

СПЕЦИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: МЕТАСТАЗЫ В ЛЕГКИЕ, ПЛЕВРУ, ПЕЧЕНЬ, ГОЛОВНОЙ МОЗГ

*Главная задача врача
при выявлении
метастазов –
определить, к какой
прогностической группе
относится больная.*

Д-р мед. наук проф. Э.К. Возный,
канд. мед. наук Н.Ю. Добровольская, С.А. Большакова

Больные метастатическим раком молочной железы представляют в значительной степени неоднородную клиническую группу. У одних болезнь быстро прогрессирует, поражая жизненно важные органы, приводя через несколько месяцев после выявления метастазов к смерти. У других отмечается медленное прогрессирование, сопровождающееся длительными периодами стабилизации метастатического процесса. Некоторые пациенты живут без проведения активного лечения более 10 лет.

История лечения больных раком молочной железы с помощью химиотерапии и гормонотерапии насчитывает почти сорок лет, и в настоящее время оба метода являются неотъемлемой составляющей частью лечения больных с этой патологией.

Методики эндокринной терапии, широко применявшиеся в 50–70-е годы, такие как гипофизэктомия, адrenaлэктомия, представляют сегодня лишь исторический интерес. На смену им пришли современные эндокринные препараты, обладающие высокоспецифическим действием – аминоглютетемид и позднее анастрозол и летразол.

Несмотря на то, что овариэктомия продолжает использоваться в онкологических клиниках, ее постепенно вытесняют аналоги релизинг-гормонов (гозерелин, лепролид).

Химиотерапия за эти десятилетия также претерпела существенные изменения и прошла путь от монотерапии до высокоэффективной полихимиотерапии.

Главная задача врача при выявлении метастазов – определить, к какой прогностической группе относится больная. В группу благоприятного прогноза входят все пациентки с длительным безрецидивным периодом, в постменопаузе, с положительными рецепторами эстрогенов, небольшой распространенностью метастатического процесса, ограничивающегося поражением мягких тканей или скелета. Сюда же можно отнести небольшие висцеральные метастатические очаги. Пациентки, которые соответствуют этим характеристикам, подлежат на первом этапе гормональной терапии.

Пациентки из группы «плохого прогноза» имеют противоположные характеристики, включая множественное поражение висцеральных органов. Они на первом этапе должны получать химиотерапию.

При метастазах в легкие целесообразно помнить, что комбинация из 4 препаратов, так называемая схема Купера (CMFVP), может оказаться востребованной, в частности – при метастатическом лимфангите, особенно в его начальной стадии.

Установлено, что процент полных регрессов после химиотерапии у больных с этой локализацией метастазов с менопаузой до 5 лет в 2,4 раза выше, чем у пациенток в глубокой менопаузе. Средняя длительность полного регресса составляет 18,2 мес, а к концу первого года наблюдения живы 40% больных, второго – 35%, третьего – 20%.

Изучение результатов показало, что первостепенное значение имеет оценка клинической ситуации, виды метастазирования, возраст, ранее проведенное лечение и выбор активной схемы полихимиотерапии. Индивидуальный подход позволяет добиться 3-летней выживаемости у 20% больных с метастазами в легкие, имеющих очень плохой прогноз.

Метастатические *вытоты в плевральную полость* при раке молочной железы, по данным разных авторов, имеют место у 10,5–46% больных. Сопровождаясь, как правило, выраженной одышкой, кашлем, нарушением сердечной деятельности, плеврит «приковывает» больную к постели, делая её инвалидом.

Нами разработана методика лечения опухолевых плевритов с внутриплевральным введением препаратов платины и этопозида. Полученные результаты позволяют сегодня значительно улучшить качество жизни пациентов и большинству из них навсегда избавиться от плеврита. По этой методике цисплатин (платинол, платидиам) вводился 51 больной внутриплеврально в дозе 40–60 мг в 50 мл изотонического ра-

створа натрия хлорида один раз в 7 дней (2–3 введения) после эвакуации максимального количества экссудата.

Эффект зарегистрирован у 86,7% пациенток, в том числе полный – у 70%, с продолжительностью более 24 мес.

Этопозид (вепезид) вводится внутривенно в дозе 125 мг/м² в 1, 2-й и 5-й дни лечения. При этом объективный эффект зарегистрирован у 93,8%, в том числе полный – у 43,8%, продолжительностью до 16 мес.

Кроме того, для лечения плевритов используют такие противоопухолевые препараты, как митоксантрон, 5-фторурацил, тиофосфамид, блеомицин, а также неспецифические препараты – тетрациклин, далагил. *Основная цель всех этих препаратов – добиться не столько местного противоопухолевого, сколько склерозирующего эффекта с целью облитерации плевральной полости.*

Сегодня, несмотря на большое число работ по лечению рака молочной железы, целый ряд крайне важных вопросов остается нерешенным. К ним относится и терапия *метастазов в печень*, являющихся частой причиной смерти больных.

Традиционно используемые в этом случае схемы (CMF, CAF), а также монокимиотерапия фторафуром, 5-фторурацилом, не привели к значительному улучшению результатов лечения этой группы больных.

По данным литературы, эффективность (частота полных и частичных регрессов) препаратов таксанового ряда, в частности доцетаксела, при этой локализации метастазов у ранее не получавших химиотерапию больных составляет более 60%, а в комбинации с доксорубицином – возрастает до 83%.

Большой интерес в этом плане вызывает препарат митоксантрон (новантрон), относящийся к группе антрацендионов, а также полусинтетические производные подофилоксисина (этопозид). Комбинация митоксантрона в дозах 2–3 мг/м² с длительной инфузией 5-фторурацила и лейковорином оказалась эффективной у 53% пациенток, ранее получавших терапию антрациклинами.

Появление препарата капецетабин (кселода) привело к увеличению числа эффективных цитостатиков для лечения больных раком молочной железы с метастазами в печень и вселило надежду на улучшение его результатов.

Нами изучены два нетаксановых режима лекарственной терапии, включающих наряду с доксорубицином и циклофосфамидом этопозид (ACVP-16) или митоксантрон (AVM). В первом случае общий эффект зарегистрирован у 52,2% больных, при этом полный регресс метастазов – у 22,7%. Во втором случае эффект отмечен у 33% больных. Длительность эффекта при полной регрессии составила 6–26 мес. Следует отметить, что даже длительная стабилизация, которая достигается у 36–42% больных, позволяет значительно продлить им жизнь, улучшить ее качество и на долгое время сохранить трудоспособность. Открытие рецепторов стероидных гормонов в опухоли позволило с большей долей вероятности проводить соответствующую гормонотерапию. Их наличие является показанием к назначению эндокринного лечения, которое приводит к объективному эффекту у 33–53% больных.

Мы используем программу поэтапной эндокринной

терапии у больных в менопаузе (даже при отсутствии данных о рецепторах гормонов). Лечение начинается с введения антиэстрогенов, а при прогрессировании процесса последовательно используются ингибиторы ароматазы, при появлении резистентности к ним – прогестины. Наиболее чувствительными к прогестинам оказались метастазы в кости и печень.

Большинство схем химиотерапии, эффективных при метастазах в печень включают антрациклиновые антибиотики (AC, CAF, VCAF, ACVP), которые по-прежнему являются наиболее результативными. Следующей важной в практическом плане клинической ситуацией являются *метастазы в кости*. Важно отметить, что у этих больных практически не бывает полных регрессов в силу того, что репарация костной ткани идет путем склерозирования. Однако достаточно часто регистрируются частичный регресс и стабилизация процесса. Последняя сопровождается купированием болевого синдрома, что позволяет пациенткам сохранять активный образ жизни, а некоторым из них вернуться к работе.

Частота объективного эффекта, по нашим данным, несколько выше при поражении губчатых костей (25,1%) по сравнению с плоскими (18,5%) и трубчатыми (18%), что обусловлено, по-видимому, особенностями их кровоснабжения. За счет этого достигается более высокая концентрация лекарственных препаратов, чем в кортикальном слое и надкостнице. Одинаковый эффект в группе больных в пре- и постменопаузе (28 и 34%) указывает на необходимость лекарственного лечения метастазов в кости у пациентов всех возрастов.

По нашему опыту, лучевую терапию при костных метастазах следует проводить только при нарастании болевого синдрома, угрозах патологического перелома, нарастании деструктивных изменений на фоне лекарственной терапии. Неблагоприятным прогностическим фактором является выраженный болевой синдром, который свидетельствует о значительном поражении периоста и о высокой биологической активности опухоли, выделяющей большое количество химических медиаторов. Поэтому отдельного рассмотрения требует вопрос обеспечения обезболивающего эффекта при лечении метастазов в кости.

