

И.Е. Седаков, Н.Ю. Лисовская, В.Н. Смирнов, Д.А. Хилько

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина

Реферат. Проведен анализ лечения 81 больной местно-распространенным раком молочной железы, с применением неоадьювантной эндолимфатической полихимиотерапии, в условиях Донецкого областного противоопухолевого центра с 1999 по 2006 гг. Показана высокая эффективность и безопасность метода, а также его низкая токсичность, при применении у больных категории T4.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, эндолимфатическая полихимиотерапия

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин. Мировая статистика показывает, что ежегодно около 1 миллиона женщин заболевают РМЖ, из них 400 тысяч умирают. По данным Национального канцер-регистра, на сегодняшний день рак молочной железы прочно занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения и характеризуется неуклонным ростом. III стадия РМЖ, которую в западных странах принято обозначать термином "местно-распространенный рак", регистрируется в Украине у 15-22 % впервые выявленных больных.

В настоящее время подходы к хирургическому и консервативному лечению РМЖ претерпели значительные изменения. По мнению Bernard Fischer, основоположника современной "альтернативной", или "системной", гипотезы развития РМЖ, мастэктомия с регионарной лимфодиссекцией имеет не столько лечебное, сколько диагностическое значение для оценки степени распространения опухоли и выделения группы больных, имеющих риск рецидива заболевания для последующего системного лечения.

Эта гипотеза имела чрезвычайно важные последствия для современного представления о "естественной истории" РМЖ, позволяющей считать его хроническим, протекающим в течение многих лет заболеванием, характеризующимся значительной гетерогенностью и являющимся для большинства больных системным к моменту клинической манифестации [1, 7].

Известно, что местно-распространенный рак молочной железы (МРРМЖ) является заведомо агрессивным заболеванием и требует комплексного подхода в лечении. Необходимость проведения курсов неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) при данной стадии заболевания является в настоящее время стандартом мировой и отечественной онкологии.

Наиболее распространенные направления исследований, проводимых с целью улучшения

результатов лечения больных РМЖ, - это испытания новых лекарственных средств и новых дозовых режимов химиотерапии. Однако ни одна из этих двух стратегий пока существенно не улучшила выживаемость этой группы больных [1, 7, 9, 11].

Вышеуказанное делает необходимым поиск новых методов проведения неоадьювантной ПХТ местно-распространенного РМЖ, которые позволили бы достичь не только высокого уровня ответа на проводимую терапию, но и обеспечить бы низкий уровень токсичности при наращивании курсовых доз химиопрепаратов.

Применение схемы CMF, с использованием "классических" способов введения препаратов (внутривенный или пероральный) на первом этапе лечения, позволяет не только достичь достаточно высокого уровня общего эффекта (60-74%), но позволяет, при ее неэффективности, сохранить резервные возможности для использования препаратов 2-й и 3-й линий для проведения в последующем адьювантного лечения [1, 9, 10, 11].

В Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ) разработаны альтернативные способы введения химиопрепаратов, известные как методики внутриаартериальной и эндолимфатической химиотерапии с использованием схемы CMF [1, 2, 8]. Использование метода прямого эндолимфатического введения химиопрепаратов, разработанного в ДОПЦ, позволило повысить терапевтическую концентрацию и снизить частоту общетоксических осложнений полихимиотерапии солидных опухолей, улучшая при этом как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения больных [5, 6].

Цель исследования: разработать и внедрить программу комплексного лечения больных первично-неоперабельным раком молочной железы, обеспечивающую улучшение ближайших и отдаленных результатов, путем проведения неоадьювантной эндолимфатической полихимиотерапии, лучевой терапии и гормонотерапии.

М а т е р и а л и м е т о д ы

В основу настоящего исследования положены сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения 81 пациентки, получавших комплексное лечение в Донецком областном противоопухолевом центре с 1999 по 2006 годы. У всех пациенток диагностированы первично-неоперабельные формы рака молочной железы (T4a-d N0-2 M0).

