовно сприймаються тим самим датчиком. При цьому фіксуються сигнали, відображені тільки з певної відстані від датчика, які встановлюються на розсуд лікаря. Місце дослідження кровотоку називають контрольним об'ємом. Перевагою ІСД є можливість оцінки кровотоку у будь-якій заданій точці.

Інформація при ІСД може бути представлена трьома способами: у вигляді кількісних показників швидкості кровотоку, у вигляді спектрограми та тональними звуковими сигналами на звуковому виході. Основним методом діагностичної інформації є спектрограма – графік, на якому по вертикальній осі відкладається швидкість, а по горизонтальній – час. Сигнали, що відображаються вище горизонтальної осі, ідуть від току крові, направлено до датчика, нижче цієї осі – від датчика. Крім того, по виду доплерівської спектрограми можна визначити характер току крові: ламінарний тік відображається у вигляді вузької кривої з чіткими контурами, турбулентний – широкої неоднорідної кривої.

Для отримання найкращих даних про швидкість циркуляції крові по судинах у кожному випадку необхідно корегувати напрям доплерівського кута. При малих розмірах судин не завжди можливо підібрати оптимальні умови для оцінки кровотоку. У зв'язку з неможливістю стандартизації умов отримання даних про швидкість протікання крові по різних судинам, а також через конструктивні відмінності УЗ-апаратів найбільш об'єктивними є так звані кут-незалежні (А/В, ІR, ІР, ІА) показники кровотоку.

-Енергетична доплерографія (ЕД). Як нормальні судини паренхіми, так і судини, що утворилися в результаті неоангіогенезу в пухлині, мають дуже маленький просвіт і низькі швидкості кровотоку. Дана методика є найбільш ефективною для оцінки таких судин. Після того як судини виявлені, визначається їхня кількість і проводиться спектральна оцінка. Отримані результати співставляються з даними в контрлатеральній грудній залозі.

Методика ЕД заснована на аналізі амплітуд усіх ехосигналів доплерівського спектру, що відображають щільність еритроцитів у заданому об'ємі. Відтінки кольору (від темно-помаранчевого до жовтого) відповідають інтенсивності ехосигналу. До переваг метода слід віднести те, що відображення отримують усі судини, незалежно від їх ходу відносно ультразвукового променя, у тому числі кровоносні судини малого діаметра та з незначною швидкістю кровотоку. Недолік: неможливо зробити висновок про напрямок, характер і швидкість кровотоку.

-Кольорове доплерівське картування (КДК) принципово будується аналогічно зображенню в В-режимі, але у певній (виділеній) області сірошкального зображення виводиться у кольорі інформація про швидкість руху структур у кожному елементі зображення. Червоний колір відповідає потоку, що йде у сторону датчика, синій – від датчика. Темні відтінки цих кольорів відповідають низьким швидкостям, світлі відтінки – високим. Недоліком КДК є неможливість отримання зображення дрібних кровоносних судин з маленькою швидкістю кровотоку. До переваг слід віднести можливість оцінки як морфологічного стану судин, так і стану кровотоку по ним.

Одна з особливостей кровотоку у грудних залозах – наявність судин як з високими, так і з низькими швидкостями кровотоку. У зв'язку з цим для повноцінного дослідження усіх судин молочних залоз необхідно використовувати комплексне УЗД. Застосування кольорокодованих методик як в режимі дуплексного сканування (В-режим+ІСД або ЕД), так і в триплексному (В-режим+ЕД+КДК) режимі дозволяє покращити виявлення судин молочних залоз.

Одним із важливих критеріїв злоякісності є судинна асиметрія грудних залоз. Судини пухлини характеризуються нерівномірністю калібру, покрученістю, лакуноподібними розширеннями. У зв'язку з цим

для виявлення цих критеріїв великі надії покладаються на методику просторової трьохвимірної реконструкції.

У цілому завдяки прогресуючому розвитку діагностичної апаратури, відсутності променевого навантаження на пацієнта, неінвазивному характеру обстеження, УЗД конкурує з мамографією.

Морфологічні методи дослідження. Для діагностики злоякісних новоутворень грудної залози вирішальне значення має морфологічне підтвердження діагнозу. Існує досить велика кількість методів біопсії, які дозволяють верифікувати діагноз, визначити ступінь поширення пухлинного процесу та індивідуалізувати лікувальні заходи у кожному окремому випадку.

Біопсія показана при будь-якому пухлинному утворенні в грудній залозі, яке пальпується, навіть за умови негативних результатів інструментальних методів діагностики.

Стандартним методом діагностики при пухлинних утвореннях, що пальпуються є трепанобіопсія. Дослідження виконується за допомогою спеціальної товстої голки з ріжучим механізмом, що дозволяє отримати стовпчик тканини з пухлини, а кількості матеріалу достатньо для виконання гістологічного та імуногістохімічного дослідження (ІГХ) пухлини.

Більш простим методом діагностики, що може бути застосована при пухлинних утвореннях грудної залози, що пальпуються, є **тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія** з цитологічним дослідженням аспірату. Проте кількість матеріалу, отриманого при цьому методі біопсії, достатня тільки для того, щоб дати відповідь при доброякісному процесі чи діагностувати рак, але недостатня для того, щоб отримати детальні характеристики злоякісної пухлини. Результативність цього методу біопсії зменшується із зменшенням розмірів новоутворення та при деяких видах пухлин, у яких переважає сполучнотканинний компонент (скірозний рак, фіброаденома з гіалінозом строми, тощо).

Варіанти діагностики при пухлинних утвореннях, що не пальпуються в грудній залозі:

- **Трепанобіопсія** пухлини грудної залози під контролем ультразвукової навігації.
- **Стереотоксична біопсія** пухлини грудної залози під контролем рентгенівської мамографії.
- **Біопсія під контролем МРТ.**
- **Біопсія під контролем цифрового томосинтезу** грудної залози.
- Інструментальні методи навігації також застосовуються для **маркування пухлин**, що не пальпуються в грудній залозі (перед хірургічним втручанням), а також для маркування пухлин, що підлягають неoad'ювантній цитостатичній або ендокринній терапії.

