

НАБРЯКОВИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІЧНА КАРТИНА, ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури та результати власних досліджень)



І.І. Смоланка, А.О. Ляшенко,
І.В. Досенко, О.А. Супруненко,
О.М. Іванкова, С.О. Молід

Адреса:
Ляшенко Андрій Олександрович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: artzdoctor@gmail.com

Ключові слова: набряковий рак грудної залози, хірургічне лікування раку грудної залози, хіміотерапія раку грудної залози, променева терапія раку грудної залози.

Набряковий рак грудної залози — небезпечна форма місцево-поширеного раку грудної залози, що не має сталих підходів до лікування. Адекватна схема повинна включати комбінацію всіх основних методів терапії, послідовність яких має визначитися індивідуально.

Рак грудної залози (РГЗ) є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань, що посідає перше місце у структурі онкологічної патології серед жінок більшості розвинутих країн світу. За даними Національного канцер-реєстру, за 2013 р. в Україні захворіли на РГЗ 17 537 жінок, що становить 70,9 на 100 тис. жіночого населення, а смертність досягла 31,5 випадку на 100 тис. жіночого населення. Пильну увагу викликають занедбані форми РГЗ, що мають стрімкий перебіг, несприятливий прогноз та асоційовані з пухлинами великого розміру, поширенням процесу в регіонарні лімфатичні колектори, ураженням парастернальних та надключичних лімфатичних вузлів. Особливе місце серед занедбаних форм РГЗ займають набрякові форми РГЗ, при яких картина ураження грудної залози нагадує запальний процес. І хоча набряковий рак грудної залози (НРГЗ), за даними багатьох авторів, виникає тільки у 1–5% хворих на РГЗ [5, 16], перебіг цієї форми раку особливо несприятливий, а прогноз невтішний — загальна 5-річна виживаність, за загальновідомими даними, не перевищує 35% [4, 21, 44, 51].

Типово клінічна картина НРГЗ проявляється збільшенням обсягу, набряком грудної залози. Шкіра ураженої залози потовщена, відмічається її гіперемія. Характерною ознакою є виникнення специфічного симптому — «лимонної шкірки», що розповсюджується на понад третину грудної залози. Також відмічають місцеве підвищення температури, дифузне ущільнення тканини залози. Зазвичай симптоматика НРГЗ проявляється досить швидко, і захворювання має несприятливий перебіг.

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, на погляд деяких авторів [7, 34], 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. У нашій країні НРГЗ у статистичних звітах як окрема форма не фігурує.

Щодо виникнення НРГЗ існують дві основні точки зору. На думку деяких дослідників, причиною набряку є високий темп росту пухлини, що призводить до порушення транскапілярного обміну продуктами метаболізму пухлинних клітин і біологічно активних речовин [39, 65].

Інші автори пов'язують набряк шкіри і грудної залози з інвазією та емболією раковими клітинами лімфатичних судин, блоком відтоку лімфи з тканини грудної залози [42].

Прогностичні чинники при НРГЗ досі досліджені недостатньо, хоча їхньому вивченню приділяють все більше уваги [13].

За спостереженнями майже всіх фахівців, ураження регіонарних лімфатичних вузлів, як і при інших місцево-поширених формах раку грудної залози, знижує загальну (ЗВ) і безрецидивну виживаність (БРВ) хворих на НРГЗ [12, 61, 64].

Для НРГЗ характерним є раннє метастазування у регіонарні лімфатичні вузли, яке відмічене у 95% хворих, ураження надключичних лімфатичних колекторів — у 30–40% [70, 71].

Пухлинну інфільтрацію лімфатичних судин шкіри при гістологічному дослідженні виявляють приблизно у 60–70% хворих на НРГЗ [8, 9]. При вивченні тривалості життя при НРГЗ залежно від наявності або відсутності пухлинної інвазії в лімфатичні судини шкіри різними дослідниками отримано суперечливі

результати. Автори не знайшли істотних відмінностей у тривалості життя залежно від наявності або відсутності клінічних і гістологічних ознак НРГЗ [32, 46, 70] — відмічають, що у пацієнтів з клінічною картиною і гістологічними даними набрякової форми відбувається швидше прогресування, ніж у хворих з тільки гістологічно підтвердженою інвазією судин. Вважається, що цій формі РГЗ притаманні такі молекулярні характеристики: висока фракція клітин S-фази (SPF), високий рівень ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA), анеуплоїдність, відсутність експресії рецепторів естрогену та/або прогестерону (RE/RP-негативний статус), високий ступінь злоякісності пухлини, гіперекспресія і мутація HER2-neu, EGFR та p53 білка [26, 27, 29, 33].

