

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Магомедов О.М.^{*}, Магомедова П.О., Магомедов Г.М.

Дагестанская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ, Махачкала

Резюме

Работа предпринята с целью выяснения значимости кардиоваскулярных осложнений при лечении рака молочной железы (РМЖ) и в отдаленном периоде заболевания: насколько опасны названные осложнения и повышают ли они смертность от рака данной локализации.

В результате долгосрочного ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт двух групп женщин с верифицированным РМЖ, а также отчетов районкологов и свидетельств о смерти, авторы констатируют, что упомянутые осложнения — достаточно редкое явление, равно как и смертность, связанная с патологией сердца и сосудов вследствие лечения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, методы лечения, кардиоваскулярные осложнения, смертность.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — частое явление у онкологических больных. Помимо прямого воздействия (компрессия метастазами, перикардиты, миокардиальные нарушения, как следствие анемии и интоксикации) у больных со злокачественной опухолью молочной железы в отдаленные периоды нередко наблюдаются и кардиоваскулярные осложнения, связанные с химиолучевой и гормонотерапией. Однако, до настоящего времени отсутствует единое мнение относительно влияния указанного лечения на сердечно-сосудистую систему. Одни авторы опасность после такого лечения считают преувеличенной [1; 14], другие — серьезной и ухудшающей как качество, так и продолжительность жизни больных [3; 12; 13; 15].

В Республике Дагестан (РД) ранее не проводилось изучение кардиоваскулярных осложнений в ходе лечения рака молочной железы (РМЖ) и в отдаленные периоды после него. С учетом этого нами параллельно с анализом результатов лечения рака данной локализации проведен и анализ указанных осложнений.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт двух групп женщин, больных РМЖ: первой, состоящей из 1070 больных, госпитализированных на лечение в Республиканский онкологический диспансер (с 1 января 1989 года по 31 декабря 1997 г.), и второй — из 2747 больных, взятых на диспансерный учет по всему Дагестану за 1991–2002 гг. Распределение больных на стадии проведено на основании патологоанатомических данных с использованием постхирургической классификации Международной Стадийной Классификации (5-е издание).

В первой группе проанализированы данные комбинированного и комплексного методов лечения (428 больных). Стандартный курс предопера-

ционной лучевой терапии мелкими (по 2 грея) и средними (по 4–5 грей) фракциями до суммарной очаговой дозы — 44–48 и 20–25 грей, проводили на аппарате “АГАТ” РМ с 3 полей. В послеоперационном периоде, после применения средних фракций и при интенсивном поражении подмышечного лимфоколлектора, облучали парастернальную зону и надключичные лимфоузлы отдельными полями. С профилактической целью, как компонент комбинированного и комплексного методов лечения, больные получили 5–6 курсов профилактической полихимиотерапии по известной схеме CMF и CAF (циклофосфан, метотрексат, 5 — фторурацил и циклофосфан, адрибластин (доксорубицин), 5 — фторурацил).

Судьба всех больных прослежена до 5 лет. Для подтверждения результатов данные о больных перепроверены до января 2004 года, так как информация по причине отдаленности населенных пунктов и большой миграции населения внутри республики запаздывает.

Расчет показателей выживаемости проведен динамическим (актуриальным) методом. Критерием эффективности лечебной помощи выступали показатели наблюдаемой выживаемости. Статистический анализ был основан на определении стандартных ошибок и оценке достоверности различий с помощью критерия ϕ (метод Фишера).

Кардиоваскулярные осложнения изучены на основании историй болезни и амбулаторных карт умерших больных, а также по отчетам онкологов всех районов и городов РД и по свидетельствам смерти, выданных ЗАГСом.

Результаты

Анализ 5-летней выживаемости при РМЖ в Республике Дагестан показывает, что наилучшие результаты достигаются при лечении так называемой “нулевой” стадии (Tis No Mo).

Таблица 1

Продолжительность жизни больных РМЖ в зависимости от стадии

Стадии	Количество больных	Время наблюдения (годы)					Умерло от сердечно-сосудистых осложнений	
		1	2	3	4	5	В ходе лечения	В течение 5 лет
0 стадия (pTis NO MO)	21	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	-	-
I стадия (pT1 NO MO)	106	97,2 (± 6)	92,4 ($\pm 2,3$)	83,7 ($\pm 3,0$)	76,7 ($\pm 2,9$)	71,1 ($\pm 2,8$)	-	-
II A стадия (PTONO MO) (PT1 N1 MO) (PT2 NO MO)	324	95,1 ($\pm 1,2$)	96,9 ($\pm 1,6$)	78,7 ($\pm 1,7$)	73,2 ($\pm 1,6$)	66,7 ($\pm 1,9$)	1 (0,3%)	-
II B стадия (p T2 N1 MO) (pT3 NO MO)	292	89,7 ($\pm 1,8$)	75,8 ($\pm 2,2$)	62,9 ($\pm 2,5$)	54,5 ($\pm 2,5$)	48,1 ($\pm 2,6$)	-	-
III A стадия (PTO N2 MO) (P T1 N2 MO) (P T2 N2 MO) (PT3 NO MO) (P T3 N2 MO)	134	87,3 ($\pm 2,8$)	63,2 ($\pm 4,1$)	47,4 ($\pm 4,7$)	36,7 ($\pm 5,2$)	32,1 ($\pm 0,2$)	-	-
III B стадии pT4 любой N MO Тлюбой при N3MO	193	78,8 ($\pm 2,9$)	50,1 ($\pm 3,4$)	36,5 ($\pm 3,2$)	33,8 ($\pm 1,9$)	28,3 ($\pm 2,7$)	-	-
О-III B стадии От pTis NO MO До T любой при N3 MO	1070	90,1 ($\pm 0,9$)	75,0 ($\pm 1,2$)	63,6 ($\pm 1,3$)	57,1 ($\pm 1,2$)	51,3 ($\pm 1,2$)	1 (0,1%)	-

