
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: (616.33+616.342):616.76:618.19-006.6:615.28

ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ АДЪЮВАНТНОГО И НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТАКСАНАМИ И ДОКСОРУБИЦИНОМ

И.А. Королева¹, Л.З. Вельшер², А.Н. Казюлин³, Ю.А. Кучерявый³,
Т.С. Оганесян³

*Самарский областной клинический онкологический диспансер¹
ГОУ ВПО МГМСУ, кафедра онкологии и лучевой терапии, г. Москва²
ГОУ ВПО МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, г. Москва³
443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50, e-mail: sod1@samtel.ru¹*

Проведено ретроспективное мультицентровое случай-контроль исследование на модели неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы. По данным ЭГДС оценивались изменения слизистой оболочки гастроудоденальной зоны. Установлено, что частота воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта достаточно высока и нарастает во времени, что создает необходимость адекватного динамического контроля за состоянием слизистой оболочки.

Ключевые слова: рак молочной железы, изменение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, химиотерапия.

CHANGES IN GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA DURING ADJUVANT AND NEOADJUVANT TREATMENTS
WITH TAXANES AND DOXORUBICIN IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

I.A. Korolyeva¹, L.Z. Velsher², A.N. Kazyulin³, Yu.A. Kucheryavy³, T.S. Oganessian³

Samara Regional Clinical Cancer Center, Samara¹

Chair of Oncology and Radiation Therapy, Moscow State University of Medicine and Dentistry²

Chair of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, MGMSU, Moscow³

50, Solnechnaya Street, 443031-Samara

e-mail: sod1@samtel.ru¹

The retrospective multicentric and case-control study on the model of neoadjuvant and adjuvant polychemotherapies of breast cancer was carried out. According to esophagogastroduodenoscopy findings, changes in the mucosa of the gastroduodenal region were analyzed. The frequency of inflammatory and destructive changes in the upper gastrointestinal tract was found to be rather high and increase over time, therefore, adequate follow-up seemed to be necessary.

Key words: breast cancer, changes in the mucosa of gastro-duodenal region, chemotherapy.

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин развитых стран мира, занимающее второе место по заболеваемости и первое место по смертности среди злокачественных новообразований у женщин [10–12]. В Российской Федерации ежегодно под наблюдением находится более 400 тысяч

женщин, страдающих РМЖ, и их число неуклонно растет. Так, если в 1999 г. их было 337,356, то в 2006 г. – 437,774 человека. Увеличилась и распространенность данной патологии в России: в 1997 г. этот показатель составил 214,7 на 100 тысяч, в 2007 г. – 318,0 на 100 тысяч населения [8]. Ежегодно в мире регистрируется почти 700

Таблица 1

Основные токсические эффекты наиболее часто применяемых схем химиотерапии РМЖ [7]

Побочные эффекты	Схемы химиотерапии			
	АТ	NT	NAC	FAC
Тошнота, рвота III–IV степени	27 %	14,3 %	8,5	81,9
Диарея I–II степени	1,8 %	-	-	-
Запоры	-	24,7 %	23,2 %	24,5 %
Стоматит I–IV степени	41 %	6 %	-	6,2 %
Стоматит III–IV степени	6 %	-	-	6,2 %

Примечание: АТ (доксорубин + таксол), NT (навельбин + таксол), NAC (навельбин + доксорубин + циклофосфамид), FAC (5-фторурацил + доксорубин + циклофосфамид)

тысяч новых случаев РМЖ. Смертность от этого заболевания в мире составляет 17,9 на 100 тысяч женского населения [1].

Частота встречаемости гастроинтестинальной токсичности у больных РМЖ, получающих химиотерапию, зависит от схемы лечения и достигает 81,9 % случаев (табл. 1). Гастроинтестинальная токсичность обусловлена прямым повреждающим действием цитостатиков на эпителиальные клетки [4], присоединением инфекции, а также иммунодепрессивным действием химиотерапии [2, 3, 5, 6].

