



Осложнения комплексного лечения раннего рака молочной железы

Д.З. Зикирходжаев, О.К. Стельмах*, А.Д. Зикирходжаев*, Г. Вахид, И.В. Анохина

Республиканский онкологический научный центр МЗ РТ;

*ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Проведён анализ осложнений комплексного лечения 123 больных ранним раком молочной железы, получивших лечение в объёме секторальной резекции с лимфаденэктомией, и последующим назначением адъювантной химиолучевой терапии в различных вариантах.

Наиболее распространёнными послеоперационными осложнениями являлись нагноение послеоперационной раны (18,7%) и длительная лимфорея (18,7%).

Осложнения после проведения адъювантной лучевой терапии развились у 46,3% больных раком молочной железы анализируемой группы. Преобладающими были эритема (31,7%) и сухой эпидермит (8,9%).

У больных, получавших одновременное адъювантное химиолучевое лечение, количество лучевых реакций достоверно выше, чем в первой и третьей группах ($p < 0,05$).

Побочные эффекты при проведении адъювантной химиотерапии были отмечены в 87,8% случаев. Гематологическая токсичность выявлена у 82 (66,7%) из 123 больных, получавших химиотерапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющие операции, лучевая терапия, химиотерапия

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) является распространённой онкологической патологией среди женщин. Накопленный опыт применения усовершенствованных подходов к хирургическому, комбинированному и комплексному лечению позволяет улучшать результаты лечения, в том числе и показатели выживаемости. Несмотря на существование эффективных методов диагностики, ранние формы РМЖ устанавливаются только у 25-28% больных, изменилось отношение онкологов к хирургическому лечению ранних форм РМЖ. Оперативные вмешательства с широким удалением молочной железы с окружающими мышцами и лимфатическими узлами всех коллекторов постепенно уходят в историю. Осложнения после больших объёмов операций в виде «постмастэктомного» синдрома значительно ухудшают качество жизни больных, которые теряют трудоспособность.

В связи с этим, в последнее десятилетие при ранних стадиях РМЖ специалисты прибегают к органосохраняющим операциям с последующим химиолучевым лечением, что по результатам не отличается от эмпирических подходов, но сохранение молочной железы является огромным желанием практически всех больных. Широко стали применять многочисленные варианты радикальных секторальных резекций молочной железы, лампэктомии и туморэктомии при РМЖ I-II стадии. Однако, общепринятого подхода к органосохраняющему лечению рака данной

локализации до настоящего времени нет. Анализ накопленного за последние десятилетия материала по органосохраняющему лечению РМЖ позволил большинству исследователей прийти к заключению, что пятилетние результаты при органосохраняющем лечении РМЖ T1-2N0M0 (при размере опухоли не более 3 см) не хуже, чем при радикальной мастэктомии [1-4].

Применение дистанционной лучевой терапии после органосохраняющего лечения рака молочной железы позволило значительно снизить количество рецидивов, в послеоперационном периоде этот показатель был примерно в 3-4 раза меньше и составил от 8,4 до 2,4% [5,6].

Важным представляется вопрос о величине оптимального интервала между хирургическим вмешательством (органосохраняющее лечение) и началом послеоперационного облучения. В принципе считается вполне благоразумным [7] начинать облучение через 7-8 недель после органосохраняющей операции при локализованном (I-II стадии) раке молочной железы.

Однако в литературе недостаточно освещён вопрос о применении адъювантной химиотерапии в комбинации с органосохраняющими операциями при I-II стадиях рака молочной железы [8]. Это, в основном, вызвано отсутствием эффективных данных о целе-



сообразности проведения адъювантного лечения при ранних формах заболевания. В то же время по данным В.Ф. Семиглазова и др. [9], адъювантная химиотерапия у больных пер-вичным операбельным раком молочной железы способствует снижению отдалённого метастазирования, увеличению показателей пятилетней выживаемости и уменьшению количества летальных исходов.

Цель исследования. Анализ характера осложнений органосохраняющих операций, адъювантной химио-лучевой терапии, их профилактика и лечение при раннем раке молочной железы.