По результатам наших наблюдений, из числа женщин, включенных в исследование без признаков рецидива и метастазов (21), данный рубеж перешагнули все (табл. 1). При I стадии общая 5-летняя выживаемость составила $71,1 \pm 2,8$, а при II A стадии – $66,7 \pm 1,9$. Результаты лечения больных со стадией II B с появлением метастазов ухудшаются, и данная стадия в общей группе составила $48,1 \pm 2,6$. Как видно из таблицы, в III A стадии 5 – летняя выживаемость в общей группе больных резко ухудшилась и составила $32,1 \pm 0,2$. Еще ниже показатели 5-летней выживаемости при лечении больных РМЖ в III B стадии. Практически больше половины из них умирают в течение первых 2-х лет наблюдения, а к концу 5-летнего срока наблюдения в живых остается приблизительно 1 из 3 женщин ($28,3 \pm 2,7$).

Анализ кардиоваскулярных осложнений показывает, что в структуре смертности они встречаются сравнительно редко (табл.1). В нашем наблюдении только у одной больной в 1-е сутки после операции наступила смерть от тромбоэмболии легочной артерии. Разбор летального случая показал, что высокий риск тромбообразования (ожирение 2-3 степени, возраст 65 лет, гипертоническая болезнь, умеренный варикоз нижних конечностей, изменение в свертывающей системе крови и т. д.) вместе

с операционной травмой и наркозом послужили причиной указанного осложнения. Таким образом, не столько лечение и его объем, сколько неучтенный риск и игнорирование элементарных мер профилактики служат причиной осложнений и летального исхода. Даже в группе высокого риска (с предоперационным или послеоперационным облучением и химио-гормонотерапией – 428 больных) нами не было отмечено ни одного случая летального исхода в течение 5 лет, обусловленного сердечно-сосудистыми осложнениями.

Отдельный анализ 2747 больных РМЖ, заболевших в РД за 12 лет, также показывает, что смертность, связанная с патологией сердца и сосудов, относительно редкое явление (табл. 2).

Обсуждение

В наших наблюдениях 5-летние данные лечения *Cain situ* согласуются с литературными данными [2; 6; 8; 9], хотя не во всех случаях было проведено однотипное лечение – секторальная резекция. Результаты лечения РМЖ I стадии в Дагестане несколько хуже, чем приводимые в литературе [4; 6]. По-видимому, это различие показателей обусловлено отсутствием подбора больных для анализа, наличием у них опухолей центральной и медиальной локализации. Для динамики показателей

Таблица 2

**Причины смертности у больных РМЖ, выявленных в Республике Дагестан за 1991-2002 гг.
в течение первых 5 лет наблюдения**

Количество больных %	Умерло от прогрессирования заболевания %	Умерло от сердечно-сосудистых осложнений %	Умерло от травм %	Умерло от других причин %	Живы после 5 лет наблюдения %
2747 (100 %)	1868 (68,0 %)	6 (0,2 %)	1 (0,04 %)	- (0,0 %)	879 (31,9 %)

выживаемости больных РМЖ в стадии II А характерна аналогичная закономерность [4; 5; 6]. Данные результаты, в основном, соответствуют показателям 80-х годов прошлого века [2; 5], хотя принятая у нас стадия II А отличается от международной классификации того периода. Анализ проведенного нами исследования показал, что во II Б стадии наши данные, в основном, согласуются с показателями, опубликованными в течение последних 20 лет [2; 4; 7], хотя в некоторых работах приводятся данные с результатами выживания от $89 \pm 4, 1 \%$ до $95,2 \pm 1, 9 \%$. По-видимому, подобный разброс обусловлен разной трактовкой II Б стадии ранее и сейчас и связанным с этим разным объемом лечения. Как известно, III стадия характеризуется высокой вероятностью оккультного метастазирования. Считают, что использование при этом лекарственных методов с адъювантной целью улучшает отдаленные результаты лечения. Полученные нами данные, базирующиеся на ретроспективном анализе 134 историй болезней женщин с III А стадией и 193 — с III Б стадией РМЖ, показывают, что выживаемость при обеих стадиях в нашем исследовании не совпадает с данными литературы последних 15-20 лет [4; 7]. Лишь в отдельных работах 20-30-летней давности приводятся результаты, аналогичные нашим, по некоторым видам лечения внутри этих стадий [2].