Інші методи біопсії, що можуть бути застосовані у діагностиці пухлинних утворень грудної залози:

Зішкріб з поверхні соска та сосково-ареолярного комплексу може бути застосований при підозрі на хворобу Педжета. Отриманий матеріал надає можливість цитологічно верифікувати діагноз, проте більш ефективним методом біопсії, при даній локалізації, буде **панч-біопсія**, яка надає можливість отримати матеріал для патогістологічного дослідження і провести ПГХ дослідження пухлини.

Ексфолюативна біопсія (мазки-відбитки) використовуються для цитологічного дослідження виділень із соска (серозні, кров'яністі, тощо) для проведення диференційної діагностики проліферативних процесів у протоковій системі

Ексцизійна біопсія з терміновим гістологічним дослідженням є заключним етапом діагностики РГЗ. Біопсія виконується під загальним знеболенням, у спеціалізованому стаціонарі при наявності умов для проведення експрес-біопсії (кріотом, досвідчений морфолог тощо). Основними показаннями до її проведення є: виявлення інструментальними методами діагностики новоутворення, що не пальпується, але підозріле на РГЗ; непевні або негативні результати пункційної біопсії або трепанобіопсії при наявності клініко-інструментального підтвердження злоякісного характеру утворення. Ексцизійна біопсія пухлин грудної залози виконується в обсязі секторальної резекції, з додержанням принципів абластики та антиблаستي.

Біопсія сторожового лімфатичного вузла передбачає патогістологічне дослідження ідентифікованого першого лімфатичного вузла, через який відтікає лімфа від злоякісного новоутворення грудної залози. Вважається, що при відсутності метастазів у сторожовому лімфатичному вузлі, ймовірність їх наявності в інших групах лімфатичних вузлів вкрай мала, і, таким чином, необхідності у їх видаленні немає. Картування і виділення сторожового лімфатичного вузла є кращим методом визначення стадії клінічно негативних лімфатичних вузлів пахвової ямки. Ідентифікують сторожовий лімфовузол, вводячи в оточуючі пухлину тканини або субареолярно, спеціальну фарбу (розчин спеціальної синьки), або лімфотропні препарати – колоїдний радіофармпрепарат технецій (^{99m}Tc), або обидва ці препарати. Лімфатичною системою грудної залози ці препарати дренуються переважно до пахвової ділянки. Локалізацію сторожового лімфатичного вузла визначають методом лімфосцинтиграфії (технецій) або візуалізують за синім забарвленням під час ексцизійної біопсії. Показники ідентифікації сторожового лімфатичного вузла становлять 92-98%, особливо коли використовують обидві методики.

Патогістологічні та спеціальні методи дослідження:

- Гістологічне дослідження (інвазивний рак чи *in situ*).
- Патогістологічний ступінь злоякісності пухлини (G).

- «Чистота країв резекції» видаленого сектору грудної залози, що свідчить про радикальність виконаної операції.
- Розмір пухлини.
- Лімфоваскулярна інвазія.
- Статус експресії рецепторів естрогену/прогестерону як у разі інвазивного так і неінвазивного раку.
- HER2/neu – тестування.
- Індекси проліферації.

Діагностика метастазів РГЗ. Методом вибору для діагностики стану регіонарних лімфатичних колекторів є ультрасонографія ділянок регіонального лімфовідтоку (аксиллярної, над- і підключичної) з метою цитологічної верифікації здійснюється **пункційна біопсія** підозрілих на метастатичне ураження лімфатичних вузлів.

У діагностиці **віддалених метастазів** застосовується рентгенологічний метод (кістки, легені), сонографія органів черевної порожнини та малої миски. Більш чутливими методами діагностики метастазів у кістки вважається **остеосцинтиграфія** та **однофотонна емісійна гама-томографія** з фосфатними сполуками, міченим технецієм. Для уточнюючої точної діагностики метастатичних уражень можуть бути застосовані **рентгенівська** та **магнітно-резонансна томографія** з контрастуванням, а також **ПЕТ/КТ**, яке дозволяє поєднати переваги чіткого анатомічного зображення внутрішніх органів з «фізіологічністю» інформації, що отримують за допомогою ПЕТ.

Визначення у крові хворих радіоімунним чи ферментноімунним методом **пухлинних маркерів**, таких як раковомембріональний антиген (РЕА), СА15-3 тощо через низьку специфічність і невелику чутливість не застосовують у первинній діагностиці РГЗ, зважаючи на наявність більш цінних та інформативних методів. Проте ці маркери можуть бути застосовані при спостереженні за динамікою дисемінованого процесу як критерії перебігу хвороби (прогресування – при рості титру) та ефективності лікування (падіння чи незмінність концентрації при стабілізації захворювання).

Стандартні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, функціональні печінкові проби, рівень лужної фосфатази і тощо) є обов'язковими дослідженнями для планування тактики подальшого лікування.

Класифікації РГЗ.

Згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем пов'язаних зі здоров'ям, **МКХ-11**, в залежності від локалізації злоякісного новоутворення в грудній залозі виділяють наступні категорії:

C50.0 – Сосок

C50.1 - Центральна частина грудної залози

C50.2 - Верхній внутрішній квадрант

C50.3 - Нижній внутрішній квадрант

C50.4 - Верхній зовнішній квадрант

C50.5 - Нижній зовнішній квадрант

C50.6 - Пахвовий хвіст грудної залози

Клінічна класифікація TNM рака грудної залози.

T — первинна пухлина	
Tx	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Первинна пухлина не візуалізується
Tis	Рак in situ
T1	Пухлина 2 см і менше у діаметрі у найбільшому вимірі
T1mi	Мікроінвазія 0,1 см і менше у найбільшому вимірі
T1a	Пухлина більше 0,1 см, але менше 0,5 см у діаметрі у найбільшому вимірі
T1b	Пухлина більше 0,5 см, але менше 1 см у діаметрі у найбільшому вимірі
T1c	Пухлина більше 1 см, але не більше 2 см у діаметрі у найбільшому вимірі
T2	Пухлина більше 2 см, але менше 5 см у діаметрі у найбільшому вимірі
T3	Пухлина більше 5 см у діаметрі у найбільшому вимірі
T4	Пухлина будь-якого розміру з прямим поширенням на грудну стінку та/або шкіру
T4a	Поширення на грудну стінку (без поширення на грудний м'яз)
T4b	Виразкування і/або іпсилатеральні сателітні шкірні вузлики, і/або набряк шкіри
T4c	T4a та T4b
T4d	Запальна форма раку грудної залози
N — регіональні лімфатичні вузли	
Nx	Регіональні лімфатичні вузли неможливо оцінити (наприклад, попередньо видалені)
N0	Регіональні лімфатичні вузли без особливостей
N1	Метастази в рухомих іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах рівня I-II
N2	Метастази в іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах рівня I-II, які клінічно є фіксованими або спаяними; або клінічно видимі іпсилатеральні внутрішні грудні

