

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

На правах рукописи

УДК: 618.19-006.55-084

**МИРЗОЕВА
ДИЛОРОМ САТТОРОВНА**

**ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ В ТАДЖИКИСТАНЕ**

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальности 14.01.12 - онкология**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Зикирходжаев Д.З.**

Душанбе 2019

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Паллиативная терапия при диссеминированном раке молочной железы (обзор литературы)	15
1.1. Состояние паллиативной помощи больным с диссеминированным раком молочной железы. Понятие качества жизни онкологического больного	15
1.2. Особенности метастазирования и клинические проявления метастазов рака молочной железы	21
1.3. Характеристика методов паллиативного лечения диссеминированных форм рака молочной железы	25
1.3.1. Гормонотерапия	27
1.3.2. Химиотерапия	31
1.3.3. Лучевая терапия	366
1.3.4. Возможности иммунотропной терапии сопровождения в лечении больных распространенными формами рака молочной железы	388
1.4. Принципы оказания паллиативной помощи и реабилитации больных с диссеминированным раком молочной железы	411
Глава 2. Материал и методы исследования	50
2.1. Характеристика клинического материала	50
2.2. Методы исследования	58
2.3. Статистическая обработка клинического материала	62
Глава 3. Особенности отдаленного метастазирования РМЖ в зависимости от некоторых факторов прогноза	63
3.1. Характеристика больных раком молочной железы в зависимости от локализации метастазов	6
3.1.1. Характеристика больных с метастазами в паренхиматозные органы	66
3.1.2. Характеристика костных метастазов	75
3.2. Метастазирование диссеминированного рака молочной железы в зависимости от некоторых факторов прогноза	78

3.3. Клиническое значение гормональных рецепторов, онкобелка Her-2/neu и Ki-67 в клетках рака молочной железы.....	96
Глава 4. Эффективность проводимого паллиативного лечения в зависимости от некоторых факторов прогноза.....	107
4.1. Зависимость эффективности лечения от расположения метастазов и количества пораженных органов	107
4.2. Эффективность лечения рака молочной железы в зависимости от степени злокачественности опухоли.....	140
4.3 Оценка выживаемости больных в зависимости от локализации метастазов..	141
Глава 5. Иммунотерапия в сочетании с паллиативным лечением диссеминированного рака молочной железы	152
5.1. Возможности и эффективность применения отечественного иммуномодулирующего препарата тимоцин в лечении диссеминированного рака молочной железы	152
5.1.2 Анализ эффективности тимоцина в комплексном паллиативном лечении больных ДРМЖ.....	154
5.2. Влияние иммуномодулирующих препаратов тимоцин, тимофер и тимогар на различные аспекты кроветворения у больных с диссеминированным раком молочной железы	160
5.2.1. Влияние иммуномодулирующих препаратов на процесс кроветворения и общее состояние организма.....	161
5.3. Влияние тимофера на степень анемии при лечении диссеминированного рака молочной железы	170
Глава 6. Влияние иммуномодулятора тимоцина на болевой синдром у больных с диссеминированным раком молочной железы.....	175
Глава 7. Качество жизни больных с диссеминированным раком молочной железы	181
7.1. Оценка качества жизни пациенток в зависимости от наиболее часто проводимой терапии	181
7.2. Зависимость качества жизни от возраста.....	196
7.3. Анализ общих показателей качества жизни больных с диссеминированным раком молочной железы в зависимости от режима терапии	208

7.3.1. Показатели качества жизни пациенток, которых лечили по схеме химиотерапия + бисфосфонаты +лучевая терапия	209
7.3.2. Показатели качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, которых лечили по схеме химиотерапия+БФ+ЛТ+гормонотерапия	219
7.3.3. Показатели качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, которых лечили по схеме химиотерапия+ гормонотерапия.....	229
7.3.4. Показатели качества жизнибольных диссеминированным раком молочной железы, которых лечили с использованием химиотерапии.....	237
7.4. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы в зависимости отлокализации метастазов	248
Обсуждение результатов	259
Заключение. Основные научные результаты диссертации.....	280
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	282
Список литературы	284
Список публикаций соискателя учёной степени	316
Приложение.....	320

Список сокращений

БФ – бисфосфонаты

ГТ – гормонотерапия

ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ – Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

ДРМЖ – диссеминированный рак молочной железы

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МАИР – Международное агентство по изучению рака

НИД – нейроциркуляторная дистония

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПП – паллиативная помощь

ПХТ – полихимиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

РМЭ – радикальная мастэктомия

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

APtx– доксорубицин, паклитаксел

CPtx– карбоплатин/цисплатин, паклитаксел

FACT-G – Functional Assessment of Cancer Therapy-General

FACIT – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

EORTC QLQ-C30 – Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer

ER – рецепторы эстрогена

RECIST – Response evaluation criteria in solid tumours

Mts– метастазы

PR – рецепторы прогестерона

SERDs – selective estrogen receptor down regulators

TAC – таксотер, доксорубицин, циклофосфан

TDL-лоскут – торако-дорсальный лоскут

Введение

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из главных причин смертности среди женщин с онкологическими заболеваниями. Выявляемость РМЖ ежегодно в мире составляет около 1 миллиона новых случаев, при этом во многих развитых странах наблюдается тенденция к росту данного заболевания [36, 157, 214, 216]. С 2005 по 2010 гг. прирост абсолютного числа больных составил 13,9% [5, 6, 214, 312].

В России, по данным Каприна А.Д. и соавт. [156, 157], контингент больных злокачественными новообразованиями в 2017 г. составил 3,0% от общего числа населения, среди которых лидирующие места принадлежали пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями молочной железы (18,4%), тела матки (7,1%), предстательной железы (6,1%). По данным этих же исследователей, за 10 лет (2005-2015 гг.) распространенность злокачественных новообразований возросла на 39,8%, что обусловлено, как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных.

Несмотря на усовершенствование диагностических возможностей, оснащение лечебно-профилактических учреждений высокотехнологичным оборудованием, доля запущенных случаев онкологической патологии, особенно при визуальных опухолях, в число которых входит и РМЖ (30,0%) остается высокой [150, 231].

Как указывает Расулов С.Р. [136], в 2012 г. в Таджикистане пик заболеваемости РМЖ приходился на возраст 45-49 лет, составляя 16,7% от общего количества женщин, страдающих онкопатологией. Заболеваемость РМЖ в Республике Таджикистан из года в год увеличивается и стабильно занимает первое ранговое место среди злокачественных новообразований у женского населения. Кроме этого, малая результативность программ раннего выявления, несвоевременное обращение пациенток к специалисту, диагностические ошибки врачей общего профиля, увеличивают частоту появления диссеминированных форм рака молочной железы. В 50% случаев при радикальной терапии РМЖ рано

или поздно наблюдается метастазирование процесса в отдаленные органы, при котором заболевание становится практически неизлечимым, в связи с чем, больным проводятся различные варианты паллиативной терапии [26, 74, 167, 282, 309]. Своевременное выявление рецидивов и метастазов у больных РМЖ, ранее получивших лечение, приобретает всё больше значение, так как причиной их гибели является генерализация опухолевого процесса. При этом особую актуальность для клиницистов представляет проблема прогнозирования исходов заболевания в зависимости от влияния ряда факторов, среди которых первостепенное значение имеют степень местного распространения опухоли, ее локализация, характер роста опухолевого процесса, степень гистологической дифференцировки, результаты определения белка HER2/неу, влияние уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а также возраст больных [222, 258, 260]. Общая выживаемость при этом составляет от 24 до 36 месяцев, и лишь в 15% случаев она достигает 5 лет и более [71,72].

Цель терапии рака молочной железы на ранних стадиях заключается в его излечении, а при образовании метастазов основной задачей лечения является достижение ремиссии процесса. Одним из основных показателей результатов паллиативной терапии считается продолжительность жизни [121, 194, 269, 286, 294]. Также одним из основных критериев успешного лечения, помимо показателя выживаемости, является показатель качества жизни (КЖ) пациента [293]. Под термином «качество жизни больного», принятого в Index Medicus в 1977 г., принято считать интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека. По решению Американского общества клинической онкологии (ASCO), данный показатель оценки эффективности лечения по значимости превышает показатель безрецидивной выживаемости [27,117].

Современные достижения онкохирургии, химио- и лучевой терапии, гормональной, иммунной терапии в режиме монотерапии, а иногда и в комбинации в плане паллиативного лечения в значительной степени увеличили

шансы больных на выживаемость и удовлетворительное качество жизни [44, 45, 60, 155, 281].

Общая характеристика работы

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соискателя ГУ «РОНЦ» МЗСЗНРТ Мирзоевой Дилором Сатторовны на тему: «Лечение диссеминированного рака молочной железы в Республике Таджикистан» по специальности 14.01.12 – онкология выполнена в рамках «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.» и НИР ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ «Возможности ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований в Республике Таджикистан», № гос. регистрации 0109 ТД 766.

Целью исследования является изучение факторов риска развития отдалённых метастазов после ранее проведенного лечения при раке молочной железы. Оптимизация и планирование методов лечения диссеминированного рака молочной железы с целью улучшения качества жизни больных.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности отдаленного метастазирования рака молочной железы в зависимости от основных факторов прогноза.
2. Изучить эффективность проводимого лечения в зависимости от гормонального статуса пациенток и степени диссеминации рака молочной железы.
3. Изучить значение гормональных рецепторов, факторов Her-2/neu и Ki-67 в клетках рака молочной железы.
4. Оценить результаты иммуностимулирующей терапии с применением отечественных иммуномодуляторов – тимоцина, тимогара, тимофера.

5. Определить значение эндорфинов при лечении диссеминированного рака молочной железы с применением иммуномодулятора.
6. Оценить качество жизни больных в зависимости от режимов проводимой терапии, локализации метастазов и возраста пациенток.

Научная новизна

На большом ретроспективном и проспективном клиническом материале 316 больных диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ) диссертантом впервые в Республики Таджикистан дан достоверный анализ особенности и закономерности диссеминации РМЖ, определены частота и удельный вес метастазов в различные органы и их влияние на дальнейшее клиническое течение.

Впервые дана оценка эффективности отечественных иммуномоделирующих препаратов тимоцина, тимофера и тимогара в лечении больных диссеминированным раком молочной железы, изучена их роль в контроле болевого синдрома.

Новым этапом исследования является клиническое сопоставление и изучение качества жизни больных в зависимости от режимов проводимой терапии, локализации метастазов.

Биологическая агрессивность опухолевого процесса оценена путем изучения гормональных рецепторов, Her-2/neu и онкологических белков Ki-67. Даны научно-обоснованные рекомендации по паллиативному лечению больных ДРМЖ.

Проведен тщательный анализ значимости прогностических факторов при терапии ДРМЖ.

Теоретическая значимость

На репрезентативном материале Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ) изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения

и качество жизни больных диссеминированным раком молочной железы в условиях ограниченных экономических ресурсов. Полученные в исследовании данные обеспечивают возможность сформулировать стратегию паллиативного комплексного лечения данной патологии. Результаты выполненного исследования позволяют планировать и оптимизировать паллиативную специализированную помощь пациенткам, страдающим ДРМЖ, наметить пути усовершенствования различных вариантов паллиативной терапии, направленной на продление сроков жизни с улучшением ее качества.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Более 82% больных раком молочной железы в процессе или после специальной терапии подвергаются паллиативному лечению ввиду диссеминации опухолевого процесса.
2. Диссеминация рака молочной железы происходит в основном путем метастатического поражения костей скелета, паренхиматозных органов, головного мозга и лимфатических узлов, тем самым резко ухудшая качество жизни.
3. Иммуногистохимическое определение и контроль экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестеронов, маркера пролиферации Ki-67, белка Her-2/neu позволяют адекватно оценить активность опухолевого процесса, повлиять на прогноз заболевания, а также улучшить результаты паллиативного лечения у больных диссеминированным раком молочной железы.
4. Иммуномодулирующая терапия больных диссеминированным раком молочной железы с применением отечественных препаратов тимоцина, тимофера и тимогара в значительной степени корригирует состояние клеточного иммунитета и обеспечивает возможность проведения паллиативной химиолучевой терапии без угрожающих осложнений.
5. Качество жизни больных диссеминированным раком молочной железы, находящихся в состоянии клинической ремиссии, зависит от режима проводимой

химиолучевой терапии, локализации метастазов, количества пораженных органов и эффективности оказываемой паллиативной помощи.

Личный вклад автора в проведенном исследовании

Автором изучен и проанализирован большой объем литературных источников и опыт работы исследователей ближнего и дальнего зарубежья по теме диссертационной работы. Собран клинический материал, разработан кодификатор для больных ДРМЖ, который заполнялся согласно данным амбулаторных карт и историй болезни. Автор лично проводила курацию включенных в исследование больных, самостоятельно производила оперативные вмешательства, участвовала в консилиумах химиотерапевтов, в проведении паллиативной полихимиотерапии, бисфосфонатотерапии, иммунотерапии ДРМЖ. Санационные мастэктомии с замещением дефекта кожи торакодорсальным лоскутом в плане паллиативного лечения больных ДРМЖ производились лично автором. Разработан шаблон для расчета КЖ больных ДРМЖ с применением программы MicrosoftExcel. Проведена статистическая обработка полученных данных.

Автор принимала непосредственное участие в разработке «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.», утвержденной постановлением Правительства Республики Таджикистан за № 587 от 31.10.2009 г., и «Стандартов по предоставлению паллиативной помощи», утвержденных Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (приказ № 3-194 от 02.07.2015 г.).

Апробация работы. Основные результаты проведенного исследования обсуждены и доложены на: конференции «Современные технологии и новые подходы в медицине» (Турсунзаде, 2007); научно-практической конференции, посвященной 75-летию проф. Б.П. Ахмедова (Худжанд, 2008); VI (Душанбе, 2010), VII (Астана, 2012), VIII (Казань, 2014) и IX (Минск, 2016) съездах

онкологов и радиологов СНГ; научно-практической конференции НИИ экспертизы и восстановления трудоспособности инвалидов (Душанбе, 2012); обучающем семинаре (Зальцбург, 2013), научно-практической конференции «Роль доказательной медицины в повышении качества медицинской помощи и медицинского образования», (Душанбе, 2014), научной конференции EURAMA (Алматы, 2014); совместной научно-практической конференции Университета Акибадем и Департамента здравоохранения (Стамбул, 2014); международной научно-практической конференции «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2015); III конгрессе онкологов Узбекистана (Ташкент, 2015); научно-практической конференции Таджикского государственного национального университета (Душанбе, 2016); на заседании ученого совета ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан 14-июня 2018 года, протокол заседания №1.

Полученные результаты о закономерностях диссеминации РМЖ позволяют целенаправленно контролировать течение болезни. Проведение терапии с учетом прогностических факторов является наиболее эффективным и дает возможность выбора наиболее оптимальных методологических подходов к лечению больных ДРМЖ.

Контроль гормонального статуса и онкобелков (Ki-67) обеспечивает высокую достоверность диагностики генерализованных опухолей молочной железы, тем самым улучшает результаты паллиативного лечения.

Назначение иммуномодулирующих препаратов отечественного производства дало возможность проведения курсов химиолучевой терапии без особых осложнений, обеспечив эффективное снятие болевого синдрома у большинства больных.

Широкое внедрение в практику паллиативной помощи, с учетом морфологических, иммунологических, гормональных критериев, прогностических факторов способно обеспечить удовлетворительное КЖ пациенток и дать обнадеживающие результаты.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения диссертационной работы используются в практической деятельности маммологических и химиотерапевтических отделений республиканского и областных онкологических центров Республики Таджикистан. Полученные результаты внедрены в учебный процесс кафедр онкологии и лучевой диагностики «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино» и ГУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» МЗ и СЗН РТ.

Публикации. По материалам диссертационной работы было опубликовано 32 научные работы, 12 из них в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Имеется 1 малый патент на изобретение (№ TJ 750 от 28.05.2015 г.) и 1 рационализаторское предложение (№ 3137/R439 от 06.02.2017г., выданное ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, списка литературы и приложений. Работа изложена на 327 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 37 рисунками и 108 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 315 источников, из них 190 на русском и 125 – на иностранных языках.

Глава 1. Паллиативная терапия при диссеминированном раке молочной железы (обзор литературы)

1.1. Состояние паллиативной помощи больным с диссеминированным раком молочной железы. Понятие качества жизни онкологического больного

В настоящее время одной из наиболее важных социально-экономических и медицинских проблем представляет собой рак молочной железы (РМЖ) – в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) на него приходится 10% и в мире эта патология занимает лидирующее место после рака легкого и желудка [42]. Показатели заболеваемости РМЖ в мире варьируют от 3,9 случаев (Мозамбик) до 101,1 (США) на 100 тыс. женщин [196, 242]. Самые высокие показатели заболеваемости РМЖ отмечены в Северной Америке, Австралии, странах Северной и Западной Европы, что связывают с хорошо отлаженной работой скрининговых программ и наличием организованных канцер-регистров [151, 250], в то же время из-за отсутствия канцер-регистров и недостоверности статистических данных во многих развивающихся странах уровни заболеваемости РМЖ ниже [213, 215, 243, 246]. В странах СНГ заболеваемость женского населения РМЖ занимает одно из ведущих мест [36], его доля в Азербайджане и Армении составляет около 30%, в Беларуси, Казахстане, Узбекистане и Кыргызстане – достигает 20%, в Таджикистане – около 17% [86, 161].

Несмотря на внедрение современных медицинских технологий, в России в 2014 году почти третья часть больных РМЖ при первичном обращении уже имели III-IV стадии распространенности опухолевого процесса [6, 156, 157, 166]. Во многих странах мира пик заболеваемости приходился на 45-50 лет. Средний возраст заболевших составил 61,2 года [175]. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости за последние 10 лет составил 1,79%. Кумулятивный риск заболеть раком молочной железы составил 5,4% (при

продолжительности жизни 74 года). В 2013 году этот показатель достиг 66,7%, тогда как 10 лет назад он составлял 61,4%. Показатели летальности в течение первого года после установки диагноза имеют тенденцию к снижению в течение последних лет, и достигли 7,4%. Число женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 58,5%. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 17,0% [62, 63].

Летальность от РМЖ стабилизировалась в последние годы в странах Евросоюза [101]. Исследователи выявили различия в уровне выживаемости больных РМЖ в развитых странах (80% в Северной Америке, Швеции и Японии) и в странах с низким уровнем дохода (40%) [217]. Международное агентство по изучению рака (МАИР) также представило данные о значительных различиях в смертности от РМЖ между 30 европейскими странами [232].

Следует отметить, что особую актуальность, учитывая факт наличия большого количества запущенных форм злокачественных новообразований даже при первичной диагностике, приобретает проблема лечения ДРМЖ [83]. Несмотря на внедрение эффективных лекарственных препаратов в практику лечения ДРМЖ, заболевание считается инкурабельным. К факторам, влияющим на эффективность лечения, относятся подтип опухоли, распространенность злокачественного новообразования, симптомы, присущие проявлению опухоли, а также результаты предыдущего лечения [268].

Многие исследователи солидарны в решении, что лечение должно быть направлено на продление достойной жизни больных и носить паллиативный характер [122, 199, 207, 236].

Локальные методы воздействия на опухолевый процесс должны дополнять специальную терапию больных ДРМЖ (химиотерапию, гормонотерапию, а также применение таргетных препаратов) [108, 139, 141, 200, 265].

Согласно показателям Центра медицинской статистики и информации МЗ и СЗН РТ (2010 г.), в нашей республике удельный вес заболеваемости раком молочной железы также имеет тенденцию к росту и составил 9,8 на 100

тыс. женского населения, при этом чаще всего заболевают молодые женщины в возрасте от 42 до 48 лет [85, 176, 177, 189].

На фоне возникновения отдаленных метастазов повышается частота диссеминированных форм РМЖ [29], а на этом этапе из-за невозможности излечения заболевания продолжительность жизни основной массы больных не превышает 36 месяцев [41, 159].

Таким образом, целью терапии больных РМЖ при отдаленном метастазировании является увеличение времени до его прогрессирования и продолжительности жизни больных с улучшением ее качества [187, 237].

РМЖ является наиболее частой причиной смерти женщин трудоспособного возраста в развитых странах [103, 106, 107], в том числе и в России - 29,5 случаев на 100 тыс. женского населения [87, 156]. По данным исследователей, одногодичная летальность при РМЖ составляет 10,1%, через 5 лет в живых остаются чуть больше половины (53,5%) больных [88, 156]. Если РМЖ выявляется в запущенной (IV) стадии, то большая часть больных умирает в первый год после установления диагноза [274].

Кроме того, пристального внимания требует группа больных, имеющих метастазы и рецидивы РМЖ после проведенного безуспешного лечения [256, 298]. Эти больные, так же, как и пациентки с IV клинической группой РМЖ, претендуют на получение паллиативной терапии [94, 137, 205].

По мере появления новых поколений лекарственных противоопухолевых, гормональных, иммуностимулирующих препаратов, разработки и оснащения новым техническим оборудованием отделений лучевой терапии, наметились возможности для внедрения подходов к обеспечению эффективной медицинской помощи инкурабельным больным ДРМЖ [28, 77, 201, 227, 257].

Проведение симптоматического лечения больным с распространенными формами РМЖ является сложной областью клинической медицины [112, 113, 148, 310]. Признанным фактом является то, что, независимо от видов противоопухолевого лечения, около 60% из этих больных в последний период жизни должны получать паллиативную помощь, а именно, эффективное

обезболивание [3, 38, 109, 297]. Важным вопросом также является организация паллиативной помощи больным РМЖ IV клинической группы [22, 23, 24, 110].

До последнего времени инкурабельные больные в Таджикистане, где отсутствовала единая государственная программа и специализированная служба помощи инкурабельным онкологическим пациентам, не получали специализированной медицинской помощи и в страданиях заканчивали свой жизненный путь дома [1, 2, 57, 99, 100].

Постановлением Правительства Республики Таджикистан № 587 от 31.10.2009 г., в соответствие со ст. 7 Закона Республики Таджикистан: «О государственных прогнозах, концепциях, стратегиях и программах социально-экономического развития РТ», была утверждена «Национальная программа по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний в РТ на 2010-2015 гг.», направленная на снижение темпов прироста заболеваемости, инвалидизации и смертности от онкологических заболеваний.

Одной из задач программы являлось улучшение качества оказания паллиативной помощи больным со злокачественными опухолями на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), общей лечебной сети, в специализированных онкологических учреждениях и на дому.

В России, Белоруссии, Казахстане программы по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний успешно работают уже на протяжении длительного времени. В рамках реализации этих программ особое внимание специалистов уделялось разработке организационной структуры оказания паллиативной помощи пациентам с распространенными формами злокачественных опухолей, а также научно обоснованной стратегии лекарственного лечения хронической боли онкологического генеза [178, 186].

С конца 70-х годов прошлого столетия в Index medicus появилось понятие «качество жизни» (КЖ), подразумевающее под собой характеристику состояния здоровья человека на основе его субъективного восприятия и оценки физического, психологического и социального функционирования [53, 58, 59]. Метод широко внедрен в клиническую практику кардиологии, онкологии,

гематологии, ревматологии, нефрологии, гастроэнтерологии, хирургии и других медицинских специальностей.

В настоящее время в онкологической практике показатели качества жизни представляют собой надежные критерии в определении результативности терапии наряду с такими как общая и безрецидивная выживаемость и эффект от проводимой терапии [105, 219, 229, 241].

Национальным Институтом Рака (NCI) США и Американским Обществом Клинической Онкологии (ASCO) в 1990 г. предложено считать показатели качества жизни вторым по значимости параметром оценки результативности лечения злокачественных новообразований и ввести его как обязательный компонент при проведении клинических исследований [192, 254], а также с учетом данных КЖ возможно планировать выбор адекватной программы лечения заболевания [192,288].

V. Guarneri и соавт. [292] подтвердили прогностическое значение качества жизни для оценки эффективности лечения злокачественных новообразований и выживаемости в рандомизированных исследованиях. Так, пациенты со злокачественными новообразованиями, имеющие высокие показатели КЖ, демонстрировали более благоприятные результаты лечения. Эта закономерность была справедлива и более выраженная у больных с запущенной стадией заболевания [145].

Кроме того, исследователи убедились в том, что показатели КЖ больных злокачественными новообразованиями до лечения зависят от побочных эффектов комбинированной терапии [111,153].

Основным способом оценки КЖ является анкетирование, в котором принимают участие сами больные, либо их родственники, либо ухаживающие за пациентами люди. Анкеты или опросники по оценке качества жизни разрабатываются для здоровых и больных (общие), независимо от характера заболевания, предлагаются также опросники, разработанные для различных групп заболеваний. Для оценки качества жизни у больных, страдающих онкологическими заболеваниями, используются и общие, и специальные

опросники [104, 219]. Анализируя субъективные суждения больных о качестве их жизни, можно получить достоверные сведения о состоянии их здоровья по физическому, психологическому и социальному функционированию, общему КЖ и симптомам, связанным с болезнью и лечением.

Наиболее часто в онкологической практике используются американский опросник FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) и европейский — EORTCQLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer).

Последний был разработан группой по изучению качества жизни при Европейской организации лечения и исследования рака (EORTC Study Group on Quality of Life) [305].

Использование опросника EORTCQLQ-C30, [293,305] нацелено на изучение качества жизни онкологических больных по 5 функциональным шкалам, отражающим физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие. Он также включает 3 шкалы, демонстрирующие симптоматические характеристики – слабость, тошноту/рвоту и боль; шкалы общего качества жизни. Основу опросника FACT-G составляют те же цели и методология, что и в EORTC QLQ-C30.

D.F. Cella, соавтор FACT-G, руководит разработкой и усовершенствованием опросников системы FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) [219]. Усовершенствованный опросник 4 FACT-G дает представление о качестве жизни на основе 4 шкал, характеризующих благополучие больных – физическое, социальное, эмоциональное и функциональное. Основные сложности метода состоят в анализе и интерпретации собранных данных по КЖ, поэтому необходимо подбирать адекватный опросник, четко определять задачи исследования.

Опросники переведены на различные языки и являются модульными, таким образом к базовому варианту можно добавить дополнительные вопросы (модули), отражающие специфику типа рака или алгоритма терапии. Заполняются они больными до начала, во время и после лечения. Изучение КЖ в онкологических

исследованиях — важная составляющая, поскольку дает достоверное представление о состоянии больных на этапах диагностики и лечения, таким образом улучшая их качество [105, 192, 293].

В 1994 г. было организовано Международное общество изучения КЖ, которое объединило экспертов из стран Европы, Америки, Азии. Один из приоритетов работы Общества состоит в изучении качества жизни больных злокачественными новообразованиями, создании и улучшении методов его оценки.

При изучении качества жизни пациентов с метастатическим раком молочной железы важную роль играет возможность использования более адекватного комплексного паллиативного лечения, где на современном этапе рассматривается не только применение химиолучевой, гормонотерапии, но и их сочетание с бисфосфонатами и иммунотерапией.

1.2. Особенности метастазирования и клинические проявления метастазов рака молочной железы

Одной из важнейших проблем современной онкологии является метастазирование опухолей [191, 204, 206, 251, 253]. К сожалению, большинство онкологических больных умирают от метастазов и диссеминации опухолевого процесса. Как справедливо отмечал Я.В. Бохман [20], метастазирование является функцией времени и обнаруживается на определенном этапе развития первичной опухоли, причем, время от возникновения опухоли до появления метастазов индивидуально не только для каждого вида спонтанных опухолей, но и для каждого больного. С его мнением солидарны, и другие исследователи [82, 91, 267]. РМЖ относится к числу наиболее часто и обширно метастазирующих опухолей. Следует согласиться с С.А. Холдиным [182], что богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей лимфооттока могут способствовать метастазированию РМЖ. В первые 2 года после проведенного радикального лечения реализуется до 65% метастазов [224, 225].

Отдаленные гематогенные метастазы чаще всего встречаются в костях, которые в 70–80% случаев могут привести к патологическим переломам. Кроме того, метастазы могут быть в легкие, плевру, головной мозг и печень [98, 118, 158, 255, 264].

Метастатическое поражение костей при РМЖ, как уже упоминалось выше, осуществляется гематогенным путем [65,223,300]. В первые 5 лет после радикального лечения метастазы в кости скелета выявляются у 22% больных. В случае генерализации процесса, частота метастатического поражения костей возрастает до 64,6%, а по данным патологоанатомических исследований она достигает 85% [64, 92]. Метастазы РМЖ в кости скелета в большинстве случаев носят множественный характер и в 55-67% случаев имеется их сочетание с метастазами в другие органы. Остеолитические формы метастазов, характерные для РМЖ, наблюдаются в 76,4-82,7% случаев, остеобластические - в 5-14,4%, смешанные - в 2,0-20% [247, 315]. Излюбленными локализациями метастазов РМЖ в костях являются поясничный (45-59%) и грудной (47-57%) отделы позвоночника, кости таза (49-54%), ребра (30%), кости нижних конечностей (24-38%), реже поражаются кости черепа (20% случаев), шейный отдел позвоночника (17%), плечевая кость (13%), и другие кости скелета (3%) [205].

Ахмедов Б.П. [12] отмечает, что особенности метастазирования в кости обусловлены гистологической структурой первичной опухоли: при РМЖ чаще наблюдались костные метастазы скirrрозного рака (22%), солидных форм (19,3%), внутрипротокового рака и аденокарциномы (по 14%).

Механизмы метастазирования исследовали также Чикина А.С. и Александрова А.Ю., и пришли к заключению, что образование метастазов при развитии злокачественных заболеваний – процесс регулируемый и не случайный, поскольку, с одной стороны, имеет место формирование метастатической популяции клеток, обладающих способностью мигрировать и заселять отдаленные органы, с другой, в органе-мишени формируется специфическое микроокружение. Клетки приобретают способность изменять характер движения на более эффективный в зависимости от микроокружения; на их поверхности

появляются специфические рецепторы, которые направляют миграцию к органам-мишеням; также они получают свойства стволовых клеток выживать и размножаться на новом месте [184].

Одним из ведущих симптомов метастатического поражения скелета при РМЖ являются прогрессирующие боли, которые наблюдаются у 89,6-94,4% больных [75, 89]. Нарушения функции конечностей и суставов встречаются у 56,1-65,9% пациентов. Общими симптомами являются общая слабость, повышение температуры тела, уменьшение его массы.

Сведения о частоте метастазирования РМЖ в легкие разноречивы, установлено, что у 15,7-49% больных имеют место метастазы этой локализации [133, 135]. При различных путях переноса опухолевых клеток в грудную полость иногда наблюдается изолированное метастатическое поражение плевры, однако чаще оно сочетается с метастазами в легкие и средостение (23-63% наблюдений) [225, 270]. Частое поражение легких и плевры при РМЖ обуславливается многочисленными анатомическими и физиологическими предпосылками метастазирования в грудную полость.

Метастатическое поражение печени при РМЖ, как правило, имеет множественный характер и обычно выявляется на фоне генерализации опухоли. Данные аутопсий указывают на то, что частота метастазирования РМЖ в печень колеблется от 15 до 67% случаев, хотя клинически это осложнение диагностируется только у 4,1% больных, что обусловлено относительно малыми размерами метастатических узлов при РМЖ и поверхностным их расположением. Метастазы в печени чаще встречаются у больных, ранее леченных по поводу инфильтративных форм рака, распространение которых происходит по кожным и подкожным лимфатическим сосудам, а также при локализации первичной опухоли в субмаммарной складке [43,61].

При выполнении овариоэктомии у больных РМЖ метастазы в яичники обнаружены у 5,7-25% пациенток. Чаще эти метастазы развиваются у больных молодого репродуктивного возраста, 40-50% больных составляют женщины в

возрасте до 40 лет. Очевидно, функционирующий яичник является более благоприятной почвой для развития в нем метастазов.

Из всех злокачественных опухолей наиболее часто в кожу метастазирует РМЖ [90, 91, 175].

По данным различных статистик, РМЖ занимает второе место по частоте метастатических поражений головного мозга (после гипернефромы). В подавляющем большинстве случаев метастазы располагаются в паренхиме (в области задней черепной ямки, лобных долей, теменной ямки) и лишь в 2,5% случаев поражают оболочки мозга. Существует мнение, что наиболее излюбленной локализацией метастазов РМЖ в головной мозг является гипофиз, поражение которого протекает клинически бессимптомно. При наличии метастазов в гипофизе обычно уже выявляются метастазы в других органах, как правило, гематогенные [93,180,299].

При изучении возможности лечения HER-2-позитивного РМЖ с поражением центральной нервной системы установлено, что трастузумаб по способности снижения частоты развития метастазов в головном мозге и выживаемости без прогрессирования болезни не уступает лапатинибу [8, 9, 262, 303].

Преимущественное распространение раковых опухолей молочной железы по лимфатическим путям обуславливает частоту метастатического поражения не только регионарных лимфатических коллекторов, но и групп лимфоузлов, расположенных вдали от молочной железы [96].

Как указывают Слонимская Е.М. с соавт. [131], метастазы в близлежащие лимфатические узлы возникают уже на ранних стадиях РМЖ из-за наличия в органе хорошо выраженной системы лимфооттока. Затем метастазы поражают более отдаленные по отношению к опухоли лимфоузлы – надключичные, шейные в области средостения, подмышечные лимфоузлы противоположной стороны. Одновременно метастазы могут распространиться и на другую молочную железу. Солитарное метастатическое поражение второй молочной железы наблюдается редко (0,1-0,5%); в подавляющем большинстве случаев метастазы возникают

ретроградным путем из пораженных контрлатеральных подмышечных и надключичных лимфоузлов [175].

Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость литературных данных, для РМЖ характерна высокая частота и обширность поражения отдельных органов и тканей. Это обуславливает некоторые особенности течения и клинических проявлений болезни, которые необходимо учитывать при выборе адекватного метода лечения.

1.3. Характеристика методов паллиативного лечения диссеминированных форм рака молочной железы

Лечение диссеминированных форм РМЖ, по-прежнему является одной из актуальнейших проблем клинической онкологии, так как нет общепринятого стандарта лечения патологии.

Жабина А.С. считает, что опухоли молочной железы – это конгломерат многочисленных синдромов с характерными молекулярными особенностями, с различным течением и неодинаковой чувствительностью к лечению. Для получения максимального эффекта необходимо проведение правильного лечения по правильным показаниям правильному больному в правильное время [39].

До недавнего времени больные IV клинической группы не подлежали специальному противоопухолевому лечению, а получали только симптоматическую, главным образом, обезболивающую терапию. В настоящее время исследователи решают вопросы повышения качества паллиативной помощи, предлагают способы устранения сложностей и барьеров, возникающих при оказании паллиативной помощи, особенно в части доступности наркотического обезболивания [114]. Время появления и обнаружения рецидивов и метастазов после операции, их локализация в органах и тканях, локальный или диссеминированный характер поражения сказываются не только на лечебной тактике, но и во многом определяют конечный результат.

Больные, составляющие IV клиническую группу, отличаются по распространенности опухолевого процесса, его биологическим особенностям, а

также исходной чувствительностью опухоли к тем или иным видам специального лечения [199, 207, 236]. В большинстве случаев лечение ДРМЖ носит паллиативный характер, основной задачей которого является улучшение качества жизни и продление ее срока [13, 23, 40].

При определении схем и режима лечения больных ДРМЖ предпочтение отдается химиотерапии и гормонотерапии [15, 30, 200, 234]. К факторам, обеспечивающим возможность правильного выбора терапии в случае прогрессирования ДРМЖ, относятся: количество и локализация опухолевых очагов, возраст и общее состояние больной, гормональный статус: комбинация анти-HER2-препарата и эндокринной терапии в лечении трижды положительного РМЖ (ER+/PR+/HER2+); в случае ER-негативного подтипа РМЖ возможно применение комбинации лапатиниба и трастузумаба [58, 59].

К благоприятным прогностическим факторам относят локализацию метастазов преимущественно в мягких тканях и лимфатических узлах, продолжительность свободного интервала более 2 лет и положительный статус эстрогенных рецепторов. К неблагоприятным прогностическим факторам относят: ранние сроки появления метастазов (до 2-3 лет после мастэктомии), распространение их в толще кожи грудной стенки, лимфангитическая форма метастазов при поражении легких или мелкоочаговый остеолитический характер изменений в костях, метастазы во внутренних органах и центральной нервной системе и отрицательный статус эстрогенных рецепторов [228, 292].

Женщинам, страдающим местно-распространённым РМЖ (при T₄N₂₋₃-стадии), которые имеют противопоказания к хирургическим вмешательствам, а также при наличии у больных крупных опухолей (T₂-T₃ стадии) с целью уменьшить размеры опухоли, размеры и число пораженных лимфатических узлов и обеспечить возможность производства органосохраняющей операции, назначается неoadьювантная химиотерапия [148]. Результативность предоперационного лекарственного лечения у больных раком молочной железы определяется на основании субъективной, объективной оценки и морфологического исследования [212]. В настоящее время в клинической

практике о степени лечебного патоморфоза судят по степени изменений в опухоли, используя классификацию по Лушникову Е.Ф., согласно которой выделяют 4 степени лечебного патоморфоза [78, 79] и классификацию по Miller I.D., Payne S. [272]. Бесспорно, степень злокачественности опухоли входит в число важных прогностических факторов, коррелирует с течением болезни, кроме того, исходя из этого фактора, можно предсказать вероятность полного морфологического ответа в опухоли.

1.3.1. Гормонотерапия

Клиницисты и исследователи придерживаются единого мнения относительно лечения диссеминированных форм РМЖ и считают наиболее эффективным использование методов общего воздействия на опухоль. Так как рак молочной железы относится к эндокринозависимым новообразованиям, терапия таких больных проводится с помощью гормональных препаратов [163, 172]. В случае наличия в опухолевом образовании рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), успех от проводимого гормонального лечения отмечается в 50-80% случаев. Однако, если опухоль содержит лишь один из перечисленных рецепторов, то положительный эффект от гормонального лечения отмечается в 33% случаев, а при отсутствии рецепторов эффективность лечения еще ниже (до 11%) [173, 222].

Задолго до появления первых гормональных препаратов исследователи предполагали, что изменение гормонального фона способно повлиять на течение опухолевого процесса. В 1896 г. George Thomas Beatson опубликовал сообщение о наблюдении за течением ДРМЖ после овариэктомии и ее положительном влиянии на злокачественный процесс [202]. На сегодняшний день известно множество методов подавления функции яичников – оперативный, лучевой и химический. В некоторых исследованиях приводятся преимущества оперативного способа перед лучевым по эффективности (35% и 16%, соответственно) и продолжительности её возникновения (при облучении яичников на 2-8 недель позже). С целью медикаментозного выключения функции яичников применяются агонисты

гонадотропин-рилизинг-гормона гипофиза, которые способствуют уменьшению выделения гонадотропина [218]. Химическое выключение функций яичников, в отличие от вышеперечисленных двух способов, происходит временно и имеет обратимый характер, по окончании терапии функция яичников, как правило, восстанавливается. Одним из ярких представителей таких препаратов является гозерелин (золадекс), который применяется по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней или по 10,8 мг 1 раз в 84 дня. Результаты данного способа лечения являются положительными в среднем в 40% случаях, при этом побочные действия наблюдаются довольно редко. Независимо от механизмов действия, главной особенностью всех способов гормонотерапии при раке молочной железы является способность воспрепятствовать действию стероидных гормонов (эстрогенов) на опухолевые клетки [74, 133, 142, 163, 183].

Антиэстрогены – это препараты, ингибирующие рецепторы эстрогенов на поверхности опухолевых клеток (тамоксифен, торемифен), либо селективно их подавляющие (фазлодекс) [220]. Тамоксифен по сегодняшний день остается «золотым стандартом» в гормонотерапии при РМЖ 1 линии. Это один из первых гормональных препаратов, который произведен при исследовании молекулярно-биологической природы клеток опухоли [210, 238].

На сегодняшний день данный препарат широко используется как в терапии больных с распространенным опухолевым процессом, так и в виде адъювантной терапии. Во многих публикациях содержатся подтверждения о благоприятном эффекте антиэстрогенов при лечении диссеминированных форм РМЖ у больных, находящихся в менопаузе. Кроме того, в ряде наблюдений больных РМЖ с костными метастазами имели место репаративные процессы в области очагов деструкции и исчезновение болей на сроки до 7 месяцев. Субъективное улучшение отмечали 53-65,6% больных [198].

Следует отметить, что в последние годы в некоторых странах тамоксифен используется в роли гормонопрофилактики у женщин группы риска. Несколько позже тамоксифена в клинической практике стал использоваться антиэстроген

торемифен (фарестон), который назначался и использовался аналогично тамоксифену [152, 168, 169].

В группе антиэстрогенов особое внимание завоевал новый препарат фазлодекс - «чистый» антиэстроген группы «selective estrogen receptor down regulators» (SERDs), способный снижать содержание рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевых клетках [123]. А.А. Новик с соавт. при медиане наблюдения 11 месяцев, установили, что при лечении фазлодексом полная или частичная ремиссия и стабилизация опухолевого процесса на срок более 24 недель зарегистрированы у 54,5% постменопаузальных больных ДРМЖ. Они также отметили, что на фоне лечения этим препаратом имеет место улучшение качества жизни больных, а именно, значительное снижение выраженности слабости, боли, нарушения сна и психологического дискомфорта [105].

В случае нарастания опухолевого процесса у пациентов, ответивших на гормонотерапию 1-й линии, имеется шанс на положительный результат гормональных препаратов 2-ой и 3-ей линии, каковыми в настоящее время являются ингибиторы ароматазы [34,259]. Известные ингибиторы ароматазы по химическому строению делятся на стероидные и нестероидные. Их применение основано на принципе предупреждения синтеза эстрогенов посредством подавления фермента ароматазы, отвечающего за переход андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, что характеризуется снижением эстрогенов и подавлением роста опухолевых клеток в случае, если опухоль является гормонально-позитивной.

Ингибиторы ароматазы в отличие от антиэстрогенов применяются только во время менопаузы (искусственной или естественной), так как снижение выделения эстрогенов в жировой ткани и паренхиматозных органах может привести к повышенной секреции эстрогенов яичниками, работа которых регулируется по принципу «обратной связи». Одним из таких препаратов является нестероидный ингибитор ароматазы – аминоглутетимид (ориметен, маммомит) (500-1000 мг/сут.), который уменьшает активность ароматазы на 95%, а при метастатическом РМЖ эффективность препарата колеблется от 16 до 43%.

Однако, следует обратить внимание на то, что из-за неспецифического действия аминоклутетимида на продукцию гормонов надпочечника, он явился причиной ряда побочных эффектов [195, 233, 249].

При сравнении препаратов тамоксифена и фадрозолла наблюдалась их одинаковая эффективность. Во время приема фадрозолла у пациентов наблюдалась умеренная тошнота, недомогание, потеря аппетита, ощущение приливов [148].

Экзаместан (аромазин) – стероидный ингибитор ароматазы второго поколения для перорального применения, обладает противоопухолевой активностью по третьей линии гормонального лечения рака молочной железы с прогрессирующим течением на фоне аминоклутетимида, что говорит об отсутствии перекрестной устойчивости стероидных (экзаместан) и нестероидных ингибиторов ароматазы. Действие экзаместана заключается в инактивации ароматазы посредством связывания с каталитическим центром, что приводит к полному подавлению ферментативной ее функции [80, 233]

Большую роль в практической медицине играют пероральные нестероидные ингибиторы ароматазы III поколения из группы аналогов триазола – летрозол, ворозол и анастрозол. Данные препараты имеют широкую избирательность действия, достаточный эффект, хорошую переносимость и являются удобными в их использовании [249].

Летрозол (фемара) является синтетическим производным бензгидрилтриазоля. Препарат обладает свойством блокирования цитохрома P450 ароматазы более чем на 98,8%, а его избирательное влияние по сравнению с другими препаратами, позволяет значительно снизить концентрацию в плазме эстрадиола, эстрогена и эстроген сульфата, не оказывая при этом влияния на другие гормоны [195].

Анастрозол не обладает дерматотоксичным действием, не приводит к офтальмологическим расстройствам и не имеет тератогенных свойств и губительного воздействия на ДНК [198].

Суммируя данные о гормонотерапии метастазов рака молочной железы, следует отметить, что этот метод является в настоящее время неотъемлемой

составляющей комплексной терапии ДРМЖ [266]. Относительная безопасность применения, анаболическое, а у некоторых больных выраженное противоболевое действие, наличие у большого числа больных доказанных ремиссий и регрессий опухолевых очагов, возможность использования препаратов в амбулаторных условиях позволяют почти всем больным с распространенными формами рака, в том числе с рецидивами и метастазами, назначать и длительное время вводить гормональные препараты. Хотя, необходимо признать, что современная гормонотерапия не всегда способна справиться со многими проблемами при лечении рецидивов и метастазов. Поэтому в настоящее время большое внимание при лечении метастазов и рецидивов РМЖ придается химиотерапии и различным ее комбинациям с гормональным и лучевым лечением.

1.3.2. Химиотерапия

Проведение широкомасштабных исследований не позволяет с уверенностью сказать, что в настоящее время специфичность действия существующих химиотерапевтических препаратов изучена досконально, и, несмотря на их иногда чрезмерно выраженную токсичность, у ряда больных химиотерапия становится основным, а порой и решающим способом терапии, способным сдержать развитие опухоли [61, 185]. Прежде всего, это касаются диссеминированных и распространенных форм злокачественных опухолей и метастазов, особенно тех, которые пользуются гематогенными способами распространения (кости, плевра, легкие), а также к метастатическим поражениям ЦНС [15, 61].

Химиотерапия при ДРМЖ применяется уже несколько десятков лет. За этот период около 50 химиопрепаратов стали доступными для практического применения, при этом 5 цитостатиков (доксорубицин, доцетаксел, эпирубицин, паклитаксел, винорельбин) способны привести к хорошим результатам лечения у более половины больных.

Результативность других препаратов составляет от 15 до 30%. Частота терапевтических эффектов химиотерапии повысилась с 20-40% до 43-82%, в том числе полный регресс опухоли достигает в 27% случаев, а длительность эффекта

после монотерапии алкилирующими препаратами наблюдалась в течение от 4 до 13 месяцев, при этом отмечалось повышение показателя качества жизни [48, 97, 124, 282].

Несмотря на достигнутые результаты, показатели общей выживаемости при диссеминированном раке молочной железы практически не изменились. Продолжительность жизни таких больных в среднем увеличилась только на несколько месяцев, а само заболевание, по-прежнему, относится к неизлечимым. Кроме того, до сих пор отсутствуют общие стандартные принципы терапии заболевания. Поэтому в химиотерапии I и II линии, по-прежнему применяются схемы с антрациклиновыми антибиотиками (АС, CAF), а также их комбинации с таксанами или CMF у пациентов с наличием сопутствующей патологии, которым невозможно применять другие схемы терапии. В качестве препаратов III и IV линии используются таксаны, винорельбин + 5-фторурацил, продолжительные инфузии 5-фторурацила и другие [37]. Помимо этого, продолжается активный поиск наиболее эффективных методов лечения путем определения комбинаций и режимов противоопухолевых средств (химиотерапия повышенными дозами, продолжительные инфузии).

Большое значение имеет разработка новых эффективных цитостатиков (капецитабин и др.) и целенаправленных препаратов (трастузумаб), с целью обеспечения индивидуального подхода к лечению больных ДРМЖ с учетом молекулярных маркеров (HER-2, ER/PR, p53) [8,31,149,273]. При ДРМЖ специалисты рекомендуют использовать высокодозную химиотерапию, подтверждая этот подход наличием тесной связи между дозой препаратов и эффектом большинства цитостатиков *in vitro* и *in vivo*, что дает возможность преодолеть гематологическую токсичность после применения сублетальных доз цитостатиков с помощью технологии пересадки костного мозга или периферических стволовых клеток [95].

Согласно литературным данным, с 1990 года по настоящее время описаны результаты 104 исследований, направленных на изучение результатов химиотерапии повышенными дозами при раке молочной железы у 4414 больных.

Большая часть опубликованных работ свидетельствовала о высокой эффективности метода, но как оказалось, 102 из них были не рандомизированными по II фазе. Результаты лечения сравнивались между двумя группами: пациенты, принимающие высокодозную химиотерапию (645 человек) и группа больных, у которых имелись противопоказания к ее применению (936 человек). При этом частота полных регрессий в первой группе наблюдалась в 27% случаев, а во второй – в 7%, медиана выживаемости в первой группе составила 30 месяцев против 17 месяцев во второй, показатели 5-ти летней выживаемости в первой группе составили 21% против 65% во второй, а показатели 10-тилетней выживаемости были равны 7% в первой группе против 2% во второй. Это позволило прийти к заключению, что реальная эффективность метода значительно ниже предполагаемой [221, 240].

В последующем исследователи убедились в том, что показатели выживаемости у больных ДРМЖ при проведении высокодозной и стандартной химиотерапии были почти одинаковыми.

Широкое внедрение в клиническую практику использования высокодозной химиотерапии ограничивают следующие факторы: токсичность препаратов в отношении окружающих опухоль нормальных тканей, отсутствие доказательств повышения уровня выживаемости, а также привлечение специально подготовленных специалистов и оснащение стационаров высокотехнологичным оборудованием.

Исследователи не прекращают поиски эффективных комбинаций и режимов лечения злокачественных новообразований, в частности в настоящее время проводятся исследования таксанов: изучается возможность и результативность их еженедельного применения. Кроме того, изучается эффективность комбинированного применения с антрациклиновыми антибиотиками на основе фармакокинетики, фармакодинамики и антиангиогенного эффекта препаратов, результативность последовательного использования таксанов и антрациклиновых антибиотиков (доксорубицин + таксаны; таксаны + доксорубицин), а также неантрациклиновых схем [46, 76]. Эффективность комбинации таксанов с

антрациклиновыми антибиотиками при диссеминированном раке молочной железы определяется их синергизмом, отличительным друг от друга механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности.

Рядом авторов был выявлен значительный эффект от комбинированного применения доцетаксела и паклитаксела с доксорубицином и эпирубицином, применяемыми при химиотерапии I линии. При этом определено, что эффективность лечения достигает 80-90%, а полный регресс отмечался в 25% случаев [221, 277].

Поиск новых препаратов, имеющих эффект при ДРМЖ, на сегодняшний день является приоритетным в области химиотерапии [127].

Действие трастузумаба (герцептина) обусловлено высокоспецифичным связыванием HER-2 белкового рецептора с наружными мембранными доменами, приводящим к антигензависимой цитотоксической реакции [283]. В своем исследовании М.Б. Стенина подтвердила, что анти-HER-2-терапию можно считать стандартным компонентом лекарственного лечения HER-2-положительного РМЖ. Принимая во внимание международные рекомендации по лечению распространенного HER-2-положительного РМЖ с использованием препаратов этой группы, можно предложить алгоритм, адаптированный к особенностям конкретной больной [164].

Dawood Sh. с соавт. [291] в течение 16,9 месяцев изучали факторы прогноза у больных ДРМЖ, среди которых 5,6% женщин имели HER-2/neu положительный статус опухоли и не получали трастузумаб, 9,1% - с HER-2/neu положительным статусом опухоли получали трастузумаб и 85,3% больных имели HER-2/neu отрицательный статус опухоли. Одногодичная выживаемость больных в исследованных группах составила соответственно 75,1, 86,6 и 80,8%, причем, у женщин, имеющих HER-2/neu положительный статус опухоли, которые получали трастузумаб риск летального исхода снижался на 44% по сравнению с больными с отрицательным статусом HER-2/neu.

Герцептин обладает выраженной противоопухолевой активностью у пациентов с повышенной экспрессией HER-2 (+++), устойчивых к традиционной

цитотоксической терапии. Общее число полных (ПР) и частичных (ЧР) регрессий составило 25% [295, 306].

Капецитабин (кселода) способен селективно активизироваться в 5-фторурацил в тканях опухоли, где его концентрация в 30-40 раз больше, чем в окружающих здоровых тканях. Механизм действия капецитабина значительно отличается от других цитостатиков. Препарат характеризуется небольшим числом гематологических осложнений. После проведения II линии химиотерапии и лечения трастузумабом, назначение кселода в режиме химиотерапии и таргетной терапии лапатинибом у больной ДРМЖ дало возможность добиться частичной регрессии метастазов в головном мозге и улучшения качества ее жизни [98]. Результаты сравнительного рандомизированного исследования показали, что кселода и паклитаксел обладают сопоставимой активностью у больных РМЖ, устойчивых к антрациклиновым антибиотикам (частота ПР+ЧР составила 36 и 26% соответственно). К достоинствам препарата относится возможность применения в амбулаторных условиях благодаря пероральной форме [68, 149].

Rivera E. при изучении метастатического РМЖ пришел к заключению, что устойчивость к химиотерапевтическим агентам представляет собой значительное препятствие для эффективного лечения. Схемы терапии, основанные на использовании антрациклинов и таксанов, оказывают свое действие в качестве I линии лечения метастатического РМЖ. Автор представил клиническую оценку активности таких препаратов, как паклитаксел, капецитабин, винорельбин, иринотекан и др. [300].

Важным направлением развития современной химиотерапии является поиск возможностей разработки схем лечения на основе молекулярных маркеров (HER-2) индивидуально для каждой больной [32]. В некоторых работах исследовался уровень экспрессии HER-2. Результаты исследования оказались неоднозначными и дискуссионными. Тем не менее, авторы рекомендуют иметь в виду данный уровень при назначении терапии, вместе с результатами клинических исследований и показателем содержания рецепторов стероидных гормонов [188, 314].

Adam Brufsky указывает, что гиперэкспрессия гена HER-2, происходящая в 20-25% опухолей молочной железы, является причиной агрессивного течения РМЖ и, как результат, большого количества неблагоприятных исходов [209]. Автор выяснил, что при метастатическом РМЖ у больных с положительным статусом HER-2 трастузумаб, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с различными схемами химиотерапии, обеспечивает благоприятное клиническое течение. В настоящее время изучаются новые возможности благоприятного клинического воздействия трастузумаба и его комбинаций с таргетными препаратами (бевасизумабом, пертузумабом и лапатинибом).

Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что за последние годы был достигнут значительный прогресс в химиотерапии ДРМЖ, хотя проблема его лечения не решена полностью: нет ясности в определении показаний к назначению новых схем химиопрепаратов и их активности при различных локализациях метастазов, своевременной коррекции дозировок цитостатиков и частоты их введения, а также комбинации с другими лечебными воздействиями, но самое главное, появится ли при этом возможность увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных ДРМЖ [192, 208, 261].

1.3.3. Лучевая терапия

Лучевая терапия в последние годы все более широко применяется при лечении больных злокачественными новообразованиями. Хорошо известно большое значение лучевой терапии как одного из этапов комбинированного и комплексного лечения РМЖ [84]. Однако наиболее важную роль она приобрела в качестве паллиативного метода воздействия при инкурабельных местно-распространенных формах опухоли, при лечении крупных регионарных или отдаленных метастазов, в случае возникновения рецидива у больных, которым по общим противопоказаниям невозможно провести радикальное хирургическое лечение [7, 102, 137, 174, 181].

Лучевое лечение может быть использовано как самостоятельный метод или в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии [35, 67, 69, 79, 205].

Наиболее часто лучевая терапия у больных ДРМЖ с паллиативной целью используется при лечении костных метастазов, основным симптомом которых являются прогрессирующие боли, не поддающиеся воздействию анальгетиков [25, 56, 155, 193]. Посредством облучения костных метастазов, применяя различные способы подведения дозы и оптимальные схемы фракционирования, как правило, достигают выраженного анальгезирующего эффекта. При лечении же солитарных костных метастазов РМЖ, которые благоприятно отзываются на воздействие лучевой терапии, облучение осуществляется в так называемых лечебных дозах [92, 138].

При множественных поражениях костей протоколами предусмотрено облучение очагов поражения, которые причиняют больному наибольшие страдания, преимущественно с целью уменьшения болевого синдрома, возможно и одновременное облучение двух-трех метастатических очагов, при этом подводимая к очагу доза может быть паллиативной или лечебной.

Лучевая терапия не влияет на продолжительность жизни больных, имеющих метастазы в костях, большее значение в этом случае имеют биологические особенности и распространенность опухолевого процесса, состояние больной. Лучевую терапию метастазов в костях целесообразно сочетать с адекватными химио- и гормонотерапией [33, 64].

В последние годы накоплен опыт тотального облучения легочных метастазов отдельных злокачественных новообразований. Так, у больных ДРМЖ с метастазами в легкие, положительный эффект облучения получен в 38,7% случаев, а полная резорбция метастазов – в 23,3%. В то же время, проведение лучевой терапии при множественных метастазах в легкие опухолей с низкой и средней радиочувствительностью, в том числе РМЖ, считают нецелесообразным, тем не менее, при ограниченном поражении легких метастазами локальная лучевая терапия может быть эффективным дополнением к системным методам воздействия. Противопоказаниями к лучевой терапии при метастазах в легких является диффузное поражение легких, прогнозируемая продолжительность жизни менее 2-х месяцев, наличие диссеминации опухоли по плевре, метастазы

опухоли в другие органы (печень, мозг), угрожающие жизни больной, общее тяжелое состояние пациентки [120, 238, 256].

Хотя радиотерапия у больных с метастазами в головной мозг не дает стойкого лечебного эффекта, но нередко улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни больных до 5-6 месяцев.

Лучевая терапия метастатических опухолей в печени имеет много ограничений и противопоказаний, но она оправдана как средство облегчения симптомов при отсутствии прогностически неблагоприятных признаков (асцита, глубокой анемии, кахексии, малосимптомных метастазах в печени у больных с генерализованной опухолью, прогнозируемой продолжительности жизни менее 2 месяцев) [153, 289]. В зону облучения включают, как отдельные участки печени, так и всю печень. Рекомендуемая разовая очаговая доза - от 1,5 до 5 Гр, суммарная – 25-56 Гр. В 70% случаев удается достичь уменьшения болей, желтухи, нормализации температуры, улучшения аппетита.

Таким образом, несмотря на то, что у части больных лучевое лечение не дает желаемого эффекта, оно все же показано значительному контингенту пациенток, страдающих ДРМЖ, в качестве паллиативного метода лечения, в основном, при наличии болевого синдрома.

1.3.4. Возможности иммунотропной терапии сопровождения в лечении больных распространенными формами рака молочной железы

Изменения иммунологического статуса онкологических больных изначально и углубление их в процессе комплексного лечения требуют своевременного применения средств, приводящих к восстановлению иммунитета, профилактике иммуносупрессии, индуцированию или повышению специфического противоопухолевого иммунитета [14, 111]. Главной целью иммунотерапии сопровождения, основу которой составляют специфические и неспецифические воздействия на систему иммунного гомеостаза, является изменение взаимоотношения между опухолью и организмом в благоприятном для больного направлении [30]. Иммунотропное воздействие одновременно повышает

общую сопротивляемость организма против бактериальных и вирусных инфекций, которые способствуют развитию инфекционных осложнений, занимающих не последнее место среди причин смертности пациентов с онкологической патологией, а также способствующие снижению эффективности результатов радикальных хирургических вмешательств, лучевой и химиотерапии [128, 179].

В 80-х годах прошлого века, по решению Комитета по изучению биологических модификаторов иммунного ответа, были начаты первые программные исследования возможностей применения препаратов тимуса у пациентов с распространенным раком [51, 81, 82, 146]. Использование гормоноподобных пептидов тимуса обусловлено его центральной ролью в иммунитете, а также значимостью его гормонов в созревании и дифференцировке Т-лимфоцитов [308]. Установлено положительное влияние препарата тактивина до начала противоопухолевой терапии на костномозговое кроветворение [230].

Д. Саркар с соавт. попытались изучить возможности стимуляции опиатных рецепторов клеток иммунной системы, с целью найти способы предотвращения продолженного роста злокачественных опухолей.

Принимая во внимание, что такие опиоиды как эндорфин стимулируют работу иммунной системы, можно прийти к заключению, что его дефицит из-за получения известия о наличии опухолевой патологии, и, как следствие этого, психологического стресса у больных возникает «иммунная недостаточность». Если же не позволять отчаянию завладеть сознанием больного, можно поднять тонус его иммунной системы, что, в свою очередь, пробудит усиленную способность уничтожать «чуждые» клетки в борьбе с опасным недугом и придаст сил организму эффективно сражаться с бактериальными инфекциями и раковыми опухолями [203, 296, 301, 307].

Эндорфины высвобождаются в ответ на стресс или боль, и помогают облегчить последнюю, устранить депрессию и тревогу. Они подобно морфину действуют как обезболивающее и седативное средство, снижают чувствительность к боли.

В ряде работ [14, 50] представлена информация о наличии корреляции между уровнем снижения иммунитета и развитием метастазов при различных злокачественных новообразованиях. Исследователи пришли к выводу, что снижение степени иммуносупрессии обеспечивает более высокое качество жизни больных [93, 171].

В Таджикистане также ведется поиск способов повышения иммунитета, в результате чего были изобретены такие иммуномодулирующие препараты, как тимоцин, являющийся водным раствором координационных соединений иммуноактивного дипептида с ионом цинка, проявивший высокую активность при лечении различных иммунозависимых заболеваний (рег. № в Таджикистане 000085Т, в Киргизии - КР № 7137, в Туркмении - №006371), а также тимогар и тимофер [17, 18, 49].

Было выявлено, что у больных ДРМЖ отмечалось снижение Т-клеточного иммунитета, выражающееся в понижении содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, пониженном содержании нормальных киллерных клеток, а также понижении пролиферации Т-лимфоцитов [171]. Стимулирующее влияние тимоцина на Т-ветвь клеточного иммунитета проявилось нормализацией показателей Т-клеточного иммунитета, что позволило замедлить развитие метастазов [50], препарат не оказал заметного влияния на содержание В-лимфоцитов и показатели гуморального иммунитета.

В настоящее время разработаны синтетические иммуотропные препараты, способные активировать защитные силы организма и улучшать КЖ онкологических больных [70, 73, 226].

В литературе изложены способы коррекции иммунного статуса онкологических больных препаратом имунофан, который является гексапептидом (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин). Авторы отмечают способность препарата предохранять ДНК лимфоцитов от разрушающего влияния небольших концентраций окислителей, в частности, H_2O_2 , а также поддерживать уровень выработки фагоцитами активных форм кислорода, что является немаловажным при лучевой и химиотерапии. Применение имунофана перед

лучевой терапией способствует повышенному синтезу активных форм кислорода, увеличивает резервные способности нейтрофилов, а также позволяет значительно уменьшить реакцию со стороны кровяных клеток [170, 230]. При назначении имунофана между курсами лучевой и химиотерапии у онкологических больных в 60% случаев препарат повышал активность каталаз и увеличивал выработку церрулоплазмينا до нормальных величин. Метаболический иммуномодулятор глутоксим способствует восстановлению подавленного опухолевым процессом иммунитета, активирует процессы фагоцитоза [147].

Таким образом, литературный анализ свидетельствует о малой изученности результатов использования иммуномодуляторов при комплексном лечении злокачественных новообразований. Кроме того, отсутствуют данные о сравнительных результатах использования различных режимов иммуномодуляторов при опухолевых поражениях. Также мало информации о длительности их назначения на фоне применения курсов химиотерапии.

Из современных иммуномодуляторов, применяемых в онкологической практике, перспективным можно считать дальнейшее исследование препарата тимоцин. В этой связи нами предпринято исследование данного препарата в сочетании с паллиативным лечением больных ДРМЖ.

1.4. Принципы оказания паллиативной помощи реабилитации больных с диссеминированным раком молочной железы

Лечение больных генерализованным метастатическим процессом, обычно в значительно ослабленном состоянии и с выраженными явлениями интоксикации, представляет чрезвычайно трудную, в большинстве случаев неразрешимую задачу [47, 208, 276, 302, 311].

Диссеминация процесса, распространение метастазов, как лимфогенно, так и гематогенно, наступающие на фоне кажущегося клинического благополучия, вызванного удалением первичного очага и регионарных коллекторов, свидетельствуют о прорыве защитных барьеров, находящихся на пути опухолевых клеток и их комплексов, и явном угнетении иммуногенеза [134,

135]. При агрессивном течении процесса диссеминации происходит поражение жизненно важных органов и нарушение их функций, которые еще более усугубляют картину интоксикации и истощения пациентов. Применение лучевых и химиотерапевтических мероприятий не только не способствует приостановке роста опухолевых очагов, но из-за угнетающего действия на иммунозащитные механизмы и побочные токсические эффекты терапии, ухудшают состояние больных [94]. В этой ситуации борьба с болью и с другими мучительными симптомами заболевания приобретает первостепенное значение, а паллиативная терапия является единственной реальной помощью и проявлением гуманизма по отношению к больным ДРМЖ, которым проведение агрессивного противоопухолевого лечения, в силу тяжести их состояния, уже не показано [121, 160, 162, 197].

Паллиативная помощь (ПП) - это активная медицинская, психологическая, социальная и духовная помощь больным злокачественными новообразованиями и другими смертельными заболеваниями в той стадии болезни, когда противоопухолевое или другое специальное лечение оказывается неэффективным [109, 235].