Діагностика НРГЗ базується на загальноприйнятих методах клініко-інструментальної діагностики та цитологічної верифікації РГЗ. Клінічний огляд виявляє збільшену, гіперемовану, ригідну, з потовшеним шкірним покривом залозу. Після клінічного огляду виконується мамографія, яка дозволяє виявити ущільнення тканини залози, чим проявляється набряк. Обов'язковим є проведення пункційної біопсії та цитологічного дослідження пунктату. При первинно-набряковій формі за відсутності пухлинного вузла використовують пункційну біопсію підпахвинних лімфатичних вузлів [24].

Лікування НРГЗ є складною, далекою до вирішення проблемою. В історичному аспекті для лікування хворих на цю форму РГЗ першим почали застосовувати хірургічний метод. Згідно з думкою деяких авторів [2, 3], операція надає можливість видалити джерело метастазування, кровотечі та інтоксикації.

Незважаючи на те що перші спроби лікування хворих на НРГЗ належали саме хірургам, у минулому більшість дослідників вважали діагноз НРГЗ протипоказанням до хірургічного лікування [48, 59]. Розуміння системності природи НРГЗ стало причиною певного скепсису стосовно доречності хірургічного етапу в лікуванні цієї категорії хворих взагалі. Висловлювалися думки щодо обмеження терапевтичних заходів при НРГЗ комбінацією хіміопроменевого лікування [10, 11, 25, 55, 57]. Наводилися дані щодо ідентичності результатів лікування хворих, у яких застосовували комбінацію неoad'ювантної хіміотерапії з наступним хірургічним лікуванням, і пацієнтів, у яких неoad'ювантну хіміотерапію комбінували з радіотерапією.

Променева терапія на певному етапі була методом вибору у пацієнтів із НРГЗ, враховуючи агресивний перебіг хвороби, залучення лімфатичних судин дерми і незадовільні результати хірургічних операцій [56].

Променева терапія дозволяє уникнути хірургічної травми, проте, як і операція, залишається чинником локального лікування і не впливає на віддалене метастазування. Для досягнення певного ефекту променевої дії, за даними багатьох авторів, потрібне підведення до пухлини і регіонарних зон дози не менше 60–70 Гр. Проте це не виключає розвитку місцевих і регіонарних рецидивів, які становлять 46–88% [62], а 5-річна виживаність виявилася такою ж низькою, як і при хірургічному лікуванні [37, 43].

Застосування комбінації хірургічного методу та променевої терапії не дозволило поліпшити результати лікування хворих на НРГЗ, що, на думку [31], вказує на системну природу хвороби. Автори [53] на підставі своїх досліджень відмічають, що комбіноване лікування пацієнтів із НРГЗ дозволило поліпшити місцевий контроль, але не сприяло поліпшенню виживаності порівняно з монотерапією. За даними багатьох авторів [59, 66, 69, 72], 5-річна виживаність після комбінованого хірургічного та променевого лікування хворих на НРГЗ не набагато перевищила 5%.

Використання хіміотерапії в лікуванні з приводу НРГЗ дозволяє впливати як на первинну пухлину, так і на мікрометастази пухлини. Нині використовують комбінації хіміопрепаратів з різним механізмом дії, що потенціують протипухлинний ефект і знижує ризик розвитку лікарської резистентності [40, 41, 50, 56].

Інтерес становить стаття [6], присвячена лікуванню 38 хворих на НРГЗ переважно хіміопроменевим методом. Пацієнтам проводили неoad'ювантну хіміотерапію, потім — променеву терапію мультифракціонуванням доз (по 1,5 Гр 2 рази на добу з наступним бустом 18–21 Гр, сумарна вогнищева доза становила 63–66 Гр). Мастектомія була виконана 10 (26%) пацієнткам при стабілізації або прогресуванні хвороби. Із 15 пацієток з повною ремісією після хіміотерапії 87% були без ознак місцевого прогресування без виконання мастектомії. Загальна 5-річна виживаність для групи з повною ремісією та її відсутністю становила 68 і 14% відповідно. 5-Річна БРВ і ЗВ для усієї групи сягала 11 і 33% відповідно. Автори підкреслюють, що досягнення повної ремісії після хіміотерапії відіграє важливу роль у поліпшенні виживаності хворих на НРГЗ.

