

Попович О.Ю., Комендант В.В., Ісіков О.П.

ЕНДОЛІМФАТИЧНА ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНО ЗАЛОЗИ

Донецький обласний протипухлинний центр

ЕНДОЛІМФАТИЧНА ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНО ЗАЛОЗИ – Продовження хвороби у вигляді метастатичного ураження печінки та легенів хворих на рак молочно залози після проведеного раніше комбінованого лікування є однією з важливих проблем для лікування. Медіана виживання цих хворих становить 1-2 роки.

У дослідженні вивчено відомості з історій хвороби, амбулаторних карт, контрольних карт диспансерного спостереження 131 хворо з метастазами раку молочно залози після проведеного радикального лікування, паліативне лікування яким було проведено в Донецькому обласному протипухлинному центрі за період з 1998 по 2004 роки.

У дослідні групи включено 82 хворих, після комплексного лікування в яких спостерігалося ізольоване метастатичне ураження легенів (перша підгрупа); 39 пацієнток, після попереднього лікування в яких спостерігалося ізольоване метастатичне ураження печінки (друга підгрупа); 10 пацієнток зі сполученим метастатичним ураженням печінки та легенів. Паліативне лікування хворих дослідної групи проведено в умовах Донецького обласного протипухлинного центру і містило в собі ендолімфатичну поліхіміотерапію за розробленою нами програмою.

Отримані результати дозволяють вважати ендолімфатичну поліхіміотерапію як більш ефективний метод паліативного лікування хворих цієї категорії порівняно з системною поліхіміотерапією, який поліпшує якість життя хворих та подовжує тривалість життя.

ЕНДОЛІМФАТИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Продолжение болезни в виде метастатического поражения печени и лёгких у больных раком молочной железы после проведенного ранее комбинированного лечения является одной из трудных проблем для лечения. Медиана выживания этих больных составляет 1-2 года.

В исследовании изучены данные истории болезни, амбулаторных карт, контрольных карт диспансерного наблюдения 131 больной с метастазами рака молочной железы после проведенного радикального лечения, паллиативное лечение которым было проведено в Донецком областном противоопухолевом центре за период с 1998 по 2004 годы.

В исследуемые группы включено 82 больных, после комплексного лечения у которых наблюдалось изолированное метастатическое поражение лёгких (первая подгруппа); 39 пациенток, после предыдущего лечения у которых наблюдалось изолированное метастатическое поражение печени (вторая подгруппа); и 10 пациенток с сочетанным поражением печени и лёгких. Паллиативное лечение больных исследуемой группы проведено в условиях Донецкого областного противоопухолевого центра и содержало в себе эндолімфатическую полихимиотерапию по разработанной нами программе.

Полученные результаты позволяют считать эндолімфатическую полихимиотерапию более эффективным методом паллиативного лечения больных данной категории по сравнению с системной полихимиотерапией, который улучшает качество жизни больных и увеличивает продолжительность жизни.

ENDOLYMPHATIC CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER – Hepatic and lung metastasis as continuing disease of patients with breast cancer after preliminary complex treatment is a difficult medical problem. The rate of survival of such patients is about 1-2 years.

In investigation were studied the histories of diseases and out-patient cards of 131 patients with cancer metastasis into liver and lungs, who were treated in Donetsk Antitumour Regional Center from 1998 till 2004.

The investigated groups included 82 patients with isolated lung metastasis (the 1st sub-group); 39 patients with isolated hepatic metastasis (the 2nd sub-group); 10 patients with combination of lung and hepatic metastasis. Palliative treatment was carried out in Donetsk Regional Anticancer Center and includes endolymphatic chemotherapy according to elaborated program.

The results obtained allow to consider endolymphatic polychemotherapy more effective in method of palliative treatment of the mentioned patients as compared to system polychemotherapy, which improves the patients' quality of life and increase the life duration.

Ключові слова: рак, молочно залоза, метастази в печінку, метастази в легені.

