

Хакимов Г.А.,
Мадалимов А.К.,
Шаюсупов Н.Р., Пак С.В.,
Джуманиёзов Х.И.,
Михеева Л.П., Валиев А.Г.

ПОПЫТКА УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО РАСПАДОМ

Ташкентский городской онкологический диспансер. Ташкентский Педиатрический Медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Актуальность темы. Проблема рака молочной железы является одной из значимых в онкологии. В течение последних 20 лет РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения и второе место — в структуре смертности. Ежегодно в России регистрируется более 40 000 новых случаев злокачественных новообразований молочной железы. Прирост заболеваемости РМЖ составляет 5.8% в год (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2008).

Несмотря на улучшение диагностики, проведение лечебно-профилактических и образовательных мероприятий, большое число пациенток обращается уже на поздних стадиях заболевания. По данным российской статистики на долю третьей и четвертой стадии РМЖ приходится 39,4% (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007 г.). Аналогичный показатель в странах Европейского Союза и США составляет 15-20% и вопреки значительным финансовым вливаниям не меняется в течение последних 10 лет.

Среди больных РМЖ у 15% отмечается осложненное течение болезни в виде распада, и хотя этот вид осложнения известен онкологам давно, лечение этой сложной группы пациенток остаётся актуальной проблемой. Актуальность проблемы заключается в отсутствии каких-либо фундаментальных работ, обобщающих своеобразное течение заболевания, закономерность и последовательность развития осложнений, отсутствие единой тактики лечения. Все это приводит к появлению разногласий в тех немногих публикациях, посвященных лечению пациенток с распадающимися формами РМЖ.

По мнению Портного С.М. (2006) проведение оперативного этапа лечения у больных с распадающимися формами РМЖ должно проводиться в рамках соблюдения максимальной радикальности, несмотря на наличие распада опухоли и кровотечение.

С момента активного внедрения в клиническую практику цитостатиков прошло чуть более 30 лет. Первой свою эффективность показала схема CMF, которую называли схемой XX века номер один. Лечение в данном режиме получило наибольшее количество женщин. Позднее были получены лучшие результаты при лечении антрациклин-содержащими схемами. А в 90-х годах прошлого столетия в практику вошли Таксаны. Однако никто не отказывается от «старых» схем. Они продолжают звучать в рекомендациях мировых онкологических сообществ. Современные препараты, показывая лучшую непосредственную эффективность, оказывают относительно небольшое влияние на безрецидивную и общую выживаемость (Fossati R. et al. 1998).

Открытия в области биологии опухолевого роста привели к новому направлению в лечении РМЖ. Нашли свое применение так называемые таргетные препараты с конкретной точкой приложения (Трастузумаб, Бевацизумаб, Тайверб и др.). Подбор

такой терапии осуществляется в зависимости от варианта опухоли. Делаются первые шаги применения биологических характеристик злокачественного новообразования для выбора тактики лечения, в т. ч. для подбора цитостатиков (Семиглазов В.Ф., 2000; Duffy M.J., 2004).

По всему миру широко исследуются новые лекарственные средства, проводятся многоцентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов. Это привело к расширению спектра используемых препаратов и усложнило выбор клинициста при лечении конкретного пациента. Между тем, в современных условиях медицина неотрывно связана с экономикой. Ограниченность финансовых ресурсов, невозможность угнаться за всеми нововведениями диктуют необходимость создания региональных стандартов лечения, соответствующих с одной стороны современным представлениям о лечении РМЖ, а с другой — экономическим возможностям региона. Помимо клинических преимуществ организаторам здравоохранения приходится учитывать и финансовую, составляющую при формировании заявок на лекарственные средства (Поддубная И.В., 2001; Воробьев П.А., 2004).

Все вышеизложенное определило, что использование современных схем лечения и разработка новых подходов в лечении этой группы больных позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных данной категории.