Нині наявність у тканинах пухлини рецепторів стероїдних гормонів служить критерієм її гормональної чутливості та є показанням до призначення гормонотерапії. Відсутність рецепторів супроводжується гормонорезистентністю пухлини, за винятком 8–10%, коли пухлина все-таки виявляється гормоночутливою [15, 47].

За даними популяційного аналізу даних 308 хворих на НРГЗ, прове-

деного М. Panades та співавторами у 2005 р. [52], велику прогностичну значущість має наявність позитивних рецепторів естрогену у досягненні 10-річної БРВ. Проте у дослідженні, виконаному J.A. Low та співавторами у 2004 р. [45], показана відсутність впливу рецепторного і менопаузального статусів на ЗВ хворих. Також не відмічено статистично значущого впливу позитивних або негативних рецепторів естрогенів у хворих як в пременопаузі, так і в період постменопаузи. Нині гормонотерапію в основному застосовують у поєднанні з іншими методами лікування з використанням сучасніших препаратів, включаючи інгібітори та інактиватори ароматаз, аналоги гіпоталамічних гормонів.

Повідомляється [1] про засіб комплексного лікування, який передбачає проведення гормонотерапії, 3 курсів поліхіміотерапії (ПХТ), променевої терапії у режимі динамічного мультифракціонування з денним розщепленням дози і додатковим використанням малих «сенсibiliзуючих» доз та 3 наступних курсів ПХТ. Автори рапортують про позитивну динаміку у 96% випадків, значну резорбцію пухлин у 73% хворих, тривалість спостереження без погіршення загального стану протягом 27–37 міс.

Наразі думка щодо доцільності хірургічного методу у низці етапів комплексного лікування при НРГЗ превалює. Відомі міжнародні консенсуси (Сен-Галлен 2011, ESMO 2012) рекомендують розпочинати хірургічний етап після неoad'ювантної хіміотерапії у випадку відповіді пухлини на лікування. При його неефективності пропонується використовувати резервні схеми ПХТ та радіотерапію.

Щодо обсягу хірургічного втручання при НРГЗ, то майже всі автори визнають необхідність радикальної мастектомії [21, 23, 30, 49] як методу вибору на хірургічному етапі лікування. Окремі дослідники висловлюють думки на користь розширених мастектомій [2]. Автори наголошують, що частота місцевого рецидивування не відрізнялася від такої при інших формах місцево-поширеного РГЗ.

Корисним досвідом досягнення чистоти країв резекції при проведенні радикальних мастектомій діляться автори [23], які порівнювали терміни БРВ та ЗВ у випадку досягнення/недосягнення чистоти краю резекції. Встановлено, що при досягненні чистого краю 3-річна ЗВ перевищує 50%, тоді як за наявності пухлинних клітин по краю резекції пацієнтів, що вижили, не зареєстровано.

За повідомленням [28, 67], отримані на підставі перегляду ретроспективні дані 178 хворих на НРГЗ з M.D. Anderson Cancer Center (США) свідчать, що виконання мастектомії до хіміопроменевого

лікування покращує місцевий контроль у хворих на НРГЗ, підвищує ЗВ та БРВ у пацієнтів з повною або частковою клінічною відповіддю на неoad'ювантну хіміотерапію. У пацієнтів без адекватної відповіді на хіміотерапію поліпшення ЗВ та БРВ не відмічене. Хворі з комбінацією мастектомії та променевої терапії мали нижчу частоту місцевих рецидивів, ніж ті, яким провели тільки променеву терапію (16,3 і 35,7% відповідно). Відмічено [35, 68] поліпшення результатів комплексного лікування пацієнтів із НРГЗ за наявності гістологічної повної відповіді. Медіана спостереження становила 5,1 року. Загальна 5- і 10-річна виживаність сягала 56 і 35%, а БРВ — 49 і 34% відповідно. У групі хворих, де була досягнута повна морфологічна відповідь, 5- і 10-річна ЗВ становила 65 і 46%, а БРВ — 59 і 50% відповідно; без повної відповіді 5- і 10-річна БРВ — 45 і 27% відповідно. Слід зазначити, що в це дослідження не включалися пацієнти з віддаленими метастазами і прогресуванням на фоні неoad'ювантної хіміотерапії, що могло позначитися на отриманих результатах.