Ключевые слова: рак, молочная железа, метастази в печень, метастази в лёгкие.

Key words: cancer, breast, hepatic metastasis, pulmonary metastasis.

ВСТУП Більшість хворих на рак молочно залози (РМЗ) помирають від віддалених метастазів. У США під час пер-

винно діагностики хвороби дисемінація виявляється у 6 % випадків (Parker, 1997). В Україні IV стадія хвороби фіксується під час первинного прийому пацієнта в онколога вдвічі частіше. На долю III і IV стадій припадає понад 40 %.

Із кількості хворих, оперованих з приводу ранніх стадій РМЗ, у 30-50 % пацієнток розвивається метастазування, причому строки його різні, від кількох місяців до декількох років.

Впровадження сучасних методів діагностики суттєвого не вплинуло на кількість пацієнток з уперше виявленими запущеними формами захворювання: 44,9 % в 1995 р. і 42,5 % – у 2005 р. Як і раніше, незадовільно високими залишаються показники однорічної летальності (17-19 %) і смертності – 30-36 пацієнток на 100 тис. жіночого населення.

Для дисемінованого РМЗ характерна висока варіабельність строків життя, проявів метастазування, відповіді на терапію.

Відомо, що метастазування в кістки відмічається у 30-40 % хворих. Медіана виживання у цих пацієнтів наближена до 4-х років. Ендокринна терапія активна у 35-45 %, хіміотерапія – менше ніж у 30 % хворих, у 18 % реєструються рентгенологічні докази ефекту (Hortobagyi, 1996). Медіана виживання хворих з легеневидами метастазами та плевритом характеризується 2 роками (Sahn, 1988). Метастази в печінку та мозок зустрічаються у 20-30 % хворих, менше 10 % з них доживають до 1 року (Harris, 1996).

Лікарське лікування – основний метод терапії цих хворих. Хірургічні втручання можливі при солітарних метастазах, опромінення прийнятно для локального контролю крупних метастазів, при загрозі патологічного перелому, для зняття болювого синдрому і т.д.

На даний час чітко позначено критерії відбору хворих для хіміотерапії та для ендокринної терапії.

Перший метод показаний у разі агресивного перебігу, наявності вісцеральних метастазів або великої кількості пухлинних осередків, при негативних рецепторах естрадіолу та прогестерону в пухлині, при підвищеній експресії Her-2-неу, при коротких строках безметастатичного періоду хвороби, частіше у молодих жінок, які менструують.

Ендокринна терапія, навпаки, повинна призначатися при тривалому періоді безметастатичного перебігу хвороби після операції, у пацієнтів з позитивними рецепторами стероїдних гормонів у пухлині, при відсутності вісцеральних метастазів та перевазі кісткових або м'якотканних осередків, при відсутності гіперекспресії Her-2-неу.

Лікувальна терапія може призвести до повної ремісії у 15 % хворих на дисемінований РМЗ. Лише деякі з цих пацієнтів мають шанс прожити 5 років (Greenberg, 1996). В інших хворих повна ремісія покращує якість життя і продовжує медіану виживання до 3-х років. Часткова ремісія і стабілізація пухлинного росту забезпечують контроль симптомів, поліпшують якість життя та збільшують показники 1- і 2-річного виживання.

Арсенал хіміотерапевтичних препаратів для лікування РМЗ за останнє десятиріччя суттєво оновився. Зараз він містить у собі з давно відомих препаратів – антрацикліни (доксорубіцин, фарморубіцин), алкілюючі агенти (циклофосфан, тіотекс – рідко, мітоміцин – рідко, цисплатин, карбоплатин); з антиметаболітів – фторурацил, метотрексат. Серед нових препаратів – таксани, вінорельбін, гемцитабін, капецитабін, герцептин.