Цель паллиативного лечения – создание для пациента и его семьи лучшего качества жизни. В паллиативном лечении первостепенной целью является улучшение качества жизни инкурабельных больных и ухаживающих за ними членов их семей через предупреждение и облегчение их страданий, тщательную оценку и купирование боли и других изнуряющих симптомов – физических, психологических и духовных, таким образом сделать оставшуюся жизнь как можно более комфортной и значимой [115, 125, 313]. Клиническая картина запущенного РМЖ складывается из следующих симптомов: проявлений собственно опухолевого процесса и его непосредственных осложнений (синдромов компрессии, деструкции, кровотечения, поражений жизненно важных органов с необратимым нарушением их функций), паранеопластических процессов, последствий проведенного противоопухолевого лечения,

сопутствующих заболеваний, представляющих самостоятельную опасность для больной.

При выборе конкретных моментов симптоматической терапии решающее значение приобретает выделение ведущего звена в патогенетической цепи, которое обуславливает доминирующую симптоматику [275, 278].

ПП больным с ДРМЖ является интердисциплинарной проблемой, в решении которой должны участвовать не только онкологи, но и терапевты, эндокринологи, хирурги, невропатологи, психоневрологи, медицинские психологи и другие специалисты [137, 138, 143, 144].

По данным многих авторов, 60-87% больных с генерализацией опухолевого процесса испытывают хроническую боль интенсивностью от умеренной до сильной [21, 239, 252, 290, 304]. Основной причиной возникновения болевого синдрома у пациенток с ДРМЖ являются отдаленные метастазы, метастазы в лимфатические узлы и генерализация процесса по грудной клетке [3, 19, 263, 271].

Наиболее распространенный способ болеутоления – фармакотерапия. Комитет экспертов ВОЗ предложил трехступенчатую (последовательную) стратегию фармакотерапии хронической боли у онкологических больных, основу которой составляет ряд принципов, обеспечивающих эффективное обезболивание: подбор анальгетиков по «восходящей» - от более слабого к более сильному, индивидуальный подбор анальгетика по «нарастающей», прием анальгетиков «по часам», а не по «требованию» больного, предпочтение отдается неинвазивным лекарственным формам, активное применение адъювантов и ко-анальгетиков [140, 279]. Благодаря работам ученых, методы лечения хронической боли постоянно совершенствуются [4, 54, 119, 165].

Определенное место в лечении хронической боли у онкобольных занимают методы физического воздействия [138, 144, 280]. В лечении хронической боли широко применяются и специфические противоопухолевые методы лечения [148, 211].

Несмотря на то, что у больных, подлежащих только симптоматическому лечению, эффекты цитостатической терапии оказываются почти исчерпанными на предыдущих этапах, все же стоит применять цитостатики или их комбинации с целью субъективного снижения болевого синдрома за счет порой незначительного снижения процессов метастазирования, при условии отсутствия у пациента выраженной кахексии, печеночной и почечной недостаточности, лейко- и тромбоцитопения [116, 158].

Несколько расширяет возможности купирования болевого синдрома при диссеминации РМЖ использование глюкокортикоидов, где они могут дать быстрый, но, как правило, субъективный эффект (при болях, связанных с метастазами в кости, плевру, печень, мягкие ткани). Новые возможности в оказании помощи таким пациенткам открыл препарат золадекс (депо-аналог гонадотропин релизинг-гормона), который вызывает аналогичные овариоэктомии изменения в организме [284, 285]. К сожалению, на сегодняшний день не существует методов, дающих 100% болеутоление. Это заставляет ученых и клиницистов искать новые подходы к лечению хронической боли.

Другим важным симптомокомплексом метастазов в кости у больных ДРМЖ, характерным преимущественно для остеолитического варианта, является гиперкальциемия [65], которая развивается вследствие локальной остеолитической деструкции, обусловленной местной стимуляцией остеокластов продуктами, секретируемыми метастатическими раковыми клетками.

Больные ДРМЖ с метастазами в кости имеют плохой прогноз, но относительно продолжительная выживаемость их, по сравнению с больными с метастазами во внутренние органы (медиана выживаемости составляет соответственно 24 и 3 мес.), делает актуальным проведение эффективного паллиативного лечения с целью улучшения качества жизни этих пациенток, и перспективным в этом плане является использование бисфосфонатов, в частности клодроната (бонефоса) и миакальцина, которые оказывают анальгезирующий, антикальциемический и антиостеолитический эффекты [66, 115, 125, 287].

Кроме общих проявлений генерализованных форм РМЖ, часто возникают и другие клинические симптомокомплексы, от возможности коррекции которых часто зависит не только самочувствие и общее состояние, но и жизнь больных: образование патологических выпотов в серозных полостях, в частности плевритов. Для лечения этого осложнения используются цитостатики: тиофосфамид, циклофосфан, фторурацил, эффективность которых, в зависимости от критериев оценки, варьирует от 35 до 79,5% [15, 16, 52, 126, 129].

Таким образом, организация медицинской помощи и паллиативного лечения больных ДРМЖ является актуальной. Эффективность существующих методов лечения не всегда удовлетворяет клиницистов. Особую сложность представляет помощь пациенткам с поражением костей скелета. Значительный контингент больных, особенности метастазирования и клинических проявлений данной патологии (прогрессирующий болевой синдром, гиперкальциемия, патологические переломы), несовершенство традиционных методов лечения требуют поиска новых методов паллиативного лечения этой тяжелой категории пациенток с целью улучшения качества их жизни.

Этого мнения придерживается большинство отечественных и зарубежных авторов. На сегодняшний день принято считать, что лечение диссеминированной формы рака является паллиативным и заключается в повышении показателей качества жизни и выживаемости. При наличии метастазов, как правило, используется гормональная и/или химиотерапии. Лучевая терапия является составной частью при паллиативном лечении [130, 132].

Необходимо еще раз отметить, что РМЖ является важной медико-социальной проблемой ввиду нарастания этой патологии в популяции не только по показателям заболеваемости и смертности, но и высокого процента диссеминированных и генерализованных форм, несмотря на широкие возможности современных методов диагностики. Кроме того, пристального внимания требует группа больных, имеющих метастазы и рецидивы РМЖ после проведенного безуспешного лечения. В таких случаях, целью терапии, как

правило, является увеличение времени до прогрессирования заболевания и продолжительности жизни больных с повышением ее качества.

КЖ является одним из значимых показателей в оценке результатов лечения, наряду с другими (общей выживаемостью, безрецидивной выживаемостью и т.д.). У пациентов, показатель качества жизни которых изначально был выше, отмечались лучшие результаты терапии. Данный факт наиболее выраженным был у пациентов с запущенными формами рака.

Необходимо отметить, что РМЖ относится к числу наиболее часто и обширно метастазирующих опухолей ввиду богатства лимфатическими сосудами и разнообразием путей возможного оттока лимфы. В первые 2 года после проведенного радикального лечения реализуется до 65% метастазов. Отдаленные гематогенные метастазы чаще всего встречаются в костях, которые в 70–80% случаев проявляются возникновением патологических переломов, а также в легких и плевре, печени, головном мозге. Время появления и обнаружения рецидивов и метастазов после лечения, их локализация в органах и тканях, локальный или диссеминированный характер поражения сказываются не только на лечебной тактике, но и во многом определяют конечный результат. В большинстве случаев лечение ДРМЖ носит паллиативный характер, основной задачей которого является улучшение качества жизни и продление ее срока.

К факторам, обеспечивающим возможность правильного выбора терапии в случае прогрессирования ДРМЖ, относятся: количество и локализация опухолевых очагов, возраст и общее состояние больной, гормональный статус: комбинация анти-HER2-препарата и эндокринной терапии в лечении трижды положительного РМЖ (ER+/PR+/HER2+).

Общеизвестно, что РМЖ – эндокринозависимая опухоль, в связи с чем гормонотерапия является наиболее оправданным методом общего воздействия при наличии положительных рецепторов эстрогена и/или прогестерона в опухолевой ткани, а также является в настоящее время неотъемлемой частью комплексной терапии ДРМЖ. Простота и относительная безопасность применения, анаболическое, и у ряда больных выраженное противоболевое

действие, возникновение у достаточно большого числа больных объективных ремиссий и регрессий опухолевых очагов и возможность амбулаторного использования дают возможность практически всем больным с распространенными формами рака, в том числе с рецидивами и метастазами, назначать и длительное время вводить те или иные гормональные препараты. Вместе с тем, современная гормонотерапия не в состоянии решить многие вопросы при лечении рецидивов и метастазов.

Поэтому в настоящее время большое внимание при лечении метастазов и рецидивов РМЖ придается химиотерапии и различным ее комбинациям с гормональным и лучевым лечением.

За последние годы также был достигнут значительный прогресс в химиотерапии ДРМЖ, хотя проблема его лечения не решена полностью: нет ясности в определении показаний к назначению и активности новых схем химиопрепаратов при различных локализациях метастазов, своевременной коррекции дозировок и частоты их введения, комбинации с другими лечебными воздействиями, а самое главное, появится ли при этом возможность увеличить выживаемость и улучшить КЖ больных ДРМЖ. Средняя продолжительность жизни пациентов после химиотерапевтического воздействия позволяет увеличить выживаемость только на несколько месяцев, и данная форма заболевания, по-прежнему, остается неизлечимой. Более того, до настоящего времени нет общепринятых стандартов лечения этой патологии.

Наиболее часто паллиативная лучевая терапия у больных ДРМЖ используется при лечении костных метастазов, основным симптомом которых являются прогрессирующие боли, не поддающиеся действию анальгетиков. Подведение дозы и оптимальных схем фракционирования позволяет добиться выраженного анальгезирующего эффекта. При лечении солитарных костных метастазов РМЖ, которые хорошо поддаются лучевой терапии, облучение осуществляется в так называемых лечебных дозах. Проведение лучевой терапии при множественных метастазах в легкие опухолей с низкой и средней радиочувствительностью, в том числе РМЖ, считают нецелесообразной, тем не

менее, при ограниченном поражении легких метастазами локальная лучевая терапия может быть эффективным дополнением к системным методам воздействия. Радиотерапия у больных с метастазами в головной мозг не дает стойкого лечебного эффекта, но нередко улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни больных до 5-6 месяцев. Лучевая терапия при метастатическом поражении печени при отсутствии неблагоприятных факторов (асцита, глубокой анемии, кахексии, малосимптомных метастазах в печени у больных с генерализованной опухолью, прогнозируемой продолжительности жизни менее 2 месяцев) позволяет достичь уменьшения болей, желтухи, нормализации температуры, улучшения аппетита. Таким образом, несмотря на то, что у части больных лучевое лечение не дает желаемого эффекта, она все же показана значительному контингенту пациенток, страдающих ДРМЖ, в качестве паллиативного метода лечения, в основном, при наличии болевого синдрома.

Имеются сведения о наличии корреляции между уровнем иммуносупрессии и развитием метастазов при различных злокачественных новообразованиях, причем наибольшая степень корреляции отмечается между степенью супрессии Т-клеточного иммунитета, следовательно, снижение степени иммуносупрессии позволяет повысить КЖ больных.

Таким образом, литературный анализ свидетельствует о малой изученности результатов использования иммуномодуляторов при комплексном лечении злокачественных новообразований. Кроме того, отсутствуют данные о сравнительных результатах использования различных режимов иммуномодуляторов при опухолевых поражениях. Также мало информации о длительности их назначения на фоне применения курсов химиотерапии. Из современных иммуномодуляторов, применяемых в онкологической практике, перспективным можно считать дальнейшее исследование препарата тимоцин. В этой связи нами предпринято исследование данного препарата в сочетании с паллиативным лечением больных ДРМЖ.

В Таджикистане до последнего времени больные с запущенными стадиями заболевания не получали специализированной медицинской помощи и в

страданиях, заканчивая свой жизненный путь дома в связи с чем важность этой медицинской, социальной и нравственной проблемы очевидна.

Значительное количество больных ДРМЖ, находящихся на диспансерном учете и нуждающихся в паллиативном лечении, определяют эту проблему как приоритетную для практического здравоохранения в Республике Таджикистан и некоторых странах СНГ. Созданная и успешно развивающаяся в настоящее время система ПП в Таджикистане даёт возможность обеспечить адекватно и квалифицированно необходимый уровень КЖ пациентов с данной патологией.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Характеристика клинического материала

Работа основана на анализе исследования результатов паллиативного лечения 316 больных ДРМЖ, получивших терапию в различных отделениях ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ в период 2004-2014 гг. (рисунки 2.1 и 2.2).

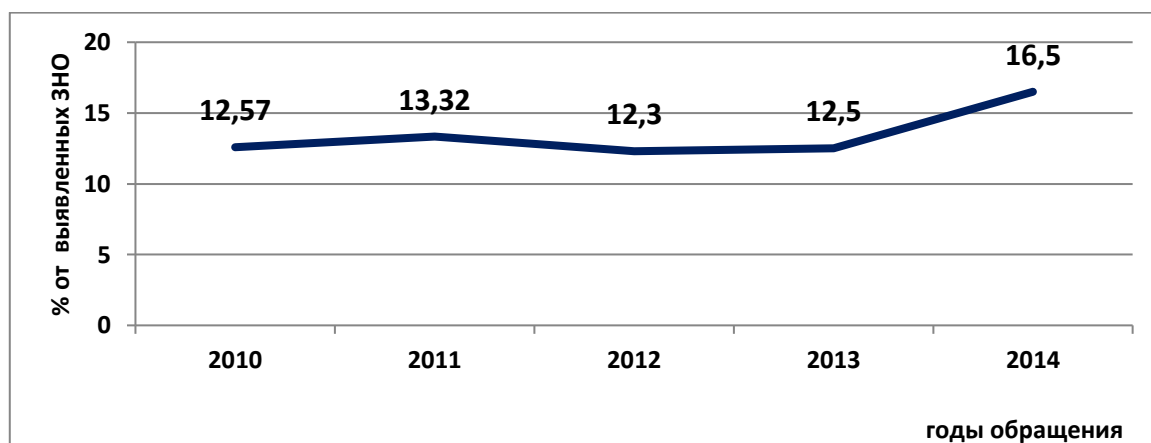


Рисунок 2.1. - Доля РМЖ в структуре впервые выявленных злокачественных новообразований по обращаемости, 2010-2014 гг., в %

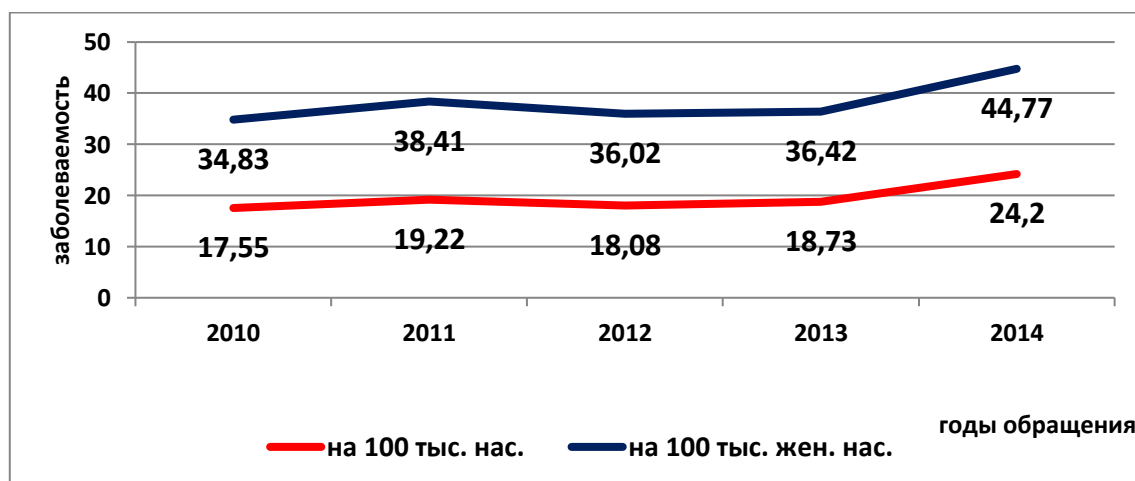


Рисунок 2.2.- Заболеваемость РМЖ в Таджикистане по обращаемости, 2010-2014 гг.

Распределение исследуемых пациенток по возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение больных ДРМЖ по возрасту (n=316)

Возраст (в годах)	Количество больных	
	абс.	%
20-29	7	2,22
30-39	42	13,29
40-49	145	45,89
50-59	86	27,22
60-69	31	9,81
≥70	5	1,58
Итого	316	100,0

Как видно из таблицы 2.1., возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет. Основная масса больных (61,39%) находились в активном репродуктивном возрасте от 20 до 49 лет, пик заболеваемости пришелся на возраст от 40 до 49 лет (45,89%), средний возраст больных составил $47,74 \pm 9,48$ лет.

Следует, отметить, что по социальному положению больные женщины распределились следующим образом: домохозяйки – 173 (54,75%) женщины, двое из них имели 2 группу инвалидности; работающие – 121 (38,29%), из них 51 (16,14%) пациентка имели высшее образование, специальное и среднетехническое образование – 36 (11,39%), колхозницы – 34 (10,76%); пенсионерки – 22 (6,96%).

272 (86,08%) женщины выявили опухоль самостоятельно, у 11 (3,48%) пациенток опухоль была обнаружена во время профосмотра, у 33 (10,44%) пациенток – во время обращения к врачу-гинекологу.

В процессе установления диагноза заболевания мы старались детально анализировать анамнез пациенток, концентрируя внимание на его продолжительности до первого визита к онкологу, жалобах при первичном обращении, локализации и размерах опухолевого процесса.

По продолжительности анамнеза до момента первичного обращения за специализированной медицинской помощью больные распределились следующим образом: до 6 месяцев – 180 (56,96%) пациенток; до года – 91 (28,8%); от 1 года и более – 45 (14,24%).

Правая молочная железа была поражена в 163 (51,58%) случаях, левая молочная железа – у 153 (48,42%) больных. В основном опухолевый процесс локализовался:

- в верхненаружном квадранте правой и левой молочных желез – у 50 (30,67%) 61 (39,87%) пациенток;
- в верхневнутреннем квадранте правой и левой молочных желез - у 20 (12,27%) и 22 (14,4%);
- центральная локализация опухолевого процесса в молочной железе была установлена у 29 (17,8%) больных справа и у 11 (7,19%) - слева.

Опухолевидное образование размерами около 2 см в наибольшем измерении (T_1) наблюдалось при первичном обращении у 5 (1,58%) пациенток; опухоль до 5 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью железы (T_2) выявлена у 48 (15,19%) больных; опухоль размерами более 5 см (T_3) наблюдалась у 125 (39,56%) больных; опухолевидное образование любых размеров, выходящее за пределы железы на грудную клетку либо кожу (T_4) имело место у 101 (31,96%), кроме того, метастазы во внутренних лимфоузлах молочной железы – надключичных лимфоузлах на стороне поражения (N_3) определялись у 24 (7,59%) пациенток и 13 (4,11%) женщин при первичном обращении уже имели отдалённые метастазы (M_1): у четверых – метастазы в кости, у троих – метастазы в печень, у троих – в легкие и лимфоузлы средостения, у одной – в легкие, у одной – в легкие и головной мозг и у одной – в печень и позвоночник.

Жалобы больных при первичном обращении приведены в таблице 2.2.

Как видно из таблицы 2.2., почти все пациентки жаловались на наличие образования в молочной железе – 99,05% и увеличение регионарных лимфоузлов (98,10%); более 2/3 больных имели изменения кожи в области молочной железы. Жалобы на наличие болевого синдрома предъявляли 20,25% больных. Вышеуказанные симптомы наиболее характерны для местно-распространённых и запущенных форм опухолевого процесса.

Таблица 2.2. - Жалобы больных ДРМЖ при первичном обращении (n=316)

Симптомы:	Количество проявлений	
	абс.	%
наличие образования в молочной железе	313	99,05
увеличение л/у	310	98,10
наличие кожных симптомов (лимонная корка, умбиликация, площадка, круврузье)	211	66,77
болевого синдром в молочной железе	57	18,04
наличие язвы	28	8,86
выделения крови из соска	5	1,58
выделения лимфы и крови из опухоли	12	3,8
болевого синдром в грудной клетке	2	0,63
тяжесть в правом подреберье, диспепсические расстройства	4	1,27
болевого синдром в позвоночнике и костях таза	5	1,58

Оценка распространенности опухолевого процесса согласно клинικο-морфологической классификации РМЖ по стадиям и Международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM, дана у всех 316 пациенток [12, 13, 176] (таблица 2.3.).

Таблица 2.3. - Распределение больных РМЖ по стадиям и Международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM при первичном обращении (n=316)

Стадия заболевания	Количество больных	%
стадия 0 $T_{is}N_0M_0$	0	0
стадия I $T_1N_0M_0$	0	0
стадия IIa $T_0N_1M_0$ $T_1N_1M_0$ $T_2N_0M_0$ ($T_{0-2}N_{0-1}M_0$)	8	2,53
стадия IIb $T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$ ($T_{2-3}N_{0-1}M_0$)	60	18,99
стадия IIIa $T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$ ($T_{0-3}N_{1-2}M_0$)	110	34,81
стадия IIIb $T_4N_{0-2}M_0$	101	31,96
стадия IIIc $T_{любая}N_3M_0$	24	7,59
стадия IV $T_{любая}N_{любая}M_1$	13	4,11
Итого	316	100

Из таблицы 2.3. видно, что большую часть больных (97,47%) составили пациентки с запущенными – Iib-IV – стадиями заболевания.

У всех включенных в исследование больных, получивших в разное время радикальное и паллиативное лечение, диагноз подтверждён морфологически: цитологически – у 316 (100%) больных и гистологически – у 314 (99,37%), 2 больным оперативное вмешательство было не показано. При гистологическом исследовании злокачественных новообразований у 314 больных были выявлены следующие структурные формы рака (таблица 2.4.), с учетом того, что из 316 больных у 13 женщин при первичном обращении уже имела место генерализация опухолевого процесса.

Таблица 2.4. - Распределение больных ДРМЖ по морфологическому строению опухоли (n = 314)

Гистологический тип опухоли	Количество больных	
	абс.	%
инфильтративно-протоковый	101	32,2
инфильтративно-дольковый	82	26,1
инфильтративно-протоковый с выраженным внутрипротоковым компонентом	36	11,5
смешанный	22	7,0
скиррозный	27	8,6
скиррозно-солидный	12	3,82
медулярный	7	2,23
рак Педжета	27	8,6
Итого	314	100

Следует отметить, что наибольшее количество пациенток имело инфильтративно-протоковую форму РМЖ (31,64%); на долю инфильтративно-долькового рака приходилось 25,95% случаев; у 11,4% больных был установлен инфильтративно-протоковый рак с выраженным внутрипротоковым компонентом.

В зависимости от ранее проведенных методов лечения исследуемая группа (316 больных) распределилась следующим образом (таблица 2.5)

Таблица 2.5. - Методы первичного лечения у больных ДРМЖ (n=316)

Методы первичного лечения	Количество больных	
	абс.	%
хирургический	4	1,27
хирургический+ ЛТ+ХТ+гормонотерапия	64	20,25
предопер. ЛТ+хирургический +ХТ+гормонотерапия	44	13,92
хирургический+ + ХТ+ гормонотерапия	26	8,23
предопер. ХТ+хирургический+ЛТ+ХТ+гормонотерапия	123	38,92
предопер. ХТ+хирургический+ХТ+ЛТ	23	7,28
предопер. ХТ +хирургический+ХТ+гормонотерапия	25*	7,91
ХТ+иммунотерапия	2	0,63
ХТ+бисфосфонаты + иммунотерапия+ хирургический+ ХТ	5*	1,58

** больные, которым была выполнена простая (санационная) мастэктомия*

При первичном лечении из 316 пациенток различные виды оперативных вмешательств произведены были 314 больным женщинам (таблица 2.6).

Таблица 2.6. - Виды оперативных вмешательств

Хирургическое лечение	Количество больных	%
РМЭ по Маденну	221	70,38
простая мастэктомия с лимфодиссекцией	11	3,5
Оварэктомия + РМЭ по Маденну	61	19,43
Оварэктомия+ РМЭ по Пейти-Дайссену	21	6,69
Итого	314	100,0

Как видно из таблицы 2.6, в 70,38% случаев была произведена радикальная мастэктомия по Маденну и в сочетании с оварэктомией – в 19,43%; радикальная мастэктомия по Пейти была произведена в 6,69% наблюдений.

У всех находящихся на диспансерном учёте больных, включенных нами в исследование, получивших в разные сроки радикальное лечение, возникли отдалённые метастазы: в сроки до 1 года – у 22 (6,96%) пациенток, от 1 до 3 лет – у 69 (21,84%); от 3 до 5 лет – у 184 (58,23%) больных и у 41 (12,97%) женщины – в сроки от 5 до 10 лет. При первичном обращении 13 (4,11%) пациенток

исследуемой группы уже имели метастазы (M_1): в кости – 4; в печень – 3; в легкие – 1, у 3 пациенток были одновременно выявлены метастазы в лёгкие и лимфоузлы средостения, у одной – в легкие и головной мозг, у одной – в печень и позвоночник. Больные этой группы были отнесены в группу со сроком появления метастазов в сроки до 1 года, они получили паллиативное лечение и находились под динамическим наблюдением.

К числу важнейших факторов риска РМЖ относятся генетическая предрасположенность, возраст больных, гормональный статус, особенности питания, а также патологические поражения молочной железы в анамнезе. Общеизвестно, что к развитию опухоли имеет отношение раннее появление менархе, задержка менопаузы и высокий индекс массы тела, в то время как индуцированная оперативным способом менопауза, первые роды в молодом возрасте и повторные беременности снижают риск возникновения злокачественных образований. Принимая во внимание данные литературы и практический опыт, естественное кормление детей грудью также имеет защитные свойства против опухоли, по всей видимости, в виду различных физических изменений ткани молочной железы в результате продуцирования молока, вследствие прерывания овуляции и наступающих изменений гормонов гипофиза и яичников в результате лактации. Риск заболевания снижается с ростом длительности лактации в течение всей жизни женщины. Однако и этот вопрос остаётся дискуссионным, с учётом того, что все пациентки проживали в Средней Азии – в регионе высокой рождаемости.

На момент лечения из 316 пациенток ДРМЖ замужем было 269 (85,13%) женщин, не замужем – 47 (14,87%), из них: разведённых - 14, вдов - 21, не были замужем - 12.

В репродуктивном возрасте с сохраненной менструальной функцией было 95 (30,06%) пациенток, 55 (17,41%) – в состоянии климакса. Менопауза отмечена у 166 (52,53%) больных, причём в менопаузе до 5 лет, в том числе после хирургической кастрации, было 123 (38,92%) женщины; после гормональной кастрации Золадексом - 11 (3,48%), менопауза более 5 лет имела место у 32

(10,13%) пациенток. Рожавших женщин было 274 (86,71%), не рожавших – 42 (13,29%).

По наследственной предрасположенности больные были разделены на три группы:

- не отягощённая онкологическая наследственность;
- органная онкологическая наследственность отягощена (случаи рака молочной железы отмечены у матери или сестры);
- общая онкологическая наследственность отягощена (у родственников были злокачественные новообразования различных органов, кроме молочной железы).

При раке в стадии диссеминации основными являются жалобы относительно общего воздействия опухоли на организм, это – астенический, болевой и интоксикационный синдромы.

Вариабельность этих жалоб не ограничивалась, наоборот, могла нарастать по мере генерализации опухолевого процесса. Жалобы после диссеминации РМЖ у исследованных 316 пациенток приведены в таблице 2.7.

Учитывая тот факт, что наличие сопутствующих болезней влияет на состояние пациенток и входит в число основных критериев отбора при планировании принципов терапии диссеминированного рака, у пациенток с ДРМЖ была изучена соматическая патология.

Из числа исследованных 316 больных: сердечно-сосудистая патология отмечена у 81 (25,63%); сахарный диабет – у 17 (5,38%), ожирение – у 63 (19,94%), пиелонефрит – у 42 (13,29%), патология ЖКТ – у 27 (8,54%), шизофрения – у 2 (0,63%), патологии со стороны органов гениталий – у 38 (12,03%).

Следовательно, результаты изучения частоты и характера сопутствующих болезней у пациенток с ДРМЖ показали, что чаще всего встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, патологии со стороны органов гениталий и хронические заболевания ЖКТ.

Таблица 2.7. - Клинические проявления ДРМЖ (n=316)

Симптомы	Частота проявлений	
	абс.	%
боли в грудной клетке	111	35,1
постоянные головные боли	61	19,3
боли в позвоночнике, костях таза, суставах	163	51,6
кашель	80	25,3
наличие образования в мягких тканях	23	7,3
наличие образования в противоположной м/ж	15	4,7
повышение давления, слабость, депрессия	267	84,5
снижение массы тела	287	90,8
нарушения активности кишечника и мочевого пузыря	9	2,8
нарушение зрения - слепота	2	0,6
психологические нарушения	300	94,9
спутанность сознания	6	1,9
одышка	87	27,5
беспричинная длительная боль в животе, вздутие и чувство тяжести в животе, отсутствие аппетита	125	39,6
желтуха	22	7,0
увеличение л/узлов в противоположной подмышечной области или л/узлов шеи	24	7,6

В возрастной группе больных выше 60 лет превалировал ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. В группе пациенток не старше 50 лет преобладали заболевания сосудов и нейроциркуляторная дистония (так как у больных ДРМЖ постоянно имеет место НЦД, необходима консультация психоневролога).

2.2. Методы исследования

В работе были использованы клинические и инструментальные методы исследования.

Клинические методы:

- сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр больной, исследование опорно-двигательного аппарата, кожных покровов, осмотр и пальпация

постмастэктомических рубцов, контлатеральной молочной железы, регионарных и отдаленных зон лимфооттока, физикальные методы исследования органов грудной клетки, исследование органов брюшной полости, осмотр гениталий;

- для оценки степени выраженности болевого синдрома использовались нумерологическая оценочная шкала, включающая оценку уровня боли по 10-балльной системе, а также визуальная шкала Вонг-Бакера;

- оценка физического состояния больных по модифицированной шкале Карновского (%):

100 - состояния нормальное, жалоб нет;

90 - имеются минимальные признаки болезни, активность сохранена;

80 - обычная работа выполняется с усилиями;

70 - обычная работа не может быть выполнена, но обслуживается сама;

60 - периодически нуждается в посторонней помощи;

50 - периодически требуется медицинская помощь;

40 - посторонняя и медицинская помощь требуются постоянно;

30 - требуется госпитализация, но непосредственной угрозы смерти нет;

20 - требуется проведение активной поддерживающей терапии;

10 - агония.

- оценка физической активности больных: 0 баллов - нормальная физическая активность; 1 балл - легкое снижение (может самостоятельно посещать поликлинику); 2 балла - умеренно снижена (постельный режим менее 50% дневного времени); 3 балла - сильно снижена (постельный режим более 50% дневного времени); 4 балла - крайне снижена (полный постельный режим).

Инструментальные методы. В исследовании использовался рентгенологический метод для диагностики метастазов в кости (с целью определения локализации патологического процесса и формы поражения; метод позволяет выявить очаги диаметром 1,5-2,0 см и более), в органы грудной клетки (позволяет определить характер метастазов в легкие, наличие лимфангита, плеврита, состояние лимфузлов средостения), определения динамики заболевания

и эффективности лечения. Рентгенологическое исследование используется также для нанесения меток при планировании лучевой терапии.

Рентгенологическое обследование (аппарат «EDR-750B») органов грудной клетки проведено у всех 316 больных, костей скелета - у 163 пациенток, диагноз подтвержден в 91,2% случаев. Возможности метода ограничены при диагностике начальных изменений.

Компьютерная томография (КТ) проводилась в случае сомнительной достоверности рентгенологического метода или при его неинформативности, при исследованиях головного и спинного мозга, печени, органов забрюшинного пространства, позвоночника; костей скелета, с целью определения динамики процесса; при минимальном размере выявляемого очага поражения ($<0,5$ см).

Данный метод обследования (компьютерный томограф – SIMENSSENSATION 16) применен у 45 женщин в основном для исследования печени (после УЗИ), головного мозга (при наличии подозрительной клиники) и позвоночника (при подозрении на наличие у больной метастазов после рентгенологического или радиоизотопного метода исследования).

Маммографический метод исследования позволяет в 98% случаев обнаружить патологический процесс в молочной железе. Данный метод (маммограф ASR-3000) был применён у 15 пациенток: для верификации метастазов ДРМЖ в контралатеральную молочную железу - у 7 больных (рецидив заболевания расценивался как $rT_0N_0M_1$) и у 8 пациенток - в контралатеральную молочную железу и подмышечные лимфатические узлы (рецидив заболевания расценивался как $rT_0N_{1-2}M_1$).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) применялся для исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, надпочечников, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, органов малого таза), мягких тканей,

молочной железы. Метод обладает высокой разрешающей способностью (>90%), обеспечивает быструю постановку диагноза, безвредность исследования. УЗИ (на аппарате SIUCTS- 415 plus) проведено всем 316 больным, диагноз уточнен у 88,2% из них.

Радиоизотопный метод применяется для исследования костей скелета с целью поиска метастазов, а также уточнения степени регрессии опухолевого процесса после лучевой, гормональной и лекарственной терапии.

Техника сцинтиграфии костей, при наличии соответствующей аппаратуры, проста и менее трудоемка, чем рентгенологическое исследование всего костного скелета. Сцинтиграфия костей скелета проводилась в НИИ Гастроэнтерологии АМН РТ больным, исходя из их финансовых возможностей, на профильном сканнере «Gammastat» 7001 (Венгрия).

Морфологический (цитологический, гистологический) метод исследования проводился в отделении «Патоморфология опухоли человека» РОНЦ РТ. Микроскопическое исследование гистологических срезов с использованием микроскопа PrimoStarzeiss, окрашенных гематоксилином и эозином, увеличение 10х/0,25; 40х/0,65 применялся для уточнения метастатического характера поражения лимфатических узлов, кожных метастазов, для исследования удаленных препаратов во время оперативных вмешательств и биопсий (гистологически). При определении степени злокачественности использовались критерии Ноттингенской классификации в модификации Elston-Ellis. Микроскопическое исследование цитологических мазков проводилось также с использованием микроскопа PrimoStarzeiss, окрашивание по Романовскому, увеличение 10,40,100.

С целью верификации метастатического характера поражения морфологическому обследованию подвергнуто 124 (39,24%) больных ДРМЖ, у которых вторичные изменения были подтверждены.

Иммуногистохимическое исследование на ER, PR, Her2-neu, Ki-67 ввиду отсутствия в республике данного метода у 221 больных РМЖ проводилось за пределами страны, в ведущих учреждениях стран СНГ – Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова (РФ, Санкт-Петербург), Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (РФ, Москва).

Иммуноферментный метод Концентрация β -эндорфина определялась иммуноферментным методом согласно протоколу с использованием набора фирмы PeninsulaLaboratoriesLLC (США). Исследование проводилось на базе клиничко - биохимической, бактериологической лаборатории городской клинической больницы №3 г. Душанбе РТ.

Иммунологический метод Определение иммунологического статуса исследуемых пациенток проводилось в иммунологической лаборатории на базе Национального диагностического центра, в лаборатории «Диамед» и «Лаборатория XXI века».

2.3. Статистическая обработка клинического материала

При определении отдаленных результатов лечения изучалась выживаемость пациенток с ДРМЖ в динамике по методу Каплан-Мейера. Статистическую обработку клинического материала проводили в программе Microsoft Office Excel согласно процедуре. Достоверность полученных данных определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена проводили также в программе Microsoft Office Excel согласно процедуре [211]. Уровень значимости считали при $p < 0,05$. Показатели качества жизни оценивали по опроснику EORTCQLQ-C30. Расчет средних баллов проводили в программе Microsoft Office Excel согласно разработанному шаблону (приложение 3). При использовании шаблона необходимо в соответствующих ячейках указать только количество ответов на каждый балл и общее количество пациенток. Все остальные данные рассчитываются автоматически.

Глава 3. Особенности отдаленного метастазирования рмж в зависимости от некоторых факторов прогноза

3.1. Характеристика больных раком молочной железы в зависимости от локализации метастазов

Несмотря на то, что РМЖ - хорошо визуализируемая опухоль, ей присуще частое метастазирование. Отдаленные метастазы являются причиной гибели большинства женщин, страдающих РМЖ. Показатель развития метастазов после проведенной терапии опухоли молочной железы в Республике Таджикистан составляет 58-70%. Это обусловлено наличием на изначальном этапе терапии местно-распространенной и запущенной формы РМЖ. Генерализация опухолевого процесса, появление отдаленных метастазов в органах и тканях, способствуют тому, что на этом этапе заболевания резко ухудшается состояние больных, прогноз болезни неутешительный, поэтому пациентки получают паллиативную терапию.

В ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ в период с 2004 по 2014 гг. проводилось исследование 316 женщин больных ДРМЖ, которые получили стационарное и амбулаторное лечение в различных его отделениях (маммологическом, радиотерапевтическом, химиотерапевтическом, паллиативной помощи, поликлинике), из них 303 ранее были подвергнуты радикальному лечению; 13 пациенток при первичном обращении претендовали на получение паллиативного лечения, так как имели метастазы.

По срокам появления, локализации и количеству отдаленных метастазов после проведенного радикального лечения пациентки распределились следующим образом.

По срокам: до года метастазы проявились у 22 (6,96%) пациенток в эту группу больных вошли женщины, которые имели метастазы при первичном обращении; от 1-3 лет – у 69 (21,84%); от 3-5 лет – у 184 (58,23%) больных женщин; у 41 (12,97%) пациентки в периоде от 5 до 10 лет (рисунок 3.1.).

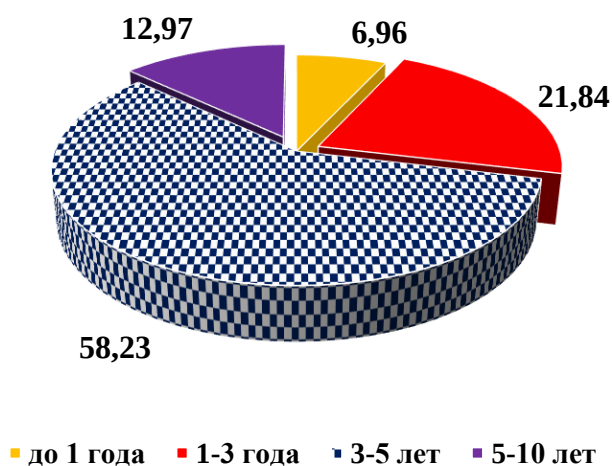


Рисунок 3.1. - Сроки появления метастазов у исследованных больных (n=316)

Представлены данные по локализации и количеству метастазов (таблица 3.1.).

Таблица 3.1. - Локализация и количество метастазов у больных ДРМЖ (n=316)

Локализация метастазов	Количество метастазов*	
	абс.	%
Головной мозг	8	2,53
Кости	163	51,58
Печень	105	33,23
Легкие и плевра	118	37,34
Вторая молочная железа	15	4,75
Яичники	9	2,85
Мягкие ткани и кожа	23	7,28
Л/узлы шеи и контралатеральные акселярные л/узлы	24	7,59
Л/узлы средостения	44	13,92
Глаза	2	0,63

*Здесь и далее число наблюдений превышает число больных исследуемой группы, так как у части пациенток одновременно имелось метастатическое поражение нескольких органов.

Данные таблицы 3.1. указывают на то, что у больных РМЖ отдаленные метастазы наиболее часто локализовались в костях скелета (51,58%), легкие и плевра поражались в 37,34% случаев, метастазы в печень были выявлены в 33,23% случаев, гораздо реже метастазы локализовались в других органах и анатомических структурах.

Более половины (58,5%) из 316 исследованных больных имели метастазы в два органа (рисунок 3.2, таблица 3.2).

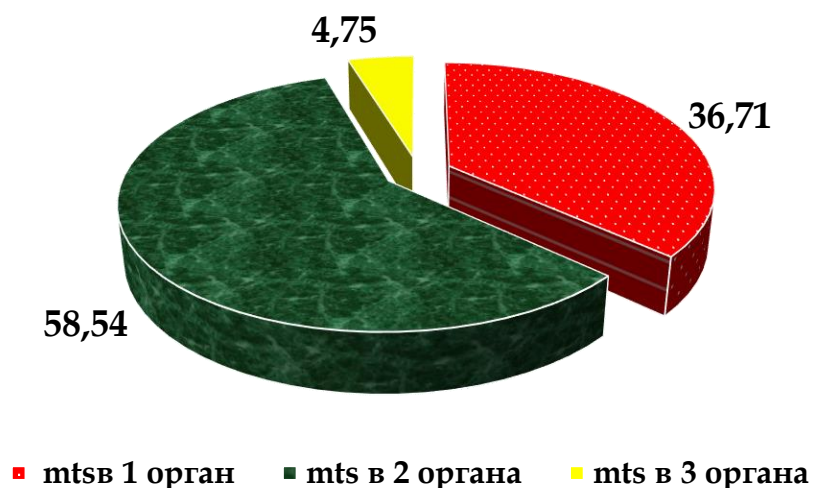


Рисунок 3.2. - Количество метастазов у исследованных больных ДРМЖ, % (n=316)

Таблица 3.2. - Количество метастазированных органов у исследованных больных ДРМЖ (n=316)

Локализация метастазов	Количество метастазов	
	абс.	%
Одиночные метастазы (n=116)		
печень	47	14,87
легкие	28	8,86
контрлатеральная молочная железа	7	2,22
кости	34	10,76
Метастазы в два органа (n=185)		
кости+печень	42	13,29
кости+легкие	40	12,66
вторая МЖ + перекрёстные аксиллярные л/у	8	2,53
кости+головной мозг	2	0,63
легкие+головной мозг	4	1,27
печень+яичники	6	1,9
легкие+л/у средостения	44	13,92
кости+мягкие ткани	16	5,06
кости+ шейные л/у	16	5,06
печень+мягкие ткани	7	2,22
Метастазы в три органа (n=15)		
легкие+головной мозг+глаза	2	0,63

позвоночник+кости таза+печень	10	3,16
печень+кости+яичники	3	0,95

Метастазы чаще поражали печень (14,87), кости (10,76), легкие и лимфоузлы средостения (13,92). Рак молочной железы характеризуется частым метастазированием, включая его распространение в отдаленные органы и ткани.

3.1.1. Характеристика больных с метастазами в паренхиматозные органы

Метастатические изменения легких были выявлены у 118 (37,34%) больных, при этом наблюдались метастазы в плевру. Часто имело место их сочетание: одиночные метастазы отмечены у 28 (8,86%) пациенток; у 90 (28,48%) больных женщин поражение носило множественный, а иногда и двусторонний характер (в нашем исследовании метастатическое поражение обоих легких считалось как одна анатомическая единица) (рисунки 3.3, 3.4).

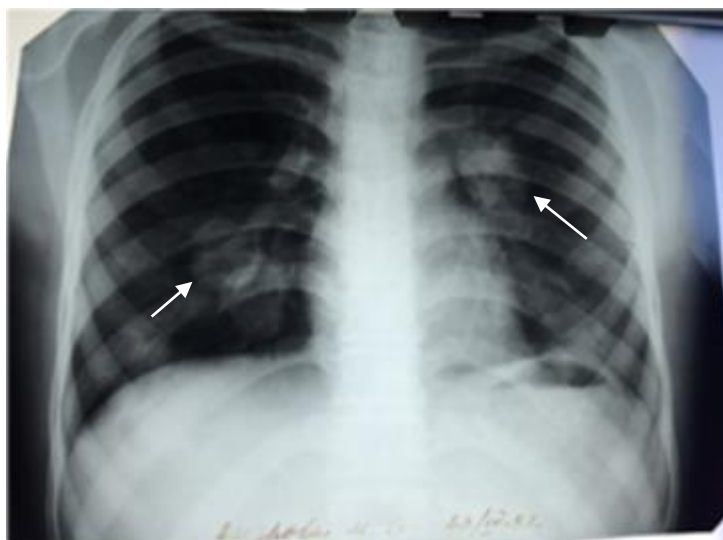


Рисунок 3.3.- Больная Б., 1957 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T3N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2009 г. Метастатическое поражение легких в 2013 г. Состояние после паллиативных курсов полихимиотерапии IV ст. IV клиническая группа.

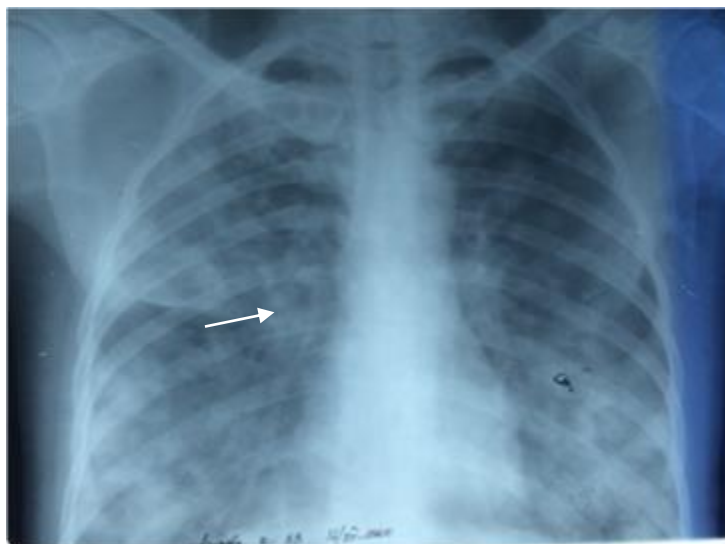


Рисунок 3.4. - Больная А., 1969 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T4N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2007 г. Метастатическое поражение легких в 2009 г. Состояние после комплексного паллиативного лечения IV ст. IV клиническая группа.

Метастатические поражения печени у 105 (33,23%) пациенток варьировали от единичных мелких узелков над/под капсулой или в толще паренхимы до почти тотального поражения всего органа (рисунки 3.5-3.10). Соотношение единичных и множественных метастазов составило 1:3.



Рисунок 3.5. - Больная Р., 1964 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T2NxM0. Состояние после комплексного лечения в 2008 г. Метастатическое поражение печени, позвоночника в 2010 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + бисфосфонаты + лучевая терапия + гормонотерапия +

иммунотерапия IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок 3.6. - Больная И.З., 1963 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2008 г. Метастатическое поражение печени, плевры, легких в 2009 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + бисфосфонаты + иммунотерапия IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок 3.7. - Больная Н.З., 1979 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2010 г. Метастатическое поражение печени в 2012 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + гормонотерапия + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

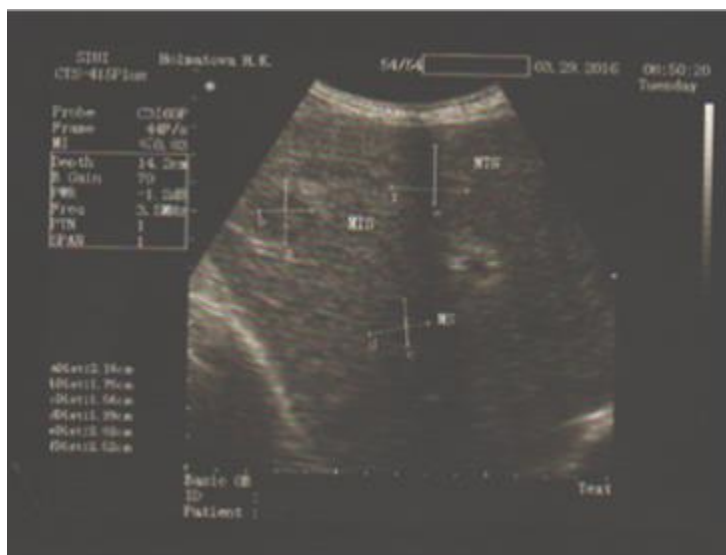


Рисунок 3.8. - Больная Ю.З., 1950 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2004 г. Метастатическое поражение правой доли печени в 2006 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + иммунотерапия IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок 3.9. - Больная К.Н., 1945 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T4N3M0. Состояние после комплексного лечения в 2011 г. Метастатическое поражение печени в 2012 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + гормонотерапия + иммунотерапия IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок 3.10. - Больная Ю.С., 1957 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2008 г. Метастатическое поражение печени, плевры в 2010 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + иммунотерапия IV ст. IV клиническая группа.

Метастатическое поражение л/узлов встречалось в 68 (21,52%) случаях, из них у 44 (13,92%) женщин имелись метастазы в л/узлы средостения, у 24 (7,59%) – в л/узлы шеи (4) и в контрлатеральные аксиллярные л/узлы (20) (рисунки 3.11., 3.12).



Рисунок 3.11. - Больная Х.М., 1973 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2005 г. Метастатическое поражение лимфоузлов средостения в 2006 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + гормонотерапия. IV ст. IV клиническая группа

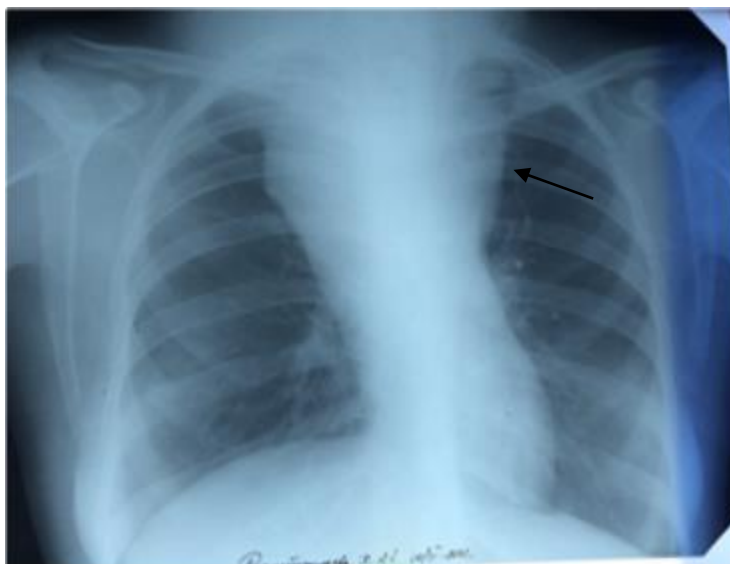


Рисунок 3.12. - Больная Б.И., 1956 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2004 г. Метастатическое поражение контрлатеральных подмышечных лимфоузлов справа и лимфоузлов средостения в 2006 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

Метастазы РМЖ в кожу и мягкие ткани выявлены в 23 (7,28%) случаях. Они чаще имели характер множественных поражений и локализовались в области грудной клетки, волосистой части головы. Мягкие ткани в основном поражались в области плеча, в 2 случаях была поражена область торако-дорсальной мышцы.

Метастазирование в контралатеральную молочную железу отмечено у 15 (4,75%) больных, скорее всего, оно обусловлено лимфогенным переносом раковых клеток, поскольку часто имело место сочетанное поражение и подмышечных л/узлов (рисунок 3.13).

Метастазы РМЖ в яичники обнаружены у 9 (2,85%) пациенток. Измененные яичники выявлялись при лапароскопии, УЗИ, а также при гинекологическом обследовании (рисунки 3.14-3.16)



Рисунок 3.13. - Больная С.З., 1976 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T2N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2011 г. Метастатическое поражение контрлатеральной молочной железы в 2014 г., легких в 2015 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии +простая мастэктомия + гормонотерапия + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок3.14. - Больная С.Н., 1958 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2006 г. Метастатическое поражение правого яичника, асцит в 2010 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + гормонотерапия + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

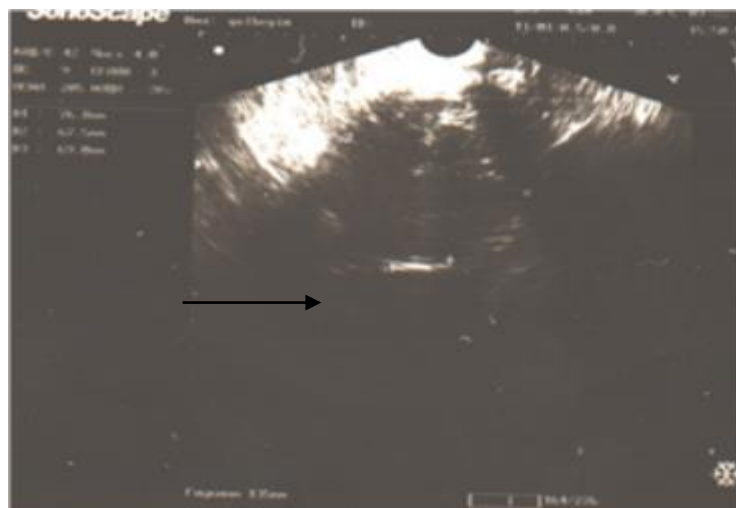


Рисунок3.15. - Больная Р.М., 1966 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2010 г. Метастатическое поражение яичников, асцит в 2011 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок3.16. - Больная К.И., 1972 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T3N3M0. Состояние после комплексного лечения в 2008 г. Метастатическое поражение яичников в 2010 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + гормонотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

Метастазы в головной мозг были выявлены у 8 (2,53%) больных. Поражение головного мозга, как правило, сочеталось с поражением других органов и

выявлялось, как клинически, так и при КТ или МРТ исследованиях (рисунки 3.17, 3.18).

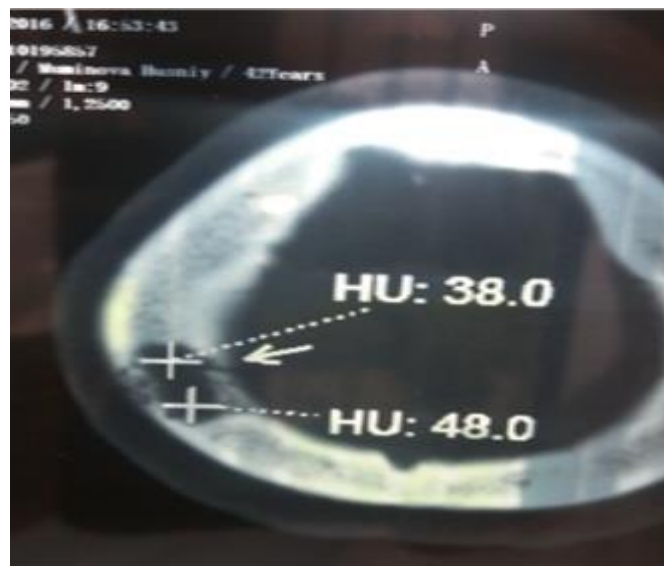


Рисунок 3.17. - Больная Ш.С., 1954 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T3N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2007 г. Метастатическое поражение головного мозга, легких, позвоночника в 2010 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + бисфосфонаты + лучевая терапия + гормонотерапия + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

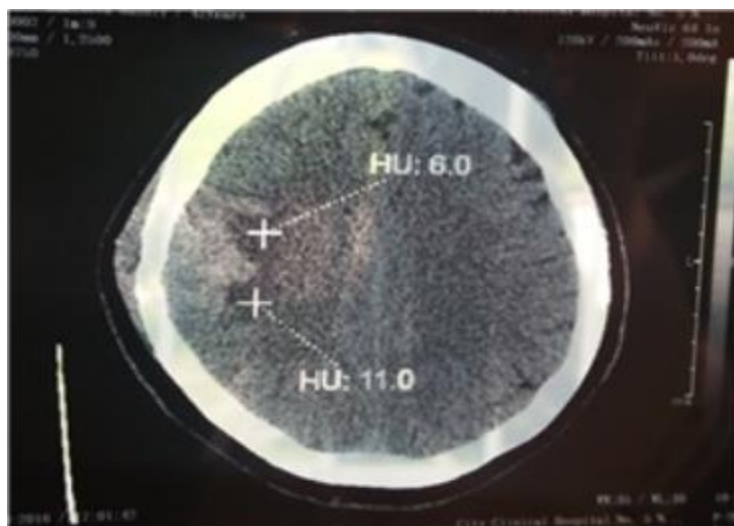


Рисунок 3.18. - Больная Р.Л., 1965 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T4N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2008 г. Метастатическое поражение головного мозга и плевры в 2011 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + лучевая терапия + гормонотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

В единичных случаях метастазы обнаружены в сетчатку глаза – 2 (0,63%).

3.1.2. Характеристика костных метастазов

Мы сочли необходимым выделить в особую группу пациенток с костными метастазами, ввиду того, что они по частоте занимали первое место, что указывает не только на гематогенный характер метастазирования, но и на факт остановки раковых клеток именно в костях (рисунки 3.19-3.22).



Рисунок 3.19. - Больная К.Г., 1971 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T2N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2008 г. Метастатическое поражение костей скелета в 2010 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + бисфосфонаты + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

Кроме этого, метастазирование рака молочной железы в кости скелета сопровождается выраженным болевым синдромом, лечение которого представляет большие трудности. Наступление патологических переломов резко ухудшает качество жизни больных, и они длительное время остаются прикованными к постели и нуждаются в ПП.

Эти метастазы встречались более чем у половины исследованных больных - 163 (51,58%) (таблица 3.3).



Рисунок 3.20. - Больная М.Л., 1966 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2007 г. Метастатическое поражение костей скелета (правая плечевая кость) в 2010 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + бисфосфонаты + гормонотерапия + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок 3.21. - Больная Б.С., 1961 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2005 г. Метастатическое поражение позвоночника, второй молочной железы в 2008 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + бисфосфонаты + простая мастэктомия слева + гормонотерапия + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.



Рисунок 3.22. - Больная Ю.Р., 1953 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T4N2M0. Состояние после комплексного лечения в 2011 г. Метастатическое поражение позвоночника в 2012 г. Состояние после паллиативных курсов химиотерапии + бисфосфонаты + лучевая терапия + иммунотерапия. IV ст. IV клиническая группа.

Наиболее часто метастазы располагались в отделах, несущих большую физическую нагрузку: в позвоночнике, костях таза, бедренных и плечевых костях, реже метастазы встречались в области ключицы, грудины, ребер и в костях черепа.

Таблица 3.3. - Локализация костных метастазов (n=163)

Локализация метастазов	Количество больных		
	абс.	%	% от общего кол-ва б-х
Позвоночник	73	44,79	23,10
Кости таза	39	23,93	12,34
Бедренные кости	25	15,34	7,91
Плечевые кости	9	5,52	2,85
Ключица	5	3,07	1,58
Грудина	5	3,07	1,58
Ребра	4	2,45	1,27
Кости черепа	3	1,84	0,95

В позвоночнике чаще поражались пояснично-крестцовый - 42 (57,53%) и грудной – 28 (38,36%) отделы, значительно реже – шейный отдел – 7 (9,59%).

При метастазах в позвоночник, тазовые кости и череп характерны их множественные поражения, тогда как метастатические поражения конечностей чаще были одиночными. У большинства пациенток с костными метастазами (133 – 81,59%) имел место остеолитический вариант поражения, у 7 (9,59%) больных – остеобластический и у 23 (14,11%) больных – смешанный вариант. Необходимо подчеркнуть, что у пациенток костные метастазы были выявлены не только при рентген- и радиоизотопном исследованиях, но и при КТ-исследованиях (размер метастаза индивидуально для каждой локализации)

3.2. Метастазирование диссеминированного рака молочной железы в зависимости от некоторых факторов прогноза

Мы проанализировали частоту появления отдаленных метастазов в зависимости от стадии РМЖ и выявили следующую закономерность: наибольшее число пациенток, у которых имела место диссеминация опухоли, приходилось на изначально более распространенные процессы (таблица 3.4). Из данных таблицы 3.4 следует, что стадия РМЖ влияет на степень распространенности метастатического процесса, но наиболее существенное влияние всё же оказывает первоначальное поражение лимфатического коллектора: при IIa стадии имеется тенденция к поражению одного-двух органов, которое соответствовало равному количеству поражения в обеих группах и составило по 1,58% от общего количества больных; при IIb стадии чаще поражались два органа, что составило 8,54 и 10,44% соответственно, а при IIIa, b, c стадиях поражались одновременно два-три органа, метастатическое поражение в этих группах составило 74,37%: 26,9, 13,92, 4,75% и 1,58, 3,16, 0,32% соответственно.

Пациентки с IV стадией, как указывалось выше, уже при первичном обращении имели отдалённые метастазы, в 1 и 2 органа. У 8 больных с IV стадией из 13 имелись одиночные метастазы. Это обусловлено тем, что в

исследование включены больные, которым по состоянию здоровья можно было провести какое-либо специальное лечение

Таблица 3.4. - Стадия заболевания и распространенность метастазов у больных ДРМЖ (n=316)

Стадии заболевания	Количество больных		Метастазы					
	n	%	в 1 орган		в 2 органа		в 3 органа	
			n	%	n	%	n	%
стадия IIa T ₀ N ₁ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	8	2,53	4	1,58	4	1,58	-	-
стадия IIb T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀	60	18,99	27	8,54	33	10,44	-	-
стадия IIIa T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀	110	34,81	21	6,65	85	26,9	4	1,58
стадия IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	31,96	47	14,87	44	13,92	10	3,16
стадия IIIc T _{любая} N ₃ M ₀	24	7,59	8	2,53	15	4,75	1	0,32
стадия IV T _{любая} N _{любая} M ₁	13	4,11	9	2,85	4	1,58	-	-
Итого	316	99,99	116	36,71	185	58,54	15	4,75

Таким образом, частота диссеминации РМЖ всё же коррелирует с размерами первичной опухоли, но акцент приходился на регионарное метастазирование. Метастазы достоверно чаще возникли у пациенток с метастатическими поражениями лимфоузлов, что соответствует N₂₋₃. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому распространению РМЖ.

Гистологический тип опухоли - ещё один важный прогностический признак РМЖ. В своём исследовании мы изучили и детально проанализировали связь некоторых гистологических вариантов РМЖ с наиболее часто встречающейся локализацией метастазов (таблица 3.5).

По таблице 3.5. можно судить об агрессивности некоторых гистологических структур РМЖ. Наиболее агрессивно ведет себя скirroзно-солидный рак, на 12 больных приходится 40 (12,74%) случаев генерализации - появления отдаленных

метастазов. На 27 больных, имеющих скirroзную форму РМЖ пришлось 54 (17,2%) случая отдаленного метастазирования, при этом имело место поражение, как одного, так и двух-трех органов.

Таблица 3.5. - Частота метастазирования ДРМЖ в органы в зависимости от гистологических вариантов (n=314)

Гистологический тип опухоли	Количество б-х		Частота и локализация mts*				Количество mts
	абс.	%	кости и в сочет.	легкие и в сочет.	печень и в сочет.	л/у и в сочет.	
инфильтративно-протоковый	101	32,17	53 (16,88)	31 (9,87)	24 (7,64)	7 (2,23)	115 (36,62)
инфильтративно-дольковый	82	26,11	39 (12,42)	23 (7,32)	27 (8,6)	4 (1,27)	93 (29,62)
инфильтративно-протоковый с выраженным внутрипротоковым компонентом	36	11,46	14 (4,46)	24 (7,64)	9 (2,87)	15 (4,78)	62 (19,75)
смешанный	22	7,0	2 (0,64)	7 (2,23)	10 (3,18)	9 (2,87)	28 (8,92)
скirroзный	27	8,6	18 (5,73)	12 (3,82)	7 (2,23)	17 (5,41)	54 (17,2)
скirroзно-солидный	12	3,82	15 (4,78)	8 (2,55)	9 (2,87)	8 (2,55)	40 (12,74)
медулярный	7	2,23	5 (1,59)	7 (2,23)	6 (1,91)	2 (0,64)	20 (6,37)
рак Педжета	27	8,6	17 (5,41)	6 (1,91)	13 (4,14)	2 (0,64)	38 (12,10)

*Здесь и далее число наблюдений превышает число больных исследуемой группы, так как у части пациенток одновременно отмечалось поражение нескольких органов.

При скirroзном раке излюбленной локализацией метастазов являются кости (5,73%) и лимфатическая система (5,41%), такое же явление имеет место и при внутрипротоковом раке – 4,46 и 4,48% случаев соответственно.

К факторам прогноза при ДРМЖ, кроме локализации метастатического поражения, относят и продолжительность свободного интервала – клиническую

ремиссию, то есть время без рецидива и метастазов заболевания. Сроки появления метастазов у больных исследуемой группы отражены в таблице 3.6. В данную таблицу не включены 13 пациенток, у которых при первичном обращении уже были установлены отдалённые метастазы.