Варто зауважити, що проведений аналіз літературних даних [14, 17–20, 38, 63] з лікування хворих на НРГЗ однозначно вказує на недостатність застосування тільки одного або двох методів лікування — хірургічного, променевого чи хіміотерапевтичного. Найкращі результати отримано при поєднанні неoad'ювантної хіміотерапії з хірургічним або променевим методом лікування чи з обома разом. При цьому вирішальне значення має відповідь пухлини на проведену неoad'ювантну хіміотерапію. Які компоненти лікування і в якій послідовності доцільно застосовувати після неoad'ювантної хіміотерапії, досі остаточно не вирішено. Не зрозуміло, як слід лікувати хворих, у яких не отримано ефекту від неoad'ювантної хіміотерапії. Існують розбіжності щодо проведення локального лікування цих пацієнтів. Традиційно багато фахівців вважають НРГЗ нехірургічним захворюванням у зв'язку з поганим прогнозом, проте виживаність пацієнтів покращилася з введенням нових схем хіміотерапії в комплексному лікуванні цієї патології [35, 36]. Недостатньо вивчено вплив основних чинників прогнозу, необхідний обсяг хірургічного втручання, ефективність комбінації різних методів лікування [14].

Останнім часом широкого визнання набуває таргетна терапія РГЗ [22]. Таргетні препарати впливають на молекулярні структури — зовнішньо- й внутрішньоклітинні рецептори, білки, які продукують клітини пухлини, а також на кровоносні судини пухлини. Ураження цих мішеней призводить до загибелі клітин пухлини. З 1990 р. уже зареєстровано близько 15 таргетних пре-

паратів [58, 60]. Поглиблення розуміння молекулярних явищ, що відбуваються при раку, призвело до виявлення великої кількості нових мішеней і паралельно — до розробки безлічі нових методів протиракової терапії. Таргетна терапія сфокусована на специфічних молекулах у злоякісній клітині, у тому числі ключових молекулах, залучених у процеси клітинної інвазії, метастазування, апоптозу, контролю клітинного циклу і пухлинного ангиогенезу. Безліч таргетних препаратів проходять випробування в клінічних дослідженнях. Таргетна терапія в більшості випадків переноситься істотно краще, ніж препарати хіміо- та гормонотерапії [54].

Таким чином, проблема лікування при НРГЗ є актуальною. Її вирішення пов'язано з методиками підвищення чутливості пухлини до хіміопрепаратів, розробкою нових шляхів доставки їх до ураженої залози та нових таргетних препаратів. Хірургічний метод наразі є складовою комплексного лікування хворих на НРГЗ. Його застосування залежить від результатів неoad'ювантного лікування.

Наш досвід лікування пацієнтів із НРГЗ доводить доцільність хірургічного втручання після проведення ПХТ або хіміопроменевого лікування. Аналіз результатів лікування більше ніж 200 хворих на НРГЗ свідчить, що виконувати хірургічне втручання слід навіть при збільшенні набряку, якщо досягнута позитивна динаміка щодо регіонарних лімфатичних вузлів. Також доведено вищий відсоток регресії, зафіксованих при застосуванні внутрішньоартеріальної ПХТ порівняно з традиційною ПХТ, що дозволило в більшості випадків завершити комплексне лікування, в тому числі й із залученням техніки пластичної хірургії. Вважаємо, що накопичено достатній досвід, щоб відбулися помітні зрушення у проблемі лікування пацієнтів із набряковими формами РГЗ, що має призвести до підвищення виживаності та покращення якості життя хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Слонимская Е.М., Колесников С.В., Карасева В.В. (1998) Эффективность применения интенсивного режима химиотерапии с использованием высоких доз 5-фторурацила в комплексном лечении больных отечно-инfiltrативными формами рака молочной железы. *Маммология*, 4: 53–58.
2. Чисов В.И., Дарьялова С.Л. (2000) Избранные лекции по клинической онкологии. Москва: 361–389.
3. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (2007) Злокачественные новообразования в России в 2005 г. Москва: 132.
4. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* (2002) 6th ed. Chicago, Ill: Springer-Verlag: 257–280.
5. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. (2003) Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J. Clin. Oncol.*, 21: 2254–2259.
6. Arthur D.W., Schmidt-Ulrich R.K., Friedman R.B. et al. (1999) Accelerated superfractionated radiotherapy for inflammatory breast carcinoma: complete response

predicts outcome and allows for breast conservation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 44(2): 289–296.

