



Химиолучевые методы лечения в паллиативной помощи больным раком молочной железы

Д.С. Мирзоева, С.Г. Умарова, Д.З. Зикирходжаев, Р.З. Юлдошев, Н.Н. Абиджанова

Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» МЗ РТ;

ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В плане паллиативной помощи 106 больным с метастатическим раком молочной железы проводилась химиолучевая терапия.

Комбинация таксанов с антрациклиновыми антибиотиками или препаратами платины при раке молочной железы определяется их самой высокой эффективностью, различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности. Комбинации доцетаксел + доксорубин или паклитаксел + доксорубин имеют частоту лечебного эффекта до 70%. Эффективность комбинации паклитаксел + препараты платины с добавлением биофосфонатов в сочетании с лучевой терапией достигает эффективности 80% при метастазах в кости. В группе исследованных больных 3-летняя выживаемость составила 32,4%, 5-летняя – 9%.

Ключевые слова: рак молочной железы, паллиативная помощь, химиолучевое лечение, препараты группы таксанов

АКТУАЛЬНОСТЬ. Рак молочной железы (РМЖ) в последние два десятилетия прочно удерживает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости женского населения большинства экономически развитых стран [1,2]. По данным Центра медицинской статистики и информации МЗ РТ в 2010г., в Таджикистане уровень заболеваемости раком молочной железы также имеет тенденцию к увеличению и составил 9,8 случаев на 100 тыс. женского населения. У половины больных раком молочной железы, получивших радикальное лечение, рано или поздно возникают отдалённые метастазы, а на этом этапе заболевания излечение практически невозможно, в связи с чем, больным проводятся различные варианты паллиативной терапии [3,4].

Метастатический рак молочной железы (МРМЖ) рассматривается сегодня как системное заболевание, требующее комплексного паллиативного лечения, что и навело нас на мысль изучить проблему химиолучевого метода лечения в паллиативной помощи больным раком молочной железы [5,6].

Характер паллиативного облучения, как правило, определяется ведущими симптомами заболевания и имеет в качестве главной цели не только значительное продление сроков жизни пациентов, но и улучшение её качества [7,8]. Задачи лучевой терапии больных раком молочной железы заключаются в следующем: в уменьшении размеров опухоли и стабилизации её роста; в снятии болевого синдрома;

в снятии компрессионного синдрома; в предупреждении опасностей патологического перелома; в облегчении состояния больной за счёт уменьшения распада опухоли.

Лучевое лечение может быть использовано как самостоятельный метод, так и в сочетании с химиотерапией. Существенная роль в лечении диссеминированного рака молочной железы принадлежит химиотерапии. В ряде случаев при поздних стадиях РМЖ она приобретает самостоятельное значение. Хотя специфичность действия существующих химиотерапевтических препаратов ещё явно недостаточна, а побочные токсические эффекты иногда выражены чрезмерно, у ряда больных химиотерапия становится главным, а иногда и решающим методом лечения, способным задержать развитие опухоли. Это относится, главным образом, к диссеминированным и генерализованным формам метастазов, особенно имеющим гематогенные маршруты, а также к метастатическим поражениям ЦНС [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – анализ эффективности паллиативной помощи у больных с метастатическим раком молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Нами проведён ретроспективный и проспективный анализ медицинских документов 106 больных МРМЖ, в период с 2006 по 2011 гг., которым проводилась химиолучевая терапия в плане паллиативной помощи в условиях РОНЦ, с



целью не только увеличения срока выживаемости, но и улучшения показателей качества жизни пациентов. Из них 100 больных до появления отдалённых метастазов получили в разные периоды времени комплексное или комбинированное лечение; 6 – уже при первичном обращении имели отдалённые метастазы. Возраст больных колебался от 30 до 75 лет.

По Международной классификации TNM исследуемые пациентки имели стадии: T2N0M0 (IIa ст.) – 17; T2N1M0 (IIb ст.) – 34; T3N1-2M0 (IIIa ст.) – 11; T4N2M0 (IIIb ст.) – 29; T4N3M0 (IIIc ст.) – 9 и 6 женщин с T4N2M1 (IV ст.) уже при первичном обращении имели отдалённые метастазы (2 пациентки – в лёгкие; 1 – в кости; 3 – в печень). Кроме того, у 19 пациенток было обнаружено внутритротоковый инвазивный рак, у 46 – инфильтративно-протоковый и у 35 – инфильтративно-дольковый вариант. У 6 больных гистологическая структура опухолей не определена, так как они не подвергались оперативному вмешательству, но цитологическое подтверждение диагноза имело место.