Цель работы – с помощью дополнительных методов исследования оценить состояние слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки и определить прогностические факторы развития токсических реакций со стороны желудочно-кишечного тракта у больных в процессе адъювантного и неоадъювантного лечения таксанами и доксорубином.

Материал и методы. Проведено ретроспективное мультицентровое случай-контроль исследование на модели неоадъювантной и адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы. В исследовании оценивались результаты комплексного обследования, лечения 1643 больных раком молочной железы, а также последующего наблюдения за частью из числа включенных больных в течение 5 лет. Всего проанализировано более 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт в 4 клиниках г. Москвы и г. Самары за период 1993–2003 гг., пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами РМЖ.

Все пациентки подвергались неоадъювантной и адъювантной химиотерапии, а также оперативному вмешательству в объеме радикальной мастэктомии. Диагноз рака молочной железы на момент включения в исследование был подтвержден данными цитологического и/или гистологического исследования. Всем больным до начала исследования были установлены распространенность (стадия) и гистологическое строение опухоли, согласован план противоопухолевого лечения. Окончательная гистологическая верификация осуществлялась по анализу операционного материала. Средний возраст больных составил $52,3 \pm 2,8$ года, возрастной диапазон 28–72 года. Большинство больных находилось в возрастной группе от 41 до 55 лет (66,9 %). Средний период наблюдения за всей популяцией в целом составил 2,9 года. В течение 5 лет прослежена история болезни у 607 больных по медицинской документации, остальные больные за этот период времени выбыли из исследования по разным причинам.

Критерии включения в исследование:

- 1) впервые установленный, морфологически верифицированный РМЖ II–IIIb стадии;
- 2) HER2-отрицательный статус опухоли;
- 3) статус ECOG 0–1;
- 4) отсутствие клинических признаков метастатического поражения головного мозга.

Критерии исключения: 1) первично-множественный рак; 2) прогрессирование заболевания в процессе лечения, дальнейшего наблюдения; 3) сопутствующая иммуно- или гормонотерапия по поводу РМЖ; 4) тяжелые сопутствующие соматические или психические заболевания, требующие специального лечения, включая тя-

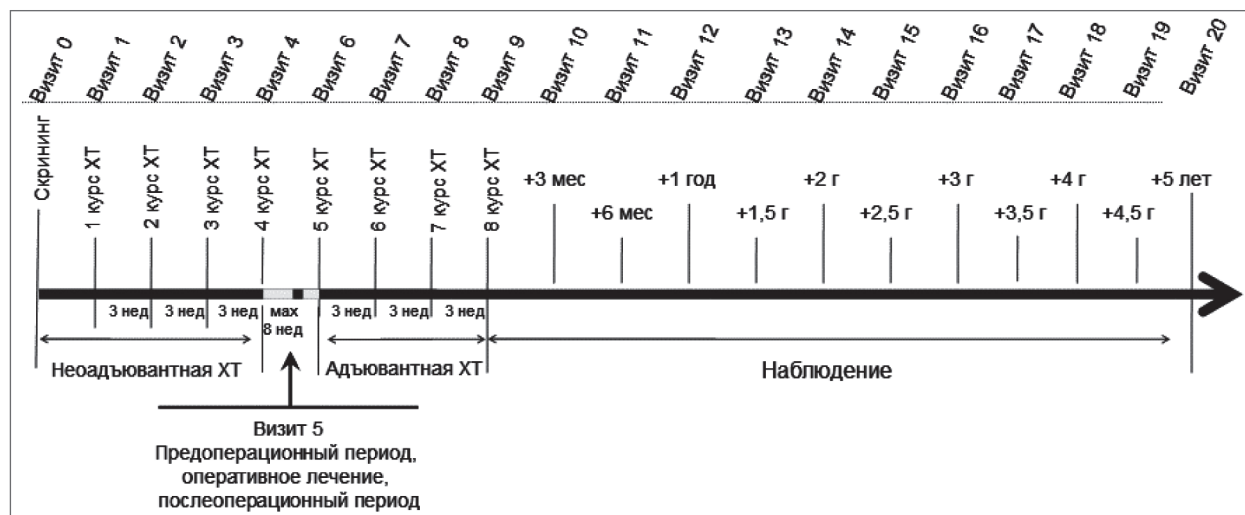


Рис. 1. Схема протокола исследования

желые инфекционные заболевания в активной форме на момент включения; 5) хронические заболевания, требующие постоянного или длительного приема кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и других лекарственных средств с известной гепато- и гастроинтестинальной токсичностью; 6) злоупотребление алкоголем; 7) беременность.

Всем больным, включенным в исследование, проведено комбинированное лечение в объеме неоадьювантной (4 цикла по схеме паклитаксел в дозе 175 мг/м² + доксорубин в дозе 50 мг/м² или доцетаксел в дозе 75 мг/м² + доксорубин в дозе 50 мг/м²) и адьювантной полихимиотерапии (4 цикла паклитаксел в дозе 175 мг/м² + доксорубин в дозе 50 мг/м² или доцетаксел в дозе 75 мг/м² + доксорубин в дозе 50 мг/м²), радикальной мастэктомии. Каждый курс химиотерапии заключался в парентеральном введении таксанов и доксорубина в течение 1 дня с последующим трехнедельным перерывом. Интервал между 4 и 5-м курсом не более 8 нед (период оперативного лечения). Все больные получали премедикацию, рекомендованную для схем с паклитакселом и доцетакселом. Кроме того, практически всем (91,6%) пациенткам со II и III стадиями опухолевого процесса проводилась стандартная послеоперационная лучевая терапия. Всем больным репродуктивного возраста рекомендована контрацепция физическими ме-

тодами в процессе проведения химиотерапии и в течение 5 лет после завершения лечения.

Исследование включало 21 визит (рис. 1). В процессе химиотерапии визиты 1–4 и 6–9 имели допустимую погрешность ± 7 дней, интервал между 4 и 5-м курсом химиотерапии – не более 8 нед, в течение первого года наблюдения (визиты 10–12) допустимой погрешностью явки считалось 2 нед, в течение оставшегося срока наблюдения (визиты 13–20) – 1 мес.

Для статистической обработки данных использован пакет Access, Excel программы Microsoft Office XP. Данные, полученные с использованием встроенных математических модулей Access Microsoft Office XP, были подвергнуты полному статистическому анализу с использованием программ БИОСТАТ 4.03 и Statistica release 6.0 for Windows (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение

Эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта в процессе химиотерапевтического лечения выполнялось, в том числе и в динамике, у 493 больных (30 %). В том числе ЭГДС выполнялась у 54,43 % больных с болями в животе (411 из 756) и у 95,4 % больных с более типичными для поражения ПЖ болями (370 из 388). У 68 пациентов с язвенной болезнью в анамнезе ЭГДС выполнялась на 0 или 1 визите. У 17 больных на этих же визитах ЭГДС была проведена в отсутствие зарегистрированного болевого абдоминального

синдрома. Таким образом, до начала введения химиопрепаратов ЭГДС была выполнена у 89 пациентов, в остальных случаях исследование выполнялось на протяжении визитов 2–9, т.е. анализировалась острая токсичность химиотерапевтического лечения. У всех 89 пациенток, которым выполнялась ЭГДС на начало химиотерапии, каких-либо повреждений СО гастродуоденальной зоны не выявлено. У 3 пациенток из этой группы, несмотря на язвенный анамнез и наличие болей, рецидива язвы также не было. У 356 больных из 493 (72,2 %) эндоскопическое исследование проводилось повторно, реже многократно. Наличие или отсутствие боли при повторных исследованиях мы решили не исследовать, объединив все случаи вместе. В связи с тем, что ЭГДС не входила в обязательный скрининг, было решено провести совокупный анализ всех результатов ЭГДС, проведенной на всех плановых и дополнительных визитах. В итоге было проанализировано 926 протоколов ЭГДС от 493 больных. За проявления токсичности по данным ЭГДС принимали усиление воспалительных и/или появление некротических изменений СО гастродуоденальной зоны по сравнению с исходной картиной (для больных с выполненной ЭГДС до введения цитостатиков, а также для всех случаев повторного выполнения исследования), а также любые острые дефекты СО. Хронические эрозии (полные) в анализ не включались, поскольку они характеризуются весьма сложным патогенезом и прямого отношения к проведению химиотерапии не имеют.