Материал и методы. В настоящее исследование включены 123 пациентки с ранним РМЖ, находившихся на обследовании и лечении в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина с 1995 по 1999гг. Поражение правой молочной железы выявлено в 57 (46,3%) наблюдениях, левой – в 66 (53,7%). Наружная локализация опухоли диагностирована в 66 (53,7%) случаях, внутренняя – в 40 (32,5%), центральная – в 17 (13,8%). Средний наибольший размер опухоли составил 3,6 см (от 1,0 до 7,5), (менее 2 см – у 43, более 2 см – у 80 больных). Определяемые одиночные подмышечные лимфоузлы выявлены у 8 (6,5%) из 123 пациенток. Отдалённые метастазы не обнаружены ни в одном наблюдении.

В зависимости от последовательности применения данных видов лечения все больные разделены на 3 группы: 1 группа (n=40) – больные, получившие адъювантную лучевую терапию с последующей химиотерапией по схеме доксорубин + циклофосфан +5-фторурацил (FAC); 2 группа (n=47) – пациентки, получившие адъювантную лучевую терапию одновременно с химиотерапией по схеме FAC; 3 группа (n=36) – больные, получившие адъювантную химиотерапию по схеме FAC с последующей лучевой терапией.

Во всех трёх исследуемых группах распределение больных по размеру первичной опухоли было относительно однородным. Преобладающими во всех 3-х группах являлись больные с размерами первичной опухоли от 2 до 5 см (T2).

По гистологическому типу опухоли инфильтративно-протоковый рак оказался преобладающим и отмечен у 83 (67,5%) из 123 больных с равномерной встречаемостью во всех трёх исследуемых группах (72,5% – в первой, 61,7% – во второй и 69,4% – в третьей).

Рецепторположительные опухоли встретились примерно у половины больных (57,7%) раком молочной железы.

Всем больным на первом этапе лечения выполнена радикальная секторальная резекция молочной

железы с торакоскопической парастернальной лимфаденотомией. Основными критериями исключения больных для выполнения органосохраняющей операции являлись: размер опухоли до 3,0-3,5см в диаметре, моноцентрический характер роста опухоли, отсутствие отдалённых метастазов, желание больной сохранить молочную железу. При планировании объёма оперативного вмешательства учитывали также размер молочных желез.

Методика органосохраняющей операции радикальной секторальной резекции предусматривает удаление сектора молочной железы вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой грудной мышцы, иссечение подключичной, подмышечной и подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в одном блоке. Края резекции отстояли от края опухоли не менее чем на 2-3см. При локализации опухоли в субареолярном и центральном отделах молочной железы удалению подлежал центральный сектор железы, включающий сосок и ареолу. Выполнение подмышечно-подключично-подлопаточной лимфаденэктомии являлось обязательным компонентом оперативного вмешательства. При локализации опухоли в наружных квадрантах молочной железы секторальная резекция и подмышечно-подключично-подлопаточная лимфаденэктомия производились из одного разреза, при других локализациях подмышечно-подключично-подлопаточная лимфаденэктомия производилась из отдельного разреза, проходящего по нижнему краю большой грудной мышцы.

Всем пациенткам проводилось адъювантное лечение, включавшее химио- и лучевую терапию с включением доксорубина.

Согласно отработанной методике, дистанционная лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы проводилась с одного переднего поля размерами 4,0-5,0 x 12,0-16,0см. Глубина 80% изодозы составляла 3-5см. Лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования дозы по 2Гр 5 раз в неделю, до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 46- 50Гр.

Дистанционная лучевая терапия на подмышечную область проводилась в положении больной лёжа на спине с отведённой верхней конечностью. Подмышечную область облучали с одного прямого или с двух встречных (переднего и заднего) полей. В последнем случае разовая доза делилась на 2 части. Режим фракционирования – 2Гр 5 раз в неделю, до достижения СОД = 44-46Гр. Над- и подключичную области облучали в положении больной лёжа на спине с переднего поля. Режим фракционирования – 2Гр 5 раз в неделю, до достижения СОД = 44-46Гр.