Цель работы — оценить эффективность различных методов лекарственного лечения и выбор оптимального подхода в лечении рака молочной железы, осложненного распадом.

Материал и методы. В анализ вошли истории болезни 90 больных раком молочной железы, осложненного распадом, находившиеся на лечении в хирургическом отделении опухолей молочной железы городского онкологического диспансера г.Ташкента за период с 2006 по 2010 гг. Возраст больных колебался от 41 до 73 лет (в среднем $56,3 \pm 10$ лет). Всем больным проводились комплекс диагностические мероприятия: рентген-маммография, УЗИ молочной железы, УЗИ брюшной полости, УЗИ малого таза, рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, пункция образования молочной железы и регионарных лимфатических узлов (в случае их увеличения), трепанобиопсия образования молочной железы под УЗИ контролем до начала лечения (для ИГХ исследования), в случае нарушений целостности кожи над опухолью т.е. распад производили биопсию опухолевой ткани с захватом здоровой, бактериологическое исследование флоры на чувствительность к антибиотикам, ЭКГ, осмотр гинеколога и терапевта. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови. При наличии клинических подозрений на метастатическое

поражение, назначались УЗИ периферических лимфатических узлов, сцинтиграфия костей скелета и МРТ головного мозга. Оценка первичного

опухолевого процесса проводилась по международной классификации TNM (5-е издание, 1997 г.).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

Группа больных T4N0M0 T4N1.M0 T4N1-2M0 T4N1-3M1"

1	4	8	12	6
II	3	10	12	5
III	-	3	7	20
<u>Всего</u>	7	21	31	31

При изучении стадии опухолевого процесса у исследуемых пациентов T4N0M0 зарегистрировано у 7 (7.8%) больных: T4N1M0 у 21 (23,3%); T4N1-2M0 и T4N1-3M1 - 31 (34,4%) соответственно.

При патогистологическом исследовании ткани первичной опухоли регионарных групп лимфатических узлов полученном в результате трепанбиопсии, открытой биопсии при распадающейся опухоли с нарушением целостности кожи, операционного материала, картина была следующая: в I группе у 13 (43,3%) больных была инфильтрирующая карцинома I-II, у 10 (33,3%) больных была инфильтрирующая карцинома II-III степени злокачественности, инфильтрирующая протоковая карцинома у 7 (23,3%) больных. Метастатические поражения регионарных групп лимфатических узлов были обнаружена у 26 (86,6%) больных. Во II группе у 9 (30%) больных была инфильтрирующая карцинома I-II, у 11 (36,6%) больных II-III степени злокачественности, инфильтрирующая протоковая карцинома у 10 (33,3%) больных. Метастатические изменения регионарных групп лимфатических узлов были обнаружена у 27 (90%) больных. В III группе у 16 (53,3%) больных была инфильтрирующая карцинома I-II и у 11 (36,6%) больных II-III степени злокачественности, инфильтрирующая протоковая карцинома у 3 (10%) больных.

При анализе отдаленных метастазов в трёх исследуемых группах, было зарегистрировано, что: из 30 больных в I группе у 2 (6,6%) метастазы локализовались в легких, у 1 (3,3%) - в печени, у 4 (13,3%) - в костях скелета, у 3 (9,9%) кожные метастазы в виде сателлитов, у 1 (3,3%) больной метастаз в яичниках. Во II группе из 30 больных было отмечено у 1 (3,3%) метастаз в легких, у 2 (6,6%) - в печени, у 4 (13,3%) - в костях скелета, у 7 (23,3%) кожные метастазы в виде сателлитов, у 3 (9,9%) метастаз в яичниках.

В менопаузе находились 62 женщины (68,8%). из них 56 - в естественной, а 6 - в индуцированной. т. е. после хирургической или медикаментозной

кастрации.