Таблица 3.6. - Сроки появления отдаленных метастазов при различных стадиях РМЖ после проведенного лечения (n=303)

Стадия заболевания	Количество больных		Сроки появления mts, мес.				
	абс.	%	<12	12-36	36-60	>60	Ср. срок (M±m)
стадия IIa T ₀ N ₁ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	8	2,64	-	-	2 (0,66)	6 (1,98)	63,1±5,5
стадия IIb T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀	60	19,8		11 (3,63)	28 (9,24)	21 (6,93)	43,3±5,2
стадия IIIa T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀	110	36,3		21 (6,93)	79 (26,07)	10 (3,30)	42,3±4,2
стадия IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	33,33	4 (1,32)	25 (8,25)	68 (22,44)	4 (1,32)	37,4±3,1
стадия IIIc T _{любая} N ₃ M ₀	24	7,92	5 (1,65)	12 (3,96)	7 (2,31)	-	21,5±2,9
Итого	303	99,99	9 (2,97)	69 (22,77)	184 (60,73)	41 (13,53)	38,9±4,3

Приведенные в таблице 3.6. данные свидетельствуют о том, что сроки возникновения метастазов имеют тесную связь со стадией процесса: чем тяжелее стадия, тем быстрее возникает распространение процесса: если у пациенток со IIa стадией клиническая ремиссия в среднем составляла 63,1±5,5 месяцев, у больных со IIb – 43,3±5,2 месяцев, с IIIa – 42,3±4,2 месяцев, с IIIb – 37,4±3,1 месяцев, а уже при стадии IIIc срок клинической ремиссии сократился в среднем до 21,5±2,9 месяцев.

В течение первых 2 лет отдаленные метастазы развиваются у 22,77% больных, а в сроки до 5 лет - у 60,73%. Эти цифры, в целом, согласуются с

литературными данными, но всё же из контингента исследуемых нами больных пятилетний рубеж преодолели 13,53% женщин.

Немаловажными факторами прогноза диссеминации РМЖ являются степень злокачественности опухоли и степень лечебного патоморфоза. Согласно литературным данным, все еще нерешенным остается вопрос об отношении степени злокачественного процесса на риск возникновения локального рецидива и отдалённых метастазов.

Как известно, степень злокачественности опухоли является важным прогностическим фактором. При опухолях I или II степени злокачественности, местные рецидивы и диссеминация опухолевого процесса развиваются у 20-30% пациенток в течение первых 5-ти лет, по сравнению с 50% пациенток, имеющими III степень злокачественности опухоли [261]. С другой стороны, ряд авторов указывают на то, что нет нарастания риска рецидива и метастазирования в молочной железе с увеличением степени злокачественности опухоли.

Исследуемые нами больные были разделены по степени злокачественности системы градации Elston-Ellis (1991): низкая степень - G1 (n=68) (рисунок 3.23), умеренная - G2 (n=77) (рисунок 3.24.), и высокая - G3 (n=169) (рисунок 3.25), у 2 пациенток, которым хирургическое вмешательство не производилось, степень злокачественности (G) определена не была (таблица 3.7.).

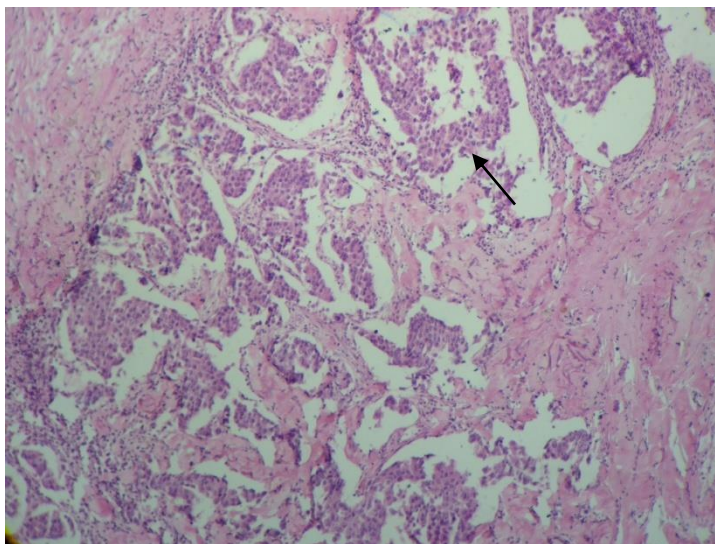


Рисунок 3.23. - Гистологический срез с макропрепарата с низкой степенью злокачественности (G1), ув. 10х/0,25, окрашивание гематоксилин-эозином. Больная К.Б., 1955 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T2N1M0. Состояние после

комплексного лечения в 2008 г. Метастатическое поражение печени в 2013 г. IV стадия IV кл. гр.

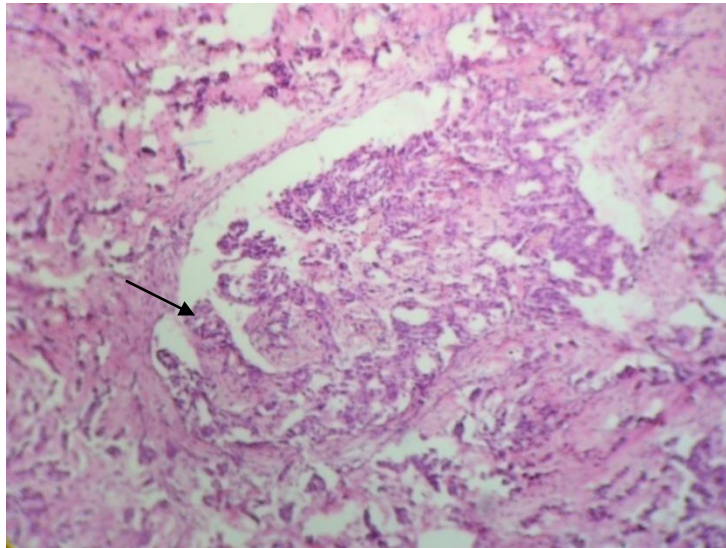


Рисунок 3.24. - Гистологический срез с макропрепарата с умеренной степенью злокачественности (G2),ув. 40х/0,65, окрашивание гематоксилин-эозином. Больная И.Ш., 1979 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T3N1M0. Состояние после комплексного лечения в 2010 г. Метастатическое поражение позвоночника в 2012 г. IV стадия IV кл. гр.

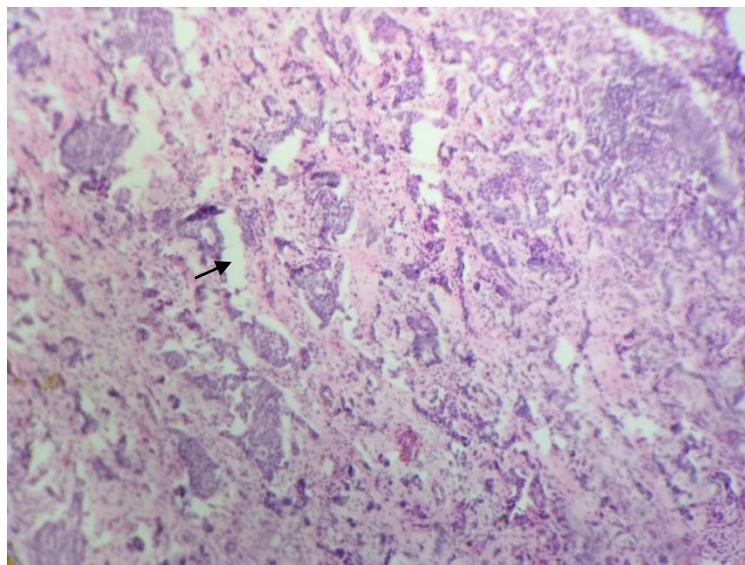


Рисунок 3.25. - Гистологический срез с макропрепарата с высокой степенью злокачественности (G3),ув. 40х/0,65, окрашивание гематоксилин-эозином. Больная Б.Д., 1961 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы T4N3M1. Состояние после комплексного лечения в 2011 г. Метастатическое поражение печени в 2014 г. IV стадия IV кл. гр.

Таблица 3.7. - Распределение ДРМЖ в зависимости от стадии и степени злокачественности опухолевого процесса (n=314)

Стадии заболевания	Количество больных		Степень злокачественности опухоли					
	n	%	G1		G2		G3	
			n	%	n	%	n	%
стадия IIa T ₀ N ₁ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	8	2,55	6	1,91	2	0,64	-	-
стадия IIb T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀	60	19,11	43	13,69	15	4,78	2	0,64
стадия IIIa T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀	110	35,03	19	6,05	50	15,92	39	12,42
стадия IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	32,17	-	-	9	2,87	92	29,3
стадия IIIc T _{любая} N ₃ M ₀	24	7,64	-	-	1	0,32	23	7,32
стадия IV T _{любая} N _{любая} M ₁	11	3,50	-	-	-	-	13	4,14
Итого	314	100	68		77		169	

Как видно из таблицы 3.7, первую степень злокачественности G1 в основном имели пациентки со II (а и b) стадией заболевания - их было 49 (15,61%); с IIIa стадией - 19 (6,05%); вторая степень злокачественности G2 была выявлена в основном у пациенток с IIIa стадией - у 50 (15,92%) женщин; II стадия - у 17 (5,41%); IIIb - 9 (2,87%); IIIc - 1 (0,32%) пациенток соответственно; третья степень злокачественности G3 была отмечена практически у всех больных с III стадией и распределилась следующим образом: IIIa - 41 (13,05%), 2 (0,6%) пациентки со IIb стадией тоже вошли в эту группу; IIIb - 92 (29,3%); IIIc - 23 (7,32%), 11 (3,5%) пациенток с IV стадией также имели G3.

Нам было интересно выявить корреляционную зависимость между стадией заболевания и степенью злокачественности опухоли, для чего использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена r_S. Расчет коэффициента проводили в программе Microsoft Excel по стандартной методике. Для этого стадии распространенности опухолевого процесса разделились по рангам с учетом степени тяжести в порядке возрастания: 1 ранг - стадия IIa (T₀N₁M₀, T₁N₁M₀, T₂N₀M₀), 2 ранг - стадия IIb (T₂N₁M₀, T₃N₀M₀), 3 ранг -

стадия IIIa (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1-2M0), 4 ранг - стадия IIIb (T4N0-2M0), 5 ранг - стадия IIIc (ТлюбаяN3M0), 6 ранг - стадия IV (ТлюбаяNлюбаяM1). [221].

В таблице 3.8 более подробно представлена зависимость метастазирования в один или несколько органов у больных ДРМЖ в зависимости от стадии распространенности опухолевого процесса.

В этом случае для выявления корреляционной зависимости между стадией заболевания и количеством метастазированных органов также использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена r_s . Каждой стадии заболевания присваивали ранг аналогично предыдущему случаю. Была обнаружена очень слабая положительная корреляция между стадией заболевания и метастазированием в один орган $r_s = 0,03$, слабая отрицательная корреляция отмечалась между стадией заболевания и метастазированием в 2 органа $r_s = -0,1$. Положительная корреляция отмечалась между стадией заболевания и метастазированием в 3 органа $r_s = 0,26$.

Была обнаружена очень слабая положительная корреляция между стадией заболевания и метастазированием в один орган $r_s = 0,03$, слабая отрицательная корреляция отмечалась между стадией заболевания и метастазированием в 2 органа $r_s = -0,1$. Положительная корреляция отмечалась между стадией заболевания и метастазированием в 3 органа $r_s = 0,26$. Была обнаружена отрицательная корреляционная связь между злокачественностью процесса и стадией заболевания для G1 и G2, при этом коэффициенты корреляции были равны, соответственно, $r_s = -0,66$ и $r_s = -0,6$. Однако для G3 по данным показателям наблюдалась положительная корреляционная связь, где коэффициент корреляции составил $r_s = 0,49$.

В таблице 3.8. приведены данные о наличии метастатического поражения у больных РМЖ в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса.

Таблица 3.8. - Зависимость количества метастазированных органов от стадии заболевания (n=316)

Стадии заболевания	Количество больных	%	Количество метастазов					
			В 1 орган		В 2 органа		В 3 органа	
			п	%	п	%	N	%
стадия IIa T ₀ N ₁ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀	8	2,53	4	1,27	4	1,27	-	-
стадия IIb T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀	60	18,99	27	8,54	33	10,44	-	-
стадия IIIa T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀	110	34,81	21	6,65	85	26,90	4	1,27
стадия IIIb T ₄ N ₀₋₂ M ₀	101	31,96	47	14,87	44	13,92	10	3,16
стадия IIIc T _{любая} N ₃ M ₀	24	7,59	8	2,53	15	4,75	1	0,32
стадия IV T _{любая} N _{любая} M ₁	13	4,11	9	2,85	4	1,27	-	-

Как видно из таблицы 3.9., при первой степени злокачественности G1 имело место поражение одного органа в 94,1% и двух органов в 5,9% случаев. При G2 поражение одного органа было выявлено у 57,1% пациенток, двух органов - у 39% и трех органов - у 3,9% соответственно. При третьей степени злокачественности G3, у больных в основном поражаюсь два органа, что составило 89,3%, поражение одного и трёх органов было выявлено более чем у 10% больных.

Таблица 3.9. - Метастатическое поражение у больных РМЖ в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса (n=314)

Степень злокачественности	Количество больных		Метастатическое поражение					
	п	%	1 органа		2 органов		3 органов	
			п	%	п	%	п	%
G1	68	21,7	64	94,1	4	5,9	-	-
G2	77	24,5	44	57,1	30	39	3	3,9
G3	169	53,8	6	3,6	151	89,3	12	7,1
Итого	314	100	114	36,3	185	58,9	15	4,8

В этом случае также отмечалась корреляция между степенью злокачественности G и количеством метастазированных органов. При расчете непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s каждой степени злокачественности присваивали ранг: G1-1, G2-2, G3-3. Между степенью злокачественности и метастазированием в один орган отмечалась отрицательная корреляция с коэффициентом корреляции $r_s = -1,0$, между степенью злокачественности и метастазированием в 2 и 3 органа в обоих случаях отмечалась положительная корреляция с коэффициентом корреляции $r_s = 1$.

Исходя из вышеуказанного, мы выявили, что опухоль прогрессирует от низкой к высокой степени злокачественности, а пропорция опухолей высокой степени злокачественности увеличивается с нарастанием размера опухоли, также утвердили факт, о том, что низкая дифференцировка опухолевых клеток, то есть высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой степени злокачественности (G1 и G2), может привести кускоренному распространению опухолевого процесса и развитию отдалённых метастазов.

Лечебный патоморфоз подразумевает под собой показатель стойких изменений в клинических и морфологических характеристиках злокачественного новообразования, происходящих в ответ на предпринятое лечение. Для определения степени лечебного патоморфоза мы пользовались классификацией Лушниковой Е.Ф. (1977 г.) слабый патоморфоз (I степень) характеризуется дистрофией некоторых клеток; умеренный патоморфоз (II степень) выражается появлением очагов некроза и дистрофии клеток; для выраженного патоморфоза (III степень) характерно появление участков некроза, выраженной дистрофии клеток и единичных атипичных клеток; резко выраженный, полный патоморфоз (IV степень) характеризуется тотальным некрозом.

С целью определения ответа опухоли на проводимые лечебные мероприятия в группе из 316 исследуемых больных при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала (n=314) была дана оценка лечебного патоморфоза. Он был оценён объективно у 220 (70,06%) пациенток, из которых в

неoadьювантном режиме проводилось: лучевое лечение – 44 (20,0%), все пациентки имели II степень лечебного патоморфоза; химиотерапия проводилась 176 (80,0%) пациенткам, из них 22 (12,5%) имели III степень лечебного патоморфоза и 154 (87,5%) I-II степени лечебного патоморфоза; 2 (0,6%) пациенткам оперативное вмешательство не производилось, в связи, с чем степень лечебного патоморфоза не определялась; остальным 94 (29,7%) пациенткам хирургическое лечение проводилось без предварительной химиолучевой терапии. Мы выявили зависимость частоты и сроков метастазирования от степени лечебного патоморфоза. Полученные данные приведены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. - Частота отдаленного метастазирования в зависимости от лечебного патоморфоза опухоли, абс. (%) (n=220)

Локализация метастазов	Количество больных, n (%)				
	Всего больных	Степень лечебного патоморфоза			
		I	II	III	IV
Легкие	28 (12,73)	14 (6,36)	12 (5,45)	2 (0,9)	-
Печень	47 (21,36)	23 (10,45)	21 (9,55)	3 (1,36)	-
Кости	34 (15,45)	15 (6,82)	12 (5,45)	7 (3,18)	-
Контрлатер. м/ж	7 (3,18)	-	-	7 (3,18)	-
Множественные (поражение более одного)	104 (47,27)	56 (25,45)	45 (20,45)	3 (1,36)	-
Средние сроки метастазирования, мес. (M±m)	36,7±4,1	23,1±2,34	34,6±3,32	52,5±6,8	-
Итого	220	108 (49,09)	90 (40,91)	22 (10,0)	-

Критерием оценки эффективности предоперационного лекарственного лечения у больных раком молочной железы является уменьшение размеров опухоли, установленное при субъективном, объективном (степень уменьшения опухоли, число и размеры патологически измененных лимфатических узлов при

инструментальных методах исследования) и морфологическом (микроскопическая оценка размеров опухоли) изучении результатов терапии.

При анализе полученных результатов выявилась отрицательная корреляционная зависимость между степенью лечебного патоморфоза и диссеминацией опухолевого процесса: непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s = -1$.

Наиболее часто отдаленные метастазы наблюдались при I и II степени лечебного патоморфоза, что отмечалось у 198 (90,0%) пациенток. Метастазы развивались в срок от 1 года до 5 лет. При III степени лечебного патоморфоза метастазы наблюдались в 22 (10,0%) случаях, в срок более 5 лет.

В целом, нами было отмечено, что диссеминация опухолевого процесса раньше и чаще достоверно встречалась при низкой степени лечебного патоморфоза, а снижение уровня метастазирования происходило по мере повышения степени патоморфоза.

Эффективность применения неоадьювантной химиолучевой терапии оценивалась по шкале RECIST, а также по результатам клинического исследования иданных УЗИ.

Результаты исследования определили, что при диссеминированном раке молочной железы метастазы в отдаленные органы наблюдались у 144 (64,86%) пациенток при стабилизации заболевания (включая 8 пациенток из группы с первично диссеминированным раком). После получения частичного терапевтического эффекта метастазы в отдаленные органы отмечались в 28,64% случаев (сюда же вошли 3 больных из группы женщин с первично диссеминированным раком). У 5,91% больных, имеющих полную регрессию первичной опухоли после курсов предоперационного лечения, диссеминация злокачественного процесса произошла в более поздние сроки. 2 (0,91%) пациентки из группы больных с первично диссеминированным раком не отреагировали на неоадьювантные курсы химиотерапии, опухолевый процесс у этих больных прогрессировал (таблица 3.11.).

Таблица 3.11. - Зависимость частоты и сроков метастазирования от результатов предоперационного лечения (n=222)

Локализация метастазов	Количество больных, абс.(%)				
	Всего	Лечебный эффект			
		прогрессирование	полная регрессия	частичная	стабилизация
Легкие	28 (12,61)	-	-	9(4,05)	19(8,56)
Печень	47 (21,17)	-	6(2,70)	14(6,31)	27(12,16)
Кости	34 (15,32)	-	2(0,9)	6(2,7)	26(11,71)
Контрлатер. м/ж	7(3,15)	-	5(2,25)	2(0,9)	-
Множественные поражение более одного органа)	106(47,75)	2(0,9)	-	32(14,41)	72(32,43)
Ср. сроки метастазирования, мес. (M±m)		4,5	54,7±4,6	42,3±3,4	31,1±3,5
Всего	222(100)	2(0,9)	13(5,86)	63(28,64)	144(64,86)

Таким образом, данные исследования показали хорошую результативность неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного и диссеминированного РМЖ, как в монорежиме, так и в различных комбинациях. Также доказано, что отдаленные результаты лечения напрямую зависят от степени выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза опухоли. Частота и время распространения опухолевого процесса имеют связь с размерами первичного образования, наличием метастазов в регионарные лимфоузлы, а также проводимой терапией и эффективностью ее применения.

Следует отметить, что применение предоперационной лучевой терапии при комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы не дает значимых результатов в ближайшем и отдаленном периоде и не подавляет развитие метастазов.

На базе ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ в период с 2007 по 2014 гг. проводилось наблюдение за 13 больными ДРМЖ, впервые обратившимися за медицинской помощью, из которых 11 имели язвенное поражение кожи. У 4 пациенток имелась диссеминация опухолевого процесса в кости скелета, у 3 женщин были

диагностированы метастазы в печень, у одной - в лёгкие, у 5 были выявлены метастазы сразу в нескольких органах: у трех – в лёгкие и л/узлы средостения; у одной - в лёгкие и головной мозг, у другой - в печень и позвоночник. Возраст пациенток составлял от 28 до 50 лет. Средний возраст заболевших составил 47,5 лет. Стадия заболевания у всех пациенток оценивалась как T4N1-3M1 (oss, skin, pulmo, hepar). КЖ у данной категории больных соответствовало 3 баллам (плохое самочувствие, некроз и распад опухоли, неполноценное существование в кругу родных). Пациентки получили комплексное паллиативное лечение, включающее в себя неоадьювантные курсы химиотерапии, по показаниям оперативное вмешательство, адьювантные курсы химиотерапии и гормонотерапии, в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Из 13 исследованных больных ДРМЖ двум оперативное вмешательство не было произведено по причине прогрессирования опухолевого процесса и диссеминации в отдаленные органы, а именно 1 - в легкие и лимфоузлы средостения и 1 – легкие и головной мозг на фоне проводимой паллиативной неоадьювантной полихимиотерапии.

Одиннадцати пациенткам с язвенным поражением кожи была произведена простая (санационная) мастэктомия с резекцией большой грудной мышцы и замещением дефекта TDL-лоскутом (торако-дорзальный лоскут). Края резекции были исследованы на наличие атипичных клеток. Больные получали курсы паллиативной полихимиотерапии (ПХТ), гормонотерапии, в зависимости от рецепторного статуса опухоли и после операции.

Клинический пример 1.

Пациентка К., 44 года, наблюдается в РОНЦ МЗ СЗН РТ с 2012 года с диагнозом: Рак правой молочной железы T₄N₂M₁ (инфильтративно-язвенная форма), IV стадия (метастазы в поясничный отдел позвоночника, в печень).

При обращении больная предъявляла жалобы на наличие опухолевидного образования в молочной железе справа и боли в поясничной области.

КТ органов грудной и брюшной полостей: Метастатическое поражение печени (4 очага размерами от 2 до 3,5см). метастатическое поражение L3.

СА-15,3 – 49 МЕ/мл; кальций крови - 3,1 ммоль/л.

В предоперационном периоде больная получила 6 курсов ПХТ по схеме AP (наклитаксел 60 мг/м^2 + доксорубицин 175 мг/м^2) и терапию бисфосфонатами (зомета 4мг) с целью подавления резорбции костной ткани и снятия болевого синдрома.

После двух курсов химиотерапии + бисфосфонаты отмечалась выраженная положительная динамика – очаги в печени уменьшились на 50%, снизилась интенсивность болевого синдрома в поясничной области.

Больной была произведена операция: санитарная мастэктомия справа с резекцией большой грудной мышцы с замещением дефекта TDL-лоскутом (рисунки 3.26, 3.27).

	
Рисунок 3.26. - Рак правой молочной железы T₄N₂M₁ (инфильтративно-язвенная форма), IV стадия (метастазы в поясничный отдел позвоночника, в печень)	Рисунок 3.27. - Санитарная мастэктомия справа с резекцией большой грудной мышцы с замещением дефекта TDL-лоскутом

Морфологическое заключение № 3940: опухолевый узел размерами 20x16,5x10,5 см, прорастающий кожу. Инфильтративно-протоковый рак 3 степени злокачественности (солидного строения, с клеточным полиморфизмом 2 степени, высокой митотической активностью) с очагами некроза. Отмечается прорастание кожи с изъязвлениями. В ткани молочной железы вокруг узла — раковые эмболы в лимфатических щелях. Во всех лимфатических узлах (4), а

также в спаянных в единый конгломерат (6) - метастазы рака практически с полным замещением ткани узлов и прорастанием капсулы.

ИГХ исследование - ER 0 баллов, PR 0 баллов, гиперэкспрессии Her2/neu не выявлено (0 баллов).

В послеоперационном периоде состояние больной улучшилось. Начиная с 15-х суток после операции проведено 6 курсов ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м^2 + цисплатин 150 мг с интервалами в 21 день. В течение года продолжалось лечение бисфосфонатами.

Больная находится под наблюдением в течение года с положительной динамикой от лечения. Генерализации опухолевого процесса не отмечается.

Клинический пример 2.

Больная Л. Ч., 47 лет. Состоит на учете в РОНЦ с 2010 года с диагнозом «Рак левой молочной железы T2N2M0. II кл. гр.».

В предоперационном периоде получила 6 курсов ПХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м^2 , циклофосфан 600 мг/м^2). Эффект от проведенного лечения - частичная регрессия опухоли.

9.03.2011 г. больной произведена радикальная мастэктомия слева по Маддену.

Гистологическое заключение № 5273 от 18.03.2011 г.: Инфильтрирующая аденокарцинома с умеренным патоморфозом. Метастаз найден в одном лимфоузле подмышечной клетчатки. После операции было произведено ИГХ исследование в Российской Федерации: ER – 0; PR -0; HER-2/neu - 0; Ki67 – 70%. Тройной негативный рак.

В послеоперационном периоде больная получила 6 курсов ПХТ по схеме АР (паклитаксел - 175 мг/м^2 + цисплатин – 100 мг/м^2).

С 2010 по 2012 гг. за больной велось динамическое наблюдение. При очередном обращении в мае 2013 г. - состояние пациентки средней тяжести, тяжесть обусловлена сильным болевым синдромом в левом плече и теменной кости слева, было установлено наличие экзофитного образования в проекции

теменной кости черепа. Болевой синдром не купировался ненаркотическими анальгетиками, были потеряны аппетит и сон.

В мае 2013 г. произведена компьютерная томография костей черепа и левой верхней конечности. Заключение: Мтс поражение теменной кости слева и левой лопатки.

Са крови – 2,75%; Са15,3 – 47 МЕ/мл.

Больная с целью нивелирования болевого синдрома, резорбции костной ткани, приостановки генерализации процесса, во избежание патологических переломов, а также улучшения качества жизни получила 4 курса паллиативной ПХТ в монорежиме паклитаксел 175 мг/м² + бисфосфонаты (бонкур 4 мг/кг) в течение года. Получала следующие препараты: дексаметазон 4-8 мг, тимощин 1 мл в течение 10 дней, общеукрепляющую терапию.

При повторном КТ черепа и левой верхней конечности через 3 месяца метастазов не обнаружено за больной ведётся динамическое наблюдение.

Клинический пример 3.

Больная П.Н., 41 год. Состоит на учете в РОНЦ с 2011 года с диагнозом «Рак молочной железы T3N1M0. Состояние после комплексного лечения. В неоадъювантном режиме получила 5 курсов ПХТ по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м² циклофосфан 600 мг/м²). Эффект от проведенного лечения - частичная регрессия опухоли.

12.04.2011 г. больной произведена радикальная мастэктомия слева по Маддену.

Морфологическое заключение № 2123 от 25.04.2011 г.: Опухолевый узел размерами 2,5х3 см, инфильтративно-дольковый рак, II ст. злокачественности. В двух лимфатических узлах метастазы рака с полным замещением ткани узлов.

После операции было произведено ИГХ исследование в Российской Федерации: ER - 4%; PR - 0%-; HER/2-neu – (1+); Ki67 – 16%.

В адъювантном режиме больная получила ТГТ (СОД=44 Гр, 36Гр) + 3 курса ПХТ по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м²) гормонотерапию- тамоксифен 20 мг.

С 2011 по 2014гг. за больной велось динамическое наблюдение.

При очередном обращении в октябре 2014г. состояние пациентки средней тяжести, тяжесть обусловлена сильным болевым синдромом в проекции грудного и поясничного отделов позвоночника. Болевой синдром не купировался ненаркотическими анальгетиками, были потеряны аппетит и сон, больной было тяжело сидеть. За месяц пациентка потеряла 7 кг массы тела.

КТ позвоночного ствола от 14.10.2014 г.: Мтс поражение C₁-C₂ и TN₂ – TN₃ – TN₆.

Са крови – 2,87%; Са15,3 – 64МЕ/мл.

С целью подавления болевого синдрома и приостановки генерализации процесса, во избежание патологических переломов больная получила паллиативный курс ТГТ на позвоночник СОД=25 Гр, РОД=5 Гр, курс ПАТ по схеме APtx (наклитаксел – 175 мг/м² + доксорубицин 60 мг/м²) + бисфосфонаты (бонкур 4 мг/кг) в течение года. Получала следующие препараты : дексаметазон 4-8 мг, тимоцин – 1 мл в течение 10 дней, общеукрепляющую терапию.

При повторном КТ позвоночника через 21 день обнаружен склероз метастатических поражений, за больной ведётся динамическое наблюдение.

Клинический пример 4.

Больная И., 64 года. Состоит на учете в РОНЦ с ноября 2011 г. с диагнозом «Рак левой молочной железы T3N1M0.

В неоадьювантном режиме больная получила 4 курса ПХТ по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м² циклофосфан 600 мг/м²). Эффект от проведенного лечения - стабилизация процесса. Отказ от продолжения ПХТ, оперативного вмешательства, нарушения режима лечения.

При очередном обращении в октябре 2014 г. состояние пациентки тяжёлое, тяжесть обусловлена замещением опухолью левой молочной железы, наличием язвы, болями в грудной клетке, головной болью, отдышкой, нарушением акта дыхания, кашлем, нарушением сна и аппетита, анемизацией, потерей массы тела.

Болевой синдром не купировался ненаркотическими анальгетиками, больной было тяжело лежать.

Рентгенография лёгких от 9.10. 2014: Метастатическое поражение левого лёгкого (2 очага размерами до 5см).

СА-15,3 – 59 МЕ/мл.

В адъювантном режиме больная получила 6 курсов паллиативной ПХТ по схеме APtx: доксорубицин 60 мг/м² + паклитаксел 125-200 мг/м², в/в в день 1 каждые 3 недели. После двух курсов ПХТ контрольный рентген: уменьшение метастатических узлов на 30%, нивелирование вышеуказанных симптомов. Очередные четыре курса привели к регрессии метастатических узлов и к частичной регрессии опухолевого узла.

22.05.2015 г. больной произведена простая мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией.

Морфологическое заключение № 5437 от 5.06.2015 г.: Опухолевый узел размерами 3х3см, инфильтративно-дольковый рак, II ст. злокачественности. В двух лимфатических узлах метастазы рака с умеренным лечебным патоморфозом.

После операции было произведено ИГХ исследование в Российской Федерации: ER -8%;PR 6%-; HER-2/neu – (+++); Ki67 – 56.

В послеоперационном периоде пациентка продолжила получать курсы паллиативной ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + ГТ(тамоксифен - 20 мг). От терапии транстузумабом больная отказалась. Больная прожила 32 месяца.

3.3. Клиническое значение гормональных рецепторов, онкобелка Her-2/neu и Ki-67 в клетках рака молочной железы

По мере развития и внедрения новых медицинских технологий, расширяется и арсенал подходов к диагностике и лечению распространенных форм рака молочной железы. Изучение влияния на эффективность лечения и распространение РМЖ факторов прогноза, в число которых входили уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), онкогена HER-2/neu, а также показатель степени пролиферации Ki-67, мы проводили на основе

предыдущих результатов иммуногистохимического исследования. Мы убедились, что наличие гормон-рецепторов в первичной опухоли является предпосылкой благоприятного прогноза течения злокачественного процесса, а в случае гиперэкспрессии онкогена HER2/neu, напротив, можно было говорить о худшем прогнозе. Следует отметить, что у женщин, находящихся в менопаузе эффект от проведенного лечения несколько ниже, чем у женщин, имеющих сохраненную репродуктивную функцию или находящихся в пременопаузе. Мы изучили значение гормональных рецепторов, онкобелка Her-2/neu и Ki-67 в клетках РМЖ у 221 больной. Возраст больных варьировал в пределах 20-70 лет, средний возраст составил $47,74 \pm 9,48$ лет (таблица 3.12.).

Больных с отрицательным статусом онкогена HER-2/neu в сочетании с положительным рецепторным статусом было 145 (65,61%).

При анализе иммуногистохимических показателей чаще всего у больных определялся статус (ER+PR+)Her-2/neu(-) – 121 (54,75%). Среди них в возрасте 20-30 лет было 4 (1,81%) пациентки, в возрасте 30-39 лет – 17 (7,69%), 40-49 лет – 45 (20,36%), 50-59 лет – 33 (14,93%), 60-69 лет – 17 (7,69%), старше 70 – 5 (2,26%) пациенток.

Статус (ER+PR-)Her-2/neu(-) отмечался у 24 (10,86%) пациенток, среди которых в возрасте 40-49 лет было 11 (4,98%), в возрасте 50-59 лет – 8 (3,62%), в возрасте 60-69 лет – 5 (2,26%) пациенток.

У 29 (13,12%) больных отмечался статус (ER+PR $\pm$)Her-2/neu(+++), среди которых в возрасте 20-30 лет было 7 (3,17%) пациенток, в возрасте 30-39 лет – 13 (5,88%), в возрасте 40-49 лет – 9 (4,07%).

Статус (ER-PR-)Her-2/neu(+++) отмечался у 21 (9,5%) пациенток, среди которых в возрасте 20-30 лет было 13 (5,88%), в возрасте 60-69 лет – 8 (3,62%).

Таблица 3.12. - Распределение больных ДРМЖ по возрасту в зависимости от показателей иммуногистохимического анализа (n=221)

Возраст в годах	(ER+PR+) Her-2/neu(-)		(ER+PR-) Her-2/neu(-)		(ER+PR±) Her-2/neu(+++)		(ER-PR-) Her-2/neu(+++)		(ER-PR-) Her-2/neu(-)		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-30	4	1,81	-	-	7	3,17	13	5,88	-	-	24
30-39	17	7,69	-	-	13	5,88	-	-	7	3,17	37
40-49	45	20,36	11	4,98	9	4,07	-	-	11	4,98	76
50-59	33	14,93	8	3,62	-	-	-	-	8	3,62	49
60-69	17	7,69	5	2,26	-	-	8	3,62	-	-	30
70	5	2,26	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Всего	121	54,75	24	10,86	29	13,12	21	9,5	26	11,76	221

У 26 (11,76%) пациенток отмечался статус (ER-PR-) Her-2/neu(-). Среди них в возрасте 30-39 лет было 7 (3,17%), в возрасте 40-49 лет – 11 (4,98%), в возрасте 50-59 лет – 8 (3,62%).

Количество позитивных опухолей молочной железы по рецепторам эстрогена и прогестерона находится в пределах 49,8-82,3%. Полученные нами данные согласуются с литературными данными.

Расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена показал наличие умеренной корреляции между возрастом и количеством рецепторов эстрогена и отсутствие таковой по отношению к рецепторам прогестерона. В первом случае его значение составляло 0,374, во втором - 0,22.

Была отмечена умеренная положительная корреляция между наличием рецепторов эстрогена и прогестерона: значение рангового коэффициента Спирмена составляло 0,575.

Расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена между стадией заболевания по классификации TNM и количеством выявленных рецепторов эстрогена и прогестерона не показал наличия какой-либо корреляции между ними. В первом случае значение коэффициента Спирмена составляло - 0,26, во втором - 0,02.

Гиперэкспрессия онкогена Her-2/neu в ткани пораженной опухолью молочной железы наблюдается в 25-30% случаев. Вследствие этого исследование экспрессии онкогена Her-2/neu можно отнести к перспективным предикторам - при ускоренном росте опухоли и метастазов отмечается повышенная экспрессия этого онкогена.

В наших исследованиях положительными по онкогену Her-2/neu были 50 больных из 221 (22,62%), что согласуется с данными научной литературы. Среднее значение экспрессии этого онкогена, вычисленное по количеству позитивных результатов (++ или +++), составило $0,82 \pm 0,24$. Корреляции между возрастом больных и экспрессией онкогена Her-2/neu выявлено не было. Значение рангового коэффициента корреляции Спирмена было равно -0,04.

Распределение пациенток по выраженности экспрессии Her-2/neu приведено в таблице 3.13.

Таблица 3.13. - Экспрессия онкогена Her-2/neu среди исследуемых больных

Выраженность	Количество больных	%
негативная	171	77,38
позитивная	50	22,62
Всего	221	100,0

Была обнаружена умеренная корреляция между стадией заболевания по классификации TNM и экспрессией онкогена Her-2/neu: коэффициент корреляции Спирмена был равен 0,4, что совпадает с утверждением о том, что экспрессия онкогена Her-2/neu является неблагоприятным прогностическим признаком для РМЖ.

У 26(11,76%) из 171 больных с отрицательной экспрессией онкогена Her-2/neu рецепторы эстрогенов и прогестерона не были обнаружены, у остальных 145(65,61%)больных они были выявлены. Среди 50 пациенток с гиперэкспрессией онкогена Her-2/neu 29 (13,12%)пациенток были обнаружены оба типа рецепторов, а в 21(9,11%)случае имел место негативный рецепторный статус опухоли.

Расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена между количеством рецепторов к эстрогену и выраженностью экспрессии Her-2/neu, и количеством рецепторов к прогестерону и выраженностью экспрессии Her-2/neu не показал наличия какой-либо корреляции между ними. В первом случае его значение составляло 0,08, во втором –(-0,13).

Пациентки были распределены по степени злокачественности опухоли следующим образом: низкая степень (G1) наблюдалась у 68больных, умеренная степень злокачественности (G2) имела местов77 случаях и высокая степень (G3) отмечалась у 169 больных, у 2 женщин не выполнялось оперативное вмешательство и потому степень злокачественности не была определена.

При исследовании взаимозависимости числа гормональных рецепторов и степени злокачественности опухоли по гистологиине наблюдалась корреляционная связь между ними. Значение рангового коэффициента Спирмена между степенью злокачественности опухоли и количеством рецепторов к эстрогену было равно 0,13, между степенью злокачественности и количеством рецепторов к прогестерону - 0,05.

Однако была выявлена слабая умеренная корреляция между степенью злокачественности опухоли и выраженностью экспрессии онкогена Her-2/neu. Значение рангового коэффициента Спирмена в этом случае составляло 0,38.

Показатели выраженности экспрессии онкогена Her-2/neu в зависимости от степени злокачественности процесса представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14. - Распределение больных по степени злокачественности опухоли в зависимости от экспрессии онкогена Her-2/neu

Степень злокачеств енности	Выраженность экспрессии онкогена Her-2/neu				Всего	
	Негативный (0 или +)		Позитивный (2+ или 3+)			
	п	%	п	%	п	%
G1	42	19,0	6	2,71	48	21,82
G2	34	15,38	27	12,22	61	27,60
G3	95	42,99	17	7,69	112	50,68
Всего	171	77,37	50	22,62	221	100,1

Из числа пациенток с негативной экспрессией Her-2/neu наибольшее количество 95 (42,99%) женщин имели высокую степень злокачественности (G3), из числа пациенток с положительной экспрессией Her-2/neu более половины женщин – 27(12,22%) имели умеренную степень злокачественности (G2).

Пролиферативная активность опухоли - иммуногистохимическое определение антигена Ki-67 (индикатора степени злокачественности опухоли) в ядре клеток во всех фазах клеточного цикла - также может являться одним из прогностических факторов [294]. Высокое значение индекса (более 30%) указывает на активный рост новообразования; низкое (менее 15%) - представляет собой благоприятный прогностический признак, который существенно

увеличивает шансы на благоприятный исход. Мы проанализировали пролиферативный пул опухоли по экспрессии Ki-67 на основе результатов иммуногистохимического исследования из медицинской документации больных ДРМЖ (таблица 3.15.).

Таблица 3.15. - Значение Ki-67 у больных ДРМЖ (n=221)

Значение Ki-67	Количество пациенток	
	абс.	%
<15%	46	20,81
15-30%	63	28,51
>30%	112	50,68
Всего	221	100

Таким образом, у половины (50,68%) исследованных нами пациенток с ДРМЖ значение Ki-67 достигало 30% и выше (среднее значение составляло $31,25 \pm 4,41\%$), что доказывало наличие агрессивного новообразования и неблагоприятного исхода.

Была обнаружена сильная положительная корреляция между степенью злокачественности опухоли и Ki-67. Значение рангового коэффициента корреляции Спирмена было равно 0,73.

Между возрастом пациенток и количеством Ki-67 не было обнаружено корреляции. Значение рангового коэффициента Спирмена было равно 0,13.

Не было обнаружено корреляции и между количеством рецепторов эстрогена и прогестерона и Ki-67: в первом случае значение рангового коэффициента Спирмена составляло -0,13, во втором – (-0,12).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить корреляцию между частотой диссеминации РМЖ и размерами первичной опухоли, с акцентом на регионарное метастазирование. Отдалённые метастазы имели место достоверно чаще у больных с метастатическими поражениями лимфоузлов. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому

распространению РМЖ. Полученные результаты ещё раз подтвердили тот факт, что высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой (G1 и G2), быстрее приводит к распространению опухолевого процесса и отдалённым метастазам.

Результаты исследований позволили определить зависимость отдаленных результатов лечения от степени выраженности клинического эффекта и терапевтического патоморфоза. Частота и сроки распространения злокачественного процесса имеют корреляционную связь с размерами первичной опухоли, метастатическими поражениями регионарных лимфоузлов, а также со степенью выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза опухоли.

Подводя итоги результатов проведенного исследования, необходимо отметить, что распределение пациенток РМЖ в зависимости от сроков появления метастазов показало, что в 184 (58,23%) наблюдениях они возникли в интервале от 3-5 лет, с наиболее частой локализацией в костях скелета, легких и плевре - 51,58% и 37,34% соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что более половины (58,5%) из 316 исследованных больных имели метастазы в два органа. Анализ характеристики метастатического поражения паренхиматозных органов при РМЖ установил, что наиболее часто это были легкие - 118 (37,34%) больных, сюда же отнесены больные с метастазами в плевру, т.к. часто имело место их сочетание с множественным поражением - 90 (28,48%) наблюдений. Метастазы в печень были диагностированы у 105 (33,23%) пациенток и варьировали от единичных мелких узелков над/под капсулой или в толще паренхимы до почти тотального поражения всего органа. Метастатическое поражение л/узлов встречалось в 68 (21,52%) случаях, из них у 44 (13,92%) женщин имелись метастазы в л/узлы средостения, у 24 (7,59%) – в л/узлы шеи и в контрлатеральные аксиллярные л/узлы.

Костные метастазы встречались более чем у половины исследованных больных - 163 (51,58%), с преобладанием остеолитического варианта поражения – 133 (81,59%) случаев, в отделах, несущих большую физическую нагрузку: в

позвоночнике (57,5%), костях таза (23,9%), бедренных (15,3%) и плечевых костях (5,5%), реже метастазы встречались в области ключицы, грудины, ребер и в костях черепа.

Мы проанализировали частоту появления отдаленных метастазов в зависимости от стадии РМЖ и выявили следующую закономерность: наибольшее количество больных, у которых произошла диссеминация опухоли, приходилось на изначально более распространенные процессы. Так, при IIa стадии имеется тенденция к поражению одного-двух органов, которое соответствовало равному количеству поражения в обеих группах и составило по 1,58% от общего количества больных; при IIb стадии чаще поражались два органа, что составило 8,54 и 10,44% соответственно, а при IIIa, b, c стадиях поражались одновременно два-три органа, метастатическое поражение в этих группах составило 74,37%: 26,9, 13,92, 4,75% и 1,58, 3,16, 0,32% соответственно.

Метастазы возникли достоверно чаще у больных с метастатическими поражениями лимфоузлов, что соответствовало N₂₋₃. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому распространению РМЖ.

В своём исследовании мы изучили и детально проанализировали связь некоторых гистологических вариантов РМЖ с наиболее часто встречающейся локализацией метастазов, при этом достоверно установлено, что наиболее агрессивно ведет себя скirrрозно-солидный рак, на 12 больных приходится 40 (12,74%) случаев генерализации - появления отдаленных метастазов. На 27 больных, имеющих скirrрозную форму РМЖ пришлось 54 (17,2%) случая отдаленного метастазирования, при этом имело место поражение, как одного, так и двух-трех органов.

Особо необходимо отметить, что сроки возникновения метастазов зависят от стадии заболевания: чем тяжелее стадия, тем быстрее возникает распространение процесса: если у пациенток со IIa стадией клиническая ремиссия в среднем составляла $63,1 \pm 5,5$ месяцев, у больных со IIb – $43,3 \pm 16,2$ месяцев, с IIIa – $42,3 \pm 9,2$ месяцев, с IIIb – $34,7 \pm 13,1$ месяцев, а уже при стадии IIIc срок

клинической ремиссии сократился в среднем до $21,5 \pm 11,9$ месяцев. Как известно, степень злокачественности опухоли является важным прогностическим фактором. В нашем исследовании при первой степени злокачественности G1 имело место поражение одного органа в 94,1% и двух органов в 5,9% случаев. При G2 поражение одного органа было выявлено у 57,1% пациенток, двух органов - у 39% и трех органов - у 3,9% соответственно. При третьей степени злокачественности G3, у больных в основном поражаюсь два органа, что составило 89,3%, поражение одного и трёх органов было выявлено более чем у 10% больных. Мы выявили, что опухоль прогрессирует от низкой к высокой степени злокачественности, а пропорция опухолей высокой степени злокачественности увеличивается с нарастанием размера опухоли. Утвердили факт, о том, что низкая дифференцировка опухолевых клеток, то есть высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой (G1 и G2), приводит к более быстрому распространению опухолевого процесса и появлению отдалённых метастазов.

Также следует отметить, что метастазы в отдаленные органы чаще наблюдались при I и II степени лечебного патоморфоза и встречались у 198 (90,0%) больных. Метастазы развивались в срок от 1 года до 5 лет. При III степени лечебного патоморфоза метастазы имели место у 22 (10,0%) пациенток, в сроке более 5 лет.

Для изучения влияния факторов прогноза на эффективность лечения и диссеминацию РМЖ мы учитывали результаты ранее проведенного иммуногистохимического исследования. С этой целью нами анализировался уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), а также онкогена HER-2/neu и показатель степени пролиферации Ki-67.

Количество позитивных опухолей молочной железы по рецепторам эстрогена и прогестерона в нашем исследовании находились в пределах 49,8-82,3%, что согласуются с литературными данными. Что касается онкогена Her-2/neu, положительными они были у 50 больных из 221 (22,62%). У половины (50,68%) исследованных нами пациенток с ДРМЖ значение Ki-67 достигало 30%

и выше (среднее значение составляло $31,25 \pm 4,41\%$), что доказывало наличие агрессивного новообразования и неблагоприятного исхода.

Проведенные исследования позволили выявить корреляцию между частотой диссеминации РМЖ и размерами первичной опухоли, с акцентом на регионарное метастазирование. Отдалённые метастазы достоверно чаще возникали у больных с метастатическими поражениями лимфоузлов. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому распространению РМЖ. Полученные результаты ещё раз подтвердили тот факт, что высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой (G1 и G2), быстрее приводит к распространению опухолевого процесса и развитию отдалённых метастазов.

В результате исследования нами определена корреляционная связь между отдаленными результатами митерапиии степенью выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза; также выявлена связь частоты и времени распространения опухолевого процесса с размерами первичной опухоли, регионарным метастазированием, а также со степенью выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза опухоли.

Глава 4. Эффективность проводимого паллиативного лечения в зависимости от некоторых факторов прогноза

4.1. Зависимость эффективности лечения от расположения метастазов и количества пораженных органов

Все 316 исследуемых больных в качестве комплексной паллиативной терапии по показаниям получали химиотерапию, гормональную, лучевую и иммунотерапию. Из них 26 женщинам дополнительно было проведено хирургическое лечение. Метод терапии зависел от локализации метастазов, гормонального статуса первичной опухоли и осложнений, связанных с генерализацией опухолевого процесса. Эффективность терапии мы оценивали в зависимости от гормонального статуса самой пациентки, т.е. с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе. Женщин, находящихся в климаксе мы отнесли в группу пациенток с сохраненной менструальной функцией. Такой принцип анализа результатов мы использовали в ходе всей проводимой работы.

Такие результаты терапии, как полная или частичная регрессия метастазов, стабилизация процесса либо его прогрессирование изучались в ближайшем и отдаленном периодах. Для оценки непосредственных объективных результатов различных вариантов терапии применялся метод, рекомендованный комитетом экспертов ВОЗ, который включает изучение степени регрессии метастазов и развития восстановительных процессов.

Субъективный результат терапии (положительный, без изменений, отрицательный) оценивался по динамике общего состояния больных, выраженности болевого синдрома и других симптомов болезни, независимо от объективных результатов.

Поражение контрлатеральной молочной железы одиночными метастазами отмечалось у 7 больных: у двоих менструальная функция была сохранена и 5 пациенток находились в менопаузе. Пациенток с сохраненной менструальной функцией лечили по схеме АС (доксорубицин по 60 мг/м² + циклофосфамид по 600 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели, 4 курса) + операция +

лучевая терапия (ЛТ) + АС → Рtx (доксорубицин по 60 мг/м² + циклофосфамид по 600 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели, 4 курса → через 3 нед. паклитаксел по 80 мг/м², внутривенно еженедельно 12 курсов, или по 175 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели). Больным в периоде менопаузы назначалась терапия по схеме CAF (циклофосфамид по 600 мг/м² + доксорубицин по 60 мг/м² + фторурацил по 600 мг/м² внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + операция + ЛТ + АС → Рtx (доксорубицин по 60 мг/м² + циклофосфамид по 600 мг/м², внутривенно 1 раз каждые 3 недели, 4 курса → через 3 недели паклитаксел по 80 мг/м², внутривенно еженедельно в течение 12 недель, или по 175 мг/м², внутривенно 1 раз каждые 3 недели) + гормонотерапия (ГТ) (тамоксифен 20 мг ежедневно) (таблица 4.1.).

Как видно из таблицы 4.1, улучшение отмечалось у двух пациенток с сохраненной менструальной функцией, длительность периода улучшения составила 26,3±0,4 месяца. Из 5 пациенток, находящихся в менопаузе, наступление клинической ремиссии отмечалось у 4 (80%) и ее длительность составила 29,7±0,5 месяца, у одной пациентки - без перемен.

Поражение костей скелета отмечалось у 34 пациенток (одиночные метастазы). (таблица 4.2)

У 116 пациенток отмечалось поражение 2 органов: у 42 – костей+печени; у 40 – костей+легких; у 2 – костей+головного мозга; у 16 – костей+мягких тканей; у 16 - костей+ шейных л/у.

У 13 пациенток отмечалось поражение 3 органов: у 10 – позвоночника+костей таза+ печени; у 3 – печени+костей+яичников.

Наиболее часто метастазами был поражен позвоночник – в 73 (44,79%) случаях; кости таза - в 39 (23,93%) и бедренные кости – в 25 (15,34%) случаях, другие кости скелета поражались реже: плечевые кости – у 9 (5,52%) больных, ключица - у 5 (3,07%), грудина – у 5 (3,07%), ребра – у 4 (2,45%), кости черепа - у 3 (1,84%) пациенток.

Таблица 4.1. - Непосредственные результаты лечения больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией с одиночными метастазами в контрлатеральную молочную железу

больные ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией (n=2)									
Метод лечения	Число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучшение	длительность эффекта, мес	без перемен	ухудшение	число больных	регрессия	стабилизация	прогрессирование
АС + опер. + ЛТ + АС → Рtx	2	2	26,3±0,4	-	-	2	-	-	-
Всего абс.	2	2	26,3±0,4	-	-	2	-	-	-
%	100	100		-	-	100	-	-	-
больные ДРМЖ, находящиеся в менопаузе (n=5)									
CAF + опер. + ЛТ + АС → Рtx + ГТ	5	4 (80)	29,7±0,3	1 (20)	-	5	4 (80)	1 (20)	-
Всего	5	4 (80)	29,7±0,5	1 (20)	-	5	4 (80)	1 (20)	-

Таблица 4.2. - Непосредственные результаты лечения больных ДРМЖ с одиночными костными метастазами, абс. (%)

Метод лечения	Непосредственный эффект								
	Субъективный					Объективный			
	число больных	улучше- ние	длительность эффекта, мес	без перемен	ухуд- шение	число больных	регрес- сия	стабили- зация	прогрес- сирование
с сохраненной менструальной функцией (n=20)									
СРtx+БФ +ЛТ	6 (30,0)	4 (20,0)	22,3±2,9	1 (5,0)	1 (5,0)	6 (30,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	1 (5,0)
ФАС+БФ +ЛТ+ ГТ	13 (65,0)	9 (45,0)	19,4±2,1	4 (20,0)	–	13 (65,0)	9 (45,0)	4 (20,0)	–
АР + БФ +опер. + АР +БФ+ ЛТ	1 (5,0)	1 (5,0)	20,1	-	-	1 (5,0)	1 (5,0)	-	-
Всего, абс. (%)	20 (100)	14 (70,0)	20,6±2,3	5 (25,0)	1 (5,0)	20 (100)	9 (45,0)	10 (50,0)	1 (5,0)
в менопаузе (n=14)									
СРtx +БФ+ЛТ + ГТ	7 (50,0)	4 (28,6)	20,1±1,5	2 (14,3)	1 (7,1)	7	4 (28,6)	2 (14,3)	1 (7,1)
ФАС+БФ +ЛТ	4 (28,6)	3 (21,4)	17,5±1,8	1 (7,1)	-	4	3 (21,4)	1 (7,1)	-
АР + БФ +опер. + АР+ БФ+ЛТ+ГТ	3 (21,4)	2 (14,3)	18,7±1,9	1 (7,1)	-	3	2 (14,3)	1 (7,1)	-
Всего, абс. (%)	14	9 (64,3)	18,8±1,7	4 (28,5)	1 (7,1)	14	9 (64,3)	4 (28,6)	1 (7,1)

При поражении костей скелета в процессе химиотерапии по схеме CRtx (карбоплатин AUC6 + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели) также использовались бисфосфонаты (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели. С целью купирования боли после разметки применялась лучевая терапия на область позвоночника (суммарная очаговая доза (СОД) – 25 Гр, разовая очаговая доза (РОД) – 5 Гр); на кости таза (СОД – 30 Гр, РОД – 3 Гр).

В процессе лечения было отмечено, что длительность клинической ремиссии у пациенток с сохраненной менструальной функцией была больше, чем у пациенток в менопаузе. Поэтому при описании результатов лечения мы разделили всех пациенток на эти две группы.

В таблице 4.2. приведены данные по эффективности лечения пациенток с одиночными метастазами в кости с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе. Как видно из таблицы 4.2., в группе больных с сохраненной менструальной функцией было 20 пациенток, которых мы исследовали, сгруппировав их по методам проведенной терапии. Пациенткам первой группы ($n=6$) терапия проводилась по схеме CRtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин по $100\text{--}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) и бисфосфонатами (БФ) (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели. У больных второй группы ($n=13$) терапия применялась по схеме FAC (фторурацил по 500 мг/м^2 + доксорубин по 50 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) и БФ (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели. Одна пациентка, отнесенная нами в третью группу терапии, у которой метастазы в кость отмечались при первичном обращении, получила лечение по схеме AP (доксорубин по 60 мг/м^2 + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели) 6 курсов + БФ (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели + опер. + AP (доксорубин по 60 мг/м^2 + паклитаксел по 175 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + БФ (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели + ЛТ. Длительность периода улучшения у этой пациентки составила 20,1 месяца.

В первой группе больных ДРМЖ улучшение отмечалось у 4 пациенток из 6 и длительность положительного эффекта составляла в среднем $22,3 \pm 2,9$ месяцев.

Во второй группе улучшение отмечалось у 10 пациенток из 14, длительность положительного эффекта составляла $19,4 \pm 2,1$ месяцев.

В среднем у 70% пациенток с одиночными метастазами в кости отмечалось улучшение после проводимого лечения с длительностью положительного эффекта $20,6 \pm 2,3$ месяцев.

Оценка эффективности лечения пациенток с одиночными метастазами в кости, находящихся в менопаузе проводилась у 14 больных: 7 больным проводили химиотерапию, лучевую терапию, гормонотерапию и терапию бифосфонатами, 4 пациентки получали терапию по схеме FАС (фторурацил по 500 мг/м^2 + доксорубицин по 50 мг/м^2 + циклофосфамид по 500 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) 6 курсов, бифосфонаты (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели в течении года и лучевую терапию в случаях малой эффективности бифосфонатов, для купирования боли.

У трех пациенток при первичном обращении отмечались одиночные метастазы в кости, что, вероятнее всего, связано с развитием возрастного остеопороза, приводящего к вымыванию кальция из костей, в результате чего последние становились мишенью для метастазирования. Этих пациенток мы лечили по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) + БФ (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели + операция + АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) + БФ (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели + ЛТ + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно).

Из 7 пациенток, леченых с использованием схемы СРtх (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), бисфосфонатов, им же проводились лучевая и гормонотерапия, у троих отмечалось улучшение, длительность периода которого составляла $20,1 \pm 1,5$ месяцев. Среди 4 больных, получивших терапию по схеме FАС (фторурацил по 500 мг/м^2 + доксорубицин по 50 мг/м^2 + циклофосфамид по 500 мг/м^2 ,

внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) и бисфосфонатами, у 3 из них наблюдалась позитивная динамика продолжительностью клинической ремиссии $17,5 \pm 1,8$ месяцев. Из 3-х больных, получивших терапию по схеме АС (доксорубицин по 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + БФ (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели + операция + АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) + БФ (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг) 1 раз в четыре недели + ЛТ+ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно), период улучшения отмечался у двух, и его длительность составила $18,7 \pm 1,9$ месяца. В среднем в этой группе пациенток улучшение отмечалось в 64,3% случаев и длительность клинической ремиссии составляла $18,8 \pm 1,7$ месяцев.

Одиночные метастазы в печени отмечались у 47 пациенток, у 68 отмечалось поражение двух и трех органов. Одиночные метастазы в легких были отмечены у 28 пациенток, у 90 пациенток отмечалось поражение 2 и 3 органов. При поражении легких и печени химиотерапия назначалась также на фоне таксанов с учетом веса и роста пациенток по схемам APtx (доксорубицин по 60 мг/м^2 + паклитаксел по $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели); CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин по $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел по 175 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели); ТА (таксотер по 75 мг/м^2 + доксорубицин по 50 мг/м^2). При этом обязательно использовалось сопроводительное лечение с применением гепатопротекторов, гормонов, витаминов, иммуномодуляторов, в некоторых случаях инфузии проводились на фоне гипергидратации. Рефрактерная рвота у пациенток снималась ондасетроном (по 8 мг два раза в день, сначала в инъекциях, затем в таблетированной форме). Результаты лечения приведены в таблицах 4.3 и 4.4.

При метастатических плевритах, после эвакуации жидкости во время пункции в плевральную полость вводили 750 мг 5-фторурацила или 1 г циклофосфана, для склерозирования сосудов и с целью губительного влияния на метастатические участки.

В группе больных РМЖ с одиночными метастазами в печень с сохраненной менструальной функцией (таблица 4.3.) было 26 пациенток. По видам паллиативного лечения пациенток разделили на 5 групп: пациенткам первой группы ($n=6$) назначались таксаны (паклитаксел по $125-200 \text{ мг/м}^2$ или таксотер по 80 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели). Больным 2-ой группы ($n=5$) лечение проводилось по схеме CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин $100-150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели). У пациенток 3-й группы ($n=7$) применялась терапия по схеме APtx (доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125-200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели). В четвертой группе ($n=5$) лечение проводилось препаратом кселода (3 г/сут. – по 2 таблица 3 раза в день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса). В пятую группу вошли три пациентки, которые имели одиночные метастазы уже при первичном обращении. Этим пациенткам лечили по схеме CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин $100-150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели) + операция + CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин $100-150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели) + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно).

В первой группе из 6 пациенток улучшение отмечалось у троих, длительность этого периода составляла $20,2 \pm 1,9$ месяцев. Из 5 пациенток второй группы улучшение отмечалось у троих и длительность этого периода составляла $44,7 \pm 5,3$ месяцев. Из 7 пациенток третьей группы, которых лечили по схеме APtx (доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125-200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели), улучшение отмечалось у пяти, длительность клинической ремиссии составляла $22,8 \pm 2,3$ месяцев. Из 5 пациенток четвертой группы, которых лечили кселодой (3 г/сут. – 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), улучшение отмечалось у 3 и ее длительность составляла $22,9 \pm 2,6$ месяцев. Из трех пациенток пятой группы улучшение отмечалось у двух. В среднем из 26 пациенток этой группы улучшение отмечалось у 16 (61,5%), длительность этого периода составляла $26,4 \pm 2,9$ месяца.

В группе больных РМЖ с одиночными метастазами в печень в менопаузе (таблица 4.3.) была 21 пациентка, и схема лечения была такой же, как у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Из 4 пациенток, которых лечили таксанами, улучшение отмечалось у 2 и ее длительность составляла $17,5 \pm 2,1$ месяца. Из 4 пациенток, получивших терапию по схеме CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин по $100-150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели), эффект также наблюдался у двух юольных, при этом продолжительность периода улучшения составила в среднем $38,9 \pm 4,2$ месяцев. Из 7 больных, получивших комбинированную терапию APtx (доксорубицин по 60 мг/м^2 + паклитаксел по $125-200 \text{ мг/м}^2$, внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели), улучшение отмечалось у 3 и ее длительность составляла $20,7 \pm 2,1$ месяцев. Из 6 пациенток, которых лечили кселодой (3 г/сут. - 2-3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), улучшение отмечалось у 3 и длительность этого периода составляла $21,5 \pm 2,3$ месяцев.

Гораздо худшие результаты лечения отмечались у пациенток с одиночными метастазами в легких (таблица 4.4.) В группе больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией было 12 пациенток, среди них из числа пациенток, которых лечили таксанами ($n=3$), улучшение отмечалось у одной с длительностью клинической ремиссии 10,6 месяцев. При лечении таксанами и препаратами платины улучшение длительностью 12,2 месяцев отмечалось только у одной пациентки из двух. Из 3 пациенток, у которых лечение таксанами и доксорубицином дополнялось гормонотерапией, только у 2 отмечалось улучшение длительностью $12,9 \pm 2,4$ месяцев. Из трех пациенток, которые получали кселоду (3 г/сут. - 2-3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), улучшение отмечалось только у 1 с клинической ремиссией в 12,3 месяцев.

Таблица 4.3. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с одиночными метастазами в печень

Метод лечения	Число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучшение	длительн. эффекта, мес	без перемен	ухудшен ие	число больных	регрес сия	стабилиз .	прогрес- сирован.
с одиночными метастазами в печень с сохраненной менструальной функцией (n=26)									
Паклитаксел+ ГТ	6 (23,08)	3 (11,54)	20,2±1,9	2 (7,69)	1 (3,85)	6 (23,08)	3 (11,54)	2 (7,69)	1 (3,85)
СРtx	5 (19,23)	3 (11,54)	44,7±5,3	1 (3,85)	1 (3,85)	5 (19,23)	3 (11,54)	1 (3,85)	1 (3,85)
АРtx + ГТ	7 (26,92)	5 (19,23)	22,8±2,3	1 (3,85)	1 (3,85)	7 (26,92)	5 (19,23)	1 (3,85)	1 (3,85)
кселода	5 (19,23)	3 (11,54)	22,9±2,6	1 (3,85)	1 (3,85)	5 (19,23)	3 (11,54)	1 (3,85)	1 (3,85)
СРtx + опер. + СРtx + ГТ	3 (11,54)	2 (7,69)	21,4±2,5	1 (3,85)	-	3 (11,54)	2 (7,69)	1 (3,85)	-
Всего, абс. (%)	26 (100)	16 (61,54)	26,4±2,9	6 (23,08)	4 (15,38)	26 (100)	16 (61,54)	6 (23,08)	4 (15,38)
с одиночными метастазами в печень в менопаузе (n=21)									
Паклитаксел+ ГТ	4 (19,05)	2 (9,52)	17,5±2,1	1 (4,76)	1 (4,76)	4 (19,05)	2 (9,52)	1 (4,76)	1 (4,76)
СРtx	4 (19,05)	2 (9,52)	38,9±4,2	1 (4,76)	1 (4,76)	4 (19,05)	2 (9,52)	1 (4,76)	1 (4,76)
АРtx + ГТ	7 (33,33)	4 (19,05)	20,7±2,1	2 (9,52)	1 (4,76)	7 (33,33)	4 (19,05)	2 (9,52)	1 (4,76)
кселода + ГТ	6 (28,57)	3 (14,29)	21,5±2,3	2 (9,52)	1 (4,76)	6 (28,57)	3 (14,29)	2 (9,52)	1 (4,76)
Всего, абс. (%)	21 (100)	11 (52,38)	24,7±3,4	6 (28,57)	4 (19,05)	21 (100)	11 (52,38)	6 (28,57)	4 (19,05)

В одном случае пациентка с метастазами, обнаруженными при первичном обращении, получала лечение по схеме таксотер(80 мг/м²) + доксорубицин + операция + таксотер(80 мг/м²) + доксорубицин. Длительность клинической ремиссии у нее составила 12,4 месяца. В среднем у пациенток этой группы улучшение отмечалось только в 6 (50,0%) случаях и длительность этого периода составляла 12,1±1,7 месяцев.