7. Aziz S.A., Pervaz S., Khan S. et al. (2001) Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience. *Breast J.*, 7: 398–404.

8. Bertucci F., Finetti P., Rougemont J. et al. (2004) Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. *Cancer Res.*, 64: 8558–8565.

9. Bertucci F., Tarpin C., Charafe-Jauffret E. et al. (2004) Multivariate analysis of survival in inflammatory breast cancer: impact of intensity of chemotherapy in multimodality treatment. *Bone Marrow Transplant*, 33(9): 913–920.

10. Bonnefoi H., Diebold-Berger S., Therasse P. et al. (2003) Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann. Oncol.*, 14: 406–413.

11. Brandi M., Cataldi A., Di Corato G. et al. (2005) Efficacy and influence of neoadjuvant epirubicin/vinorelbine chemotherapy (EN) on molecular markers in inflammatory breast cancer (IBC) and preliminary results of a randomized study testing as adjuvant chemotherapy the same EN-combination versus docetaxel (TXT). *ASCO Meeting Abstracts*, 23: 886.

12. Brenner B., Siris N., Rakowsky E. et al. (2002) Prediction of outcome in locally advanced breast cancer by postchemotherapy nodal status and baseline serum tumor markers. *Br. J. Cancer*, 87: 1404–1410.

13. Cabioglu N., Gong Y., Islam R. et al. (2007) Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. *Ann. Oncol.*, 18(6): 1021–1029.

14. Cancer management: a multidisciplinary approach (2002) *Medical, Surgical and Radiation Oncology*. 6th ed. PRR. Inc. Melville, NY: 195–213.

15. Chang S., Alderfer J.R., Asmar L., Buzdar A.U. (2000) Inflammatory breast cancer survival: the role of obesity and menopausal status at diagnosis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 64(2): 157–163.

16. Charafe-Jauffret E., Tarpin C., Bardou V.J. et al. (2004) Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. *J. Pathol.*, 202: 265–273.

17. Chevallier B., Bastit P., Graic Y. et al. (1993) The Centre H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer: combined modality approach in 178 patients. *Br. J. Cancer*, 67: 594–601.

18. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. (1993) Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am. J. Clin. Oncol.*, 16: 223–228.

19. Colpaert C.G., Vermeulen P.B., Benoy I. et al. (2003) Inflammatory breast cancer shows angiogenesis with high endothelial proliferation rate and strong E-cadherin expression. *Br. J. Cancer*, 88: 718–725.

20. Cristofanilli M., Gonzalez-Angulo A.M., Buzdar A.U. et al. (2004) Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin. Breast Cancer*, 4(6): 415–419.

21. Cristofanilli M., Valero V., Buzdar A.U. et al. (2013) Inflammatory breast cancer (IBC): patterns of recurrence and micrometastatic homing. *Breast Cancer Res. Treat.*, 100 (Suppl. 1): 155.

22. Cristofanilli M., Bousset H., Baselga J. et al. (2006) A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Cancer Res. Treat.*, 100 (Suppl. 1): 5.

23. Curcio L.D., Rupp E., Williams W.L. et al. (1999) Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer — a reassessment of margin status. *Ann. Surg. Oncol.*, 6: 249–254.

24. De Boer R.H., Saini A., Johnston S.R. et al. (2000) Continuous infusion combination chemotherapy in inflammatory breast cancer: a phase II study. *Breast*, 9(3): 149–155.

25. De Boer R.H., Allum W.H., Ebbs S.R. et al. (2000) Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann. Oncol.*, 11(9): 1147–1153.

26. Doshi A., Wedam S.B., Thomasson D.M. et al. (2012) Dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) as a potential predictor of clinical response in patients with inflammatory breast cancer (IBC). *ASCO Meeting Abstracts*, 23: 584.

27. Fisher E.R., Gregorio R.M., Fisher B. et al. (1975) The pathology of invasive breast cancer: a syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol No 4). *Cancer*, 36: 1–85.

