

Ультразвукова діагностика регресії метастазів раку молочної залози у печінку (літературний огляд, клінічний випадок)

Р.В.Бубнов, Т.В.Остапенко, О.І.Мухомор

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

Реферат

Описано випадок первинного виявлення метастазів в печінці у пацієнтки, хворої на рак молочної залози IV стадії (за наявністю метастазів у кістки, легені) при ультразвуковому дослідженні та їх повної регресії через 6 тижнів після призначення раніше не застосованого пегільованого ліпосомального доксорубіцину. Факт регресії метастазів підтверджено двома незалежними фахівцями з ультразвукової діагностики. Покращився загальний стан пацієнтки та відмічена позитивна динаміка вогнищового (метастазного) ураження легень. Враховуючи важкість стану хворої з наявністю ракової інтоксикації та порушенням видільної функції нирок, вважалося недоцільним проводити комп'ютерну томографію з болюсним внутрішньовенним контрастуванням та інші променеві та інвазійні методи дослідження для верифікації діагнозу, а зникнення сонографічних ознак метастазів помітних розмірів є досить очевидним.

Проведено огляд світових джерел за темою сучасних підходів до діагностики, лікування метастазного раку молочної залози, інтерпретації параклінічних даних для оцінки ефективності лікування та прогнозування перебігу хвороби. Повідомлення про задокументовані випадки повної структурної регресії пухлини молочної залози та її метастазів є вкрай рідкими. Нами не знайдено даних про виявлення при ультразвуковому дослідженні повної регресії метастазів після призначення пегільованого ліпосомального доксорубіцину.

Автори усвідомлюють факт можливої наявності резидуальних метастазних клітин в печінці, а також можливість існування «прозорих для ультразвукової діагностики» вогнищ, але одночасно можна сприймати за факт, що при редукції метастазів лише за даними ультразвукової діагностики, їх справжня кількість, розміри та токсичний вплив на організм значно зменшуються, про що свідчить покращення загального стану пацієнтки. Хоча зникнення метастазів раку молочної залози не означає повного вилікування пацієнток, тривалість їхнього життя при цьому за літературними даними, *достовірно подовжується*. Прогноз для життя та одужання даної пацієнтки залишається серйозним. Оцінка тривалості та якості життя таких пацієнтів ще остаточно не вивчена, тому такі пацієнти потребують пильного терапевтичного нагляду. Враховуючи мізерну кількість задокументованих випадків структурної регресії раку, реєстрація таких станів є корисною як для ретроспективного аналізу, так і прогнозування ефекту терапії.

Ключові слова: рак молочної залози, метастази у печінку, ультразвукова діагностика, регресія пухлини

Ультразвуковая диагностика регрессии метастазов рака молочной железы в печень (литературный обзор, клинический случай)

Р.В.Бубнов, Т.В.Остапенко, А.И.Мухомор

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев

Описан случай первичного выявления метастазов в печени у больной раком молочной железы IV стадии (с наличием метастазов в кости, легкие) при ультразвуковом исследовании и их полной регрессии через 6 недель после назначения ранее на применяемого пегилированного липосомального доксорубицина. Факт регрессии подтвержден двумя независимыми специалистами по ультразвуковой диагностике. Улучшилось общее состояние больной, отмечена положительная динамика очагового (метастатического) поражения легких. Учитывая тяжесть состояния пациентки с наличием раковой интоксикации с нарушением выделительной функции почек, принято решение не проводить компьютерную томографию с внутривенным болюсным контрастированием, а также другие лучевые и инвазивные методы исследования для верификации диагноза, а исчезновение сонографических признаков метастазов вполне очевидно.

Проведен анализ мировых источников по теме современных подходов к диагностике, лечению метастатического рака молочной железы, интерпретации параклинических данных для оценки эффективности лечения и прогнозирования протекания болезни.

Задокументированные случаи полной регрессии опухоли молочной железы и ее метастазов крайне редки. Нами не найдено данных о выявлении при ультразвуковом исследовании полной регрессии метастазов после назначения пегилированного липосомального доксорубина.

