

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Баховадинова Ш.Б.¹, Дзидзава И.И.¹, Жильцова Е.К.¹, Ионцев В.И.¹, Фуфаев Е.Е.¹,
Марьева О.Г.¹, Баринов О.В.¹, Коваленко Н.А.¹, Старков И.И.¹**

¹*Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: bahovadinova@rambler.ru*

Рак молочной железы (РМЖ) является в настоящее время одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин, при этом метастазы в головной мозг встречаются у 10-20% больных, в легкие до 30%. Десятилетняя выживаемость таких пациенток составляет 0,3-1,2%. Заметный прогресс достигнут в последние годы в лечении этой патологии. У части больных появилась возможность не только увеличения длительности ремиссии и выживаемости, но и улучшения качества жизни путем применения комбинации методов противоопухолевого лечения, в том числе гамма-ножа. К факторам, определяющим общую выживаемость, относят особенности морфологии первичной опухоли, количество метастатического поражения и комплексный подход к лечению злокачественных опухолей молочной железы. Для достижения эффективности лечения определяющее решение имеет точность диагностики и определение обширности распространения опухолевого процесса, что достигается комплексным применением современных методик, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). В нашей статье представлен анализ данных литературы и клинический случай хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения больной солидно-альвеолярным раком молочной железы с локализацией метастазов в головной мозг и легкие. Общая продолжительность лечения составляет 10 лет.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастаз в головной мозг, метастазы в легкие, химиотерапия, гамма-нож.

A CLINICAL CASE OF METASTATIC BREAST CANCER TREATMENT

**Bakhovadinova Sh.B.¹, Dzidzava I.I.¹, Zhiltsova E.K.¹, Iontsev V.I.¹, Fufaev E.E.¹,
Mareva O.G.¹, Barinov O.V.¹, Kovalenko N.A.¹, Starkov I.I.¹**

¹*Federal state budget military educational institution of higher education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov," the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, e-mail: bahovadinova@rambler.ru*

Breast cancer (BC) is currently one of the most common malignancies in women, with brain metastases occur in 10-20% of patients, the lungs in up to 30%. Ten-year survival rate for these patients is 0.3% to 1.2%. Significant progress has been made in recent years in the treatment of this pathology. In some patients the opportunity to not only increase the duration of remission and survival, but also improve the quality of life through the use of combinations of methods of cancer treatment, including gamma knife. Factors determining survival include morphology of the primary tumor, quantity of metastatic lesions and an integrated approach to treatment of malignant breast tumors. To achieve the effectiveness of the treatment indicates decision has the accuracy of diagnosis and determination of extent of spread of tumor, which is achieved by integrated application of modern techniques such as positron emission tomography (PET-CT) scans, magnetic resonance imaging (MRI), multislice computed tomography (MSCT). The article presents an analysis of literature and a clinical case of surgical, chemotherapeutic and radiation treatment of the patient with the solid-alveolar breast cancer with localization of metastases in the brain and lungs. The total duration of treatment is 10 years.

Keywords: breast cancer, brain metastases, lung metastases, chemotherapy, gamma-knife.

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения Российской Федерации продолжает занимать лидирующую позицию [1]. На 2013 год абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями в мире 12,7 млн, и РМЖ занял второе место после

рака легкого [2]. С 1980 по 2012 г. абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями на территории Российской Федерации составило 59,5 на 100 тыс. человек [3]. По мнению некоторых ученых, рост заболеваемости РМЖ связан с изменениями факторов репродуктивного риска, увеличением продолжительности жизни, пагубными привычками [4; 5]. В настоящее время диагностика и лечение РМЖ достигли высокого уровня, однако прогрессирование опухолевого процесса и отдаленное метастазирование свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе для этих больных. Последние годы ознаменовались появлением новых современных методов, использование которых позволяет осуществлять раннюю диагностику этой патологии. Диагноз метастатического поражения зачастую устанавливается после появления симптоматики и подтверждается с помощью таких современных методов, как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ). Главной причиной летального исхода большинства онкологических больных является развитие рецидива и отдаленных метастазов, ежегодно выявляемых в 30-40% наблюдений, при этом метастатический РМЖ является наиболее частой причиной смертности среди женщин моложе 55 лет [6]. Особенностью РМЖ является достаточно высокий процент гематогенного и лимфогенного метастазирования. Частота метастазирования в значительной степени зависит от особенностей гистологического типа первичной опухоли. Так, частота гематогенного церебрального метастазирования рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu достигает 28-43%, при отрицательном статусе стероидных гормонов и без экспрессии белка HER2/neu - 55%, при гормон-позитивном типе опухоли - 11%, а легочные метастазы при РМЖ по частоте возникновения занимают второе место и обнаруживаются в 29,4% наблюдений [2].