Хіміотерапію при захворюванні на дисемінований РМЗ застосовують вже понад 40 років. Безсумнівно, за цей час лікарське лікування цієї патології, як і вся клінічна онко-

гія, зробило крок далеко вперед. Незважаючи на всі ці успіхи, як не дивно, суттєво не вдалося покращити показники виживання хворих на дисемінований РМЗ. Середня тривалість життя пацієнтів порівняно з 60-ми роками збільшилася тільки на кілька місяців. І, на жаль, можна констатувати, що, як і 40 років тому, дисемінований РМЗ – невиліковний. Більше того, досі немає загальноприйнятих стандартів лікування цієї патології. Тому в практичній діяльності, як і раніше, за I і II лінії хіміотерапії рекомендують схеми з антрацикліновими антибіотиками (АС, САФ) або CMF. У разі подальшого прогресування пухлини – III і IV лінії: таксани, вінорельбін + 5-фторурацил, тривалі інфузії 5-фторурацилу.

Значимість проблеми лікування РМЗ уцілому та паліативного підходу в лікуванні даної патології важко переоцінити, тому що протягом багатьох років РМЗ лідирує серед онкологічно захворюваності жіночого населення в усьому світі, і є причиною десятків і сотень тисяч жіночих смертей щорічно. Статистичні дані свідчать про неухильний ріст захворюваності на РМЗ за останні 20 років без тенденції до стабілізації показників. Особливого значення лікування РМЗ набуває у пацієнток з метастатичними формами захворювання після проведення радикального або паліативного лікування.

Метастатичні форми раку молочної залози вважаються прогностично несприятливими і лише впровадження сучасних схем хіміогормонотерапії з урахуванням індивідуальних особливостей рецепторного статусу пухлини, а також впровадження в клінічну практику таргетних препаратів дозволило не на багато покращити результати лікування хворих. Однак виживання і якість життя в цій групі, як і раніше залишаються одними з найнижчих, що і визначає необхідність подальшої оптимізації методів лікування. Незважаючи на те, що рак молочної залози належить до “зовнішніх” локалізацій пухлин, кількість хворих з метастатичними формами захворювання рік у рік продовжує збільшуватися. Особливу категорію пацієнток складають особи, котрі одержали різні варіанти лікування, як правило, до складу яких входила хіміотерапія. У цьому випадку, як відомо, активуються каскадні механізми множинно лікарської стійкості, відповідно – результати лікування даної категорії пацієнтів значно гірші, ніж в осіб з первинно метастатичними формами захворювання.

Актуальність пошуку нових методик у паліативному лікуванні РМЗ і, особливо, при метастатичних формах захворювання зумовлена невідповідними результатами лікування даної категорії хворих навіть у рамках найбільших міжнародних міжцентрових досліджень та неухильно зростаючими цифрами захворюваності. У доступній нам літературі й інтернет-виданнях відсутні будь-які відомості про застосування ендолімфатичної поліхіміотерапії в паліативному лікуванні метастатичного РМЗ при ураженні паренхіматозних органів.

На жаль, питанню паліативного лікування РМЗ приділено незаслужено мало уваги. Існуючі одиничні літературні посилання на цю тему відображають прагнення одних авторів спростити хірургічний підхід у лікуванні цих форм захворювання до циторедуктивних оперативних втручань (у сполученні або без променевої терапії), а інших – модифікувати відомі схеми системної хіміотерапії на користь того чи іншого хіміотерапевтичного засобу.

Вивчення даного питання диктує необхідність оптимізації лікування хворих на метастатичний РМЗ, які одержували різні варіанти лікування, не менш актуальним завданням є покращання якості життя жінок і зниження психосоціального аспекту проблеми.

У зв'язку з вищевикладеним, особливо актуальності набуває розробка нових методів лікування хворих з метастатичними формами раку молочної залози, які суттєво поліпшать якість життя пацієнток і вірогідно збільшать виживання хворих.