Авторы осознают факт возможного наличия резидуальных метастатических клеток в печени, а также возможность существования «прозрачных для ультразвуковой диагностики» очагов, но одновременно можно считать фактом, что при редукции метастазов за данными только ультразвукового исследования, их настоящее количество, размеры и токсическое влияние на организм уменьшаются, о чем свидетельствует улучшение общего состояния пациентки. Хотя исчезновение метастазов рака МЖ не означает полного излечения пациентки, продолжительность жизни при этом, по литературным данным, *достоверно увеличивается*. Прогноз для жизни и выздоровления данной пациентки остается серьезным. Оценка продолжительности и качества жизни таких пациенток еще окончательно не изучены, поэтому такие пациенты нуждаются в тщательном терапевтическом наблюдении. Учитывая незначительное количество задокументированных случаев структурной регрессии рака, регистрация таких состояний полезна, как для ретроспективного анализа, так и прогнозирования эффекта терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в печень, ультразвуковая диагностика, регрессия опухоли

Ultrasound diagnosis of regression hepatic metastases in breast cancer patient (literature review, case report)

RV Bubnov, TV Ostapenko, OI Mukhomor

«Feofania» Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

The case of the primary revealing of new liver metastatic lesions in patient with metastatic breast cancer (with bone and lungs lesions) on ultrasonography and its complete regression during 6 weeks after the first prescription of pegylated liposomal doxorubicin. Liver lesions regression was confirmed by two independent experts. The general status of the patient was improved, the positive dynamics of lung metastatic lesion was marked by X-ray. The computed tomography, also contrast-enhanced computed tomography and other radiologic or invasive method of diagnosis verification as well as were not administrated because of severe symptoms of cancer intoxication with kidney excrete function insufficiency. The disappearance of sonological signs of hepatic metastases was quite clear.

The literature review about diagnostic and treatment management of metastatic breast cancer was performed. The well-documented cases about complete structure regression of metastatic breast cancer are extremely rare. No cases about sonography depicted metastatic breast cancer regression after pegylated liposomal doxorubicin treatment were found.

The authors realize the fact of possible an opportunity of existence the residual cancer cell in hepatic tissue and the “sonography blind” hepatic lesions, but the real general number and sizes of potential lesions is decreased.

Though the disappearance of metastatic liver lesions does not mean the complete remission of patient but the mean *survival is prolonged*.

The forecast for life and recovery of patient remains serious, therefore such patients require in careful therapeutic supervision. Prognosis for survival and the qualities of life of such patients still is not well studied. That is why the registration of tumor structure regression cases is useful as for retrospective study so to determine their prognostic and predictive value.

Keywords: metastatic breast cancer, ultrasonography, tumor regression.

Вступ

Рак молочної залози (МЗ) є найчастішою формою раку у жінок, уражає осіб найбільш працездатного віку, є другою причиною смерті серед жінок розвинених країн [1]. У біля 50% жінок, хворих на рак, виявляється метастазне ураження, медіана виживання при цьому біля 18-30 місяців. За даними

автопсії, при раку МЗ найчастіше уражаються легені (59%–69%), печінка (56%–65%), кістки (44%–71%), плевра (23%–51%), наднирники (31%–49%) та мозок (9%–22%). За даними Gerber та співавт., печінка уражається у 5-20% випадків запущеного (з віддаленими метастазами) раку молочної залози. Метастази у печінку рідко виникають при внутрішньопротоковому раку Т1-2 [2]. Лише у 3%–12% пацієнток з ІV стадією раку МЗ вторинне (метастазне) ураження обмежується ураженням печінки. Лише 5% хворих з метастазним раком МЗ має метастази у печінку без ураження інших органів [3].

Етіологія чітко не встановлена. Мають значення показники репродуктивного здоров'я жінки, ендокринно-метаболичні порушення, генетичні (гени BRCA-1 та 2), екзогенні фактори тощо. Встановлено чіткий зв'язок між розвитком раку МЗ та вживанням алкоголю у поєднанні з гормональними препаратами у постменопаузі [4].

Прогноз для пацієнтів, хворих на рак молочної залози, суттєво залежить від виявлення віддалених метастазів у паренхіматозні органи, найбільше у печінку. При виявленні метастазного ураження печінки прогноз значно погіршується, середня тривалість життя після їх виявлення складає біля 3-14 місяців [5].

За даними Zinser та співавт., основною причиною смерті при метастазах у печінку є поліорганна недостатність, лише 20% пацієнток гине від печінкової недостатності [6]. При цьому автори повідомляють про медіану виживання при ізольованих печінкових метастазах 19 міс., поєднанні метастазів у печінку та кістки – 17 міс., при множинних метастазах – 12 міс. Тому виявлення метастазів у печінку автори не рекомендують вважати фатальною ознакою та використовувати можливі терапевтичні засоби впливу для продовження та покращення якості життя пацієнтки. Хоча зникнення метастазів раку МЗ не означає повного вилікування пацієнток, тривалість їхнього життя при цьому **достовірно подовжується** [7].