По степени злокачественности опухоли 48 больных имели G1 (низкую степень); 31 – G2 (умеренную степень); 21 пациентка – G3 (высокую степень). Рецепторы HER-2 нео определялись у 42 больных: гиперэкспрессия (+++) была обнаружена у 17 человек; гиперэкспрессия (++) – у 7; гиперэкспрессия (+) – у 8; у 10 пациенток экспрессия не была обнаружена.

Блоки-препараты 20 пациенток после операций были направлены на исследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г.Москва) и в НИИ онкологии им. Петрова (г.Санкт-Петербург). Были получены следующие результаты: [ER + PR+] – 9; [ER + PR-] – 5; [ER- PR+] – 3; [ER- PR-] – 3 больных.

Мультицентричный рост опухоли определялся у 7 пациенток.

Физическое состояние больных оценивалось по модифицированной шкале Карновского:

- 100% - состояние нормальное, жалоб нет;
- 90% - имеются минимальные признаки болезни, активность сохранена;
- 80% - обычная работа выполняется с усилиями;
- 70% - обычная работа не может быть выполнена, но обслуживается сама;
- 60% - периодически нуждается в посторонней помощи;
- 50% - периодически требуется медицинская помощь;
- 40% - посторонняя и медицинская помощь требуются постоянно;
- 30% - требуется госпитализация, но непосредственной угрозы смерти нет;
- 20% - требуется проведение активной поддерживающей терапии;
- 10% - агония.

Всем больным с целью диагностирования локализации отдалённых метастазов производились ультразвуковое, сцинтиграфическое, рентгенологическое, КТ- и МРТ-исследования. Эффективность лечения оценивались по непосредственным и отдалённым результатам. Для изучения непосредственных объёмных результатов различных методов лечения применялась методика, предложенная комитетом экспертов ВОЗ, которая включает оценку степени регрессии метастазов и развития репаративных процессов: полная регрессия метастазов, частичная регрессия, стабилизация процесса, прогрессирование. Субъективный эффект лечения определялся по изменению общего состояния больных, интенсивности боли и других симптомов заболевания, независимо от объективных результатов, и оценивался по шкале Карновского (улучшение, без перемен, ухудшение и т.д.). Для изучения отдалённых результатов лечения определялась выживаемость больных с метастазами, которая вычислялась динамическим методом.

Облучение производилось на аппарате ТЕРАГАМ. Химиотерапия в основном проводилась препаратами группы таксанов: доцетаксел (таксотер) – 80 мг/м²; даклитаксел – 175-220 мг/м².

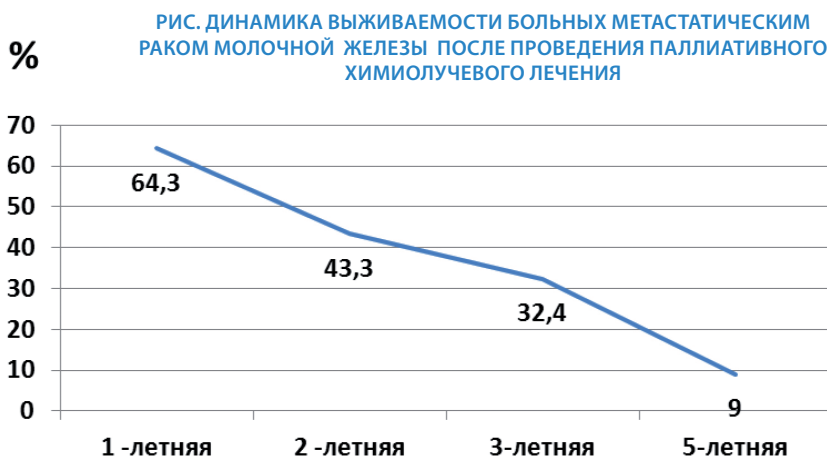
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Отдалённые метастазы исследуемых пациенток диагностировались:

- в лёгкие, плевру (метастатический плеврит) – 19;
- в печень – 23;
- в кости (таза и позвоночник) – 21;
- в головной мозг, менингеальный канцероматоз – 7;
- в печень + кости – 9;
- в лёгкие + печень – 7;
- в головной мозг + лёгкие – 11;
- в лёгкие + кости – 9.