Порог двухлетней выживаемости преодолевают лишь 8% больных с церебральными метастазами РМЖ, а пятилетняя выживаемость немногим превышает 2%. Значимую роль в прогнозе выживаемости носит характер метастазирования, определяющий эффективность химиотерапевтического лечения. Однако качество жизни данной категории пациентов в течение всего периода времени в существенной степени зависит от выбранной тактики лечения [7]. Методами локального лечения являются хирургическое удаление метастазов и лучевая терапия, а системным – химиотерапия. На сегодняшний день остается неопределенной роль хирургического компонента в лечении больных РМЖ с внутрилегочными метастазами и метастазами в головной мозг. Наиболее значимыми прогностическими факторами при лечении данной категории больных с использованием хирургического метода являются: количество метастазов, характер оперативного вмешательства, длительность безрецидивного периода, состояние внутригрудных

лимфатических узлов и локализация вне жизненно важных зон головного мозга [8]. Целесообразность лечения метастазов РМЖ в головной мозг и легкие не подвергается никакому сомнению, несмотря на его паллиативный характер, так как удается продлить жизнь больных более чем на 6 месяцев [9]. Стандартное лечение метастазов рака молочной железы в головной мозг включает лучевую терапию, нейрохирургическое лечение, химиотерапию и зависит от гистологического типа первичного источника метастазирования. Появление таких новейших методов лечения, как гамма-нож (облучение четко ограниченным сфокусированным пучком), существенно улучшает прогноз заболевания [10]. В настоящее время чередование различных схем цитотоксической, гормональной, таргетной терапии и применение новых хирургических технологий позволяют добиться улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения и сохранения удовлетворительного качества жизни [11]. Оптимальная продолжительность терапии у больных метастатическим РМЖ с объективными регрессиями или стабилизацией до сегодняшнего дня не определена. Считалось, что поддерживающая пролонгированная терапия может улучшить качество жизни и увеличить время до прогрессирования заболевания, однако не влияет на выживаемость [12].

Концепция неизлечимости метастатического РМЖ в наши дни определяет выбор тактики лечения этого заболевания, главной целью которого являются максимальное продление жизни пациентки и облегчение симптомов болезни.

Представляем клинический случай больной раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга, множественными метастазами обоих легких.

В октябре пациентка А., 46 лет обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на новообразование в правой молочной железе, обнаруженное самостоятельно. Больная направлена на консультацию к онкологу. При осмотре: молочные железы симметричные; в левой молочной железе фиброзно-кистозные изменения; в верхнем наружном квадранте правой молочной железы по передней аксиллярной линии грудной клетки определяется округлой формы, плотное, ограниченно смещаемое новообразование диаметром 2 см; симптомы площадки, умбиликации и Кёнига – отрицательные. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются.

При маммографии молочные железы полусферической формы, симметричные. Контур кожи и соски желез не изменены. Ретромаммарное пространство не затемнено. В верхненаружном квадранте правой молочной железы лоцируется округлой формы без четких контуров образование размером 2,0 см - диагностическая категория BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System): справа – 4; слева – 1. По данным ультразвукового исследования молочных желез, в правой молочной железе по передней аксиллярной линии в проекции VII