Всем больным раком молочной железы, вошедшим в исследуемую группу (n=123), в послеоперационном периоде проводилась системная химиотерапия в



ТАБЛИЦА 1. ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Вид осложнений	1 группа (n=40)		2 группа (n=47)		3 группа (n=36)		Всего (n=123)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кровотечение	1	2,5	1	2,1	0	0	2	1,6
Пневмония	0	0	1	2,1	1	2,8	2	1,6
Нагноение п/о раны	5	12,5	10	21,3	8	22,2	23	18,7
Длительная лимфоррея	3	7,5	9	19,2	11	30,6	23	18,7
Всего	9	22,5	21	44,7	20	55,6	50	40,6

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вид осложнений	1 группа (n=40)		2 группа (n=47)		3 группа (n=36)		Всего (n=123)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эритема	11	27,5	16	34,0	12	33,3	39	31,7
Сухой эпидермит	2	5,0	8	17,0	1	2,8	11	8,9
Влажный эпидермит	0	0	3	6,4	0	0	3	2,4
Лучевой пульмонит	1	2,5	2	4,3	1	2,8	4	3,3
Всего	14	35,0	29	61,7	14	38,9	57	46,3

комбинации 3-х специфических противоопухолевых препаратов: «Доксорубин» – 50 мг/м²; «Циклофосфан» – 500 мг/м²; «5-фторурацил» – 500 мг/м².

У больных с избыточной массой тела при расчётной площади поверхности тела >2,0м² исходили из идеального веса, и доза препарата рассчитывалась на S=2,0 м². Препараты вводились однократно внутривенно 1 раз в 3 недели; согласно плану, больные получали 4 курса адьювантной химиотерапии. Доксорубин вводили внутривенно струйно медленно (3-5 минут) в 40 мл 0,9% раствора натрия хлорида (концентрация препарата не превышала 2,5мг/мл), либо внутривенно капельно в 200 – 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида (концентрация препарата не превышала 0,5 – 0,25 мг/мл) в виде 30-минутной инфузии. 5-фторурацил вводили внутривенно струйно медленно в виде 5% раствора натриевой соли препарата (концентрация препарата 50мг/мл). Циклофосфан растворяли в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида (концентрация препарата не превышала 50 мг/мл) и вводили внутривенно струйно медленно.

В ходе проведения адьювантной химиолучевой терапии всем больным один раз в неделю (по показаниям) контролировали показатели крови, сердечно-сосудистой деятельности и др. и при необходимости проводили сопроводительную и поддерживающую терапию. Статистическая обработка проведена по методу Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Осложнения в исследуемых группах больных раком молочной железы

могут возникать на всех этапах комплексного лечения. Как видно из таблицы 1, наиболее распространёнными послеоперационными осложнениями являлись нагноение послеоперационной раны (18,7%) и длительная лимфоррея (18,7%).

У двух пациенток в ближайшие часы после операции отмечалось незначительное кровотечение, которое остановлено консервативной терапией. На 4-5 сутки у двух больных имела место пневмония, что требовало назначения антибиотиков широкого спектра действия.

Осложнения после проведения адьювантной лучевой терапии развились у 46,3% больных раком молочной железы анализируемой группы. Преобладающими были эритема (31,7%) и сухой эпидермит (8,9%) (табл. 2). При выраженной эпидермии мы делали при-мочки с холодной водой, а при мацерации кожи применяли увлажняющие мази и облепиховое масло. Больным рекомендовали защищать кожу от солнечных лучей, пользоваться солнцезащитными средствами с целью профилактики острого лучевого дерматита.

Необходимо отметить, что во второй группе больных раком молочной железы, получавших одновременно адьювантное химиолучевое лечение, количество лучевых реакций достоверно выше, чем в первой и третьей группах (p<0,05). Особенно важно, что увеличение числа лучевых реакций происходит за счёт влажного (6,4% против 0% и 0%) и сухого эпидермитов (17,0% против 5,0% и 2,8%), а


ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FАC У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вид осложнений	1 группа (n=40)		2 группа (n=47)		3 группа (n=36)		Всего (n=123)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лейкопения I-II ст.	17	42,5	17	36,2	14	38,9	48	39,0
Лейкопения III-IV ст.	3	7,5	8	17,0	1	2,8	12	9,8
Нейтропения I-II ст.	19	47,5	20	42,6	21	58,3	60	48,8
Нейтропения III-IV ст.	6	15,0	12	25,5	2	5,6	20	16,3
Тромбоцитопения I-II ст.	6	15,0	12	25,5	0	0	18	14,6
Тромбоцитопения III-IV ст.	0	0	2	4,3	0	0	2	1,6
Токсич. миокардит	7	12,5	11	23,4	4	11,1	22	17,9
Тошнота, рвота I-II ст.	30	75,0	29	61,7	26	72,2	85	69,1
Тошнота, рвота III-IV ст.	5	12,5	11	23,4	2	5,6	18	14,6