Одиночные метастазы в легких имели 16 больных РМЖ в менопаузе: из трех пациенток, которых лечили таксотером (80 мг/м²), улучшение длительностью 9,6 месяцев отмечалось только у одной: из трех пациенток, которых лечили по схеме СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели), у одной отмечалось улучшение (11,5 мес.); по схеме АРtx (доксорубицин 60 мг/м² + паклитаксел 125-200 мг/м², в/в в день 1 каждые 3 недели) лечили 5 пациенток, улучшение отмечалось у 2 (11,9±1,2 мес.). Лечение экселодой (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса) получили 5 пациенток, улучшение имело место только у 1 из них (10,8 мес.). В среднем улучшение длительностью 10,95±1,4 месяцев отмечалось только у 5 (21,25%) этой группы.

Мы проанализировали результаты лечения пациенток с метастазами в 2 органа (n=185). В таблице 4.5. приведены непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости и печень с сохраненной менструальной функцией (n=22) и в менопаузе (n=20). Из 6 пациенток с РМЖ и сохраненной менструальной функцией, которым лечение проводили паклитакселом (125-200 мг/м², в/в в день 1 каждые 3 недели), бисфосфонатами с использованием гормонотерапии, улучшение имело место у 2 длительностью 13,4±1,2 месяца. Лучшими были результаты лечения СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели), бисфосфонатами с последующей лучевой терапией - у 13,64% больных отмечалось улучшение с длительностью клинической ремиссии 32,3±3,3 месяца.

Таблица 4.4. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с одиночными метастазами в легких (n=28)

Метод лечения	число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучшение	длительн. эффекта, мес.	без перемен	ухудшен ие	число больных	регрес сия	стабилиз ация	прогресси- рование
с одиночными метастазами в легких с сохраненной менструальной функцией (n=12)									
таксотер	3 (25,0)	1 (8,33)	10,6	1 (8,33)	1 (8,33)	3 (25,0)	1 (8,33)	1 (8,33)	1 (8,33)
СРtx	2 (16,67)	1 (8,33)	12,2	1 (8,33)	-	2 (16,67)	1 (8,33)	1 (8,33)	-
таксотер + доксорубицин + ГТ	3 (25,0)	2 (16,67)	12,9±2,4	1 (8,33)	-	3 (25,00)	2 (16,67)	1 (8,33)	-
кселода	3 (25,0)	1 (8,33)	12,3	1 (8,33)	1 (8,33)	3 (25,0)	1 (8,33)	1 (8,33)	1 (8,33)
таксотер+ доксорубицин + опер. + таксотер+ доксорубицин	1 (8,33)	1 (8,33)	12,4	-	-	1	1 (8,33)	-	-
Всего, абс. (%)	12 (100)	6 (50)	12,1±1,7	4 (33,33)	2 (16,67)	12 (100)	6 (50)	4 (33,33)	2 (16,67)
с одиночными метастазами в легких в менопаузе (n=16)									
таксотер	3 (18,75)	1 (6,25)	9,6	1 (6,25)	1 (6,25)	3 (18,75)	1 (6,25)	1 (6,25)	1 (6,25)
СРtx	3 (18,75)	1 (6,25)	11,5	1 (6,25)	1 (6,25)	3 (18,75)	1 (6,25)	1 (6,25)	1 (6,25)
АРtx + ГТ	5 (31,25)	2 (12,5)	11,9±1,2	1 (6,25)	2 (12,5)	5 (31,25)	2 (12,5)	1 (6,25)	2 (12,5)
кселода+ ГТ	5 (31,25)	1 (6,25)	10,8	2 (12,5)	2 (12,5)	5 (31,25)	1 (6,25)	2 (12,5)	2 (12,5)
Всего, абс. (%)	16 (100)	5 (31,25)	10,95±1,4	5 (31,25)	6 (37,5)	16 (100)	5 (31,25)	5 (31,25)	6 (37,5)

При использовании комбинации APtx: доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели, бисфосфонатов, лучевой и гормонотерапии улучшение наступило у трех из 6 пациенток, длительность этого периода составила $14,8 \pm 1,8$ месяца. При применении кселода (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса) и бисфосфонатов ($n=4$) улучшение длительностью $13,9 \pm 1,6$ месяцев отмечалось у 2 больных. Одна пациентка, имеющая при первичном обращении метастазы в печень и позвоночник, получила лечение в объеме: AP + БФ + операция + AP + БФ + ЛТ. Длительность периода улучшения у нее составила 13,7 месяцев. Во всей группе больных улучшение отмечалось в 11 случаях, длительность этого периода в среднем была $17,6 \pm 1,8$ месяцев.

Результаты лечения РМЖ с метастазами в кости и печень были прослежены у 20 женщин в менопаузе. Из 5 пациенток, которых лечили по схеме паклитаксел ($125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели) + БФ + ЛТ + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно), улучшение наступило в 2 случаях длительностью $11,2 \pm 1,7$ месяцев. Из 5 больных, леченных по схеме CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели) + БФ + ЛТ + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно) и препараты платины, улучшение наступило у 3, длительность клинической ремиссии составила $23,3 \pm 2,5$ месяца. При использовании схемы APtx: доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели + БФ + ЛТ улучшение наступило у 3 пациенток из 5 длительностью $13,9 \pm 1,6$ месяцев. При лечении препаратом кселода (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса) улучшение длительностью 11,8 месяцев наступило у 1 пациентки. В этой группе улучшение отмечалось у 9 пациенток из 20 длительностью в среднем $15,05 \pm 1,78$ месяцев.

Таблица 4.5. - Непосредственные результаты лечения больных ДРМЖ с метастазами в кости и печень (n=42)

Метод лечения	число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучшение	длительн.эф фекта, мес	без перемен	ухуд- шение	число больных	регрес сия	стабили- зация	прогрес сирован ие
с метастазами в кости и печень с сохраненной менструальной функцией (n=22)									
паклитаксел + БФ + ГТ	6 (27,27)	2 (9,09)	13,4±11,2	2 (9,09)	2 (9,09)	6 (27,27)	2 (9,09)	2 (9,09)	2 (9,09)
СРtx +БФ +ЛТ	5 (22,73)	3 (13,64)	32,3±3,3	1(4,55)	1(4,55)	5 (22,73)	3 (13,64)	1(4,55)	1(4,55)
АРtx +БФ +ЛТ + ГТ	6 (27,27)	3 (13,64)	14,8±1,8	2 (9,09)	1(4,55)	6 (27,27)	3 (13,64)	2 (9,09)	1(4,55)
кселода + БФ	4 (18,18)	2 (9,09)	13,9±1,6	1(4,55)	1(4,55)	4 (18,18)	2 (9,09)	1(4,55)	1(4,55)
АР +БФ+ опер.+ АР+БФ+ЛТ	1 (4,55)	1(4,55)	13,7	-	-	1(4,55)	1(4,55)	-	-
Всего, абс.(%)	22 (100)	11 (50)	17,6±1,8	6 (27,27)	5 (22,73)	22 (100)	11 (50)	6 (27,27)	5 (22,73)
с метастазами в кости и печень в менопаузе (n=20)									
паклитаксел+БФ +ЛТ + ГТ	5 (25,0)	2 (10,0)	11,2±1,7	2 (10,0)	1 (5,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	1 (5,0)
СРtx+БФ +ЛТ+ ГТ	5 (25,0)	3 (15,0)	23,3±2,5	1 (5,0)	1 (5,0)	5 (25,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	1 (5,0)
АРtx +БФ+ЛТ	5 (25,0)	3 (15,0)	13,9±1,6	1 (5,0)	1 (5,0)	5 (25,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	1 (5,0)
кселода +БФ	5 (25,0)	1 (5,0)	11,8	2 (10,0)	2 (10,0)	5 (25,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	2 (10,0)
Всего, абс. (%)	20	9 (45,0)	15,05±1,37	6 (30,0)	5 (25,0)	20	9 (45,0)	6 (30,0)	5 (25,0)

Непосредственные результаты лечения 40 больных РМЖ с одиночными метастазами в кости и легкие представлены в таблице 4.6. Из 15 больных РМЖ с метастатическим поражением костей и легких с сохраненной менструальной функцией 4 мы лечили таксотером (80 мг/м^2), четверых - СРtx (карбоплатин АUC6 + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), четверых - АРtx: доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели и троих –кселодой (3 г/сут. - 2 таб. 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса). У 2 больных, получавших таксотер (80 мг/м^2), отмечалось улучшение, сохранявшееся в течение $12,6 \pm 1,7$ месяцев, у 1 - без перемен и у одной отмечалось ухудшение состояния. Такая же картина отмечалась в группах пациенток, которых лечили таксанами с препаратами платины и таксанами с доксорубицином. Длительность периода улучшения варьировала от 14,9 до 15,4 месяцев. Из 3 пациенток, которых лечили кселодой (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), улучшение отмечалось только у 1 (длительность периода улучшения - 12,3 месяцев), у 1 пациентки отмечалось ухудшение состояния и у 1 - без перемен. У больных РМЖ с метастатическим поражением костей и легких с сохраненной менструальной функцией улучшение отмечалось в 7 случаях из 15, и длительность периода улучшения в среднем составляла $13,8 \pm 0,43$ месяца.

В группе больных РМЖ с метастазами в кости и легкие в менопаузе ($n=25$) шестерых пациенток лечили таксотером (80 мг/м^2) - у троих отмечалось улучшение длительностью $11,5 \pm 2,1$ месяца. Из 7 пациенток, в лечении которых использовалась комбинация СРtx (карбоплатин АUC6 + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), улучшение отмечалось в 4 случаях длительностью этого периода составляла $14,2 \pm 1,8$ месяца. Улучшение наступало только у 4 пациенток из 7, которых лечили по схеме АРtx: доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели.

Таблица 4.6. - Результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости и легкие (n=40)

Метод лечения	число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше- ние	длит. эффекта, мес	без перемен	ухудшен ие	число больных	регрес сия	стабили- зация	прогресс и- рование
с метастазами в кости и легкие с сохраненной менструальной функцией (n=15)									
таксотер+БФ +ЛТ+ ГТ	4 (26,67)	2 (14,67)	12,6±1,7	1 (6,67)	1 (6,67)	4 (26,67)	2 (14,67)	1 (6,67)	1 (6,67)
СРtx+ БФ +ЛТ	4 (26,67)	2 (14,67)	15,4±1,8	1 (6,67)	1 (6,67)	4 (26,67)	2 (14,67)	1 (6,67)	1 (6,67)
АРtx +БФ +ЛТ + ГТ	4 (26,67)	2 (14,67)	14,9±1,9	1 (6,67)	1 (6,67)	4 (26,67)	2 (14,67)	1 (6,67)	1 (6,67)
кселода +БФ	3 (20,0)	1 (6,67)	12,3	1 (6,67)	1 (6,67)	3 (20,0)	1 (6,67)	1 (6,67)	1 (6,67)
Всего, абс. (%)	15 (100)	7 (46,67)	13,8±0,43	4 (26,67)	4 (26,67)	15	7 (46,67)	4 (26,67)	4 (26,67)
с метастазами в кости и легкие в менопаузе (n=25)									
таксотер+БФ +ЛТ	6 (24,0)	3 (12,0)	11,5±2,1	2 (8,0)	1 (4,0)	6 (24,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
СРtx+ БФ +ЛТ+ ГТ	7 (28,0)	4 (16,0)	14,2±1,8	2 (8,0)	1 (4,0)	7 (28,0)	4 (16,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
АРtx +БФ +ЛТ+ ГТ	7 (28,0)	4 (16,0)	13,4±1,4	2 (8,0)	1 (4,0)	7 (28,0)	4 (16,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
кселода + ГТ	5 (20,0)	2 (8,0)	11,1±1,4	2 (8,0)	1 (4,0)	5 (20,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
Всего, абс. (%)	25	13 (52,0)	12,55±1,32	8 (32,0)	4 (16,0)	25	13 (52,0)	8 (32,0)	4 (16,0)

Длительность периода улучшения у этой группы больных составляла $13,4 \pm 1,4$ месяца. Из 5 пациенток, которых лечили кселодой (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), улучшение наступало только у двух и его длительность составляла $11,1 \pm 1,4$ месяца. В среднем в этой группе улучшение наступало у 13 пациенток из 25 и длительность периода улучшения составляла $12,55 \pm 1,32$ месяца.

В таблице 4.7. приведены непосредственные результаты лечения, прослеженные у больных РМЖ с метастатическим поражением другой молочной железы и перекрестных подмышечных лимфоузлов. В группе пациенток с метастазами в противоположную молочную железу и перекрестные аксиллярные лимфатические узлы с сохраненной менструальной функцией было всего 3, одна из которых принимала терапию по схеме АС (доксорубин по 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + операция + ЛТ + АС (доксорубин 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели), другие 2 пациентки принимали лечение по схеме САФ (циклофосфамид по 600 мг/м^2 + доксорубин по 60 мг/м^2 + фторурацил 600 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + операция + ЛТ + АС (доксорубин по 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно). Улучшение наступило у всех пациенток в обеих группах. Длительность периода улучшения у пациентки, получавшей терапию по схеме АС (доксорубин по 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + операция + ЛТ + АС (доксорубин по 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) составила 12,1 месяца. У больных, получавших терапию по схеме САФ (циклофосфамид по 600 мг/м^2 + доксорубин по 60 мг/м^2 + фторурацил по 600 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + операция + ЛТ + АС (доксорубин по 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + ГТ - $14,5 \pm 2,3$ месяцев, в среднем - $13,3 \pm 2,1$ месяцев.

В группе больных РМЖ с метастазами во вторую молочную железу и перекрестные аксиллярные лимфатические узлы в менопаузе было 5 женщин. У двух из них, которых лечили по схеме САФ (циклофосфамид по 600 мг/м^2 + доксорубицин по 60 мг/м^2 + фторурацил по 600 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + операция + ЛТ + АС (доксорубицин по 60 мг/м^2 + циклофосфамид по 600 мг/м^2 , внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + ГТ (тамоксифен по 20 мг ежедневно), наступило улучшение, которое продлилось $11,3 \pm 1,9$ месяцев. Из двух пациенток, получивших терапию по схеме САФ (циклофосфамид по 600 мг/м^2 + доксорубицин по 60 мг/м^2 + фторурацил по 600 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) + операция + ЛТ + САФ (циклофосфамид по 600 мг/м^2 + доксорубицин по 60 мг/м^2 + фторурацил по 600 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) - 12,1 месяца. В среднем, длительность периода улучшения у пациенток этой группы составила $11,7 \pm 2,2$ месяца.

В таблице 4.8. приведены непосредственные результаты лечения у больных РМЖ с метастазами в кости и головной мозг с сохраненной менструальной функцией. В этой группе было всего две пациентки которых лечили комбинацией СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели) с последующей лучевой терапией. Улучшение длительностью 6,9 месяцев наступило только у 1 пациентки.

При оценке непосредственных результатов лечения больных РМЖ с метастазами в легкие и головной мозг с сохраненной менструальной функцией ($n=4$) с применением у 3 схемы FАС (фторурацил 500 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) + ЛТ + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно) и у одной - комбинации СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели) и лучевой терапии, было установлено, что в первой группе ни у 1 женщины не было улучшения (у 1 пациентки лечение не дало эффекта и у одной отмечалось ухудшение состояния) (таблица 4.9.).

Таблица 4.7. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в контрлатеральную молочную железу и перекрестные аксиллярные лимфатические узлы (n=8)

Метод лечения	число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше- ние	длит. эф- фекта, мес	без перемен	ухудше- ние	число больных	регрес- сия	стабили- зация	прогресси- рование
с метастазами во в контрлатеральную молочную железу и перекрестные аксиллярные л/у с сохраненной менструальной функцией (n=5)									
АС + опер. + ЛТ + АС	1 (33,33)	1 (33,33)	12,1	-	-	1 (33,33)	1 (33,33)	-	-
CAF + опер. + ЛТ + AP+ГТ	2 (66,67)	2 (66,67)	14,5±2,3	-	-	2 (66,67)	2 (66,67)	-	-
Всего абс. (%)	3 (100)	3 (100)	13,3±2,1	-	-	3 (100)	3 (100)	-	-
с метастазами во в контрлатеральную молочную железу и перекрестные аксиллярные л/у в менопаузе (n=3)									
CAF + опер. + ЛТ + AP + ГТ	3 (60,0)	2 (40,0)	11,3±1,9	1 (20,0)	-	3 (60,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	-
CAF + опер. + ЛТ + CAF	2 (40,0)	1 (20,0)	12,1	1 (20,0)	-	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	-
Всего, абс. (%)	5 (100)	3 (60,0)	11,7±2,2	2 (40,0)	-	5 (100)	3 (60,0)	2 (40,0)	-

У пациентки, получавшей комбинацию паклитаксела, препаратов платины и лучевой терапии наступило улучшение, которое продлилось 7,1 месяцев.

В таблице 4.10. приведены непосредственные результаты лечения у больных РМЖ с метастазами в печень и яичники с сохраненной менструальной функцией (n=6). У 1 из них лечение паклитакселем и гормонотерапией обеспечило улучшение длительностью 12,2 месяцев. Из 2 пациенток, которых лечили комбинацией паклитаксела и препаратов платины, улучшение наступило у 1 длительностью 13,4 месяцев. Улучшение длительностью 13,7 месяцев также наступило у 1 пациентки из 2, которые получали лечение по схеме APtx: доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели. Кселоду (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса) получала только 1 пациентка с хорошим результатом длительностью 11,9 месяцев. В исследуемой группе из 6 пациенток улучшение наступило у 4, в среднем оно продлилось $12,8 \pm 0,26$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения больных раком молочной железы с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения представлены в таблице 4.11. (n=44). Больных РМЖ с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения с сохраненной менструальной функцией было 12: - две из них получали таксотер (80 мг/м^2) и гормонотерапию, у одной наступило улучшение, которое продлилось 10,1 месяцев; - у трех использовалась комбинация CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), только одна из них имела улучшение длительностью 11,8 месяцев; - из двух больных комбинация APtx: доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели обеспечила одной период улучшения продолжительностью 12,1 месяцев; - три пациентки получали кселоду (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), только одна из них ответила на лечение положительно, период улучшения состояния у нее продлился 9,9 месяцев; - три пациентки, у которых при первичном обращении были обнаружены метастазы, получали лечение по схеме AC

(доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) + операция + АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно), у одной из них период улучшения составил 10,2 месяцев.

Таким образом, в этой группе у 4 пациенток из 6 наступало улучшение и длительность этого периода в среднем составляла $10,97 \pm 0,31$ месяцев.

В лечении больных РМЖ с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения в менопаузе ($n=32$) использовали таксотер (80 мг/м^2) (5 пациенток), комбинацию паклитаксела и препаратов платины (128 человек), комбинацию паклитаксела и доксорубина (11 человек), кселоду (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса) (4 человек). В группе больных, которые получали таксотер (80 мг/м^2) клиническая ремиссия длительностью $10,1 \pm 1,4$ месяцев имела место у трех. У 6 пациенток из 12, которые получали комбинацию СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), имело место улучшение и продлилось оно $11,8 \pm 1,7$ месяцев. Из 11 пациенток, которых лечили по схеме АРtx: доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел $125\text{-}200 \text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели, улучшение наступило в 6 случаях и длительность ее составила $12,1 \pm 2,1$ месяцев. Только у двух пациенток из 4, которых лечили кселодой (3 г/сут. - 2 таб. 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), наступило улучшение, длительность которого составила $9,9 \pm 1,1$ месяца. У 17 из 32 пациенток этой группы наступило улучшение, длительность периода улучшения в среднем, составила $11,0 \pm 0,3$ месяцев.

Таблица 4.8. - Непосредственные результаты лечения у больных РМЖ с метастазами в кости и головной мозг с сохраненной менструальной функцией (n=2)

Метод лечения	число больны х	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше ние	длит. эффекта, мес	без перемен	ухудше- ние	число больны х	регрес сия	стабили зация	прогресси рование
СРtx+ ЛТ +БФ	2 (100)	1 (50,0)	6,9	-	1 (50,0)	2 (100)	1 (50,0)	-	1 (50,0)
Всего, абс. (%)	2 (100)	1 (50,0)	6,9	-	1 (50,0)	2 (100)	1 (50,0)	-	1 (50,0)

Таблица 4.9. - Непосредственные результаты лечения у больных РМЖ с метастазами в легкие и головной мозг с сохраненной менструальной функцией (n=4)

Метод лечения	число больны х	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше ние	длит. эффекта, мес	без перемен	ухудше- ние	число больны х	регрес сия	стабили зация	прогресси рование
FAС+ЛТ+ ГТ	3 (75,0)	1 (25,0)	7,4	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
СРtx+ЛТ	1 (25,0)	1 (25,0)	7,1	-	-	1 (25,0)	1 (25,0)	-	-
Всего, абс. (%)	4 (100)	2 (50,0)	7,25	1 (25,0)	1 (25,0)	4 (100)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)

Таблица 4.10. - Непосредственные результаты лечения у больных РМЖ с метастазами в печень и яичники с сохраненной менструальной функцией (n=6)

Метод лечения	число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше- ние	Длит. эф- фекта, мес	без перемен	ухуд- шение	число больных	регрес- сия	стабили- зация	прогресси- рование
паклитаксел+ ГТ	1 (16,67)	1 (16,67)	12,2	-	-	1 (16,67)	1 (16,67)	-	-
СРtx	2 (33,33)	1 (16,67)	13,4	1 (16,67)	-	2 (33,33)	1 (16,67)	1 (16,67)	-
АРtx+ ГТ	2 (33,33)	1 (16,67)	13,7	1 (16,67)	-	2 (33,33)	1 (16,67)	1 (16,67)	-
кселода	1 (16,67)	1 (16,67)	11,9	-	-	1 (16,67)	1 (16,67)	-	-
Всего, абс. (%)	6 (100)	4 (66,67)	12,8±0,26	2 (33,33)	-	6 (100)	4 (66,67)	2 (33,33)	-

Таблица 4.11. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения (n=44)

Метод лечения	число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше- ние	длит. эф- фекта, мес	без перемен	ухудшен ие	число больных	регрес сия	стабильна ция	прогресси- рование
с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения с сохраненной менструальной функцией (n=12)									
таксотер+ ГТ	2 (16,67)	1 (8,33)	10,1	1 (8,33)	-	2 (16,67)	1 (8,33)	1 (8,33)	-
СРtx	3 (25,0)	2 (16,67)	11,8±1,7	1 (8,33)	-	3 (25,0)	2 (16,67)	1 (8,33)	-
APtx + ГТ	2 (16,67)	1 (8,33)	12,1	1 (8,33)	-	2 (16,67)	1 (8,33)	1 (8,33)	-
кселода	2 (16,67)	1 (8,33)	9,9	1 (8,33)	-	2 (16,67)	1 (8,33)	1 (8,33)	-
AP + опер. + AP + ГТ	3 (25,0)	2 (16,67)	10,2±1,3	1 (8,33)	-	3 (25,0)	2 (16,67)	1 (8,33)	-
Всего, абс. (%)	12 (100,0)	7 (58,3)	10,8±1,6	5 (41,7)	-	12 (100)	7 (58,3)	5 (41,7)	-
с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения в менопаузе (n=32)									
таксотер+ ГТ	5 (15,63)	3 (9,37)	10,1±1,4	1 (3,13)	1 (3,13)	5 (15,63)	3 (9,37)	1 (3,13)	1 (3,13)
СРtx	12 (37,5)	6 (18,75)	11,8±1,7	5 (15,63)	1 (3,13)	12 (37,5)	6 (18,75)	5 (15,63)	1 (3,13)
APtx	11 (34,39)	6 (18,75)	12,1±2,1	4 (12,5)	1 (3,13)	11 (34,39)	6 (18,75)	4 (12,5)	1 (3,13)
кселода + ГТ	4 (12,5)	2 (6,25)	9,9±1,1	1 (3,13)	1 (3,13)	4 (12,52)	2 (6,25)	1 (3,13)	1 (3,13)
Всего, абс. (%)	32 (100,0)	17 (53,12)	11,0±0,3	11 (34,39)	4 (12,52)	32	17 (53,12)	11 (34,39)	4 (12,52)

Непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости и мягкие ткани (n=16) приведены в таблице 4.12. Этот тип распространения метастазов было у 7 пациенток с сохраненной менструальной функцией. Двум пациенткам назначали паклитаксел, у одной из них наступало улучшение, которое продлилось 12,4 месяцев. Из двух пациенток, которые получали комбинацию паклитаксела и препаратов платины, улучшение наступило у одной, длительность этого периода составила 13,3 месяцев. У двух пациенток в лечении мы использовали паклитаксел и доксорубицин, улучшение наступило только у одной, длилось оно 13,8 месяцев. У одной пациентки, которую лечили кселодой (3 г/сут. - 2 таблица 3 раза/день в течение 10 дней с интервалом 2 недели, 3 курса), состояние оставалось без перемен. Среди пациенток этой группы улучшение наступало у трех больных из 7, длительность периода улучшения в среднем составила $12,85 \pm 0,27$ месяцев.

Были прослежены непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости и мягкие ткани в менопаузе (таблица 4.12). В этой группе было 9 пациенток: четырех лечили паклитакселом и пятерым назначали комбинацию паклитаксела и препаратов платины. Из числа больных, леченных паклитакселом, улучшение наступило у двух, длительность этого периода составила $14,3 \pm 1,9$ месяцев. В результате использования комбинации паклитаксела и препаратов платины улучшение длительностью $15,1 \pm 2,1$ месяцев имело место у трех больных.

Таким образом, в этой группе улучшение было установлено у пяти пациенток из 9 и длительность периода улучшения в среднем составила $14,7 \pm 2,2$ месяцев.

Таблица 4.12. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в кости и мягкие ткани (n=16)

Метод лечения	число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше- ние	длит. эффекта, мес	без перемен	ухудшен ие	число больных	регрес сия	стабилиз ация	прогрессир ование
с метастазами в кости и мягкие ткани с сохраненной менструальной функцией (n=7)									
паклитаксел +БФ +ЛТ	2 (28,57)	1 (14,29)	12,4	1 (14,29)	-	2 (28,57)	1 (14,29)	1 (14,29)	-
СРtx +БФ +ЛТ	2 (28,57)	1 (14,29)	13,3	1 (14,29)	-	2 (28,57)	1 (14,29)	1 (14,29)	-
АРtx +БФ +ЛТ+ ГТ	2 (28,57)	1 (14,29)	13,8	1 (14,29)	-	2 (28,57)	1 (14,29)	1 (14,29)	-
кселода+БФ	1 (14,29)	-	11,9	1 (14,29)	-	1 (14,29)	-	1 (14,29)	-
Всего, абс. (%)	7 (100)	3 (42,86)	12,85±0,27	4 (57,14)	-	7 (100)	3 (42,86)	4 (57,14)	-
с метастазами в кости и мягкие ткани в менопаузе (n=9)									
паклитаксел +БФ +ЛТ+ ГТ	4 (44,44)	2 (22,22)	14,3±1,9	1 (11,11)	1 (11,11)	4 (44,44)	2 (22,22)	1 (11,11)	1 (11,11)
СРtx +БФ +ЛТ+ ГТ	5 (55,56)	3 (33,33)	15,1±2,1	1 (11,11)	1 (11,11)	5 (55,56)	3 (33,33)	1 (11,11)	1 (11,11)
Всего, абс. (%)	9 (100)	5 (55,56)	14,7±2,2	2 (22,22)	2 (22,22)	9 (100)	5 (55,56)	2 (22,22)	2 (22,22)

Непосредственные результаты лечения у больных РМЖ с метастазами в кости и шейные лимфатические узлы приведены в таблице 4.13. Такое распространение метастазов отмечалось у пяти пациенток с сохраненной менструальной функцией, две из которых получали лечение паклитакселом ($125\text{--}200\text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели) и три - комбинацией СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{--}150\text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели). В каждой группе улучшение наступило по одной пациентки. Длительность периода улучшения у них составила соответственно 13,1 и 13,8 месяцев, в среднем - $13,5 \pm 0,4$ месяца.

Анализ непосредственных результатов лечения 11 больных РМЖ с метастазами в кости и шейные лимфатические узлы, находящихся в менопаузе, показал, что из пяти пациенток, которых лечили паклитакселом ($125\text{--}200\text{ мг/м}^2$, в/в в день 1 каждые 3 недели), улучшение наступило только у одной длительностью 12,9 месяцев, а из шести пациенток, которым назначали комбинацию СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{--}150\text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), улучшение наступило у двух, и длительность этого периода составила 13,5 месяцев, в среднем период улучшения длился $13,2 \pm 0,4$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения у больных РМЖ с метастазами в печень и мягкие ткани приведены в таблице 4.14.. С таким распространением метастазов было три пациентки с сохраненной менструальной функцией: одна получала лечение таксотером (80 мг/м^2), у нее имело место улучшение длительностью 11,8 месяцев; двум назначалась комбинация СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин $100\text{--}150\text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), улучшение наступило только у одной и длительность этого периода составила 12,6 месяцев. Таким образом, в этой группе улучшение было отмечено у 2 пациенток из 3 длительностью в среднем $12,2 \pm 1,1$ месяцев.

Таблица 4.13. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в кости и шейные лимфатические узлы (n=16)

Метод лечения	Число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше- ние	Длит. эффекта, мес	без перемен	ухудшени е	число больных	регрес сия	стабилиз ация	прогрес - сирован ие
с метастазами в кости и шейные лимфатические узлы с сохраненной менструальной функцией (n=5)									
паклитаксел +БФ +ЛТ	2 (40,0)	1 (20,0)	13,1	1 (20,0)	-	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	-
СРtx+БФ +ЛТ+ ГТ	3 (60,0)	1 (20,0)	13,8	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
Всего, абс. (%)	5 (100,0)	2 (40,0)	13,5±0,4	2 (40,0)	1 (20,0)	5 (100)	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
с метастазами в кости и шейные лимфатические узлы в менопаузе (n=11)									
паклитаксел +БФ +ЛТ+ ГТ	5 (45,45)	1 (9,09)	12,9	2 (18,18)	2 (18,18)	5 (45,45)	1 (9,09)	2 (18,18)	2 (18,18)
СРtx +БФ +ЛТ+ ГТ	6 (54,55)	2 (18,18)	13,5	2 (18,18)	2 (18,18)	6 (54,55)	2 (18,18)	2 (18,18)	2 (18,18)
Всего, абс. (%)	11 (100,0)	3 (27,27)	13,2±0,4	4 (36,36)	4 (36,36)	11	3 (27,27)	4 (36,36)	4 (36,36)

Были также оценены непосредственные результаты лечения 4 больных РМЖ с метастазами в печень и мягкие ткани в менопаузе: 1 назначали таксотер (80 мг/м²) и трем - СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели). В каждой из групп улучшение наступало только у 1 пациентки, длительность периода улучшения у них соответственно составила 11,5 и 12,1 месяцев, в среднем - $11,8 \pm 0,9$ месяцев.

Результаты лечения пациенток с метастазами в 3 органа (n=15) приведены в таблицах 4.15, 4.16. В таблице 4.15. представлены непосредственные результаты лечения двух больных РМЖ с метастазами в легкие, головной мозг и глаза с сохраненной менструальной функцией: у одной применялась терапия по схеме FАC (фторурацил по 500 мг/м² + доксорубицин по 50 мг/м² + циклофосфамид по 500 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели, 6 курсов) +ЛТ, другой - СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин по 100-150 мг/м² + паклитаксел по 175 мг/м² внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели). Улучшения не было отмечено ни у одной из них. У пациентки, получавшей лечение по схеме FАC (фторурацил по 500 мг/м² + доксорубицин по 50 мг/м² + циклофосфамид по 500 мг/м², в/в 1 раз в день каждые 3 недели, 6 курсов) +ЛТ отмечалось ухудшение, у второй больной состояние было без перемен.

Непосредственные результаты лечения, прослеженные у 6 больных РМЖ с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией, 4 из которых лечились паклитакселом и 2 – по схеме СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели) приведены в таблице 4.16. У двух пациенток, которых лечили паклитакселом, длительность периода улучшения составила 8,5 месяцев, из тех, которых лечили по схеме СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели), в одном случае имело место улучшение (9,4 месяцев); в среднем улучшение длилось $8,9 \pm 0,5$ месяцев.

Таблица 4.14. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в печень и мягкие ткани (n=7)

Метод лечения	Число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучшен ие	Длит. эффекта, мес	без перемен	Ухудш ение	число больных	регрес сия	стабилиз ация	прогресси рование
с метастазами в печень и мягкие ткани с сохраненной менструальной функцией (n=3)									
таксотер	1 (33,33)	1 (33,33)	11,8	-	-	1 (33,33)	1 (33,33)	-	-
СРtx	2 (66,67)	1 (33,33)	12,6	1 (33,33)	-	2 (66,67)	1 (33,33)	1 (33,33)	-
Всего, абс. (%)	3 (100)	2 (66,67)	12,2±1,1	1 (33,33)	-	3 (100)	2 (66,67)	1 (33,33)	-
с метастазами в печень и мягкие ткани в менопаузе (n=4)									
таксотер	1 (25,0)	1 (25,0)	11,5	-	-	1 (25,0)	1 (25,0)	-	-
СРtx+ ГТ	3 (75,0)	2 (50,0)	12,1	1 (25,0)	-	3 (75,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	-
Всего, абс. (%)	4 (100)	3 (75,0)	11,8±0,9	1(25,0)	-	4 (100)	3 (75,0)	1 (25,0)	-

Таблица 4.15. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в легкие, головной мозг и глаза с сохраненной менструальной функцией (n=2)

Метод лечения	Число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучшение	Длит. эффекта, мес	без перемен	ухудшение	число больных	репарация	стабилизация	прогрессирование
FAC+ЛТ	1 (50,0)	-	-	-	1 (50,0)	1 (50,0)	-	-	1 (50,0)
СРtx+ЛТ	1 (50,0)	-	-	1 (50,0)	-	1 (50,0)	-	1 (50,0)	-
Всего, абс. (%)	2 (100)	-	-	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)	-	1 (50,0)	1 (50,0)

В этой же таблице представлены непосредственные результаты лечения 4 больных РМЖ с метастазами в позвоночник, кости таза и печень в менопаузе: трем из них назначали паклитаксел, одной – схему СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели). Улучшения не было отмечено ни у одной пациентки.

Непосредственные результаты лечения 3 больных РМЖ с метастазами в печень, кости и яичники с сохраненной менструальной функцией приведены в таблице 4.17; одна из женщин получала таксотер (80 мг/м²) и две – схему СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели). Улучшения не наступило ни у одной пациентки. У пациентки, получавшей таксотер (80 мг/м²), отмечалось улучшение. Из двух пациенток, которым назначали схему СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели) у одной наступило ухудшение за счет развившегося асцита.

Длительность периода улучшения зависела не только от локализации метастазов, но и от количества пораженных ими органов, а также от того, сохранена ли у пациентки менструальная функция или пациентка находится в менопаузе.

Самый короткий период улучшения у больных РМЖ отмечался при метастатическом поражении мозга: при одиночном поражении метастазами мозга длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией составляла $7,47 \pm 0,57$ месяцев, у пациенток в менопаузе – $6,6 \pm 0,5$ месяцев; при поражении метастазами головного мозга и костей, а также легких и головного мозга длительность периода улучшения составляла 6,9 и 7,1 месяцев соответственно. В этом случае у пациенток с сохраненной менструальной функцией длительность периода улучшения была несколько больше. При поражении метастазами легких, головного мозга и глаз, даже при сохраненной менструальной функции, у пациенток не отмечалось периода улучшения.

Таблица 4.16. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в позвоночник, кости таза и печень (n=10)

Метод лечения	число больны х	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучше ние	длит. эффек т	без перемен	ухудше ние	число больны х	регресс ия	стабили зация	прогресси рование
с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией (n=6)									
паклитаксел+БФ +ЛТ	4 (66,67)	2 (33,33)	8,5	1 (16,67)	1 (16,67)	4 (66,67)	2 (33,33)	1 (16,67)	1 (16,67)
СРtx +БФ +ЛТ+ ГТ	2 (33,33)	1 (16,67)	9,4	1 (16,67)	-	2 (33,33)	1 (16,67)	1 (16,67)	-
Всего, абс. (%)	6 (100)	3 (50,0)	8,9±0,5	2 (33,33)	1 (16,67)	6 (100)	3 (50,0)	2 (33,33)	1 (16,67)
с метастазами в позвоночник, кости таза и печень в менопаузе (n=4)									
паклитаксел +БФ +ЛТ	3 (75,0)	1 (25,0)	-	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
СРtx +БФ +ЛТ+ ГТ	1 (25,0)	1 (25,0)	-	-	-	1 (25,0)	1 (25,0)	-	-
Всего, абс. (%)	4 (100)	2 (50,0)	-	1 (25,0)	1 (25,0)	4 (100)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)

Таблица 4.17. - Непосредственные результаты лечения у больных ДРМЖ с метастазами в печень, кости и яичники с сохраненной менструальной функцией (n=3)

Метод лечения	Число больных	Непосредственный эффект							
		субъективный				объективный			
		улучшен ие	длит. эффекта, мес	без переме н	ухудше ние	число больных	регрес сия	стабили зация	прогресси рование
таксотер +БФ +ЛТ+ ГТ	1 (33,33)	1 (33,33)	9,1	-	-	1 (33,33)	1 (33,33)	-	-
СРtx +БФ +ЛТ+ ГТ	2 (66,67)	1 (33,33)	9,1	-	1 (33,33)	2 (66,67)	1 (33,33)	-	1 (33,33)
Всего, абс. (%)	3 (100)	2 (66,67)	9,1	-	1 (33,33)	3 (100)	2 (66,67)	-	1 (33,33)

При поражении у больных РМЖ с метастазами одного органа также длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией была больше, чем у пациенток в менопаузе - $20,03 \pm 2,57$ и $18,0 \pm 1,96$ месяцев соответственно.

Эта же закономерность прослеживалась у больных РМЖ и при поражении метастазами двух органов. Длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией составляла $13,62 \pm 2,28$ месяцев, у пациенток в менопаузе - $12,86 \pm 1,86$ месяцев.

При поражении у больных РМЖ метастазами трех органов период улучшения отмечался только в двух случаях из шести – у больных с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией. У пациенток, находящихся в менопаузе, периода улучшения не наступало.

4.2. Эффективность лечения рака молочной железы в зависимости от степени злокачественности опухоли

В таблице 4.18. приведены непосредственные результаты лечения больных РМЖ в зависимости от злокачественности заболевания. Из 314 пациенток степень злокачественности G1 имели 68 (21,66%) больных, G2 - 77 (24,52%), G3 - 169 (53,82%).

Из 68 пациенток со степенью злокачественности G1, период улучшения отмечался у 41, длительность этого периода составляла $20,1 \pm 2,3$ месяцев.

Из 77 пациенток со степенью злокачественности опухоли G2 период улучшения отмечался в 34 случаях длительностью $16,4 \pm 1,8$ месяцев.

Из 169 больных, имеющих высокую степень злокачественности (G3) период улучшения отмечался в 63 случаях, длительность этого периода составляла $12,1 \pm 1,4$ месяца.

Таким образом, из 314 больных раком молочной железы период улучшения отмечался у 138 пациенток, длительность этого периода в среднем составляла $16,2 \pm 1,83$ месяцев.

Таблица 4.18. - Непосредственные результаты лечения у больных РМЖ в зависимости от степени злокачественности заболевания

Степень злокачественности	Непосредственный эффект								
	субъективный, абс. (%)					объективный			
	Количес тво боль ных	улучшение		без перемен	ухудшение	Количес тво боль ных	регрессия	стабилиза ция	прогрессирование
		абс. (%)	Дли тель, мес.						
G1	68	41 (13,06)	20,1±2,3	22 (7,01)	5 (1,59)	68	40 (12,74)	23 (7,32)	5 (1,59)
G2	77	34 (10,83)	16,4±1,8	20 (6,37)	23 (7,32)	77	30 (9,55)	24 (7,64)	23 (7,32)
G3	169	63 (20,06)	12,1±1,4	57 (18,15)	49 (15,61)	169	59 (18,79)	61 (19,43)	49 (15,61)
Всего, абс.(%)	314	138 (43,95)	16,2±1,83	99 (31,53)	77 (24,52)	314	129 (41,08)	108 (34,39)	77 (24,52)

На основании полученных данных можно утверждать, что, чем выше степень злокачественности заболевания, тем более короткий срок периода улучшения, который непосредственно влиял на качество жизни, но не оказывал значительного влияния на выживаемость, особенно у больных с метастатическим поражением головного мозга и легких.

Необходимо отметить, что из 50 пациенток с гиперэкспрессией Her-2/neu только 2 имели возможность получить таргетную терапию и то лишь в течение 6 месяцев, что не предотвратило генерализации опухолевого процесса.

4.3 Оценка выживаемости больных в зависимости от локализации метастазов

Для оценки выживаемости больных использовали процедуру Каплан-Майера.

Общая выживаемость больных ДРМЖ приведена на рисунке 4.1.

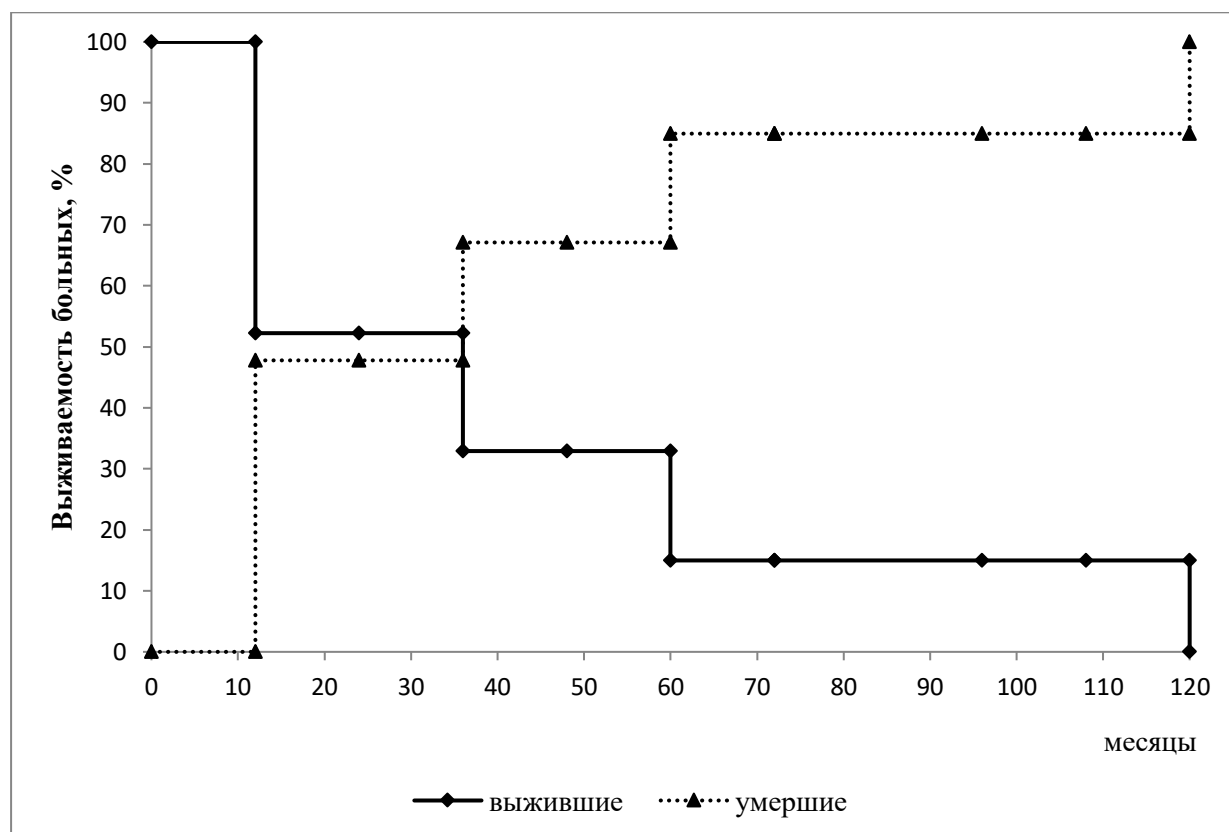


Рисунок 4.1. - Общая выживаемость больных ДРМЖ (n=316)

Как видно из рисунка 4.1., общая выживаемость пациенток до 1 года (12 месяцев) составила 100%, от 1 года до 3 лет – 52,2%, от 3 до 5 лет – 32,9%, от 5 до 10 лет – 15% пациенток. Выживаемость свыше 10 лет не отмечалась.

Выживаемость больных с метастазами в печень приведена на рисунке 4.2.

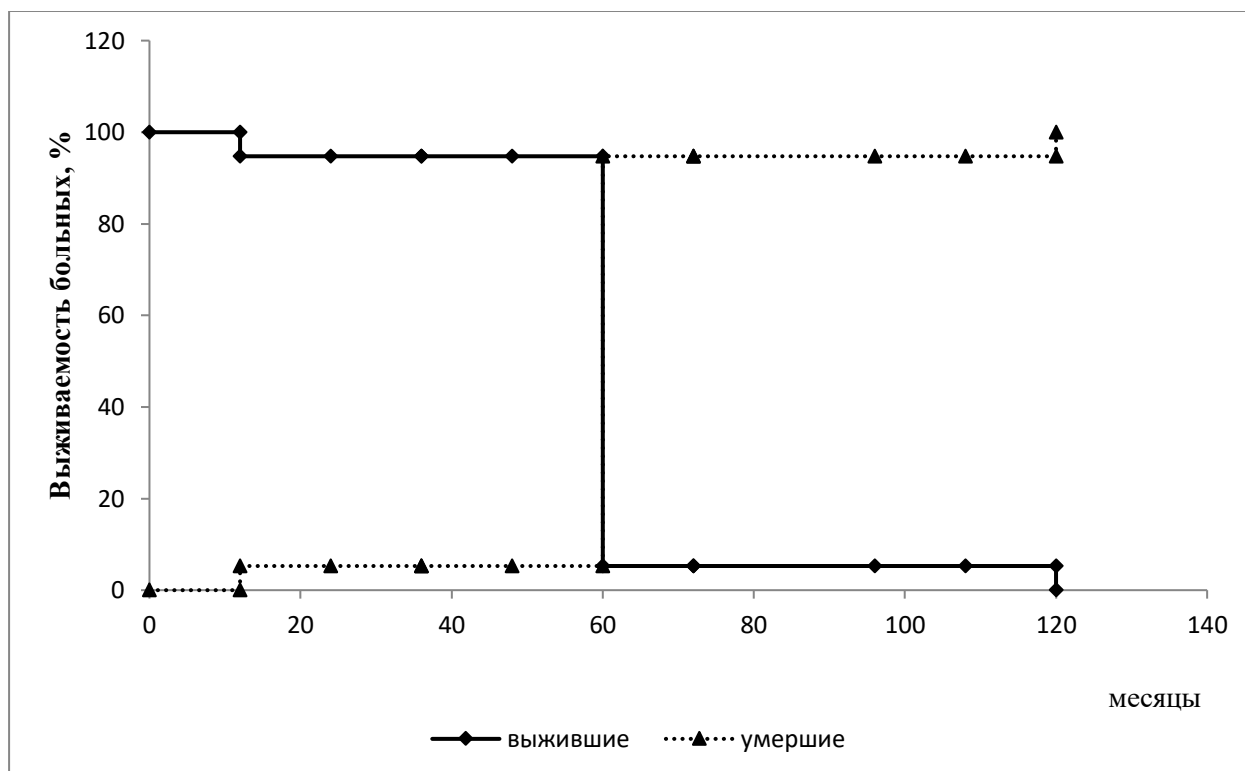


Рисунок 4.2. - Выживаемость больных ДРМЖ с метастазами в печень (n=47)

Как видно из рисунка, один год прожили все пациентки, от 1 года до 5 лет выживаемость составила 94,73%, от 5 до 10 лет – у 5,26%. Более 10 лет не прожила ни одна больная ДРМЖ с метастазами в печень.

Выживаемость больных с метастазами в легкие и плевру приведена на рисунке 4.3.

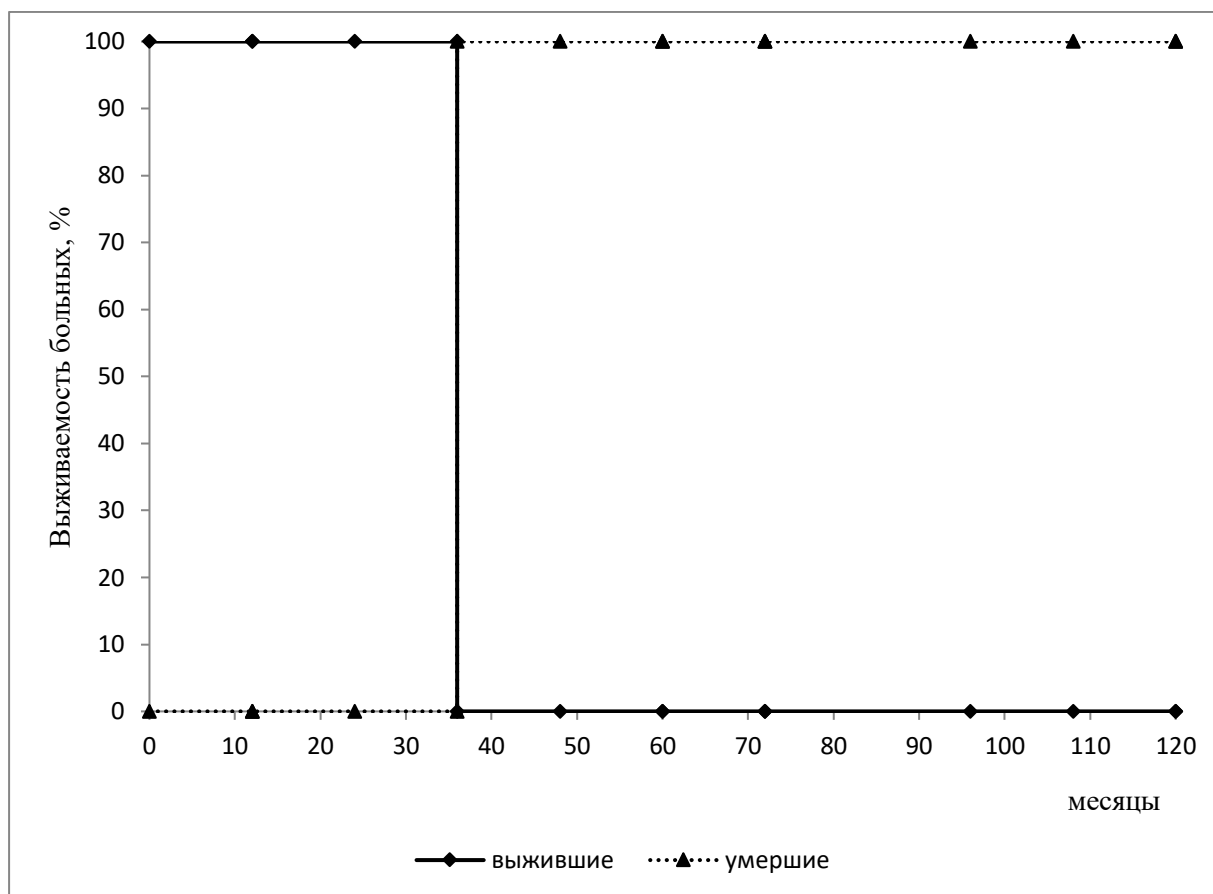


Рисунок 4.3. - Выживаемость больных ДРМЖ с метастазами в легкие, плевру и лимфоузлы средостения (n=44)

Как видно из диаграммы (рисунок 4.3), практически все пациентки не пережили 3 летний рубеж.

Выживаемость больных с метастазами в кости приведена на рисунке 4.4.

Как видно из рисунка 4.4., всепациентки пережили сроки до 1 года, от 1 года до 5 лет выживаемость составила 93,3%, от 5 до 10 лет - 1,5%.

Выживаемость больных со смешанными метастазами приведена на рисунке 4.5.. Как видно из рисунка 4.5. , до 1 года прожили 98,67% пациенток, от 1 года до 3 лет - 94,67%, от 3 до 5 лет у 4%. Более 5 лет не прожила ни одна пациентка.

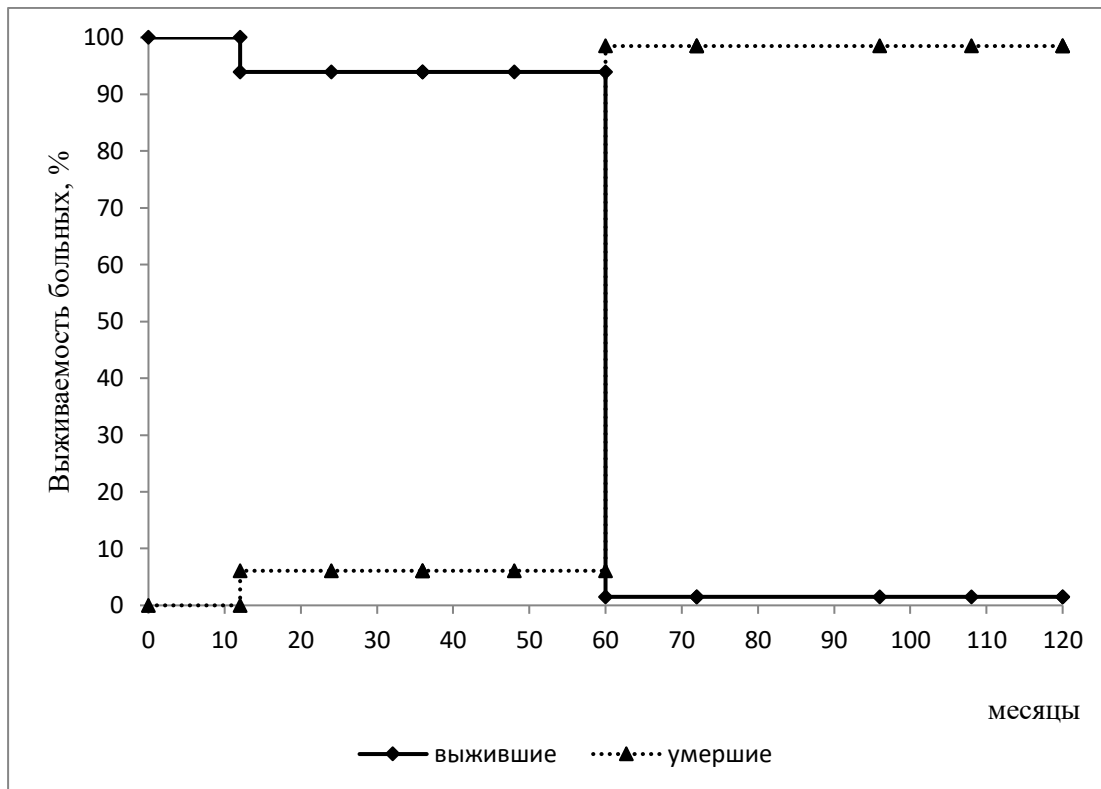


Рисунок 4.4. - Выживаемость больных ДРМЖ с метастазами в кости (n=34)

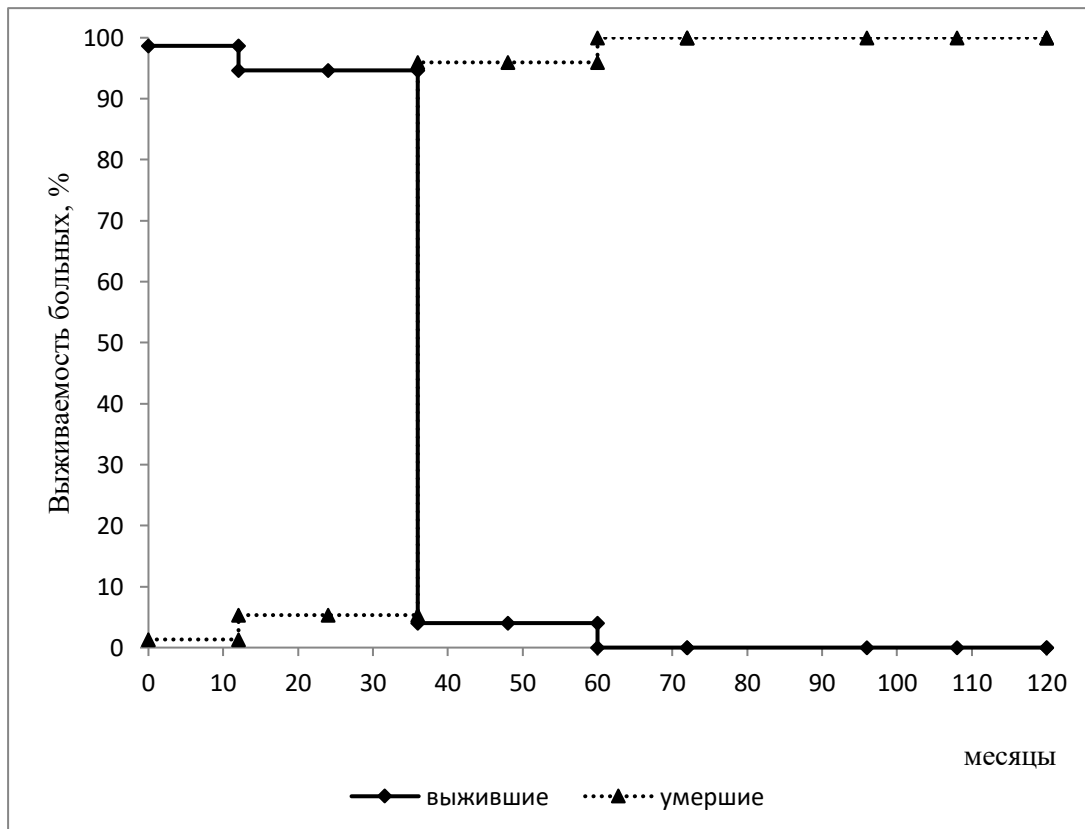


Рисунок 4.5. -Выживаемость больных ДРМЖ со смешанными метастазами

Как показывают полученные результаты, выживаемость зависела от локализации метастазов. Одногодичная выживаемость отмечалась практически у всех пациенток. Наибольшая трехлетняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в легкие, плевру и лимфоузлы средостения, однако, необходимо отметить, что из числа этих пациенток никто не прожил более 5 лет. Наибольшая 5-летняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в печень, кости скелета. Данная категория пациенток не пережила 10-летний рубеж.

В ходе всего диссертационного исследования эффективность терапии мы оценивали в зависимости от гормонального статуса самой пациентки, т.е. с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе. Для оценки непосредственных объективных итогов различных вариантов терапии применялась методика, рекомендованная комитетом экспертов ВОЗ, которая включает изучение степени регрессии метастазов и развития восстановительных процессов.

Субъективный результат лечения (положительный, без перемен, отрицательный) оценивался по общему состоянию пациенток, выраженности болевого синдрома и других симптомов заболевания, независимо от объективных результатов.

Поражение контрлатеральной молочной железы одиночными метастазами отмечалось у 7 больных: у двоих менструальная функция была сохранена и 5 пациенток находились в менопаузе. Пациенток с сохраненной менструальной функцией лечили по схеме АС, находящиеся в менопаузе по схеме САФ. улучшение отмечалось у двух пациенток с сохраненной менструальной функцией, длительность периода улучшения составила $26,3 \pm 0,4$ месяца. Из 5 пациенток, находящихся в менопаузе, наступление клинической ремиссии отмечалось у 4 (80%) и ее длительность составила $29,7 \pm 0,5$ месяца, у одной пациентки - без перемен.

При поражении костей скелета у 34 пациенток в процессе химиотерапии по схеме СРtх, также использовались бисфосфонаты 1 раз в четыре недели. Для снятия болевого синдрома после разметки проводилась лучевая терапия на

отделы позвоночника и на кости таза. В процессе лечения было отмечено, что длительность клинической ремиссии у пациенток с сохраненной менструальной функцией была больше, чем у пациенток в менопаузе. Так в среднем у 70% пациенток с сохранённой менструальной функцией с одиночными метастазами в кости отмечалось улучшение после проводимого лечения с длительностью положительного эффекта $20,6 \pm 2,3$ месяцев. В то время как, у пациенток в менопаузе этот показатель составил 64,3% случаев и клинической ремиссией сроком $18,8 \pm 1,7$ месяцев.

Одиночные метастазы в печени отмечались у 47 пациенток, у 68 отмечалось поражение двух и трех органов. Одиночные метастазы в легких были отмечены у 28 пациенток, у 90 пациенток отмечалось поражение 2 и 3 органов. При поражении легких и печени химиотерапия проводилась также на фоне таксанов, с учетом весоростового показателя по схемам APtx и TA. В среднем из 26 пациенток с сохранённым мензисом улучшение отмечалось у 16 (61,5%), длительность этого периода составляла $26,4 \pm 2,9$ месяца. Аналогичные результаты были получены у 21 больной раком молочной железы с одиночными метастазами в печень в менопаузе.

Гораздо худшие результаты лечения отмечались у пациенток с одиночными метастазами в легких. В группе больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией было 12 пациенток, лечение проводилось препаратами таксанового ряда, таксанами и препаратами платины, а также кселодой. В среднем у пациенток этой группы улучшение отмечалось только в 6 (50,0%) случаях и длительность этого периода составляла $12,1 \pm 1,7$ месяцев. Одиночные метастазы в легких имели 16 больных раком молочной железы в менопаузе, которых лечили таксотером, кселодой, а также по схемам CPtx и APtx. В среднем улучшение длительностью $10,95 \pm 1,4$ месяцев отмечалось только у 5 (21,25%) этой группы.

Анализ результатов лечения пациенток с метастазами в 2 органа (n=185) и сохранённой менструальной функцией показал, что наилучшей оказалась схема CPtx +БФ и последующая ЛТ - у 13,64% больных отмечалось улучшение с длительностью клинической ремиссии $32,3 \pm 3,3$ месяца.

Результаты лечения РМЖ с метастазами в кости и печень были прослежены у 20 женщин в менопаузе, с использованием паклитаксела +БФ +ЛТ + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно), а также по схеме СРtx +БФ +ЛТ+ ГТ и препаратов платины, клиническая ремиссия в этой группе составила $23,3 \pm 2,5$ месяца. При использовании схемы АРtx: +БФ+ЛТ длительность составила $13,9 \pm 1,6$ месяцев. При лечении препаратом кселода $11,8 \pm 1,6$ месяцев соответственно. Следовательно, в среднем длительность ремиссии для этой категории больных составила $15,05 \pm 1,78$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения 40 больных РМЖ с одиночными метастазами в кости и легкие были прослежены у 15 больных РМЖ с сохраненной менструальной функцией и 25 в менопаузе. Лечение проводилось таксотером, схемами СРtx, АРtx и кселодой. Улучшение отмечалось в 7 случаях из 15 в первой группе пациенток с длительностью ремиссии $13,8 \pm 0,43$ месяца. В то время как, во второй группе улучшение наступило у 13 пациенток из 25 с продолжительностью периода сроком в $12,55 \pm 1,32$ месяца.

В группе больных с метастазами в контрлатеральную молочную железу и перекрестные аксиллярные лимфатические узлы с сохраненной менструальной функцией было всего 3 пациентки, которые получили терапию по схемам АС + операция + ЛТ + АС и САФ + операция + ЛТ + АС + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно). Улучшение наступило у всех пациенток в обеих группах. Длительность периода улучшения у пациентки, которую лечили по схеме АС составила 12,1 месяца, по схеме САФ - 13,3 месяцев. В группе больных, находившихся в менопаузе было 5 женщин, лечение проводили по аналогичным схемам. Анализ показал, что наиболее оптимальным оказалось лечение по схеме САФ и в среднем составила 11,7 месяца.

При лечении 6 пациенток РМЖ с метастазами в кости и головной мозг использовали комбинации СРtx с последующей лучевой терапией. У пациенток с сохраненной менструальной функцией улучшение длительностью 6,9 месяцев наступило только у одной пациентки из 3. У 4 из этой группы больных в

менопаузе использовали схемы FАС и комбинации СРtх + лучевая терапия. В среднем улучшение продлилось 7,1 месяцев.

Метастазы в печень и яичники отмечены у 6 пациенток с сохраненной менструальной функцией, которые получали терапию препаратами кселоды, паклитаксела, однако наилучшие результаты были получены при комбинации АРtх (ремиссия составила 13,7 месяцев). В совокупности в исследуемой группе из 6 пациенток в среднем улучшение продлилось $12,8 \pm 0,26$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения проанализированы у 44 пациенток. С сохраненной менструальной функцией было 12, где проведено лечение таксотером и гормонотерапией (срок ремиссии составил 10,1 месяцев), при комбинации СРtх - 11,8 месяцев, АРtх обеспечила период улучшения продолжительностью 12,1 месяцев, при терапии кселодой всего - 9,9 месяцев, по схеме АС + операция + АС + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно) период улучшения составил 10,2 месяцев. Таким образом, в этой группе у 4 пациенток из 6 наступало улучшение и длительность этого периода в среднем составляла $10,97 \pm 0,31$ месяцев. При лечении этой категории больных, находящихся в менопаузе (n=32) использовали таксотер, комбинации паклитаксела и препаратов платины, паклитаксела и доксорубицина, кселоду. Наилучшими оказались показатели в группе пациенток, получивших лечение по схеме АРtх, с продолжительностью ремиссии $12,1 \pm 2,1$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости и мягкие ткани отслежены у 7 пациенток с сохраненной менструальной функцией (длительность ремиссии в среднем составила $12,85 \pm 0,27$ месяцев) и 9 в менопаузе (14,7 месяцев соответственно). Наилучшие показатели были достигнуты при комбинации паклитаксела и препаратов платины, паклитаксела и доксорубицина.