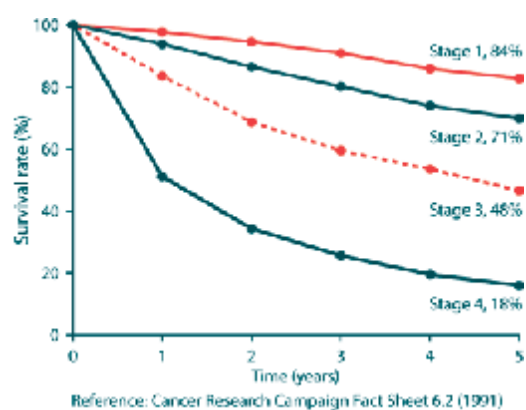
Таблиця 1

Прогноз для пацієнтів, хворих на рак МЗ залежно від стадії захворювання [1]

Стадія	TNM	5-річне виживання
0	Tis N0 M0	99%
I	T1 N0 M0	92%
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	82%
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0	65%
IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0	47%
IIIB	T4, будь-який N M0 будь-який T, N3 M0	44%
IV	будь-який T та N, M1	14%

T= стан первинної пухлини; N = регіональні лімфатичні вузли; M = віддалені метастази

Схема. Крива виживання залежно від стадії раку МЗ



Чутливість пацієнтів до усіх видів терапії, хірургічних втручань, в тому числі до повторних, вважається доброю прогностичною ознакою [8].

Діагностика раку МЗ та його метастазів

Відповідно до загальноприйнятих стандартів діагностики раку МЗ, слід використовувати усі доступні методи візуалізації (УЗД, КТ, МРТ, ПЕТ), лабораторні показники (рівень алкалюючої фосфатази, маркеру Са 15-3) для стадіювання процесу та контролю ефекту лікування [3].

Ультразвукова діагностика (УЗД). При наявності раку МЗ необхідне пильне виявлення структурних уражень органів-мішеней, особливо печінки. Проблемним є питання виявлення дрібних неспецифічних вогнищ у печінці при УЗД та КТ обстеженнях. Є повідомлення, що такі утвори розмірами менше 1,5 см з нетиповими структурними характеристиками, які важко чітко детермінувати за допомогою УЗД чи КТ, у 92.7%–96.9% випадків є доброякісними [9]. Gruenberger та співавт. досліджували залежність прогнозу захворювання від ехогенності метастазів у печінку. Так, гіперехогенні метастази виявляють кращі прогностичні показники виживання, ніж гіпоехогенні. Щоправда, дослідження стосувалося метастазів колоректального раку [10].

Комп'ютерна томографія (КТ) з внутрішньовенним болюсним контрастуванням вважається основним методом неінвазивної верифікації метастазів у печінку. Це пов'язано з особливостями кровопостачання: метастазні вогнища перфузуються більше за рахунок печінкових артерій, тоді як незмінена печінкова паренхіма отримує більшою частиною портальну кров. Під час портальної фази вогнища зі зниженим насиченням контрасту досить чітко визначаються при КТ [11].

Аналогічним чином здійснюється оцінка кровоплину при **ультразвуковій діагностиці**. Це пов'язано з інтенсивністю процесів неоангіогенезу пухлинного вогнища [12]. Визначення доплерографічного паттерну вогнища печінки, а також дані УЗД з використанням контрастних засобів мають специфічність 94.0-94.8% для гепатоцелюлярної карциноми, 90.5%-94.3% для метастазів та 88-99.4% для гемангіом при дослідженні у різні фази [13].

Є спроби визначати прогноз захворювання для пацієнток з метастазами раку МЗ у печінку за інтенсивністю васкуляризації метастазних вогнищ при **магнітно-резонансній томографії** [14].

Поодинокі публікації вказують на цінність використання **магнітно-резонансної спектроскопії** для встановлення природи вогнищ печінки [15].

Сцинтиграфія дає невисоку чутливість (67%) при виявленні метастазів раку МЗ у печінку, тому доцільно використовувати цей метод лише у комплексі з іншими візуальними техніками [16].

Позитронна емісійна томографія (ПЕТ) вважається оптимальним сучасним променевим методом діагностики метастазного ураження печінки та контролю протипухлинного ефекту усіх видів терапії. Метод допомагає виявити мікрометастази, резидуальні метастазні клітини [17].