При проведении комплексных диагностических мероприятий у анализируемых пациенток регистрировались следующие разновидности сопутствующих заболеваний: ИБС, стенокардия напряжения I-II ст. у 15, ПИКС у 6, хронический холецистит у 23, анемия I-II ст. у 69, анемия III ст. у 21, варикозное расширение вен нижних конечностей у 17, язвенная болезнь желудка и 12 п.кишки у 5, гипертоническая болезнь у 20, ожирение у 8. сахарный диабет у 7 больных.

Индивидуальный план лечения составлялся совместно хирургом-онкологом, радиологом и онкологом - химиотерапевтом с учётом локализации, распространённости и морфологии опухоли, чувствительность к антибиотикам, а также возраста, репродуктивного, соматического и социального статуса пациентки.

В зависимости от тактики ведения пациентов были распределены на III группы.

В I группе 30 (33,3%) больным была проведена предоперационная химиотерапия по схеме Кселода + Доксорубин - 4 курса, в последующем было выполнено радикальное оперативное вмешательство и послеоперационная химиолучевая терапия. Во II группе 30 (33,3%) больным в первом этапе проводилась химиотерапия по схеме CAF 4 курса, с последующим радикальным оперативным вмешательством и химиолучевая терапия. В третью группу вошли 30 (33,3%) больных, которым на первом этапе была проведена по вынужденным соображением простая мастэктомия с последующей химиолучевой терапией.

Контрольные осмотры и обследование проводились после каждых 2 курсов и по окончании лечения. В процессе динамического наблюдения пациентки обследовались 1 раз в 3 месяца в первый год, 1 раз в 6 месяцев во второй и третий годы, дополнительно - при возникновении жалоб. Перед началом каждого курса химиотерапии в обязательном порядке выполнялись общий и биохимический анализы крови.

Таблица 2

Характеристика пациенток с раком молочной железы, осложненным распадом

Показатель	Число	%
Число пациенток	90	100
Возраст (годы) Минимальный Максимальный	56,3 ± 2,83	41-73
Менопауза (естественная, медикаментозная или после овариэктомии)	62	68,8
ER+PR+ ER+PR-ER-PR+ Итого гор.монозависимые	53	58,8
Triple negative (ER-PR-HER2/neu-)	37	41,2
HER2/neu+	7	7,7
G: 1- высоколифференцированный	7	7,9
2 - умереннодифференцированный	42	46,4
3 - низкодифференцированный	41	45,7
Лучевая терапия:	90	100
Адьювантная химиотерапия:	60	66,6
Адьювантная гормонотерапия	53	58,8
Радикальное оперативное вмешательство	60	66,6
Простая мастэктомия	30	100

У пациенток во всех группах оценивался непосредственный клинический эффект химиотерапии, гистологический лечебный патоморфоз (при проведении неoadъювантной химиотерапии), побочные эффекты, безрецидивная выживаемость, время до прогрессирования, двухлетняя безрецидивная выживаемость, одногодичная и двухлетняя общая выживаемость.

При оценке морфологических изменений на фоне предоперационного лечения сопоставлялся гистологический материал, полученный при трепанобиопсии опухоли до начала лечения, и материал, полученный в ходе операции. Патоморфозом первой степени считали незначительные дистрофические изменения в клетках опухоли с возможными очагами некроза. Данные изменения могут быть спонтанными и являются следствием процессов, происходящих в опухоли, необязательно вызванных действием химиопрепаратов. Ко второй степени патоморфоза относили выраженные дистрофические повреждения в клетках опухоли с обширными очагами некроза. Третья степень лечебного патоморфоза характеризуется наличием фиброза, лимфоидно-плазмноклеточной инфильтрацией. Опухоль сохраняется в виде единичных железистых структур с выраженной дистрофией клеток.

При анализе клинической эффективности схем лечения использованы следующие показатели: время до прогрессирования, безрецидивная и общая выживаемость.

