



І.Ф. Хурані

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

© І.Ф. Хурані

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОСТХІМІО-ПРОМЕНЕВИХ ЛЕГЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Робота присвячена вивченню легеневиx ускладнень хіміо-променевої терапії у хворих на рак грудної залози. Виявлено, що ушкодження дихальної системи розвиваються у 76,7 % хворих. Ранні ушкодження, переважно бронхіти і пульмоніти, розвиваються через 3 місяці від початку лікування у 63,4 % хворих, супроводжуються задишкою, кашлем, запальними явищами, падінням сатурації кисню і показників зовнішнього дихання. Через 6 місяців явища запалення стихають, відновлюється функція дихання. Через 12 місяців на СКТ виявлялись явища пневмосклерозу та фіброзу легень у 33 % хворих, що супроводжувалось значним зниженням показників зовнішнього дихання (форсованої ємності, максимальної вентиляції легень, пікової об'ємної швидкості видиху та сатурації кисню), приєднанням вторинного запалення. Клінічні прояви пізніх постхіміо-променевиx ускладнень не завжди відповідають рентгенологічній картині, тому СКТ відіграє важливу роль в ранній діагностиці пневмофіброзів і пневмосклерозів.

Ключеві слова: рак грудної залози, хіміо-променева терапія, легеневі ушкодження.

Вступ

Комбінована терапія раку грудної залози супроводжуються цілим рядом ускладнень та побічних ефектів. Ушкодження легень при застосуванні опромінення та хіміотерапії виникає у 50-100 % пацієнтів [2]. Найчастішими серед ушкоджень легень є інтерстиціальний пневмоніт (пульмоніт), альвеоліт, пневмосклероз та фіброз легень які відмічаються як при застосуванні цитостатиків таких, як цисплатин, етопозид, блеоміцин, циклофосфамід [2, 4], так і при опроміненні навіть невеликої (10 %) частини легеневої тканини [5], яка потрапляє до полів опромінення РГЗ.

Механізм протипухлинної дії цитостатиків і променевої терапії різний, але при їх поєднанні, поряд із підвищенням протипухлинної дії, значно зростають і токсичні побічні ефекти [3]. Токсичну дію променевої терапії і ряду цитостатиків пов'язують з утворенням вільних радикалів і пригніченням активності ферментів антиоксидантної системи у організмі, що в свою чергу обумовлює накопичення продуктів перекисного окислення, активацію прозапальних цитокінів та профібротичних факторів які негативно впливають на цілий ряд органів і тканин [1, 6].

Незважаючи на стандартизацію методів хіміо-променевого лікування, легеневі ускладнення зустрічаються далеко не у кожного пацієнта. Ступінь їх вираженості також досить варіабельний, найвірогідніше в їх розвитку

поряд з негативним впливом ксенобіотичних факторів значну роль відіграють і генетичні передумови.

Інтенсифікація комбінованої терапії потребує детального вивчення механізмів і динаміки розвитку постхіміо-променевиx легеневиx ушкоджень для розробки ефективного протекторного захисту.

Метою дослідження було визначити вплив хіміо-променевої терапії на динаміку розвитку легеневиx ушкоджень у хворих на рак грудної залози.

Матеріали і методи дослідження

Вдослідженні прийняли участь 142 хворих на рак грудної залози, які отримували комбіноване (хіміо-променево) лікування у Вінницькому ОКОД протягом 2009-2010 рр. Хворі були рандомізовані за стадією, віком і схемою лікування. Всім хворим проводилась поліхіміотерапія за схемою CMF (cyclophosphamide – 200 мг/м², methotrexate – 80 мг/м², fluorouracil – 1200 мг/м²) та телегаматерапія за радикальною програмою (СОД – 45 Гр.). Через 3, 6, та 12 місяців від початку лікування хворим проводилось загальноклінічне, спірографічне і рентгенографічне обстеження. СКТ проводилась на томографі HiSpeed Dual (Китай), функція зовнішнього дихання визначалась за допомогою цифрового спірографа winspiro PRO (Італія), пульсоксиметрія – на пульсоксиметрії Ютасокси-201 (Україна).

Результати дослідження та їх обговорення

Більш ніж у половини всіх хворих після проведеного комбінованого хіміо-променевого лікування розвивались легеневі ускладнення різного ступеню виразності, від тимчасових розладів дихання зумовлених пульмонітом або бронхітом, до дихальної недостатності, із задишкою, зниженням ЖЄЛ та інших показників зовнішнього дихання, що носили тривалий характер і закінчились формуванням пневмофіброзу.