также увеличения числа лучевых пневмонитов (4,3% против 2,5% и 2,8%). Достоверных различий в числе и структуре лучевых реакций в первой и третьей группах больных раком молочной железы, получавших последовательное адъювантное химиолучевое лечение, не обнаружено.

Побочные эффекты при проведении адъювантной химиотерапии по схеме FАC больным раком молочной железы после выполнения органосохраняющих операций были отмечены в 87,8% случаев. Гематологическая токсичность отмечена у 82 (66,7%) из 123 больных, получавших химиотерапию. При этом наиболее часто развивалась лейкопения I-II степени (39,0%). Глубокая лейкопения отмечена у 9,8% больных. Нейтропения I-II степени отмечена у 60 (48,8%) больных, III-IV степени – у 20 (16,3%). Тромбоцитопения после проведения химиотерапии выявлена в 16,3% случаев: I-II степени – у 14,6%, III-IV степени – у 1,6% пациентов. Гематологическая токсичность в анализируемых группах распределена относительно однородно и составляет в 1 группе – 11 (23,4%) из 47 больных, во 2 группе – 13 (32,5%) из 40, в 3 группе – 12 (33,3%) из 36 ($p>0,05$). Однако при анализе глубокой гематологической токсичности выявлено, что она достоверно выше в группе больных, получавших одновременно химиолучевое лечение (группа II): лейкопения III-IV степени во второй группе составила 17% против 7,5% и 2,8% в первой и третьей группах ($p<0,05$). Нейтропения III-IV степени также оказалась достоверно выше во второй группе и составила 25,5% против 15,0% и 5,6% в первой и третьей группах, соответственно (табл.3).

Наиболее часто встречающимися видами не гематологической токсичности являлись тошнота и рвота у 103 (83,7%) из 123 больных раком молочной железы, получавших адъювантную полихимиотерапию по схеме FАC. Частота случаев тошноты и рвоты I-II степени в исследуемых группах была примерно одинаковой и составила в 1 группе – 75,0% , во 2 группе

– 61,7%, в 3 группе – 72,2% ($p>0,05$). Тошнота, рвота III-IV степени была статистически достоверно выше во II группе больных раком молочной железы, получавших одномоментное адъювантное химиолучевое лечение – 23,4% против 12,5% и 5,6% в I и III группах, соответственно ($p<0,05$).

Диагноз токсического миокардита у больных раком молочной железы, получавших адъювантную химиотерапию по схеме FАC, устанавливали на основании клинических данных и данных эхокардиографии сердца (снижение фракции выброса левого желудочка более 20%). Токсический миокардит отмечен у 22 (17,9%) из 123 исследуемых больных. При этом, в группе больных, получавших одномоментное адъювантное химиолучевое лечение, частота его была существенно выше 23,4% против 12,5% и 11,1% в первой и третьей группах, соответственно ($p<0,05$).

Лечение осложнений химиотерапии представляет сложную задачу и его результат зависит от выраженности тех или иных осложнений. Применение поддерживающей симптоматической терапии, иммунотерапии, профилактики тошноты и рвоты обеспечивает проведение химиолучевой терапии без перерыва, что является важным для достижения длительной клинической ремиссии. Всем больным, получавшим системную комбинированную химиотерапию, перед каждым курсом химиотерапии и через 3-4 недели после окончания химиотерапии выполняли биохимический анализ крови с целью оценки уровня общего билирубина, креатинина сыворотки, уровня аминотрансферазы, щелочной фосфатазы. У всех больных до начала лечения показатели билирубина, креатинина определялись в пределах нормы, уровни аминотрансфераз, щелочной фосфатазы не превышали 1,25N (уровень, соответствующий верхней границе нормы, $\times 1,25$). Уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов оценивался до начала лечения, затем еженедельно после каждого проведенного курса