Средний возраст больных данной группы составил 59,39 года. Основная масса (79,01 %)

женщин были пременопаузального и постменопаузального возраста.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто, в 45 (55,5±5,5 %) случаях, нами отмечены вторичная инфильтративная, первичная отечно-инфильтративная, с изъязвлениями кожи или сателлитами в коже железы формы рака (T4b). Опухоли с распространением на переднюю грудную стенку (T4a) зарегистрированы у 10 (12,4±3,7 %) пациенток. Опухоли с обоими перечисленными признаками (T4c) встречались в 18 (22,2±4,6 %). Наиболее редко - в 8 (9,9±3,3 %) случаях, в исследуемой группе была установлена воспалительная форма заболевания (T4d).

На первом этапе выполнялась катетеризация лимфатических сосудов бедра по разработанной в клинике методике [2].

Существуют методики болюсного и капельного введения препаратов, однако в настоящее время мы отдаем преимущество пассивному инфузионно-капельному способу вливания [2, 4-6]. Данный способ эндолимфатической инфузии позволяет избежать дополнительной гидратационной травмы лимфатического сосуда, является наиболее физиологичным и поэтому больше подходит для проведения длительных инфузий по сравнению с механическим и автоматическим нагнетанием лекарственного вещества в лимфатическую систему.

При введении вещества в лимфатические сосуды верхней трети бедра оно попадает последовательно в паховые лимфоузлы, систему тазовых, подвздошных и забрюшинных лимфоузлов, затем в общий лимфатический проток и венозный кровоток. Внутрелимфатические инфузии проводились 1 раз в сутки. Длительность одного курса эндолимфатической полихимиотерапии составляла 5 дней, согласно предложенной схеме.

Полихимиотерапию проводили по схеме CMF. Количество курсов определяли, исходя из оценки эффективности лечения, общего состояния пациенток, наличия и степени тяжести развившихся осложнений. Подавляющее большинство пациенток - 72 (88,9±3,5 %) получили по 2-3 курса неoadьювантной эндолимфатической полихимиотерапии.

Контроль за клиническим течением заболевания и эффективностью лечения осуществляли через 3 недели после окончания очередного курса эндолимфатической полихимиотерапии. Регрессию опухолевого очага и зон регионарного метастазирования оценивали клинически, а также с использованием ультразвукового и маммографического методов исследования.

Как положительный ответ на проводимое лечение, учитывалась степень клинического ответа на уровне полной или частичной ремиссии, либо стабилизации опухолевого роста. Для оценки непосредственного лечебного эффекта в обеих группах использовали предложенный ВОЗ критерий объективного эффекта (табл.1).

Курсовые дозы химиопрепаратов составили: Метотрексат 50 мг/м², 5-фторурацил 1250 мг/м², Циклофосфан 1500 мг/м².

Нами разработан следующий график введения препаратов: 1 день - Метотрексат + 5-фторурацил; 2 день - Циклофосфан; 3 день - Циклофосфан; 4 день - Циклофосфан; 5 день - Метотрексат + 5-фторурацил.

При достижении объективного ответа - вторым этапом проводилась лучевая терапия по радикальной программе на молочную железу (СОД 37,5-40 Гр) и на зоны лимфооттока (СОД 45-50 Гр.)

Облучение первичного очага и зон лимфооттока проводилось на гамма-терапевтических установках "Рокус" и "Агат".

В 69 (85,2 %) случаях отмечена частичная регрессия опухоли, в 6 (7,4 %) случаях полная регрессия и в 6 (7,4 %) случаях стабилизация процесса. Следует отметить отсутствие прогрессии в исследуемой группе на фоне проводимого лечения. Общая эффективность лечения составила 92,6 %.

Следующим этапом выполнялось оперативное лечение. Преимущество отдавали функционально-сберегающим операциям: радикальным мастэктомиям (РМЭ) по Маддену 59 (72,8±4,9 %), Пейти - 11 (13,6±3,8 %), в 11 (13,6±3,8 %) случаях выполнили РМЭ по Холстеду при распространении процесса на большую грудную мышцу.