Использовались традиционные параметрические методы вариационной статистики с вычислением средних величин, ошибки средней, квадратичного отклонения. Показатель достоверности различий определен по таблицам Стьюдента-Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В I группе больные, получившие 4 курса предоперационную полихимиотерапию по схеме Доксорубин + Кселода, у 9 больных отмечена уменьшение опухоли до 50%, у 19 больных - более 50%, у 2 больных наблюдалась стабилизация процесса. Во II группе больные, получившие 4 курса предоперационную

полихимиотерапию по схеме CAF, у 7 больных отмечено уменьшение опухоли до 50%, у 15 больных более 50%, у 8 больных наблюдалась стабилизация процесса.

Всем больным I и II группы было произведено оперативное вмешательство в объеме радикальная мастэктомия в различных модификациях. В I группе ранние послеоперационные осложнения не наблюдались, а поздние наблюдались у двоих пациенток в виде частичного расхождения швов, за счет высокого натяжения кожных лоскутов. Во II группе у четверых пациенток отмечалось нагноение раны в раннем послеоперационном периоде и частичное расхождение швов. Больные I-II группы в послеоперационном периоде получили 4 курса адьювантной ПХТ по схеме, так же проведена лучевая терапия по радикальной программе. В III группе больным изначально по вынужденным соображениям произведена операция в виде простой мастэктомии. У девяти больных отмечалось нагноение раны в раннем послеоперационном периоде и частичное расхождение швов. Всем больным из этой группы проведена 6 курсов адьювантной ПХТ по схеме CMF и лучевая терапия по радикальной программе.

У всех пациенток на фоне ПХТ в режимах FAC и Кселода-Доксорубин наблюдалась алоpecia. При проведении обеих схем с одинаковой частотой отмечалась общая слабость (70% и 40%), тошнота и рвота (53,3% и 15%), стоматит (23,3% и 6,0%). В группе пациенток «FAC» чаще встречалась диарея (10%). Необходимо отметить, что все побочные эффекты были I-II степени (CTC-NCIC), не приводили к отказу от проводимого лечения, не требовали дополнительной госпитализации. Нейтропения I-II степени встречалась у 23,3% и III-IV степени у 13,3% пациенток после схемы FAC. после схемы Кселода+Доксорубин 13,3% и 3% соответственно. Флебиты подкожных вен верхних конечностей в местах введения цитостатиков встречались в обеих группах (5,2% и 3,0%). Аллергических реакций на фоне ПХТ не отмечалось. Сопоставляя побочные эффекты, можно сделать вывод об от-

носителю удовлетворительной переносимости схемы Кселода+Доксорубин (табл. 3).

Таблица 3

Побочные эффекты химиотерапии

	FAC(N=30)		Кселода+Доксорубин (N=30)	
	1-11 ст	II-IV ст	1-11 ст	III-IV ст
Нейтропения	7 (23,3%)	4(13,3%)	4(13,3%)	1 (3%)
Диарея	3 (10%)	0	0 (0%)	0
Стоматит	7 (23,3%)	0	2 (6%)	0
Тошнота, Рвота	16(53,3%)	0	5 (15%)	0
Общая слабость	21(70%)	0	12 (40%)	0

В послеоперационном периоде в плане комплексного лечения больным проводилась адъювантная лекарственная терапия. Использовались те же схемы, что и при неoadъювантной лекарственной терапии.

У всех больных в глубокой постменопаузе в качестве адъювантного лечения применяли антиэстрогены в суточной дозе 20 мг. причем гормональную терапию у згой категории больных продолжали длительно. Менструирующие женщины полу чачи в качестве адъювантного лечения золадекс 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней на протяжении 2 лет (или им проводилась овариэктомия) с последующим включением схему терапии антиэстрогенбв на протяжении 3 лет.

После окончания хирургического этапа комплексного лечения больным с местнораспространенным раком молочной железы проводилась стандартная дистанционная гамма- терапия. В объем облучаемых тканей включали переднюю грудную стенку на стороне операции и все зоны регионарного лимфооттока. Лечение проводили в режиме мелкого фракционирования дозы, до СОД на грудную стенку до 44-50 Гр. а на зоны регионарного лимфооттока - 40-44 Гр.