	лімфатичні вузли при відсутності клінічно очевидних метастазів в пахвових лімфатичних вузлах
N2a	Метастази в пахвових лімфатичних вузлах фіксовані (спаяні) один до одного або до інших структур
N2b	Тільки клінічно видимий метастаз у внутрішньому грудному лімфатичному вузлі(ах) та відсутній клінічно видимий метастаз у пахвовому лімфатичному вузлі(ах)
N3	Метастази в іпсилатеральному підключичному (пахвовому, рівень III) лімфатичному вузлі з або з/без ураження пахвових лімфовузлів рівня I-II; або у клінічно видимому іпсилатеральному внутрішньому грудному лімфатичному вузлі(ах) з клінічними ознаками ураження пахвових лімфатичних вузлів I-II рівня; або метастази в іпсилатеральному надключичному лімфатичному вузлі(ах)
N3a	Метастази в підключичному лімфатичному вузлі(ах)
N3b	Метастази в внутрішніх грудних та пахвових лімфатичних вузлах
N3c	Метастази в надключичному лімфатичному вузлі(ах)
M — віддалені метастази	
M0	Віддалені метастази відсутні
M1	Віддалені метастази наявні

Патогістологічна класифікація pTNM

T — первинна пухлина	
pT	Категорія pT відповідає категорії T
N — регіональні лімфатичні вузли	
pNx	Регіональні лімфатичні вузли неможливо оцінити (попередньо видалені або не видалені для патологічного дослідження)
pN0	Регіональні лімфатичні вузли без особливостей
pN1	Мікрометастаз; або метастази в 1-3 іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах; та/або у внутрішніх грудних лімфатичних вузлах, виявлених після біопсії сторожового лімфатичного вузла, але клінічно не видимі
pN1mi	Мікрометастази (більше 0,2 мм та/або більше 200 клітин, але жодний з яких не більше 2,0 мм)
pN1a	Метастази в 1-3 пахвових лімфатичних вузлах (один з яких більше 2 мм у діаметрі у найбільшому вимірі)
pN1b	Внутрішні грудні лімфатичні вузли

pN1c	Метастази в 1-3 пахвових лімфатичних вузлах та внутрішніх грудних лімфатичних вузлах
pN2	Метастази в 4-9 іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах або у клінічно видимих іпсилатеральних внутрішніх грудних лімфатичних вузлах при відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах
pN2a	Метастази в 4-9 пахвових лімфатичних вузлах (один з яких більше 2 мм у діаметрі у найбільшому вимірі)
N2b	Клінічно видимий метастаз у внутрішньому грудному лімфатичному вузлі(ах) та відсутній метастаз у пахвовому лімфатичному вузлі(ах)
pN3a	Метастази в 10 і більше іпсилатеральних пахвових лімфатичних вузлах (один з яких більше 2 мм у діаметрі у найбільшому вимірі) або метастази в підключичних лімфатичних вузлах
pN3b	Клінічно видимий метастаз у внутрішньому іпсилатеральному лімфатичному грудному вузлі(ах) при наявності позитивних пахвових лімфатичних вузлів; або метастази в 3 і більше пахвових лімфатичних вузлах та у внутрішніх грудних лімфатичних вузлах з мікроскопічними або макроскопічними метастазами, виявлені після біопсії сторожового лімфатичного вузла, але клінічно не видимі
pN3c	Метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах
pM — віддалені метастази	
pM1	Віддалені метастази, мікроскопічно підтверджені

Стадіювання рака грудної залози

Стадія	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1	N0	M0
I B	T0, T1	N1mi	M0
II A	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
III B	T4	N0, N1, N2	M0

III C	Будь – яка T	N3	M0
IV	Будь – яка T	Будь – який N	M1

Гістологічні типи раку грудної залози:

- Неінвазивні типи (in situ):
 - Внутрішньопротоковий рак (DCIS);
 - Внутрішньодольковий рак (LCIS).
- Інвазивний протоковий рак:
 - Простий тип;
 - Медулярний тип;
 - Слизистий тип;
 - Хвороба Педжета.
- Інвазивний дольковий рак;
- Змішаний дольковий та протоковий рак.

Молекулярно-біологічні підтипи раку грудної залози:

- **Люмінальний А** - характеризується експресією рецепторів естрогену і прогестерону, відсутністю експресії HER2 і низьким проліферативним індексом Ki67 (<14%);
- **Люмінальний В:**
 - *Люмінальний В HER2 негативний* – характеризується експресією рецепторів естрогену, менш вираженою експресією прогестерону, відсутністю експресії HER2 і високим проліферативним індексом Ki67;
 - *Люмінальний В HER2 позитивний* - характеризується експресією рецепторів естрогену, менш вираженою експресією прогестерону, експресією HER2 і високим проліферативним індексом Ki67;
- **HER2 гіперекспресуючий (не люмінальний) підтип** - характеризується експресією HER2, а також відсутністю експресії естрогену і прогестерону;
- **Базальноподібний тричі негативний (дуктальний) підтип** - характеризується відсутністю експресії естрогену, прогестерону і HER2. Існує близько 80% збігів між тричі негативним і базальним підтипами РГЗ, проте тричі негативний включає в себе ще особливі гістологічний типи - такі як медулярна карцинома і залізисто-кістозна карцинома з низьким ризиком віддалених метастазів.

Сучасні підходи до лікування раку грудної залози .

Хірургічне лікування хворих на рак грудної залози - є основною складовою спеціального лікування хворих на РГЗ. На вибір оперативного втручання впливають багато факторів, таких як стадія захворювання, вік та супутня патологія пацієнта, обсяг грудної залози, обтяжений сімейний анамнез та наявність патогенних мутацій в генах BRCA1/2 та інших, вибір пацієнта та можливості клініки.

