

Попытка улучшения результатов лечения рака молочной железы, осложненного распадом

Г.А. Хакимов, А.К. Мадалимов, Ш.Г. Хакимова, Х.И. Джуманиёзов

Ташкентский городской онкологический диспансер, Узбекистан;
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

Контакты: Шахноз Галибовна Хакимова shahnoz_hakimova@mail.ru

Распад при местно-распространенном раке молочной железы (РМЖ) не является признаком диссеминации опухолевого процесса. При правильной выработке тактики ведения подобных пациенток можно достичь довольно хороших непосредственных и отдаленных результатов. Применение режима доксорубин + капецитабин в лечении РМЖ, осложненного распадом, обладает преимуществом перед схемой FAC без дополнительного увеличения частоты побочных эффектов и ухудшения качества жизни.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, осложнение, распад

An attempt to improve the results of treatment for breast cancer complicated by lysis

G.A. Khakimov, A.K. Madalimov, Sh.G. Khakimova, Kh.I. Dzhumaniyozov

Tashkent City Oncology Dispensary, Uzbekistan;
Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

Lysis in locally advanced breast cancer (BC) is not a sign of tumor process dissemination. The correct elaboration of management tactics for such patients may achieve rather good early and late results. The doxorubicin + xeloda regimen for BC complicated by lysis has some advantage over the FAC regimen, without additionally increasing the rate of adverse reactions and worsening the quality of life.

Key words: locally advanced breast cancer, complication, lysis

Введение

Проблема рака молочной железы (РМЖ) 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 [1].

Несмотря на улучшение диагностики, проведение лечебно-профилактических и образовательных мероприятий, большинство пациенток обращается к специалистам уже на поздних стадиях заболевания. По данным российской статистики, на долю III и IV стадии РМЖ приходится 39,4 % [2]. 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 данной группы пациенток остается проблематичным. Актуальность проблемы заключается в отсутствии каких-либо фундаментальных работ, обобщающих своеобразное течение заболевания, закономерность и последовательность развития осложнений, отсут-

ствии единой тактики ведения и лечения. Все это приводит к появлению разногласий в тех немногих публикациях, посвященных лечению пациенток с распадающимися формами РМЖ.

По мнению С.М. Портного (1997), оперативный этап лечения у больных с распадающимися формами РМЖ должен проводиться с соблюдением максимальной радикальности, несмотря на наличие распада опухоли и кровотечения [3].

С момента активного внедрения в клиническую практику цитостатиков прошло чуть более 30 лет. Первой свою эффективность показала схема CMF, которую называли схемой XX века № 1. Лечение в данном режиме получило наибольшее число женщин. Позднее были получены лучшие результаты при лечении антрациклинсодержащими схемами. А в 90-х годах прошлого века 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 [4].

Открытия в области биологии опухолевого роста привели к новому направлению в лечении РМЖ. Нашли свое применение так называемые таргетные препараты с конкретной точкой приложения (тра-

стузумаб, бевацизумаб, лапатиниб и др.). Подбор такой терапии осуществляется в зависимости от варианта опухоли. Делаются первые шаги в применении биологических характеристик злокачественного новообразования для выбора тактики лечения, в том числе для подбора цитостатиков [5].

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 [7].

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

Цель исследования — оценка эффективности различных методов лекарственной терапии и выбор оптимального подхода к лечению РМЖ, осложненного распадом.

Материалы и методы

В анализ вошли истории болезни 90 больных РМЖ, осложненным распадом с нарушением целостности кожи, находившихся на лечении в хирургическом отделении опухолей молочной железы городского онкологического диспансера г. Ташкента за период с 2006 по 2010 г. Возраст больных колебался от 41 до 73 лет (в среднем $56,3 \pm 2,83$ года). Всем больным проводился комплекс диагностических мероприятий: рентген-маммография, ультразвуковые исследования (УЗИ) молочной железы, брюшной полости, 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 иммуногистохимического исследования), в случае нарушений целостности кожи над опухолью (распада) производили биопсию опухолевой ткани с захватом здоровой, бактериологическое исследование флоры на чувствительность к антибиотикам, электрокардиографию,

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

Группа больных	T4N0M0	T4N1M0	T4N1–2M0	T4N1–3M1
1-я группа	4	8	12	6
2-я группа	3	10	12	5
3-я группа	—	3	7	20

осуществлялся осмотр гинекологом и терапевтом. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови. При наличии клинических подозрений на метастатическое поражение назначались УЗИ периферических лимфатических узлов, скинтиграфия костей скелета и магнитно-резонансная томография головного мозга. Оценка первичного опухолевого процесса проводилась по международной классификации TNM (5-е издание, 1997) [8].