Імунохімічні дослідження. У діагностиці раку МЗ певне значення має визначення рівня імунологічних маркерів: ракоспецифічного антигену (cancer-associated antigen, СА15-3), ракоембріонального антигену (carcinoembryonic antigen, СЕА) та інших. Вказується на втрату гетерозиготності метастазними пухлинами МЗ, що супроводжується появою в крові специфічних маркерів D14S62 та D14S51 [18].

Пункційна біопсія печінки під УЗД контролем є «золотим стандартом» верифікації природи печінкового вогнища. Літературні джерела вказують на неточність променевих методів (чутливість біля 60%) при оцінці вогнищ печінки менше 2 см [19], повідомляють про низьку чутливість при дослідженні дрібних вогнищ навіть ПЕТ [20]. Тому пункційна біопсія печінки під контролем УЗД вважається останньою ланкою діагностичного процесу.

Регресія раку МЗ. Задokumentовані випадки регресії раку різних локалізацій є досить рідкими [21,22]. Описані поодинокі випадки регресії *меланоми; метастазів у легені; регресії пухлини нирки* (регресія первинної пухлини, метастазів у підшлункову залозу, інших віддалених метастазів).

Повідомлення про задокументовані випадки структурної регресії пухлини молочної залози та її метастазів є вкрай рідкими. Перше повідомлення було зроблене у 1901 році Osler [23]. Описаний випадок повної ремісії метастазного раку МЗ зі зникненням первинної пухлини та метастазних вогнищ у печінці під впливом гормоно-хіміоімунотерапії [24]. Є повідомлення про випадки повної ремісії у незначного відсотка хворих на метастазний рак МЗ, проте вони нечітко задокументовані. Оцінка тривалості життя таких пацієнтів потребує додаткового вивчення [25]. Greenberg та співавт. досліджували клінічний перебіг тривало хворих на рак пацієнок (обстежено 1581 пацієнок після хіміотерапії). Так, після тривалості захворювання на рак 191 місяць 18 пацієнок померло від раку МЗ, у 26 пацієнок було зареєстроване повне видужання, чотири пацієнтки померли після клінічного видужання від 118 до 234 міс., одна пацієнтка жива з наявністю метастазів. Пацієнтки з тривалим виживанням при раку МЗ мали порівняно молодший вік, більшість була у пременопаузі, загальний стан їх був порівняно кращим. Після трьох років виживання ризик прогресування суттєво знижується. Вказується на доцільність розробки реабілітаційних протоколів у таких пацієнок. Цікаво, що у десяти пацієнок після клінічного одужання від раку МЗ були виявлені первинні раки іншої локалізації: яйника (два випадки), підшлункової залози (один випадок), ендометрію (один випадок), товстого кишківника (один випадок), голови та шиї (один випадок), легень (один випадок), у трьох виявлено рак другої МЗ [26].

Є кілька задокументованих випадків регресії пухлини молочної залози з повним зникненням метастазів у печінку після лікування препаратом Coenzyme Q10 (у дозі 390 мг в день) [27]. Описані ще два випадки повної регресії пухлини та метастазів у печінку під дією цього середника [28].

Повідомлено про повну регресію метастазів МЗ у головний мозок. Rosner D та співавт. повідомляють про чутливість до терапії у 38-61% пацієнок з метастазами у головний мозок та медіану виживання 8-12 місяців без попередньої хіміотерапії. Відмічено повну регресію метастазів у головний мозок після первинного призначення доксорубіцину, циклофосфаміду, 5-фторурацилу, преднізолону, метотрексату, вінкрістину, цисплатину та етопозиду у різних комбінаціях [29]. Інші автори повідомляють про регресію метастазів у головний мозок під впливом капецитабіну [30,31].

Лікування раку МЗ та його метастазів

Рак молочної залози вважається досить чутливим до дії протиракових середників.

Хіміотерапія. Вважається, що сучасна хіміотерапія має на меті якщо не вилікувати пацієнта від раку, то отримати клінічний ефект більш ніж у 60% пацієнтів, подовжуючи безрецидивний період. Медіана виживання хворих на рак МЗ за останні 10 років продовжилась з 18-24 міс. до 24-36 міс, біля 5% пацієнтів живуть більше 5 та навіть 10 років. За даними Atalay та співавт., при системній хіміотерапії медіана виживання у пацієнок з метастазами у печінку сягає 19 міс. з використанням претаксану, 22-26 міс. з використанням таксанових препаратів [5]. Основною патогенетичною ланкою терапевтичного впливу на метастази у печінку вважається антиангіогенетичне (вплив на ангіогенез пухлини). Повідомляється про терапію метастазів раку МЗ у печінку високими дозами хіміотерапії з наступною автотрансплантацією власних клітинних культур (Autologous Stem-Cell Transplantation) [32].