межреберья визуализируется очаговое образование сниженной эхогенности, неоднородной структуры, без четких контуров, с признаками инфильтративного роста, с вертикальной ориентацией максимальной оси размером 19,0x20,0 мм. Кровоток интранодулярный, визуализируется единичный питающий сосуд (Ri (resistive index) – 0,63). В правой подмышечной области лоцируется группа измененных лимфатических узлов, максимальным размером 14 мм. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза данные о метастазах не выявлены. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия новообразования правой молочной железы. По данным цитологического исследования – инвазивный рак молочной железы. Установлен диагноз: рак правой молочной железы cT1cN1M0, Па. Пациентке 1 ноября 2007 г. выполнена радикальная мастэктомия правой молочной железы по Madden с лимфодиссекцией D2. В послеоперационном периоде выполнено иммуногистохимическое исследование. Сформулирован окончательный диагноз: инвазивный дольковый солидно-альвеолярный рак правой молочной железы pT1cN1M0, Па, умеренной степени злокачественности - 7 баллов, ER- (0), PR- (0), HER2/neu-(3+). Назначено комплексное лечение: системная терапия по схеме FAC 6 курсов (фторурацил 500 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м² 1 раз в 21 день) и курс лучевой гамма-терапии на зоны регионарного метастазирования (СОД 49,5 Гр) и послеоперационный рубец (СОД 50 Гр). С декабря 2007 по январь 2013 года больная находилась под диспансерным динамическим наблюдением у онколога в поликлинике по месту жительства. При проведении очередного контрольного обследования в январе 2013 г. при МРТ головы отмечено прогрессирование заболевания в виде появления единичных метастатических поражений левой лобной доли головного мозга и нижней доли правого легкого (рис. 1, 2).

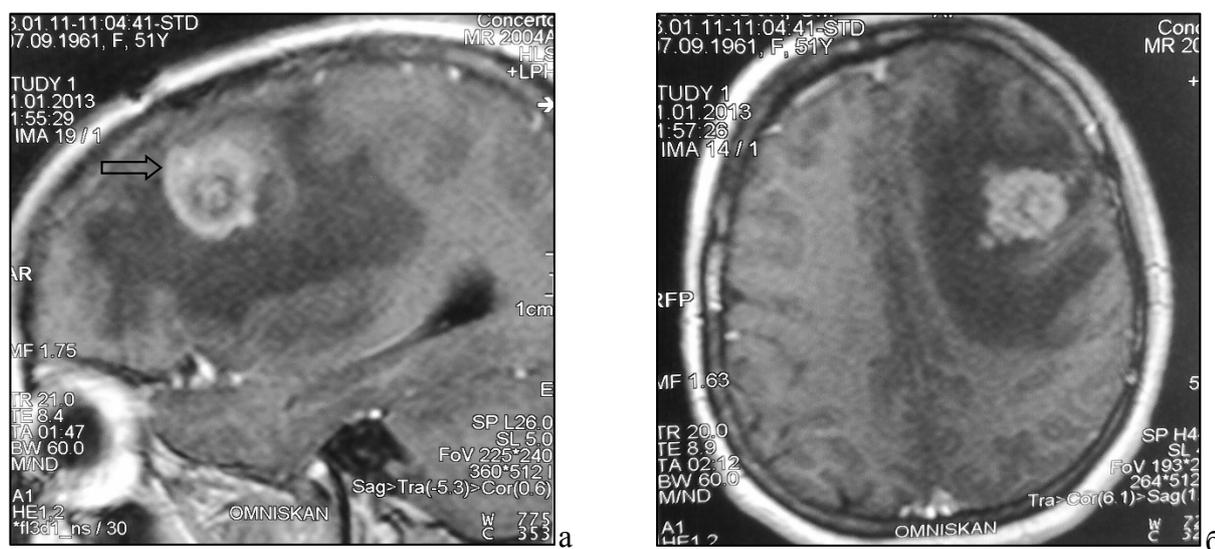


Рис. 1. МР-томограммы больной А., 51 год, с метастазом в левую лобную долю (стрелка):
 а – сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость (объяснение в тексте)