Метастазы в кости и шейные лимфатические узлы отмечены у пяти пациенток с сохраненной менструальной функцией, которые получали лечение паклитакселом и комбинацией СРtх с длительностью периода улучшения у них составила соответственно 13,1 и 13,8 месяцев, в среднем - 13,45 месяца и 11

больных, находящихся в менопаузе, где применение паклитаксела позволило достигнуть ремиссию длительностью 12,9 месяцев, а комбинация СРtx - 13,5 месяцев. В среднем период улучшения для этой категории пациенток составил 13,2 месяцев.

При анализе метастазов в печень и мягкие ткани, которые были отслежены в нашем исследовании у 3 пациенток с сохраненной менструальной функцией и 4 больных в менопаузе, с применением таксотера и комбинации СРtx.

Длительность улучшения составила в среднем 12,2 месяцев для первой группы и 11,8 месяцев для второй.

Непосредственные результаты лечения двух больных РМЖ с метастазами в легкие, головной мозг и глаза с сохраненной менструальной функцией с применением схемы FАC + ЛТ и СРtx оказались неутешительными, улучшения не было отмечено ни у одной из них. У 6 больных раком молочной железы с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией при терапии паклитакселом, длительность периода улучшения составила 8,5 месяцев, по схеме СРtx улучшение длилось 8,95 месяцев.

Результаты лечения 3 больных раком молочной железы с метастазами в печень, кости и яичники с сохраненной менструальной функцией, получивших таксотер и схему СРtx улучшения не наступило ни у одной пациентки.

Длительность периода улучшения зависела не только от локализации метастазов, но и от количества пораженных ими органов, а также от того, сохранена ли у пациентки менструальная функция или пациентка находится в менопаузе.

Самый короткий период улучшения у больных РМЖ отмечался при метастатическом поражении мозга: при одиночном поражении метастазами мозга длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией составляла $7,47 \pm 0,57$ месяцев, у пациенток в менопаузе - $6,6 \pm 0,5$ месяцев; при поражении метастазами головного мозга и костей, а также легких и головного мозга длительность периода улучшения составляла 6,9 и 7,1 месяцев соответственно. В этом случае у пациенток с сохраненной менструальной

функцией длительность периода улучшения была несколько больше. При поражении метастазами легких, головного мозга и глаз, даже при сохраненной менструальной функции, у пациенток не отмечалось периода улучшения.

При поражении у больных РМЖ метастазами одного органа также длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией была больше, чем у пациенток в менопаузе - $20,03 \pm 2,57$ и $18,0 \pm 1,96$ месяцев соответственно.

Эта же закономерность прослеживалась у больных РМЖ и при поражении метастазами двух органов. Длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией составляла $13,62 \pm 2,28$ месяцев, у пациенток в менопаузе - $12,86 \pm 1,86$ месяцев.

При поражении у больных РМЖ метастазами трех органов период улучшения отмечался только в двух случаях из шести – у больных с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией. У пациенток, находящихся в менопаузе, периода улучшения не наступало.

Следует отметить, что эффективность лечения РМЖ напрямую зависела и от степени злокачественности опухоли, так из 314 пациенток ДРМЖ, 169 (53,82%) имели G3, с длительностью ремиссии $12,1 \pm 1,4$ месяца; 77 (24,52%) больных - G2, где улучшение продлилось в среднем $16,4 \pm 1,8$ месяцев и 68 (21,66%) пациенток с G1 - $20,1 \pm 2,3$ месяцев соответственно.

Полученные данные отражают тот факт, что чем выше степень злокачественности заболевания, тем более короткий срок периода улучшения, который непосредственно влиял на качество жизни, но не оказывал значительного влияния на выживаемость. Так, общая выживаемость пациенток до 1 года (12 месяцев) составила 100%, от 1 года до 3 лет – 52,2%, от 3 до 5 лет – 32,9%, от 5 до 10 лет – 15% пациенток. Выживаемость свыше 10 лет не отмечалась.

Как показывают полученные результаты, выживаемость зависела от локализации метастазов. Одногодичная выживаемость отмечалась практически у всех пациенток. Наибольшая трехлетняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в легкие, плевру и лимфоузлы средостения, однако, необходимо

отметить, что из числа этих пациенток никто не прожил более 5 лет. Наибольшая 5-летняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в печень, кости скелета. Данная категория пациенток не пережила 10-летний рубеж.

Глава 5. Иммуноterapia в сочетании с паллиативным лечением диссеминированного рака молочной железы

5.1. Возможности и эффективность применения отечественного иммуномодулирующего препарата тимоцин в лечении диссеминированного рака молочной железы

Одна из сложнейших систем в организме человека, иммунная, играет огромную роль в организме, не только барьера против воздействия на него паразитов, микробов, вирусов, и других вредоносных агентов, но также способна избавляться от патологически измененных тканей и клеток самого организма. Исследователи разрабатывают и внедряют в клиническую практику препараты, повышающие резистентность организма и оказывающие влияние на иммунитет, а также его звенья, что, в свою очередь, отражается на интенсивности, характере и направленности иммунных реакций. Данные препараты могут быть природного, синтетического и биотехнологического производства.

Отечественные ученые разработали иммуностимулирующий препарат тимоцин, представляющий собой координационное соединение дипептида изолейцил-триптофана с ионом цинка. Дипептид изолейцил-триптофан вместе с несколькими дипептидами был первоначально выделен из уже известного иммуномодулирующего препарата тималин, а затем получен синтетическим путем. Наиболее известным из этой группы дипептидов является глутамил-триптофан, применяемый в медицинской практике под названием «тимоген». Многочисленными исследованиями доказано, что и тималин, и дипептид изолейцил-триптофан, относятся к группе регуляторных пептидов, у которых отсутствуют токсические свойства, обусловленные механизмом их действия. Клиническое испытание препарата тимоцин у онкологических больных проводилось на базе ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ.

В состав тимоцина, кроме регуляторного дипептида, входит ион цинка, представляющий собой нетоксичный микроэлемент и осуществляющий важную роль в регулировании иммунной системы.

В результате доклинических исследований определен следующий механизм действия тимогина: попадая в организм, антиген приводит к росту числа клеток, развивающихся по схеме $T_H0 \rightarrow T_H2 \rightarrow$ В-лимфоцит $\rightarrow$ антитело-образующая клетка $\rightarrow$ антитело. Также, препарат оказывает влияние на медуллярный тимокит (дважды положительные Т-клетки). Во время лечения заболеваний, приводящих к сбою иммунной системы, тимогин на претимусной стадии также оказывает влияние на трижды негативные про-Т-клетки (общий предшественник Т- и В-лимфоцитов), повышая рост клеток, развивающихся по Т-пути, и на дважды положительные Т-клетки (медуллярные тимокиты), повышая рост Т-супрессоров.

Следовательно, можно сделать вывод о том, что тимогин способствует восстановлению нарушенной функции иммунитета, при этом он воздействует на общий предшественник Т- и В-лимфоцитов и медуллярный тимокит.

Препарат зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению в Таджикистане (рег. №000085Т от 27 мая 2008г.), Киргизии (рег. КР№7137) и Туркмении (рег. №006371).

Эффективность препарата была изучена при лечении хронических диффузных поражений печени вирусной этиологии и злокачественных новообразований различной локализации [63].

Внедрение в клиническую практику последнего десятилетия новых противоопухолевых препаратов привело к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения. При этом выживаемость больных с момента определения метастазов в среднем составляет не более 3 лет, выживаемость >5 лет составляет 25–30%, продолжительность жизни более 10 лет наблюдается у 10% больных. Медиана продолжительности жизни пациентов, которым проводилась современная терапия, оказалась лишь на 3–4 месяца больше, чем у других [59, 186, 246]. Таким образом, можно утверждать, что на сегодняшний день РМЖ в стадии клинической и диагностической диссеминации, по-прежнему, является неизлечимой патологией. ДРМЖ, в настоящее время, определяется как системное

заболевание, нуждающееся в комплексном подходе, что и способствовало нашему изучению вопросов иммунотерапии в ПП больным РМЖ.

Целью данного этапа исследования явилось изучение влияния тимоцина на иммунологические и клинические показатели крови больных ДРМЖ.

5.1.2. Анализ эффективности тимоцина в комплексном паллиативном лечении больных ДРМЖ.

Всего данному исследованию было подвергнуто 56 пациенток с диссеминированными формами РМЖ, у которых изучался иммунологический статус с целью оптимизации ПП в сочетании с иммунотерапией. Перед нами стояла задача, посредством снижения Т-клеточного иммунодефицита повлиять не только на увеличение сроков выживаемости пациенток, но и на улучшения показателей качества их жизни. Из 56 пациенток, 50 больных до появления отдалённых метастазов получили в разные периоды времени комплексное или комбинированное лечение; 6- уже при первичном обращении имели отдалённые метастазы.

Возраст больных варьировал от 30 до 75 лет.

По международной классификации TNM опухоли у исследуемых пациенток распределились следующим образом: $T_2N_1M_0$ (IIб ст.) – у 14 больных; $T_3N_{1-2}M_0$ (IIIа ст.) – у 11; $T_4N_2M_0$ (IIIб ст.) – у 16; $T_4N_3M_0$ (IIIс ст.) – у 9 и у 6 пациенток с $T_4N_2M_1$ (IV ст.) уже при первичном осмотре наблюдались отдаленные метастазы (у 1 больной – в лёгкие; у 1 – в легкие и л/у средостения; у 1 - в кости; у 3 - в печень).

Морфологическая форма опухолей была представлена: внутрипротоковым инвазивным раком – у 14 пациенток; инфильтративно-протоковым- у 24 и у 18 - инфильтративно-дольковым вариантом. У 2 пациенток морфологическая структура опухоли была установлена только цитологическим методом.

По степени злокачественности опухоли у 18 больных относились в категорию G_1 (низкой степени); у 21 - G_2 (умеренной степени); у 11 пациенток - G_3 (высокой степени).

Рецепторы HER-2/неу определялись у 42 больных: гиперэкспрессия (+++) была обнаружена у 16 человек; гиперэкспрессия (++) - у 7; гиперэкспрессия (+) - у 8; не было обнаружено экспрессии у 10 пациенток.

Блоки-препараты 20 пациенток для определения рецепторного статуса опухоли после операций были направлены на исследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН (Москву) и в НИИ онкологии им. Петрова (Санкт-Петербург). Были получены следующие результаты: рецепторы [ER+PR+] обнаружены у 9 больных; [ER+PR-] - у 5; [ER-PR+] - у 3; [ER-PR-] – у 3 больных.

Физическое состояние больных оценивалось по модифицированной шкале Карновского, %:

- 100 - состояние нормальное, жалоб нет;
- 90 - имеются минимальные признаки болезни, активность сохранена;
- 80 - обычная работа выполняется с усилиями;
- 70 - обычная работа не может быть выполнена, но обслуживается сама;
- 60 - периодически нуждается в посторонней помощи;
- 50 - периодически требуется медицинская помощь;
- 40 - посторонняя и медицинская помощь требуются постоянно;
- 30 - требуется госпитализация, но непосредственной угрозы смерти нет;
- 20 - требуется проведение активной поддерживающей терапии;
- 10 - агония.

Химиотерапия в основном проводилась препаратами группы таксанов: Доцетаксел (таксотер) – 80мг/м²; Паклитаксел - 175-220мг/м².

Облучение производилось на аппарате TERAGAM.

Всем больнымнаряду с паллиативнойтерапиейназначалась иммунотерапия препаратом тимоцин (157 мкг/мл) по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней. Уданных больныхдо и после применения тимоцина исследовали общий и иммунологический анализ крови.

Нами изучались сроки появления и локализация первых отдалённых метастазов у больных, ранее получивших радикальное лечение, а затем

эффективность иммунотерапии в сочетании с курсами паллиативного химиолучевого лечения.

Отдаленные метастазы у исследуемых пациенток локализовались:

- в легких, плевре (метастатический плеврит) – у 9 больных;
- в печени – у 13;
- в костях (таза и позвоночник) – у 13;
- в головном мозге (менингеальный канцероматоз) + легких – у 3;
- в печени + костях – у 11;
- в легких + костях – у 7 пациенток.

Период появления метастазов имеет тесную связь со стадией процесса: чем выше стадия распространенности опухолевого процесса, тем быстрее наступает его генерализация. Так, в первые 2 года исследования у 9,0% пациенток при II стадии выявились метастазы, при III - у 21,0%, а в течение пяти лет соответственно у 66,6% больных.

При оценке физического состояния пациенток по шкале Карновского до лечения выявлено, что у 11 больных оно соответствовало 60% (то есть пациентки периодически нуждались в посторонней помощи); у 23 женщин - 50% (больные периодически нуждались в медицинской помощи); у 16 пациенток - 40% (необходимость в постоянной посторонней и медицинской помощи) и у 6 пациенток - 20% (больные нуждались в активном поддерживающем лечении).

Все больные получали химиолучевую терапию в плане ПП. При вовлечении в процесс головного мозга пациенткам назначали химиотерапию на базе антрациклинов по схеме FAC (фторурацил по 500 мг/м² + доксорубицин по 50 мг/м² + циклофосфамид по 500 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели); препараты платины: (карбоплатин AUC6 или цисплатин по 100-150 мг/м² + паклитаксел по 175 мг/м² внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели); в комбинации с лучевой терапией СОД – 40 Гр; РОД – 2 Гр или СОД – 30 Гр, которая была эквивалентна 50 Гр, РОД – 2 Гр на фоне дексаметазона (12 мг) + глюкозы 40% (20 мл). Больным с позитивным рецепторным статусом [ER+, PR+] назначался тамоксифен (20 мг).

При метастазах в кости в период химиотерапии по схеме СРtх (карбоплатин АUC6 + паклитаксел по 175 мг/м² внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) также использовались бисфосфонаты (зомета- 4 мг или бонкур - 4 мг) 1 раз в месяц. С целью купирования боли после разметки применялась лучевая терапия на область позвоночника СОД - 20 Гр, РОД - 5 Гр; на кости таза СОД - 30 Гр, РОД - 3 Гр.

При вовлечении в процесс легких и печени химиотерапия проводилась на фоне таксанов с учетом веса и роста больных: АРtх: доксорубицин по 60 мг/м² + паклитаксел по 125-200 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели; СРtх (карбоплатин АUC6 или цисплатин по 100-150 мг/м² + паклитаксел по 175 мг/м² внутривенно 1 раз в день, каждые 3 недели); ТАС (таксотер по 75 мг/м² + доксорубицин по 50 мг/м² + циклофосфамид по 500 мг/м², внутривенно 1 раз в день, каждые 3 недели, 6 курсов (все курсы с поддержкой препаратами Г-КСФ: пэгфилграстим 6 мг п/к через каждые 24 часа после окончания введения цитостатиков или филграстима 5 мкг/кг п/к в дни 4-11). Сопроводительная терапия проводилась с использованием гепатопротекторов, гормональных препаратов, витаминных комплексов, иммуномодуляторов, в отдельных случаях больным назначалась гипергидратация. В случае возникновения рефрактерной рвоты больным назначали Ондасетрон (по 8 мг дважды в день, в начале в виде инъекций, после - в таблетках).

При развитии метастатических плевритов для склерозирования сосудов и непосредственного воздействия на метастатические участки, после пункции и эвакуации жидкости из плевральной полости, в последнюю вводили 750 мг 5-фторурацила или 1 г циклофосфана - препараты, имеющие равный эффект.

Сочетанное применение таксанов с антибиотиками антрациклинового ряда либо препаратами платины при ДРМЖ было обусловлено их наилучшей эффективностью, различными способами воздействия на клетки опухоли, отсутствием устойчивости.

Комбинации ТАС (таксотер 75 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели, 6 курсов)

или APtx (доксорубицин 60 мг/м² + паклитаксел 125-200 мг/м², внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) имеют частоту лечебного эффекта до 70% по шкале Карновского (исчезают метастазы в печени, легких, боль в груди, чувство удушья, пациентам становится легче дышать, проходят головные боли, тошнота, рвота, проясняется сознание, и т.д.). Эффективность комбинации CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 1 раз в день каждые 3 недели) с добавлением бисфосфонатов в сочетании с лучевой терапией доходит до 80% по шкале Карновского при костных метастазах (проходит боль, пациенты могут самостоятельно сидеть, двигаться и обслуживать себя). Рентгенологическая картина характеризовалась частичным озолением костной ткани в участках лизиса и восстановлением деструктивных изменений в очаге.

Данные клинических анализов крови у исследуемых пациенток приведены в таблице 5.1. Как видно из таблицы 5.1., у больных ДРМЖ до лечения отмечалось умеренное снижение содержания гемоглобина в крови и средняя концентрация клеточного гемоглобина, но их уровень не предполагает проведения специального противоанемического лечения. Использование тимоцина не привело к значительному улучшению клинических показателей крови больных, то есть способствовало их стабилизации, что не приводит, по крайней мере, к снижению качества жизни больных.

Таблица 5.1.- Клинические показатели крови больных ДРМЖ до и после применения тимоцина (n=56; M±m)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	p
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	4,5-10	7,49±1,89	7,18±1,68	>0,05
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	1,63-7,0	4,95±0,93	4,23±0,71	>0,05
Нейтрофилы, %	45-70	62,23±7,75	57,63±5,33	>0,05
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1-4,5	1,73±0,15	1,87±0,16	>0,05
Лимфоциты, %	34	23,08±3,91	26,28±3,69	>0,05
Моноциты, 10 ⁹ /л	0-0,45	0,67±0,06	0,73±0,09	>0,05
Моноциты, %	1-8	10,05±1,17	9,7±1,1	>0,05
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0-0,45	0,23±0,02	0,35±0,04	<0,001
Эозинофилы, %	1-5	4,2±0,8	5,4±0,6	<0,05

Базофилы, $10^9/\text{л}$	0-0,2	$0,08\pm 0,01$	$0,07\pm 0,01$	$>0,05$
Базофилы, %	0,5	$1,05\pm 0,15$	$1,01\pm 0,08$	$>0,05$
Тромбоциты (PLT), $10^9/\text{л}$	155-366	$318,43\pm 21,3$	$334,2\pm 23,1$	$>0,05$
Средний объем тромбоцитов (MPV), мкм^3	6,9-10,6	$6,03\pm 0,37$	$8,64\pm 0,55$	$<0,001$
Эритроциты (RBC), $10^{12}/\text{л}$	4,06-4,69	$3,96\pm 0,66$	$4,04\pm 0,33$	$>0,05$
Гематокрит (HCT), %	32-50,7	$36,38\pm 3,51$	$37,7\pm 4,48$	$>0,05$
Средний объем эритроцита (MCV), фемтолитр	81,1-96,0	$89,43\pm 10,2$	$90,4\pm 11,1$	$>0,05$
Диапазон распределения эритроцитов (RDW), %	11,5-14,5	$17,65\pm 2,36$	$16,1\pm 1,43$	$>0,05$
Гемоглобин (HGB), г/л	120-140	$95,9\pm 8,2$	$113,3\pm 13,7$	$<0,05$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), п/г	27-33,5	$26,35\pm 3,43$	$26,71\pm 3,64$	$>0,05$
Средняя концентрация клеточного гемоглобина (MCHC), г/дл	32-36	$29,53\pm 3,28$	$29,48\pm 3,58$	$>0,05$

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Более выраженное влияние тимоцин оказал на показатели иммунологического статуса больных (таблица 5.2.).

Таблица 5.2. - Иммунологические показатели крови больных ДРМЖ до и после применения тимоцина (n=56; M $\pm$ m)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	р
Т-лимфоциты (CD3), %	55-69	$40,75\pm 6,25$	$50,82\pm 7,54$	$<0,05$
Т-хелперы (CD4), %	34-44	$25,28\pm 4,96$	$32,36\pm 4,83$	$<0,05$
Т-супрессоры (CD8), %	17-23	$15,25\pm 2,25$	$18,5\pm 3,76$	$>0,05$
В-лимфоциты (CD20), %	18-30	$23,51\pm 3,46$	$21,08\pm 2,96$	$>0,05$
ЦИК, ед.	1-6	$5,22\pm 1,26$	$4,73\pm 1,61$	$>0,05$
Апоптоз (CD95), %	25-35	$23,75\pm 4,79$	$29,01\pm 8,29$	$>0,05$
NK-клетки (CD16), %	6-12	$3,5\pm 0,7$	$10,5\pm 1,93$	$<0,001$
Рецептор к IL-2 (CD25), %	13-25	$14,5\pm 3,87$	$18,0\pm 4,08$	$>0,05$
Рецептор к пролиферации (CD71), %	15-25	$11,0\pm 1,15$	$14,0\pm 1,63$	$<0,01$
Фагоцитоз (CD 32), %	40-60	$62,0\pm 5,48$	$57,5\pm 7,59$	$>0,05$
IgA, г/л	0,69-5,17	$2,11\pm 0,12$	$2,1\pm 0,82$	$>0,05$
IgG, г/л	5,52-16,31	$12,16\pm 2,17$	$11,28\pm 2,34$	$>0,05$
IgM, г/л	0,33-2,93	$1,07\pm 0,14$	$1,09\pm 0,15$	$>0,05$

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

До лечения у больных отмечался дефицит Т-клеточного иммунитета, выражающийся снижением числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов, содержания нормальных клеток-киллеров, а также понижением пролиферации Т-лимфоцитов. После лечения данные показатели приблизились к норме, что говорит о стимулирующем влиянии тимодина на Т-клеточный иммунитет, это, в свою очередь, способствует снижению развития метастазов. Использование Тимодина не привело к выраженному воздействию на В-лимфоциты и показатели гуморального иммунитета.

Непосредственные объективные результаты проведенного паллиативного лечения больных исследуемой группы выглядели следующим образом: полная регрессия метастазов имела место у 19 (34%) больных, частичная регрессия наблюдалась у 12 (21,4%) пациенток, стабилизация процесса – у 17 (30,4%) и прогрессирование отмечалось у 8 (14,3%) женщин.

Таким образом, тимодин является эффективным стимулятором Т-клеточного иммунитета в процессе лечения ДРМЖ и может использоваться в виде иммуномодулятора у пациентов после проведения паллиативного химиолучевого лечения, а также после паллиативных операций.

5.2. Влияние иммуномодулирующих препаратов тимодин, тимофер и тимогар на различные аспекты кроветворения у больных с диссеминированным раком молочной железы

Кроме тимодина отечественными специалистами были разработаны иммуномодулирующие препараты тимогар и тимофер, которые были зарегистрированы и разрешены к медицинскому применению в Таджикистане. Клиническая апробация препаратов тимогар и тимофер проводилась также на базе РОНЦ МЗ СЗН РТ. Тимогар (рег. №000084Т от 27 мая 2008г.) представляет собой водный раствор иммуноактивного дипептида изолейцил-триптофана [22]. Тимофер (рег. №002866 от 27 мая 2008г.) – водный раствор координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с железом (II) [23]. Оба препарата показали себя как высокоэффективные иммуномодулирующие препараты в

лечении различных иммунозависимых заболеваний. Как известно, при онкологических заболеваниях, в том числе и ДРМЖ, отмечаются выраженные нарушения в функционировании большинства систем организма. Наиболее часто у больных РМЖ отмечаются анемия и нарушения деятельности иммунной системы. Исходя из этого, мы изучали 2 группы показателей крови: показатели, характеризующие процесс кроветворения и общее состояние организма; показатели, характеризующие состояние иммунной системы.

5.2.1. Влияние иммуномодулирующих препаратов на процесс кроветворения и общее состояние организма

Полученные результаты клинических показателей до и после применения тимодина приведены в таблице 5.3. Как видно из таблицы, до лечения у пациенток наблюдалось снижение гемоглобина и ускоренная СОЭ. Число эритроцитов было в пределах нижних границ физиологической нормы.

**Таблица 5.3. - Результаты применения тимодина при лечении ДРМЖ
(n=35; M±m)**

Показатели крови	До лечения	После лечения	p	Норма
Гемоглобин, г/л	117,66±8,8	123,08±9,78	> 0,05	120-140
Эритроциты x 10¹²	3,79±0,11	4,08±0,06	< 0,01	3,7-4,7
Тромбоциты, x 10⁹	279,07±17,61	373,03±19,38	< 0,001	150-400
Лейкоциты x 10 ⁹	5,59±0,33	6,27±0,46	> 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я %	2,77±0,19	2,2±0,18	> 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я %	55,4±1,95	57,17±1,5	> 0,05	45-70
Лимфоциты %	30,49±1,44	32,49±1,73	> 0,05	18-40
Моноциты %	5,31±0,31	6,14±0,41	> 0,05	2-9
СОЭ	27,03±2,89	25,46±2,84	> 0,05	2-15

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

После проведенного лечения с использованием тимодина отмечалось достоверное повышение числа эритроцитов, тромбоцитов. Показатели СОЭ уменьшались, но при этом не наблюдалось статистической значимости. Другие показатели менялись в пределах физиологической нормы.

Результаты применения тимофера приведены в таблице 5.4.

Как видно из таблицы 5.4., у больных этой группы до лечения наблюдалось снижение гемоглобина, эритроцитов, а также ускоренная СОЭ. После применения тимофера отмечалось достоверное повышение количества гемоглобина, тромбоцитов и моноцитов. Изменения других показателей не были статистически значимыми.

Таблица 5.4. - Результаты применения тимофера при лечении ДРМЖ
(n=27; M±m)

Показатели крови	До лечения	После лечения	p	Норма
Гемоглобин, г/л	93,35±3,72	104,29±4,5	< 0,05	120-140
Эритроциты x 10 ¹²	3,2±0,096	3,39±0,12	> 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты, x10 ⁹	254,62±17,11	382,03±34,84	< 0,05	150-400
Лейкоциты	4,92±0,38	5,63±0,48	> 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я	2,71±0,28	2,12±0,27	> 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я	55,35±4,03	57,76±2,58	> 0,05	45-70
Лимфоциты	28,65±1,51	29,71±2,14	> 0,05	18-40
Моноциты	5,35±0,45	7,29±0,68	< 0,05	2-9
СОЭ	26,12±3,18	32,82±5,18	> 0,05	2-15

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Показатели крови после лечения тимогаром приведены в таблице 5.5. До терапии изменения показателей были аналогичными первым двум группам. После лечения ни один из показателей не показал статистической значимости изменений.

Таблица 5.5. - Результаты применения тимогара при лечении РМЖ
(n=24; M±m)

Показатели крови	До лечения	После лечения	P	норма
Гемоглобин, г/л	107,75±8,57	122,25±9,85	> 0,05	120-140
Эритроциты x 10	3,55±0,81	4,09±0,92	> 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты,	289,75±58,74	382,75±78,42	> 0,05	150-400
Лейкоциты	5,13±0,99	6,73±1,46	> 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я	3,5±0,5	3,25±0,63	> 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я	55,0±2,08	58,75±5,22	> 0,05	45-70
Лимфоциты	32,0±2,34	28,25±4,61	> 0,05	18-40
Моноциты	5,0±0,81	6,75±1,63	> 0,05	2-9
СОЭ	22,25±3,78	26,0±4,06	> 0,05	2-15

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Для сравнения влияния каждого препарата на показатели крови мы использовали величину изменения показателя в процессе лечения как разницу между значением показателя до и после лечения. Полученные результаты приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. - Влияние иммуномодулирующих препаратов на показатели крови

Показатели	Изменение показателя		
	тимоцин	тимофер	тимогар
Гемоглобин, г/л	5,42	10,94	14,5
Эритроциты x 10 ¹²	0,29	0,19	0,54
Тромбоциты, x 10 ⁹	93,96	127,41	93,0
Лейкоциты x 10 ⁹	0,68	0,71	1,6
Нейтрофилы п/я %	-0,57	-0,59	-0,25
Нейтрофилы с/я %	1,77	2,41	3,75
Лимфоциты %	2,0	1,06	-3,75
Моноциты %	1,09	1,94	1,75
СОЭ	-1,57	6,7	3,75

Как видно из таблицы 5.6., при применении иммуномодуляторов увеличались показатели гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Изменения остальных показателей крови были разнонаправленными.

У больных в каждой группе отмечалась легкая степень анемии - содержание гемоглобина хотя и было ниже нормы, но составляло более 90 г/л.

При сравнении влияния препаратов на увеличение содержания гемоглобина в крови у больных ДРМЖ мы отметили, что наиболее выраженным оно было при применении тимогара, затем - тимофера и тимоцина. При повышении числа эритроцитов направление активности препаратов было другим: большая активность наблюдалась при применении тимогара, немного меньше была при использовании тимоцина и тимофера.

То есть все вышеприведенные иммуномодулирующие средства привели к уменьшению степени тяжести анемии у пациенток с ДРМЖ, причем более действенными являются тимогар и тимоцин.

Влияние тимоцина на иммунологические показатели крови пациенток с ДРМЖ показано в таблице 5.7.

Таблица 5.7. - Результаты применения тимоцина при лечении ДРМЖ на некоторые показатели иммунологического статуса (n=35; M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	p	Норма
Т-лимфоциты CD3	47,37±2,08	53,57±3,96	< 0,05	55-69%
Т-хелперы CD4	29,4±1,44	31,8±1,56	< 0,05	34-44%
Т-супрессоры CD8	18,34±1,6	21,34±1,58	< 0,05	17-23%
В-лимфоциты CD20	23,14±1,69	24,66±2,51	> 0,05	18-30%
Апоптоз CD95	29,97±2,77	31,51±3,83	> 0,05	25-35%
Рецепт. к IL-2 CD25	15,57±1,23	16,14±1,26	> 0,05	13-25%
Рецепт.пролиферации CD71	13,69±1,2	14,23±1,24	> 0,05	15-25%
Фагоцитоз CD32	52,66±4,63	54,89±4,49	> 0,05	40-60%
НК-клетки CD16	8,89±0,54	10,91±1,15	< 0,05	6-12%

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

До лечения в данной группе наблюдалось уменьшенное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов и рецепторов пролиферации (CD71), остальные показатели иммунитета находились в пределах физиологической нормы. После применения тимоцина отмечалось достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и НК-клеток.

Результаты применения тимофера приведены в таблице 5.8.

Как видно из этой таблицы, у больных исследуемой группы также отмечалось пониженное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов и рецепторов пролиферации (CD71), остальные показатели иммунитета находились в пределах физиологической нормы. Применение тимофера не привело к достоверному изменению какого-либо иммунологического показателя.

Таблица 5.8. - Результаты применения тимофера при лечении ДРМЖ на некоторые показатели иммунологического статуса(n=27;M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	P	Норма
Т-лимфоциты CD3	51,06±3,51	50,75±3,42	> 0,05	55-69%
Т-хелперыCD4	30,38±2,98	30,38±2,91	> 0,05	34-44%
Т-супрессорыCD8	21,12±1,95	19,44±1,92	> 0,05	17-23%
В-лимфоцитыCD20	22,94±2,83	23,44±2,89	> 0,05	18-30%
Апоптоз CD95	31,06±2,18	28,69±2,07	> 0,05	25-35%
Рецепт. к IL-2 CD25	16,44±1,71	15,13±1,3	> 0,05	13-25%
Рецепт. пролиферации CD71	13,88±1,27	13,38±1,36	> 0,05	15-25%
Фагоцитоз CD32	55,56±2,49	56,38±3,6	> 0,05	40-60%
NK-клетки CD16	10,01±0,93	10,07±0,85	> 0,05	6-12%

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Результаты использования тимогара приведены в таблице 5.0. Как видно из этой таблицы, в этой группе больных также отмечалось пониженное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов и рецепторов пролиферации (CD71), также повышенное содержание рецепторов фагоцитоза. При применении тимогара увеличивалось количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, рецепторов апоптоза и пролиферации, количество NK-клеток. Однако, изменение этих показателей не было статистически достоверным. Для сравнения влияния каждого препарата на показатели крови мы использовали величину изменения показателя в процессе лечения как разницу между значением показателя до и после лечения. Полученные результаты приведены в таблице 5.9.

Таблица 5.9. - Результаты применения тимогара при лечении ДРМЖ на некоторые показатели иммунологического статуса(n=24;M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	p	норма
Т-лимф CD3	46,75±3,07	52,5±4,25	> 0,05	55-69%
Т-хелп CD4	28,25±1,03	32,25±2,46	> 0,05	34-44%
Т-супрес CD8	21,25±2,25	20,75±2,87	> 0,05	17-23%
В-лимф CD20	20,75±1,44	24,5±2,53	> 0,05	18-30%
Апоптоз CD95	27,5±1,85	31,75±4,4	> 0,05	25-35%
Рецеп. к IL-2 CD25	16,0±1,0	16,25±1,03	> 0,05	13-25%
Рецеп.пролиферации	13,75±0,48	14,5±1,04	> 0,05	15-25%

CD71				
Фагоцитоз CD32	67,0±6,04	62,0±5,61	> 0,05	40-60%
NK-клетки CD16	7,75±1,65	10,5±2,72	> 0,05	6-12%

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Как видно из таблицы 5.10, наибольшее увеличение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, рецепторов апоптоза, рецепторов к ИЛ-2, рецепторов пролиферации и NK-клеток отмечалось при применении тимоцина и тимогара.

Таблица 5.10. - Влияние препаратов на иммунологические показатели крови

Показатель	Изменение показателя		
	timoцин	timoфер	timoгар
Т-лимфоциты CD3	6,2	-0,31	5,75
Т-хелперы CD4	2,4	-	4,0
Т-супрессоры CD8	3,0	-1,68	-0,5
В-лимфоциты CD20	1,52	0,5	3,75
Апоптоз CD95	1,54	-2,37	4,25
Рецепторы к ИЛ-2 CD25	0,57	-1,31	0,25
Рецепторы пролиферации CD71	0,54	-0,5	0,75
Фагоцитоз CD32	2,23	0,82	-5,0
NK-клетки CD16	2,02	0,07	2,75

Для того, чтобы более полно изучить действие препаратов на показатели крови необходимо выяснить в какую сторону изменяются показатели крови при действии препаратов. Для этого мы исследовали изменение отклонения каждого показателя от нормы как разницу между средним значением показателя и средним нормальным значением. Данные по препарату тимоцин приведены в таблицах 5.11-5.13.

Таблица 5.11. - Показатели крови и иммунитета при применении тимодина

Показатель	норма	отклонение от нормы до лечения	отклонение от нормы после лечения	разница показателей до и после лечения
Степень нормализации показателей крови при применении тимодина				
Гемоглобин, г/л	130,00	12,34	6,92	5,42
Эритроциты $\times 10^{12}$	4,20	0,41	0,12	0,29
Тромбоциты, $\times 10^9$	275,00	-4,07	-98,03	93,96
Лейкоциты $\times 10^9$	6,40	0,81	0,13	0,68
Нейтрофилы п/я, %	3,50	0,73	1,30	-0,57
Нейтрофилы с/я, %	57,50	2,10	0,33	1,77
Лимфоциты, %	29,00	-1,49	-3,49	2,00
Моноциты, %	5,50	0,19	-0,90	1,09
СОЭ, мм/ч	8,50	-18,53	-16,96	-1,57
Степень нормализации показателей иммунитета при применении тимодина				
Т-лимфоциты CD3, %	62,00	14,63	8,43	6,20
Т-хелперы CD4, %	39,00	9,60	7,20	2,40
Т-супрессоры CD8, %	20,00	1,66	-1,34	3,00
В-лимфоциты CD20, %	24,00	0,86	-0,66	1,52
Апоптоз CD95, %	30,00	0,03	-1,51	1,54
Рецепт. к IL-2 CD25	19,00	3,43	2,86	0,57
Рецепт.пролиферации CD71, %	20,00	6,31	5,77	0,54
ФагоцитозCD32, %	50,00	-2,66	-4,89	2,23
NK-клетки CD16, %	8,00	-0,89	-2,91	2,02

Таблица 5.12. - Показатели крови и иммунитета при применении тимофера

Показатель	норма	отклонение от нормы до лечения	отклонение от нормы после лечения	разница показателей до и после лечения
Степень нормализации показателей крови при применении тимофера				
Гемоглобин, г/л	130,00	-36,65	-25,71	10,94
Эритроциты $\times 10^{12}$	4,20	-1,00	-0,81	0,19
Тромбоциты, $\times 10^9$	275,00	-20,38	107,03	127,41
Лейкоциты $\times 10^9$	6,40	-1,48	-0,77	0,71
Нейтрофилы п/я, %	3,50	-0,79	-1,38	-0,59
Нейтрофилы с/я, %	57,50	-2,15	0,26	2,41
Лимфоциты, %	29,00	-0,35	0,71	1,06
Моноциты, %	5,50	-0,15	1,79	1,94
СОЭ, мм/ч	8,50	17,62	24,32	6,70
Степень нормализации показателей иммунитета при применении тимофера				
Т-лимфоциты CD3, %	62,00	-10,94	-11,25	-0,31
Т-хелперы CD4, %	39,00	-8,62	-8,62	-
Т-супрессоры CD8, %	20,00	1,12	-0,56	-1,68
В-лимфоциты CD20, %	24,00	-1,06	-0,56	0,50
Апоптоз CD95, %	30,00	1,06	-1,31	-2,37
Рецепт. к IL-2 CD25	19,00	-2,56	-3,87	-1,31
Рецепт.пролиферации CD71, %	20,00	-6,12	-6,62	-0,50
Фагоцитоз CD32, %	50,00	5,56	6,38	0,82
NK-клетки CD16, %	8,00	2,00	2,07	0,07

Таблица 5.13. - Показатели крови и иммунитета при применении тимогара

Показатель	норма	отклонение от нормы до лечения	отклонение от нормы после лечения	разница показателей до и после лечения
Степень нормализации показателей крови при применении тимогара				
Гемоглобин, г/л	130,00	-22,5	-7,75	14,50
Эритроциты $\times 10^{12}$	4,20	-0,65	-0,11	0,54
Тромбоциты, $\times 10^9$	275,00	14,75	107,75	93,00
Лейкоциты $\times 10^9$	6,40	-1,27	0,33	1,60
Нейтрофилы п/я, %	3,50	-	-0,25	-0,25
Нейтрофилы с/я, %	57,50	-2,50	1,25	3,75
Лимфоциты, %	29,00	3,00	-0,75	-3,75
Моноциты, %	5,50	-0,50	1,25	1,75
СОЭ, мм/ч	8,50	13,75	17,50	3,75
Степень нормализации показателей иммунитета при применении тимогара				
Т-лимфоциты CD3, %	62,00	-15,25	-9,50	5,75
Т-хелперы CD4, %	39,00	-10,75	-6,75	4,00
Т-супрессоры CD8, %	20,00	1,25	0,75	-0,50
В-лимфоциты CD20, %	24,00	-3,25	0,50	3,75
Апоптоз CD95, %	30,00	-2,50	1,75	-4,25
Рецепт. к IL-2 CD25	19,00	-3,00	-2,75	0,25
Рецепт.пролиферации CD71, %	20,00	-6,25	-5,50	0,75
Фагоцитоз CD32, %	50,00	17,00	12,00	-5,00
NK-клетки CD16, %	8,00	-0,25	2,50	2,75

Как видно из таблиц 5.11-5.13., применение всех препаратов способствовало нормализации изученных показателей крови. Однако, наибольшая степень нормализации была отмечена при применении тимоцина и тимогара.

5.3. Влияние тимофера на степень анемии при лечении диссеминированного рака молочной железы

Известно, что РМЖ сопровождается развитием анемии, но влияние иммуномодулирующих препаратов именно на этот аспект лечения ДРМЖ в научной литературе практически не освещен. Целью данного этапа исследований является изучение влияния тимофера на отдельные показатели крови, играющие важную роль при анемии. Тимофер использовали в комбинации с паллиативной терапией пациентов с ДРМЖ (148 мкг/мл) в дозах по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Полученные данные о динамике показателей крови приведены в таблицах 5.14 и 5.15.

До начала терапии у пациенток наблюдалось уменьшение числа гемоглобина и эритроцитов в крови и ускоренная СОЭ. У пациенток, в лечении которых применялся тимофер, после терапии наблюдалось повышение числа гемоглобина и эритроцитов в крови. У пациенток, получивших только паллиативную терапию (контрольная группа), количество эритроцитов практически не изменялось, а гемоглобин увеличивался незначительно.

Таблица 5.14. - Показатели крови больных контрольной группы (n=7; M±m)

Показатель	До лечения	После лечения	p	Норма
Гемоглобин, г/л	111,86±6,6	114,3±5,9	> 0,05	120-140
Эритроциты $\times 10^{12}$	3,8±0,22	3,8±0,18	> 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты, $\times 10^9$	308,9±32,8	264,3±25,2	> 0,05	150-400
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,58±1,02	7,18±1,06	> 0,05	4,0-8,8
СОЭ	22,08±3,42	16,19±1,15	> 0,05	2-15

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Таблица 5.15. - Показатели крови больных ДРМЖ, которых лечили с применением тимофера (n=27; M±m)

Показатель	До лечения	После лечения	p	Норма
Гемоглобин, г/л	93,35±4,72 $p_1 > 0,05$	104,29±7,5 $p_1 > 0,05$	< 0,05	120-140
Эритроциты, $\times 10^{12}$	3,21±0,16	3,39±0,18	> 0,05	3,7-4,7

	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$		
Тромбоциты, $\times 10^9$	$254,62 \pm 17,11$ $p_1 > 0,05$	$382,03 \pm 34,84$ $p_1 < 0,05$	$< 0,05$	150-400
Лейкоциты, $\times 10^9$	$4,92 \pm 0,38$ $p_1 > 0,05$	$5,63 \pm 0,48$ $p_1 > 0,05$	$> 0,05$	4,0-8,8
СОЭ, мм/ч	$26,12 \pm 3,18$ $p_1 > 0,05$	$32,82 \pm 5,18$ $p_1 < 0,05$	$> 0,05$	2-15

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения; p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе

Степень нормализации показателей крови в каждой группе больных приведены в таблицах 5.16 и 5.17.

Таблица 5.16. - Нормализация показателей крови в контрольной группе больных ($n=7$)

Показатель	До лечения	После лечения	Изменение показателя	Норма
Гемоглобин, г/л	111,86	114,3	+2,44	130
Эритроциты $\times 10^{12}$	3,8	3,8	0	4,2
Тромбоциты, $\times 10^9$	308,9	264,3	-44,6	275
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,5	7,1	+1,6	6,4
СОЭ	22,0	16,0	-6,0	8,5

Таблица 5.17. - Нормализация показателей крови в группе больных, которых лечили с применением тимофера ($n=27$)

Показатель	До лечения	После лечения	Изменение показателя	Норма
Гемоглобин, г/л	93,35	104,29	+10,94	130
Эритроциты $\times 10^{12}$	3,2	3,39	+0,19	4,2
Тромбоциты, $\times 10^9$	254,62	382,03	+127,41	275
Лейкоциты, $\times 10^9$	4,92	5,63	+0,71	6,4
СОЭ	26,12	32,82	+6,7	8,5

Из полученных данных видно, что в группе больных, в лечении которых использовался тимофер, повышение числа гемоглобина в среднем наблюдалось на 10,94 г/л, в то время как в группе контроля оно составило 2,44 г/л, повышение числа эритроцитов в первой группе было на $0,19 \times 10^{12}$, а в контрольной группе

изменений не отмечалось. Повышение числа лейкоцитов в первой группе отмечалось на $0,71 \times 10^9$, а в контрольной группе - $1,6 \times 10^9$ и приближалось к верхней границе физиологической нормы.

Резюмируя главу, необходимо подчеркнуть, что ДРМЖ на сегодняшний день отмечается, как системное заболевание, при котором необходим комплексный подход, что и заставило нас приступить к изучению проблемы иммунотерапии в ПП больным РМЖ.

Всего данному исследованию было подвергнуто 56 пациенток с диссеминированными формами РМЖ, возраст которых варьировал от 30 до 75 лет, преимущественно умеренно-дифференцированной степенью злокачественности опухоли и инфильтративно-протоковой гистологической структурой. Показатели рецепторов HER-2/neu изучались у 42 больных: гиперэкспрессия (+++) наблюдалась у 16 больных; гиперэкспрессия (++) отмечена у 7 пациенток; гиперэкспрессия (+) - у 8; не было обнаружено экспрессии у 10 пациенток.

Всем больным наряду с паллиативной терапией (химиотерапия препаратами группы таксанов и облучение на аппарате TERAGAM) назначалась иммунотерапия с помощью тимоцина (157 мкг/мл) по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней, с проведением общего и иммунологического анализов крови до и после терапии. При анализе физического состояния больных по шкале Карновского до лечения выявлено, что оно соответствовало 60% (больным периодически требовалась посторонняя помощь) у 11 больных; 50% (пациентки периодически нуждались в медицинской помощи) у 23 пациенток; 40% (больные нуждались в постоянной посторонней и медицинской помощи) у 16 человек и 20% (пациентки проводилась активная поддерживающая терапия) у 6 больных женщин.

Исследование гемограммы пациенток с ДРМЖ до применения тимоцина показало умеренное снижение содержания, что не предполагает проведения специального противоанемического лечения. Применение тимоцина не оказало заметного влияния на клинические показатели крови больных, то есть способствовало их стабилизации, что не приводит, по крайней мере, к снижению

качества жизни больных. Однако, изучение иммунограммы показало значительные корреляции показателей. Так, до начала иммунотерапии отмечалось снижение содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, нормальных киллерных клеток, а также понижение пролиферации Т-лимфоцитов. После применения тимоцина эти показатели нормализовались, что свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата на Т-ветвь клеточного иммунитета, в свою очередь, позволяет замедлить развитие метастазов. Необходимо отметить, что применение тимоцина не оказало заметного влияния на содержание В-лимфоцитов и показатели гуморального иммунитета, что отражено в соответствующих таблицах текущей главы. Непосредственные объективные результаты проведенного паллиативного лечения больных выглядели следующим образом: полная регрессия метастазов имела место у 19 (34%) пациенток, частичная регрессия – у 12 (21,4%), стабилизация процесса – у 17 (30,4%), прогрессирование – у 8 (14,3%).

Кроме того, в нашем исследовании помимо тимоцина, в качестве иммуномодуляторов нами использованы препараты тимогар и тимофер, являющиеся разработками отечественных специалистов, которые были зарегистрированы и разрешены к медицинскому применению в Таджикистане. Тимогар представляет собой водный раствор иммуноактивного дипептида изолейцил-триптофана, тимофер - водный раствор координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с железом (II).

Применение иммуномодулирующих препаратов позволило увеличить такие показатели, как содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Влияние на другие показатели крови было разнонаправленным. Необходимо однако отметить, что применение тимофера не привело к достоверному изменению какого-либо иммунологического показателя в отличие от тимогара, спомощью которого удалось увеличить количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, рецепторов апоптоза и пролиферации, количество НК-клеток.

Отдельно хотелось бы подчеркнуть влияние тимофера о динамике показателей крови в результате его применения. В группе больных, в лечении которых применяли тимофер, увеличение уровня гемоглобина в среднем составляло 10,94 г/л, количество эритроцитов на $0,19 \times 10^{12}$, лейкоцитов на $0,71 \times 10^9$. Таким образом, применение тимофера при паллиативном лечении ДРМЖ способствовало снижению тяжести анемии у больных за счет нормализации процесса кроветворения.

В заключении хотелось бы отметить, что несмотря на эффективность иммуноотрепии пациенток с ДРМЖ, что нашло отражение в нашем исследовании, многие вопросы механизма действия тимоцина, тимогара и тимофера остаются нерешенными. Вероятно, под действием этих иммуностимуляторов из костного мозга в периферическую кровь происходит выброс большого количества молодых клеток, тем самым позволяет увеличить срок клинической ремиссии у больных ДРМЖ после различных методов паллиативного лечения.

Глава 6. Влияние иммуномодулятора тимоцина на болевой синдром у больных с диссеминированным раком молочной железы

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что нервная, иммунная и эндокринная системы работают в тесной кооперации, формируя единую систему реагирования на изменения окружающей среды. Это доказано многочисленными экспериментальными данными. Установлено, что лимфоциты продуцируют такой нейропептид, как β -эндорфин, как в нормальном состоянии, так и при стрессе. Получены данные о том, что иммуномодулирующие препараты на основе тимусных пептидов способствуют коррекции нарушений, вызванных острым и хроническим стрессом, а также восстановлению нормальных когнитивных функций (а именно, обучения и памяти), сниженных после воздействия повреждающих факторов. Кроме того, исследователи выяснили, что иммуномодулятор Т-активин оказывает эффективное стресс-протекторное действие, которое снижает пагубные последствия жесткого стресса. При заболевании раком у больных возникает глубокий стресс, что также приводит к снижению иммунологической реактивности организма. Поэтому можно предположить, что применение в терапии рака иммуномодуляторов тимусного происхождения будет способствовать не только восстановлению иммунологической реактивности организма, но и снижению стрессовой нагрузки на организм. Одним из факторов, снижающих стрессовую нагрузку на организм, может являться повышение содержания β -эндорфина, поскольку он является важным фактором в поддержании внутреннего гомеостаза и ключевым фактором, осуществляющим контроль стрессиндуцированных изменений иммунитета со стороны эндогенной опиоидной системы. Однако влияние иммуномодуляторов тимусного происхождения на уровень β -эндорфинов в крови больных раковыми заболеваниями не изучен.

Целью нашего исследования явилось определить концентрацию β -эндорфина у больных ДМРЖ до и после применения иммуномодулятора тимоцин в комплексе паллиативной терапии.

На базе ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ проводилось обследование 100 женщин: 10 абсолютно здоровые женщины – контрольная группа, 90 из 316 исследованных нами больных ДРМЖ, т.е. имеющих отдалённые метастазы: в кости скелета, печень, лёгкие, головной мозг. Пациентки с ДРМЖ получали различные виды паллиативного лечения, в основном химио-лучевое лечение, реже - ГТ или хирургическое лечение. У всех больных отмечен болевой синдром различной интенсивности.

У всех исследуемых женщин определяли концентрацию β -эндорфина в сыворотке крови. В группе больных женщин определение β -эндорфина проводилось до и после применения препарата тимоцин.

Забор крови производился из вены утром натощак в количестве 5 мл, затем кровь центрифугировали, отделяя сыворотку в специальные пробирки, обработанные гепарином.

Концентрация β -эндорфина определялась иммуноферментным методом согласно протоколов с использованием набора фирмы Peninsula Laboratories LLC (США).

Всем пациенткам, страдающим ДРМЖ, назначался иммуностимулирующий препарат тимоцин, представляющий собой координационное соединение дипептида изолейцил-триптофана с ионом цинка. Препарат вводился внутримышечно по 1 мл в течение 10 дней ежедневно.

В результате исследования нами было установлено, что до лечения физическое состояние пациенток, страдающих ДРМЖ, по модифицированной шкале Карновского оценивалось в 40%, то есть, всем больным женщинам требовалась посторонняя и медицинская помощь, так как у них отмечался сильный или нестерпимый болевой синдром. Концентрация β -эндорфина в крови больных составляла $0,341 \pm 0,05$ нг/мл, тогда как в крови здоровых женщин этот показатель достигал $0,7015 \pm 0,06$ нг/мл (таблица 6.1.).

Таблица 6.1.- Концентрация β -эндорфина в крови исследованных женщин($n=100;M\pm m$)

Концентрация β-эндорфина в крови исследованных женщин	
Больные до лечения ($n=90$)	Здоровые женщины (контрольная группа) ($n=10$)
0,341 $\pm$ 0,05	0,7015 $\pm$ 0,06
p<0,001	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами

Как видно из данных таблицы, концентрация β -эндорфина в крови здоровых женщин в два раза выше таковой у больных.

После того, как пациенткам, страдающим ДРМЖ, была проведена иммунотерапия 1-2 курсами в зависимости от тяжести генерализации опухолевого процесса, вновь оценивалось состояние больных, интенсивность болевого синдрома, определялась концентрация β -эндорфина в сыворотке крови исследуемых женщин. Было выявлено, что концентрация β -эндорфина в крови больных увеличилась в два раза до 0,724 $\pm$ 0,04 нг/мл (таблица 6.2, рисунок 6.1.).

Таблица 6.2. - Концентрация β -эндорфина в крови больных ДРМЖ ($n=90;M\pm m$)

Концентрация β -эндорфина в сыворотке крови	
Больные до лечения	Больные после лечения
0,341 $\pm$ 0,05	0,724 $\pm$ 0,04*
p<0,001	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения; * - при сравнении с контрольной группой p>0,05

Повышение концентрации эндогенного морфина повлияло и на состояние больных, как в физическом, так и в эмоциональном плане.

Количество инъекций наркотических обезболивающих в сутки было снижено 6-7 раз до 2, а нескольким больным они были заменены на ненаркотические и нестероидные препараты. Женщины с таким тяжелым недугом стали более активны, самостоятельно передвигаться, сидеть без опоры, а некоторые выполняли физические упражнения, улучшалось настроение.

Состояние больных улучшилось, по шкале Карновского составило 60%, его можно было отнести к оценке: периодически нуждаются в посторонней помощи.

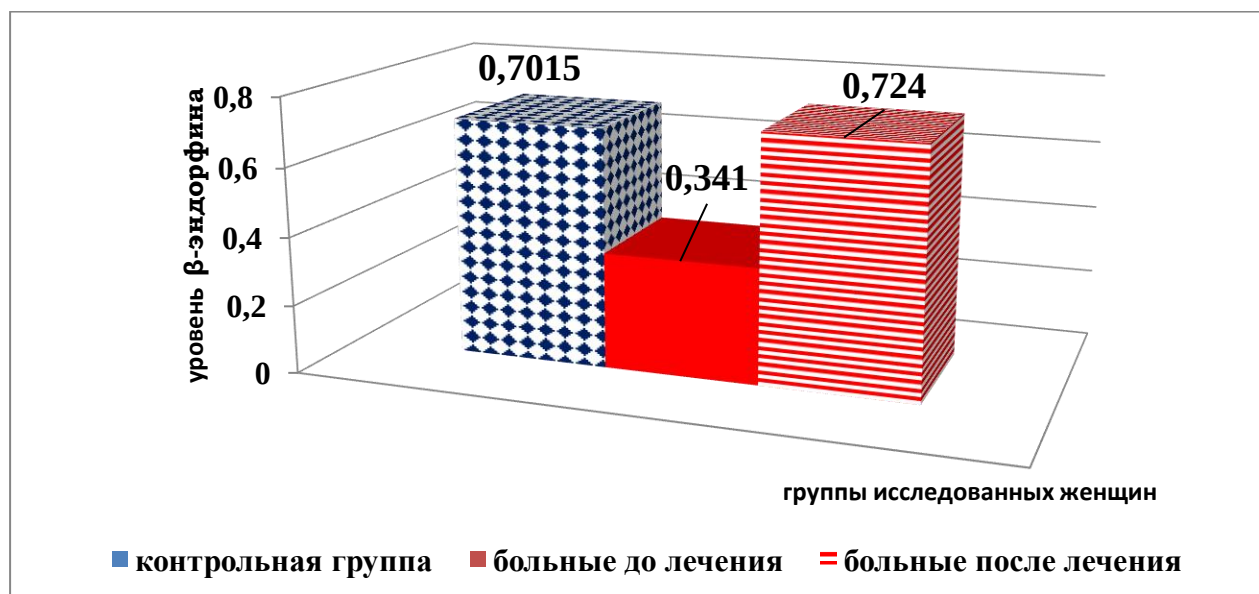


Рисунок 6.1. - Динамика изменения концентрации β-эндорфина в крови исследованных женщин

Для оценки уровня болевого синдрома использовались нумерологическая оценочная шкала, включающая оценку уровня боли по 10-балльной системе, а также визуальная шкала Вонг-Бакера. По нумерологической шкале отсутствие боли указывается как «0», слабая боль, раздражающая – как «2», ноющая боль – «4», жалкая физическая боль – «6», сильная ужасная боль – «8», невыносимая боль – «10». По визуальной шкале Вонг-Бакера: «0» - нет боли, «2» - очень слабо болит, «4» - чуть больше болит, «6» - еще больше болит, «8» - сильно болит, «10» - очень сильно болит. Количество ответов по каждому баллу приведено в таблице 6.3.

До начала лечения с применением тимоцина средний балл болевого синдрома по шкале Вонг-Бакера составил $6,18 \pm 0,58$, по нумерологической шкале – $6,28 \pm 0,49$. Необходимо отметить, что практически во всех случаях оценка пациентками болевого синдрома по обеим шкалам совпадала.

Таблица 6.3. - Количество ответов больных ДРМЖ по шкале боли

Варианты ответов по визуальной шкале					
Баллы	2	4	6	8	10
Количество ответов	13	20	22	16	19
Варианты ответов по нумерологической шкале					
Баллы	2	4	6	8	10
Количество ответов	13	20	20	16	21

После лечения средний балл болевого синдрома составил по шкале Вонг-Бакера составил $3,2 \pm 0,62$, по нумерологической шкале $3,3 \pm 0,63$.

При статистической обработке данных вышеуказанных шкал была обнаружена обратная корреляционная зависимость между содержанием β -эндорфина и уровнем болевого синдрома. Чем выше содержание эндорфинов в крови, тем ниже уровень болевого синдрома. Значение непараметрического рангового коэффициента Спирмена составило $(-0,83)$.

Таким образом, одним из факторов, снижающих стрессовую нагрузку на организм, может являться повышение содержания β -эндорфина, поскольку он принимает непосредственное участие в поддержании внутреннего гомеостаза и осуществляет контроль стрессиндуцированных изменений иммунитета со стороны эндогенной опиоидной системы. Указанные параметры легли в основу настоящего исследования, с целью изучения влияния иммуномодуляторов тимусного происхождения на уровень β -эндорфинов в крови больных раковыми заболеваниями, в частности диссеминированным раком молочной железы.

До начала лечения физическое состояние пациенток, страдающих ДРМЖ, по модифицированной шкале Карновского оценивалось в 40%, у них отмечался сильный или нестерпимый болевой синдром, при этом концентрация β -эндорфина в крови оставляла $0,341 \pm 0,05$ нг/мл, тогда как в крови здоровых женщин этот показатель достигал $0,7015 \pm 0,06$ нг/мл.

Проведение иммунотерапии 1-2 курсами препаратом тимоцин в зависимости от тяжести генерализации опухолевого процесса, позволило

увеличить показатель β -эндорфина в сыворотке крови в два раза - до $0,724 \pm 0,04$ нг/мл в отличие от исходных цифр. Также повышение концентрации эндогенного морфина повлияло и на состояние больных, как в физическом, так и в эмоциональном плане - применение наркотических препаратов сократилось от 6-7 приемов инъекций в сутки до 2, а несколько пациенток были переведены на ненаркотические обезболивающие и нестероидные препараты. Состояние больных улучшилось, по шкале Карновского составило 60%.

При статистической обработке данных вышеуказанных шкал была обнаружена обратная корреляционная зависимость между содержанием β -эндорфина и уровнем болевого синдрома. Чем выше содержание эндорфинов в крови, тем ниже уровень болевого синдрома. Объяснить этот факт можно тем, что β -эндорфин, являясь нейротрансмиттером передачи импульса в пресинаптических тормозящих рецепторах, при связывании с опиатными рецепторами, оказывает анальгезирующее действие.

Таким образом, у больных ДРМЖ с болевым синдромом применение иммуномодулирующего препарата тимоцин позволило повысить концентрацию в крови эндогенного морфина, тем самым, снизить интенсивность болевого синдрома, сократить приемы инъекций обезболивающих наркотических и ненаркотических препаратов и оказать влияние на улучшение качества жизни пациенток.

Глава 7. Качество жизни больных с диссеминированным раком молочной железы

Целью следующего этапа исследования явилось изучение качества жизни у пациенток с ДРМЖ, принимавших различные режимы лечения.

Для реализации поставленной задачи в ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ, проводилось наблюдение за 316 больными с гистологически верифицированным диагнозом ДРМЖ. Как было указано выше, анализ результатов исследования оценивался в зависимости от гормонального статуса женщин. Этого же принципа мы придерживались при изучении качества жизни больных ДРМЖ.

7.1. Оценка качества жизни пациенток в зависимости от наиболее часто проводимой терапии

В процессе исследования нами было установлено, что большей части пациенток (264 – 83,5%) паллиативное лечение проводилось в объемах: ХТ + БФ + ЛТ (14,2%); ХТ + БФ + ЛТ + ГТ (28,2%); ХТ + ГТ (21,2%) и ХТ (19,9%). Качество жизни пациенток оценивалось в зависимости от наиболее часто проводимой терапии, что и было взято нами за основу. Химиотерапия включала комбинацию препаратов таксанов и препаратов платины; комбинацию таксанов и доксорубицина; препарат кселоду. ГТ проводилась с использованием препарата тамоксифен. Из числа БФ использовались бонкур и зомета. ЛТ проводилась согласно стандартам облучения метастатических очагов.

КЖ пациенток оценивалось в баллах при помощи заполненных больными опросников EORTCQLC-C30 (version3).

Согласно плану исследования, пациентки заполняли опросник по КЖ до лечения, а далее через 3, 6, 9 и 12 месяцев. При прогрессировании опухолевого процесса пациенток исключали из исследования.

Показатели КЖ рассматривали первоначально с точки зрения показателей общего здоровья. В таблице 7.1. приведены данные по глобальному статусу здоровья (GHS/QI) в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией до

лечения, а также данные по глобальному статусу здоровья (GHS/QI) в группе пациенток, находящихся в менопаузе. По этому показателю общее состояние здоровья и качества жизни оценивается по 7 балльной шкале: от 1 (очень плохое) до 7 (отличное).

Таблица 7.1. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) в группе больных ДРМЖ

№ вопроса	Шкала ответов							Количество ответов	Средний балл
	1	2	3	4	5	6	7		
В группе пациенток с сохраненной менструальной функцией (n=150)									
29. Общее здоровье	8	8	18	37	33	27	19	150	4,57±0,34
	5,33	5,33	12,00	24,67	22,00	18,00	12,67	100	
30. Общее качество жизни	8	9	20	29	30	31	23	150	4,66±0,37
	5,33	6,00	13,33	19,33	20,00	20,67	15,33	100	
В группе пациенток в менопаузе (n=166)									
29. Общее здоровье	13	12	20	37	36	31	17	166	4,40±0,38
	7,83	7,23	12,05	22,29	21,69	18,67	10,24	100	
30. Общее качество жизни	14	12	20	34	38	32	16	166	4,39±0,36
	8,43	7,23	12,05	20,48	22,89	19,28	9,64	100	

Большая часть пациенток в обеих группах оценивали общее состояние здоровья и КЖ как среднее или чуть лучше среднего – баллы 4-6: в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией 64,67 и 60,0% соответственно, а в группе пациенток, находящихся в менопаузе – 62,65 и 62,65% соответственно. Средний балл в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией, был выше, чем у пациенток, находящихся в менопаузе, но эта разница не была статистически достоверной.

В таблице 7.2. приведены показатели КЖ у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Состояние оценивается 4 баллами: 1 – хорошее, 2 – скорее хорошее, чем плохое, 3 – скорее плохое, чем хорошее, 4 – плохое. Таким образом, высокий балл отвечает худшему состоянию пациентки. Сумма баллов в этом случае составила 49,05±5,1, что было эквивалентно 43,79% от максимально

возможной. Из таблицы 7.2. видно, что в среднем 52,43% пациенток оценили свое качества жизни как хорошее, 26,95% - скорее хорошее, чем плохое, 13,25% - скорее плохое, чем хорошее и 7,31% - плохое.

Более 50% пациенток хорошее качество жизни отмечали по функциональным шкалам «когнитивное функционирование» - 56,67%, «физическое функционирование» – 50,99% и «социальное функционирование» – 50%, по шкале ролевого и функциональния на хорошее качество жизни указало 42,67% пациенток. Среди симптоматических шкал и отдельных показателей наибольший процент пациенток указал на качество жизни как хорошее по показателям «тошнота и рвота» – 74% и «диарея» – 74,67%. КЖ как «плохое» по всем показателям указало от 4,67 до 11,3% пациенток.

В таблице 7.3. показаны данные КЖ пациенток, находящихся в менопаузе. Сумма баллов у пациенток, находящихся в менопаузе составила $52,56 \pm 5,83$. Это выше, чем у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Повышение среднего бала свидетельствует о том, что пациентки, находящиеся в менопаузе, оценивают свое КЖ хуже, чем пациентки с сохраненной менструальной функцией.