химиотерапии, перед каждым очередным курсом химиотерапии. При выявлении на 20–21 день после проведённого курса химиотерапии числа гранулоцитов менее 1,5 тыс./мл, проведение следующего курса откладывали, контроль числа лейкоцитов и гранулоцитов осуществляли 1 раз в 1–2 дня, очередной курс проводили после восстановления числа гранулоцитов не менее $1,5 \times 10^9$ ед./мл. У всех больных до начала лечения уровень гемоглобина был $>11,0$ г/мл, число лейкоцитов $>4,0 \times 10^9$ ед./мл, число гранулоцитов $>2,0 \times 10^9$ ед./мл, число тромбоцитов $>100 \times 10^9$ ед./мл.

Таким образом, осложнения комплексного лечения больных раком молочной железы имели место на всех этапах терапии. Чаще всего регистрировали побочные эффекты химиотерапии (87,8%). При этом частота лейкопении III–IV степени, нейтропении III–IV степени, токсического миокардита, оказалась достоверно выше в группе больных раком молочной железы, получавших одномоментную адъювантную химиолучевую терапию.

Распространёнными послеоперационными осложнениями являлись нагноение послеоперационной раны (18,7%) и длительная лимфорей (18,7%). Осложнения после проведения адъювантной лучевой терапии развились у 46,3% больных раком молочной железы. Частота лучевых реакций оказалась достоверно выше во второй группе больных, получавших одновременное адъювантное химиолучевое лечение, по отношению к первой и третьей группам ($p < 0,05$). Больные должны получать целенаправленную профилактическую и симптоматическую помощь с целью обеспечения динамического проведения оперативного и химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маммология / И.А.Гладилина, Г.Д.Монзуль, М.И.Нечушкин, А.А.Курносков // 2005. – № 1. – С. 14–17
2. Канаев С.В. Практическая онкология / С.В.Канаев // 2002. – Т. 3, №1. – С. 45–51
3. Смоланка И.И. Женский врач / И.И.Смоланка, С.Ю.Скляр // 2008. – №5. – С.8
4. Candace R. Correa. J. Clin. Oncol / R. Correa Candace, I. Litt Harold, Hwang Wei-Ting // 2007. – Vol. 25, N 21. – P. 3031–3037
5. Dewar J.A. START trials / J.A.Dewar, J.S.Haviland, R.K.Agrawal // - 2007. – Vol. 25. – LBA518
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–106
7. Farrus B. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys / B. Farrus, S. Sicart, M. Velasco // 2004. – Vol. 60. – P. 715–21
8. Freedman G.M. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys / G.M.Freedman, B.L.Fowble, N.Nicolau // - 2000. – Vol. 46. – P. 805–14
9. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: профилактика, диагностика, лечение / В.Ф.Семиглазов // Алма-Ата, Гылым. - 2007. –184с.



Summary

Complications of complex treatment of early breast cancer

D.Z. Zikiryahodjaev, O.K. Stelmach*, A.D. Zikiryahodjaev*, G. Wahid, I.V Anokhina

Republican Cancer Research Center of Ministry of Health of the Republic of Tajikistan;

*Russian Cancer Research Center named N.N. Blochin RAMS

Completed analysis of complications of combined treatment of 123 patients with early breast cancer who have received treatment in the amount of sector resection with lymphadenectomy, and the subsequent appointment of adjuvant chemoradio-therapy in a variety of ways.

The most common postoperative complications were wound infection (18.7%) and lengthy lymphorrhagia (18.7%).

Complications after adjuvant radiation therapy occurred in 46.3% of patients with breast cancer in analyzing group. Predominant were erythema (31.7%) and dry epidermitis (8.9%).

Patients who are got treatment with adjuvant concurrent chemoradiotherapy, the amount of radiation reactions was significantly higher than in the first and third groups ($p < 0.05$).

Side effects associated with adjuvant chemotherapy were observed in 87.8% of cases. Hematologic toxicity was detected in 82 (66.7%) of 123 patients treated with chemotherapy

Key words: breast cancer, organ-sparing operations, radiotherapy, chemotherapy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Дилшод Зукирович Зикирхаджаев –
профессор кафедры онкологии ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, ул.И.Сомони, 59а
E-mail: via.na26@mail.ru