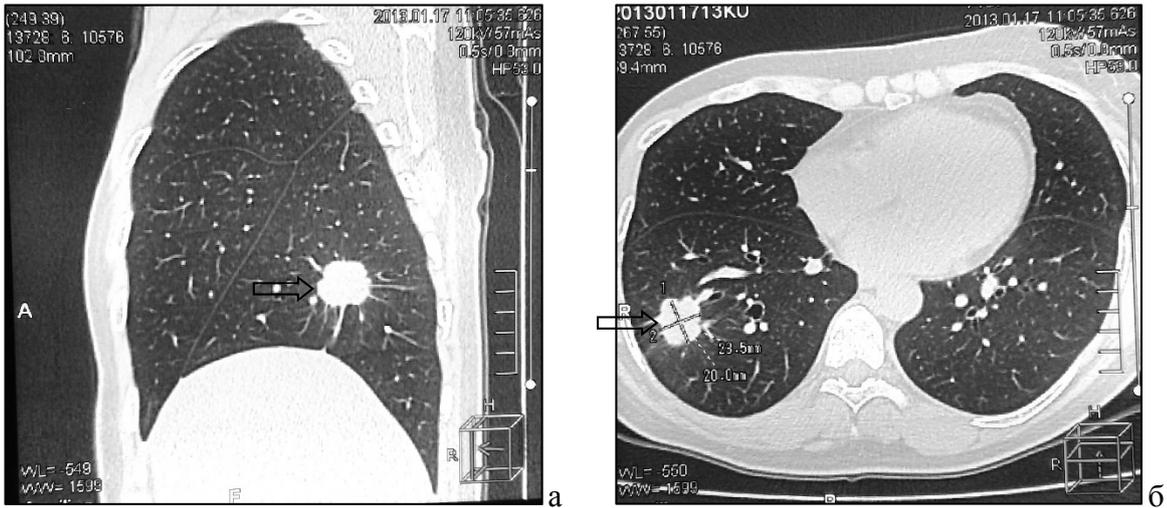


Рис. 2. КТ-картина метастаза в нижнюю долю правого легкого (стрелка): а – сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость (объяснение в тексте)

Консилиумом врачей принято решение об оперативном лечении. 06.02.2013 г. выполнена костно-пластическая трепанация черепа, удаление опухоли левой лобной доли головного мозга. Гистологическое заключение удаленного препарата: метастаз низкодифференцированной аденокарциномы (рис. 3).

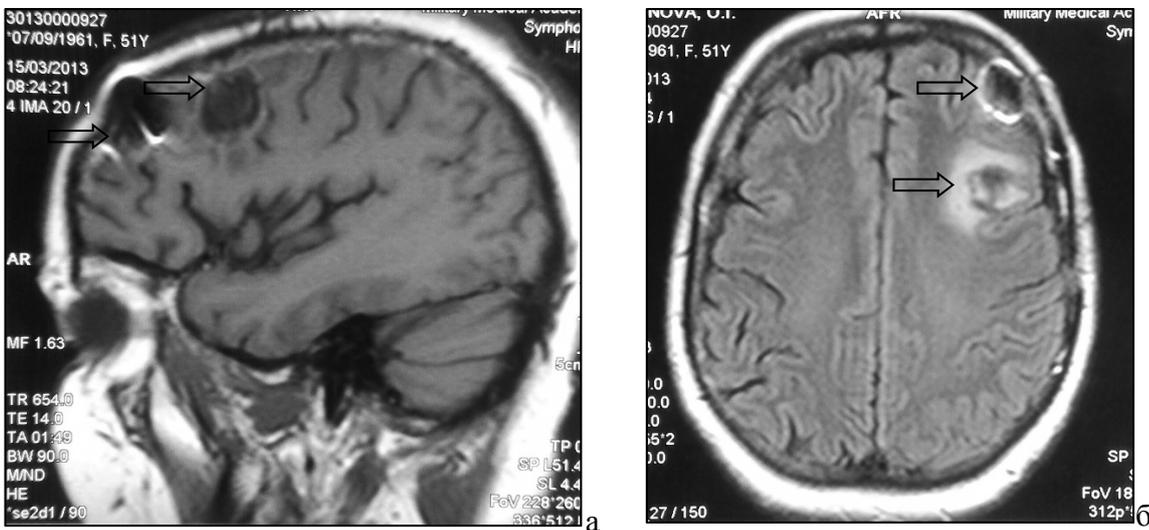
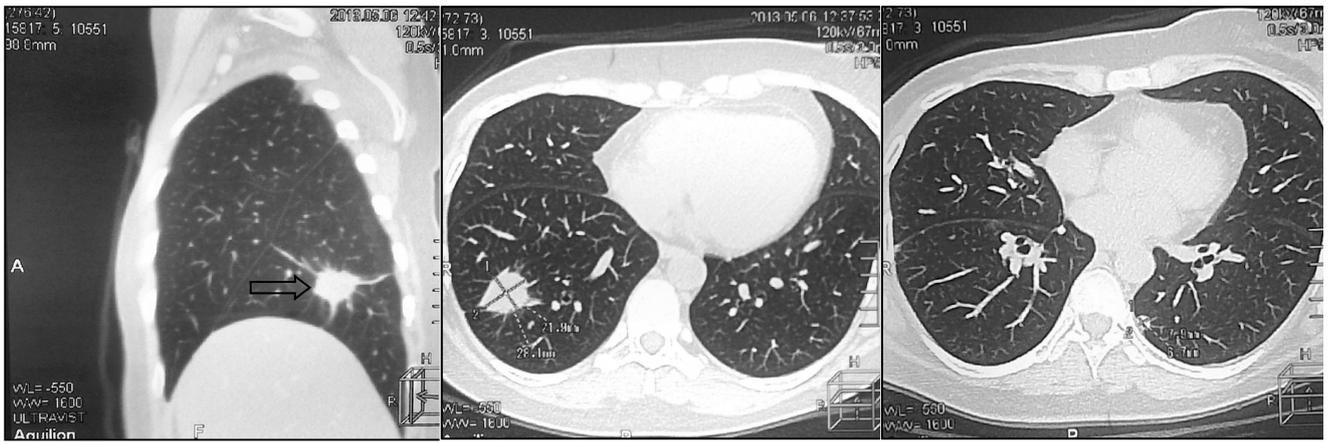