При гистологическом исследовании операционного материала в подавляющем большинстве случаев - 59 (72,8±4,9 %) нами выявлены различные варианты инфильтрирующих карцином: 1 степени дифференцировки у 5 (6,2±2,7 %) пациенток, 2 степени - у 29 (35,8±5,3 %), 3 степени - у 22 (27,2±4,9 %), 4 степени - у 4 (3,7±2,1 %). Внутрипротоковый рак обнаружен у 6 (7,4±2,9 %) пациенток. Особые гистологические варианты карцином (тубулярный, папиллярный, криброзный, слизистый раки) зарегистрированы всего у 4 (4,94±2,4 %) больных. В 12 (14,8±4,0 %) случаях при гистологическом исследовании операционного материала выявлен полный лечебный патоморфоз.

Наиболее часто, в 19 (22,2±4,6 %) случаях, нами было обнаружено сочетанное метастатическое поражение лимфатических узлов первого, второго и третьего уровней.

Следующим по частоте - в 16 (19,8±4,4 %) случаях - выявлено поражение лимфатических узлов первого и второго уровней, сочетанное поражение лимфатических узлов первого и третьего уровней у 5 (6,2±2,7 %) пациенток, изолированное поражение лимфатических узлов только первого уровня у 13 (16,1±4,1 %), поражение лимфатических узлов только второго уровня наблюдалось в 5 (6,2±2,7 %) случаях (табл. 2)

Высокий уровень локорегионарного метастазирования с преобладанием сочетанного поражения подтверждает факт наличия локорегионарной распространенности опухолевого процесса и сложностей, связанных с переводом пациенток в операционное состояние. Как прогностический фактор, наличие метастатического поражения лимфатических узлов свидетельствует о высокой вероятности наличия субклинических отдаленных метастазов у пациенток исследуемой группы.

Детерминированная системная распространенность заболевания у пациенток исследуемой группы диктовала необходимость проведения адьювантного лечения. У всех пациенток после операции была продолжена адьювантная системная полихимиотерапия до шести курсов, на фоне гормонотерапии (по показаниям).

Иммуногистохимические исследования проведены у 12 из 22 больных с сохраненной менструальной функцией, включенных в протокол настоящего исследования, и получавших курсы эндолимфатической полихимиотерапии. Пациенткам с сохраненной менструальной функцией и положительным рецепторным статусом в плане гормонотерапии были выполнены на начальном этапе операции в объеме двухсторонней тубовариэктомии и в дальнейшем полную антиэстрогенную блокаду обеспечивали назначением в послеоперационном периоде антиэстрогенных препаратов. Все пациентки в менопаузе получали гормонотерапию по возрастному показателю.

Как показали результаты проведенного исследования, первично-неоперабельный местно-распространенный рак молочной железы характеризуется наиболее неблагоприятным течением. Пациентки с таким диагнозом представляют наибольшие трудности для курации как по срокам проводимого комплексного лечения (от 9 до 12 месяцев), так и многогранностью используемых методик для достижения ожидаемого эффекта.

Продолжение болезни зарегистрировано у 16 (19,8±4,4 %) человек. Локорегионарные рецидивы в зоне послеоперационного рубца выявлены у 1 пациентки. Лимфогенное метастазирование опухоли - у 1 женщины в надключичные гомолатеральные лимфатические узлы. Также в 1 случае зарегистрировано поражение контрлатеральной молочной железы. Метастатическое поражение костей скелета диагностировано у 5 (31,3±11,6 %) пациенток. Метастатическое поражение легких на гомолатеральной стороне зарегистрировано у 1 больной, контрлатеральное легкое было вовлечено в опухолевый процесс также у 1 больной. Метастатические плевриты на гомолатеральной стороне диагностированы у 1 женщины, на контрлатеральной стороне - тоже у 1 пациентки. Поражение печени, при локализации первичной опухоли в правой молочной железе, зарегистрировано у 2 пациенток, а при левостороннем поражении у 1 пациентки. Метастазы в головной мозг диагностированы лишь в 1 случае.