Мета роботи – розробити програму паліативної терапії хворих на рак молочної залози, котрі одержували раніше комбіноване та комплексне лікування, в яких діагностовано продовження хвороби у вигляді віддалених метастазів у печінку і легені, що включає проведення ендолімфатичної поліхіміотерапії і забезпечує збільшення виживання та поліпшення якості життя хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У даному дослідженні були вивчені відомості з історії хвороби, амбулаторних карт, контрольних карт диспансерного спостереження про 131 хвору з метастазами раку молочної залози після проведення радикального лікування, паліативне лікування яким було проведено в Донецькому обласному протипухлинному центрі за період з 1998 по 2004 роки. У роботі вивчено особливості клінічної картини і лікування метастазів раку молочної залози в паренхіматозні органи, а саме – печінку і легені.

У дослідні групи включено 82 хворих, після комплексного лікування в яких спостерігалася ізольоване метастатичне ураження легенів (перша підгрупа); 39 пацієнток, після попереднього лікування в яких спостерігалася ізольоване метастатичне ураження печінки (друга підгрупа); 10 пацієнток зі сполученим метастатичним ураженням печінки та легенів. Паліативне лікування хворих дослідної групи проведено в умовах Донецького обласного протипухлинного центру і містило в собі ендолімфатичну поліхіміотерапію за розробленою нами програмою.

Відбір хворих у дослідження здійснювався з дотриманням принципів рандомізованого вибіркового сукупності. Всі відібрані пацієнтки були детально ознайомлені із завданнями дослідження, програмою лікувально-діагностичних заходів і дали свою письмову інформовану згоду на лікування.

Курси поліхіміотерапії вивченому контингенту пацієнток дослідної групи проводили шляхом тривалого внутрішньолімфатичного введення препаратів за відомими й оригінальними, розробленими нами методиками.

Аналіз вікового складу пацієнток першою дослідною підгрупою з метастатичним ураженням легенів виявив, що середній вік склав 54,41,3 років, при цьому найбільша кількість хворих була представлена у вікових групах 50-59 років – 21 (28,0±5,2) % і 60-69 років – 23 (30,7±5,3) %, у той час як найменша кількість хворих була представлена у віковій групі 20-29 років – 1 (1,3±1,3) %.

У пацієнток другою дослідною підгрупою з метастатичним ураженням печінки проведений аналіз виявив, що середній вік склав (52,3±1,3) років.

Відповідно до класифікації злоякісних пухлин за системою TNM, серед спостережуваних нами хворих дослідною групою розповсюдження процесу відповідало категорії T4a-cN0-2M0-1. При вивченні стадійності процесу більшість випадків припадала на 3Б стадію – 44 хворих (58,7±5,7) % і 4 стадії – 28 пацієнток (37,3±5,6) %. Найменш представленою була 3А стадія – 3 пацієнтки (4,0±2,3) %.

Розподіл процесу за критерієм Т у дослідних підгрупах виявив, що найбільша кількість хворих при метастатичному ураженні легенів припадала на 4Б стадію – 46 хворих (61,3±5,6) %, у той час як найменша – на 4А стадію: 5 хворих (6,7±2,9) %.

Найбільша кількість хворих при метастатичному ураженні легенів припадала на 4Б стадію – 46 хворих (61,3±5,6) %, у той час як найменша – на 4А стадію: 5 хворих (6,7±2,9) %.

Слід особливо зазначити, що найбільш тяжкий контингент хворих з деструктивними формами, що класифікуються за критерієм Т як 4 ст., був представлений у дослідній групі 9 (12,0±3,8) % хворими, у той час як у контрольній групі хворих з даною формою захворювання не було.

У пацієнток дослідною групою (58,7±5,7) % спостерігався рак правої молочної залози, у (36,0±5,5) % хворих – виявлено рак лівої молочної залози і в (5,3±2,6) % хворих – білатеральний процес.

Розміри пухлини молочно залози на момент первинного огляду в дослідній групі до 5 см у найбільшому розмірі виявлено у (25,3±5,0) % пацієнток, від 5 до 10 см – у (29,4±5,3) % хворих і понад 10 см – у (5,3±5,8) % спостережених.

Вивчення гормонального статусу обстежених жінок виявило: на момент обстеження збережений менструальний цикл був у (33,3±5,4) % хворих, віднесених до дослідної групи. У менопаузі було (66,7±5,4) % жінок розглянуто групи.

Детальний аналіз показав, що в дослідній групі найчастіше тривалість менопаузи припадала на періоди 1-5 років, що спостерігалось у (8,7±4,5) % пацієнток, і 10-15 років – в (14,7±4,1) % хворих. Найменша кількість хворих дано групи перебувала в пременопаузі й у менопаузі тривалістю 5-10 років по (5,3±2,6) % хворих, відповідно.

У (16,0±4,2) % хворих дослідної групи в анамнезі були виконані операції на придатках з приводу доброякісних утворень (кіст, запальних псевдопухлин та ін.), (9,3±3,4) % жінкам в анамнезі виконано надпихову ампутацію матки із придатками з приводу фіброміоми матки. У (5,3±2,6) % випадках жінкам дослідної групи при катетеризації внутрішньої грудної артерії симульовано виконана екстирпація матки із придатками з приводу симптомно міоми матки.

Варто звернути увагу, що давність захворювання у жінок дослідної групи до 6 місяців спостерігалась в (4,0±2,3) % хворих, до 12 місяців – у (52,0 ±5,8) %, до 3 років – у (33,3±5,4) %, більше 3 років – в (10,7±3,6) % хворих.

Супутну патологію у хворих дослідної групи було відзначено в (56,0±5,7) % випадків. Основну частину в обох групах складала серцево-судинна патологія.

У хворих дослідної групи у структурі супутньої патології практично з однаковою частотою зустрічались серцево-судинна патологія, гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет і варикозна хвороба, рідкісною патологією в цій групі хворих були: хронічні неспецифічні захворювання легенів і хронічний пієлонефрит.

Вибір оперативних доступів для катетеризації лімфатичного русла здійснювали залежно від віку пацієнток, х конституціонального типу статури, локалізації та розмірів первинного осередку або його метастазів, наявності чи відсутності післяопераційних або посттравматичних рубцевих змін кі інших утворень в анатомічних зонах передбачувано катетеризації, характеру та вираження супутньої соматичної патології, стану скипаючої системи крові. Усі пацієнтки, включені до протоколу даного дослідження, дали письмову інформовану згоду на планований вид лікування.

Курси внутрішньолімфатичної поліхіміотерапії проводили за схемою CMF. Кількість курсів визначали, виходячи з оцінки ефективності лікування, загального стану пацієнток, наявності та ступеня вираження місцевих і системних ускладнень.

Відповідно до протоколу даного дослідження, до схем комплексного лікування пацієнток при місцевих рецидивах захворювання було включено променеву терапію, яку проводили у відділеннях радіологічного відділу Донецького обласного протипухлинного центру. Опромінення осередку та регіонарних зон проводили на гамма-терапевтичних установках "Рокус" і "Агат" у режимах класичного фракціонування дози.

Гормональне лікування проводили відповідно до сучасних поглядів та підходів до цієї проблеми. Хірургічну кастрацію виконували пацієнткам зі збереженою менструальною функцією та наявністю в них рецепторів стероїдних гормонів. Цим пацієнткам після виконання втручання рекомендували прийом антиестрогенних препаратів (тамоксифен, фарестон та ін.) або інгібіторів ароматази (фемару, аромазин, аримидекс та ін.) протягом п'яти років. Антиестрогенні препарати призначали також усім пацієнткам в постменопаузі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середня тривалість життя у хворих з ізолюваним ураженням печінки склала 1,96 року при проведенні ендолімфатично поліхіміотерапії (1,04 року при системній). При ізолюваному ураженні легенів даний показник дорівнював 2,37 року при ендолімфатичній поліхіміотерапії (1,65 року при системній); при сполученому ураженні легенів і печінки середня тривалість життя у хворих, які одержували системну терапію, склала 1,5 місяців, у той час як при проведенні ендолімфатично поліхіміотерапії – 3,05 місяців.

При цьому однорічне виживання у групі хворих з ураженням печінки склало (57,1±4,2) %, трирічне виживання – (25,3±11,2) %, а п'ятирічне – (19,6±11,5) %. При детальній аналізі виявилось, що у підгрупі хворих з метастатичним ураженням легенів однорічне виживання склало (69,7±4,2) %, трирічне виживання – (30,4±10,6) %, а п'ятирічне – (30,4±11,4) %.

ВИСНОВКИ Ендолімфатична хіміотерапія метастатичного раку молочно залози більш ефективна, ніж традиційні методи. Вона дозволяє покращити віддалені результати при метастазах у печінку і легені. При сполученні ендолімфатично хіміотерапії з променевою терапією доцільне проведення спочатку хіміотерапії, а потім променевої терапії.

Уперше розроблені показання до ендолімфатично хіміотерапії при захворюванні на рак молочно залози з віддаленими метастазами, у тому числі в сполученні з іншими методами лікування. Ендолімфатична поліхіміотерапія до цього застосовувалась у світовій практиці тільки як допоміжний метод лікування, у представлений роботі даний метод покладений в основу комплексного паліативного лікування.

Уперше вивчені найближчі і віддалені результати комплексного лікування хворих на метастатичний РМЗ залежно від варіантів введення хіміопрепаратів.

Уперше визначений ступінь вираження лікувального патоморфозу метастазів при різних методах введення хіміопрепаратів.

На основі досліджень визначені нові підходи у лікуванні даної категорії пацієнток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Седяков І.Е., Смирнов В.Н., Тюменцев В.П., Александров А.И., Кузьменко М.А. Возможности паллиативного комплексного лечения генерализованных форм рака молочной железы: Материалы X з'їзду онкологів України, Крим 10-12 лютого, 2001 р. – Ки в, 2001. – 201 с.
2. Семиглазов В.Ф. Адьювантное лечение рака молочной железы: перспективы на ближайшие годы / Труды II ежегодн. Российской. конф. "Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей" 8-10 дек. 1998 г. – М., 1998. – С. 35-38.
3. Семиглазов В.Ф. Адьювантное лечение больных раком молочной железы / Сб. "Новое в терапии рака молочной железы" / Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – М., 1998. – С. 48-118.
4. Fukunaga M., Takatsuka Y., Hasegawa S., Yongman K., Kondo M., Hirao T., Kan K., Tono T., Ohzato H., Imamoto H., Yamazaki K., Maruyama H. Intra-arterial chemotherapy to improve quality of life in cases of unresectable advanced or recurrent breast cancer // Gan To Kagaku Ryoho – 1998. – Vol. 25, № 9. – P. 1341-1343.
5. Gorich J., Hasan I., Majdali R. et al. Previously treated, locally recurrent breast cancer: treatment with superselective intraarterial chemotherapy // Radiology. – 1995. – P. 199-203.
6. Grocott P. Evaluation of a tool used to assess the management of fungating wounds // J. Wound Care. – 1997. – Vol. 6, № 9. – P. 421-424.
7. Grocott P. The management of fungating wounds // J. Wound Care. – 1999. – Vol. 8, № 5. – P. 232-234.
8. Grocott P. The palliative management of fungating malignant wounds // J. Wound Care. – 2000. – Vol. 9, № 1. – P. 4-9.
9. Grosso M., Zanon C., Mancini A. et al. Percutaneous implantation of a catheter with subcutaneous reservoir for intraarterial regional chemotherapy: technique and preliminary results // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2000. – Vol. 23, № 3. – P. 202-210.
10. Haisfield-Wolfe M.E., Rund C. Malignant cutaneous wounds: developing education for hospice, oncology and wound care nurses // Int. J. Palliat. Nurs. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 57-66.