Основними клінічними проявами легневих ушкоджень були: задишка, кашель, біль в грудній клітці, лихоманка, загальна слабкість. Всі ці явища найбільш виразними були по закінченню лікування (через 3 місяці з моменту госпіталізації) і були пов'язані з розвитком ранніх постхіміо-променевиx ускладнень: пульмонітом та бронхітом. Через 6 місяців явища запалення зменшувались, а через 1 рік у частини хворих з'являлись знову і на цей раз були пов'язані з розвитком пізніх ускладнень таких, як пневмосклероз і пневмофіброз. Так задишка після закінчення лікування турбувала майже 54,9 % всіх хворих (78 пацієнток), через 6 місяців залишалась у 37 пацієнток (26 %) і на момент контрольного обстеження, через 1 рік після лікування, відмічалась у 46 хворих (32,4 %). Кашель через 3 місяця відзначали 91 пацієнтка (64 %), через 6 місяців він турбував 39 хворих (27,5 %), через рік – 48 хворих (33,8 %). Біль в грудній клітці після закінчення лікування відмічали 65 хворих (45,7 %), через півроку він хвилював лише 35 хворих (24,6 %), а через рік кількість хворих з болем в грудній клітці збільшилась до 45 пацієнток (31,7 %). Лихоманка і різка слабкість, які після закінчення лікування відмічались у 46 хворих (32,4 %) і були пов'язані з гострим пульмонітом, через півроку хворих не турбували, хоча у 12 хворих (8,5 %) через рік знову виявлялась субфебрильна температура, високе ШОЕ і зсув лейкоцитарної формули вліво. Саме у цих хворих визначались на СКТ явища склерозу і фіброзу легень.

Рентгенографічними проявами пневмофіброзу були перибронхіальні та периваскулярні лінійні тяжі, деформація і зміщення кореню легені, зближення елементів легеневого малюнку і зменшення об'єму уражених ділянок легень, зміна плеври у вигляді плевродіафрагмальних і плевро перикардіальних зрощень.

Динаміка проявів дихальної недостатності показана нижче (табл. 1). Так середній показник частоти дихань за хвилину складав у хворих зразу після закінчення лікування – 22,6±1,4 дих/хв, через 6 місяців – 18,2±1,2 дих/хв, через 12 місяців – 19,4±1,3 дих/хв.

Рівень лейкоцитів у периферичній крові у хворих через 3 місяці становив (15,2±3,1)×10⁹/л,

через 6 місяців нормалізувався і склав (7,8±3,3)×10⁹/л, а через 12 місяців знову зріс до (11,0±3,2)×10⁹/л, що пояснюється приєднанням вторинної інфекції на тлі розвитку пневмосклерозу і пневмофіброзу, про що свідчить також і динаміка показників ШОЕ.

Таблиця 1

Прояви постхіміо-променевиx пошкоджень дихальної системи у хворих на рак грудної залози

Показники	Через 3 місяці після лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування
Частота дихань/хв	22,6 ± 1,4	18,2±1,2	19,4±1,3
АТ систолічний (мм.рт.ст)	128,6±6,6	125,6±6,2	145,2±7,1
АТ диастолічний (мм.рт.ст)	78,4±7,4	80,2±6,8	90,5±7,4
Пульс/хв	92,2±6,2	74,4±5,8	87,2±6,0
Кашель (кількість хворих)	91 (64 %)	39(27,5 %)	48(33,8 %)
Задишка (кількість хворих)	78 (54,9 %)	37(26 %)	46(32,4 %)
Сатурація O ₂ , (%)	92,6±3,8	96,6±4,0	90,9±4,0
Лейкоцити (тис/мл)	15,2±3,1	7,8±3,3	11,0±3,2
ШОЕ, (мм/год)	26,4±6,8	17,6±7,2	22,7±8,2
Бронхіт, (кількість хворих)	44 (31,0±0,4) %	–	–
Пульмоніт, (кількість хворих)	46 (32,0±0,4) %	–	–
Пневмосклероз, (кількість хворих)	–	–	18 (13,0±0,3) %
Пневмофіброз, (кількість хворих)	–	–	28 (20,0±0,4) %

Так через 3 місяці середній показник ШОЕ по групі становив 26,4±6,8 мм/год., через 6 місяців – 17,6±7,2 мм/год., а через рік знову підвищилась до 22,7±8,2 мм/год.

Розвиток інтерстиціального пневмофіброзу призводить до гіпертензії в судинах малого кола кровообігу, як наслідок у пацієнток розвивалась тахікардія, підвищення систолічного і диастолічного артеріального тиску, що найбільш виражено було через 12 місяців від початку лікування. Так середні показники пульсу на 3 місяці становили 92,2±6,2 уд/хв., через 6 місяців – 74,4±5,8 уд/хв., а через 12 місяців середній показник пульсу у хворих становив 87,2±6,0 уд/хв. Показники систолічного тиску у хворих через 3 місяці складали 128,6±6,6мм.рт.ст., диастолічного – 78,4±7,4мм.рт.ст. Через 6 місяців вони вірогідно не відрізнялись і склали: систолічний тиск 125,6±6,2 мм.рт.ст., диастолічний – 80,2±6,8 мм.рт.ст. Через 12 місяців спостерігалось вірогідне підвищення як систолічного до 145,2±7,1 мм.рт.ст, так і диастолічного тиску до 90,5±7,4 мм.рт.ст. (P≤0,05).

При проведенні пульсоксиметрії сатурація кисню у хворих через 3 місяці складала 92,6±3,8 %, через 6 місяців – 96,6±4,0 % і через 12 місяців – 90,9±4,0 %, що також вірогідно нижче норми, порівняно з показниками через півроку.



Таблиця 2

Показники зовнішнього дихання у хворих на рак грудної залози з після хіміо-променевого лікування

Показники зовнішнього дихання	Через 3 місяці		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	Фактичний показник	% від норми	Фактичний показник	% від норми	Фактичний показник	% від норми
FVC л	2,35±0,28	78,4±9,9	2,76±0,36	91,7±9,3	2,52±0,36	80,7±11,6
MVV л/м	81,9±11,4	84,6±13,4	88,7±14,6	92,3±9,2	69,9±14,6	72,2±15,2
PEF л/с	4,83±0,8	76,2±12,6	5,04±0,6	88,2±12,2	4,18±0,8	73,2±13,4
FEF2575 л/с	2,36±0,4	77,4±10,4	2,74±0,6	89,7±10,5	2,32±0,4	75,8±11,4
FEF25 л/с	4,03±0,58	74,3±11,6	4,91±0,68	90,5±10,4	3,94±0,64	72,5±12,8
FEF50 л/с	2,65±0,54	72,4±11,4	3,09±0,48	84,6±11,5	2,56±0,56	69,9±13,6
FEF75 л/с	0,99±0,15	73,6±13,4	1,17±0,14	86,4±12,4	0,94±0,16	69,4±13,2

Фіброзні та склеротичні зміни в легенях призводили до значного погіршення показників зовнішнього дихання, що особливо було помітно у хворих через 12 міс. після проведеного лікування (табл. 2).

Так форсована життєва ємкість легень (FVC) через 3 місяці по групі хворих була нижчою від норми на 21,6 %, через 6 місяців вірогідно не відрізнялась і склала 91,7±9,3 %, а через 12 місяців була вірогідно нижчою від норми на 19,3 %. Максимальна вентиляція легень (MVV) відповідно через 3 місяці була нижчою від норми на 18,1 %, через 6 місяців – на 17,3 % а через 12 місяців більш ніж на 30 % (P<0,05). Пікова об'ємна швидкість видиху (PEF) через 3 місяці була нижчою від норми на 23,8 %, через 6 місяців вірогідно не відрізнялась від норми і склала 88,2±12,2 %, а через рік була на 26,8 % нижчою норми (P<0,05). Подібна тенденція спостерігалась і відносно інших показників: середньої об'ємної швидкості (FEF 2575) та миттєвої об'ємної швидкості (FEF 25, 50, 75 л/с.), які були значно нижчими норми через 12 місяців від початку лікування і були пов'язані з розвитком фіброзно-склеро-

тичних змін в інтерстиціальній і перибронхіальній тканині легень.

Висновки

Таким чином, застосування у хворих на рак грудної залози хіміо-променевого лікування викликає розвиток ранніх постхіміо-променевих ускладнень у вигляді бронхіту у 31 % і пульмоніту у 32 % хворих. Це супроводжується задишкою, кашлем, запальними явищами, падінням сатурації кисню і показників зовнішнього дихання від 15,4 % до 27,6 % від норми.

Через півроку після лікування явища запалення стихають, що супроводжується відновленням функції дихання нормалізацією показників зовнішнього дихання і сатурації кисню.

До кінця першого року у 13 % хворих на СКТ виявлялись явища склерозу легень і у 20 % пневмофіброзу, що супроводжується повторним і більш значним зниженням показників зовнішнього дихання (форсованої ємкості на 19,3 %, максимальної вентиляції легень на 27,8 %, пікової об'ємної швидкості видиху на 26,8 %, сатурації кисню на 9,1 %), приєднанням вторинного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хурані І.Ф. Вплив кверцитину та тіотриазоліну на активність медіаторів запалення та фіброгенезу після хіміо-променевого лікування у хворих на рак грудної залози з мутаціями генів MTHFR та MMP-12 / І.Ф. Хурані // Лучевая діагностика. Лучевая терапия. – 2011. – № 4. – С. 44 – 48.
2. *Chemotherapy-related delayed bilateral spontaneous pneumothorax and lung fibrosis: methotrexate or cyclophosphamide, or both?* / L. Fang, C.J. Huang, A.Y. Chuang [et al.] // Clin. Respir. J. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 254 – 255.
3. *Direct anti-cancer effect of oncostatin M on chondrosarcoma* / E. David, P. Guihard, B. Brounais [et al.] // Int J Cancer. – 2011. – V.128 (8). – P. 1822 – 1835.
4. *Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study* / J.C. Theuws, S.H. Muller, Y. Seppenwoolde [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – V.17, № 10. – P. 3091 – 100.
5. *Kimsey F.C. Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation* / F.C. Kimsey, N.P. Mendenhall, L.M. Ewald // Cancer. – 1994. – Vol. 73. – P. 2549 – 2551.
6. *The effect of patient-specific factors on radiation-induced regional lung injury* / M. Garipagaoglu, M.T. Munley, D. Hollis [et al.] // Int. J. Rad. Oncol. Boil. Phys. – 1999. – Vol. 45. – P. 331 – 338.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ПОСТХИМИО-ЛУЧЕВЫХ
ЛЕГОЧНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ
ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Ф. Хурани

Резюме. Работа посвящена изучению легочных осложнений химио-лучевой терапии у больных раком грудной железы. Обнаружено, что повреждение дыхательной системы развиваются у 76,7 % больных. Ранние повреждения, преимущественно бронхиты и пневмониты, развиваются через 3 месяца от начала лечения у 63,4 % больных, сопровождаются одышкой, кашлем, воспалительными явлениями, падением сатурации кислорода и показателей внешнего дыхания. Через 6 месяцев явления воспаления стихают, восстанавливается функция дыхания. Через 12 месяцев на СКТ оказывались явления пневмосклероза и фиброза легких у 33 % больных, что сопровождалось значительным снижением показателей внешнего дыхания (форсированной емкости, максимальной вентиляции легких, пиковой объемной скорости выдоха и сатурации кислорода), присоединением вторичного воспаления. Клинические проявления поздних постхимио-лучевых осложнений не всегда соответствуют рентгенологической картине, поэтому СКТ играет важную роль в ранней диагностике пневмофиброза и пневмосклероза.

Ключевые слова: рак молочной железы, химио-лучевая терапия, легочные повреждения.

PECULIARITIES COURSE
OF POST CHEMIO-RADIATION
PULMONARY DAMAGES
IN PATIENTS WITH BREAST
CANCER

I.F. Hourani

Summary. This paper is dedicated to the study of pulmonary complications after chemo-radiation therapy in patients with breast cancer. It was found that respiratory system damages develop in 76,7 % of patients. Early damages, mainly bronchitis and pneumonitis, develop in 3 months after the beginning of treatment in 63,4 % of patients, accompanied by shortness of breath, cough, inflammatory phenomena, falling oxygen saturation and external respiratory parameters. After 6 months inflammatory phenomena subside, function of breathing renews. After 12 months on SCT pneumosclerosis and fibrosis lung phenomena appeared in 33 % of patients, accompanied by a significant reduction of external respiration (forced capacity, maximum lung ventilation, peak expiratory volumetric rate and oxygen saturation), joining repeated inflammation. Clinical manifestations of late post chemo-radiation complications not always correspond to x-ray film, that is why SCT plays an important role in early diagnostics of pneumosclerosis pneumofibrosis.

Key words: breast cancer, chemo-radiation therapy, pulmonary damages.