Наиболее ранним (через 7 месяцев) выявлено метастатическое поражение плевры с противоположной стороны. В среднем через 8-9 месяцев были зарегистрированы поражения надключичных лимфатических узлов, поражение контрлатеральной молочной железы и метастаз в головной мозг. В сроки наблюдения от 9 до 12 месяцев наблюдения был отмечен локорегионарный рецидив. Метастатическое поражение костей скелета отмечено в среднем через 14 месяцев. Поражение печени наблюдалось в сроки 18-20 месяцев. Распространение болезни на легочную ткань

отмечалось в сроки 35-38 месяцев. Плеврит на стороне пораженной молочной железы возник через 61 месяц. Все пациентки с выявленным продолжением болезни получили паллиативное химиолучевое и гормональное лечение, в зависимости от локализации и объема поражения.

Статистический показатель трехлетней выживаемости исследуемой группы составил 65,6 % (ДИ 54,2-77,0 %). С увеличением сроков наблюдения этот показатель пропорционально снижался и достиг к пятому году 49,8 % (ДИ 35,5-64,0 %). Медиана выживаемости составила 60,7 месяцев.

При отсутствии поражения лимфатических узлов (категория N0) трехлетняя выживаемость составила 85,3±7,4 %, а пятилетняя выживаемость составила 60,7±16,3 %, медиана в течении пяти лет не достигнута. При N1 трехлетняя выживаемость равна 58,1±8,7 %, а пятилетняя - 47,7±9,8 %, медиана выживаемости - 47,6 месяцев. При N2 трехлетняя выживаемость равна 56,1±12,9 %, а пятилетняя - 37,4±13,8 %, медиана выживаемости - 41,6 месяцев.

На наш взгляд, необходимо отдельно рассмотреть отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от критерия Т. В частности, наиболее многочисленную и одну из наиболее прогностически неблагоприятных - подгруппу категории Т4b. Необходимо отметить, что показатель трехлетней выживаемости этой категории равен 68,1±7,4 %, что практически соответствует показателю всей группы в целом, а показатель пятилетней выживаемости 59,1±8,8 %, что превышает показатели группы в целом. Медиана выживаемости составила 75,7 месяцев.

Таким образом, наилучшие данные пятилетней выживаемости получены у пациенток прогностически благоприятной категории N0 и у пациенток прогностически неблагоприятной категории Т4b. Необходимо также отметить, что пятилетняя выживаемость не регистрировалась у пациенток категории Т4с (18 пациенток) и Т4d (8 пациенток). Пятилетняя выживаемость пациенток категории Т4а (10 пациенток) составила 81,8±16,9 %.

Таким образом, результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с применением неоадьювантной эндолимфатической полихимиотерапии демонстрируют высокую эффективность предложенной методики. Наличие метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов, независимо от структуры поражения, подтверждает прогностическую роль этого фактора. Высокий уровень трех- и пятилетней кумулятивной выживаемости у пациенток с наиболее неблагоприятным прогнозом - категории Т4Б - демонстрирует высокую специфичность методики эндолимфатической полихимиотерапии в отношении этой подгруппы. Использование неоадьювантной эндолимфатической полихимиотерапии можно рекомендовать как один из методов выбора в лечении местно-распространенного рака молочной железы.

I.E. Sedakov, N.Yu. Lisovskaya, V.N. Smirnov,
D.A. Khylyko

Comprehensive Treatment of Locally Advanced Breast Cancer by Application of Neo-Adjuvant Endolymphatic Chemotherapy

The work deals with analysis of treatment of 81 patients with locally advanced breast cancer by neo-adjuvant endolymphatic chemotherapy in Donetsk Regional Anti-Tumor Center for the period from 1999 to 2006. There has been revealed high efficiency and safety of the method as well as its low toxicity when used in patients of T4 category (Arch. Clin. Exp. Med. — 2013.—Vol.22, №1. — P. 35-38).

Key words: locally advanced breast cancer, endolymphatic chemotherapy

І.Є. Сєдаков, Н.Ю. Лісовська, В.М. Смірнов,
Д.А. Хилько

Комплексне лікування місцево розповсюдженого раку молочної залози з використанням неoadьювантної ендолімфатичної поліхіміотерапії

Зроблено аналіз лікування 81 хворих на місцево розповсюджений рак молочної залози, з використанням ендолімфатичної неoadьювантної поліхіміотерапії, пролікованих у Донецькому обласному протипухлинному центрі з 1999 по 2006 рр. Показана висока ефективність та безпечність метода, а також його низька токсичність при використанні у хворих категорії T4 (Арх. клін. експ. мед. — 2013.— Т.22, №1.— С. 35-38).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бондар Г.В.* Первинно неоперабельний рак молочної залози / Г.В. Бондар, І.Є. Сєдаков, В.Г. Шлопов. — Донецьк: "Каштан", 2005. — 348 с.
2. *Бондарь Г.В.* Диагностическая и лечебная катетеризация лимфатических сосудов / Г.В. Бондарь, Н.П. Шматков // Материалы 2-го Всесоюзного симпозиума "Специальные методы диагностики опухолей" с участием стран СЭВ. Москва, 3-5 ноября 1981. — М.: "Обнинск", 1981. — 202 с.
3. *Бордюшков Ю.Н.* Распределение противоопухолевых препаратов в органах крыс с саркомой 45 при эндолимфатическом введении / Ю.Н. Бордюшков, Е.Ю. Златник, Л.Д. Кирсанова // Эксперим. онкол. — 1994. — Т.16, № 4-6. — С. 415-418.
4. *Ефименко Н.А.* Руководство по клинической лимфологии / Н.А. Ефименко, Н.Е. Чернеховская, Ю.Е. Выренков — М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. — 160с.
5. *Забудкин О.Ф.* Токсикокинетика высоких доз 5-фторурацилу при різних способах введення хворим розповсюдженим раком шлунку / О.Ф. Забудкин, А.Т. Долженко, А.Ю. Попович // Тези доп. IX з'їзду онкологів України, Вінниця, 13-14 вересня 1995. — С. 390.
6. *Забудкин О.Ф.* Фармакинетика 5-фторурацила при эндолимфатическом и внутривенном введении / О.Ф. Забудкин, В.Г. Лазарев, А.Ю. Попович // Шляхи впровадження найбільш ефективних методів обліку та лікування онкохворих. Матеріали наук. практ. конф. України, 23-24 вересня 1993. — Донецьк, 1993. — С. 106.
7. *Моисеенко В.М.* Естественная история роста рака молочной железы. Практическая онкология: Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. — С.-Пб.: Центр ТОММ, 2004. — 784 с.
8. Патент України №54001 Спосіб неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії при захворюванні на рак молочної залози. Видан 17.02.2003, Бондар Г.В., Сєдаков І.Є., Смірнов В.Н., Шепляков М.М.
9. *Low J.A.* Long-Term Follow-Up for Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer Patients Treated With Multimodality Therapy / J.A. Low, A.W. Berman, S.M. Steinberg [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 15, No. 22. — P. 4067-4074.
10. *Crivellari D.* Burdens and Benefits of Adjuvant Cyclophosphamide, Metotrexate, and Fluorouracil and Tamoxifen for Elderly Patients With Breast Cancer: The International Breast Cancer Group Trial VII / D. Crivellari, M. Bonetti, M. Castiglione-Gertsch [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, No. 7. — P. 1412-1422.
11. *Bonadonna G.* Has Primary Chemotherapy a routine Role? Yes / G. Bonadonna, P. Valagussa // 7th EORTC Breast Cancer Working Conference, Bordeaux, France, September 10-13, 1996. — Abstr. D1-3-1 in Eur J Cancer. — 1996. — Suppl. 2. — 32A.

Надійшла до редакції: 16.07.2013 р.