28. Fleming R.Y., Asmar L., Buzdar A.U. et al. (1997) Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.*, 4: 452–461.

29. Garcia S., Dales J.P., Jacquemier J. et al. (2007) C-Met overexpression in inflammatory breast carcinomas: automated quantification on tissue microarrays. *Br. J. Cancer*, 96 (2): 329–335.
30. Giordano S.H., Hortobagyi G.N. (2003) Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res.*, 5(6): 284–288.
31. Grace W.R., Cooperman A.M. (1985) Inflammatory breast cancer. *Surg. Clin. North Am.*, 65: 151–160.
32. Gruber G., Ciriolo M., Altermatt H.J. et al. (2004) Prognosis of dermal lymphatic invasion with or without clinical signs of inflammatory breast cancer. *Int. J. Cancer*, 109(1): 144–148.
33. Gutman F., Albertini J.L., Lerebours F. et al. (2005) 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in initial diagnosis and staging of inflammatory breast tumors. *ASCO Meeting Abstracts*, 23: 691.
34. Hance K.W., Anderson W.F., Devesa S.S. et al. (2005) Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97: 966–975.
35. Harris E.E., Schultz D., Bertsch H. et al. (2003) Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 55: 1200–1208.
36. Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N. et al. (2006) Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer*, 106(5): 1000–1006.
37. Jaiyesimi I.A., Buzdar A.U., Hortobagyi G. (1992) Inflammatory breast cancer: a review. *J. Clin. Oncol.*, 10: 1014–1024.
38. Kim T., Lau J., Erban J. (2006) Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. *Clin. Breast Cancer*, 7(5): 386–395.
39. Kleer C.G., van Golen K.L., Merajver S.D. (2000) Molecular biology of breast cancer metastasis. *Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants*. *Breast Cancer Res.*, 2: 423–429.
40. Kleer C.G., Zhang Y., Pan Q. et al. (2004) WSP3 and RhoC guanosine triphosphatase cooperate in the development of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 6(2): 110–115.
41. Kleer C.G., Griffith K.A., Sabel M.S. et al. (2005) RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res. Treat.*, 93(2): 101–110.
42. Le M.G., Arriagada R., Contesso G. et al. (2005) Dermal lymphatic emboli in inflammatory and noninflammatory breast cancer: a French-Tunisian joint study in 337 patients. *Clin. Breast Cancer*, 6(5): 439–445.
43. Liao Z., Strom E.A., Buzdar A.U. et al. (2000) Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47(5): 1191–2000.
44. Liauw S.L., Benda R.K., Morris C.G., Mendenhall N.P. (2004) Inflammatory breast carcinoma: Outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer*, 100(5): 920–928.
45. Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al. (2004) Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J. Clin. Oncol.*, 22(20): 4067–4074.
46. Lucas F.V., Perez-Mesa C. (1978) Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*, 41(4): 1595–1605.
47. McCarthy N.J., Yang X., Linnoila I.R. et al. (2002) Microvessel density, expression of estrogen receptor alpha, MIB-1, p53, and c-erbB-2 in inflammatory breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 8: 3857–3862.
48. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47: 207–214.
49. Morris D.M. (1983) Mastectomy in the management of patients with inflammatory breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, 23(4): 255–258.
50. Mourali N., Tabbane F., Muenz L.R. et al. (1993) Ten-year results utilizing chemotherapy as primary treatment in nonmetastatic, rapidly progressing breast cancer. *Cancer Invest.*, 11: 363–370.
51. Palangie T., Mosseri V., Mihura J., et al. (1994) Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur. J. Cancer*, 7: 921–927.
52. Panades M., Olivetto I.A., Speers C.H. et al. (2005) Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: A population based survival analysis. *J. Clin. Oncol.*, 23(9): 1941–1950.
53. Perez C.A., Fields J.N., Fracasso P.M. et al. (1994) Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer*, 74: 466–476.
54. Resetkova E., Gonzalez-Angulo A.M., Sneige N. et al. (2004) Prognostic value of P53, MDM-2, and MUC-1 for patients with inflammatory breast carcinoma. *Cancer*, 101: 913–917.
55. Rouesse J., Friedman S., Sarrazin D. et al. (1986) Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: A study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J. Clin. Oncol.*, 4: 1765–1771.