Сроки появления метастазов тесно связаны со стадией заболевания: чем выше стадия, тем раньше наступает генерализация процесса. Так, в первые 2 года при II стадии метастазы выявились у 29% больных, при III – у 36%, а в течение пяти лет соответственно у 66,6% и 90,3% пациенток.

Анализ физического состояния больных по шкале Карновского до лечения распределился следующим образом: 60% – 23 пациентки; 50% – 49 пациенток; 40% – 16 и 20% – 18 больных женщин.

Всем пациенткам были проведены химиолучевые методы лечения в плане паллиативной помощи. При поражении головного мозга больным назначалась химиотерапия с учётом весоростового показателя на базе антрациклинов по схеме FAC (доксорубин – 50 мг/м² в кв, фторурацил – 750 мг, циклофосфан – 1 гр.), препараты платины (цисплатина – 100 – 150 мг, карбоплатина – 450 мг), в сочетании с лучевой терапией СОД – 40 Гр, РОД – 1,8-2 Гр или СОД – 30 Гр, которая была эквивалентна 50 Гр, РОД – 3 Гр на фоне дексаметазона (12 мг) + глюкозы 40% (20 мл). Некоторым



больным в менопаузе с [ER+] назначались ингибиторы ароматазы фемара (2 мг) или аримидекс (1 мг).

При поражении костей скелета в процессе химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин также использовались биофосфонаты (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели. Для снятия болевого синдрома после разметки проводилась лучевая терапия на отделы позвоночника СОД – 20 Гр, РОД – 5 Гр; на кости таза СОД – 30 Гр, РОД – 3 Гр.

При поражении лёгких и печени химиотерапия с учетом весоростового показателя проводилась также на фоне таксанов: паклитаксел + доксорубицин; паклитаксел + карбоплатин или цисплатин; таксотер + доксорубицин. В этом случае обязательно назначалась сопроводительная терапия с использованием гепатопротекторов, гормонов, витаминов, иммуномодуляторов, в отдельных случаях - гипергидратация. Рефрактерная рвота у больных купировалась препаратом «Ондасетрон» (8 мг два раза в день, сначала в инъекциях, затем в таблетированной форме).

При метастатических плевритах после пункции плевральной полости и удаления жидкости, с целью склероза сосудов и оказания губительного воздействия на метастатические очаги, в плевральную полость вводили препараты, обладающие одинаковым эффектом: 750 мг 5-фторурацила или 1г циклофосфана, или 150 мг карбоплатины.

Комбинация таксанов с антибиотиками антрациклинового ряда или препаратами платины при МРМЖ определялась их самой высокой эффективностью, различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности.

Комбинация доцетаксел + доксорубицин или паклитаксел + доксорубицин имеет частоту лечебного эффекта до 70% по шкале Карновского (исчезают метастазы в печени, лёгких, болевой синдром в грудной клетке, симптомы удушья, больные начинают легко

дышать, прекращаются головные боли, тошнота, рвота, проясняется сознание, и т.д.). Эффективность комбинации паклитаксел + препараты платины с добавлением биофосфонатов в сочетании с лучевой терапией достигает 80% по шкале Карновского – при метастазах в кости (исчезает болевой синдром, больные способны самостоятельно сидеть, передвигаться, обслуживать себя).

Непосредственные объективные результаты проведенного паллиативного лечения исследуемой группы больных представились следующим образом: полная регрессия метастазов – у 19 (17,9%) пациентов, частичная регрессия – у 29 (27,4%), стабилизация процесса – у 41 (38,7%), прогрессирование – у 17 (16,03%).

При изучении продолжительности жизни исследуемых больных с генерализованными метастазами после проведения паллиативного химиолучевого лечения нами выявлено, что 12 мес. прожили 64,3% женщин, 24 мес. - 43,3%, 36 мес. и более - 32,4% и 9% соответственно. При этом средний срок жизни больных колебался в пределах $27,0 \pm 4,8$ месяцев (см.рис.).