Анализ осложнений сердечно-сосудистого генеза, возникающих у больных в ходе и после лечения РМЖ показывает, что последние достаточно редки среди причин смертности и не зависят от групп наблюдения и объема проведенного лечения. Возможно, у нас это обусловлено коротким периодом наблюдения (5 лет), тогда как, по данным отечественных авторов, указанные осложнения наблюдаются спустя 10-15 лет после проведенного лечения [10; 11]. Зарубежные авторы, в противоположность нашим, отмечают пропорциональное ежегодное снижение на 13% смертности от РМЖ и увеличение последней на 25% от сердечно-сосудистых осложнений после лучевой терапии, начиная с 2-летнего наблюдения [12]. С учетом сказанного, низкая смертность от осложнений со стороны сер-

дца после лучевой и химиотерапии РМЖ в РД является установленным фактом. Возможно, на наши результаты повлияла высокая смертность больных РМЖ в Дагестане, в силу чего они не доживают до развития указанных осложнений. Не исключается также защитное влияние малого количества курсов, проведенных по схеме CAF, а также назначение их в некардиотоксичных дозировках. Можно также допустить, что низкие показатели осложнений у наших больных обусловлены плохим диспансерным наблюдением и недостаточной осведомленностью врачей общей лечебной сети о тех или иных осложнениях, возникающих у онкологических больных после специальных методов лечения. Исходя из недостатка знаний и информированности, врачи первичного контакта, особенно в сельской местности, все смертные случаи онкологических больных могли рассматривать как результат прогрессирования заболевания. С учетом сказанного, для минимизации влияния всех иных факторов и установления истинной картины кардиоваскулярных осложнений у больных РМЖ в РД необходимо проведение более углубленного исследования с обучением участковых врачей и районных онкологов соответствующей настороженности и более длительному наблюдению за этим контингентом больных.

Выводы

1. Кардиоваскулярные осложнения в ходе и после лечения рака молочной железы в РД — довольно редкое явление. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью выяснения истинной картины указанных осложнений и определения их места в структуре причин смертности больных раком молочной железы.

2. Результаты лечения рака молочной железы в РД, кроме случаев, отнесенных к стадии 0, хуже, чем в среднем по РФ. Для улучшения данной ситуации необходим комплексный подход с внедрением новых методов как диагностики, так и лечения.

Литература

1. Балашов А.Т., Мясников А.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в отдаленные сроки после комплексной терапии у больных ЛГМ // Тер. арх. -1996. -№ 12. -С. 12-14.
2. Березкин Д.П., Семиглазов В.Ф., Филатов В.Н. и др. Выживаемость больных раком молочной железы (по материалам ВЦИЭЛ) // Вопросы онкологии. - 1986. -№ 9. -С. 17-23.
3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1982. -223 с.
4. Демидов В.П., Островцев Л.Д., Волкова М.А. и др. Рак молочной железы. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство для врачей / Под ред. В.И.Чиссова - М.: Медицина, 1989. - С.207-234.
5. Кучиеру А.Г., Пихут П.М., Кудина Е.Н. и др. Хирургический компонент комбинированного и /или комплексного лечения рака молочной железы 1-2 стадии / Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов - Казань, 2000. Т.3. -С.48.
6. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Богатырев В.Н. и др. Лечение рака молочной железы О-II А стадии / Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов - Казань, 2000. -Т.3. -С. 51-52.
7. Летагин В.П., Погодина Е.М., Высоцкая И.В. и др. Лечение больных раком молочной железы стадии T2N1M0 и T3N0M0 / Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов - Казань, 2000. - Т.3. - с. 55-56.
8. Семиглазов В.Ф., Чагунова О.Л. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы // Вопросы онкологии. - 1990. № 5.- С. 535-539.
9. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы.- СПб.: Гиппократ, 1992.- 240 с.
10. Харченко В.П., Паныпин Г.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия при раке молочной железы / В кн.: Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение, реабилитация. -М., СТРОМ. -2001. вып. 4. - С. 57-98.
11. Хмелевский Е. В. Современная лучевая терапия в лечении местнораспространенного и рецидивирующего рака молочной железы. Дисс. докт. мед. наук. - М, 1997 г.
12. Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L. et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy//J.Clin. Oncol. - 1994. - Vol.12. - P. 447-453.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials // Ibid. -1998. -Vol. 352.-P. 930-942.
14. Goethals O., De Winter P., De Bondt O. et al. The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-inducend and anthracycline-associated damage //Ann. Oncol. -2002. -Vol. -9. -P. 1331-1339.
15. Henry-Amar M., Gisselbrecht C. Late treatment related complications of Hodgkin's disease // Rev. Prat. -1998. -Vol. 48. -P. 1092-1097.

Поступила 15/07-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: 8 988 451 80-68

[Магомедов О.М. (*контактное лицо) — доцент кафедры онкологии с усовершенствованием врачей, Магомедова П.О. — клинический ординатор кафедры, Магомедов Г.М. — врач, хирург-онколог].

CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов

