

В.А. Ковтун, В.М. Лукашенко,
А.В. Чорнобай, А.П. Шпигун,
Л.М. Матюха, М.Н. Василенко

Українська медична стоматологічна академія
(Полтава)

Полтавський обласний клінічний онкологічний
диспансер

Оптимізація комплексного лікування первинного місцевопоширеного і метастатичного раку грудної залози

Optimization of complex treatment for locally advanced and metastatic breast cancer

Дані більшості дослідників свідчать про те, що майже половина хворих на рак грудної залози (РГЗ) вперше звертаються по лікувальну допомогу на III–IV стадіях хвороби, коли йдеться про місцевопоширений РГЗ (ПРГЗ) і (або) метастатичну форму (МРГЗ).

Поняття місцевопоширений РГЗ охоплює: пухлини великих розмірів — понад 5 см у найбільшому виміренні, первинні пухлини будь-якого розміру, що поширюються на шкіру грудної залози, викликаючи утворення виразок, набряку, чи супроводжуються появою сателітів у шкірі залози. Крім того, сюди входять пухлини будь-яких розмірів з прямим поширенням на грудну стінку, а також супроводжувані метастазами в зміщуваних або фіксованих один з одним чи з іншими структурами пахвових лімфатичних вузлів на боці ураження чи метастазами у внутрішні грудні чи надключичні лімфатичні вузли, що визначаються клінічно, на боці ураження.

Метастатичному РГЗ властива наявність віддалених метастазів (кістки, печінка, легені тощо). Його розглядають як хронічне захворювання, про що свідчать показники виживаності (ремісії до 5 і більше років). Можливості хірургічного і променевого лікування цих груп хворих обмежені, тому удосконалення методів медикаментозної терапії — вельми актуальна проблема клінічної онкології. Основними завданнями лікування МРГЗ і ПРГЗ є подовження життя, збільшення часу до прогресування захворювання, підтримання якості життя, а також зменшення розмірів пухлини, інвазивності та метастазування. Значне місце посідає хемогормонотерапія, що становить терапію вибору, особливо з появою останнім часом цілої низки препаратів, які дозволяють створити раціональні комбінації, які б забезпечували високу виживаність при збереженні якості життя хворих. Найширше застосовують схеми з використанням антрациклінів (доксорубіцину, ліподоксу, епірубіцину), які дозволяють домогтися ефекту щонайменше в двох третин пацієнток. При ПРГЗ велике значення має визначення індивідуальної чутливості пухлини до використовуваних протипухлинних агентів.

РГЗ — патогенетично гетерогенне захворювання, тому проведення певної терапії не може бути ефек-

тивним у всіх хворих. Проблему складає реальний план лікування як оптимальне послідовне застосування всіх лікувальних впливів з метою досягнення максимального ефекту й уповільнення, наскільки це можливо, прогресування захворювання з мінімальним токсичним ефектом. У цьому зв'язку уявлялося цікавим вивчення можливих шляхів підвищення ефективності лікування первинних хворих з поширеним метастатичним РГЗ.

Протягом року у відділенні хемотерапії (ХТ) Полтавського обласного клінічного диспансеру проліковано 34 хворих із ПРГЗ і МРГЗ, уперше виявленими на амбулаторному прийомі і раніше не лікованими. Вік пацієнток був 28–50 років, поширеність пухлинного процесу III–IV стадій (T3–4a–d N1–3 M0–1). Характеристика пацієнток подана в табл. 1 і 2.

Таблиця 1 — Характеристика хворих із ПРГЗ і МРГЗ

Показник	Кількість спостережень, n = 34	
	абс.	%
Вік: середній, р.	28–60	
медіана, р.	44	
Менструальний статус:		
репродуктивний	5	14,7
пременопауза	18	52,9
менопауза	11	32,4

Таблиця 2 — Характеристика поширеності процесу

Форма раку	Прояв	Кількість	
		абс.	%
ПРГЗ	Ураження лімфатичних вузлів (надключичних, медіастинальних, контралатеральних) (T2–3N3M0–1)	13	38,4
	Місцевопоширений процес (T4a–dN1M0)	6	17,6
МРГЗ	Локалізація метастазів:		
	кістки скелета	4	11,8
	легені	3	8,8
	печінка	2	5,8
	дисемінація шкірою	3	8,8
	ураження 2 і більше органів	3	8,8

Місцевопоширеним процесом вважали первинну пухлину з проростанням шкіри, появою виразок, розпадом і нагноюванням і (або) таку, що займає більшу частину грудної залози — фіксовану до грудної стінки, з явищами поширеної інфільтрації навколишніх тканин, ознаками специфічного лімфангоїту.

Слід зауважити, що місцеве поширення процесу не виключало наявності віддалених метастазів, у таких випадках процес відносили до метастатичного. Питома вага хворих із ПРГЗ становила 55,9 % (19 пацієнток), з МРГЗ — 44,1 % (15 осіб), причому в останніх, як зазначалося вище, часто мало місце широке ураження грудної залози і лімфатичних

вузлів. Серед віддалених метастазів переважали ураження кісток, шкіри грудної клітки та передньої черевної стінки, легень, а також їх поєднання (див. табл. 2).

Діагноз раку обов'язково підтверджували цитологічно з первинного осередку і лімфатичних вузлів шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії, для діагностики вісцеральних метастазів використовували рентгенологічні методи (рентгенографію і КТ-дослідження), УЗД з прицільною пункцією осередків у печінці; при кісткових метастазах проводили радіоізотопне дослідження скелета.

План лікування хворих складали індивідуально, враховуючи вік, стан менструальної функції, поширеність процесу, можливість застосування в подальшому променевої терапії (ПТ) та (або) проведення оперативного втручання, а також прогнозовану виживаність.

Лікування починали з проведення курсу поліхемотерапії (ПХТ), використовували стандартні антрацикліновмісні схеми — FАC/FEC (флуороурацил 600 мг/м², доксорубіцин/епірубіцин 50 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² — все в 1-й і 8-й дні введення), V/АСMF (вінкристин 2 мг у 1-й день/доксорубіцин 60–70 мг/м² у 1-й день, CMF у модифікації Bonadonna).

У репродуктивному періоді незалежно від ступеня поширеності процесу за відсутності явищ інтоксикації лікування прагнули починати з тубоварієктомії. Хірургічну кастрацію виконали у 3 з 5 пацієнток, в 1 випадку при ПРГЗ та в 2 — з МРГЗ із метастазами в печінку та яєчники, підтвердженими також інтраопераційно. На 7–9-ту добу після операції починали проведення ПХТ за схемою FАC, гормонотерапію інгібіторами ароматази — екзаместаном 25 мг/добу. Курси ПХТ повторювали кожні 3–4 тижні. Пацієнтці з ПРГЗ після 3 курсів ПХТ і ПТ методикою дрібного фракціонування було виконано радикальну операцію. Двом іншим хворим з МРГЗ у поєднанні з місцевопоширеним процесом і явищами інтоксикації проводили системну ПХТ схемою FАC і гормонотерапію золадексом і тамоксифеном.

У 6 хворих із ПРГЗ без ураження віддалених лімфатичних вузлів на початковому етапі лікування виконували катетеризацію внутрішньої грудної артерії крізь верхню надчеревну артерію доступом у відповідному підребер'ї для проведення регіонарної ПХТ. Інфузію хемопрепаратів проводили апаратним дозатором 5 днів щоденно в поєднаному режимі VАСMF (циклофосфан по 400 мг до СД 2000 мг, флуороурацил по 500 мг до СД 2000 мг, метотрексат по 50 мг у 1-й і 5-й дні до СД 100 мг. Циклофосфан розводили флуороурацилом і вводили в одному перфузійному шприці невеликим об'ємом із швидкістю 5–7 мл/год. протягом 4–5 год. Системно доповнювали введенням вінкристину 2 мг і доксорубіцину 60 мг/м² у 1-й день. Після проведення ВАПХТ у 3 пацієнток склалися умови для опера-

тивного лікування, їм одразу було виконано радикальну операцію з наступним післяопераційним курсом ПТ. Ще 3 хворим продовжено системну ПХТ режимом FАC.

При ураженні віддалених груп лімфатичних вузлів, яке мало місце в 13 пацієнток, методом вибору стала хемогормонопроменева терапія. Після проведення 2–3 курсів ПХТ у режимі FАC хворим призначали ПТ на осередок у грудній залозі та групи уражених лімфовузлів дрібними фракціями. В подальшому продовжували курси ПХТ, збільшуючи інтервал між ними до 6–8 тижнів.

Усім пацієнткам із МРГЗ проводили окремо хемогормонотерапію. Комбінацію хемотерапевтиків, крім антрациклінів, доповнювали: при метастатичному ураженні печінки — мітомідіном, 12 мг/м² у 1-й день введення, етопозидом, 60 мг/м² у 1, 3, 5-й дні введення; при метастазах у легені — цисплатином, 100 мг/м² у перший день введення; при метастазах у кістки — бісфосфонатами: зометою, 4 мг кожні 3 тижні чи бонифосом, 300 мг внутрішньо 5 днів з наступним прийманням per os 1600 мг/добу, а також паралельно проводили ПТ на осередок великими фракціями до осередкової дози 25 Гр.

В усіх випадках пацієнткам у пременопаузі та постменопаузі призначали тамоксифен, 40 мг/добу, потім по 500 мг двічі на тиждень, а також аромазин 25 мг/добу щоденно.

Клінічний загальний ефект зареєстровано в більшості пацієнток — 28 з 34, тобто 82,4 %. У 4 хворих із місцевопоширеним раком вдалося виконати радикальну мастектомію, і в даний час їм проводять ад'ювантну хемогормонотерапію. В усіх випадках із поширенням процесу у віддалені лімфатичні вузли спостерігався різний ступінь регресії, що проявлялося зменшенням або зникненням пухлини в грудній залозі, зменшенням розмірів лімфовузлів. Однак слід зауважити, що при повній регресії пухлини в первинному осередку ні в кого не вдалося досягти такого результату в уражених групах лімфатичних вузлів.

Хворі живі протягом року і продовжують хемогормонотерапію з подовженням інтервалів між курсами до 8 тижнів.

При МРГЗ у 2 жінок з метастатичним ураженням печінки, верифікованим цитологічно, при повторних КТ і УЗД відзначено повну регресію осередків. У всіх хворих із ураженням кісток зафіксовано зменшення чи зникнення больового синдрому, поліпшення функціонального стану (зростання мобільності пацієнтки, амплітуди рухів у хребті). Найгірші результати отримано при множинній локалізації метастатичних осередків, ураженні легень, шкіри в поєднанні з місцевим поширенням пухлини. Прогресування процесу зареєстровано в 17,6 % (6 з 34 хворих, усі з МРГЗ), з них протягом року померли 4 пацієнтки, 2 через виражену інтоксикацію проведено симптоматичну терапію. Загальна річна виживаність склала 88,2 % (30 з 34).

Лабораторні ознаки пригнічення функції кісткового мозку мали місце в 47 % хворих, які отримували хемотерапевтичне лікування, що за шкалою ВООЗ відповідало II–III ступеням гематологічної токсичності.

Таким чином, комплексне лікування при ПРГЗ і МРГЗ виявляється високоефективним, коли хемотерапія є провідним методом лікування, істотним протипоказанням до якого може бути тільки виражена пухлинна інтоксикація. Поєднання системного і регіонарного введення хемопрепаратів у більшості випадків ПРГЗ дозволяє згодом виконати радикальну операцію. Адекватний вибір цитостатиків і гормонотерапії, залежно від ступеня поширеності процесу й менструальної функції, дає змогу досягти задовільних результатів у лікуванні даного контингенту хворих.

Література

1. Абашин С.Ю. // *Соврем. онкол.* — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 4–7.
2. Борисов В.И., Сарибекян Э.Л. Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы. // *Новое в терапии рака молочной железы* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 43–47.
3. Важенни А.В., Ключина О.Н., Шарабура О.Н., Проконьева О.В. Симптоматическое химиолучевое лечение костных метастазов рака молочной железы // *Тез. докл. Всерос. конф. «Организация паллиативной помощи и методы лечения больных с распространенными формами злокачественных новообразований»*. — М., 1995. — С. 73–74.
4. Возный Э.К., Буянов С.С. // *Маммол.* — 1993. — № 1. — С. 51–55.
5. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Волкова Л.А., Гуров С.Н., Короткова С.В. // *Там же*. — 1995. — № 3. — С. 13–17.
6. Гарин А.М. Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы // *Новое в терапии рака молочной железы* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 67–76.
7. Костишин Р.Д., Галайчук Г.И. Активная лечебная тактика при карциномах молочной железы IV стадии // *IX з'їзд онкологів України: Тези доп.* — К., 1995 — С. 259–260.
8. Лелягин В.П., Высокая И.В. Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз). — М., 1996. — 160 с.
9. Моисеенко В.М., Семизлазов В.В., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. — СПб: Грифон, 1997. — 254 с.
10. Machiavelly M.R., Romero A.O., Peres J.E. et al. // *Cancer. J. Sci. Am.* — 1998. — Vol. 4, № 2. — P. 125–131.
11. Hortobagyi G. N. Options for treatment of metastatic breast cancer // *ASCO — 1999. Atlanta: Educational book*, 1999. — P. 515–521.
12. Огнерубов Н.А., Лелягин В.П., Поддубная И.В. Неoadъювантная химиолучевая терапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы. — Воронеж, 1993. — 72 с.
13. Огнерубов Н.А., Знаткова Н.А., Родина Т.П. Возможности лучевой терапии в лечении костных метастазов рака молочной железы // *Тез. докл. науч.-практ. конф. «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении»*. — М., 1996. — С. 61–62.
14. Семизлазов В.Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы. *Практ. онкол.* — 2000. — Т. 2. — С. 26–30.

І.Ю. Костинський, А.І. Дацун,
Ю.К. Вівчаренко, І.М. Остап'як

Івано-Франківська державна медична академія,
Івано-Франківський обласний клінічний
онкологічний диспансер

Безпосередні результати комплексного лікування місцевопоширеного раку нижньоампулярного відділу прямої кишки із використанням радіомодифікації та сорбційної детоксикації

Immediate results of multimodality treatment for local low-ampular rectal cancer using radiomodification and sorption detoxication

Протягом останнього десятиріччя спостерігається тенденція до зростання у світі рівня захворюваності на рак прямої кишки (РПК).

Основним методом лікування хворих на РПК є хірургічний. Втім результати тільки хірургічного лікування є незадовільними: п'ятирічна виживаність не перевищує 40 %, а частота рецидивів сягає 30–60 % (В.І. Книш, 1987; G. Sesso, 1989). Проведення комбінованого лікування із застосуванням променевої терапії (ПТ) в тому чи іншому варіанті разом із хірургічним утручанням покращує виживаність до 29,4 %, зменшує частоту рецидивів до 22,2 % при III стадії (В.І. Чиссов, 1988).

Проведення комплексного лікування у хворих на рак даної локалізації підвищує виживання при III стадії до 71,5 % та зменшує кількість рецидивів до 19,8 % (А.М. Галстян, 1989).

Останнім часом у багатьох онкологічних клініках та центрах проводяться дослідження з використанням радіомодифікації на променевому етапі лікування раку аноректальної локалізації в плані комбінованої та комплексної терапії. Застосовувані радіомодифікатори мають різні механізми дії (хемопрепарати, радіосенсибілізатори, НВЧ-терапія, гіперосмолярні розчини глюкози).

В нашому дослідженні з метою полірадіомодифікації ми застосовували хемопрепарати, введені ендолімфатичним шляхом, синглетно-кисневу терапію (СКТ), здійснювану за допомогою спеціальних медичних апаратів «МІТ-С» згідно з виробленою в нашій клініці методикою використання поєднаних режимів та способів опромінювання, а також застосування сорбційної детоксикації препаратом «Беласорб».

Наше дослідження проводилося з метою підвищити резектабельність у хворих на рак у нижньоампулярному відділі прямої кишки (НАПК). За даними А.З. Алексанян (1982), резектабельність III ст. при комбінованому лікуванні становить 53 %, при комплексному — 64 %.