При изучении стадии опухолевого процесса у исследуемых пациенток T4N0M0 зарегистрирована у 7 (7,8 %) больных; T4N1M0 — у 21 (23,3 %); T4N1–2M0 и T4N1–3M1 — у 31 (34,4 %) (табл. 1).

В зависимости от тактики ведения пациентки были распределены на 3 группы.

В 1-й группе 30 (33,3 %) больным была проведена предоперационная химиотерапия по схеме капецитабин + доксорубин — 4 курса, в последующем было выполнено радикальное оперативное вмешательство и послеоперационная химиолучевая терапия. Во 2-й группе 30 (33,3 %) больным на первом этапе проводилась химиотерапия по схеме CAF — 4 курса с последующим радикальным оперативным вмешательством и химиолучевой терапией. В 3-ю группу вошли 30 (33,3 %) больных, которым на первом этапе вынужденно была проведена простая мастэктомия с последующей химиолучевой терапией.

При патогистологическом исследовании ткани первичной опухоли регионарных групп лимфатических узлов, полученной в результате трепанобиопсии, открытой биопсии операционного материала, картина была следующей: в 1-й группе у 13 (43,3 %) больных была инфильтрирующая карцинома I–II степени, у 10 (33,3 %) — II–III степени злокачественности, у 7 (23,3 %) больных — инфильтрирующая протоковая карцинома. Метастатические поражения регионарных групп лимфатических узлов были обнаружены у 26 (86,6 %) больных. Во 2-й группе у 9 (30 %) больных была инфильтрирующая карцинома I–II степени, у 11 (36,6 %) — II–III степени злокачественности, у 10 (33,3 %) больных — инфильтрирующая протоковая карцинома. Метастатические изменения регионарных групп лимфатических узлов были обнаружены у 27 (90 %) больных. В 3-й группе у 16 (53,3 %) больных

Таблица 2. Характеристика пациенток с РМЖ, осложненным распадом

Показатель	Число	%
Всего пациенток	90	100
Возраст (годы): минимальный	56,3 ± 2,83 41	—
максимальный	73	
Менопауза (естественная, медикаментозная или после овариэктомии)	62	68,9
Гормонозависимые (ER+PR+/ER+PR-/ER-PR+)	53	58,9
Трижды негативный (ER-/PR-/HER-2/neu-)	37	41,1
HER-2/neu+	7	7,8
Степень злокачественности:		
G1	7	7,8
G2	42	46,7
G3	41	45,5
Лучевая терапия	90	100
Адьювантная химиотерапия	60	66,7
Адьювантная гормонотерапия	53	58,9
Радикальное оперативное вмешательство	60	66,7
Простая мастэктомия	30	33,3

была инфильтрирующая карцинома I–II степени, у 11 (36,6 %) – II–III степени злокачественности, у 3 (10 %) – инфильтрирующая протоковая карцинома. Поражение регионарных групп лимфатических узлов отмечено у всех больных 3-й группы.

При анализе отдаленных метастазов в 3 исследуемых группах было зарегистрировано, что из 30 больных в 1-й группе у 2 (33,3 %) метастазы локализовались в легких, у 1 (17 %) – в печени, у 3 (50,0 %) – в костях скелета. Во 2-й группе из 30 больных у 1 (20 %) были отмечены метастазы в легких, у 2 (40 %) – в печени, у 2 (40 %) – в костях скелета. Отдаленные метастазы в 3-й группе были отмечены в 20 случаях, из них у 10 (50 %) – кожные метастазы в виде сателлитов, у 4 (20 %) – в яичниках, у 6 (30 %) – в костях скелета.

В менопаузе находились 62 (68,8 %) женщины, 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: анемия I–II степени – у 69, хронический холецистит – у 23, анемия III степени – у 21, гипертоническая болезнь – у 20, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 17, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I–II степе-

ни – у 12, ожирение – у 8, сахарный диабет – у 7 больных, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 5, постинфарктный кардиосклероз – у 3.

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

Характеристика пациенток с РМЖ, осложненным распадом, представлена в табл. 2.

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

У пациенток во всех группах оценивались непосредственный клинический эффект химиотерапии, гистологический лечебный патоморфоз (при проведении неoadьювантной химиотерапии), побочные эффекты, безрецидивная выживаемость, время до прогрессиро-

вания, 2-летняя безрецидивная выживаемость, 1- и 2-летняя 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 I степени считали незначительные дистрофические изменения в клетках опухоли с возможными очагами некроза. Данные изменения могут быть спонтанными и являться следствием процессов, происходящих в опухоли, необязательно вызванных действием химиопрепаратов. Ко II степени патоморфоза относили выраженные дистрофические повреждения в клетках опухоли с обширными очагами некроза. Наличием фиброза, лимфоидно-плазмноклеточной инфильтрации характеризуется III степень лечебно-патоморфоза. 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.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе больных, получивших 4 курса предоперационной полихимиотерапии по схеме доксорубицин + капецитабин, у 9 отмечено уменьшение опухоли до 50 %, у 19 – более 50 %, у 2 больных наблюдалась стабилизация процесса. Во 2-й группе больных, получивших 4 курса предоперационной полихимиотерапии по схеме CAF, у 7 отмечено уменьшение опухоли до 50 %, у 15 – более 50 %, у 8 больных наблюдалась стабилизация процесса.