Среди симптоматических шкал и отдельных показателей наибольший процент пациенток указал на хорошее КЖ по показателям «тошнота и рвота» – 54,22% и «диарея» – 63,86%. Качество жизни как «плохое» по всем показателям указало от 7,23 до 13,45% пациенток.

В этой группе свое состояние как хорошее оценили только 52,43% пациенток, как скорее хорошее, чем плохое – 26,95%, как скорее плохое, чем хорошее – 13,25% и как плохое – 7,31% пациенток.

Таблица 7.2. - Показатели КЖ у пациенток с сохраненной менструальной функцией

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количество ответов	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование	1	40	52	35	23	150	2,27
	2	61	45	24	20	150	2,02
	3	101	25	17	7	150	1,53
	4	76	40	26	8	150	1,77
	5	109	15	14	12	150	1,53
%		50,99	23,6	15,68	9,75	759	
RF Ролевое функционирование	6	59	46	28	17	150	2,02
	7	69	40	24	17	150	1,93
%		42,67	28,7	17,33	11,3	300	
EF Эмоциональное функционирование	21	47	60	31	12	150	2,05
	22	39	58	35	18	150	2,21
	23	71	48	21	10	150	1,8
	24	56	58	26	10	150	1,93
%		35,5	37,3	18,83	8,33	600	
CF Когнитивное функционирование	20	85	36	19	10	150	1,69
Сумма		56,67	24	12,7	6,67		
SF Социальное функционирование	26	79	41	19	11	150	1,75
	27	71	41	25	13	150	1,87
%		50	27,3	14,67	8	300	

Продолжение таблицы 7.2

Симптоматические шкалы и отдельные показатели							
FA Усталость	10	43	61	33	13	150	2,11
	12	61	58	22	9	150	1,86
	18	41	64	30	15	150	2,13
%		32,22	40,7	18,89	8,22	450	
NV Тошнота и Рвота	14	105	27	11	7	150	1,47
	15	117	15	11	7	150	1,39
%		74	14	7,333	4,67	300	
PA Боль	9	52	54	29	15	150	2,05
	19	76	43	21	10	150	1,77
%		42,67	32,3	16,67	8,33	300	
DY Одышка	8	85	40	16	9	150	1,66
%		56,67	26,67	10,7	6	100	
SL Бессонница	11	62	51	24	13	150	1,92
%		41,33	34	16	8,67	100	
AP Снижение аппетита	13	89	31	18	12	150	1,69
%		59,33	20,67	12	8	100	
CO Запор	16	87	39	16	8	150	1,63
%		58	26	10,7	5,33	100	
DI Диарея	17	112	26	5	7	150	1,38
%		74,67	17,33	3,33	4,67	100	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	89	37	16	8	150	1,62
%		59,33	24,67	10,7	5,33	100	
Сумма							49,05

В отличие от пациенток с сохраненной менструальной функцией, в этой группе, даже более 70% пациенток не отмечали свое состояние как хорошее ни по одному показателю функциональной шкалы. Это же оказалось справедливым и для показателей симптоматических шкал и отдельных показателей.

Более 30% пациенток на хорошее КЖ отмечали по функциональным шкалам «когнитивное функционирование» - 51,2%, «физическое функционирование» - 53,73% и «социальное функционирование» - 47,89%, по шкалам ролевого и эмоционального функционирования на хорошее качество жизни указали 43,37% и 30,87% пациенток соответственно.

Среди симптоматических шкал и отдельных показателей наибольший процент пациенток указал на КЖ как хорошее по показателям «тошнота и рвота» - 54,22%, снижение аппетита - 54,82%, запор - 51,81%, одышка - 50,6%, «диарея» - 63,86%, финансовые трудности - 51,81%.

Мы провели сравнительный анализ показателей КЖ пациенток с сохраненной менструальной функцией и пациенток, находящихся в менопаузе по функциональным шкалам (рисунок 7.1) и по симптоматическим шкалам и отдельным показателям (рисунок 7.2.).

Как видно из рисунков 7.1 и 7.2., при оценке КЖ пациентки, находящиеся в менопаузе, считают хуже показатели «когнитивное» и «социальное функционирование» по функциональной шкале и по всем показателям симптоматических шкал и отдельных показателей.

Таблица 7.3. - Показатели качества жизни у больных ДРМЖ, находящихся в менопаузе

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количество ответов	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование	1	39	59	38	30	166	2,36
	2	70	49	25	22	166	1,99
	3	117	25	13	11	166	1,51
	4	86	44	24	12	166	1,77
	5	134	14	10	8	166	1,35
%		53,73	23,01	13,25	10,00	830	
RF Ролевое функционирование	6	66	50	31	19	166	2,02
	7	78	46	24	18	166	1,89
%		43,37	28,92	16,57	11,14	332	
EF Эмоциональное функционирование	21	45	61	41	19	166	2,20
	22	38	60	43	25	166	2,33
	23	68	49	27	22	166	2,02
	24	54	56	36	20	166	2,13
%		30,87	34,04	22,14	12,95	664	
CF Когнитивное функционирование	20	85	34	28	19	166	1,89
%		51,2	20,48	16,87	11,45		
SF Социальное функционирование	26	85	43	22	16	166	1,81
	27	74	40	31	21	166	1,99
%		47,89	25,00	15,96	11,14	332	

Продолжение таблицы 7.3

Симптоматические шкалы и отдельные показатели							
FA Усталость	10	44	56	42	24	166	2,28
	12	63	56	27	20	166	2,02
	18	39	66	38	23	166	2,27
%		29,32	35,74	21,49	13,45	498	
NV Тошнота и Рвота	14	85	32	28	21	166	1,91
	15	95	29	23	19	166	1,80
%		54,22	18,37	15,36	12,05	332	
PA Боль	9	53	56	36	21	166	2,15
	19	73	51	25	17	166	1,92
%		37,95	32,23	18,37	11,45	332	
DY Одышка	8	84	36	34	12	166	1,84
%		50,60	21,69	20,48	7,23		
SL Бессонница	11	60	55	32	19	166	2,06
%		36,14	33,13	19,28	11,45		
AP Снижение аппетита	13	91	37	23	15	166	1,77
%		54,82	22,29	13,86	9,04		
CO Запор	16	86	43	22	15	166	1,80
%		51,81	25,90	13,25	9,04		
DI Диарея	17	106	29	16	15	166	1,64
%		63,86	17,47	9,64	9,04		
FI Финансовые трудности (28)/3	28	86	37	26	17	166	1,84
%		51,81	22,29	15,66	10,24		
Сумма							52,56

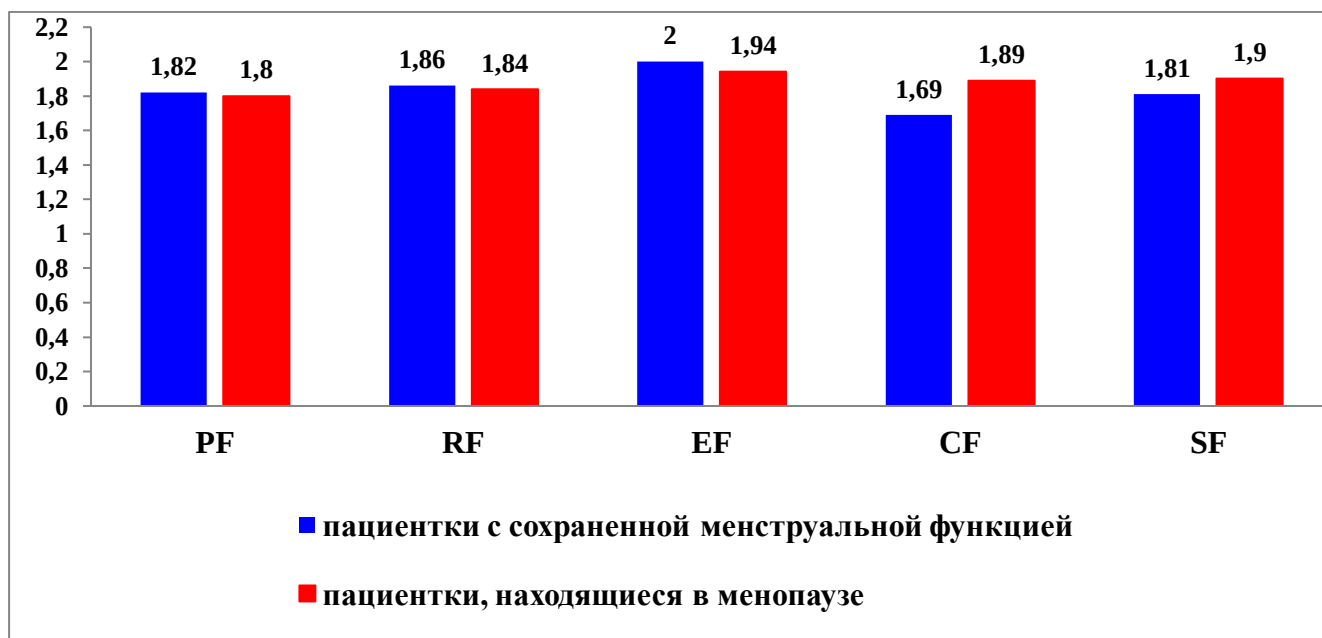


Рисунок 7.1. - Средние баллы показателя КЖ по функциональным шкалам до лечения

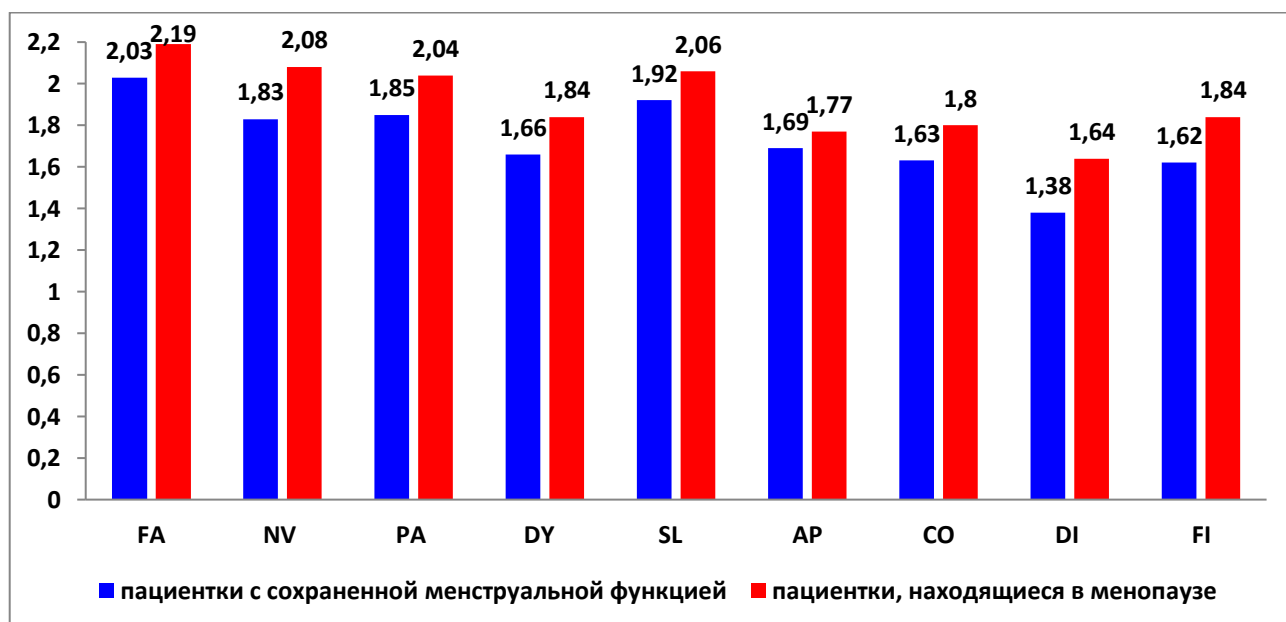


Рисунок 7.2. - Средние баллы показателя КЖ по симптоматическим шкалам и отдельным показателям до лечения

В результате анкетирования больных ДРМЖ через 3, 6 и 12 месяцев после начала паллиативного лечения определено влияние проводимой терапии на

качество их жизни в зависимости от сохранности менструальной функции (таблица 7.4.).

Таблица 7.4. - Динамика изменения среднего балла КЖ в течение года у пациенток с сохраненной менструальной функцией.

Показатель	Средний балл			
	До лечения	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Функциональные шкалы				
PF Физическое функционирование	1,82	1,73	1,64	1,48
RF Ролевое функционирование	1,86	1,79	1,72	1,58
EF Эмоциональное функционирование	2	1,86	1,77	1,63
CF Когнитивное функционирование	1,69	1,63	1,55	1,44
SF Социальное функционирование	1,81	1,76	1,69	1,58
Симптоматические шкалы и отдельные показатели				
FA Усталость	2,03	1,98	1,91	1,82
NV Тошнота и Рвота	1,83	1,78	1,72	1,64
PA Боль	1,85	1,79	1,74	1,65
DY Одышка	1,66	1,61	1,56	1,48
SL Бессонница	1,92	1,86	1,81	1,72
AP Снижение аппетита	1,69	1,64	1,59	1,51
CO Запор	1,63	1,58	1,53	1,46
DI Диарея	1,38	1,34	1,30	1,23
FI Финансовые трудности	1,62	1,57	1,52	1,45
Среднее значение	1,77	1,71	1,65	1,55

Оказалось, что в группе из 150 пациенток с сохраненной менструальной функцией прогрессирование процесса имело место у 25 (16,67%), в связи с чем они были исключены из дальнейших исследований. Показатели КЖ у пациенток с сохраненной менструальной функцией по функциональным шкалам приведены в таблице 7.5.

Таблица 7.5. - Показатели КЖ по функциональным шкалам у пациенток с сохраненной менструальной функцией

Показатель	Шкала оценок				Средний балл
	1	2	3	4	
Функциональные шкалы					
PF Физическое функционирование	50,99	23,6	15,68	9,75	1,82
RF Ролевое функционирование	42,67	28,7	17,33	11,3	1,86
EF Эмоциональное функционирование	35,5	37,3	18,83	8,33	2
CF Когнитивное функционирование	56,67	24	12,7	6,67	1,69
SF Социальное функционирование	50	27,3	14,67	8	1,81
Симптоматические шкалы и отдельные показатели					
FA Усталость	32,22	40,7	18,89	8,22	2,03
NV Тошнота и Рвота	74	14	7,333	4,67	1,83
PA Боль	42,67	32,3	16,67	8,33	1,85
DY Одышка	56,67	26,67	10,7	6	1,66
SL Бессонница	41,33	34	16	8,67	1,92
AP Снижение аппетита	59,33	20,67	12	8	1,69
CO Запор	58	26	10,7	5,33	1,63
DI Диарея	74,67	17,33	3,33	4,67	1,38
FI Финансовые трудности	59,33	24,67	10,7	5,33	1,62

Как видно из таблицы 7.4, на протяжении года происходит снижение среднего балла показателя КЖ. Так как наибольшие баллы в данном опроснике соответствуют худшему состоянию здоровья, то снижение среднего балла свидетельствует об улучшении КЖ. Наибольшее улучшение показателя качества жизни отмечается по функциональной шкале «Эмоциональное функционирование».

Для оценки влияния проводимой терапии на КЖ пациенток в зависимости от менопаузы проводили анкетирование пациенток через 3, 6 и 12 месяцев после начала паллиативного лечения (таблица 7.6.).

Таблица 7.6. - Динамика показателя КЖ у пациенток, находящихся в менопаузе

Показатель	Средний балл			
		3 мес.	6 мес.	12 мес.
Функциональные шкалы				
PF Физическое функционирование	1,8	1,67	1,56	1,37
RF Ролевое функционирование	1,84	1,73	1,63	1,47
EF Эмоциональное функционирование	1,94	1,77	1,64	1,48
CF Когнитивное функционирование	1,89	1,79	1,66	1,51
SF Социальное функционирование	1,9	1,81	1,70	1,56
Симптоматические шкалы и отдельные показатели				
FA Усталость	2,19	2,09	1,98	1,84
NV Тошнота и Рвота	2,08	1,98	1,88	1,75
PA Боль	2,04	1,94	1,84	1,71
DY Одышка	1,84	1,75	1,66	1,54
SL Бессонница	2,06	1,96	1,86	1,73
AP Снижение аппетита	1,77	1,68	1,60	1,49
CO Запор	1,8	1,71	1,62	1,51
DI Диарея	1,64	1,56	1,48	1,38
FI Финансовые трудности (28)/3	1,84	1,75	1,66	1,54
Среднее	1,9	1,80	1,70	1,56

Показатели КЖ у больных ДРМЖ в менопаузе по функциональным шкалам приведены в таблице 7.7.

Таблица 7.7. - Показатели КЖ по функциональным шкалам у пациенток, находящихся в менопаузе

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количество ответов	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование		53,73	23,01	13,25	10,00		1,8
RF Ролевое функционирование		43,37	28,92	16,57	11,14		1,84
EF Эмоциональное функционирование		30,87	34,04	22,14	12,95		1,94
CF Когнитивное функционирование	20	51,2	20,48	16,87	11,45	146	1,89
SF Социальное функционирование		47,89	25,00	15,96	11,14		1,9
Симптоматические шкалы и отдельные показатели							
FA Усталость		29,32	35,74	21,49	13,45		2,19
NV Тошнота и Рвота		54,22	18,37	15,36	12,05		2,08
PA Боль		37,95	32,23	18,37	11,45	292	2,04
DY Одышка	8	50,60	21,69	20,48	7,23	146	1,84
SL Бессонница	11	36,14	33,13	19,28	11,45	146	2,06
AP Снижение аппетита	13	54,82	22,29	13,86	9,04	146	1,77
CO Запор	16	51,81	25,90	13,25	9,04	146	1,8
DI Диарея	17	63,86	17,47	9,64	9,04	146	1,64
FI Финансовые трудности (28)/3	28	51,81	22,29	15,66	10,24	146	1,84

Среди больных ДРМЖ, имеющих сохраненную менструальную функцию, было отмечено, что в ходе лечения средний балл КЖ неуклонно снижался и достигал статистической достоверности (0,12 балла) к 9 месяцам терапии, через 12 месяцев лечения показатель достиг значения 0,22 балла.

Рост показателя КЖ происходит в основном за счет шкалы «эмоциональное благополучие», в которой наблюдается повышение не только спустя 6 месяцев лечения ($p_{1,3} < 0,05$), но и достигает статистической значимости при сравнении данного показателя через 3 и 9 месяцев терапии ($p_{2,4} < 0,05$), а также после 6 и 12 месяцев терапии ($p_{3,5} < 0,05$). Общее повышение показателя качества жизни за год лечения по шкале «эмоциональное функционирование» составляет в среднем 0,37 балла. По шкалам «физическое функционирование» и «социальное функционирование» показатель повышается до статистически достоверных значений только после 12 месяцев лечения и составляет соответственно 0,34 и 0,23.

У пациенток, находящихся в менопаузе отмечается такая же динамика улучшения КЖ.

В группе пациенток, находящихся в менопаузе, по мере проведения лечения средний балл КЖ неуклонно снижается и достигает статистической достоверности к 9 месяцам терапии, через 12 месяцев лечения показатель достигает значения 0,34 балла.

Рост показателя КЖ в данной группе также происходит в основном за счет шкалы «эмоциональное благополучие», в которой наблюдается повышение не только спустя 6 месяцев лечения ($p_{1,3} < 0,05$), но и достигает статистической значимости при сравнении данного показателя через 3 и 9 месяцев терапии ($p_{2,4} < 0,05$), а также после 6 и 12 месяцев терапии ($p_{3,5} < 0,05$). Общее повышение КЖ за год терапии по шкале «эмоциональное функционирование» составляет в среднем 0,46 балла. По шкалам «физическое функционирование» и «социальное функционирование» показатель повышается до статистически достоверных значений только после 12 месяцев лечения и составляет соответственно 0,43 и 0,34. Данный факт подтверждает мнение о том, что наиболее значимым для

больных с учетом КЖ, является сам факт лечения и настрой пациентов на положительный результат лечения.

Таким образом, в результате изучения динамики показателей КЖ в различных сферах жизни при терапии определено, что статистическая значимость по шкале социально-семейного благополучия не наблюдалась ни при одном из режимов терапии, а наиболее значимой оказывается шкала, свидетельствующая об эмоциональном благополучии. В группе пациенток, находящихся в менопаузе, по мере проведения лечения средний балл КЖ неуклонно снижается и достигает статистической достоверности к 9 месяцам терапии, через 12 месяцев лечения показатель достигает значения 0,34 балла.

Рост показателя КЖ происходит в основном за счет шкалы «эмоциональное благополучие». Оно повышается не только после 6 месяцев терапии ($p_{1,3} < 0,05$), но и достигает статистической достоверности при сравнении 3-х- и 9-тимесячных ($p_{2,4} < 0,05$), а также 6-ти- и 12-тимесячных ($p_{3,5} < 0,05$) результатов. Общее повышение КЖ за год терапии по шкале «эмоциональное функционирование» составляет в среднем 0,46 балла. По шкалам «физическое функционирование» и «социальное функционирование» показатель повышается до статистически достоверных значений только после 12 месяцев лечения и составляет соответственно 0,43 и 0,34.

Данный факт подтверждает мнение о том, что наиболее значимым для пациенток, с точки зрения КЖ, является сам факт лечения и настрой больных на положительный исход терапии.

При детальном анализе динамики показателей качества жизни в различных сферах жизни при терапии выявлено, что статистическая достоверность по шкале социально-семейного благополучия не достигается ни при одном из режимов терапии, а наиболее значимой оказывается шкала, свидетельствующая об эмоциональном благополучии.

Таким образом, на фоне всех режимов терапии показатели уровня качества жизни увеличиваются, а к концу года они достигают статистической значимости ($p < 0,05$). Данный показатель, в первую очередь, увеличивается за счет шкал

«эмоциональное» и «физическое благополучие». Следовательно, для пациентов с диссеминированным раком молочной железы большое значение имеет состояние эмоционального и физического благополучия. Именно показатели данных шкал определяют статистическую значимость общего показателя уровня качества жизни при проведении лечения.

7.2. Зависимость качества жизни от возраста

Возраст больных варьировал от 20 до 70 лет и старше. Средний возраст составил $47,74 \pm 9,48$ лет. По возрастной категории все больные были распределены следующим образом: от 20 до 29 лет - 7 (2,2%) человек, от 30 до 39 лет - 42 (13,3%) пациентки, от 40 до 49 лет - 145 (48,89%) пациенток, от 50 до 59 лет - 86 (27,22%) больных, от 60 до 69 лет - 31 (9,8%) человек, 70 лет и старше - 5 (1,58%) больных.

Показатели глобального статуса здоровья (GHS/QI) исследованных больных ДРМЖ (n=316) приведены в таблице 7.8.

При сравнении данных таблицы 7.8. видно, что показатели общего здоровья у пациенток всех возрастных групп лучше показателей общего КЖ, причем лучший средний балл отмечен у пациенток в возрасте 50-59 лет.

Таблица 7.8. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) в группе больных ДРМЖ

№ вопроса	Шкала ответов							Количе ствоотв етов	Ср. балл
	1	2	3	4	5	6	7		
в возрасте до 50 лет									
29. Общее здоровье	8	12	23	43	54	35	19	194	4,57
	4,12	6,19	11,86	22,16	27,84	18,04	9,79		
30. Общее качество жизни	8	12	21	39	46	44	24	194	4,7
	4,12	6,19	10,82	20,1	23,71	22,68	12,37		

в возрасте 50-59 лет									
29. Общее здоровье	3	4	9	21	21	17	11	86	4,72
	3,49	4,65	10,47	24,42	24,42	19,77	12,79		
30. Общее качество жизни	3	4	10	16	20	19	14	86	4,85
	3,49	4,65	11,63	18,6	23,26	22,09	16,28		
в возрасте 60-69 лет									
29. Общее здоровье	2	1	4	7	8	6	3	31	4,55
	6,45	3,23	12,9	22,58	25,81	19,35	9,68	101	
30. Общее качество жизни	2	1	3	7	7	7	4	31	4,71
	6,45	3,23	9,68	22,58	22,58	22,58	12,9		

Показатели КЖ пациенток по возрастным группам приведены в таблицах 7.9-7.12. Значительных различий в средних баллах между тремя возрастными группами не отмечается, но имеются отличия по показателям качества. Показатели «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование», «Усталость», «Тошнота и Рвота», «Одышка», «Снижение аппетита» и «Диарея» являются лучшими в возрастной группе до 50 лет. В возрастной группе больных 50-59 лет наиболее выраженными являются показатели «Когнитивное функционирование» и «Финансовые трудности».

Таблица 7.9. - Показатели КЖ исследованных больных ДРМЖв возрасте до 50 лет

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количествоответов в	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование	1	62	72	41	19	194	2,09
	2	99	58	23	14	194	1,75
	3	157	25	10	2	194	1,26
	4	118	50	19	4	191	1,5
	5	182	10	2	0	194	1,07
%		63,91	22,23	9,82	4,03	967	
RF Ролевое функционирование	6	81	64	33	16	194	1,92
	7	95	60	27	12	194	1,77
%		45,36	31,96	15,46	7,22	388	
EF Эмоциональное функционирование	21	54	85	41	14	194	2,07732
	22	42	74	47	31	194	2,345361
	23	85	70	29	10	194	1,814433
	24	68	83	31	12	194	1,93299
%		32,09	40,21	19,07	8,63	776	
CF Когнитивное функционирование	20	110	48	25	11	194	1,675258
Сумма		56,7	24,74	12,89	5,67		
SF Социальное функционирование	26	106	54	24	10	194	1,680412
	27	98	56	25	15	194	1,778351
%		52,58	28,35	12,63	6,44	388	

Продолжение таблицы 7.9

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количество ответов	Средний балл
		1	2	3	4		
ФА Усталость	10	58	83	37	16	194	2,056701
	12	89	76	23	6	194	1,721649
	18	60	87	35	12	194	1,994845
%		35,57	42,27	16,32	5,84	582	
NV Тошнота и Рвота	14	157	27	8	2	194	1,252577
	15	178	10	4	2	194	1,123711
%		86,34	9,54	3,09	1,03	388	
РА Боль	9	76	78	31	9	194	1,860825
	19	114	50	17	13	194	1,634021
%		48,97	32,99	12,37	5,67	388	
DY Одышка	8	131	45	14	4	194	1,438144
%		67,53	23,19	7,22	2,06	100	
SL Бессонница	11	83	60	35	16	194	1,917526
%		42,78	30,93	18,04	8,25	100	
AP Снижение аппетита	13	132	37	19	6	194	1,479381
%		68,04	19,07	9,79	3,09	100	
CO Запор	16	128	47	14	5	194	1,463918
%		65,98	24,23	7,22	2,58	100	
DI Диарея	17	165	27	2	0	194	1,159794
%		85,05	13,92	1,03	0	100	
FI Финансовые трудности	28	109	50	25	10	194	1,670103
%		56,19	25,77	12,89	5,15	100	

Таблица 7.10. - Показатели КЖбольных ДРМЖ в возрасте 50-59 лет

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количествоответо в	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование	1	22	32	18	14	86	2,27907
	2	40	25	11	10	86	1,895349
	3	69	10	4	3	86	1,313953
	4	47	25	10	4	86	1,662791
	5	78	5	2	1	86	1,139535
%		59,53	22,56	10,47	7,44	430	
RF Ролевое функционирование	6	35	27	15	9	86	1,976744
	7	44	23	11	8	86	1,802326
%		45,93023	29,06977	15,11628	9,883721	172	
EF Эмоциональное функционирование	21	28	38	17	3	86	1,94186
	22	22	36	20	8	86	2,162791
	23	46	28	9	3	86	1,639535
	24	34	36	12	4	86	1,837209
%		37,7907	40,11628	16,86047	5,232558	344	
CF Когнитивное функционирование	20	55	21	7	3	86	1,511628
сумма		63,95349	24,4186	8,139535	3,488372		
SF Социальное функционирование	26	53	21	9	3	86	1,55814
	27	45	22	14	5	86	1,755814
%		56,97674	25	13,37209	4,651163	172	

Продолжение таблицы 7.10.

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количество ответов	Средний балл
		1	2	3	4		
FA Усталость	10	26	34	17	9	86	2,104651
	12	35	34	11	6	86	1,860465
	18	27	38	15	6	86	2
%		34,10853	41,08527	16,66667	8,139535	258	
NV Тошнота и Рвота	14	68	13	4	1	86	1,27907
	15	76	7	2	1	86	1,162791
%		83,72093	11,62791	3,488372	1,162791	172	
PA Боль	9	30	35	13	8	86	1,988372
	19	43	27	10	6	86	1,755814
%		42,44186	36,04651	13,37209	8,139535	172	
DY Одышка	8	53	22	7	4	86	1,55814
%		61,62791	25,5814	8,139535	4,651163	100	
SL Бессонница	11	37	29	14	6	86	1,872093
%		43,02326	33,72093	16,27907	6,976744	100	
AP Снижение аппетита	13	58	16	7	5	86	1,523256
%		67,44186	18,60465	8,139535	5,813953	100	
CO Запор	16	58	18	6	4	86	1,488372
%		67,44186	20,93023	6,976744	4,651163	100	
DI Диарея	17	72	11	2	1	86	1,209302
%		83,72093	12,7907	2,325581	1,162791	100	
FI Финансовые трудности	28	52	22	8	4	86	1,581395
%		60,46512	25,5814	9,302326	4,651163	100	

Таблица 7.11. - Таблица Показатели КЖисследованных больных ДРМЖ в возрасте 60-69 лет

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количествоответов в	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование	1	7	12	8	4	31	2,290323
	2	13	10	4	4	31	1,967742
	3	24	4	2	1	31	1,354839
	4	17	8	4	2	31	1,709677
	5	27	2	1	1	31	1,225806
%		56,77419	23,22581	12,25806	7,741935	155	
RF Ролевое функционирование	6	13	9	6	3	31	1,967742
	7	16	8	4	3	31	1,806452
%		46,77419	27,41935	16,12903	9,677419	62	
EF Эмоциональное функционирование	21	11	12	6	2	31	1,967742
	22	9	12	7	3	31	2,129032
	23	17	9	4	1	31	1,645161
	24	14	11	5	1	31	1,774194
%		41,12903	35,48387	17,74194	5,645161	124	
CF Когнитивное функционирование	20	20	7	3	1	31	1,516129
сумма		64,51613	22,58065	9,677419	3,225806		
SF Социальное функционирование	26	20	7	3	1	31	1,516129
	27	18	7	4	2	31	1,677419
%		61,29032	22,58065	11,29032	4,83871	62	

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количество ответов	Средний балл
		1	2	3	4		
FA Усталость	10	8	14	7	2	31	2,096774
	12	14	12	3	2	31	1,774194
	18	8	14	6	3	31	2,129032
%		32,25806	43,01075	17,2043	7,526882	93	
NV Тошнота и Рвота	14	23	5	2	1	31	1,387097
	15	27	2	1	1	31	1,225806
%		80,64516	11,29032	4,83871	3,225806	62	
PA Боль	9	11	11	6	3	31	2,032258
	19	17	8	4	2	31	1,709677
%		45,16129	30,64516	16,12903	8,064516	62	
DY Одышка	8	19	8	2	2	31	1,580645
%		61,29032	25,80645	6,451613	6,451613	100	
SL Бессонница	11	14	10	4	3	31	1,870968
%		45,16129	32,25806	12,90323	9,677419	100	
AP Снижение аппетита	13	20	6	3	2	31	1,580645
%		64,51613	19,35484	9,677419	6,451613	100	
CO Запор	16	20	7	3	1	31	1,516129
%		64,51613	22,58065	9,677419	3,225806	100	
DI Диарея	17	26	3	1	1	31	1,258065
%		83,8709	9,677419	3,225806	3,225806	100	

		7					
FI Финансовые трудности	28	22	5	3	1	31	1,451613
%		70,9677 4	16,12903	9,677419	3,225806	100	

Таблица 7.12. - Средние баллы показателей КЖ по возрастным группам исследованных больных ДРМЖ

Показатель	Средний балл		
	< 50 лет	50-59 лет	60-69 лет
PF Физическое функционирование	1,54	1,66	1,71
RF Рольное функционирование	1,85	1,89	1,89
EF Эмоциональное функционирование	2,04	1,90	1,88
CF Когнитивное функционирование	1,68	1,51	1,52
SF Социальное функционирование	1,73	1,66	1,60
FA Усталость	1,92	1,99	2,00
NV Тошнота и Рвота	1,19	1,22	1,87
PA Боль	1,75	1,87	1,58
DY Одышка	1,44	1,56	1,87
SL Бессонница	1,92	1,87	1,58
AP Снижение аппетита	1,48	1,52	1,52
CO Запор	1,46	1,49	1,26
DI Диарея	1,16	1,21	1,45
FI Финансовые трудности	1,67	1,58	1,64
Среднее значение	1,63	1,64	1,67

Динамика показателей КЖ по возрастным группам исследованных больных ДРМЖ приведена в таблицах 7.13-7.15.

При анализе показателей КЖ у пациенток с ДРМЖ в течение 12 месяцев наблюдается статистически значимое повышение общего показателя на фоне терапии в среднем на 0,3-0,6 баллов.

В группе от 60 до 69 лет включительно, которым назначали различные режимы терапии, в первую очередь отмечается, что общий показатель КЖ за 12 месяцев наблюдения повышается примерно на 0,3-0,6 баллов и становится статистически значимым к концу года лечения. В среднем показатели уровня КЖ во всех исследуемых группах больных ДРМЖ повышаются на 0,3-0,6 баллов.

Таблица 7.13. - Динамика показателей КЖ исследованных больных РМЖ в возрастной группе до 50 лет

Показатели	№ вопроса	Средний балл				
		До лече-	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Улучш ение за 12 мес.
PF Физическое функционирование	1	1,54	1,73	1,61	1,29	0,55
RF Ролевое функционирование	6	1,85	1,93	1,83	1,66	0,38
EF Эмоциональное функционирование	21	2,04	1,53	1,43	1,30	0,38
CF Когнитивное функционирование	20	1,68	1,64	1,54	1,41	0,32
SF Социальное функционирование	26	1,73	1,84	1,74	1,61	0,32
FA Усталость	10	1,92	1,85	1,76	1,65	0,27
NV Тошнота и Рвота	14	1,19	1,13	1,08	1,01	0,17
PA Боль	9	1,75	1,67	1,59	1,49	0,26
DY Одышка	8	1,44	1,37	1,31	1,23	0,21
SL Бессонница	11	1,92	1,83	1,75	1,64	0,28
AP Снижение аппетита	13	1,48	1,41	1,35	1,26	0,22
CO Запор	16	1,46	1,40	1,34	1,25	0,22
DI Диарея	17	1,16	1,11	1,06	0,99	0,17
FI Финансовые трудности	28	1,67	1,59	1,52	1,42	0,25
Среднее значение		1,63	1,57	1,49	1,37	0,29

Таблица 7.14. - Динамика показателей КЖ исследованных больных ДРМЖ в возрастной группе 50-59 лет

Показатели	№ вопроса	Средний балл				
		До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Улучш ение за 12 мес
PF Физическое функционирование	1	1,66	1,77	1,65	1,32	0,57
RF Ролевое функционирование	6	1,89	1,79	1,70	1,54	0,36
EF Эмоциональное функционирование	21	1,90	1,38	1,29	1,17	0,34
CF Когнитивное функционирование	20	1,51	1,57	1,47	1,35	0,31
SF Социальное функционирование	26	1,66	1,90	1,79	1,66	0,33
FA Усталость	10	1,99	1,91	1,82	1,70	0,28
NV Тошнота и Рвота	14	1,22	1,17	1,11	1,04	0,18
PA Боль	9	1,87	1,79	1,71	1,60	0,28
DY Одышка	8	1,56	1,49	1,42	1,33	0,23

SL Бессонница	11	1,87	1,79	1,71	1,60	0,28
AP Снижение аппетита	13	1,52	1,45	1,39	1,30	0,22
CO Запор	16	1,49	1,42	1,36	1,27	0,22
DI Диарея	17	1,21	1,15	1,10	1,03	0,18
FI Финансовые трудности	28	1,58	1,51	1,44	1,35	0,23
Среднее значение		1,64	1,58	1,50	1,38	0,29

**Таблица 7.15. - Динамика показателей КЖ исследованных больных
ДРМЖ в возрастной группе 60-69 лет**

Показатели	№ вопроса	Средний балл				
		До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Улучш ение за 12 мес.
PF Физическое функционирование	1	1,71	1,76	1,65	1,32	0,57
RF Роль в функционировании	6	1,89	1,78	1,69	1,53	0,35
EF Эмоциональное функционирование	21	1,88	1,39	1,30	1,17	0,34
CF Когнитивное функционирование	20	1,52	1,52	1,42	1,30	0,30
SF Социальное функционирование	26	1,60	1,91	1,80	1,67	0,33
FA Усталость	10	2,00	1,92	1,83	1,71	0,29
NV Тошнота и Рвота	14	1,31	1,25	1,19	1,11	0,19
PA Боль	9	1,87	1,79	1,71	1,60	0,28
DY Одышка	8	1,58	1,51	1,44	1,35	0,23
SL Бессонница	11	1,87	1,79	1,71	1,60	0,28
AP Снижение аппетита	13	1,58	1,51	1,44	1,35	0,23
CO Запор	16	1,52	1,45	1,38	1,29	0,22
DI Диарея	17	1,26	1,20	1,15	1,07	0,19
FI Финансовые трудности	28	1,45	1,39	1,32	1,24	0,21
Среднее значение		1,64	1,58	1,50	1,38	0,29

Оценка КЖ у пациенток с ДРМЖ в возрасте от 70 лет и старше показала несколько иную картину. Несмотря на то, что уровень КЖ пациенток на фоне всех режимов терапии в течение года растет, общий показатель КЖ достоверно увеличивается к 12 месяцам лечения на 0,5-0,6 баллов.

7.3. Анализ общих показателей качества жизни больных с диссеминированным раком молочной железы в зависимости от режима терапии

Показатели КЖ мы обсудили только в тех группах больных, в которых отмечалось наибольшее количество пациенток.

Распределение больных ДРМЖ по состоянию репродуктивной функции и методам лечения показано в таблице 7.16.

Таблица 7.16. - Распределение больных ДРМЖ по состоянию репродуктивной функции и методам лечения (n=316)

Метод лечения	Сохраненная менструальная функция и климакс		Менопауза	
	абс.	%	абс.	%
ХТ + опер. + ЛТ + ХТ	3	0,95	2	0,63
ХТ + БФ + опер. + ХТ + БФ + ЛТ	2	0,63	-	-
ХТ + опер. + ХТ + ГТ	6	1,89	-	-
ХТ + опер. + ХТ	1	0,32	-	-
ХТ + опер. + ЛТ + ХТ + ГТ	2	0,63	8	2,53
ХТ + БФ + опер. + ХТ + БФ + ЛТ + ГТ	-	-	3	0,95
ХТ + БФ + ЛТ	27	8,54	18	5,70
ХТ + БФ + ГТ	6	1,9	-	-
ХТ + БФ + ЛТ + ГТ	37	11,7	52	16,46
ХТ + ГТ	23	7,28	44	13,92
ХТ	29	9,18	34	10,76
ХТ + БФ	8	2,53	5	1,58
ХТ + ЛТ + ГТ	3	0,95	-	-
ХТ + ЛТ	3	0,95	-	-
Всего	150		166	

7.3.1. Показатели качества жизни пациенток, которых лечили по схеме химиотерапия + бисфосфонаты +лучевая терапия

Показатели глобального статуса здоровья (GHS/QI) больных ДРМЖ, получивших лечение в объеме химиотерапия + бисфосфонаты + ЛТ, приведены в таблице 7.17.

Таблица 7.17. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) больных ДРМЖ, получивших лечение в объеме химиотерапия + бисфосфонаты +лучевая терапия

№ вопроса	Шкала ответов							Ср. балл
	1	2	3	4	5	6	7	
больные ДРМЖ, получившие лечение в объеме химиотерапия + бисфосфонаты +лучевая терапия, с сохраненной менструальной функцией (n=27)								
29. Общее здоровье	2	2	4	6	7	4	2	4,26
	7,41	7,41	14,81	22,22	25,93	14,81	7,41	
30. Общее качество жизни	1	2	4	6	6	5	3	4,52
	3,70	7,41	14,81	22,22	22,22	18,52	11,11	
больные ДРМЖ, получившие лечение в объеме химиотерапия + бисфосфонаты +лучевая терапия в менопаузе (n=18)								
29. Общее здоровье	1	2	2	4	4	3	2	4,39
	5,56	11,11	11,11	22,22	22,22	16,67	11,11	
30. Общее качество жизни	1	2	2	3	3	4	3	4,61
	5,56	11,11	11,11	16,67	16,67	22,22	16,67	

Как видно из таблицы 7.17., показатель общего здоровья у пациенток с сохраненной менструальной функцией несколько лучше (на 0,13 балла), чем у тех, которые находились в менопаузе. Показатель общего КЖ у пациенток, находящихся в менопаузе несколько выше (на 0,09 балла), чем у пациенток с сохраненной менструальной функцией.

Показатели КЖ исследованных больных ДРМЖ, получивших лечение в объеме химиотерапия + БФ + ЛТ приведены в таблицах 7.18 и 7.19.

Таблица 7.18. - Показатели КЖ больных ДРМЖ, получивших лечение в объеме химиотерапия + бисфосфонаты + лучевая терапия с сохраненной менструальной функцией

Функциональные шкалы	№ вопроса	Шкала оценок				Средний балл
		1	2	3	4	
PF Физическое функционирование	1	8	9	6	4	2,22
	2	13	7	4	3	1,89
	3	19	3	2	3	1,59
	4	16	5	3	3	1,74
	5	17	4	4	2	1,67
%		50,69	20,83	15,28	13,19	
RF Ролевое функционирование	6	11	8	4	4	2,04
	7	14	7	4	2	1,78
%		46,30	27,78	14,81	11,11	
EF Эмоциональное функционирование	21	6	10	7	4	2,33
	22	9	10	5	3	2,07
	23	13	8	4	2	1,81
	24	10	11	3	3	1,96
%		35,19	36,11	17,59	11,11	
CF Когнитивное функционирование	20	13	9	3	2	1,78
сумма		48,15	33,33	11,11	7,41	

Продолжение таблицы 7.18.

SF Социальное функционирование	26	14	7	5	1	1,74
	27	11	9	5	2	1,93
%		46,30	29,63	18,52	5,56	
Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	7	10	5	5	2,30
	12	12	9	3	3	1,89
	18	6	10	6	5	2,37
%		30,86	35,80	17,28	16,05	
NV Тошнота и Рвота	14	16	6	3	2	1,67
	15	21	3	2	1	1,37
%		68,52	16,67	9,26	5,56	
PA Боль	9	8	9	6	4	2,22
	19	14	3	7	3	1,96
%		40,74	22,22	24,07	12,96	
DY Одышка	8	11	7	6	3	2,04
%		40,74	25,93	22,22	11,11	
SL Бессонница	11	12	6	5	4	2,04
%		44,44	22,22	18,52	14,81	
AP Снижение аппетита	13	15	6	4	2	1,74
%		55,56	22,22	14,81	7,41	
CO Запор	16	11	7	6	3	2,04

%		40,74	25,93	22,22	11,11	
DI Диарей	17	21	4	1	1	1,33
%		77,78	14,81	3,70	3,70	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	13	9	4	1	1,74
%		48,15	33,33	14,81	3,70	
						51,26

Таблица 7.19. - Показатели КЖ больных ДРМЖ, получивших лечение в объеме химиотерапия + бисфосфонаты + лучевая терапия в менопаузе

Функциональные шкалы	№ вопроса	Шкала оценок				Средний балл
		1	2	3	4	
PF Физическое функционирование	1	1	2	2	13	3,50
	2	1	1	5	11	3,44
	3	13	2	2	1	1,50
	4	11	4	2	1	1,61
	5	13	2	2	1	1,50
%		43,33	12,22	14,44	30,00	
RF Ролевое функционирование	6	8	6	3	1	1,83
	7	10	4	3	1	1,72
%		50,00	27,78	16,67	5,56	
EF Эмоциональное функционирование	21	5	8	3	2	2,11
	22	4	8	3	3	2,28
	23	5	8	3	2	2,11
	24	5	7	4	2	2,17
%		26,39	43,06	18,06	12,50	
CF Когнитивное функционирование	20	9	4	3	2	1,89
%		50,00	22,22	16,67	11,11	

Продолжение таблицы 7.19.

SF Социальное функционирование	26	10	4	3	1	1,72
	27	8	6	3	1	1,83
%		50,00	27,78	16,67	5,56	
Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	4	7	4	3	2,33
	12	7	5	4	2	2,06
	18	5	9	3	1	2,00
%		29,63	38,89	20,37	11,11	
NV Тошнота и Рвота	14	9	4	3	2	1,89
	15	10	4	3	1	1,72
%		52,78	22,22	16,67	8,33	
PA Боль	9	5	7	3	3	2,22
	19	7	5	4	2	2,06
%		33,33	33,33	19,44	13,89	
DY Одышка	8	8	4	3	3	2,06
%		44,44	22,22	16,67	16,67	
SL Бессонница	11	6	7	3	2	2,06
%		33,33	38,89	16,67	11,11	
AP Снижение аппетита	13	8	4	4	2	2,00
%		44,44	22,22	22,22	11,11	
CO Запор	16	7	5	3	3	2,11

%		38,89	27,78	16,67	16,67	
DI Диария	17	8	5	3	2	1,94
%		44,44	27,78	16,67	11,11	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	8	4	4	2	2,00
%		44,44	22,22	22,22	11,11	
						55,66

Проведение сравнительного анализа данных таблиц 7.18. и 7.19. (таблица 7.20) свидетельствует о том, что различия между группами больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе не достигают статистически достоверных значений, кроме шкалы физическое функционирование и показателя диарея (-0,49 и -0,61).

Таблица 7.20. - Разница между показателями КЖ больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией и больных ДРМЖ в менопаузе

Функциональные шкалы	Больные ДРМЖ		с сохраненной менструальной функцией - в менопаузе
	с сохраненной менструальной функцией	в менопаузе	
PF Физическое функционирование	1,82	2,31	-0,49
RF Ролевое функционирование	1,91	1,78	0,13
EF Эмоциональное функционирование	2,04	2,17	-0,13
CF Когнитивное функционирование	1,78	1,89	-0,11
SF Социальное функционирование	1,84	1,78	0,06
Симптоматические шкалы и отдельные показатели			
FA Усталость	2,19	2,13	0,06
NV Тошнота и Рвота	1,52	1,81	-0,29
PA Боль	2,09	2,14	-0,05
DY Одышка	2,04	2,06	-0,02
SL Бессонница	2,04	2,06	-0,02
AP Снижение аппетита	1,74	2	-0,26
CO Запор	2,04	2,11	-0,07
DI Диарея	1,33	1,94	-0,61
FI Финансовые трудности (28)/3	1,74	2	-0,26
Среднее значение	1,87	2,01	-0,14

Динамика показателей КЖбольных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией приведена в таблице 7.21.

Таблица 7.21. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖс сохраненной менструальной функцией

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	1,82	1,73	1,64	1,48	0,34
RF Ролевое функционирование	1,91	1,83	1,77	1,63	0,28
EF Эмоциональное функционир.	2,04	1,90	1,80	1,66	0,38
CF Когнитивное функционир.	1,78	1,72	1,63	1,52	0,26
SF Социальное функционирование	1,84	1,78	1,69	1,57	0,27
Симптоматические шкалы и отдельные показатели					
FA Усталость	2,19	2,13	2,06	1,96	0,23
NV Тошнота и Рвота	1,52	1,47	1,43	1,36	0,16
PA Боль	2,09	2,03	1,97	1,87	0,22
DY Одышка	2,04	1,98	1,92	1,82	0,22
SL Бессонница	2,04	1,98	1,92	1,82	0,22
AP Снижение аппетита	1,74	1,69	1,64	1,56	0,18
CO Запор	2,04	1,98	1,92	1,82	0,22
DI Диарея	1,33	1,29	1,25	1,19	0,14
FI Финансовые трудности	1,74	1,69	1,64	1,56	0,18
Среднее значение	1,87	1,80	1,73	1,63	0,24

Как видно из таблицы 7.21., в течение всего срока наблюдения отмечается улучшение показателей КЖ, причем наибольшим оно было для показателей «Физическое функционирование» и «Эмоциональное функционирование» (0,34 и 0,38 соответственно).

Динамика показателей КЖбольных ДРМЖ, находящихся в менопаузе, приведена в таблице 7.22.

Как видно из таблицы 7.22., как и в предыдущем случае, в течение всего срока наблюдения отмечается улучшение показателей КЖ, причем наибольшим

оно было для показателей «Физическое функционирование» и «Эмоциональное функционирование» (0,23 и 0,22 соответственно)

Таблица 7.22. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ, находящихся в менопаузе

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	2,31	2,19	2,19	2,08	0,23
RF Роловое функционирование	1,78	1,69	1,69	1,60	0,18
EF Эмоциональное функционир.	2,17	2,06	2,06	1,95	0,22
CF Когнитивное функционир.	1,89	1,80	1,80	1,70	0,19
SF Социальное функционирование	1,78	1,69	1,69	1,60	0,18
Симптоматические шкалы и отдельные показатели					
FA Усталость	2,13	2,02	2,02	1,92	0,21
NV Тошнота и Рвота	1,81	1,72	1,72	1,63	0,18
PA Боль	2,14	2,03	2,03	1,93	0,21
DY Одышка	2,06	1,96	1,96	1,85	0,21
SL Бессонница	2,06	1,96	1,96	1,85	0,21
AP Снижение аппетита	2	1,90	1,90	1,80	0,20
CO Запор	2,11	2,00	2,00	1,90	0,21
DI Диарея	1,94	1,84	1,84	1,75	0,19
FI Финансовые трудности (28)/3	2	1,90	1,90	1,80	0,20
Среднее значение	2,01	1,91	1,91	1,81	0,20

Анализ данных таблиц 7.21. и 7.22. показывает, что лучшая динамика показателей КЖ отмечается у пациенток, находящихся в менопаузе.

Таким образом, лечение таксанами приводит к улучшению показателей КЖ больных ДРМЖ, причем лучшая динамика показателей КЖ отмечается у пациенток, находящихся в менопаузе по сравнению с пациентками с сохраненной менструальной функцией.

7.3.2. Показатели качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, которых лечили по схеме химиотерапия+БФ+ЛТ+гормонотерапия

Показатели глобального статуса здоровья (GHS/QI) больных ДРМЖ, которых лечили по схеме химиотерапия+ БФ +ЛТ + ГТ приведены в таблице 7.23.

Таблица 7.23. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) больных ДРМЖ, которых лечили по схеме химиотерапия+БФ +ЛТ + ГТ

Показатели	Глобальный статус здоровья (GHS/QI), баллы							
	1	2	3	4	5	6	7	Средний балл
больные ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией, которых лечили по схеме химиотерапия+бисфосфонаты +лучевая терапия + гормонотерапия (n=37)								
29. Общее здоровье	2,00	2,00	3,00	5,00	11,00	8,00	6,00	4,86
	5,41	5,41	8,11	13,51	29,73	21,62	16,22	
30. Общее качество жизни	2,00	2,00	4,00	6,00	9,00	8,00	6,00	4,78
	5,41	5,41	10,81	16,22	24,32	21,62	16,22	
больные ДРМЖ в менопаузе, которых лечили по схеме химиотерапия+бисфосфонаты +лучевая терапия + гормонотерапия (n=52)								
29. Общее здоровье	5	4	9	13	10	7	4	4,08
	9,62	7,69	17,31	25,00	19,23	13,46	7,69	
30. Общее качество жизни	5	4	6	11	13	9	4	4,27
	9,62	7,69	11,54	21,15	25,00	17,31	7,69	

Анализ данных таблицы 7.23. показывает, что при лечении таксанами и препаратами платины показатели глобального здоровья лучше у пациенток, находящихся в менопаузе, по обоим параметрам «Общее здоровье» и «Общее качество жизни».

Показатели качества жизни пациенток этой группы приведены в таблицах 7.24 и 7.25.

Как видно из табл. 7.24, в среднем КЖ как хорошее оценили 47,26% пациенток, как плохое – 6,93%.

Таблица 7.24. - Показатели КЖбольных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией, которых лечили по схеме химиотерапия+БФ +ЛТ + ГТ

Функциональные шкалы	№ вопроса	Шкала оценок				Средний балл
		1	2	3	4	
PF Физическое функционирование	1	12	13	8	4	2,17
	2	16	10	7	4	2,03
	3	19	11	5	2	1,78
	4	16	11	7	3	1,97
	5	23	9	3	2	1,61
%		44,33	28,87	17,01	9,79	
RF Ролевое функционирование	6	15	10	8	4	2,08
	7	16	8	10	3	2,06
%		41,89	24,32	24,32	9,46	
EF Эмоциональное функционирование	21	9	15	11	2	2,22
	22	10	13	10	4	2,28
	23	18	11	6	2	1,83
	24	12	16	6	3	2,06
%		33,11	37,16	22,30	7,43	
CF Когнитивное функционирование	20	23	8	4	2	1,64
сумма		62,16	21,62	10,81	5,41	

Продолжение таблицы 7.24.

SF Социальное функционирование	26	20	10	5	2	1,75
	27	19	9	7	2	1,83
%		52,70	25,68	16,22	5,41	
Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	11	15	8	3	2,14
	12	13	13	8	3	2,08
	18	11	14	9	3	2,17
%		31,53	37,84	22,52	8,11	
NV Тошнота и Рвота	14	21	9	5	2	1,72
	15	20	10	6	1	1,72
%		55,41	25,68	14,86	4,05	
PA Боль	9	12	14	8	3	2,11
	19	16	12	7	2	1,92
%		37,84	35,14	20,27	6,76	
DY Одышка	8	19	11	5	2	1,78
%		51,35	29,73	13,51	5,41	
SL Бессонница	11	14	12	8	3	2,06
%		37,84	32,43	21,62	8,11	
AP Снижение аппетита	13	21	8	5	3	1,78
%		56,76	21,62	13,51	8,11	
CO Запор	16	18	10	7	2	1,86

%		48,65	27,03	18,92	5,41	
DI Диарей	17	22	9	4	2	1,67
%		59,46	24,32	10,81	5,41	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	18	10	6	3	1,89
%		48,65	27,03	16,22	8,11	
сумма						52,21

Таблица 7.25. - Показатели КЖ больных ДРМЖ в менопаузе, которых лечили по схемехимиотерапия+БФ + ЛТ + ГТ

Функциональные шкалы	№ вопроса	Шкала оценок				Средний балл
		1	2	3	4	
PF Физическое функционирование	1	13	19	13	7	2,68
	2	14	21	11	6	2,57
	3	33	10	6	3	1,89
	4	28	14	7	3	2,02
	5	34	10	5	3	1,84
%		46,92	28,46	16,15	8,46	
RF Ролевое функционирование	6	23	16	9	4	2,23
	7	24	13	11	4	2,25
%		45,19	27,88	19,23	7,69	
EF Эмоциональное функционирование	21	15	19	14	4	2,52
	22	14	18	15	5	2,61
	23	19	14	10	9	2,57
	24	13	15	17	7	2,77
%		29,33	31,73	26,92	12,02	
CF Когнитивное функционирование	20	28	11	9	4	
%		53,85	21,15	17,31	7,69	

Продолжение таблицы 7.25.

SF Социальное функционирование	26	21	20	7	4	2,23
	27	21	12	10	9	2,52
%		40,38	30,77	16,35	12,50	
Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	13	20	14	5	2,61
	12	11	21	13	7	2,73
	18	13	21	11	7	2,64
%		23,72	39,74	24,36	12,18	
NV Тошнота и Рвота	14	20	14	12	6	2,45
	15	24	12	10	6	2,32
%		42,31	25,00	21,15	11,54	
PA Боль	9	15	16	13	8	2,68
	19	21	15	10	6	2,39
%		34,62	29,81	22,12	13,46	
DY Одышка	8	23	13	12	4	2,30
%		44,23	25,00	23,08	7,69	
SL Бессонница	11	18	15	13	6	2,52
%		34,62	28,85	25,00	11,54	
AP Снижение аппетита	13	25	13	9	5	2,23
%		48,08	25,00	17,31	9,62	

CO Запор	16	24	14	10	4	2,23
%		46,15	26,92	19,23	7,69	
DI Диарея	17	27	13	7	5	2,14
%		51,92	25,00	13,46	9,62	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	23	14	11	4	2,27
%		44,23	26,92	21,15	7,69	

Данные табл. 7.25 показывают, что в среднем 40,44% пациенток оценили КЖ как хорошее и 9,89% - как плохое.

Сравнение данных оКЖ больных ДРМЖ, которых лечили по схеме ХТ+БФ+ЛТ + ГТ (таблица 7.26.) показывает, что в данном случае лучшие показатели отмечаются у пациенток с сохраненной менструальной функцией, хотя эти различия не являются статистически достоверными - разность между средними значениями составляет 0,46 балла.

Таблица 7.26. - Сравнение показателей КЖ больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе, которых лечили по схеме химиотерапия+БФ+ЛТ + ГТ

Функциональные шкалы	Больные ДРМЖ		с сохраненной менструальной функцией - в менопаузе
	с сохраненной менструальной функцией	в менопаузе	
PF Физическое функционирование	1,91	2,2	-0,29
RF Роль в функционировании	2,07	2,24	-0,17
EF Эмоциональное функционирование	2,1	2,62	-0,52
CF Когнитивное функционирование	1,64	2,11	-0,47
SF Социальное функционирование	1,79	2,38	-0,59
Симптоматические шкалы и отдельные показатели			
FA Усталость	2,13	2,66	-0,53
NV Тошнота и Рвота	1,72	2,39	-0,67
PA Боль	2,02	2,54	-0,52
DY Одышка	1,78	2,3	-0,52
SL Бессонница	2,06	2,52	-0,46
AP Снижение аппетита	1,78	2,23	-0,45
CO Запор	1,86	2,23	-0,37
DI Диарея	1,67	2,14	-0,47
FI Финансовые трудности	1,89	2,27	-0,38
Среднее значение	1,89	2,35	-0,46

Динамика показателей КЖ пациенток с сохраненной менструальной функцией приведена в таблице 7.27.

Таблица 7.27. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией, которых лечили по схеме химиотерапия+БФ +ЛТ + ГТ

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	1,91	1,79	1,79	1,53	0,54
RF Ролевое функционирование	2,07	1,94	1,94	1,66	0,44
EF Эмоциональное функционирование	2,1	1,96	1,96	1,68	0,42
CF Когнитивное функционирование	1,64	1,53	1,53	1,31	0,48
SF Социальное функционирование	1,79	1,67	1,67	1,43	0,70
Симптоматические шкалы и отдельные показатели					
FA Усталость	2,13	1,99	1,99	1,70	0,43
NV Тошнота и Рвота	1,72	1,61	1,61	1,38	0,34
PA Боль	2,02	1,89	1,89	1,62	0,40
DY Одышка	1,78	1,66	1,66	1,42	0,36
SL Бессонница	2,06	1,93	1,93	1,65	0,41
AP Снижение аппетита	1,78	1,66	1,66	1,42	0,36
CO Запор	1,86	1,74	1,74	1,49	0,37
DI Диарея	1,67	1,56	1,56	1,34	0,33
FI Финансовые трудности	1,89	1,77	1,77	1,51	0,38
Среднее значение	1,89	1,76	1,76	1,51	0,38

Как видно из данной таблицы, наибольшая степень улучшения (разность между средним баллом до лечения и средним баллом через 12 месяцев) отмечалась по функциональным шкалам социальное и физическое функционирование (0,70 и 0,54 соответственно) и по показателям усталость и бессонница (0,43 и 0,41 соответственно).

Динамика показателей КЖ пациенток, находящихся в менопаузе, приведена в таблице 7.28.

Таблица 7.28. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ , находящихся в менопаузе, которых лечили по схеме химиотерапия+БФ +ЛТ + ГТ

Функциональные шкалы	Средний балл				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	2,2	2,06	2,06	1,76	0,48
RF Роловое функционирование	2,24	2,09	2,09	1,79	0,83
EF Эмоциональное функционир.	2,62	2,45	2,45	2,10	0,01
CF Когнитивное функционир.	2,11	1,97	1,97	1,69	0,69
SF Социальное функционирование	2,38	2,23	2,23	1,90	0,76
Симптоматические шкалы и отдельные показатели					
FA Усталость	2,66	2,49	2,49	2,13	0,53
NV Тошнота и Рвота	2,39	2,23	2,23	1,91	0,48
PA Боль	2,54	2,37	2,37	2,03	0,51
DY Одышка	2,3	2,15	2,15	1,84	0,46
SL Бессонница	2,52	2,36	2,36	2,02	0,50
AP Снижение аппетита	2,23	2,09	2,09	1,78	0,45
CO Запор	2,23	2,09	2,09	1,78	0,45
DI Диарея	2,14	2,00	2,00	1,71	0,43
FI Финансовые трудности	2,27	2,12	2,12	1,82	0,45
Среднее значение	2,35	2,19	2,19	1,88	0,47

При сравнении данных таблиц 7.27. и 7.28 видно, что во всех случаях отмечается улучшение показателей КЖ. Лучшая динамика этих показателей отмечается у пациенток, находящихся в менопаузе. Однако, эти различия оказались статистически незначимыми ($p>0,05$).

7.3.3. Показатели качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, которых лечили по схеме химиотерапия+ гормонотерапия

Показатели глобального статуса здоровья (GHS/QI) больных ДРМЖ, которых лечили по схеме химиотерапия + ГТ приведены в таблице 7.29.

Таблица 7.29. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) больных ДРМЖ, которых лечили по схеме химиотерапия+ ГТ

№ вопроса	Глобальный статус здоровья (GHS/QI), баллы							
	1	2	3	4	5	6	7	Ср. балл
больные ДРМЖ с сохраненным менструальным статусом, которых лечили по схеме химиотерапия+ ГТ (n=23)								
29. Общее здоровье	1	1	3	5	6	5	2	4,61
	4,35	4,35	13,04	21,74	26,09	21,74	8,70	
30. Общее качество жизни	1	1	3	5	5	5	3	4,70
	4,35	4,35	13,04	21,74	21,74	21,74	13,04	
больных ДРМЖ в менопаузе, которых лечили по схеме химиотерапия+ ГТ (n=44)								
29. Общее здоровье	4	4	6	10	9	8	3	4,18
	9,09	9,09	13,64	22,73	20,45	18,18	6,82	
30. Общее качество жизни	4	4	6	9	10	8	3	4,20
	9,09	9,09	13,64	20,45	22,73	18,18	6,82	

Как видно из данных таблицы 7.29., показатели глобального статуса здоровья лучше у пациенток, находящихся в менопаузе.

Показатели КЖ пациенток этой группы приведены в таблицах 7.30. и 7.31, при сравнении данных (таблица 7.32) можно видеть, что показатели КЖ лучше у пациенток с сохраненной менструальной функцией.

Таблица 7.30. - Показатели КЖбольных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией, которых лечили по схеме химиотерапия+ ГТ (n=23)

Функциональные шкалы	№ вопроса	Показатели КЖ, баллы				
		1	2	3	4	Ср. балл
PF Физическое функционирование	1	6	9	5	3	2,22
	2	10	7	4	2	1,91
	3	17	3	2	1	1,43
	4	12	7	3	1	1,70
	5	18	3	1	1	1,35
%		50,81	25,00	14,52	9,68	
RF Ролевое функционирование	6	9	8	4	2	1,96
	7	11	6	4	2	1,87
%		43,48	30,43	17,39	8,70	
EF Эмоциональное функционирование	21	7	10	5	1	2,00
	22	6	9	5	3	2,22
	23	11	8	3	1	1,74
	24	9	10	3	1	1,83
%		35,87	40,22	17,39	6,52	
CF Когнитивное функционирование	20	14	5	3	1	1,61
сумма		60,87	21,74	13,04	4,35	

Продолжение таблицы 7.30.