Сучасне оперативне втручання має відповідати наступним критеріям: виконання в межах R0 резекції (відсутні пухлинні клітини в краях резекції на мікроскопічному рівні), інтраопераційна детекція вартових лімфатичних вузлів при N₀, одномоментна реконструкція груді при виконанні мастектомії та рання активізація пацієнта.

Оперативні втручання поділяються на дві групи: мастектомія та органозберігаюча операція (BCS). Вирізняють наступні основні різновиди мастектомій: мастектомія за Холстедом, Пейті, Мадденом та підшкірна мастектомія з/без збереження сосково-ареолярного комплексу (обсяг структур, які видаляють наведено в табл.1).

Табл.1.

Вид мастектомії	Тканини, що видаляються:				
	Шкіра ГЗ	САК	Паренхіма ГЗ	Великий грудний м'яз	Малий грудний м'яз
за Холстедом	+	+	+	+	+
за Пейті	+	+	+	-	+
за Мадденом	+	+	+	-	-
підшкірна	-	+	+	-	-
підшкірна зі збереженням САК	-	-	+	-	-

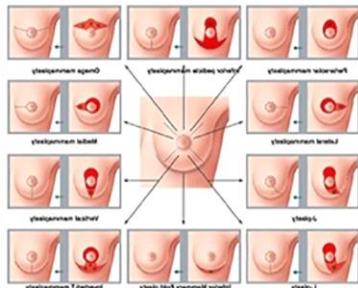
*I, II рівень- підлопаточні та аксиллярні л/вузли;

*I, II, III рівень - підлопаточні, аксиллярні, підключичні л/вузли.

Органозберігаюча операція передбачає часткове видалення ураженої пухлиною паренхіми ГЗ в межах R0 резекції з регіонарною лімфатичною дисекцією I, II рівня. Для збереження естетично прийнятної форми груді застосовуються методики онкопластичної хірургії, які поділяються на три рівня складності (OBCS). До першого рівня відносять операції, які передбачають використання мобілізованих тканин з суміжних квадрантів для усунення дефекту тканин грудної залози. Другий рівень передбачає застосування переміщених клаптів грудної залози з інших квадрантів (дивись малюнок-схему №1). Третій рівень, це застосування шкірно – фасціальних/м'язевих та інш. клаптів з суміжних анатомічних

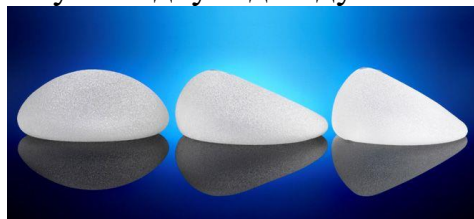
ділянок (нижньо-епігастральний клапоть, торако-дорзальний клапоть та інш.).

Малюнок-схема №1



Також, можливий інший шлях відновлення втраченого обсягу грудної залози після проведеного онкологічного етапу. Цей варіант передбачає відновлення грудної залози вільною жирковою тканиною (ліпофілінг).

При виконанні мастектомії проводиться одномоментна або відтермінована реконструкція грудної залози. Для реконструкції груді можна використовувати алломатеріали (силіконові імпланти), аутологічні тканини або комбінація цих двох підходів. Не існує універсального методу реконструкції грудної залози. Варіант реконструкції обирається в кожному клінічному випадку індивідуально.



Найбільш поширені реконструктивні операції передбачають використання силіконових імплантів (80% від усіх реконструктивних операцій), інколи можливі варіанти двоетапних операцій (1-й етап встановлення експандера для дерматензії шкіри, 2-й етап заміна експандера на силіконовий імплантат). У всіх інших випадках застосовуються шкірно-фасціальні або шкірно-м'язеві клапти. Лоскути можуть бути переміщеними або вільними (потребують накладання мікрохірургічних судинних анастомозів). Також, існують гібридні варіанти реконструкції грудної залози (ліпофілінг або поєднання алло та аутологічних тканин).

Основний принцип реконструктивної хірургії – це відновлення 3-х основних складових анатомічної будови груді, а саме шкірного покриву, обсягу та відбитку на грудній стінці. Вибір реконструктивної операції передбачає відновлення втраченої анатомічної складової, а при необхідності виконуються симетризуючі операції на контр-латеральній грудній залозі.

На нижче наведених прикладах будуть прокоментовані оперативні втручання.



органозберігаюча операція лівої грудної залози (OBCS) I рівень складності, втрата 15% обсягу не потребує корегуючих втручань.



підшкірна мастектомія зі збереженням сосково-ареолярного комплексу (правої грудної залози з одномоментним ендопротезуванням (силіконовим імплантом відновлено втрачений об'єм грудної залози).



мастектомія праворуч з одномоментною реконструкцією (для відновлення шкірного покриву використали торако-дорзальний лоскут, силіконовим імплантом відновлено втрачений об'єм грудної залози).



підшкірна мастектомія зі збереженням сосково-ареолярного комплексу (правої грудної залози з одномоментним ендопротезуванням (силіконовим імплантом відновлено втрачений об'єм грудної залози) та ризик-редуюча підшкірна

мастектомія зліва з одномоментним ендопротезуванням (носій патогенної мутації гена BRCA1).



стан після мастектомії за Пейті (дефіцит шкірного покриву, обсягу та відсутній сосково-ареолярний комплекс). Носій патогенної мутації гена ATM. Проведена відтермінована реконструкція правої грудної залози торако-дорзальним лоскутом (відновлення дефіциту шкірного покриву 6x13см), силіконовим імплантом (відновлення об'єму), реконструкція сосково-ареолярного комплексу, та ризик-редуюча підшкірна мастектомія зліва з одномоментним ендопротезуванням.

Таким чином, вірно обране оперативне втручання дозволяє пацієнтці не тільки зберегти але й максимально покращити якість життя.

Променева терапія

Променева терапія всієї грудної залози:

- Цільовою є тканина грудної залози, яка перебуває в зоні ризику.
- Доза ПТ:
 - ✓ Уся грудна залоза повинна отримати гіпофракціоновану дозу 40–42,5 Гр у 15–16 фракціях; в окремих випадках можна призначати 45–50,4 Гр у 25–28 фракціях.
 - ✓ Бустерне опромінення ложа пухлини рекомендується проводити пацієнткам із підвищеним ризиком рецидиву. Типові бустерні дози становлять 10–16 Гр у 4–8 фракціях.
- Бустерне опромінення порожнини після лампектомії можна проводити у фронтальній проекції за допомогою електронного, фотонного випромінювання або брахітерапії.
- Ультрагіпофракціонована WBRT 28,5 Гр, розподілена на 5 фракцій (один раз на тиждень), може бути розглянута для окремих пацієнток віком > 50 років після VCS із приводу pTis/T1/T2/N0, хоча оптимальне фракціонування для бустерної дози опромінення не визначене для цієї схеми.
- У разі використання цієї схеми важливе значення має тривимірне планування для мінімізації неоднорідності та опромінення серця та легень.

Опромінення грудної стінки (разом із реконструкцією молочної залози):

- Цільовою ділянкою є іпсилатеральна стінка грудної клітки, рубець після мастектомії та місця дренажу за наявності показань.

- ✓ Залежно від того, чи проводилася пацієнці реконструкція молочної залози, можна застосовувати кілька методик із використанням фотонного та (або) електронного опромінення.

- ✓ Особливу увагу слід приділити використанню болюсного матеріалу задля забезпечення належної дози опромінення шкіри, особливо в разі ЗРГЗ.

- ✓ Доза ПТ:

- Доза становить 45–50,4 Гр у 25–28 фракціях для грудної стінки ± бустерне опромінення рубця, по 1,8–2 Гр на фракцію, із загальною дозою приблизно 60–66 Гр.

- Бустерне опромінення рубця грудної стінки може здійснюватися електронами або фотонами з болюсним матеріалом або без нього.

Опромінення регіонарних лімфатичних вузлів:

- Для під-надключичних і пахвових лімфатичних вузлів глибина опромінення залежить від анатомічних особливостей пацієнтки.

- У разі ухвалення рішення про ПТ регіонарних лімфатичних вузлів регіонарні вузли необхідно контурувати. Див. атласи молочних залоз стосовно настанов для контурування.

- Доза ПТ:

- ✓ Доза 45–50,4 Гр у 25–28 фракціях на ділянки регіонарних лімфатичних вузлів.

- ✓ Додаткова бустерна ПТ може бути проведена на значно уражені або збільшені лімфатичні вузли (наприклад, внутрішні мамарні або ключичні), що не були видалені в хірургічний спосіб.

ПТ з передопераційною або ад'ювантною системною терапією:

- У пацієнок, які отримали передопераційну системну терапію, ад'ювантна ПТ визначається за максимальною стадією захворювання (тобто клінічною стадією, патоморфологічною стадією, характеристиками пухлини) під час діагностики (до передопераційної системної терапії) і результатами патоморфологічного дослідження після передопераційної системної терапії.

- Установлення послідовності проведення ПТ в поєднанні із системною терапією.

- ✓ Зазвичай після хімієтерапії (якщо проводиться) застосовують променеву терапію. Проте – СМФ (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил) і ПТ можуть застосовуватися одночасно, або спочатку може

застосовуватися CMF. – Капецитабін слід застосовувати після завершення ПТ. – Олапариб слід застосовувати після завершення ПТ.

✓ Наявні дані свідчать про те, що послідовна або одночасна ендокринна терапія з ПТ є прийнятною. У зв'язку з посиленням побічних ефектів ендокринну терапію краще розпочинати після завершення ПТ.

✓ Ад'ювантна анти-HER2-таргетна терапія ± ендокринна терапія можуть проводитися одночасно з ПТ.

Фертильність пацієток з РГЗ:

- Усі пацієтки у пременопаузі повинні бути поінформовані про потенційний вплив хіміотерапії на фертильність;
- необхідно запитати про їхнє бажання завагітніти в майбутньому;
- пацієтки, які можуть бажати майбутньої вагітності, повинні бути направлені до репродуктологів перед хіміотерапією та/або ендокринною терапією;
- час і тривалість, дозволені для збереження фертильності, варіанти та методи, і ймовірність успішної вагітності після завершення терапії раку грудної залози також повинні бути обговорені;
- менструація та фертильність не обов'язково пов'язані;
- пацієнтам слід рекомендувати не вагітніти під час будь-якої системної терапії;
- дослідження показали відсутність підвищення ризиків при гормонотерапії тривалістю 18-30 місяців, перед тим як тимчасово перервати її для настання вагітності на термін до 2 років;
- гормональна контрацепція не рекомендована незалежно від рецепторного статусу пухлини;
- грудне вигодовування не протипоказане після органозберігаючої хірургії молочної залози (але кількість молока може бути недостатньою);
- не рекомендовано годувати грудьми під час лікування хіміотерапією та ендокринною терапією або протягом 6 місяців після завершення лікування трастузумабом або пертузумабом.

Ендокринна терапія

Оскільки до 70-75% РГЗ є гормонозалежними пухлинами, ендокринотерапія (ЕТ) є одним з найважливіших методів лікування. Найсуттєвішим питанням ЕТ є прогнозування гормоночутливості пухлини, для чого визначають вміст рецепторів естрогенів і прогестерону в пухлині. Ефективність ГТ естрогенрецепторпозитивних (ER+) пухлин 50-60%, а ER-негативних – лише 5-10%. Важливе значення має також вік жінки.

Наразі використовують наступні види ЕТ:

1) **аблятивна**, яка має на меті ліквідацію ендокринних органів-продуцентів естрогенів, тобто це *хірургічна кастрація*. Вона виконується у жінок у репродуктивному віці та перші роки менопаузи та може застосовуватись як ад'ювантний захід, так і компонент паліативного лікування. Вважається, що виключення функції яєчників має поєднуватись з іншими методами ЕТ. У зв'язку з можливістю здійснювати оборотну фармакологічну кастрацію, наразі показання до оваріоектомії звужуються.

2) **медикаментозна** передбачає застосування декількох груп препаратів:

- «золотим стандартом» медикаментозної ГТ є застосування **селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM)**, у першу чергу *тамоксифену*. Він широко застосовується у клінічній практиці, приймається протягом тривалого часу (як ад'ювантна терапія – 5-10 років). Остаточно механізм його дії не з'ясовано, але відомо, що тамоксифен зменшує число активних рецепторів і змінює властивості комплексу естроген-рецептор, блокуючи останній. Проте на деякі тканини, зокрема на ендометрій, тамоксифен діє як агоніст естрогенів, викликаючи бластоматозну трансформацію. Серед інших побічних ефектів – стимуляція новоутворень печінки та тромбоемболічні ускладнення.

Серед нових препаратів слід згадати позбавлений проестрогенних ефектів «повний» антиестроген *фульвестрант* – представник групи селективних інгібіторів рецепторів естрогену (*SERD*).

- **інгібітори ароматази** – ферменту, що каталізує один з кінцевих етапів утворення естрогенів з андрогенів. У клінічній практиці використовують засоби 3-го покоління: стероїдні (*екземестан*) та нестероїдні (*летрозол, анастрозол*). Вони забезпечують більш повну естрогенну депривацію, ніж SERM, проте їх застосування можливе лише в період постменопаузи (природньої або штучної).

- **агоністи гонадотропін-рилізінг факторів гіпоталамуса** при постійному введенні викликають нечутливість гіпофіза до стимулюючих впливів, унаслідок чого зменшується виділення гонадотропінів, і таким чином майже повністю виключається функція яєчників – настає «фармакологічна кастрація». Представники цієї групи – *трипторелін, гозерелін, лейпрорелін*.

Засоби ЕТ використовуються у лікуванні місцево-поширеного і метастатичного РГЗ (де займають місце терапії вибору), у ад'ювантному режимі (після радикальної операції, до 5-10 років). Вивчається можливість їх застосування у неоад'ювантному режимі (до операції).

З метою підвищення ефективності ЕТ доцільним вважають застосування поєднання засобів традиційної ЕТ з новою групою протипухлинних засобів – блокаторами кінцевих точок. Здійснюючи блокування ключових регуляторних шляхів пухлинної клітини, вони здатні значно покращувати результати лікування. До цих засобів належать:

- **Інгібітори циклін-залежних кіназ 4/6 (CDK 4/6).** Мішенню їх дії є білки, які регулюють основні події клітинного циклу: вхід в М-фазу з G2-фази (поділ клітини)? перехід до G1-фази (початок інтерфази), початок S-фази (реплікація ДНК). При блокуванні цих ферментів пухлинна клітина зупиняє свій розвиток. Представники цієї групи – *рібоцікліб*, *палбоцікліб*, *абемацікліб*.

- **Інгібітор мішені для рапаміцину ссавців (mTOR, mammalian target of rapamycin - *еверолімус*).** Блокада mTOR впливає на ключовий компонент сигнального шляху, який регулює базові аспекти метаболізму та поділу клітини.

- **Інгібітор фосфатидил-інозитол-3-кінази (PI3K) – *алтелісіб*.** Активованій внаслідок мутації у пацієток з РГЗ регуляторний каскад, шляхом фосфорилування ряду внутрішньоклітинних білків, впливає на ріст, проліферацію, міграцію клітин та ангіогенез, блокаду апоптозу. Відповідно, блокування цього каскаду, чинить протилежний ефект на клітини рака.

Призначення ЕТ, зокрема, і в поєднанні з іншими антибластомними засобами (наприклад, таргетної та імунотерапії), має відбуватися у відповідності до сучасних протоколів лікування.

Зазвичай ЕТ притаманна менша кількість небажаних ефектів, порівняно з протипухлинною хіміотерапією; крім того для її проведення не потрібна госпіталізація пацієнтки. Проте у будь-якому випадку жінка має перебувати під постійним лікарським наглядом. Важливим є попередження та лікування побічних ефектів терапії, особливо при її тривалому застосуванні (в ад'ювантному режимі).

На сьогодні тривають клінічні випробування, у яких вивчають ефективність і безпечність використання поєднання ЕТ з найновішими протипухлинними препаратами.

Загальні принципи проведення цитостатичної терапії РГЗ

Цитостатична терапія (або хіміотерапія) - це метод лікування злоякісних новоутворень за допомогою цитотоксичних лікарських препаратів, які зупиняють проліферацію, або суттєво пошкоджують пухлинні клітини. Більшість цитостатичних препаратів взаємодіють безпосередньо з нуклеїновими кислотами клітин або з ферментами, відповідальними за синтез і функціонування цих кислот. Хіміотерапевтичні агенти знищують клітини, які активно діляться, і не є достатньо вибілковими. Вони пошкоджують не тільки пухлинні клітини, а і нормальні тканини, що може викликати цілу низку побічних ефектів, пов'язаних з цим токсичним впливом. Особливо чутливими є тканини, які активно проліферують – кістковий мозок, слизова оболонка шлунково-кишкового тракту, волосяні фолікули.

Вибір цитостатичної терапії в лікуванні раку грудної залози базується на морфологічній формі пухлини, імуногістохімічному підтипі, розповсюдженості пухлинного процесу, ефективності раніш проведеної терапії, загальному стані пацієнтки, задачі лікування в конкретній клінічній ситуації.

Цитостатичні препарати можуть бути застосовані окремо у вигляді монотерапії (монохіміотерапія) або в складі режимів комбінованої терапії (поліхіміотерапія), а також можуть поєднуватись з іншими видами протипухлинної терапії (променева, таргетна, імунотерапія).

Цитостатична терапія зазвичай має цикловий характер. Цикл хіміотерапії (ХТ) — це проміжок часу, що вираховується з першого дня першого введення цитостатиків до першого дня наступного курсу що планується та містить в собі дні введення препаратів та планову перерву між курсами. Прикладом 21-денного циклу є режим DC: доцетаксел та циклофосфамід вводяться 1 день з інтервалом в 21 день, прикладом 14-денного циклу є схема AC з ущільненим дозуванням: доксорубіцин та циклофосфамід вводяться 1 день з інтервалом в 14 днів.

До початку першого курсу цитостатичної терапії рекомендовано обов'язкове виконання деяких обстежень, перелік яких може бути розширений за клінічними показами:

- загальний (клінічний) аналіз крові із визначенням рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів з розрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів;
- біохімічний аналіз крові (з обов'язковим визначенням рівня креатиніну, загального білка, глюкози, загального білірубіну, АЛТ, АСТ);
 - коагулограма (фібріноген, АЧТЧ, протромбіновий час);
 - загальний аналіз сечі;
 - ЕКГ;
- Ехокардіографія із визначенням фракції викиду лівого шлуночка; консультації інших спеціалістів — за показами. Рекомендована періодичність виконання ЕКГ та ехокардіографії в процесі цитостатичної терапії становить 2-3 міс.