Рис. 3. МР-картина послеоперационных отечно-глиозных изменений в левой лобной доле (стрелка): а – сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость (объяснение в тексте)

Далее проведена системная химиотерапия доцетакселом (80 мг/м^2). На фоне 2 циклов 2 линии в мае 2013 г. установлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров существующего метастаза в нижней доле правого легкого с $20 \times 24 \times 21$ до $22 \times 28 \times 25$ мм и появления нового метастаза нижней доли левого легкого $7 \times 11 \times 8$ мм (рис. 4).



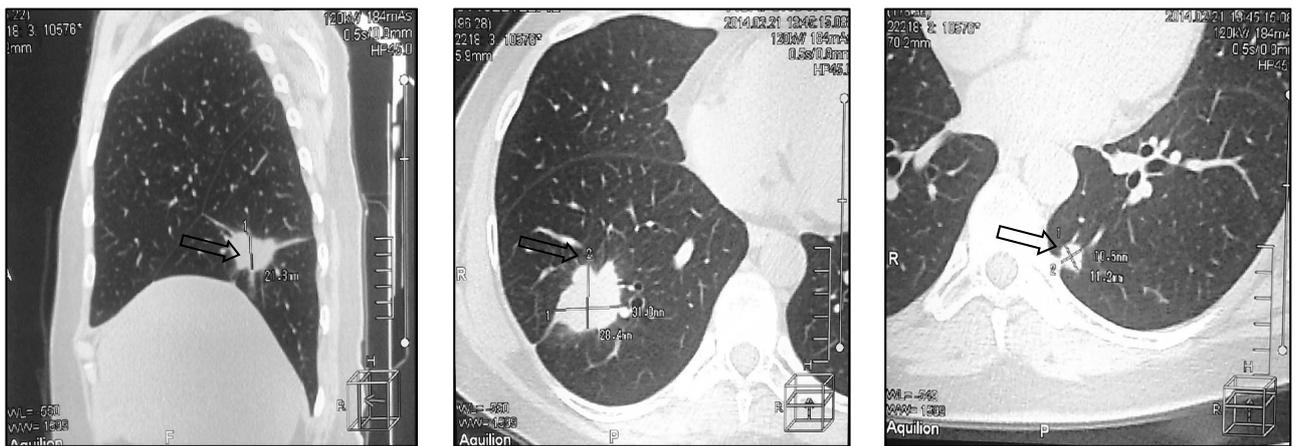
а

б

в

Рис. 4. Компьютерная томография от 05.06.2013 г., признаки прогрессирования в виде увеличения размеров метастазов в нижней доле правого легкого и нижней доле левого легкого: а – метастаз в нижнюю долю правого легкого (стрелка), сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость; в - метастаз в нижнюю долю левого легкого (объяснение в тексте)