После проведения I цикла химиотерапии у 66% больных снижается интенсивность болевого синдрома. При этом уменьшается суточная доза анальгетиков, а в некоторых случаях пациенты совсем отказываются от их приема. После 4 циклов химиотерапии анальгезия наступает у 86% больных, а число пациентов, нуждающихся в приеме наркотических анальгетиков, снижается до 2,3%. Полностью же отказываются от приема обезболивающих средств более 60% больных. Продолжительность лечебного эффекта при метастазах в кости составляет 32,9 мес (от 10 до 88). Продолжительность жизни в этой группе больных в среднем составляет 54,2 мес (от 12 до 108). Адекватная длительная противоопухолевая лекарственная терапия со своевременным использованием лучевого компонента дает возможность увеличить продолжительность жизни таких больных на несколько лет. Большие трудности по-прежнему представляет собой лечение *метастатического поражения головного мозга*. Клиническая картина этого состояния

хорошо известна и включает интенсивную головную боль, тошноту, рвоту, развитие неврологических симптомов. В основе лежит повышение внутричерепного давления, обусловленного растущей опухолевой тканью и отеком. Для уменьшения отека с симптоматической целью сразу же после выявления метастатического поражения головного мозга используют кортикостероиды, мочегонные, сосудистые и ноотропные средства. По-прежнему достаточно активно с симптоматической целью проводится облучение. Спектр противоопухолевых препаратов, эффективных при метастазах в головной мозг, весьма ограничен из-за низкой степени про-

никновения их через гематоэнцефалический барьер. Однако клинический опыт свидетельствует, что с высокой вероятностью можно получить лечебный эффект от применения фторпиримидинов (фторафур, длительные инфузии 5-фторурацила, капецитабин), метотрексата, нитрозопроизводных (CCNU). Таким образом, не претендуя на решение всех возникающих проблем, мы предлагаем для использования в повседневной практике онкологических учреждений оптимальные, основанные на литературных данных и нашем клиническом опыте, варианты лечения больных с метастазами рака молочной железы в зависимости от клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возный Э. К., Буянов С. С., Мецрякова Н. Г. Лечение метастатических плевритов рака молочной железы // Маммология. – 1993. – N2. – С. 44–49.
2. Возный Э. К., Добровольская Н. Ю., Гуров С. Н. Современные лекарственные возможности лечения рака молочной железы // Маммология. – 1996. – N1. – С. 45–48.
3. Харченко В. П., Возный Э. К., Буянов С. С. Новые комбинации лекарственных препаратов при генерализованных формах рака молочной железы // Маммология. – 1993. – N1. – С. 51–55.
4. Dbingra K, Hortobagyi GN. Critical evaluation of prognostic factors. *Semin Oncol.* 1996;23: 436–45.
5. Hortobagyi GN. Endocrine treatment of breast cancer. In: *Principles and Practice of Endocrine and Metabolism.* Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1995 1868–75.
6. Hortobagyi GN, Singletary SE, McNeese MD. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: *Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. Diseases of the Breast.* Philadelphia: Lippincott-Raven 1996:585–99.
7. Laufman L, Spiridonitis C, Carman L et al. Monthly docetaxel and weekly gemcitabine as second-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab336.1999*
8. Nadholtz JM, Falkson C, Campos D et al. Doxorubicin and docetaxel is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide as 1 st line CT for MBC: randomized phase III trial. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab330.1999*
9. Pienkowski T, Gruszfeld A, Glinca E, et al. Docetaxel in metastatic breast cancer refractory to previous chemotherapy regimen containing anthracycline: a multicenter non-randomized study. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab337.1999*
10. Pienkowski T, Bauer B, Gruszfeld A, et al. Vinorelbine and five-days continuous of 5-fluorouracil in pretreated breast cancer patients. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab338.1999*
11. Plamm Honig S, Peters WP, Lippman ME, Gilewski T, Norton L. Treatment of metastatic disease. In: *Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. Diseases of the Breast.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:669–768.
12. Rodriguez R, Cuevas JM, Machens I et al. Docetaxel-vinorelbine as second line chemotherapy for advanced breast carcinoma. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab333.1999*
13. Sanchez-Rovira P, Gonzalez E, Jaen A et al. Gemzar- Adriamycin-Taxol phase III trial in patients with recurrent metastatic breast cancer. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab343.1999*
14. Wojtukiewicz M, Koroleva I, Zaluski J et al. Preliminary data of a phase II randomized trial of taxotere and doxorubicin given simultaneously or sequentially as 1 st line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab530.1999*
15. Zelek L, Barbier S, Delord JP et al. Results of weekly vinorelbine after failure with taxanes in advanced breast cancer. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab352.1999*
16. Lortholary A, Delozier, Monnier A. Preliminary results of a phase II multicenter study evaluating the efficacy and the safety of docetaxel – 5-fluorouracil combination in patients with local advanced or metastatic breast carcinoma. *Proc Breast Cancer Symposium San Antonio, ab340.1999*