Оцінка побічних ефектів цитостатичної терапії виконується на кожному циклі. Загальновідомою шкалою є «Загальні термінологічні критерії побічних явищ» - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версія 6, 2022 р.). При розвитку побічних явищ 3–4 ступеня зазвичай цитостатична терапія припиняється, при купіруванні клінічно значущих побічних явищ в більшості випадків проводиться редуція дози на 25-50 %, в окремих випадках можливо відновлення лікування в повних дозах. Для деяких кумулятивних видів токсичності, таких як нейротоксичність, ототоксичність, кардіотоксичність, легенева токсичність, відсутні профілактичні заходи з доведеною клінічною

ефективністю. В таких випадках вкрай важливим є цілеспрямований та ретельний розгляд скарг пацієнтки перед кожним наступним циклом лікування, та, при необхідності, залучення профільних спеціалістів та призначення додаткових методів обстеження та відповідного лікування.

Цитостатична терапія використовується в неоад'ювантному та ад'ювантному режимах лікування РГЗ, а також, як самостійний метод, при лікуванні метастатичного процесу.

Принципи неоад'ювантної цитостатичної терапії

Неоад'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ) призначається при операбельних та місцеворозповсюджених пухлинах до радикального хірургічного лікування. НПХТ увійшла в широку клінічну практику лікування РГЗ відносно недавно. Історично її застосування було показаним у хворих з місцево розповсюдженими неоперабельними формами РГЗ, але згодом НПХТ стала застосовуватись і при операбельних формах з метою покращання віддалених результатів лікування. Загальновідомими основними завданнями для НПХТ при РГЗ є: зменшення розмірів первинної пухлини, розмірів та кількості уражених лімфатичних вузлів, переведення неоперабельних форм в операбельний стан; збільшення ймовірності виконання органозберігаючої операції; можливість оцінити ефект терапії та своєчасно замінити препарати або припинити у випадку прогресування (із виконанням хірургічного втручання); знищення мікрометастазів, і, як наслідок, підвищення загальної та безрецидивної виживаності. До важливих завдань НПХТ також можна віднести можливість вивчення факторів прогнозу, чутливості до ПХТ, і, залежно від цих даних, планування ад'ювантного лікування. Теоретичними перевагами неоад'ювантної ПХТ перед ад'ювантною (АПХТ) також можуть бути: більш ранній початок системної терапії та зниження дисемінації пухлинних клітин під час оперативного лікування. Однак, за даними багаточентрових рандомізованих досліджень та мета-аналізів, статистично достовірної різниці в показниках загальної та безрецидивної виживаності у хворих на РГЗ, які отримували НПХТ або АПХТ, не визначено.

У зв'язку з цим, у рутинній клінічній практиці, найчастіше головною метою НПХТ для РГЗ є досягнення можливості виконання органозберігаючої операції, то при лікуванні прогностично несприятливих підтипів РГЗ (тричі негативний та HER2/neu позитивний) основна мета НПХТ – досягнення повної морфологічної відповіді пухлини.

НПХТ (хіміотерапія ± анти-HER2 терапія) може бути рекомендована при неоперабельному місцеворозповсюдженному РГЗ, а також при операбельному РГЗ стадій T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0; тричі негативний або HER2/neu позитивний починаючи зі стадії T1cN0M0.

Всі необхідні курси НПХТ рекомендовано проводити до операції, так як це підвищує ймовірність досягнення повної морфологічної

відповіді. При тому, якщо всі заплановані курси НПХТ проведені до операції, ад'ювантна ПХТ не призначається, за виключенням пацієнок із тричі негативним або HER2/neu позитивним підтипом при наявності інвазивної резидуальної пухлини. В таких випадках рекомендована ад'ювантна ХТ капецитабіном (при тричі негативному РГЗ) або трастузумабом-емтанзином (при HER2-позитивному РГЗ).

НПХТ рекомендовано проводити із застосуванням стандартних режимів (табл. 1,2) із обов'язковим дотриманням дозоінтенсивності (стандартні дози та інтервали між курсами).

Принципи ад'ювантної цитостатичної терапії

Ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ) проводиться у доповнення до хірургічного методу лікування та дозволяє знизити ризик рецидиву хвороби та смерті від РГЗ. При плануванні АПХТ необхідно оцінити прогноз, очікувану користь від ад'ювантного лікування, можливу токсичність та супутню патологію, а також, для певних обставин, врахувати індивідуальні уподобання пацієнтки. Вік хворої сам по собі не є обмеженням для цитостатичної терапії у разі відсутності клінічно значущої супутньої патології. Схема та тривалість АПХТ залежить від імуногістохімічного підтипу пухлини та стадії захворювання. Ад'ювантне лікування має починатись саме з хіміотерапії та таргетної терапії при наявності показів. Не рекомендовано одночасне застосування антрациклінів (доксорубіцин, епірубіцин) та анти-HER2 препаратів внаслідок високого ризику кардіотоксичності. Ендокринна терапія, при наявності показів, повинна починатись після завершення хіміотерапії та проводитись одночасно з анти-HER2-терапією (у хворих із позитивним HER2/neu статусом пухлини).

Таблиця 1. Схеми нео- та ад'ювантної хіміотерапії HER2-негативного РГЗ

Режим	Препарати
АС × 4 dd → P × 12	Доксорубіцин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 14 днів, 4 цикли з переходом на паклітаксел 80 мг/м ² щотижнево 12 введень
АС × 4 → P × 12	Доксорубіцин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикли з переходом на паклітаксел 80 мг/м ² щотижнево 12 введень
АС × 4 → D × 4	Доксорубіцин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикли з переходом на доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикли

АС × 4 → Р × 4	Доксорубіцин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикли з переходом на паклітаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день або 1 раз на 14 днів, 4 цикли
АС × 4	Доксорубіцин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день
ЕС × 4	Епірубіцин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 830 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день
ДС × 4	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день 4 цикли
СМФ	Циклофосфамід 100 мг/м ² перорально в 1-й–14-й дні + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й та 8-й дні + фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й та 8-й дні кожні 4 тижні, 6 циклів
Капецитабін	Капецитабін 2000–2500 мг/м ² перорально в 1-й–14-й дні 21-денний цикл протягом 6 міс.

Ад'ювантна терапія HER2-позитивного РГЗ включає цитостатичну терапію, антиHER2-терапію та ендокринну терапію (при наявності в пухлині рецепторів естрогену та прогестерону), таблиці 1 та 2.