В связи с неэффективностью проводимой системной терапии принято решение о назначении 3 линии ПХТ (капецитабин 1250 мг/м²+герцептин 2 мг/кг). На фоне 12 циклов 3 линии химиотерапии достигнута стабилизация процесса. Однако при контрольном обследовании спустя год отмечено прогрессирование в виде увеличения размеров метастазов в нижней доле правого легкого с 22x28 до 32x28 мм и нижней доле левого легкого с 7x11 до 11x11 мм (рис. 5).



а

б

в

Рис. 5. Компьютерная томография больной А., 52 года, прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров опухоли (стрелка): а – метастаз в нижнюю долю правого легкого, сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость; в - метастаз в нижнюю долю левого легкого (объяснение в тексте)

В связи с прогрессированием заболевания произведена смена системной химиотерапии на гемцитабин 1250 мг/м². 4 линия ПХТ позволила стабилизировать онкологический процесс на протяжении 6 месяцев. При контрольном обследовании в июле 2014 г. выявлено новое метастатическое поражение верхней доли левого легкого, размеры других образований не изменились по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 6).

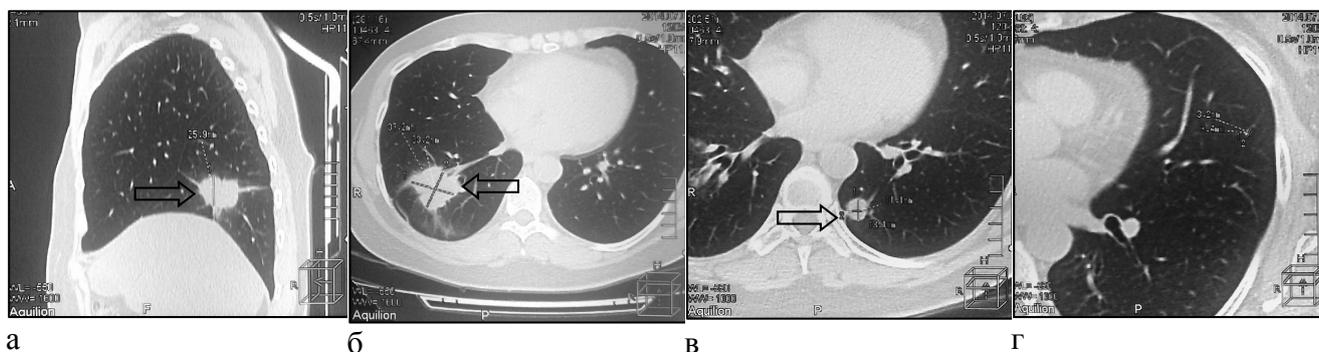


Рис. 6. Компьютерная томография (07.2014 г.), прогрессирование в виде метастатического поражения верхней доли левого легкого, размеры других образований не увеличились (стрелка): а – метастаз в нижнюю долю правого легкого, сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость; в - метастаз в нижнюю долю левого легкого; г – метастаз в верхнюю долю левого легкого (объяснение в тексте)

Произведена очередная смена системной химиотерапии. Назначена монокимиотерапия по схеме паклитаксел (260 мг/м²). Проведено 38 циклов с частичным регрессом заболевания - уменьшение размеров метастазов легких. В настоящее время пациентка продолжает получать назначенное лечение. Общая продолжительность жизни составляет 10 лет (рис. 7, 8).