Таким образом, паллиативное лечение – это помощь, направленная на облегчение состояния пациента и применяется при невозможности проведения радикальной терапии. Лечение приводит к удлинению жизни, уменьшению страданий и улучшению качества жизни пациентов. Основная задача при паллиативном лечении – уменьшение и, при возможности, полное снятие болевого синдрома, симптоматическое лечение различных симптомов и синдромов, ухудшающих качество жизни, замедление роста и прогрессирования злокачественной опухоли и её метастазов.

Возможности современной медицины позволяют в некоторых случаях полностью приостановить рост опухоли и метастаз и, тем самым, значительно продлить жизнь пациенту.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чен У.И. Рак молочной железы / У.И. Чен, Э. Уордли . – М.: Рид Элсивер. - 2009. – 205 с.
2. Тришкина Е.А. Анализ показателей качества жизни (КЖ) больных диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ), получавших различные режимы гормонотерапии(ГТ), в зависимости от возраста и семейного положения/ Е.А.Тришкина, Р.В.Орлова, Л.Д. Роман // Вопросы онкологии. - 2009. - Т.55. - №3. - С. 310-313
3. Гурбанов С.С. Факторы риска развития местнорегионарных рецидивов и отдалённых метастазов после органосохраняющих операций при раке молочной железы: автореф. ... дисс. канд. мед.наук / С.С.Гурбанов.–С-Пб. -2008. – 24с.
4. Чиссов В.И. Онкология / В.И. Чиссов - М.: ГЭОТАР-Медиа. -2009. - 409 с.
5. Матвеева О.Н. Оптимизация режима иммунотерапии сопровождения у больных диссеминированным раком молочной железы, получающих системную химиотерапию: дисс. канд. мед.наук / О.Н. Матвеева.– Уфа. -2005. – 138 с.
6. Добровольская Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местно-распространённого и диссеминированного рака молочной железы: дисс. докт. мед.наук / Н.Ю. Добровольская.– М. - 2007. – 294 с.
7. Андряшкма И.И. Влияние биологических особенностей опухоли на клинические варианты метастазирования рака молочной железы в лёгкие / И. И. Андряшкма, В.Н. Плехое, О. М. Конопацкова // Росс.онкол. журнал. – 2010. - №6. – С. 24-25
8. Streeter J.O. MammoSite Radiation TherapySystem (RTS) as the Sole Radiation Technique for DCIS of the Breast afterLumpectomy: A Phase II Trial / J.O.Streeter[et al.]// The Breast. - 2005. - Vol. 14, Suppl. 1. - P. S33
9. Wagnerov M. Docetaxel (TXT) plusdoxorubicin (DOX) as neoadjuvant chemotherapy (NCT) in locally advancedinoperable stage III breast cancer (LAIBC) / M.Wagnerov [et al.]// The Breast.- 2001.- Vol. 10, Suppl. 1.- P.S33

Summary

Chemoradiotherapy in palliative care of patients with breast cancer

D.S. Mirzoyeva, S.G. Umarova, D.Z. Zikiryahodjaev, R.Z. Yuldoshev, N.N. Abidjanova

Chemoradiotherapy as a palliative care for 106 patients with metastatic breast cancer was conducted.

The combination of taxanes with anthracycline antibiotics or platinum medications in breast cancer is determined by their very high efficiency, different mechanisms of influence on the tumor cell, the lack of resistance.

Combination of Docetaxel+Doxorubicinor Paclitaxel + Doxorubicin have a frequency of therapeutic effect of up to 70%. The effectiveness of a combination of Paclitaxel + Platinum medications with the addition of biophosphonates in combination with radiotherapy achieves 80% efficiency in bone metastases. In the group of investigated patients 3-year survival rate was 32.4%, the 5-year - 9%.

Key words: breast cancer, palliative care, chemoradiotherapy, drugs of taxanes

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Д.С. Мирзоева – заведующая отделением маммологии и реконструктивно-пластической хирургии ГУ РОНЦ МЗ РТ; Таджикистан, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59а, E-mail:isacova_disa72@mail.ru