Частота острых воспалительных и деструктивных изменений СО верхнего отдела желудочно-кишечного тракта была достаточно высока и нарастала во времени. В связи с ограниченным числом наблюдений мы решили провести объединенный анализ частоты токсичности курсов химиотерапии по данным ЭГДС в подгруппах (неoadьювантные и адьювантные курсы) (табл. 2).

В целом, острые изменения гастродуоденальной слизистой (острая воспалительная реакция, острые эрозии, язвы) отмечены у 311 больных, что составило 63,1 % от числа обследованных и 18,9 % от общего числа больных. Частота острых воспалительных изменений в процессе химиотерапии в группе обследо-

ванных оказалась более чем в 3 раза выше, чем в общей выборке. Эндоскопические изменения у больных язвенной болезнью встречались статистически достоверно чаще по сравнению с частотой признака в общей выборке и в подгруппе обследованных ($p < 0,05$). В то же время у 249 больных без предшествующего язвенного анамнеза регистрировались острые изменения, что составило 15,2 % от общего числа больных и 58,6 % от числа обследованных. При этом не получено статистически достоверных различий по сравнению с общей выборкой, не разделенной по наличию и отсутствию фоновой язвенной болезни. Таким образом, достаточно высокая частота острых изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, выявленная в общей выборке, в определенной степени была достигнута не за счет больных с язвенной болезнью. С другой стороны, высокая частота воспалительных и деструктивных изменений в СО, хотя и достоверно меньшая, чем в подгруппе больных язвенной болезнью ($p < 0,05$), определенно связана с химиотерапевтическим лечением.

Полученные данные, безусловно, могут свидетельствовать о крайне высоком риске развития повреждения СО желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с язвенной болезнью в анамнезе, которую можно прогнозировать и, соответственно, разрабатывать профилактические мероприятия. Следует отметить, что, видимо, на данный показатель оказала влияние сопутствующая гастропро-тективная терапия. Результаты, полученные в подгруппах больных, не имеющих язвенной болезни в анамнезе, в расчете от общего числа больных и от числа обследованных больных имели существенный разброс и статистически достоверно отличались – 15,2 % и 58,6 % соответственно ($p < 0,05$). Представляется, что оба значения не являются приближенными к реальности, поскольку только у относительно небольшой части включенных в исследование больных была проведена ЭГДС, поскольку последняя не является рутинным исследованием в процессе химиотерапевтического лечения, как это обстоит с динамикой оценки периферической крови и трансаминаз. В любом случае острые изменения СО, выявленные у 15,2 % больных, возникают в процессе химиотерапии достаточно часто, что

Таблица 2

Частота гастротоксичности по данным ЭГДС в процессе полихимиотерапии у больных РМЖ

Группы больных	Частота повреждения СО		
	Всего больных	При неоадьювантной химиотерапии	При адьювантной химиотерапии
От общего числа (n=1643)	311 (18,9 ± 1,0 %)**	97 (5,9 ± 0,6 %)** ***	308 (18,8 ± 1,0 %)**
От числа обследованных (n=493)	311 (63,1 ± 2,2 %)*	97 (19,7 ± 1,8 %)* ***	308 (62,5 ± 2,2 %)*
От числа больных язвенной болезнью (n=68)	62 (91,2 ± 3,4 %)* **	39 (57,4 ± 6,0 %)* ** ***	59 (86,7 ± 5,0 %)* **
От общего числа без предшествующей язвенной болезни (n=1575)	249 (15,2 ± 0,9 %)**	58 (3,7 ± 0,5 %)** ***	249 (15,2 ± 0,9 %)**
От числа обследованных без предшествующей язвенной болезни (n=425)	249 (58,6 ± 2,4 %)*	58 (13,6 ± 1,7 %)* ***	249 (58,6 ± 2,4 %)*

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с уровнем токсичности в общей выборке больных ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с уровнем токсичности у обследованных (ЭГДС) больных ($p < 0,05$); *** – различия статистически значимы по сравнению с уровнем токсичности, возникшей при адьювантной химиотерапии ($p < 0,05$).