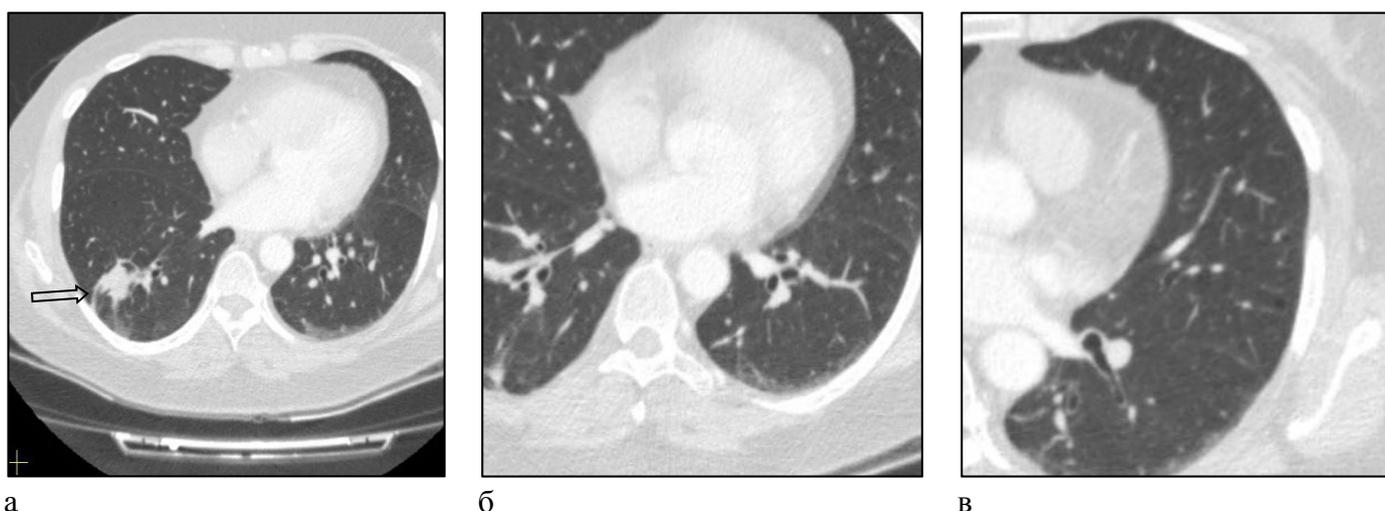


Рис. 7. Компьютерная томография больной А., 55 лет, с метастазами в легкие (стрелка): а – горизонтальная плоскость; б – очаговое уплотнение легочной ткани нижней доли левого

легкого; в – уменьшение очагового уплотнения легочной ткани верхней доли левого легкого
(объяснение в тексте)

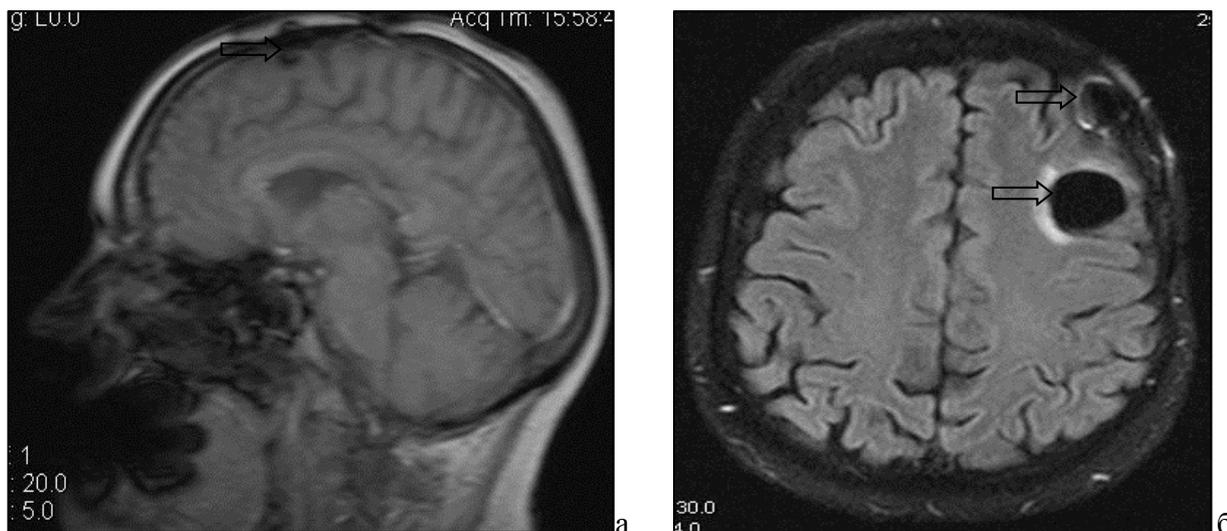


Рис. 8. МР-томограммы больной А., 55 лет, МР-картина послеоперационных кистозно-глиозных изменений в левой лобной доле (стрелка): а – сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость (объяснение в тексте)