56. Rouesse J., Friedman S., Mouriesse H. et al. (1990) Therapeutic strategies in inflammatory breast carcinoma based on prognostic factors. *Breast Cancer Res. Treat.*, 16: 15–22.
57. Rousseau C., Devillers A., Sagan C. et al. (2006) Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by (18F)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.*, 24: 5366–5372.
58. Sawaki M., Ito Y., Akiyama F. et al. (2006) High prevalence of Her-2/neu and p53 overexpression in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer*, 13(2): 172–178.
59. Sherry M.M., Johnson D.H., Page D.L. et al. (1985) Inflammatory carcinoma of the breast. Clinical review and summary of the Vanderbilt experience with multi-modality therapy. *Amer. J. Med.*, 79(3): 355–364.
60. Silvera D., Formenti S.C., Schneider R.J. et al. (2006) Over-expression of initiation factor eIF4G typifies inflammatory breast cancer and is crucial for tumor growth, VEGF expression and angiogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 100(1): 168.
61. Somlo G., Frankel P., Chow W. et al. (2004) Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 22: 1839–1848.
62. Szepesi T., Stadler B. (1983) Rolle der Strahlentherapie bei inflammatorischen Lokalrezidiven des Mammakarzinoms: erste Erfahrungen mit Kombinierten Radio-Chemotherapie. *Strahlentherapie*, 59(12): 725–731.
63. Tabei T., Sato K., Inoue K. et al. (2006) Multi-center, prospective study of radiotherapy without surgery after AC followed by weekly paclitaxel for patients with inflammatory breast cancer: SBCCSG-04 study. *ASCO Meeting Abstracts*, 24: 10783.
64. Tai P., Yu E., Shiels R. et al. (2005) Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer*, 5: 137.
65. Talbani F., Bahi J., Rahal K. et al. (1989) Inflammatory symptoms in breast cancer. Correlations with growth rate, clinicopathologic variables and evolution. *Cancer*, 64: 2081–2089.
66. Thomas F., Arriagada R., Spielmann M. et al. (1995) Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer*, 76(11): 2286–2290.
67. Ueno N.T., Buzdar A.U., Singletary S.E. et al. (1997) Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 40: 321–329.
68. Vanlemmens L., Desauw C., Belkacemi Y. et al. (2005) Inflammatory breast cancer (IBC): A retrospective analysis of 239 patients treated in a single institution. *ASCO Meeting Abstracts*, 23: 763.
69. Veyret C., Levy C., Chollet P. et al. (2006) Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer*, 107(11): 2535–2544.
70. Wagnerova M., Andrasina I., Sokol L. et al. (2005) Efficacy, tolerance and immunohistological analysis (IHA) in the group of 52 patients in inflammatory stage IIIB breast cancer (IBC) treated with F-FEC regimen. *ASCO Meeting Abstracts*, 23: 840.
71. Wingo P.A., Patricia M.J., Young J.L., Gargiullo P. (2004) Population-based statistics for woman diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.*, 15: 321–328.
72. Yang W.T., Le-Petross H.T., Macapinlac H. et al. (2007) Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res. Treat.* (Electronic online version).

Отечный рак грудной железы: клиническая картина, течение и лечение (обзор литературы и результаты собственных исследований)

И.И. Смолянка, А.А. Ляшенко, И.В. Досенко, А.А. Супруненко,
О.Н. Иванкова, С.А. Молид

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Отечный рак грудной железы — опасная форма местно-распространенного рака грудной железы, которая не имеет общепринятых подходов к лечению. Адекватная схема должна включать комбинацию всех основных методов лечения, последовательность которых следует определять индивидуально.

Ключевые слова: отечный рак грудной железы, хирургическое лечение рака грудной железы, химиотерапия рака грудной железы, лучевая терапия рака грудной железы.

Inflammatory breast cancer: clinical picture, disease course and treatment (review and results of own research)

I.I. Smolanka, A.O. Liashenko, I.V. Dosenko, O.A. Suprunenko,
O.M. Ivankova, S.A. Molid

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Inflammatory breast cancer — a dangerous form of locally advanced breast cancer, that doesn't have generally accepted approaches to treatment. Adequate scheme should include a combination of basic treatments, the sequence of which should be determined individually.

Key words: inflammatory breast cancer, breast cancer surgery, breast cancer chemotherapy, breast cancer radiotherapy.