Таблиця 2. Схеми нео- та ад'ювантної хіміотерапії HER2-позитивного РГЗ

Режим	Препарати
Р + трастузумаб	Паклітаксел 80 мг/м ² в/в щотижнево 12 введень + трастузумаб навантажувальна доза 4 мг/кг в/в в 1-й день; в подальшому — трастузумаб 2 мг/кг в/в щотижнево. Після завершення паклітакселу, трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 21 день тривалістю до року
ТСН	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день+карбоплатинАУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 21 день 6 курсів + трастузумаб навантажувальна

	доза 8 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 21 день; в подальшому — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 21 день тривалістю до року
АС × 4 →D +трастузумаб	Доксорубіцин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикла з переходом на доцетаксел 75 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикла + трастузумаб навантажувальна доза 8 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 21 день; в подальшому — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 21 день тривалістю до року
ТСН + пертузумаб	Доцетаксел 75 мг/м2 в/в в 1-й день + карбоплатин АУС-6 в/в в 1-й день 1 раз в 21 день 6 курсів + трастузумаб навантажувальна доза 8 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 21 день; в подальшому — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 21 день тривалістю до року, пертузумаб 840 мг навантажувальна доза в/в 1 раз в 21 день з переходом на 420 мг 1 раз в 21 день тривалістю до року
АС × 4 →Т +трастузумаб	Доксорубіцин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикла з переходом на паклітаксел 80 мг/м2 в/в щотижнево 12 введень + трастузумаб навантажувальна доза 4 мг/кг в/в в 1-й день; в подальшому — трастузумаб 2 мг/кг в/в щотижнево. Після завершення паклітакселу, трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 21 день тривалістю до року
АС × 4 →Т +трастузумаб + пертузумаб	Доксорубіцин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, 4 цикла з переходом на паклітаксел 80 мг/м2 в/в щотижнево

	12 введень + трастузумаб навантажувальна доза 4 мг/кг в/в в 1-й день; в подальшому — трастузумаб 2 мг/кг в/в щотижнево. Після завершення паклітакселу, трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 21 день тривалістю до року. Пертузумаб 840 мг навантажувальна доза в/в 1 раз в 21 день з переходом на 420 мг 1 раз в 21 день тривалістю до року.
DC × 4+ трастузумаб	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамід 600 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 21 день 4 цикли + трастузумаб навантажувальна доза 8 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 21 день; в подальшому — трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 21 день тривалістю до року
Трастузумаб-емтанзин	Трастузумаб-емтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 21 день, до 14 циклів

Принципи цитостатичної терапії метастатичного РГЗ

Лікування метастатичного РГЗ є паліативним та спрямовано на збільшення тривалості життя та покращання його якості. Основним методом лікування метастатичного РГЗ є саме системна медикаментозна терапія. Чіткого визнаного стандарту лікування метастатичного РГЗ не існує. Вибір варіанта системної терапії базується на імуногістохімічному підтипі пухлини (експресія ER, PR, HER2/neu) та інших маркерів (мутація PIK3CA для естрогенопозитивних пухлин, гермінальна мутація BRCA1/2, експресія PDL1 для тричі негативного раку). Також важливе значення мають індивідуальні особливості пацієнтки, анамнез, ефективність та токсичність попереднього протипухлинного лікування, супутня патологія.

При паліативній терапії хіміопрепарати та їх комбінації необхідно вибирати таким чином, щоб ймовірність значної токсичності була невисокою. Побічні явища не мають бути гіршими за симптоми хвороби. При лікуванні метастатичної хвороби може бути застосовано декілька ліній терапії. Перехід від однієї лінії до другої проводиться при прогресуванні хвороби або при неприйнятній токсичності терапії.

У більшості випадків рекомендовано послідовне призначення цитостатиків в монотерапії. Комбінована цитостатична терапія має застосовуватись у випадках, коли необхідна швидка протипухлинна відповідь: значне метастатичне розповсюдження, вісцеральний криз. Цитостатична терапія може тривати до прогресування хвороби, дозолімітуючої токсичності. Стабілізація хвороби повинна оцінюватись як позитивний ефект лікування. При паліативній хіміотерапії важливо оцінювати співвідношення користі (у вигляді протипухлинного ефекту) та токсичності і, як наслідок, зниження якості життя від продовження терапії. Таргетна терапія, ендокринна терапія та імунотерапія при метастатичному процесі зазвичай проводяться до прогресування хвороби або неприйнятної токсичності.

Не існує стандартних підходів до кількості ліній лікування, а також будь-яких даних щодо більшої ефективності та інших перевагах того чи іншого режиму або цитостатика.

При метастазах в кістки показано призначення остеомодифікуючих агентів: золедронова кислота 4 мг в/в 1 раз в 4–12 тижні, ібандронова кислота 6 мг в/в 1 раз в 4 тижні або 50 мг/добу перорально щоденно, деносумаб 120 мг п/ш 1 раз в 4 тижні.

Профілактика раку грудної залози

Профілактика раку грудної залози – це заходи, спрямовані на запобігання розвитку захворювання та зменшення впливу факторів ризику. Розрізняють первинну, вторинну та третинну профілактику РГЗ.

Первинна профілактика РГЗ полягає у попередженні передпухлинних змін шляхом модифікації способу життя (боротьба з ожирінням та гіподинамією, раціональне харчування, зменшення впливу стресових факторів на організм), зменшення впливу канцерогенів на організм (відмова від паління, обмеження вживання алкоголю, уникнення надмірної інсоляції), своєчасне виконання жінкою репродуктивної функції, грудне вигодовування.

Первинна профілактика також охоплює двосторонню профілактичну мастектомію. Цей вид ризик-знижуючого оперативного втручання спрямований насамперед на пацієнтів, у яких генетично підтверджений високий ризик розвитку раку грудної залози через наявність мутацій у гені BRCA1 та/або BRCA2.

Вторинна профілактика охоплює медичні заходи, спрямовані на діагностику та виявлення раку грудної залози на ранніх стадіях та у своєчасній корекції гормональних порушень, а також регулярне щомісячне самообстеження грудних залоз, починаючи з 20-ти років.

Існує ще **третинна** профілактика раку грудної залози – це специфічна профілактика, в основі якої призначення гормональної терапії жінкам у менопаузі терміном до 5-ти років.