Заключение

Метастазирование злокачественных опухолей является одной из важнейших проблем современной онкологии. По данным литературы, пятилетняя выживаемость при метастатическом раке молочной железы составляет 0,6–5%, а десятилетняя 0,3–1,2%. Лекарственное лечение РМЖ является ключевым составляющим комплексной терапии. При раннем операбельном РМЖ применение адъювантной системной терапии позволяет улучшить результаты лечения, повышая при этом общую и безрецидивную выживаемость больных, а при метастатическом РМЖ является основным методом лечения, способствующим добиться выраженного клинического эффекта в виде полной или частичной ремиссии различной продолжительности у 40-70% больных. Но и при достижении полной клинической ремиссии в случае метастатического РМЖ остается риск рецидива заболевания и возникновения лекарственной персистенции. В свою очередь сложность лечения рецидивов и метастазов РМЖ осложняется результатами ранее проведенной терапии, включающей облучение, неоадъювантную и адъювантную терапию, что приводит к развитию резистентности опухолевых клеток к цитостатическим препаратам и к снижению функциональных резервов печени, сердечно-сосудистой системы, костномозгового кроветворения.

Данное наблюдение демонстрирует возможность комплексного лечения инвазивного

долькового солидно-альвеолярного рака молочной железы с локализацией метастазов в головной мозг и легкие. В описанном клиническом случае создается одна из наиболее важных и трудных для врача проблема выбора терапии. Следует отметить, что значительным моментом является наличие большого числа противоопухолевых препаратов и различных схем полихимиотерапии, обладающих различной степенью активности.

Сегодня метастатический РМЖ продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и рассматривается как хронический процесс, который требует достаточно длительного лечения с периодической сменой одного вида терапии на другой. У части больных появилась возможность увеличения длительности ремиссии, выживаемости и улучшения ее качества посредством комбинации методов противоопухолевого лечения. Характерной чертой современных исследований продолжает оставаться стремление к индивидуализации терапии, в истоках которой лежит более глубокое понимание молекулярно-биологических основ канцерогенеза и применение новейших достижений науки, в том числе нанотехнологий. Поэтому представляет интерес поиск критериев отбора больных распространенным раком молочной железы, чувствительным к проведению противоопухолевого лечения.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2015 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.
2. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. - Т.п., № 4. – С. 203-2016.
3. Назаренко Г.И., Шанин Ю.Н., Ионцев В.И. Основы доказательной медицины. Клиническая патофизиология. - 2012. - № 1-2-3. - С. 207-219.
4. Gaudet M.M. et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger // Breast Cancer res Treat. – 2011. - 130 (2). - 587-597. doi:10.1007/s10549-011-1616-x.
5. Дергунов А.В., Фокин А.С., Ионцев В.И. Новые подходы к преподаванию патологии // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. - 2010. - Вып. 3. - С. 226–230.
6. Ross J.S. HER-2/neu testing in breast cancer // Am. J. Clin. Pathol. – 2003. – Suppl. 120. – P. 53–71.
7. Kaal E.C., Vecht C.J. CNS complications of breast cancer: current and emerging treatment options // CNS Drugs. - 2007. - Vol. 21 (7). - P. 559-579.
8. Loibl S., Solbach C., Souchon R. Primärs mammarkarzinom // Best practice oncologie. –

2009. – Vol. 3. – P. 4–14.

9. Theillet C. What do we learn from HER2-positive breast cancer genomic profiles? // *Breast Cancer Res.* – 2010. – Vol. 12, N 3. – P. 107.

10. Mitra I. Screening for breast cancer: is it globally applicable? // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* - 2008. – Vol. 5, N 2. - P. 60-61.

11. Murata Kiyoshi, Takahashi Masashi et al. Pulmonary metastatic nodules: CT pathologic correlation // *J. Radiology.* – 1992. - Vol 82, N 2. – P. 331-335.

12. Falkson G., Gelman R.S., Pandya K.J. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – 16. – P. 1669–1676.