Хіміоемболізація метастазів. Є повідомлення про ефективність внутрішньоартеріальної хіміоемболізації метастазів раку МЗ у печінку з подовженням середньої тривалості життя до 20 місяців після виявлення метастазів [33]. Внутрішньоартеріальна хіміотерапія має суттєву перевагу над системною, вказується на ефективність терапії у 36-45% пацієнтів при черезшкірному введенні хіміопрепаратів у печінкову артерію з подовженням медіани виживання до 11-27 місяців у чутливих до терапії пацієнок. Найдовша тривалість життя була 5 років. При цьому внутрішньоартеріальна хіміотерапія вважається порівняно безпечним методом лікування метастазів раку МЗ у печінку.

Гормональна терапія. Ендокринна терапія займає суттєве місце в комплексному лікуванні раку МЗ. Більш ніж 2/3 пацієнок потребують призначення гормональних препаратів. Велике значення має підвищення рівня ферменту ароматази у пухлинних клітинах, яка підвищує рівень естрогенів в

пухлині, що індукують її ріст. Виявлена кореляція між рівнем ароматази та вмістом естрадіолу в пухлині. Дія гормональних препаратів полягає у блокуванні ферменту ароматази. Обмеження застосування гормональної терапії полягає у блокуванні гормональних рецепторів у пухлин МЗ, що метастазують. Повідомляється про різні шляхи для підвищення чутливості пухлинної клітини до гормонів. При існуванні чутливості гормональних рецепторів (естрогенових ER, прогестеронових PgR) пухлинної клітини препарати гормонального впливу можуть ефективно застосовуватись у ад'ювантних та превентивних терапевтичних курсах.

Хірургічне лікування метастазів. Ефективність хірургічної абляції метастазів раку МЗ у печінку є незаперечною. У випадках обмеженого метастазного ураження печінки хірургічне лікування може суттєво підвищити медіану виживання: за різними даними від 22 до 24 місяців, 5-річне виживання - до 22%–38%, 4-річне - до 46% [34]. У дослідженнях Rene та співавт. [8] виконувалася резекція уражених сегментів печінки: мала (менше 3 сегментів) чи велика – видалювалося три чи більше сегментів печінки. Автори подають 26% післяопераційних ускладнень при 0% летальності. Медіана виживання складала 20 міс., 5-річне виживання 21%.

Vlastos та співавт. подають оптимістичніші дані після резекції печінки: медіана життя у їхніх дослідженнях сягає 63 міс. 2-річне виживання 86%, 5-річне 81% [40]. Резекція печінки подовжує медіану виживання навіть при множинних метастазах в обох долях. Ні розмір резектованих метастазів, ні об'єм операції не зменшують ефекту хірургічної абляції. Доцільна передопераційна портальна емболізація.

Радіочастотна абляція метастазів печінки під УЗ контролем вважається ефективним методом руйнування пухлинної тканини, особливо в тканині печінки. Є повідомлення про радіочастотну абляцію первинної пухлини МЗ [35].

Розглядається можливість використання **сфокусованого ультразвуку** високої інтенсивності для локальної абляції пухлинних вогнищ, в тому числі і метастазів МЗ у печінку [36].

Повідомляється про ефективність **брахітерапії** - радіоемболізації метастазів раку МЗ у печінку з використанням ^{90}Y у комплексі з поліхіміотерапією [37].

Існують публікації про ефективність лазеро-індукованої інтерстиційної **термотерапії** під контролем магнітно-резонансної томографії [38]. Автори подають середню медіану виживання 4.3 роки; 1-річне виживання 96%; 2-річне - 80%; 3-річне - 63%; та 5-річне виживання -41%.

Нетрадиційні та натуропатичні методи лікування. Медикаментозні засоби, які не входять в ортодоксальні схеми лікування, поширено використовуються у лікуванні раку МЗ. Є публікації про помітний ефект таких заходів [39]. Це дієтичні фактори, корекція режиму, психотерапія, призначення певних медикаментів з нечітко доведеною дією: мікроелементів, вітамінів у високих дозах, протеолітичних ферментів, препаратів тимусу, пептидів селезінки, антиоксидантів, гепариноїдів. Відоме місце належить гомеопатії, акупунктурі. Щоправда, стандартизувати та ввести ці методи у загальноприйнятий протокол лікування важко, бо ефективність лікування залежить від майстерності лікаря та тропності пацієнта.