SF Социальное функционирование	26	13	6	3	1	1,65
	27	12	6	3	2	1,78
%		54,35	26,09	13,04	6,52	
Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	6	10	5	2	2,13
	12	9	9	3	2	1,91
	18	6	10	4	3	2,17
%		30,43	42,03	17,39	10,14	
NV Тошнота и Рвота	14	17	4	1	1	1,39
	15	19	2	1	1	1,30
%		78,26	13,04	4,35	4,35	
PA Боль	9	8	9	4	2	2,00
	19	12	6	3	2	1,78
%		43,48	32,61	15,22	8,70	
DY Одышка	8	14	6	2	1	1,57
%		60,87	26,09	8,70	4,35	
SL Бессонница	11	9	7	5	2	2,00
%		39,13	30,43	21,74	8,70	
AP Снижение аппетита	13	15	5	2	1	1,52
%		65,22	21,74	8,70	4,35	
CO Запор	16	14	5	3	1	1,61
%		60,87	21,74	13,04	4,35	

DI Диария	17	18	3	1	1	1,35
%		78,26	13,04	4,35	4,35	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	14	5	2	2	1,65
%		60,87	21,74	8,70	8,70	

Таблица 7.31. - Показатели КЖбольных ДРМЖ в менопаузе, которых лечили по схеме химиотерапия+ ГТ (n=44)

Функциональные шкалы	№ вопроса	Показатели КЖ, баллы				
		1	2	3	4	Ср. балл
PF Физическое функционирование	1	11	15	10	8	3,22
	2	17	13	7	7	2,88
	3	28	7	5	4	2,28
	4	21	11	7	5	2,63
	5	31	5	4	4	2,16
%		49,09	23,18	15,00	12,73	
RF Ролевое функционирование	6	16	13	9	6	2,91
	7	15	14	7	8	3,00
%		35,23	30,68	18,18	15,91	
EF Эмоциональное функционирование	21	12	15	11	6	3,09
	22	10	16	11	7	3,22
	23	16	13	8	7	2,94
	24	14	14	10	6	3,00
%		29,55	32,95	22,73	14,77	
CF Когнитивное функционирование	20	21	9	8	6	2,72
%		47,73	20,45	18,18	13,64	
SF Социальное функционирование	26	21	11	7	5	2,63
	27	18	11	9	6	2,84
%		44,32	25,00	18,18	12,50	

Продолжение таблицы 7.31.

Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	11	14	12	7	3,22
	12	16	14	8	6	2,88
	18	11	16	10	7	3,16
%		28,79	33,33	22,73	15,15	
NV Тошнота и Рвота	14	21	9	8	6	2,72
	15	23	8	7	6	2,63
%		50,00	19,32	17,05	13,64	
PA Боль	9	13	14	11	6	3,06
	19	18	13	7	6	2,78
%		35,23	30,68	20,45	13,64	
DY Одышка	8	20	10	9	5	2,72
%		45,45	22,73	20,45	11,36	
SL Бессонница	11	15	14	9	6	2,94
%		34,09	31,82	20,45	13,64	
AP Снижение аппетита	13	19	13	7	5	2,69
%		43,18	29,55	15,91	11,36	
CO Запор	16	18	14	7	5	2,72
%		40,91	31,82	15,91	11,36	
DI Диарея	17	25	11	4	4	2,34
%		56,82	25,00	9,09	9,09	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	21	11	7	5	2,63
%		47,73	25,00	15,91	11,36	

Таблица 7.32. - Средние значения показателей КЖ больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией (1) и в менопаузе (2), которых лечили по схеме химиотерапия+ ГТ

Функциональные шкалы	Ср. балл в группах		p
	1 (n=23)	2(n=44)	
PF Физическое функционирование	1,34±0,04	1,69±0,08	<0,001
RF Рольное функционирование	1,92±0,09	1,89±0,07	>0,05
EF Эмоциональное функционирование	1,97±0,07	2,13±0,09	>0,05
CF Когнитивное функционирование	1,66±0,08	1,78±0,04	>0,05
SF Социальное функционирование	1,74±0,09	1,8±0,07	>0,05
FA Усталость	2,03±0,08	2,15±0,09	>0,05
NV Тошнота и Рвота	1,33±0,04	1,74±0,08	<0,001
PA Боль	1,83±0,07	1,99±0,09	>0,05
DY Одышка	1,52±0,06	1,78±0,08	<0,01
SL Бессонница	1,9±0,09	2,0±0,07	>0,05
AP Снижение аппетита	1,52±0,05	1,66±0,04	<0,05
CO Запор	1,55±0,06	1,69±0,08	>0,05
DI Диарея	1,31±0,04	1,47±0,06	<0,05
FI Финансовые трудности	1,55±0,05	1,69±0,08	>0,05
Среднее значение	1,65±0,07	1,82±0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами

Динамика показателей качества жизни больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе, которых лечили по схеме химиотерапия+ ГТ приведена в таблицах 7.33. и 7.34.

Таблица 7.33. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией, которых лечили по схеме химиотерапия + ГТ

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	1,72	1,80	1,68	1,34	0,58
RF Рольное функционирование	1,92	1,84	1,75	1,58	0,37
EF Эмоциональное функционирование	1,95	1,47	1,38	1,25	0,36
CF Когнитивное функционирование	1,61	1,63	1,53	1,40	0,32
SF Социальное функционирование	1,72	1,98	1,87	1,73	0,34
FA Усталость	2,07	1,99	1,89	1,77	0,30
NV Тошнота и Рвота	1,35	1,29	1,23	1,15	0,20
PA Боль	1,89	1,80	1,72	1,61	0,28
DY Одышка	1,57	1,50	1,43	1,34	0,23
SL Бессонница	2	1,91	1,82	1,71	0,29
AP Снижение аппетита	1,52	1,45	1,39	1,30	0,22
CO Запор	1,61	1,54	1,47	1,37	0,24
DI Диарея	1,35	1,29	1,23	1,15	0,20
FI Финансовые трудности	1,65	1,58	1,50	1,41	0,24
Среднее значение	1,71	1,65	1,56	1,44	0,27

Таблица 7.34. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ в менопаузе, которых лечили по схеме химиотерапия+ГТ

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	2,63	2,77	2,59	2,07	0,89
RF Рольное функционирование	2,96	2,89	2,75	2,49	0,57
EF Эмоциональное функционир.	3,06	2,49	2,33	2,11	0,61
CF Когнитивное функционир.	2,72	2,60	2,43	2,23	0,51

SF Социальное функционирование	2,74	2,95	2,79	2,58	0,51
FA Усталость	3,09	2,97	2,83	2,65	0,44
NV Тошнота и Рвота	2,68	2,56	2,44	2,29	0,39
PA Боль	2,92	2,79	2,66	2,49	0,43
DY Одышка	2,72	2,60	2,48	2,32	0,40
SL Бессонница	2,94	2,81	2,68	2,51	0,43
AP Снижение аппетита	2,69	2,57	2,45	2,29	0,40
CO Запор	2,72	2,60	2,48	2,32	0,40
DI Диарея	2,34	2,23	2,13	2,00	0,34
FI Финансовые трудности	2,63	2,51	2,40	2,24	0,39
Среднее значение	2,77	2,67	2,53	2,33	0,45

Как видно из таблиц 7.33 и 7.34, на протяжении всего срока наблюдения отмечается улучшение показателей КЖ больных ДРМЖ.

7.3.4. Показатели качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, которых лечили с использованием химиотерапии

Показатели глобального статуса здоровья больных ДРМЖ, которых лечили с использованием химиотерапии, приведены в таблице 7.35.

Таблица 7.35. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) больных ДРМЖ, которых лечили с использованием химиотерапии

№ вопроса	Глобальный статус здоровья (GHS/QI), баллы							
	1	2	3	4	5	6	7	Ср. балл
больные ДРМЖ с сохраненным менструальным статусом, которых лечили с использованием химиотерапии (n=29)								
29. Общее здоровье	2	2	3	7	6	6	3	4,48
	6,90	6,90	10,34	24,14	20,69	20,69	10,34	
30. Общее качество жизни	2	2	3	6	7	6	3	4,52
	6,90	6,90	10,34	20,69	24,14	20,69	10,34	
больные ДРМЖ в менопаузе, которых лечили с использованием химиотерапии								
29. Общее здоровье	3	3	4	6	7	7	4	4,41
	8,82	8,82	11,76	17,65	20,59	20,59	11,76	
30. Общее	3	3	4	7	7	6	4	4,35

качество жизни	8,82	8,82	11,76	20,59	20,59	17,65	11,76	
----------------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Как видно из таблицы 7.35, показатели глобального статуса здоровья лучше в группе пациенток, находящихся в менопаузе.

Показатели КЖ пациенток этой группы приведены в таблицах 7.36 и 7.37.

Анализ данных таблиц 7.36. и 7.37. показывает, что в среднем, показатели КЖ лучше у пациенток с сохраненной менструальной функцией, однако, по некоторым функциональным шкалам имеются отличия. Такие показатели как «Ролевое функционирование» и «Бессонница» у пациенток обеих групп одинаковые.

Динамика изменения показателей КЖ в процессе лечения приведены в таблицах 7.38 и 7.39

Таблица 7.36. - Показатели КЖбольных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией, которых лечили с использованием химиотерапии (n=29)

Функциональные шкалы	№ вопроса	Показатели КЖ, баллы				
		1	2	3	4	Ср. балл
PF Физическое функционирование	1	7	11	6	5	2,31
	2	13	9	4	3	1,90
	3	22	4	2	1	1,38
	4	16	8	4	1	1,66
	5	25	2	1	1	1,24
%		57,24	23,45	11,72	7,59	
RF Ролевое функционирование	6	12	9	5	3	1,97
	7	14	8	4	3	1,86
%		44,83	29,31	15,52	10,34	
EF Эмоциональное функционирование	21	8	11	7	3	2,17
	22	7	10	8	4	2,31
	23	12	9	5	3	1,97
	24	10	10	6	3	2,07
%		31,90	34,48	22,41	11,21	
CF Когнитивное функционирование	20	15	6	5	3	1,86
%		51,72	20,69	17,24	10,34	

Продолжение таблицы 7.36.

SF Социальное функционирование	26	16	8	3	2	1,69
	27	14	7	5	3	1,90
%		51,72	25,86	13,79	8,62	
Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	8	10	7	4	2,24
	12	12	10	4	3	1,93
	18	7	12	6	4	2,24
%		31,03	36,78	19,54	12,64	
NV Тошнота и Рвота	14	16	6	4	3	1,79
	15	18	5	3	3	1,69
%		58,62	18,97	12,07	10,34	
PA Боль	9	9	10	7	3	2,14
	19	13	9	5	2	1,86
%		37,93	32,76	20,69	8,62	
DY Одышка	8	16	6	6	1	1,72
%		55,17	20,69	20,69	3,45	
SL Бессонница	11	11	10	5	3	2,00
%		37,93	34,48	17,24	10,34	
AP Снижение аппетита	13	17	6	4	2	1,69
%		58,62	20,69	13,79	6,90	
CO Запор	16	16	7	4	2	1,72

%		55,17	24,14	13,79	6,90	
DI Диария	17	20	5	2	2	1,52
%		68,97	17,24	6,90	6,90	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	16	6	4	3	1,79
%		55,17	20,69	13,79	10,34	

Таблица 7.37. - Показатели КЖ больных ДРМЖ в менопаузе, которых лечили с использованием химиотерапии (n=34)

Функциональные шкалы	№ вопроса	Показатели КЖ, баллы				
		1	2	3	4	Ср. балл
PF Физическое функционирование	1	13	10	6	5	2,09
	2	13	10	7	4	2,06
	3	20	6	5	3	1,74
	4	15	10	6	3	1,91
	5	21	6	4	3	1,68
%		45,81	24,58	17,32	12,29	
RF Ролевое функционирование	6	12	11	7	5	2,21
	7	14	9	7	4	2,03
%		37,68	28,99	20,29	13,04	
EF Эмоциональное функционирование	21	10	13	8	3	2,12
	22	9	12	8	5	2,26
	23	14	11	6	3	1,94
	24	12	13	6	3	2,00
%		33,09	36,03	20,59	10,29	
CF Когнитивное функционирование	20	17	8	6	3	1,85
сумма		50	23,52941	17,64706	8,823529	

Продолжение таблицы 7.37.

SF Социальное функционирование	26	16	9	6	3	1,88
	27	15	9	6	4	1,97
%		45,59	26,47	17,65	10,29	
Симптоматические шкалы и отдельные показатели						
FA Усталость	10	9	13	8	4	2,21
	12	12	12	6	4	2,06
	18	9	13	7	5	2,24
%		29,41	37,25	20,59	12,75	
NV Тошнота и Рвота	14	20	7	4	3	1,71
	15	22	5	4	3	1,65
%		61,76	17,65	11,76	8,82	
PA Боль	9	11	12	7	4	2,12
	19	15	9	6	4	1,97
%		38,24	30,88	19,12	11,76	
DY Одышка	8	17	9	5	3	1,82
%		50,00	26,47	14,71	8,82	
SL Бессонница	11	12	10	8	4	2,12
%		35,29	29,41	23,53	11,76	
AP Снижение аппетита	13	18	8	5	3	1,79
%		52,94	23,53	14,71	8,82	
CO Запор	16	17	8	6	3	1,85

%		50,00	23,53	17,65	8,82	
DI Диарей	17	21	6	4	3	1,68
%		61,76	17,65	11,76	8,82	
FI Финансовые трудности (28)/3	28	17	8	5	4	1,88
%		50,00	23,53	14,71	11,76	

Таблица 7.38. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ ссохраненной менструальной функцией, которых лечили сиспользованием химиотерапии

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	1,7	1,62	1,53	1,38	0,32
RF Ролевое функционирование	1,92	1,84	1,78	1,63	0,29
EF Эмоциональное функционир.	2,13	1,98	1,88	1,73	0,40
CF Когнитивное функционир.	1,86	1,79	1,71	1,59	0,27
SF Социальное функционирование	1,8	1,75	1,68	1,58	0,22
FA Усталость	2,14	2,08	2,02	1,92	0,22
NV Тошнота и Рвота	1,74	1,69	1,64	1,56	0,18
PA Боль	2	1,94	1,88	1,79	0,21
DY Одышка	1,72	1,67	1,62	1,54	0,18
SL Бессонница	2	1,94	1,88	1,79	0,21
AP Снижение аппетита	1,69	1,64	1,59	1,51	0,18
CO Запор	1,72	1,67	1,62	1,54	0,18
DI Диарея	1,52	1,47	1,43	1,36	0,16
FI Финансовые трудности	1,79	1,74	1,68	1,60	0,19
Среднее значение	1,84	1,77	1,71	1,61	0,23

Таблица 7.39. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ в менопаузе, которых лечили с использованием химиотерапии

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	1,9	1,81	1,71	1,54	0,36
RF Ролевое функционирование	2,12	2,04	1,96	1,80	0,32
EF Эмоциональное функционир.	2,08	1,93	1,84	1,69	0,39
CF Когнитивное функционирование	1,85	1,79	1,70	1,58	0,27
SF Социальное функционирование	1,93	1,87	1,80	1,69	0,24
FA Усталость	2,17	2,11	2,04	1,95	0,22
NV Тошнота и Рвота	1,68	1,63	1,58	1,50	0,18

РА Боль	2,05	1,99	1,93	1,83	0,22
DY Одышка	1,82	1,77	1,71	1,63	0,19
SL Бессонница	2,12	2,06	1,99	1,89	0,23
AP Снижение аппетита	1,79	1,74	1,68	1,60	0,19
CO Запор	1,85	1,79	1,74	1,65	0,20
DI Диарея	1,68	1,63	1,58	1,50	0,18
FI Финансовые трудности	1,88	1,82	1,77	1,68	0,20
Среднее значение	1,89	1,85	1,79	1,68	0,21

Как видно из данных таблиц 7.38 и 7.39, в течение всего срока лечения отмечается улучшение показателей КЖ больных ДРМЖ.

В целом, в зависимости от вида терапии изменения показателей КЖ приведены в таблице 7.40.

Таблица 7.40. - Улучшение показателей КЖ больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией за 12 месяцев в зависимости от метода терапии

Функциональные шкалы	Улучшение за 12 мес			
	ХТ+БФ+ЛТ	ХТ+БФ+ЛТ+ГТ	ХТ+ГТ	ХТ
PF Физическое функционирование	0,34	0,54	0,58	0,32
RF Ролевое функционирование	0,28	0,44	0,37	0,29
EF Эмоциональное функционирование	0,38	0,42	0,36	0,40
CF Когнитивное функционирование	0,26	0,48	0,32	0,27
SF Социальное функционирование	0,27	0,70	0,34	0,22
Симптоматические шкалы и отдельные показатели				
FA Усталость	0,23	0,43	0,30	0,22
NV Тошнота и Рвота	0,16	0,34	0,20	0,18
РА Боль	0,22	0,40	0,28	0,21
DY Одышка	0,22	0,36	0,23	0,18
SL Бессонница	0,22	0,41	0,29	0,21
AP Снижение аппетита	0,18	0,36	0,22	0,18

CO Запор	0,22	0,37	0,24	0,18
DI Диарея	0,14	0,33	0,20	0,16
FI Финансовые трудности	0,18	0,38	0,24	0,19
Среднее значение	0,24	0,38	0,27	0,23

Как видно из таблицы 7.40., в течение всего срока наблюдения отмечается улучшение показателей КЖ, причем наибольшим оно было для показателей «Физическое функционирование» и «Эмоциональное функционирование».

Динамика показателей КЖ пациенток, находящихся в менопаузе, приведена в таблице 7.41.

Таблица 7.41. - Улучшение показателей КЖ больных ДРМЖ в менопаузе за 12 месяцев в зависимости от метода терапии

Функциональные шкалы	Улучшение за 12 мес.			
	ХТ+БФ +ЛТ	ХТ+БФ +ЛТ+ГТ	ХТ+ГТ	ХТ
PF Физическое функционирование	0,23	0,48	0,89	0,36
RF Ролевое функционирование	0,18	0,83	0,57	0,32
EF Эмоциональное функционирование	0,22	0,01	0,61	0,39
CF Когнитивное функционирование	0,19	0,69	0,51	0,27
SF Социальное функционирование	0,18	0,76	0,51	0,24
Симптоматические шкалы и отдельные показатели				
FA Усталость	0,21	0,53	0,44	0,22
NV Тошнота и Рвота	0,18	0,48	0,39	0,18
PA Боль	0,21	0,51	0,43	0,22
DY Одышка	0,21	0,46	0,40	0,19
SL Бессонница	0,21	0,50	0,43	0,23
AP Снижение аппетита	0,20	0,45	0,40	0,19
CO Запор	0,21	0,45	0,40	0,20
DI Диарея	0,19	0,43	0,34	0,18
FI Финансовые трудности (28)/3	0,20	0,45	0,39	0,20
Среднее значение	0,20	0,47	0,45	0,21

Как видно из таблиц, в течение всего срока наблюдения отмечается улучшение показателей КЖ, причем наибольшим оно было для показателей «Физическое функционирование» и «Эмоциональное функционирование».

Лучшая динамика показателей КЖ в среднем отмечается у пациенток, находящихся в менопаузе, по сравнению с таковыми, имеющими сохраненную менструальную функцию.

7.4. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы в зависимости от локализации метастазов

По показателям уровня качества жизни мы сочли необходимым выделить группы: больных, имеющих метастазы в кости скелета (одиночные и множественные) (n=163) и пациенток, имеющих метастазы в другие органы, исключая участие костей (n=153) (таблицы 7.42, 7.43.).

Таблица 7.42. - Показатели КЖ больных ДРМЖ с метастазами в костях

Показатель КЖ	№ вопроса	Шкала оценок				Количество воответов	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование	1	16	33	67	47	163	2,89
	2	11	80	54	18	163	2,48
	3	134	21	5	3	163	1,25
	4	18	70	38	37	163	2,58
	5	23	48	59	33	163	2,63
%		62,94	23,56	9,33	4,17	815	
RF Ролевое функционирование	6	59	55	32	17	163	2,04
	7	77	44	26	16	163	1,88
%		41,72	30,37	17,79	10,12	326	
EF Эмоциональное функционирование	21	46	73	33	11	163	2,06
	22	31	65	41	26	163	2,38
	23	77	57	21	8	163	1,75
	24	60	65	28	10	163	1,93
%		32,82	39,88	18,87	8,44	652	
CF Когнитивное функционирование	20	96	39	20	8	163	1,6
сумма		58,9	23,93	12,27	4,91		
SF Социальное функционирование	26	88	46	20	9	163	1,69
	78	75	44	28	16	163	1,91
%		50	27,61	14,73	7,67	326	

Продолжение таблицы 7.42.

Показатель КЖ	№ вопроса	Шкала оценок				Количество воответов	Средний балл
		1	2	3	4		
FA Усталость	10	39	68	38	18	163	2,21
	12	65	62	23	13	163	1,91
	18	36	77	34	16	163	2,18
%		28,63	42,33	19,43	9,61	489	
NV Тошнота и Рвота	14	114	33	11	5	163	1,43
	15	140	15	7	1	163	1,19
%		77,92	14,72	5,52	1,84	326	
PA Боль	9	13	34	52	64	163	3,02
	19	13	21	83	46	163	2,99
%		41,41	33,74	16,87	7,98	326	
DY Одышка	8	94	46	15	8	163	1,61
%		57,67	28,22	9,2	4,91	100	
SL Бессонница	11	62	55	29	17	163	2,01
%		38,04	33,74	17,79	10,43	100	
AP Снижение аппетита	13	98	36	20	9	163	1,63
%		60,12	22,09	12,27	5,52	100	
CO Запор	16	103	36	16	8	163	1,56
%		63,19	22,09	9,82	4,91	100	
DI Диарея	17	139	21	3	0	163	1,17
%		85,28	12,88	1,84	0	100	
FI Финансовые трудности	28	104	34	16	9	163	1,57
%		63,8	20,86	9,82	5,52	100	

Таблица 7.43. - Показатели КЖбольных ДРМЖ с метастазами в другие органы

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количествоответов	Средний балл
		1	2	3	4		
Функциональные шкалы							
PF Физическое функционирование	1	54	47	32	20	153	2,11
	2	68	61	16	8	153	1,76
	3	116	35	1	1	153	1,26
	4	99	34	13	7	153	1,53
	5	142	7	2	2	153	1,10
%		62,61	24,05	8,37	4,97	766	
RF Ролевое функционирование	6	63	43	25	22	153	2,04
	7	75	41	24	13	153	1,89
%		5,4	27,45	16,01	11,44	306	
EF Эмоциональное функционирование	21	63	41	26	23	153	2,06
	22	47	36	35	35	153	2,38
	23	78	46	17	12	153	1,76
	24	59	55	26	13	153	1,95
%		40,36	29,08	16,99	13,56	612	
CF Когнитивное функционирование	20	85	45	13	9	153	1,63
сумма		55,92	29,61	8,55	5,92		
SF Социальное функционирование	26	79	50	15	9	153	1,70
	27	72	40	28	13	153	1,88
%		49,35	29,41	14,05	7,19	306	

Продолжение таблицы 7.43.

Показатель	№ вопроса	Шкала оценок				Количество ответов в	Средний балл
		1	2	3	4		
FA Усталость	10	48	44	40	21	153	2,22
	12	62	57	21	13	153	1,9
	18	35	71	30	17	153	2,19
%		31,59	37,47	19,83	11,11	459	
NV Тошнота и рвота	14	109	33	8	5	153	1,43
	15	129	19	3	2	153	1,20
%		77,27	16,88	3,57	2,27	308	
PA Боль	9	53	57	25	18	153	2,05
	19	73	48	23	9	153	1,79
%		41,18	34,31	15,69	8,82	306	
DY Одышка	8	81	57	9	6	153	1,61
%		52,94	37,25	5,88	3,92	153	
SL Бессонница	11	57	49	36	11	153	2,00
%		37,25	32,03	23,53	7,19	153	
AP Снижение аппетита	13	89	39	16	9	153	1,64

%		58,17	25,49	10,46	5,88	153	
СО Запор	16	96	33	18	6	153	1,57
%		62,75	21,57	11,76	3,92	153	
DI Диарей	17	131	18	4	0	153	1,17
%		85,62	11,76	2,61	0	153	
FI Финансовые трудности	28	96	35	15	7	153	1,56
%		62,75	22,88	9,80	4,58	153	

Показатели глобального статуса здоровья приведены в таблице 7.44.

Таблица 7.44. - Глобальный статус здоровья (GHS/QI) в группе больных ДРМЖ с метастазами в костях и других органах

№ вопроса	Глобальный статус здоровья (GHS/QI), баллы							
	1	2	3	4	5	6	7	Ср. балл
больные ДРМЖ с метастазами в костях (n=163)								
29. Общее здоровье	11	21	21	44	37	21	8	4,04
	6,75	12,88	12,88	26,99	22,70	12,88	4,91	
30. Общее КЖ	18	21	26	34	39	10	15	3,89
	11,04	12,88	15,95	20,86	23,93	6,13	9,20	
больные ДРМЖ с метастазами в других органах (n=153)								
29. Общее здоровье	9	11	13	34	43	24	19	4,59
	5,88	7,19	8,5	22,22	28,1	15,69	12,42	
30. Общее КЖ	9	10	23	26	39	27	19	4,52
	5,88	5,54	15,03	16,99	25,49	17,65	12,42	

Сравнительный анализ результатов КЖ пациентов с такими формами распространения процесса до начала терапии выявил, что при костных метастазах показатели оказываются явно ниже. Данный факт объяснялся наличием интенсивных болей, часто по причине патологических переломов. Кроме того, показатели КЖ пациенток при изолированных метастазах в кости были даже ниже, чем у больных с метастазами во внутренние органы (легкие, печень, яичники, головной мозг), при которых прогноз, как с точки зрения эффективности терапии, так и выживаемости является менее благоприятным. Причиной такого показателя КЖ, по-нашему мнению, является то, что при органных поражениях не всегда наблюдается боль, развитие процесса протекает практически бессимптомно, и чаще всего больные узнавали о распространении рака после тщательно проведенного обследования. То есть, вполне логично, что показатель качества жизни у этих пациентов являлся намного выше, чем у пациентов с патологическими переломами костей. КЖ у пациентов с метастазами в другие органы (n=153), исключая участие костей, было ниже, чем у больных, имеющих распадающуюся опухоль молочной железы (n=11).

Динамика показателей КЖ пациенток с костными метастазами и метастазами в другие органы приведена в таблицах 7.45. и 7.46.

Таблица 7.45. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ с метастазами в костях

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	2,37	2,35	2,30	2,25	0,12
RF Ролевое функционирование	1,96	1,88	1,81	1,67	0,29
EF Эмоциональное функционир.	2,03	1,89	1,79	1,65	0,38
CF Когнитивное функционир.	1,6	1,54	1,47	1,36	0,24
SF Социальное функционирование	1,8	1,75	1,68	1,58	0,22
FA Усталость	2,1	2,04	1,98	1,88	0,22
NV Тошнота и Рвота	1,31	1,27	1,23	1,17	0,14
PA Боль	3,01	2,98	2,95	2,92	0,09
DY Одышка	1,61	1,56	1,51	1,44	0,17
SL Бессонница	2,01	1,95	1,89	1,80	0,21
AP Снижение аппетита	1,63	1,58	1,53	1,46	0,17
CO Запор	1,56	1,51	1,47	1,39	0,17
DI Диарея	1,17	1,13	1,10	1,05	0,12
FI Финансовые трудности	1,57	1,52	1,48	1,40	0,17
Среднее значение	1,84	1,78	1,73	1,64	0,19

Таблица 7.46. - Динамика показателей КЖ больных ДРМЖ с метастазами в других органах

Функциональные шкалы	Динамика показателей КЖ				
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.	улучшение
PF Физическое функционирование	1,552	1,47	1,40	1,26	0,29
RF Ролевое функционирование	1,97	1,89	1,82	1,68	0,29

EF Эмоциональное функционирование	2,04	1,90	1,80	1,66	0,38
CF Когнитивное функционирование	1,63	1,57	1,49	1,39	0,24
SF Социальное функционирование	1,79	1,74	1,67	1,57	0,22
FA Усталость	2,1	2,04	1,98	1,88	0,22
NV Тошнота и Рвота	1,315	1,28	1,24	1,18	0,14
PA Боль	1,92	1,86	1,81	1,72	0,20
DY Одышка	1,61	1,56	1,51	1,44	0,17
SL Бессонница	2	1,94	1,88	1,79	0,21
AP Снижение аппетита	1,64	1,59	1,54	1,47	0,17
CO Запор	1,57	1,52	1,48	1,40	0,17
DI Диарея	1,17	1,13	1,10	1,05	0,12
FI Финансовые трудности	1,56	1,51	1,47	1,39	0,17
Среднее значение	1,70	1,64	1,59	1,49	0,21

Сравнение данных таблиц 7.45. и 7.46. доказывает, что лучшая динамика показателей КЖ отмечается у больных ДРМЖ с метастазами в другие органы. Худшую динамику КЖ имеют больные ДРМЖ с метастазами в костях за счет плохих показателей по функциональным шкалам «Физическое функционирование» и «Боль». Изначально наименьший показатель уровня КЖ определялся при множественных метастазах, это обусловлено тем, что в большинстве случаев поражения ассоциировались с костными депозитами.

Таким образом, с целью оценки эффективности проводимой паллиативной терапии пациенток ДРМЖ мы оценивали качество жизни в баллах при помощи заполненных больными опросников EORTCQLC-C30 (version 3). Показатели КЖ рассматривали первоначально с точки зрения показателей общего здоровья (GHS/QI). Пациентки были разделены по состоянию гормонального статуса находившихся в менопаузе и на с сохраненной менструальной функцией.

Большая часть пациенток в обеих группах оценивали общее состояние здоровья и КЖ как среднее или чуть лучше среднего – баллы 4-6. Средний балл в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией, был выше, чем у пациенток, находящихся в менопаузе, но эта разница не была статистически

достоверной. Однако, иначе обстояла ситуация при оценке симптоматических шкал и отдельных показателей. Так наибольший процент пациенток с сохранённой менструальной функцией указал на качество жизни как хорошее по показателям «тошнота и рвота» – 74% и «диарея» – 74,6%, как «плохое» по всем показателям указало от 4,67 до 11,3% пациенток. В то время как, сумма баллов у пациенток, находящихся в менопаузе составила $52,56 \pm 5,83$. Это выше, чем у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Повышение среднего бала по градации симптоматических шкал свидетельствует о том, что пациентки, находящиеся в менопаузе, оценивают свое качество жизни хуже, чем пациентки с сохраненной менструальной функцией.

При сравнительном анализе показателей КЖ пациенток с сохраненной менструальной функцией и пациенток, находящихся в менопаузе по функциональным шкалам и по симптоматическим шкалам и отдельным показателям оказалось, что пациентки, находящиеся в менопаузе, хуже оценивают КЖ по показателям CF (когнитивное функционирование) и SF (социальное функционирование) функциональной шкалы и по всем показателям симптоматических шкал и отдельных показателей. Наибольшее улучшение показателя КЖ отмечается по функциональной шкале «Эмоциональное функционирование».

Для оценки влияния проводимой терапии на КЖ пациенток в зависимости от менопаузы и сохраненного менструального цикла проводили анкетирование пациенток через 3, 6 и 12 месяцев после начала паллиативного лечения. В обеих группах пациенток по мере проведения лечения средний балл КЖ неуклонно снижается и достигает статистической достоверности (0,12 балл) к 9 месяцам терапии, через 12 месяцев лечения показатель достигает значения 0,22 и 0,34 балла соответственно. Рост показателя КЖ происходит в основном за счет шкалы «эмоциональное благополучие». По шкалам «физическое функционирование» и «социальное функционирование» показатель повышается до статистически достоверных значений только после 12 месяцев лечения и составляет 0,34 и 0,23; 0,43 и 0,34 соответственно.

Анализ показателей КЖ пациенток по возрастным группам значительных различий в средних баллах между тремя возрастными группами не выявил, но имеются отличия по показателям качества. Показатели «Физическое функционирование», «Роль в функционировании», «Усталость», «Тошнота и Рвота», «Одышка», «Снижение аппетита» и «Диарея» являются лучшими в возрастной группе до 50 лет. В возрастной группе больных 50-59 лет наиболее выраженными являются показатели «Когнитивное функционирование» и «Финансовые трудности». При оценке уровня качества жизни у пациенток с диссеминированным раком молочной железы на протяжении первого года лечения наблюдается статистически значимое его увеличение в среднем на 0,3-0,6 баллов. Сравнительный анализ показателя качества жизни у пациентов с отдалёнными метастазами до лечения показала, что при метастазах в кости показатели явно ниже, чем у пациентов с метастазами в органы (легкие, печень, яичники, головной мозг), при этом прогноз при висцеральных метастазах менее благоприятный в плане эффективности терапии и выживаемости. Это можно объяснить тем, что при метастазах в органы не всегда имеются боли, а развитие процесса протекало почти без каких-либо симптомов, в то время как метастазах в кости отмечается наличие выраженных болей. Таким образом, является вполне логичным, что показатель качества жизни у таких больных превалировал над таковым у больных с патологическими костными переломами. КЖ в группе больных, имеющих распадающуюся опухоль молочной железы также было низким. При анализе результатов мы убедились, что в целом КЖ у больных ДРМЖ на фоне паллиативной терапии с использованием комбинации таксанов с антибиотиками антрациклинового ряда или препаратами платины, а также бисфосфонатов заметно улучшилось. Полученные данные позволяют не только проследить в динамике, как изменялся уровень КЖ больных с той или иной локализацией метастазов на фоне паллиативной терапии на разных этапах динамического наблюдения, но и оценить целесообразность назначения определенных препаратов в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Обсуждение результатов

РМЖ является важной медико-социальной проблемой ввиду нарастания этой патологии в популяции не только по показателям заболеваемости и смертности, но и высокого процента диссеминированных и генерализованных форм, несмотря на широкие возможности современных методов диагностики. Кроме того, пристального внимания требует группа больных, имеющих метастазы и рецидивы РМЖ после проведенного безуспешного лечения. В таких случаях, целью терапии, как правило, является увеличение времени до прогрессирования болезни и продолжительности жизни пациентов с улучшением ее качества.

КЖ является одним из надежных показателей при анализе результатов терапии, вместе с традиционными клиническими показателями (выживаемостью, непосредственной эффективностью лечения, безрецидивной выживаемостью). Выявлено, что у пациентов с высокими исходными показателями КЖ наблюдался лучший терапевтический эффект. Это было наиболее заметным у пациенток с поздней стадией заболевания.

Необходимо отметить, что РМЖ относится к числу наиболее часто и обширно метастазирующих опухолей ввиду богатства лимфатическими сосудами и разнообразием путей возможного оттока лимфы. В первые 2 года после проведенного радикального лечения реализуется до 65% метастазов. Отдаленные гематогенные метастазы чаще всего встречаются в костях, которые в 70–80% случаев проявляются возникновением патологических переломов, а также в легких и плевре, печени, головном мозге. Время появления и обнаружения рецидивов и метастазов после лечения, их локализация в органах и тканях, локальный или диссеминированный характер поражения сказываются не только на лечебной тактике, но и во многом определяют конечный результат.

В большинстве случаев лечение ДРМЖ носит паллиативный характер, основной задачей которого является улучшение качества жизни и продление ее срока.

На выбор способа лечения в случае прогрессирования ДРМЖ, прежде всего, влияет количество и локализация опухолевых образований, возраст и общее состояние больной, гормональный статус: комбинация анти-HER2-препарата и эндокринной терапии в лечении трижды положительного РМЖ (ER+/PR+/HER2+).

Общеизвестно, что РМЖ - гормонозависимая опухоль, в связи с чем гормонотерапия является наиболее оправданным методом общего воздействия при наличии положительных рецепторов эстрогена и/или прогестерона в опухолевой ткани, а также является в настоящее время неотъемлемой частью комплексной терапии ДРМЖ.

Простота и относительная безопасность применения, анаболическое, и у ряда больных выраженное противоболевое действие, возникновение у достаточно большого числа больных объективных ремиссий и регрессий опухолевых очагов и возможность амбулаторного использования дают возможность практически всем больным с распространенными формами рака, в том числе с рецидивами и метастазами, назначать и длительное время вводить те или иные гормональные препараты. Вместе с тем, современная гормонотерапия не в состоянии решить многие вопросы при лечении рецидивов и метастазов. Поэтому в настоящее время большое внимание при лечении метастазов и рецидивов РМЖ придается химиотерапии и различным ее комбинациям с гормональным и лучевым лечением.

За последние годы также был достигнут значительный прогресс в химиотерапии ДРМЖ, хотя проблема его лечения не решена полностью: нет ясности в определении показаний к назначению и активности новых схем химиопрепаратов при различных локализациях метастазов, своевременной коррекции дозировок и частоты их введения, комбинации с другими лечебными воздействиями, а самое главное, появится ли при этом возможность увеличить выживаемость и улучшить КЖ больных ДРМЖ. Проведение химиотерапии способствует повышению общей выживаемости лишь на несколько месяцев, а

данная форма патологии все еще считается неизлечимой. Кроме этого, до сих пор неразработаны общие принципы лечения данной патологии.

Наиболее часто паллиативная лучевая терапия у больных ДРМЖ используется при лечении костных метастазов, основным симптомом которых являются прогрессирующие боли, не поддающиеся действию анальгетиков. Подведение дозы и оптимальных схем фракционирования позволяет добиться выраженный анальгезирующий эффект. При лечении солитарных костных метастазов РМЖ, которые хорошо поддаются лучевой терапии, облучение осуществляется в так называемых лечебных дозах. Проведение лучевой терапии при множественных метастазах в легкие опухолей с низкой и средней радиочувствительностью, в том числе РМЖ, считают нецелесообразной, тем не менее, при ограниченном поражении легких метастазами локальная лучевая терапия может быть эффективным дополнением к системным методам воздействия. Радиотерапия у больных с метастазами в головной мозг не дает стойкого лечебного эффекта, но нередко улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни больных до 5-6 месяцев. Лучевая терапия при метастатическом поражении печени при отсутствии неблагоприятных факторов (асцита, глубокой анемии, кахексии, малосимптомных метастазах в печени у больных с генерализованной опухолью, прогнозируемой продолжительности жизни менее 2 месяцев) позволяет достичь уменьшения болей, желтухи, нормализации температуры, улучшения аппетита.

Таким образом, несмотря на то, что у части больных лучевое лечение не дает желаемого эффекта, она все же показана значительному контингенту пациенток, страдающих ДРМЖ, в качестве паллиативного метода лечения, в основном, при наличии болевого синдрома.

Имеются сведения о наличии связи между уровнем иммуносупрессии и развитием метастазов при опухолях, причем максимальная корреляционная связь наблюдается между степенью супрессии Т-клеточного иммунитета, следовательно, снижение степени иммуносупрессии способно привести к повышению КЖ пациентов.

По данным литературы, использование иммуномодуляторов в комплексном лечении опухолей мало изучено. Также нет сведений о сравнительном изучении эффективности различных режимов использования иммуномодуляторов при опухолях. Мало данных и о продолжительности применения иммуномодулирующего лечения сопровождения на фоне курсов химиотерапии. К современным иммуномодуляторам, используемым в области онкологии, относится тимоцин, который нуждается в перспективном исследовании. В этой связи нами предпринято исследование данного препарата в сочетании с паллиативным лечением больных ДРМЖ.

В Таджикистане до последнего времени больные с запущенными стадиями заболевания не получали специализированной медицинской помощи и в страданиях, заканчивая свой жизненный путь дома в связи с чем важность этой медицинской, социальной и нравственной проблемы очевидна. Значительное количество больных ДРМЖ, находящихся на диспансерном учете и нуждающихся в паллиативном лечении, определяют эту проблему как приоритетную для практического здравоохранения в Республике Таджикистан и некоторых странах СНГ.

Созданная и успешно развивающаяся в настоящее время система ПП в Таджикистане даёт возможность обеспечить адекватно и квалифицированно необходимый уровень КЖ пациентов с данной патологией.

Проведенные нами исследования позволили выявить корреляцию между частотой диссеминации РМЖ и размерами первичной опухоли, с акцентом на регионарное метастазирование. Отдалённые метастазы возникали достоверно чаще у женщин, которые имели метастатически пораженные лимфоузлы. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому распространению РМЖ. Полученные результаты ещё раз подтвердили тот факт, что высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой степени (G1 и G2), быстрее приводит к распространению опухолевого процесса и, тем самым, появлению отдалённых метастазов.

Результаты исследований позволили выявить связь между отдаленными результатами терапии степенью выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза. Частота и времяраспространения заболевания зависели от объема первичной опухоли, наличия регионарных метастазов, а также от выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза опухоли.

Подводя итоги результатов проведенного исследования, необходимо отметить, что распределение пациенток РМЖ в зависимости от сроков появления метастазов показало, что в 184 (58,23%) наблюдениях они возникли в интервале от 3-5 лет, с наиболее частой локализацией в костях скелета, легких и плевре - 51,58% и 37,34% соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что более половины (58,5%) из 316 исследованных больных имели метастазы в два органа. Анализ характеристики метастатического поражения паренхиматозных органов при РМЖ установил, что наиболее часто это были легкие - 118 (37,34%) больных, сюда же отнесены больные с метастазами в плевру, т.к. часто имело место их сочетание с множественным поражением - 90 (28,48%) наблюдений. Метастазы в печень были диагностированы у 105 (33,23%) пациенток и варьировали от единичных мелких узелков над/под капсулой или в толще паренхимы до почти тотального поражения всего органа. Метастатическое поражение л/узлов встречалось в 68 (21,52%) случаях, из них у 44 (13,92%) женщин имелись метастазы в л/узлы средостения, у 24 (7,59%) – в л/узлы шеи и в контрлатеральные аксиллярные л/узлы.

Костные метастазы встречались более чем у половины исследованных больных - 163 (51,58%), с преобладанием остеолитического варианта поражения – 133 (81,59%) случаев, в отделах, несущих большую физическую нагрузку: в позвоночнике (57,5%), костях таза (23,9%), бедренных (15,3%) и плечевых костях (5,5%), реже метастазы встречались в области ключицы, грудины, ребер и в костях черепа.

Мы проанализировали частоту появления отдаленных метастазов в зависимости от стадии РМЖ и выявили следующую закономерность: наибольшее

количество больных, у которых произошла диссеминация опухоли, приходилось на изначально более распространенные процессы.

Так, при IIa стадии имеется тенденция к поражению одного-двух органов, которое соответствовало равному количеству поражения в обеих группах и составило по 1,58% от общего количества больных; при IIb стадии чаще поражались два органа, что составило 8,54 и 10,44% соответственно, а при IIIa, b, c стадиях поражались одновременно два-три органа, метастатическое поражение в этих группах составило 74,37%: 26,9, 13,92, 4,75% и 1,58, 3,16, 0,32% соответственно.

Метастазы возникли достоверно чаще у тех женщин, которые имели метастатически пораженные лимфоузлы, соответствующие градации N₂₋₃. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому распространению РМЖ.

В своём исследовании мы изучили и детально проанализировали связь некоторых гистологических вариантов РМЖ с наиболее часто встречающейся локализацией метастазов, при этом достоверно установлено, что наиболее агрессивно ведет себя скirrрозно-солидный рак, на 12 больных приходится 40 (12,74%) случаев генерализации - появления отдаленных метастазов. На 27 больных, имеющих скirrрозную форму РМЖ пришлось 54 (17,2%) случая отдаленного метастазирования, при этом имело место поражение, как одного, так и двух-трех органов.

Особо необходимо отметить, что сроки появления метастазов тесно связаны со стадией заболевания: чем выше стадия, тем раньше наступает генерализация процесса: если у пациенток со IIa стадией клиническая ремиссия в среднем составляла $63,1 \pm 5,5$ месяцев, у больных со IIb – $43,3 \pm 16,2$ месяцев, с IIIa – $42,3 \pm 9,2$ месяцев, с IIIb – $34,7 \pm 13,1$ месяцев, а уже при стадии IIIc срок клинической ремиссии сократился в среднем до $21,5 \pm 11,9$ месяцев. Как известно, степень злокачественности опухоли является важным прогностическим фактором. В нашем исследовании при первой степени злокачественности G1

имело место поражение одного органа в 94,1% и двух органов в 5,9% случаев. При G2 поражение одного органа было выявлено у 57,1% пациенток, двух органов - у 39% и трех органов - у 3,9% соответственно. При третьей степени злокачественности G3, у больных в основном поражалось два органа, что составило 89,3%, поражение одного и трёх органов было выявлено более чем у 10% больных.

Мы выявили, что опухоль прогрессирует от низкой к высокой степени злокачественности, а пропорция опухолей высокой степени злокачественности увеличивается с нарастанием размера опухоли. Утвердили факт о том, что низкая дифференцировка опухолевых клеток, то есть высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой (G1 и G2), способствует быстрой прогрессии в генерализации опухолевого процесса и, тем самым, появлению отдалённых метастазов.

Также следует отметить, что наиболее часто отдаленные метастазы наблюдались при I и II степени лечебного патоморфоза, что отмечалось у 198 (90,0%) пациенток. Сроки метастазирования варьировали от 1 года до 5 лет. При III степени лечебного патоморфоза метастазирование имело место у 22 (10,0%) больных, в сроке более 5 лет.

Для изучения влияния факторов прогноза на эффективность лечения и диссеминацию РМЖ мы учитывали результаты ранее проведенного иммуногистохимического исследования. С этой целью нами анализировался уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), а также онкогена HER-2/neu и показатель степени пролиферации Ki-67.

Количество позитивных опухолей молочной железы по рецепторам эстрогена и прогестерона в нашем исследовании находились в пределах 49,8-82,3%, что согласуются с литературными данными. Что касается онкогена Her-2/neu, положительными они были у 50 больных из 221 (22,62%). У половины (50,68%) исследованных нами пациенток с ДРМЖ значение Ki-67 достигало 30% и выше (среднее значение составляло $31,25 \pm 4,41\%$), что доказывало наличие агрессивного новообразования и неблагоприятного исхода.

Проведенные исследования позволили выявить корреляцию между частотой диссеминации РМЖ и размерами первичной опухоли, с акцентом на регионарное метастазирование. Отдалённые метастазы возникали достоверно чаще у пациенток с пораженными лимфоузлами.

Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими частому метастатическому распространению РМЖ. Полученные результаты ещё раз подтвердили тот факт, что высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой степени (G1 и G2), быстрее приводит к распространению опухолевого процесса и, тем самым, появлению отдалённых метастазов.

Результаты исследований позволили выявить связь между отдалёнными результатами терапии и степенью выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза. Частота и время распространения заболевания зависели от объема первичной опухоли, наличия регионарных метастазов, а также от выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза опухоли.

В ходе всего диссертационного исследования эффективность терапии мы оценивали в зависимости от гормонального статуса самой пациентки, т.е. с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе. С целью анализа непосредственных объективных результатов различных вариантов терапии применялся способ, рекомендованный комитетом экспертов ВОЗ, заключающийся в изучении степени снижения метастазов и развития восстановительных процессов.

Субъективный эффект терапии (улучшение, без перемен, ухудшение) оценивался по изменению общего состояния пациентов, выраженности болевого синдрома и другим проявлениям болезни, независимо от объективных результатов.

Поражение контрлатеральной молочной железы одиночными метастазами отмечалось у 7 больных: у двоих менструальная функция была сохранена и 5 пациенток находились в менопаузе. Пациенток с сохраненной менструальной функцией лечили по схеме АС, находящиеся в менопаузе по схеме САФ. улучшение отмечалось у двух пациенток с сохраненной менструальной функцией,

длительность периода улучшения составила $26,3 \pm 0,4$ месяца. Из 5 пациенток, находящихся в менопаузе, наступление клинической ремиссии отмечалось у 4 (80%) и ее длительность составила $29,7 \pm 0,5$ месяца, у одной пациентки - без перемен.

При поражении костей скелета у 34 пациенток в процессе химиотерапии по схеме СРtх, также использовались бисфосфонаты 1 раз в четыре недели. Для снятия болевого синдрома после разметки проводилась лучевая терапия на отделы позвоночника и на кости таза. В процессе лечения было отмечено, что длительность клинической ремиссии у пациенток с сохраненной менструальной функцией была больше, чем у пациенток в менопаузе.

Так в среднем у 70% пациенток с сохранённой менструальной функцией с одиночными метастазами в кости отмечалось улучшение после проводимого лечения с длительностью положительного эффекта $20,6 \pm 2,3$ месяцев. В то время как, у пациенток в менопаузе этот показатель составил 64,3% случаев и клинической ремиссией сроком $18,8 \pm 1,7$ месяцев.

Одиночные метастазы в печени отмечались у 47 пациенток, у 68 отмечалось поражение двух и трех органов. Одиночные метастазы в легких были отмечены у 28 пациенток, у 90 пациенток отмечалось поражение 2 и 3 органов. При поражении легких и печени химиотерапия проводилась также на фоне таксанов, с учетом весоростового показателя по схемам АРtх и ТА. В среднем из 26 пациенток с сохранённым мензисом улучшение отмечалось у 16 (61,5%), длительность этого периода составляла $26,4 \pm 2,9$ месяца. Аналогичные результаты были получены у 21 больной раком молочной железы с одиночными метастазами в печень в менопаузе.

Гораздо худшие результаты лечения отмечались у пациенток с одиночными метастазами в легких. В группе больных ДРМЖ с сохраненной менструальной функцией было 12 пациенток, лечение проводилось препаратами таксанового ряда, таксанами и препаратами платины, а также кселодой. В среднем у пациенток этой группы улучшение отмечалось только в 6 (50,0%) случаях и длительность этого периода составляла $12,1 \pm 1,7$ месяцев. Одиночные метастазы в

легких имели 16 больных раком молочной железы в менопаузе, которых лечили таксотером, кселодой, а также по схемам CPtx и APtx. В среднем улучшение длительностью $10,95 \pm 1,4$ месяцев отмечалось только у 5 (21,25%) этой группы.

Анализ результатов лечения пациенток с метастазами в 2 органа ($n=185$) и сохранённой менструальной функцией показал, что наилучшей оказалась схема CPtx + БФ и последующая ЛТ - у 13,64% больных отмечалось улучшение с длительностью клинической ремиссии $32,3 \pm 3,3$ месяца.

Результаты лечения РМЖ с метастазами в кости и печень были прослежены у 20 женщин в менопаузе, с использованием пакитаксела +БФ +ЛТ + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно), а также по схеме CPtx +БФ +ЛТ+ ГТ и препаратов платины, клиническая ремиссия в этой группе составила $23,3 \pm 2,5$ месяца. При использовании схемы APtx: +БФ+ЛТ длительность составила $13,9 \pm 1,6$ месяцев. При лечении препаратом кселода $11,8 \pm 1,6$ месяцев соответственно. Следовательно, в среднем длительность ремиссии для этой категории больных составила $15,05 \pm 1,78$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения 40 больных РМЖ с одиночными метастазами в кости и легкие были прослежены у 15 больных РМЖ с сохраненной менструальной функцией и 25 в менопаузе. Лечение проводилось таксотером, схемами CPtx, APtx и кселодой. Улучшение отмечалось в 7 случаях из 15 в первой группе пациенток с длительностью ремиссии $13,8 \pm 0,43$ месяца. В то время как, во второй группе улучшение наступило у 13 пациенток из 25 с продолжительностью периода сроком в $12,55 \pm 1,32$ месяца.

В группе больных с метастазами в контрлатеральную молочную железу и перекрестные аксиллярные лимфатические узлы с сохраненной менструальной функцией было всего 3 пациентки, которые получили терапию по схемам AC + операция + ЛТ + AC и CAF + операция + ЛТ + AC + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно). Улучшение наступило у всех пациенток в обеих группах. Длительность периода улучшения у пациентки, которую лечили по схеме AC составила 12,1 месяца, по схеме CAF - 13,3 месяцев. В группе больных, находившихся в менопаузе было 5 женщин, лечение проводили по аналогичным

схемам. Анализ показал, что наиболее оптимальным оказалось лечение по схеме САФ и в среднем составила 11,7 месяца.

При лечении 6 пациенток РМЖ с метастазами в кости и головной мозг использовали комбинации СРtx с последующей лучевой терапией. У пациенток с сохраненной менструальной функцией улучшение длительностью 6,9 месяцев наступило только у одной пациентки из 3. У 4 из этой группы больных в менопаузе использовали схемы FАС и комбинации СРtx + лучевая терапия. В среднем улучшение продлилось 7,1 месяцев.

Метастазы в печень и яичники отмечены у 6 пациенток с сохраненной менструальной функцией, которые получали терапию препаратами кселоды, паклитаксела, однако наилучшие результаты были получены при комбинации АРtx (ремиссия составила 13,7 месяцев). В совокупности в исследуемой группе из 6 пациенток в среднем улучшение продлилось $12,8 \pm 0,26$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в легкие и лимфатические узлы средостения проанализированы у 44 пациенток. С сохраненной менструальной функцией было 12, где проведено лечение таксотером и гормонотерапией (срок ремиссии составил 10,1 месяцев), при комбинации СРtx - 11,8 месяцев, АРtx обеспечила период улучшения продолжительностью 12,1 месяцев, при терапии кселодой всего - 9,9 месяцев, по схеме АС + операция + АС + ГТ (тамоксифен 20 мг ежедневно) период улучшения составил 10,2 месяцев.

Таким образом, в этой группе у 4 пациенток из 6 наступало улучшение и длительность этого периода в среднем составляла $10,97 \pm 0,31$ месяцев. При лечении этой категории больных, находящихся в менопаузе ($n=32$) использовали таксотер, комбинации паклитаксела и препаратов платины, паклитаксела и доксорубицина, кселоду. Наилучшими оказались показатели в группе пациенток, получивших лечение по схеме АРtx, с продолжительностью ремиссии $12,1 \pm 2,1$ месяцев.

Непосредственные результаты лечения больных РМЖ с метастазами в кости и мягкие ткани отслежены у 7 пациенток с сохраненной менструальной

функцией (длительность ремиссии в среднем составила $12,85 \pm 0,27$ месяцев) и 9 в менопаузе (14,7 месяцев соответственно). Наилучшие показатели были достигнуты при комбинации паклитаксела и препаратов платины, паклитаксела и доксорубицина.

Метастазы в кости и шейные лимфатические узлы отмечены у пяти пациенток с сохраненной менструальной функцией, которые получали лечение паклитакселом и комбинацией СРtx с длительностью периода улучшения у них составила соответственно 13,1 и 13,8 месяцев, в среднем - 13,45 месяца и 11 больных, находящихся в менопаузе, где применение паклитаксела позволило достигнуть ремиссию длительностью 12,9 месяцев, а комбинация СРtx - 13,5 месяцев. В среднем период улучшения для этой категории пациенток составил 13,2 месяца.

При анализе метастазов в печень и мягкие ткани, которые были отслежены в нашем исследовании у 3 пациенток с сохраненной менструальной функцией и 4 больных в менопаузе, с применением таксотера и комбинации СРtx. Длительность улучшения составила в среднем 12,2 месяцев для первой группы и 11,8 месяцев для второй.

Непосредственные результаты лечения двух больных РМЖ с метастазами в легкие, головной мозг и глаза с сохраненной менструальной функцией с применением схемы FАC + ЛТ и СРtx оказались неутешительными, улучшения не было отмечено ни у одной из них. У 6 больных раком молочной железы с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией при терапии паклитакселом, длительность периода улучшения составила 8,5 месяцев, по схеме СРtx улучшение длилось 8,95 месяцев. Результаты лечения 3 больных раком молочной железы с метастазами в печень, кости и яичники с сохраненной менструальной функцией, получивших таксотер и схему СРtx улучшения не наступило ни у одной пациентки.

Длительность периода улучшения зависела не только от локализации метастазов, но и от количества пораженных ими органов, а также от того,

сохранена ли у пациентки менструальная функция или пациентка находится в менопаузе.

Самый короткий период улучшения у больных РМЖ отмечался при метастатическом поражении мозга: при одиночном поражении метастазами мозга длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией составляла $7,47 \pm 0,57$ месяцев, у пациенток в менопаузе - $6,6 \pm 0,5$ месяцев;

При поражении метастазами головного мозга и костей, а также легких и головного мозга длительность периода улучшения составляла 6,9 и 7,1 месяцев соответственно. В этом случае у пациенток с сохраненной менструальной функцией длительность периода улучшения была несколько больше.

При поражении метастазами легких, головного мозга и глаз, даже при сохраненной менструальной функции, у пациенток не отмечалось периода улучшения.

При поражении у больных РМЖ метастазами одного органа также длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией была больше, чем у пациенток в менопаузе - $20,03 \pm 2,57$ и $18,0 \pm 1,96$ месяцев соответственно.

Эта же закономерность прослеживалась у больных РМЖ и при поражении метастазами двух органов. Длительность периода улучшения у пациенток с сохраненной менструальной функцией составляла $13,62 \pm 2,28$ месяцев, у пациенток в менопаузе - $12,86 \pm 1,86$ месяцев.

При поражении у больных РМЖ метастазами трех органов период улучшения отмечался только в двух случаях из шести – у больных с метастазами в позвоночник, кости таза и печень с сохраненной менструальной функцией. У пациенток, находящихся в менопаузе, периода улучшения не наступало.

Следует отметить, что эффективность лечения РМЖ напрямую зависела и от степени злокачественности опухоли, так из 314 пациенток ДРМЖ, 169 (53,82%) имели G3, с длительностью ремиссии $12,1 \pm 1,4$ месяца; 77 (24,52%) больных - G2, где улучшение продлилось в среднем $16,4 \pm 1,8$ месяцев и 68

(21,66%) пациенток с G1 - $20,1 \pm 2,3$ месяцев соответственно. Полученные данные отражают тот факт, что чем выше степень злокачественности заболевания, тем более короткий срок периода улучшения, который непосредственно влиял на качество жизни, но не оказывал значительного влияния на выживаемость. Так, общая выживаемость пациенток до 1 года (12 месяцев) составила 100%, от 1 года до 3 лет – 52,2%, от 3 до 5 лет – 32,9%, от 5 до 10 лет – 15% пациенток. Выживаемость свыше 10 лет не отмечалась.

Как показывают полученные результаты, выживаемость зависела от локализации метастазов. Одногодичная выживаемость отмечалась практически у всех пациенток. Наибольшая трехлетняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в легкие, плевру и лимфоузлы средостения, однако, необходимо отметить, что из числа этих пациенток никто не прожил более 5 лет. Наибольшая 5-летняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в печень, кости скелета. Данная категория пациенток не пережила 10-летний рубеж.

ДРМЖ рассматривается сегодня, как системное заболевание, требующее комплексного подхода, что и навело нас на мысль изучить проблему иммунотерапии в ПП больным РМЖ.

Всего данному исследованию было подвергнуто 56 пациенток с диссеминированными формами РМЖ, возраст которых варьировал от 30 до 75 лет, преимущественно умеренно-дифференцированной степенью злокачественности опухоли и инфильтративно-протоковой гистологической структурой. Рецепторы HER-2/неу определялись у 42 пациенток: гиперэкспрессия (+++) наблюдалась у 16 пациенток; гиперэкспрессия (++) - у 7 больных; гиперэкспрессия (+) - у 8 больных; у 10 больных не было обнаружено экспрессии.

Всем больным в комбинации с паллиативной терапией (химиотерапия препаратами группы таксанов и облучение на аппарате TERAGAM) назначали иммунотерапию препаратом тимоцин (157 мкг/мл) по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней, с проведением общего и иммунологического анализов крови до и после терапии. При оценке физического состояния пациенток по шкале Карновского до

лечения выявлено, что у 11 больных оно соответствовало 60% (то есть пациентки периодически нуждались в посторонней помощи); у 23 женщин- 50% (больные периодически нуждались в медицинской помощи); у 16 пациенток - 40% (необходимость в постоянной посторонней и медицинской помощи) и у 6 пациенток - 20% (больные нуждались в активном поддерживающем лечении).

Исследование гемограммы пациенток с ДРМЖ до применения тимоцина показало умеренное снижение содержания, что не предполагает проведения специального противоанемического лечения.

При использовании тимоцина не наблюдалось его воздействие на клинические показатели крови пациенток, то есть препарат приводил к их стабилизации, что, по крайней мере, не приводит к снижению качества жизни больных. Однако, изучение иммунограммы показало значительные корреляции показателей. Так, до начала иммунотерапии отмечалось снижение содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, нормальных киллерных клеток, а также понижение пролиферации Т-лимфоцитов. После применения тимоцина эти показатели нормализовались, что свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата на Т-ветвь клеточного иммунитета, в свою очередь, позволяет замедлить развитие метастазов.

Необходимо отметить, что применение тимоцина не оказало заметного влияния на содержание В-лимфоцитов и показатели гуморального иммунитета, что отражено в соответствующих таблицах текущей главы. Непосредственные объективные результаты проведенного паллиативного лечения больных выглядели следующим образом: полная регрессия метастазов имела место у 19 (34%) пациенток, частичная регрессия – у 12 (21,4%), стабилизация процесса – у 17 (30,4%), прогрессирование – у 8 (14,3%).

Кроме того, в нашем исследовании помимо тимоцина, в качестве иммуномодуляторов нами использованы препараты тимогар и тимофер, являющиеся разработками отечественных специалистов, которые были зарегистрированы и разрешены к медицинскому применению в Таджикистане. Тимогар представляет собой водный раствор иммуноактивного дипептида

изолейцил-триптофана, тимофер - водный раствор координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с железом (II).

Применение иммуномодулирующих препаратов позволило увеличить такие показатели, как содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Влияние на другие показатели крови было разнонаправленным. Необходимо однако отметить, что применение тимофера не привело к достоверному изменению какого-либо иммунологического показателя в отличие от тимогара, спомощью которого удалось увеличить количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, рецепторов апоптоза и пролиферации, количество НК-клеток.

Отдельно хотелось бы подчеркнуть влияние тимофера на динамику показателей крови в результате его применения. В группе больных, в лечении которых применяли тимофер, увеличение уровня гемоглобина в среднем составляло 10,94 г/л, количество эритроцитов на $0,19 \times 10^{12}$, лейкоцитов на $0,71 \times 10^9$. Таким образом, применение тимофера при паллиативном лечении ДРМЖ способствовало снижению тяжести анемии у больных за счет нормализации процесса кроветворения.

В заключении хотелось бы отметить, что несмотря на эффективность иммунотрепии пациенток с ДРМЖ, что нашло отражение в нашем исследовании, многие вопросы механизма действия тимоцина, тимогара и тимофера остаются нерешенными. Вероятно, под действием этих иммуностимуляторов из костного мозга в периферическую кровь происходит выброс большого количества молодых клеток, тем самым позволяет увеличить срок клинической ремиссии у больных ДРМЖ после различных методов паллиативного лечения.

Одним из факторов, снижающих стрессовую нагрузку на организм, может являться повышение содержания β -эндорфина, поскольку он принимает непосредственное участие в поддержании внутреннего гомеостаза и осуществляет контроль стрессиндуцированных изменений иммунитета со стороны эндогенной опиоидной системы. Указанные параметры легли в основу настоящего исследования, с целью изучения влияния иммуномодуляторов тимусного

происхождения на уровень β -эндорфинов в крови больных раковыми заболеваниями, в частности диссеминированным раком молочной железы.

До начала лечения физическое состояние пациенток, страдающих ДРМЖ, по модифицированной шкале Карновского оценивалось в 40%, у них отмечался сильный или нестерпимый болевой синдром, при этом концентрация β -эндорфина в крови оставляла $0,341 \pm 0,05$ нг/мл, тогда как в крови здоровых женщин этот показатель достигал $0,7015 \pm 0,06$ нг/мл.

Проведение иммунотерапии 1-2 курсами препаратом тимоцин в зависимости от тяжести генерализации опухолевого процесса, позволило увеличить показатель β -эндорфина в сыворотке крови в два раза - до $0,724 \pm 0,04$ нг/мл в отличие от исходных цифр. Также повышение концентрации эндогенного морфина повлияло и на состояние больных, как в физическом, так и в эмоциональном плане - применение наркотических препаратов сократилось от 6-7 приемов инъекций в сутки до 2, а несколько пациенток были переведены на ненаркотические обезболивающие и нестероидные препараты. Состояние больных улучшилось, по шкале Карновского составило 60%.

При статистической обработке данных выше указанных шкал была обнаружена обратная корреляционная зависимость между содержанием β -эндорфина и уровнем болевого синдрома. Чем выше содержание эндорфинов в крови, тем ниже уровень болевого синдрома. Объяснить этот факт можно тем, что β -эндорфин, являясь нейротрансмиттером передачи импульса в пресинаптических тормозящих рецепторах, при связывании с опиатными рецепторами, оказывает анальгезирующее действие.

Таким образом, у больных ДРМЖ с болевым синдромом применение иммуномодулирующего препарата тимоцин позволило повысить концентрацию в крови эндогенного морфина, тем самым, снизить интенсивность болевого синдрома, сократить приемы инъекций обезболивающих наркотических и ненаркотических препаратов и оказать влияние на улучшение качества жизни пациенток.

С целью оценки эффективности проводимой паллиативной терапии пациенток ДРМЖ мы оценивали качество жизни в баллах при помощи заполненных больными опросников EORTCQLC-C30 (version 3). Показатели КЖ рассматривали первоначально с точки зрения показателей общего здоровья (GHS/QI). Пациентки были разделены по состоянию гормонального статуса на находившихся в менопаузе и на с сохраненной менструальной функцией.

Большая часть пациенток в обеих группах оценивали общее состояние здоровья и КЖ как среднее или чуть лучше среднего – баллы 4-6. Средний балл в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией, был выше, чем у пациенток, находящихся в менопаузе, но эта разница не была статистически достоверной. Однако, иначе обстоит ситуация при оценке симптоматических шкал и отдельных показателей.

Так наибольший процент пациенток с сохранённой менструальной функцией указал на качество жизни как хорошее по показателям «тошнота и рвота» – 74% и «диарея» – 74,67%, как «плохое» по всем показателям указало от 4,67 до 11,3% пациенток. В то время как, сумма баллов у пациенток, находящихся в менопаузе составила $52,56 \pm 5,83$. Это выше, чем у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Повышение среднего бала по градации симптоматических шкал свидетельствует о том, что пациентки, находящиеся в менопаузе, оценивают свое качество жизни хуже, чем пациентки с сохраненной менструальной функцией.