При центральной и медиальной локализации опухоли всем больным облучали надключичную и парастернальную зону на стороне поражения Воздействие на лимфатические узлы, расположенные по ходу а. mammaria interna, осуществлялось с одного парастерального поля 4x12 см электронным излучением, энергию которого подбирали в соответствии с толщиной грудной стенки (чаще 10 Мэв или 15 Мэв).

Надключичные лимфатические узлы облучали с одного надключичного поля, как правило, 8x10 см. при энергии пучка 22 Мэв. Облучение зон регионарного лимфооттока проводили в обычном режиме фракционирования дозы до СОД-44-50 Гр.

Выводы. Распад при местнораспространенном раке молочной железы не является признаком диссеминации опухолевого процесса. При правильной выработке тактики введения подобных пациенток можно достичь довольно хороших непосредственных и отдаленных результатов. Применение режима Доксорубин + Кселода в лечении РМЖ, осложненного распадом обладает преимуществом перед схемой FAC, без дополнительного увеличения частоты побочных эффектов и ухудшения качества жизни.

Литература

1. Рапезников Н.П. Аксель Е.М. Статистика рака молочной железы. // В кн: Новое в терапии рака молочной железы, под ред. проф. Н.И. Переводчиковой - Москва - 1998 г. - с. 6-10.
2. Харченко В. П., Хмелевский Е. В., Паньшин Г. А. Местная эффективность в различных вариантах комплексного лечения рака молочной железы III стадии / Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы маммологии». - Ижевск - 1998 -- с. 197-203
3. Харченко В.П., Кешелова В.В., Паньшин Г.А., с соавт. Комбинированная лучевая терапия при комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы. // Материалы 2-ой международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующей радиации» - Северск -Томск - 2003 - с. 220-221.
4. Викманис У.Э. Лечение первично распространенного рака молочной железы: Автореф. Дис... к.м.н.-М.. 1975.
5. Ионеску Н., Драганеску К., Палое С., Деметриу Ф. Сочетание химиотерапии с хирургией при лечении рака молочной железы и яичников// В: VIII Междунар. Противораков. Конгресса.-Том 6.-286-288.
6. Огнрубов Н.А., Бялик А.Я., Соловьёв А.И. и др. Выживаемость больных местно-распространенным раком молочной железы в зависимости от объёма хирургического вмешательства//I съезд онкологов стран СНГ- 3-6 декабря 1996.-М.-часть 11.-506 с.
7. Полевая Е.Б. Лечение распространенного рака .молочной железы у молодых женщин: Тезисы симпозиума- Л.. 1975.-С. 95-96.
8. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы,- В кн.: Новое в терапии рака молочной железы/ Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой.-М., 1998. С. 36-42.
9. Портной С.М. Рак молочной железы: (факторы прогноза и лечение): Дисс. Д-р мед. Наук.-М.. 1997.-306с.
10. Санчакова А.В. Возможности комбинированного лечения диффузно-инфильтративных форм рака молочной железы// Вопр. онкол.-1972. N 4 -С. 6-10.
11. Семглазов В.Ф. Роль хирургического вмешательства в паллиативном лечении рака молочной железы// III ежегодная Российская онкологическая конференция 29 ноября - 1 декабря 1999 г. СПб: С. 134.
12. Соколова И.Г. Предоперационная иолихимиотерапия в комплексном лечении местно распространенного рака молочной железы. Дисс.... канд. мед. Наук.-М., 1983.-143 с.
13. Холдин С. А., Дымарский Л. Ю., Бавли Я. Л. Лечение распространенных и инфильтративных форм рака молочной железы. Новости онкологии,-Л., 1971 -С. 61-65.
14. Шомова М.В. Местно распространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): Автореф. дис.... д-р мед.наук.-М. 1999.-45 с.