Клінічний випадок.

Пацієнтка, 49 років, поступила в терапевтичне відділення з діагнозом: *рак молочної залози, 4 стадія, 4 клінічна група. Метастази у кістки, легені, печінку. Ракова інтоксикація. Кахектичний синдром.* У 2000 році проведена правобічна мастектомія. З того часу періодично отримує курси хіміотерапії. Стан поступово погіршувався.

Дані попередніх додаткових обстежень:

КТ грудної клітки 18.04.2006

Метастазне ураження легень. Правобічний ексудативний плеврит. Метастази в тілах грудних хребців та п'яте ребро справа.

КТ головного мозку

КТ-ознаки остеолітичних метастазів в кістки черепау.

В стаціонарі проведені обстеження:

Оглядова рентгенографія грудної клітки 10.04.07

Визначаються множинні вогнищеві тіні в нижній долі правої легені. В правій плевральній порожнині рідина.

УЗД 12.04.2007

Печінка розмірами: передньо-задній розмір 120 мм; косий вертикальний розмір 138 мм. Паренхіма середньої ехогенності. дрібнозерниста. В правій долі визначаються множинні солідні формації розмірами 13-20 мм неправильної форми, децю підвищеної ехогенності з вираженим halo.

Локалізовані утвори у п'ятому, шостому, сьомому сегментах, один - парапортально без явищ компресії воріт. Інші органи черевної порожнини без видимих змін.

В обох плевральних порожнинах визначається вільна рідина:

у правій - 300-400 мл, у лівій - біля 100 мл.

Висновок. *Метастазне ураження печінки. Двобічний гідроторакс (метастазного генезу).*

Після виявлення метастазів у печінку було скориговано хіміотерапію: рекомендовано вперше призначити хіміопрепарат (діюча речовина - пегільований ліпосомальний доксорубіцин) у дозі 60 мг внутрішньовенно 1 раз на місяць у поєднанні з 5-фторурацилом у дозі 1 г (1 раз на 3 дні 5 разів).

УЗД 24.05.2007 (контрольне дослідження через 6 тижнів після первинного виявлення метастазів у печінку).

Печінка не збільшена, розмірами: передньо-задній розмір 98 мм; косий вертикальний розмір 115 мм. Паренхіма середньої ехогенності, строкатої будови. Переконливих даних за вогнищеві зміни, типові для вторинного ураження, немає. Внутрішньопечінкові жовчні протоки та судини без видимих змін. Лімфатичні утвори заочеревинного простору не візуалізуються. Слідів вільної рідини в черевній порожнині не виявлено.

В правій плевральній порожнині біля 400-500 мл вільної рідини. Легеня частково колабована.

Висновок. *Раніше досліджуваних вогнищ печінки на момент обстеження не виявлено. Правобічний гідроторакс.*

Оглядова рентгенографія грудної клітки. Кількість вогнищ в нижній долі правої легені зменшилась. Позитивна динаміка.

Загальний стан пацієнтки значно покращився.

УЗД 26.06.2007 (контрольне дослідження через 10 тижнів після первинного виявлення метастазів у печінку).

Вогнищеві зміни печінки, типові для вторинного ураження, не визначаються. Правобічний гідроторакс.

		Малюнок 1А-В. А- парапортальний метастазний вузол Б – метастазні вогнища 6-7 сегментів печінки..
Малюнок 1А	Малюнок 1В	

		Малюнок 2. Огляд через 6 тижнів після первинного виявлення метастазів у печінку. Досліджуваних раніше метастазний вогнищ не визначається (скан правої долі).
		Малюнок 3. Огляд через 10 тижнів після первинного виявлення метастазів у печінку. Вогнищ у печінці не визначається. Зберігається гідроторакс.

Обговорення

Тема статті стосується лише ультразвукової діагностики регресії метастазних вогнищ печінки. Ефект можна чітко пов'язувати з призначенням раніше не застосованого пегільованого ліпосомального доксорубіцину.

Повідомлення про задокументовані випадки повної структурної регресії пухлини молочної залози та її метастазів є вкрай рідкими. Окремі автори повідомляють про випадки повної ремісії у незначного відсотка хворих на метастазний рак МЗ, проте вони нечітко задокументовані [25]. Є публікації про регресію первинної пухлини МЗ та її метастазів після застосування альтернативних методів лікування [27,28], поодинокі випадки регресії під впливом хіміотерапевтичного лікування [24-26]. Нами не знайдено даних про виявлення повної регресії метастазів при УЗ дослідженні після призначення пегільованого ліпосомального доксорубіцину.