формирует предпосылки для разработки мер профилактики острой гастропатии, как это имеет место при назначении нестероидных противовоспалительных средств. Доказательством состоятельности этого положения послужит анализ эффективности проведенных профилактических мероприятий, приведенный ниже.

Из 493 больных, которым выполнялась ЭГДС, однократное исследование было проведено у 137 пациенток. Среди них было 17 пациенток без явных анамнестических и клинических данных за язвенную болезнь или иную патологию органов пищеварения (реальные показания для проведения ЭГДС уточнить не удалось), 6 больных с язвенной болезнью, у которых в динамике ЭГДС не проводилась. В обоих случаях ЭГДС датировалась 0 или 1 визитами. У 33 пациенток при ЭГДС в период со 2 по 9 визиты признаков токсического повреждения СО гастродуоденальной зоны выявлено не было. У 31 больной были выявлены острые эрозии желудка и/или двенадцатиперстной кишки, у 50 – острый гастрит, в том числе у 17 – с наличием подслизистых геморрагий, у 15 – с контактной кровоточивостью СО. Таким образом, у 81 пациентки (59,1 %) из 137 однократно обследованных при ЭГДС были выявлены разнообразные явления гастроинтестинальной токсичности. При этом курсовая гастропротективная терапия в сроки от 2 до 3 нед была назначена всем больным, а поддерживающая гастропротективная терапия – в 37 случаях из 81 (45,7 %).

У 356 больных выполнено 789 повторных эндоскопических исследований, что составило в среднем 2,2 раза в процессе проведения полихимиотерапии. Показаниями для динамического исследования в 230 случаях являлись эндоскопически подтвержденные признаки острой гастроинтестинальной токсичности. У 126 больных повторные исследования были однократно проведены по клиническим показаниям (симптомы гастроинтестинальной токсичности) либо в отсутствие обнаруженных нами изменений. Таким образом, у 230 больных с признаками гастроинтестинальной токсичности всего было выполнено 663 исследования, что составило в среднем 2,9 исследования на одного пациента.

Учитывая особенности дизайна исследования, отсутствие протоколов ЭГДС от всей выборки и профилактический прием рядом пациентов гастропротективных средств, достаточно сложно оперировать полученными данными ввиду возможных неточностей. Однако общая тенденция вполне понятна – повреждения СО в процессе химиотерапии наступают очень часто, нарастая во времени (от курса к курсу), особенно у больных язвенной болезнью, и, возможно, частично корректируются гастропротекторами, изменения СО, и, в большей степени, не мониторируются с помощью динамических ЭГДС.

Таким образом, частота острых воспалительных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта была до-

статочна высока, составив 63,1 % от общего числа обследованных, и нарастала во времени, что создает необходимость большего динамического контроля за состоянием слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Частота назначения гастропротективной терапии явно недостаточна, а эффект ее убедительно не может быть доказан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. С. 85–106.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедиа паблишерс, 2003. 264 с.
3. Генс Г.П. Применение иммуностимулятора галавит на фоне химиотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 19 с.
4. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1982. 224 с.
5. Кочарян Э.Э. Применение селеносодержащих биологически активных добавок к пище у больных раком молочной железы на фоне комбинированного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 21 с.
6. Рассказчикова Е.С. Иммуноterapia лейкемией в комплексном лечении больных раком молочной железы и яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 21 с.
7. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Иванов В.Г. Адьювантная системная терапия рака молочной железы: Методические рекомендации. СПб., 2004. 14 с.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. 184 с.
9. *A Practical Guide to EORTC Studies*. Brussels, 1996. P. 142.
10. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer—present status and open issues // *Brest Cancer*. 2007. Vol. 14 (1). P. 81–87.
11. Parkin D.M. Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55. P. 74–108.
12. Stewart B., Kirihs P. World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer. IARC Press, Lion, 2003. P. 188–190.

Поступила 21.12.09