Всем больным 1-й и 2-й групп было произведено оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии в различных модификациях. В 1-й группе ранних послеоперационных осложнений не наблюдались, а поздние зафиксированы у 2 пациенток в виде

частичного расхождения швов за счет высокого натяжения кожных лоскутов. Во 2-й группе у 4 пациенток отмечалось нагноение раны в раннем послеоперационном периоде и частичное расхождение швов. Больные 1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде получили 4 курса адъювантной полихимиотерапии по вышеуказанным схемам, также проведена лучевая терапия по радикальной программе. В 3-й группе больным изначально была произведена операция в виде простой мастэктомии. У 9 больных отмечалось нагноение раны в раннем послеоперационном периоде и частичное расхождение швов. Всем больным из этой группы проведено 6 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме CMF и лучевая терапия по радикальной программе.

У всех пациенток на фоне полихимиотерапии в режимах FAC и капецитабин + доксорубицин наблюдалась алоpecia. При проведении обеих схем с одинаковой частотой отмечались общая слабость (70 и 40 % соответственно), тошнота и рвота (53,3 и 15 % соответственно), стоматит (23,3 и 6,0 % соответственно). В группе пациенток, принимающих терапию по схеме 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 %, III–IV степени – у 13,3 % пациенток после схемы FAC, после схемы капецитабин + доксорубицин – 13,3 и 3 % соответственно. Флебиты подкожных вен верхних конечностей в местах введения цитостатиков встречались в обеих группах (5,2 и 3,0 % соответственно). Аллергических реакций на фоне полихимиотерапии не отмечалось. Сопоставляя побочные эффекты, можно сделать вывод об относительно удовлетворительной переносимости схемы капецитабин + доксорубицин (табл. 3).

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

Таблица 3. Побочные эффекты химиотерапии

Симптомы	FAC (n = 30)		Капецитабин + доксорубицин (n = 30)	
	I–II степени	III–IV степени	I–II степени	III–IV степени
Нейтропения	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	1 (3 %)
Диарея	3 (10 %)	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

У всех больных в глубокой постменопаузе в качестве адъювантного лечения применяли антиэстрогены в суточной дозе 20 мг, причем гормональную терапию у этой категории больных продолжали длительно. Менструрующие женщины получали в качестве адъювантного лечения гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней на протяжении 2 лет (или им проводилась овариоэктомия) с последующим включением в схему терапии антиэстрогенов на протяжении 3 лет.

После окончания хирургического этапа комплексного лечения больным с местно-распространенным РМЖ 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 суммарной очаговой дозы (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 зоны на стороне поражения.

Воздействие на лимфатические узлы, расположенные по ходу *a. mammaria interna*, осуществлялось с одного парастернального поля 4×12 см электронным излучением, энергию которого подбирали в соответствии с толщиной грудной стенки (чаще 10 или 15 МэВ).

Надключичные лимфатические узлы облучали с одного надключичного поля, как правило, 8×10 см, при энергии пучка 22 МэВ. Облучение зон регионарного лимфооттока проводили в обычном режиме фракционирования дозы до СОД 44–50 Гр.

Анализ результатов лечения показал, что в 1-й группе 1 пациентка умерла спустя 7 мес, 2 – после 8,5 мес по окончании специальных методов лечения.

Во 2-й группе 4 больных умерли от полиорганной недостаточности, вследствие генерализации опухолевого процесса, 2 – спустя 8 мес и 2 – после 5,5 мес по окончании специальных методов лечения.

В 3-й группе 11 человек умерли от диссеминации опухолевого процесса, 8 – спустя 9 мес, 3 – спустя 11 мес по окончании лечения.

Наблюдение за больными продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011; 22(3 прил. 1):54–92.
3. Портной С.М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997.
4. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998;16(10): 3439–60.
5. Duffy M.J. Evidence for the clinical use of tumour markers. Ann Clin Biochem 2004;41(Pt 5):370–7.
6. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Пробатова Н.А. и др. Новые возможности в терапии зрелоклеточных неходжкинских лимфом: препарат «Мабтера» – настоящее и будущее. Совр онкол 2001;3(2):57–60.
7. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2004;(3):3–5.
8. Классификация злокачественных опухолей по системе TNM. 5-е изд. 1997.