Враховуючи важкість хворої наявності ракової інтоксикації з порушенням видільної функції нирок, вважалось недоцільним проводити комп'ютерну томографію з болюсним внутрішньовенним контрастуванням та інші променеві та інвазійні методи дослідження для верифікації діагнозу, а зникнення УЗ ознак метастазів помітних розмірів є досить очевидним. Факт регресії метастазів підтверджено двома незалежними фахівцями з УЗД.

Існуючі скептичні публікації про сумнівну достовірність УЗД при оцінці метастазного ураження печінки [A Giovagnoni, A Piga, G Argalia, GM Giuseppetti, P Ercolani and R Cellerino Inadequacy of ultrasonography for monitoring response to treatment of liver metastases Journal of Clinical Oncology, Vol 11, 2451-2455.] авторами сприймаються неоднозначно. Автори усвідомлюють факт можливої наявності резидуальних метастазних клітин в печінці, а також можливість наявності «прозорих для УЗД» вогнищ, але одночасно можна сприймати за факт, що при редукції метастазів лише за даними УЗД, їх справжня кількість, розміри та токсичний вплив на організм значно зменшуються, про що свідчить покращення загального стану пацієнтки. Хоча зникнення метастазів раку МЗ не означає повноговилікування пацієнток, тривалість їхнього життя при цьому, за даними Falkson та співавт., достовірно продовжується [7].

Висновок

Прогноз для життя та одужання даної пацієнтки залишається серйозним. Оцінка тривалості та якості життя таких пацієнтів ще остаточно не вивчена, тому такі пацієнти потребують пильного терапевтичного нагляду [25]. Враховуючи мізерну кількість задокументованих випадків структурної

регресії раку, реєстрація таких станів є корисною як для ретроспективного аналізу, так і прогнозування ефекту терапії.

Література

1. Smith AR, Giusti R. The epidemiology of breast cancer. In: Bassett LW, Jackson V, Bralow L, eds. *Diagnosis of diseases of the breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 293–316.
2. Gerber B, Seitz E, Muller H, et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:29-37.
3. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases—incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991;84:714–716.
4. Reiko Suzuki, Weimin Ye, Tove Rylander-Rudqvist, Shigehira Saji, Graham A. Colditz, Alicja Wolk Alcohol and Postmenopausal Breast Cancer Risk Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status: A Prospective Cohort Study *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2005 97(21):1601-1608.
5. Atalay G, Biganzoli L, Renard F et al. Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases in the anthracycline-taxane era. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl 1):S47.
6. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL and Frascini G Clinical course of breast cancer patients with liver metastases *Journal of Clinical Oncology* 1987, Vol 5, 773-782.
7. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, Osborne K, Tormey D, Cummings FJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:1669-76.
8. Adam Rene, Aloia Thomas, Krissat Jinane et al. Is Liver Resection Justified for Patients With Hepatic Metastases From Breast Cancer? *Annals of Surgery*. 244(6):897-908, December 2006.
9. Steven C. Eberhardt, Patricia H. Choi, Ariadne M. Bach et al., Utility of Sonography for Small Hepatic Lesions Found on Computed Tomography in Patients With Cancer *J Ultrasound Med* 22:335–343, 2003.
10. Gruenberger Thomas, Jourdan Jean-Luc, Jing Zhao, King Julie, Lawson David Morris Echogenicity of Liver Metastases Is an Independent Prognostic Factor After Potentially Curative Treatment *Arch Surg*. 2000;135:1285-1290.
11. Haugeberg G, Strohmeyer T, Lierse W et al. The vascularization of liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988;114:415-419.
12. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1 –8.
13. Tetsuo Isozaki, Kazushi Numata, Takayoshi Kiba Differential Diagnosis of Hepatic Tumors by Using Contrast Enhancement Patterns at US *Radiology* 2003; 229:798–805.
14. Larissa Braga, Richard C. Semelka, Ricardo Pietrobon, Diego Martin, Nestor de Barros⁵ and Ulrich Guller Does Hypervascularity of Liver Metastases as Detected on MRI Predict Disease Progression in Breast Cancer Patients? *AJR* 2004; 182:1207-1213.
15. Lim K P, Patel N, Gedroyc W M W et al. Hepatocellular adenoma: diagnostic difficulties and novel imaging techniques *The British Journal of Radiology*, 75 (2002), 695–699.
16. David E. Drum and Judith M. Beard Scintigraphic Criteria for Hepatic Metastases from Cancer of the Colon and Breast *The Journal of Nuclear Medicine* Vol. 17 No. 8 677-680.
17. M Findlay, H Young, D Cunningham, A Iveson, B Cronin, T Hickish, B Pratt, J Husband, M Flower and R Ott Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil *Journal of Clinical Oncology*, Vol 14, 700-708.
18. Peter O'Connell Metastatic potential of breast cancer linked to specific loss of heterozygosity *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1391-1397,1351-1353.
19. Horigome H, Nomura T, Saso K, Itoh M, Joh T, Ohara H. Limitations of imaging diagnosis for small hepatocellular carcinoma: comparison with histological findings. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 559–565.
20. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40:250–255.
21. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 1996;22: 395-423.
22. Challis GB, Stam HJ: The spontaneous regression of cancer. *Acta Oncologica* 1990, 29:545-550.
23. Osler W. The medical aspects of carcinoma of the breast, with a note on the spontaneous disappearance of secondary growths. *Am Med*. 1901;17-19:63-66.
24. Yoshio Naomoto, Hiroshi Sadamori, Hiroyoshi Matsukawa et al. Multiple Liver Metastases of Breast Cancer: Report of a Case Successfully Treated with Hormone-Cytokine-Chemotherapy *Jpn J Clin Oncol* 2005;29(8): 390-394.
25. Yamamoto N, Katsumata N, Watanabe T, Omuro Y, Ando M, Narabayashi M, et al. Clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer with complete remission following systemic treatment. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:368-73.
26. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197–2205.
27. Lockwood, K., Moesgaard, S. and Folkers, K. (1994) Partial and Complete Regression of Breast Cancer in Patients in Relation to Dosage of Coenzyme Q10. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 199:3, 1504-1508.
28. Lockwood, K., Moesgaard, S., Yamamoto, T., and Folkers, K. (1995) Progress on Therapy of Breast Cancer with Vitamin Q10 and the Regression of Metastases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 212:1, 172-177.
29. Rosner D, Flowers A, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma patients: update study *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1993:A508.

30. Fabi; A. Vidiri; G. Ferretti ; A. Felici Dramatic Regression of Multiple Brain Metastases from Breast Cancer with Capecitabine: Another Arrow at the Bow? *Cancer Investigation*, 2006; 24, (4): 466 – 468.
31. Nava Siegelmann-Danieli, Moshe Stein and Jacob Bar-Ziv Complete Response of Brain Metastases Originating in Breast Cancer to Capecitabine Therapy *IMAJ* 2003;5:833-834.
32. Nicolaus Kröger, Markus Frick, Oleg Gluz, Svjetlana Mohrmann et al. Randomized Trial of Single Compared With Tandem High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Chemotherapy-Sensitive Metastatic Breast Cancer *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 24 (August 20), 2006: pp. 3919-3926.
33. Marie-France Giroux, Richard A. Baum, Michael C. Soulen Chemoembolization of Liver Metastasis from Breast Carcinoma *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 15:289-291 (2004).
34. Yoshimoto M, Tada T, Saito M et al. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:177–184.
35. Fornage BD, Sneige N, Ross MI, et al. Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology* 2004; 231:215–224.
36. Kennedy J E, G R ter Haar, Cranston D, High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *British Journal of Radiology* (2003) 76, 590-599.
37. Affaan K. Bangash, Bassel Atassi, Virginia Kaklamani 90Y Radioembolization of Metastatic Breast Cancer to the Liver: Toxicity, Imaging Response, Survival *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2007; 18:621-628.
38. Mack Martin G., Straub Ralf, Eichler Katrin, Söllner Oliver, Lehnert Thomas, Vogl Thomas J. Breast Cancer Metastases in Liver: Laser-induced Interstitial Thermotherapy—Local Tumor Control Rate and Survival Data *Radiology* 2004;233:400-409.
39. Navo MA, Phan J, Vaughan C, et al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *J Clin Oncol* 2004;22:671–7.
40. Vlastos Georges, Smith David L., Singletary S. Eva et al. Long-term Survival After An Aggressive Surgical Approach in Patients With Breast Cancer Hepatic Metastases *Annals of Surgical Oncology* 11:869-874 (2004).