При сравнительном анализе показателей КЖ пациенток с сохраненной менструальной функцией и пациенток, находящихся в менопаузе по функциональным шкалам и по симптоматическим шкалам и отдельным показателям оказалось, что пациентки, находящиеся в менопаузе, хуже оценивают КЖ по показателям CF (когнитивное функционирование) и SF (социальное функционирование) функциональной шкалы и по всем показателям симптоматических шкал и отдельных показателей.

Для оценки влияния проводимой терапии на КЖ пациенток в зависимости от менопаузы и сохраненного менструального цикла проводили анкетирование

пациенток через 3, 6 и 12 месяцев после начала паллиативного лечения. В обеих группах пациенток по мере проведения лечения средний балл КЖ неуклонно снижается и достигает статистической достоверности (0,12 балл) к 9 месяцам терапии, через 12 месяцев лечения показатель достигает значения 0,22 и 0,34 балла соответственно. Рост показателя КЖ происходит в основном за счет шкалы «эмоциональное благополучие». По шкалам «физическое функционирование» и «социальное функционирование» показатель повышается до статистически достоверных значений только после 12 месяцев лечения и составляет 0,34 и 0,23; 0,43 и 0,34 соответственно.

Анализ показателей КЖ пациенток по возрастным группам значительных различий в средних баллах между тремя возрастными группами не выявил, но имеются отличия по показателям качества. Показатели «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование», «Усталость», «Тошнота и Рвота», «Одышка», «Снижение аппетита» и «Диарея» являются лучшими в возрастной группе до 50 лет. В возрастной группе больных 50-59 лет наиболее выраженными являются показатели «Когнитивное функционирование» и «Финансовые трудности».

При оценке уровня КЖ у больных ДРМЖ на протяжении 12 месяцев выявляется статистически достоверное повышение общего показателя на фоне терапии в среднем на 0,3-0,6 баллов.

При сравнительном анализе показателей КЖ пациенток оказалось, что женщины, находящиеся в менопаузе, хуже оценивали качество своей жизни по показателям эмоциональное, когнитивное и социальное функционирование функциональной шкалы, по всем показателям симптоматических шкал и отдельным показателям, чем больные с сохраненной менструальной функцией. Наибольшее улучшение показателя КЖ отмечается по функциональной шкале «Эмоциональное функционирование».

Оценка КЖ больных с отдалёнными метастазами до лечения показала, что при метастазах в кости его показатели явно ниже, чем у пациенток с висцеральными метастазами в легкие, печень, яичники.

Метастазы в головной мозг являлись прогностически менее благоприятными, как для эффективности лечения, так и выживаемости, поскольку для них было характерно бессимптомное прогрессирование и отсутствие болевого синдрома, в то время как при костных метастазах превалировал явный болевой синдром. КЖ в группе больных, имеющих распадающуюся опухоль молочной железы также было низким.

В ходе изучения качества жизни больных ДРМЖ на фоне паллиативной терапии с использованием комбинации таксанов с антибиотиками антрациклинового ряда или препаратами платины, а также бисфосфонатов мы убедились в том, что оно стало значительно лучше.

Таким образом, на основании полученных данных можно судить о том, как на разных этапах динамического наблюдения изменялись показатели КЖ больных ДРМЖ с различными локализациями метастазов на фоне паллиативной терапии, а также обосновать эффективность и целесообразность назначения лекарственных препаратов в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

В заключении необходимо отметить, что паллиативное лечение у больных ДРМЖ на сегодняшний день является одной из актуальных задач в онкологии, т.к. затрагивает вопросы не только лечения и продления продолжительности жизни, но и её качества.

По итогам диссертационной работы полученные результаты о закономерностях диссеминации РМЖ позволяют целенаправленно контролировать течение болезни. Проведение терапии с учётом прогностических факторов является наиболее эффективной и даёт возможность выбора оптимальных методологических подходов к лечению больных ДРМЖ.

Контроль гормонального статуса и онкобелка (Her2-neu, пролиферативного пула по экспрессии Ki-67) обеспечивает высокую достоверность диагностики генерализованных опухолей молочных желёз, тем самым улучшая результаты паллиативного лечения.

Назначение иммуномодулирующих препаратов отечественного производства дало возможность проведения курсов химиолучевой терапии без

особых осложнений, обеспечив эффективное снятие болевого синдрома у большинства больных.

Полученные результаты широко внедрены в практику ПП с учётом морфологических, иммунологических, гормональных критериев, прогностических факторов, всё это позволяет обеспечить выживаемость и удовлетворительное качество жизни.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. У 60,73% больных РМЖ развиваются отдалённые метастазы в сроки до 5 лет с момента установления диагноза, из них у 22,77% в течение первых 2 лет, при этом наиболее частыми являются метастазы в кости - 51,58%, легкие/плевру - 37,34% и печень - 33,23% случаев. Сочетание метастатического поражения костей и печени, костей и легких имеет место в 26% наблюдениях, в 13,9% случаев поражаются легкие и лимфоузлы средостения. [1-А, 22-А]
2. Полученные в работе данные для пациенток нашего региона подтверждают факт, что на прогноз метастазирования РМЖ достоверно оказывают наибольшее влияние такие факторы как: стадия заболевания, иммуногистохимическая характеристика и степень злокачественности опухоли. . [6-А, 9-А, 22-А]
3. Прослежена зависимость отдаленных результатов лечения от степени выраженности клинического эффекта, лечебного патоморфоза, размеров первичной опухоли и наличия регионарных метастазов. Частота и сроки диссеминации опухолевого процесса также коррелировали с гормональным статусом пациенток, длительность ремиссии после проведенного лечения была выше на $6,6 \pm 0,5$ месяцев у пациенток с сохранённой менструальной функцией по сравнению с таковой у женщин, находящихся в менопаузе. [1-А, 30-А]
4. Количество позитивных опухолей молочной железы по рецепторам эстрогена и прогестерона находились в пределах 49,8-82,3%. Онкоген Her-2/neu оказался положительным у 22,62% больных. Обнаружена сильная положительная корреляция между степенью злокачественности опухоли и Ki-67. У половины (50,68%) исследованных нами пациенток с ДРМЖ значение Ki-67 достигало 30% и выше (среднее значение составляло $31,25 \pm 4,41\%$), что свидетельствовало о наличии биологически агрессивного новообразования и неблагоприятном исходе. [1-А, 30-А, 32-А]

5. Применение отечественных иммуномодулирующих препаратов способствовало нормализации показателей крови, преимущественно при назначении тимофера, в то время как тимогар и тимоцин оказывали стимулирующее влияние на состояние Т-клеточного иммунитета, что позволило замедлить развитие метастазов и продлить клиническую ремиссию болезни. [3-А, 4-А, 8-А, 10-А]

6. У больных ДРМЖ с болевым синдромом применение иммуномодулирующего препарата тимоцин позволило повысить концентрацию в крови эндогенного морфина, тем самым, снизить интенсивность болевого синдрома, сократить частоту инъекций обезболивающих наркотических и ненаркотических препаратов и оказать влияние на улучшение качества жизни пациенток. [7-А, 29-А]

7. Расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена выявил наличие умеренной корреляции между возрастом и количеством рецепторов эстрогена, а также умеренной корреляции между стадией заболевания по классификации TNM и экспрессией онкогена Her-2/neu, которая является неблагоприятным прогностическим признаком для рака молочной железы.

8. Для пациентов с ДРМЖ большое значение имеет благополучие в эмоциональной и физической сфере жизни. Именно эти показатели приводят к статистически значимому повышению общего показателя уровня КЖ при проводимой терапии, причем, лучший средний балл отмечен у пациенток в возрасте 50-59 лет. [2-А, 28-А]

9. Применение паллиативной терапии с использованием комбинации таксанов и антибиотиков антрациклинового ряда (ТАС, АРtx), или препаратами платины (СРtx), а также бисфосфонатов приводит к улучшению КЖ у больных ДРМЖ по шкале Карновского до 70-80%. Это обусловлено их высокой эффективностью, различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности. [1-А]

10. Общая 3-летняя выживаемость больных ДРМЖ в зависимости от локализации метастазов и проводимой им паллиативной терапии составила 52,2%, 5-летняя – 32,9%, от 5 до 10 лет прожили 15% больных. [28-А]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Хирургическое лечение ДРМЖ – обширное удаление опухоли молочной железы с язвенным поражением кожи, резекцией большой грудной мышцы и замещением TDL-лоскутом, предотвращает дальнейшее метастазирование за счет снижения опухолевой массы и повышает чувствительность отдаленных метастазов к химиотерапии. Одномоментное замещение дефекта TDL-лоскутом повышает КЖ данной категории пациенток.

2. С целью предупреждения генерализации опухолевого процесса применение неоадьювантной ПХТ, как в монорежиме, так и в комбинации с лучевой терапией в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы оправдано, так как частота и сроки диссеминации коррелировали со степенью выраженности клинического эффекта терапии и лечебного патоморфоза опухоли. Больным, согласно протоколам, показано от 4 до 8 курсов неоадьювантной ПХТ.

3. Применение иммуномодулирующих препаратов в комплексном паллиативном лечении ДРМЖ способствует нормализации показателей крови. Тимоцин является эффективным стимулятором Т-клеточного иммунитета в процессе лечения ДРМЖ и может применяться в качестве иммуномодулятора у больных в сочетании с проведением паллиативных курсов химиолучевой терапии, а также после проведения паллиативных хирургических вмешательств. Применение тимодина и тимогара позволяет в наибольшей степени нормализовать изученные показатели крови в процессе паллиативной терапии. Применение тимодина (157 мкг/мл по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней) в сочетании с паллиативной терапией, особенно у пациенток с выраженным болевым синдромом, позволило повысить концентрацию бета-эндорфинов в сыворотке крови и, тем самым, снизить или нивелировать болевой синдром.

4. Комбинации ТАС (таксотер 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², в/в в день 1 каждые 3 недели, 6 курсов) или APtx (доксорубин 60 мг/м² + паклитаксел 125-200 мг/м², в/в в день 1 каждые 3

недели) обладают самой высокой эффективностью (исчезают метастазы в печени, легких, болевой синдром в грудной клетке, симптомы удушья, прекращаются головные боли, проясняется сознание), различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности. Эффективность комбинации СРtx (карбоплатин АUC6 или цисплатин 100-150 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² в/в в день 1 каждые 3 недели) с добавлением бисфосфонатов в сочетании с лучевой терапией при метастазах в кости способствует исчезновению болевого синдрома, больные способны самостоятельно сидеть, передвигаться, обслуживать себя, что, несомненно, улучшает КЖ больных ДРМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абиджанова, Н.Н. Разработка Национальной программы по паллиативной помощи в Республике Таджикистан / Н. Абиджанова, С. Умарова, Д. Зикирходжаев. // Мат. междунар. конф. по паллиативной помощи. - Бухарест, 2011. - С. 26-27.
2. Абиджанова, Н.Н. Совершенствование паллиативной помощи онкологическим больным в Республике Таджикистан: дисс. ... канд.мед.наук / Н.Н. Абиджанова. - Душанбе, 2016. - 145 с.
3. Абузарова, Г.Р. Алгоритм фармакотерапии хронического болевого синдрома в онкологической практике / Г.Р. Абузарова, М.В. Пчелинцев, Э. Галлингер // Врач. - 2011. - № 6. - С. 55-57.
4. Абузарова, Г.Р. Дифференцированная фармакотерапия болевого синдрома в онкологии / Г.Р. Абузарова, Б.М. Прохоров. // Российский онкологический журнал. - 2009. - №1. - С. 50-57.
5. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель // Онкогинекология. - 2012. - № 1. - С. 18-23.
6. Аксель, Е.М. Статистика рака молочной железы в России // Актуальные аспекты клинической маммологии / Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.М. Портного. - М.: Авторская академия, 2014. - С. 12-17.
7. Арзуманов, А.С. Современная лучевая диагностика и комплексное лечение больных раком молочной железы с высоким риском прогрессирования: автореф. дис.... д-ра мед. наук / А.С. Арзуманов. - СПб., 2002. – 23 с.
8. Артамонова, Е.В. Место таксотера в терапии метастатического рака молочной железы / Е.В. Артамонова. // Современная онкология. - 2010 - Т. 12. - № 2. - С. 38-44.
9. Артамонова, Е.В. Метастазы HER-2-позитивного рака молочной железы в головном мозге: новые возможности системной терапии / Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк. // Современная онкология. - 2015. - № 2. - С. 35-39.

10. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей / Приложение к 7-му изданию "Руководства по (TNM) классификации стадий злокачественных опухолей" и "Справочника" AJCC. - М., 2014. - 650 с.
11. Атлас по онкологии / А. Джемал, П. Винеис, Ф. Брей, Л. Торре, Д. Форман (ред.). - Изд. 2. Атланта, штат Джорджия. Американское онкологическое общество. - 2014. - 136 с.
12. Ахмедов, Б.П. Метастатические опухоли / Б.П. Ахмедов. - М.: Медицина, 1984. - 192 с.
13. Бадалян, Л.Г. Паллиативная химиотерапия рака: основные понятия и особенности (обзор литературы). / Л.Г. Бадалян. // «Вестник Хирургии Армении» им. Г.С. Тамазяна. - 2010. - № 3.- С. 34-51.
14. Барышников, А.Ю. Взаимоотношения опухоли и иммунной системы / А.Ю. Барышников. // Практическая онкология. - 2003. - Т. 4, № 3. - С. 127-130.
15. Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.Г. Иванов, В.В. Семиглазов [и др.]. // Русский медицинский журнал. - 2007. - № 25. - С. 12-15.
16. Блинов, Н.Н. Прогностические факторы в онкологии / Н.Н. Блинов. // Вопросы онкологии. - 2001. - № 47 (3). - С. 369-372.
17. Бобиев, Г.М. Способ получения иммуностимулирующего препарата тимогар и его состав / Патент Республики Таджикистан № TJ 283, приоритет 23.10.1998.
18. Бобиев, Г.М. Способ получения иммуностимулирующего препарата тимофер / Патент Республики Таджикистан № TJ 255, приоритет 28.04.1998.
19. Болевой синдром в онкологии / М.Е. Исакова (ред.) - М.: Практическая медицина, 2011. - 384 с.
20. Бохман, Я.В. Лекции по онкогинекологии / Я.В. Бохман. - М.: МИА, 2007. - 304 с.
21. Брюзгин, В.В. Лечение хронического болевого синдрома у больных генерализованными формами рака молочной железы / В.В. Брюзгин // Ж. Опухоли женской репродуктивной системы. - 2007. - № 3. - С. 6-10.

22. Введенская, Е.С. К вопросу о потребности больных злокачественными новообразованиями в паллиативной медицинской помощи в условиях стационара в последний год жизни // Злокачественные опухоли. - 2014. - Т. 3. - С. 155-159.

23. Введенская, Е.С. О формировании современного понимания паллиативной помощи / Е.С. Введенская. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2013. - № 3. - С. 29-32.

24. Введенская, Е.С. Паллиативная помощь: содержание, определяющее подходы к формированию службы и контингентов больных / Е.С. Введенская, Е.Г. Соколова, П.К. Петрушов. // Росмедпортал. ком. электр. н-практ. журн. - 2012. - Т. III. - С. 136-144.

25. Возможности улучшения качества жизни пациентов с метастазами в кости / М.Ю. Кукош, М.Д. Тер-Ованесов, Е.Л. Фролова [и др.]. // Мат. II Петербургского онкологического форума. - СПб, 2016. - С. 311.

26. Возможности хирургического удаления первичного очага при лечении больных диссеминированным раком молочной железы / А.В. Кузнецов, К.П. Лактионов, С.М. Портной [и др.]. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. - Т. 21, № 1. - С. 21-25.

27. Волков, Н.М. Иммуноterapia рака - важнейшее достижение мировой науки в 2013 году / Н.М. Волков // Практическая онкология - 2014. - Т. 15, № 1. - С. 1-6.

28. Вышинская, Г.В. Лекарственная терапия распространенного рака молочной железы: дисс. д-ра мед. наук / Г.В. Вышинская. - М., 2004. - 252 с.

29. Гарин, А.М. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. - М.: КМК, 2006. - 70 с.

30. Гершанович, М.Л. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей / М.Л. Гершанович, В.А. Филлов, А.А. Акимов. // Российский биотерапевтический журнал. - 2004. - №3. - С. 9-15.

31. Гершанович, М.Л. Возможности применения кселоды (капецитабина) в лечении диссеминированного рака молочной железы, резистентного к

антрациклиновым антибиотикам и таксотеру (доцетакселу) / М.Л. Гершанович, Т.Ю. Семиглазова. // Современная онкология. - 2002. - № 4. - С. 182-185.

32. Гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным клеточным ростом, при раке молочной железы / Н.В. Крахмаль, М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 56-61.

33. Гладилина, И.А. Современная стратегия лучевой терапии рака молочной железы / И.А. Гладилина, Г.Д. Монзуль, Ю.В. Ефимкина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2006. - № 4. - С. 71-80.

34. Гормонотерапия рака молочной железы / И.Е. Седаков, С.О. Алиева, Е.В. Бутенко [и др.] // Neoplasms. - 2011. - Т. 8, № 3. - С. 20-26.

35. Грабовой, А.Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-лучевую терапию / А.Н. Грабовой, Т.А. Тарасова, М.В. Кошубарова. // Клиническая онкология. - 2012. - № 6 (2). - С. 138-143.

36. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2010. - Т. 21, № 2 (Приложение 1). - С. 52-87.

37. Добровольская, Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы: дисс. д-ра мед. наук / Н.Ю. Добровольская - М., 2007. - 204 с.

38. Доступность наркотических анальгетиков для терапии болевого синдрома в онкологии / Г.Р. Абузарова, Г.С. Алексеева, З.Ш. Нигматуллина [и др.]. // Российский журнал боли. - 2013. - № 3. - С. 48-54.

39. Жабина, А.С. Перспективные подходы к лечению метастатического рака молочной железы / А.С. Жабина. // Практическая онкология. - 2017. - Т. 18, №3. - С. 265-274.

40. Жукова, Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы / Л.Г. Жукова // Практическая онкология. - 2010. - Т. 11, № 3. - С. 182-192.

41. Заридзе, Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. / Д.Г. Заридзе. - М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. - 224 с.
42. Заридзе, Д.Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / Д.Г. Заридзе. // Вопросы онкологии. - 2002. - Т. 48, № 4-5. - С. 489-495.
43. Зикиряходжаев, А.Д. Особенности клинического течения и лечения рака молочной железы с локализацией в переходной складке: дисс...канд. мед. наук. - М., 2001 - 132 с.
44. Зикиряходжаев, А.Д. Паллиативная мастэктомия в комплексной терапии у больных метастатическим раком молочной железы» / А.Д. Зикиряходжаев, Л.В. Болотина, А.С. Сухотько // XI Междунар. конф. «Белые ночи Санкт-Петербурга». - СПб., 2014. - С. 24.
45. Зикиряходжаев, А.Д. Хирургическое удаление первичной опухоли в составе комплексного лечения у больных раком молочной железы IV стадии / А.Д. Зикиряходжаев, Л.В. Болотина, А.С. Сухотько // Сибирский онкологический журнал. - 2015. - Т. 15, № 1. - С. 19-25.
46. Значение таксанов в неоадьювантной терапии рака молочной железы / А.А. Божок, В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов [и др.]. // Современная онкология. - 2005. - № 1. - С. 10-13.
47. Иванова, М.О. Оценка основных симптомов и качества жизни у онкогематологических больных: автореф. канд. мед. наук. / М.О. Иванова. - М., 2007.
48. Изучение возможности применения комбинации навельбина с доксорубицином и CMF в терапии I линии первично-диссеминированного и метастатического рака молочной железы / Т.В. Аркадьева, И.С. Давиденко, С.В. Курзин [и др.] // Современная онкология. - 2002. - № 2. - С. 91-92.
49. Иммуноактивные пептиды и их координационные соединения в медицине / Г.М. Бобиев, Н.Д. Бунятян, Х.С. Саядян [и др.]. - М.: Издательский дом «Русский врач», 2009. - 228 с.
50. Иммунотерапия онкологических больных / А.Г. Агамов, В.А. Чепоров, В.А. Романов [и др.]. // Паллиат. мед. и реабил. - 1998. - № 2-3. - С. 86-87.

51. Иммуноterapia в лечении инвазивного рака мочевого пузыря / В.П. Харченко, А.Д. Каприн, С.А. Иванов [и др.]. // Вопросы онкологии. - 2006. - Т. 52, № 6. - С. 659-662.
52. Индивидуализация адъювантной терапии рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, В.В. Коларькова [и др.]. // Фарматека. - 2011. - №7 (220). - С. 8-13.
53. ИONOва, Т.И. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т.И. ИONOва, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос. // Онкология. - 2000. - Т. 2, № 1-2. - С. 25-28.
54. Исакова, М.Е. Алгоритм лечения онкологической боли / М.Е. Исакова. // РМЖ. - 2007. - Т. 15, № 6 (287). - С. 481-485.
55. Калантаев, Д.Б. Место радионуклидной диагностики в алгоритме раннего выявления костных метастазов рака легкого, молочной и предстательной железы: дисс.... канд. мед. наук / Д.Б. Калантаев. - Уфа, 2006. - 13-40 с.
56. Канаев, С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы. / С.В. Канаев. // Практ. онкол. - 2002. - Т. 3, № 1. - С. 45-51.
57. Каримова, Ф.Н. Лечение местно-распространенного рака шейки матки в соответствии со стандартами Республики Таджикистан: дисс. д-ра мед. наук. / Ф.Н. Каримова. - М., 2016. - 271 с.
58. Качество жизни - важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы / Т.Ю. Семиглазова, В.В. Семиглазов, Л.В. Филатова [и др.]. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2013. - № 1-2. - С. 17-22.
59. Качество жизни - принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы / Т.Ю. Семиглазова, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов [и др.]. // Современная онкология. - 2015. - № 1. - С. 19-24.
60. Качество жизни больных деструктивными формами РМЖ при различных вариантах паллиативного лечения / И.Е. Седаков, В.Н. Смирнов, Е.Ю.

Хлопушин [и др.] // Мат. II Петербургского онкологического форума. - СПб, 2016. - С. 401.

61. Квиникадзе, Р.Д. Современные возможности химиотерапии у больных раком молочной железы с метастазами в печень / Р.Д. Квиникадзе. // 2013. - ав. [athttp://vrach-aspirant.ru/articles/oncology/13381/](http://vrach-aspirant.ru/articles/oncology/13381/)

62. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы / Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России. - М., 2014. - 43 с.

63. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы (Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России) / Л.В. Болотина, А.Д. Закиряходжаев, С.Е. Малыгин [и др.]. // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1-2, № 8. - С. 32-49.

64. Коларькова, В.В. Общие принципы лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости / В.В. Коларькова. Е.А. Шамина. // Мат. VI междунар. ежегодн. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». - 2009. - С. 42-47.

65. Кондратьев, В.Б. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение / В.Б. Кондратьев, В.В. Мартынюк, Л.А. Ли. // Практическая онкология. - 2000. - № 2. - С. 41-46.

66. Кондратьева, А.П. Роль бисфосфонатов в лечении рака молочной железы / А.П. Кондратьева, И.В. Поддубная. // Современная онкология. - 2004. - № 2. - С. 63-64.

67. Кoryтова, Л.И. Лучевая терапия распространенного и метастатического рака молочной железы / Л.И. Кoryтова, Т.В. Хазова, Р.М. Жабина. // Практическая онкология. - 2000. - № 2. - С. 46-49.

68. Кселода в неоадьювантном лечении операбельного рака молочной железы / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, А.В. Дорошенко [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - № 1 (31). - С. 14-18.

69. Кудрявцев, Д.В. Лучевая терапия рака молочной железы / Д.В. Кудрявцев, Ю.В. Гуменецкая. // Мат. VI Рос. онкол. конф. - М., 2002. - С. 112-123.
70. Кузнецов, В.П. Иммунокорригирующая терапия сопровождения при солидных опухолях: вопросы тактики / В.П. Кузнецов. // Международный журнал иммунореабилитации. - 2000. - № 1. - С. 37-47.
71. Кулигина, Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты РМЖ / Е.Ш. Кулигина. // Практическая онкология. - 2010. - Т. 11, № 4. - С. 203-216.
72. Лактионов К.П. РМЖ и репродуктивная функция женщины / К.П. Лактионов, Л.О. Николаенко, А.И. Беришвили // Маммология. - 2015. - № 1. - С. 8-11.
73. Ларионова, В.Б. Иммунологический мониторинг больных, перенесших высокодозную полихимиотерапию / В.Б. Ларионова, О.В. Короткова // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2001. - № 2-3. - С. 43-49.
74. Лекарственная терапия рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой, М.Б. Стениной. - М.: «Практика», 2014. - 284 с.
75. Лечение болевого синдрома в онкологии: Учебно-метод. пособие / О.Е. Бобров, Л.Н. Брындилов, А.В. Кравченко [и др.]. / Под. ред. И.П. Шлапака, Е. Яроша. - Петрозаводск: Интел Тек, 2004. - 82 с.
76. Лимарева, С.В. Таксаны в адьювантной и неoadьювантной терапии рака молочной железы / С.В. Лимарева. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2010. - № 4. - С. 15-23.
77. Лубенец, Э.Н. Возможности лучевой терапии при лечении больных с метастазами рака молочной железы / Э.Н. Лубенец, С.И. Чикризев, О.И. Федорова // Мат. Невского радиологического форума «Новые горизонты». - СПб., 2007. - С. 670-671.
78. Лушников, Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Е.Ф. Лушников. - М.: Медицина, 1977. - 328 с.

79. Лушников, Е.Ф. Современная лучевая патология человека: проблемы методологии исследований, этиологии, патогенеза и классификации / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. - Обнинск: МРНЦ, 2012. - 235 с.

80. Макаренко, М.П. Аромазин (экземестан): обзор данных по клинической эффективности и безопасности / М.П. Макаренко // Современная онкология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 1-9.

81. Мамаджанов, З.К. Применение иммунотерапии при раке молочной железы / З.К. Мамаджанов, Е. Тарасенко // Вестник КРСУ. - 2006. - Т. 6, № 4. - С. 194-196.

82. Мамаджанов, З.К. Метастатический рак молочной железы (прогноз и результаты лечения: автореф. дисс....канд. мед. наук. / З.К. Мамаджанов. - Бишкек, 2007. - 21 с.

83. Маммология: национальное руководство / Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 328 с.

84. Медведев, Ф.В. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака молочной железы / Ф.В. Медведев, И.А. Гулидов, И.А. Смирнова // Радиация и риск. - 2009. - Т. 18, № 2. - С. 81-88.

85. Мелиева, Ф.Ю. Патоморфология рака молочной железы женского населения Таджикистана: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.03.02 / Ф.Ю. Мелиева. - Санкт-Петербург, 2012. - 21 с.

86. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. - СПб., 2007. - 424 с.

87. Мерабишвили, В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили. // Вопр. онкологии. - 2011. - Т. 57, № 5. - С. 609-615.

88. Мерабишвили, В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы / В.М. Мерабишвили. // Вопр. онкологии. - 2013. - Т. 59, № 3. - С. 314-319.

89. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза / М.Д. Алиев, А.М. Степанова, Э.Р. Мусаев [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. - 2015. - № 3. - С. 61-67.

90. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) // Ред. русского перевода С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. - М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2008. - 218с.

91. Михеева, О.Ю. Метастатическое поражение кожи при наиболее распространенных злокачественных новообразованиях: дисс. канд. мед. наук / О.Ю. Михеева. - М., 2011. - 102 с.

92. Модников, О.П. Костные метастазы рака молочной железы (патогенез, клиника, диагностика и лечение) / О.П. Модников, Г.А. Новиков, В.В. Родионов. - М.: Фонд «Паллиатив. медицина и реабилитация больных», 2001. – 255 с.

93. Моисеенко, В.М. Возможности активной специфической иммунотерапии на основе аллогенных вакцин для лечения злокачественных новообразований / В.М. Моисеенко, А.Б. Данилова, Н.В. Тюкавина. // Вопр. онкологии. - 2006. - Т. 52, № 3. - С. 258-265.

94. Моисеенко, В.М. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей / В.М. Моисеенко. // Практическая онкология. - 2001. - Т. 1, № 5. - С. 33-38.

95. Моисеенко, В.М. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы / В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Тюлядин. - СПб.: Грифон, 1997. - 254 с.

96. Мухамадеев, М.Ф. Оптимизация лечения больных с надключичными метастазами рака молочной железы: дисс. канд. мед. наук / М.Ф. Мухамадеев. - Уфа, 2009. - 88 с.

97. Навельбин в комбинации с доксорубицином в терапии I линии у больных первично-диссеминированным и метастатическим раком молочной железы (предварительные данные) / Т.В. Аркадьева, И.С. Давиденко, Л.А. Розенбаум [и др.]. // Современная онкология. - 2000. - № 2. - С. 51-54.

98. Насхлеташвили, Д.Р. Клинический случай эффективного лечения лапатинибом (Тайверб) и капецитабином (Кселода) больной диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией ErbB2 (Her-2/neu) с метастатическим поражением вещества и оболочек головного мозга / Д.Р. Насхлеташвили, Г.Е.Чмутин. // Современная онкология. - 2009. - № 3. - С. 42-44.

99. Национальная стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030 года. - Душанбе, 2016. - 57 с.

100. Национальный доклад о человеческом развитии, 2014, Таджикистан: доступ к ресурсам для человеческого развития, Душанбе, 2015. - С. 80-101. http://www.undp.org/content/dam/tajikistan/docs/projects/democratic_governance/UNDP_TJK_MHDT_2014_Rus_pdf

101. Нелюбина, Л.А. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания / Л.А. Нелюбина. // Вестник ТГУ. - 2014. - Т. 19. - Вып. 6. - С. 1919-1927.

102. Нивинская, М.М. Паллиативная лучевая терапия метастазов злокачественных опухолей в кости с использованием крупного фракционирования дозы. («Концентрированное облучение») / М.М. Нивинская, Т.Г. Ратнер, С.А. Бальтер. // Методические рекомендации. - М., 1979. - 23 с.

103. Николаева, Н.В. Современные подходы к организации и совершенствованию методов паллиативного лечения больных диссеминированными формами злокачественных новообразований: дисс.... д-ра мед. наук. / Н.В. Николаева. - Ростов-на-Дону, 2006. - 310 с.

104. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. / Ред. Ак. Шевченко Ю.Л. - М.: Олма Медиа Групп, 2007. - 320 с.

105. Новик, А.А. Качество жизни и симптомы у больных диссеминированным гормонопозитивным раком молочной железы в постменопаузе на фоне применения Фазлодекса / А.А. Новик, Т.И. Ионова, С.А. Калядина. // Современная онкология. - 2009. - № 2. - С. 19-25.

106. Новиков, Г.А. Практическое руководство по паллиативной помощи онкологическим больным / Г.А. Новиков. - М.: Медицина, 2004. - 218 с.

107. Новые подходы в паллиативном лечении больных злокачественными новообразованиями / В.К. Косенок, В.В. Педдер, В.Н. Мироненко [и др.]. // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2008. - № 2. - С. 5-11.

108. О, А.С. Таргетная терапия и качество жизни пациентов, страдающих раком молочной железы / А.С. О, В.Г. Дьяченко. // Дальневосточный медицинский журнал - 2014. - № 4. - С. 31-36.

109. Обезболивание при раке и паллиативное лечение / Доклад Комитета экспертов ВОЗ. - Женева, 1992. - 76 с.

110. Оказание паллиативной помощи онкологическим больным в условиях центра паллиативной помощи / В.В. Масляков, О.И. Дралина, И.В. Зепп [и др.]. // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2015. - № 4. - С. 45-48.

111. Омарова, И.М. Влияние химиотерапии на состояние иммунной системы больных раком молочной железы / И.М. Омарова. // Медицина. – 2004. - № 1. - С. 110-112.

112. Онкология: национальное руководство / Г. Р. Абузарова [и др.] / Под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1060 с.

113. Онкология: учебник / Под ред. М.И. Давыдова, Ш.Х. Ганцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 920 с.

114. Опыт Благотворительного фонда «Подари жизнь» в организации паллиативной помощи детям и молодым взрослым с онкологическими заболеваниями в субъектах Российской Федерации / Е.К. Чистякова, А.И. Кинчикова, А.В. Пшонкин [и др.]. // Вестник Росздравнадзора. - 2015. - № 4.

115. Орлова, Р.В. Бисфосфонаты в системе паллиативного лечения костных метастазов / Р.В. Орлова, Н.В. Тюкавина // Мат. VII Росс. онкол. конф. - М., 2003. - С. 10-18.

116. Орлова, Р.В. Оценка влияния различных доз цитостатиков на показатели эффективности лечения и токсичности у больных диссеминированным раком

молочной железы / В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова, А.И. Семенова. // Вопр. онкологии. - 2005. - Т. 51, № 2. - С. 297-299.

117. Пак, Д.Д. Рак молочной железы. Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 269-310.

118. Пак, Д.Д. Современные принципы комплексного лечения генерализованного рака молочной железы (обзор литературы и анализ собственного наблюдения) / Д.Д. Пак, Л.В. Болотина, А.С. Сухотько. // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - № 5. - С. 54–58.

119. Палехов, А.В. Основные принципы выбора опиоидных анальгетиков в терапии хронического болевого синдрома / А.В. Палехов, Е.С. Введенская // Мат. II Петербургского онкологического форума. - СПб., 2016. - С. 312-313.

120. Паллиативная лучевая терапия при костных метастазах / Т.Г. Редди, Л.Н. Викторова, И.Ю. Долгов [и др.]. // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2005. - №2. - С. 60.

121. Паллиативная помощь в онкологии: метод. рекомендации / Д.З. Зикирходжаев, Н.Н. Абиджанова, З.Х. Хусейнов [и др.]. - Душанбе, 2012. - 16 с.

122. Паллиативная помощь онкологическим больным / Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова - М.: ООД «Медицина за качество жизни», 2006. - 192 с.

123. Парсаданян, А.М. Адъювантная терапия антиэстрогенами диссеминированного рака молочной железы / А.М. Парсаданян, И.А. Чернопятава. // Медицинские науки. - 2015. - Вып. 10 (41). - Ч. 4 - С. 68-70.

124. Первичное лечение больных местно-распространенным раком молочной железы с повышенной экспрессией HER-2 в еженедельном режиме доцетаксела и герцептина / J. Bines, A. AndrMurad, S. OrgioLago [и др.]. // Современная онкология. - 2003. - № 4. - С. 140-142.

125. Переводчикова, Н.И. Бисфосфонаты и их роль в лечении больных с костными метастазами / Н.И. Переводчикова // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т. 14.- С. 1100-1105.

126. Переводчикова, Н.И. Гемцитабин (Гемзар) и его место в современной противоопухолевой химиотерапии / Н.И. Переводчикова // Русский медицинский журнал. - 2007. - № 25. - С. 1884-1892.

127. Переводчикова, Н.И. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н.И.Переводчикова, М.Б.Стенина. - М.: Практика, 2014. - 284 с.

128. Петров, А.В. Методика комплексной оценки клинических и лучевых признаков степени злокачественности рака молочной железы / А.В. Петров. // Современные проблемы науки и образования. - 2011. - № 3.

129. Поддубная, И.В. Гемцитабин (Гемзар): механизм действия, фармакокинетика, дозы и режимы введения / И.В. Поддубная. // В кн: Гемцитабин в клинической практике / Под ред. М.Б. Бычкова. - М., 2002. - С. 20-29.

130. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Ю. Владимирова, О.А. Гладков [и др.]. // Злокачественные опухоли. - 2015. - № 4. - С. 99-115.

131. Прогнозирование лимфогенного метастазирования и исход заболевания у больных раком молочной железы / Е.М. Слонимская, В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова [и др.] // Маммология. - 2007. - № 1 - С. 43-44.

132. Развитие лучевой терапии рака молочной железы / Н.Салим, Д.Х.Шонус, А.В.Столбовой [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2017. - № 4. - С. 59-65.

133. Рак молочной железы / Пер.с анг / Под ред. У.И. Чен, Э. Уордли; ред. серии А.Т. Скарин. - М.: ООО «Рид Элсивер», 2009 - 205 с.

134. Рак молочной железы // Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 269-310.

135. Рак молочной железы. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний / Под ред. М.М Боядзис, П.Ф. Лебоуиц, Д.Н. Фрейм, Т. Фоджо. - М.: Практическая медицина, 2009. - 329 с.

136. Расулов, С.Р. Анализ одногодичной заболеваемости раком молочной железы в Республике Таджикистан / С.Р. Расулов. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2013. - № 4.

137. Редди, Т.Г. Паллиативная лучевая терапия при костных метастазах / Т.Г. Редди [и др.]. // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2005. - № 2. - С. 60.

138. Результаты лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости / Г.В. Вышинская, З.П. Михина, В.С. Данилова [и др.]. // Современная онкология. - 2004. - № 4 - С. 158-162.

139. Родионов, В.В. Факторы, влияющие на продолжительность жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости / В.В. Родионов, Г.А. Новиков, Е.П. Куликов // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2005. - № 2. - С. 59-63.

140. Руководство ВОЗ «Обезболивание при раке» / 2 изд., на русском языке доступно на сайте: www.hospiciday.ru

141. Руководство по онкологии в 2 томах. - Т. 2. - Кн. 1 / Под общ. ред. О.Г. Суконко. - Минск: Беларус. Энцыкл., 2016. - 632 с. - С. 491-519.

142. Руководство по онкологии. / Б.Э. Чебнер, Т.Дж. Линч, Д.Л. Лонго. / Пер. с англ. / Под общ. ред. В.А. Хайленко. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 656 с.

143. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под рук. Н.И. Переводчиковой. - М.: Практическая медицина, 2011. - 511 с.

144. Рыжков, А.Д. Современная тактика системной радиотерапии хлоридом стронция-89 в комплексном лечении больных с метастатическим поражением костей: дисс. д-ра мед. наук / А.Д. Рыжков - М., 2008. - 245 с.

145. Салимова, Л.Р. Оценка показателей качества жизни онкогинекологических больных после проведения методов иммунотерапии / Л.Р. Салимова, С.В. Камышов, Н.Ш. Юлдашева // Мат. VII съезда онкологов и радиологов СНГ. - Астана, 2012. - С. 372.

146. Сапин, М.Р. Иммунная система и иммунодефицит / М.Р. Сапин // Клиническая медицина. - 1999. - № 1. - С. 5-11.

147. Свищенко, Ю.А. Эффективность применения бонефоса при проведении паллиативной терапии у больных раком молочной железы / Ю.А. Свищенко, Н.Л. Шимановский. - Энциклопедия клинической онкологии. - М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. - С. 1339-1341.

148. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Г. Манихас. - М.: МЕДпресс-информ. - 2012. - 359 с.

149. Семиглазова, Т.Ю. Возможности преодоления резистентности к “стандартным” программам химиотерапии диссеминированного рака молочной железы с помощью препаратов кселоды и таксотера: автореф. дисс.... канд. мед. наук. / Т.Ю. Семиглазова. - СПб., 2002. - 23 с.

150. Синкина, Т.В. Современные представления о факторах риска рака молочной железы / Т.В. Синкина, В.Д. Петрова, А.Ф. Лазарев. // Росс. биотерап. журнал. - 2009. - Т. 8, № 1. - С. 87-92.

151. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы / В.И. Чиссов, В.А. Солодкий, Д.Д. Пак [и др.]. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2013. - № 2. - С. 46-51.

152. Смоланка, И.И. Современные возможности терапии последствий гиперэстрогении у женщин репродуктивного возраста / И.И. Смоланка, Я.В. Антоновская // Онкология. - 2010. - Т. 12, № 2. - С. 5-7.

153. Снеговой, А.В. Проблема железодефицитной анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями: практика применения железосодержащих препаратов / А.В. Снеговой. // Современная онкология. - 2013. - № 2. - С. 65-72.

154. Собин, Л. Х. TNM. Классификация злокачественных опухолей / Л. Х. Собин, М. Господарович, К. Виттекинд. - М.: Логосфера, 2011. - 280 с.

155. Современные стандарты лечения метастатического рака молочной железы (по материалам Международной конференции «Рак молочной железы», Москва, 22–24 января 2014 г.) / В.П. Летягин, М.Б. Стенина, А.В. Петровский [и др.]. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2014. - № 2. - С. 32-35.

156. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. - 235 с.

157. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. - 235 с.

158. Соухами, Р. Рак и его лечение / Р. Соухами, Дж. Тобайас. - М.: БИНОМ, 2009. - 201 с.

159. Стандартизация оказания медицинской помощи больным раком молочной железы / Д.Д. Пак, Л.М. Александрова, А.С. Мамонтов [и др.]. // Мат. научно-практ. конф. «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи». - М., 2010. - С. 8-9.

160. Стандарты паллиативной помощи: обзор европейских рекомендаций / Г.А. Новиков, В.В. Самойленко, С.В. Рудой, [и др.]. // Паллиативная помощь и реабилитация. - 2010. - № 4. - С. 6-10.

161. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. - 2009. - Т. 20, № 3. - Прил. 1. - 158 с.

162. Стельмах, Л.В. Паллиативная помощь в онкологии: краткий обзор / Л.В. Стельмах, А.А. Галкин // Вестник Росздравнадзора. - 2015. - № 4. - С. 39-42.

163. Стенина, М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы / М.Б. Стенина // Практическая онкология: избранные лекции. / Под редакцией Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. - СПб.: Центр ТОММ, 2004. - 116 с.

164. Стенина, М.Б. Персонализированный подход к терапии распространенного HER2-положительного рака молочной железы / М.Б. Стенина // Современная онкология. - 2014 - № 3. - С. 21-26.

165. Стенина, М.Б. Эффективная фармакотерапия / М.Б. Стенина // Онкология, гематология и радиология. - 2015. - № 1 (10). - С. 24-31.

166. Стратегия развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации. Некоторые итоги и перспективы / Г.А. Новиков, С.В. Рудой, М.А.

Вайсман [и др.]. // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2015. - № 3. - С. 5-12.

167. Сухотько, А.С. Паллиативные мастэктомии в комплексном лечении больных раком молочной железы IV стадии: автореф. дис....канд. мед. наук / А.С. Сухотько. - М., 2014. - 26 с.

168. Тарутинов, В.И. Вопросы и перспективы гормонотерапии больных раком молочной железы // Онкология. - 2010. - Т. 12, № 2. - С. 8-11.

169. Тарутинов, В.И. Фарестон (Торемифен): многогранность эффекта при предопухолевой и опухолевой патологии // Онкология. - 2010. - Т. 12, № 2. - С. 14-19.

170. Т-зависимые иммунорегуляторные эффекты полиоксидония и имунофана (Обзор литературы) / Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, М.Н. Михайлова [и др.]. // Вестник Чувашского университета. - 2010. - № 3. - С. 140-145.

171. Т-клеточный и В-клеточный иммунный ответ лимфатических узлов, иммуносупрессия и их связь с метастазированием рака желудка / В.В. Бугров, О.В. Абсалямова, Р.Ф. Савкова [и др.]. // Вопр. онкологии. - 2008. - Т. 54, № 2. - С. 216-219.

172. Тришкина, Е.А. Анализ показателей качества жизни (КЖ) больных диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ), получающих различные режимы гормонотерапии (ГТ), в зависимости от возраста и семейного положения / Е.А. Тришкина, Р.В. Орлова, Л.Д. Роман. // Вопросы онкологии. - 2009. - Т. 55, № 3. - С. 310-313.

173. Тришкина, Е.А. Оценка качества жизни при гормонотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: дисс.... канд. мед. наук - СПб., 2009.

174. Труфанов, Г.Е. Лучевая терапия. (Учебник для вузов) / Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т. 2 - 144 с.

175. Тюляндин, С.А. Практическая онкология: избранные лекции / С.А. Тюляндин, В.М. Моисеенко. - СПб.: Центр ТОММ, 2004. - 784 с.

176. Умарова, С.Г. Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы у многорожавших женщин Таджикистана: автореф. дисс.... д-ра мед. наук / 14.01.12 / Умарова С.Г. - Душанбе, 2014. - 46 с.

177. Умарова, С.Г. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин в Таджикистане / С.Г. Умарова, А.Д. Зикийходжаев, Д.З. Зикийходжаев. - Душанбе: Оптима, 2013. - 120 с.

178. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. Методические рекомендации / А.Д. Каприн, Г.Р. Абузарова[и др.]- М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2015. - 48 с.

179. Хаитов, Р.М. Иммунология: Учебник / Р.М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. - М.: Медицина, 2000. - 432 с.

180. Химиотерапия больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг / В.А. Горбунова, М.Б. Бычков, З.П. Михина [и др.]. // Мат. III съезда онкологов и радиологов СНГ. - 2004. - Ч. II. - С. 256-257.

181. Хирургический этап лечения в комплексной терапии больных генерализованным раком молочной железы / А.С. Сухотько, А.Д. Зикийходжаев, Л.В. Болотина [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. -2014. - Т. 2, № 1. - С. 24-29.

182. Холдин, С.А. Злокачественные опухоли молочной железы/ Злокачественные опухоли. Клиническое руководство / С.А. Холдин. / Под ред. Н.Н. Петрова, С.А. Холдина. - Л.: Медицинская литература, 1962. - Т. 3. - 107 с.

183. Чернопятава, И.А. Таргетная терапия рака молочной железы и ее значимость / И.А. Чернопятава. – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015. - С. 91-93.

184. Чикина, А.С. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция / А.С. Чикина, А.Ю. Александрова. // Молекулярная биология. - 2014. - Т. 48, № 2. - С. 195-213.

185. Чу, Э. Химиотерапия злокачественных новообразований. / Э. Чу, В. Де Вита-мл. - М.: Практика, 2008. - 447 с.

186. Шлапак, И.П. Лечение болевого синдрома в онкологии: учебно-методическое пособие / Под. ред. И.П. Шлапака, Е. Яроша. - Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. - С. 132-158.

187. Щепотин, И.Б. Алгоритмы современной онкологии. / И.Б. Щепотин. - Киев: Книга плюс, 2006. - 304 с.

188. Экспрессия HER-2/NEU, Ki-67 и плоидность при раке молочной железы / М. И. Лукашина, Е. И. Глухова, Л. Г. Жукова [и др.]. // Архив патологии. - 2003. - № 5. - С. 25-29.

189. Эпидемиология злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы (ЗНОРС) в Республике Таджикистан / С.Г. Умарова, З.Х. Хусейнов, Ф.Н. Каримова [и др.]. // Мат. VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. - Казань, 2014. - С. 80.

190. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - СПб.: ВМедА, 2002. - 266 с.

191. A case of stage IV breast cancer with bone metastases that responded well for long-term to hormonal therapy / G. Oda, T. Nakagawa, T. Sato [et al.] // Gan. To Kagaku. Ryoho. - 2010. - V. 37 (Suppl. 12). - P. 2753-2755.

192. A clinical model for quality of life assessment in cancer patients receiving chemotherapy / M.C. Klee, M.T. King, D. Machin [et al.]. // Ann. Oncol. - 2000. -V. 11. - P. 23-30.

193. A comparison of pain and health-related quality of life between two groups of cancer patients with differing average levels of pain / B. Bostrom, M. Sandh, D. Lundberg [et al.] // J. Clinic. Nurs. - 2003. - V. 12. - P 726-735.

194. A qualitative analysis of responses to a question prompt list and prognosis and end-of-life care discussion prompts delivered in a communication support program / A. Walczak, I. Henselmans, M.H. Tattersall [et al.]. // Psychooncology . – 2015. – V. 24. – P. 287-293.

195. Altundaga, K. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer: An Overview / K. Altundaga, N.K. Ibrahim // The Oncologist. - 2006. - V. 11, No 6. - P. 553-562.

196. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2014 - Atlanta, GA: American Cancer Society. - 2014.
197. Amy, S.K. Palliative care for the seriously ill / S.K. Amy, R.S. Morrison. // N. Engl. J. Med. - 2015. - V. 373. - P. 747-755.
198. Anastrozole Versus Tamoxifen as First– Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study / J. Bonnetterre, B. Thurlimann, J.F.R. Robertson [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2000. - V. 18 (22) - P. 3748-3757.
199. Andreopoulou, E. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy / E. Andreopoulou, G.N. Hortobagyi // J. Clin. Oncol. - 2008. - V. 26 (22). - P. 3660-3662.
200. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients / D.K. Blanchard, P.B. Shetty, S.G. Hilsenbeck [et al.] // Ann. Surg. - 2008. - V. 247 (5). - P. 732-738.
201. Ayoub, J.P.M. Advances in the management of metastatic breast cancer: options beyond first-line chemotherapy / J.P.M. Ayoub, Sh. Verma, Su. Verma. // Curr. Oncol. - 2012. - V. 19 (2). - P. 91-105.
202. Beatson, G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases / G.T. Beatson // Lancet, Julii. - 1896. - V. 11 - P. 104-107.
203. Beta-endorphin cell therapy for cancer prevention / C. Zhang, S. Murugan, N. Boyadjieva [et al.]. // Cancer Prev. Res. (Phila). – 2015. – V. 8, No 1. – P. 56–67.
204. Biomarker profile in breast carcinomas presenting with bone metastasis. / O.L. Bohn, I. Nasir, A. Brufsky [et al.]. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. -2009. - V. 3 (Suppl. 2). - No 7. - P. 139-146.
205. Bone metastasis from breast carcinoma: histopathological-radiological correlation and prognostic features / J.J. James, A.J. Evans, S.E. Pinder [et al.]. // Br. J. Cancer. - 2003. - V. 89. - P. 660-665.

206. Bouganim, N., Clemons M.J. Bone-targeted agents in the treatment of bone metastases: RANK outsider or new kid on the block? / N. Bouganim, M.J. Clemons. // *Future Oncol.* - 2011. - V. 7 (Suppl. 3). - P. 384-383.

207. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival / A.C. Bafford, H.J. Burstein, C.R. Barkley [et al.]. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2009. - V. 115 (1). - P. 7-12.

208. Browner, I. Palliative chemotherapy: historical perspective, applications, and controversies. / I. Browner, M.A. Carducci. // *Semin. Oncol.* - 2005. - V. 32 (2). - P. 145-155.

209. Brufsky, A. Trastuzumab-Based Therapy for Patients With HER2-Positive Breast Cancer: From Early Scientific Development to Foundation of Care / A. Brufsky. // *Am. J. Clin. Oncol.* - 2010. - V. 33. - Issue 2. - P. 186-195.

210. Bryant, J. Letrozole after tamoxifen for breast cancer what is the price of success? / J. Bryant, N. Wolmark. // *Lancet.* - 2002. - V. 359. - P. 2131-2139.

211. Burzykowski, T., Buyse M., Piccart-Gebhart M.J. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer// *J. Clin. Oncol.* - 2008. - V. 26 (12). - P. 1987-1992.

212. Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? / R.M. Warren, L.G. Bobrow, H.M. Earl [et al.]. // *Br. J. Cancer.* - 2004. - № 90. - P. 1349-1360.

213. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik [et al.]. // *GLOBOCAN*. 2012. V. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. URL: <http://globocan.iarc.fr>

214. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.]. // *International Journal of Cancer* doi:10.1002 / *ijc*.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014.

215. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.]. // *Ca Cancer J. Clinic.* - 2007. - V. 57. - 43 p.

216. Cancer statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zu [et al.]. // CA Cancer J. Clin. - 2014. - V. 69. - P. 9-29.

217. Cancer survival in five continents: a worldwide population based study (CONCORD) / M.P. Coleman, M. Quaresma, F. Berrino [et al.] // Lancet Oncol. - 2008. - V. 9 (8). - P. 730-756.

218. Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinoma. / A.A. Fracchia [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. - 1969. - V. 128(6). - P. 1226-1234.

219. Cella, D.F. The concept of quality of life: palliative care and quality of life / D.F. Cella. // Rech. Soins. Infirm. - 2007. - V. 88. - P. 25-31.

220. Clemons, M. Tamoxifen (Nolvadex). A review / M. Clemons, S. Danson, A. Howell. // Cancer Treat. Rev. - 2002. - V. 28 (4). - P. 165-180.

221. Clinical evaluation of effects from neoadjuvant chemotherapy with epirubicin plus paclitaxel in cases of locally advanced breast cancer-comparative study of treatment with 2 and 4 cycles / F. Tong, D. Yang, B. Zhou [et al.]. // Gan. To Kagaku Ryoho. - 2004. - № 4. - P. 205-208.

222. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression / L.S. Lindström, E. Karlsson, U.M. Wilking [et al.]. // J. Clin. Oncol. - 2012. - V. 30. - P. 2601-2608.

223. Clinicopathological characteristics of disseminated carcinomatosis of the bone marrow in breast cancer patients / Shinden Y., Sugimachi K., Tanaka F. [et al.]. // Molecular and Clinical Oncol. - 2018. - P. 93-98.

224. Coleman, R.E. Bone metastases from breast cancer and other solid tumors / R.E. Coleman. // 37th Ann. Meeting, San Francisco. - CA, ASCO, 2001 - educational book. - P. 152-163.

225. Coleman, R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. / R.E. Coleman. // Clin.Cancer Res. - 2006. - V. 12 (20 suppl.). - 6243s-6249s.

226. Davis, I.D. An overview of cancer immunotherapy / I.D. Davis // Immunol. And Cell. Biol. - 2000. - V. 78, № 3. - P. 179-195.

227. Dees, E.C. Improving endocrine therapy for breast cancer: it's not that simple / E.C. Dees, L.A. Carey. // J. Clin. Oncol. - 2013. - V. 31. - P. 171-173.

228. Deroo, B.J. Estrogen receptors and human disease / B.J. Deroo, K.S. Korach. // J. Clin. Invest. - 2006. - V. 116 (3). - P. 561-567.

229. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-antiangiogenesis subscale / K. Kaiser, J.L. Beaumont, K. Webster [et al.]. // Cancer Med. - 2015. - V. 4 (5). - P. 690-698.

230. Development of an immunotropic drug based on coordination compounds of a synthetic low molecular weight thymus peptide with iron ions / B.M. Kholnazarov, N.D. Bunyatyan, A.N. Shakhmatov [et al.]. // Pharmaceut. Chem. J. - 2014. - V. 48, № 9. - P. 634-636.

231. DeVita, V.T. Cancer: Principle and Practice of Oncology / V.T. DeVita, T.S. Lowrwnce, S.A. Rosernberg. - 9th ed. - Lippincott Williams& Wilkins, 2011. - 2638 p.

232. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database / P. Autier, M. Boniol, L C. aVecchia [et al.]. // BMJ. - 2010. - V. 341. - P. 3620.

233. Dixon, J.M. Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer / J.M. Dixon. // Expert. Opin. Pharmacother. - 2004. - V. 5. - P. 307-316.

234. Does surgery unfavourably perturb the «natural history» of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? / M. Baum, R. Demicheni, W. Hrushesky [et al.]. // Eur. J. Cancer. - 2005. - V. 41 (4). - P. 508-515.

235. E2100: a randomised phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer / K.D. Miller, M. Wang, J. Gralow [et al.]. // Presented at the 41st Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO), 2005, Orlando, FL, USA.

236. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor / G.V. Babiera, R. Rao, L. Feng [et al.]. // Ann. Surg. Oncol. - 2006. - V. 13 (6). - P. 776 -782.

237. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece / U. Dafni, I. Grimani, A. Xyrafas [et al.]. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2010. - V. 119. - P. 621-631.

238. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group / R. Paridaens. [et al.]. // *Proc. ASCO.* - 2004. - P. 515-518.

239. From “breakthrough” to “episodic” cancer pain? A European Association for Palliative Care Research Network expert Delphi survey toward a common terminology and classification of transient cancer pain exacerbations / E.T. Løhre, P. Klepstad, M.I. Bennett [et al.] // *J. Pain Symptom Manage.* - 2016. - V. 51. - P. 1013-1019.

240. Gemcitabine, epirubicin, and docetaxel (GED) as neoadjuvant therapy. Updated results from a multicenter phase II trial in locally advanced breast cancer / D. Yardley, P. Whitworth, F. Greco [et al.]. // *The Breast.* - 2005. - V. 14. - Suppl. 1. - P. S41.

241. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy -General (FACT-G) / P.S. Brucker, K. Yost, J. Cashy [et al.]. // *Eval. Health Prof.* - 2005. - V. 28. - P. 192 - 211.

242. Global Cancer Facts & Figures, 2007-2008. - Am. Cancer Society - Atlanta, GA. - 2008.

243. Global Cancer Incidence / A. Jemal, M. Garcia, E. Ward [et al.]. / In book «Cancer Principle a Practice of Oncology» / Eds. V.T. DeVita [et al.]. - 2008. - P. 254-274.

244. Global cancer statistics / A. Jemal [et al.] // *Ca. Cancer. J. Clin.* - 2011. - V. 61. - P. 69-90.

245. Global Cancer Statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay [et al.] // *Cancer J. Clin.* - 2005. - V. 55. - P. 74-108.

246. Guideline implementation for breast healthcare in low and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 / B.O. Anderson, C.H. Yip, R.A. Smith [et al.]. / *Cancer.* - 2008. - V. 8, No 1. - P. 2221-2243.

247. Harvey, M.A. Biology of bone Metastases: Causes and Consequences / M.A. Harvey, L. von Reyn Cream // *J.Clin.Breast Cancer.* - 2007. - V.7. - Suppl. S7-S13.

248. Health-related quality of life and pain beliefs among people suffering from chronic pain // I. Dysvik, F.C. Lindstrom, O.J. Eikeland [et al.]. // *Pain Manag. Nurs.* - 2004. - V. 5, № 2. - P. 66-74.

249. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the ELECTRA trial / J. Huober, P.A. Fasching, M. Barsoumc [et al.] // *Breast.* - 2011. - No 1. – P. 7.

250. Hoggins, N. Breast cancer chemoprevention and screening / N. Hoggins. - In: *ESMO Handbook of cancer prevention.* / Eds. D. Schrijvers, H.-J. Senn, H. Mellstedt, B. Zakotnic. - Infoma, 2008.

251. Hortobagyi, G.N. Modern management of bone metastases / G.N. Hortobagyi. // *Abstract book International Congress on Anticancer Treatment.* - 2007. - P. 168-173.

252. How to evaluate the effect of pain treatments in cancer patients: Results from a longitudinal outcomes and endpoint Italian cohort study / O. Corli, M. Montanari, M.T. Greco [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2013. – V. 17. – P. 858-866.

253. Imaging bone metastases in breast cancer: Techniques and recommendations for diagnosis / C.M. Costelloe, E.M. Rohren, J.E. Madewell [et al.]. // *Lancet Oncol.* - 2009. - V. 10. - P. 606-614.

254. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer / I.J. Diel, J.J. Body, M.R. Lichinitser [et al.] // *Eur. J. Cancer.* - 2004. - V. 40. - P. 1704-1712.

255. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients – Experience from a single cancer centre / B. Kuchuka, P. Huttonb, T. Moretto [et al.]. // *J. Bone Oncol.* - 2013. - V. 2, No 4. - P. 137-144.

256. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? / O. Pagani, E. Senkus, W. Wood [et al.]. // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2010. -V. 102. - P. 456.

257. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)eMBC Task Force: surveillance, staging,

and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer / N.U. Lin, C. Thomssen, F. Cardoso [et al.]. // *Breast*. - 2013. - V. 22. - P. 203-210.

258. Jensen, E.V. The estrogen receptor: a model for molecular medicine / E.V. Jensen, V.C. Jordan. // *Clin. Cancer Res.* - 2003. -V. 9. - P. 1980-1989.

259. Kadri, A. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer: An Overview / A. Kadri, K.I. Nuhad. // *The Oncologist*. - 2006. - V. 11, No. 6. - P. 553-562.

260. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential / R. Yerushalmi, R. Woods, P.M. Ravdin [et al.]. // *Lancet Oncol.* - 2010. - V. 11 (2). - P. 174-183.

261. Kuper, B.A. Quality of Life in Older Women with Breast Cancer / B.A. Kuper. // *J. Breast Cancer*. - 2006. - V. 1. - P. 18-20.

262. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study / T. Bachelot, G. Romieu, M. Campone [et al.]. // *Lancet Oncol.* - 2013. - V. 14. - P. 64-71.

263. Levy, M.H. Management of cancer pain / M.H. Levy, T.A. Samuel. // *Seminars in Oncology*. - 2005. – V. 32 (2). - P. 179-193.

264. Li, B.T. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice / B.T. Li, M.H. Wong, N. Pavlakakis. // *J. Clin. Med.* - 2014. - V. 3, No 1. - P. 1-24.

265. Longo, R. Targeted therapy of breast cancer / R. Longo, F. Torino, G. Gasparini. // *Current Pharmaceutical Design*. - 2007. - V.13. - P. 497-517.

266. Macaskill, E.J. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer / E.J. Macaskill, L. Renshaw, J.M. Dixon. // *The Oncologist*. - 2006. - V. 11, No. 10. - P. 1081-1088.

267. Mancini, I., Dumon J.C., Body J.J. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. // *J. Clin. Oncol.* 2004. - V. 22. - P. 3587-3592.

268. Mattson, J. Treatment of disseminated breast cancer / J.Mattson, R.Huovinen. // *Duodecim*. - 2015. - V. 131, No 11. - P. 1033-1040.

269. Meran, J.G. Quality of life and ethics as basic questions in geriatric oncology. / J.G. Meran, E. Späth-Schwalbe. // Onkologie. - 2009. - V. 32. - Suppl. 3. - P. 29-33.

270. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastases / E.-F. Solomayer, I.J. Diel, G.C. Meyberg [et al.]. // Breast Cancer Res. and Treatment. - Khever Acad. Publishers, Netherlands, 2000. - P. 271-278.

271. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized double-blind study / E. Bruera [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2004. - V. 22, No 1. - P. 185-192.

272. Miller, I.D. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy / I.D. Miller, S. Payne, K.N. Ogston. // Int. J. Oncol. - 2002. - № 20 (4). - P. 791-796.

273. Monitoring of serum Her-2/neu predicts histopathological response to neoadjuvant trastuzumab-based therapy for breast cancer / W.J. Kostler, G.G. Steger, A. Soleiman [et al.]. // Anticancer Res. - 2004. - № 4. - P. 1127-1130.

274. National Comprehensive Cancer Network Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer / Version 3. - 2013. - Av. at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

275. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer version 2.2016 Av. at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.

276. Nelson, R. Survival Benefit of Palliative Chemotherapy Often Not Discussed With Patients / R. Nelson. // Medscape Medical News - 2008. - av. at <http://www.medscape.com/viewarticle/578491>

277. Neoadjuvant chemotherapy paclitaxel + doxorubicin in the treatment of locally advanced breast cancer: clinical, mammographic and pathological response / V.F. Semiglazov, A.A. Bojok, A.A. Arzumanov [et al.]. // The Breast. - 2001. - V. 10, Suppl. 1. - P. S33.

278. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of randomised trials / W.M. Sze [et al.]. // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). - 2002. - V. 15, No 6. - P. 345-352.

279. Palliative Care. /Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programs; module 5 // World Health Organization. - 2007. - 9 p.

280. Palliative radiotherapy for patients with bone metastases: survey of primary care physicians / E.A. Barnes, M. Parliament, J. Hanson. [et al.]. // Radiother. Oncol. - 2003. - V. 67, No 2. - P. 221-223.

281. Paraskevi, T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. Licensee PAGEPress / T. Paraskevi // Italy Oncol. Rev. - 2012. - No 6. - P. 7-10.

282. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer / J.C. Weeks, P.J. Catalano, A. Cronin [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2012. - V. 367. - P. 1616-1625.

283. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer / S.M. Swain, J. Baselga, S.B. Kim, [et al.]. // N. Engl. J. Med. - 2015. - V. 372. - P. 724-734.

284. Pharmacokinetic evaluation of zoledronic acid / L.A. De [et al.]. // Expert. Opin. Drug Metab.Toxicol. - 2011. - V. 7 (Suppl. 7). - P. 911-918.

285. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line Zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy / M.J. Clemons [et al.]. // J. Clin. Oncology. - 2006. - V. 24. - P. 4895-4900.

286. Physicians' propensity to discuss prognosis is associated with patients' awareness of prognosis for metastatic cancers / P.H. Liu, M.B. Landrum, J.C. Weeks [et al.] // J. Palliat. Med. - 2014. - V. 17. - P. 673-682.

287. Polascik, T.J. Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases / T.J. Polascik. // Drug. Des. Devel. Ther. - 2009. - V. 3. - P. 27-40.

288. Predictors of Quality of Life in Oncology Outpatients with Pain from Bone Metastasis / T. Rustoen, M. Torbjarn, G. Padilla [et al.]. // J. Pain Symptom Manage. - 2005. - V. 30, № 3. - P. 234-242.

289. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron / M. Aapro, A. Österborg, P. Gascón [et al.]. // Ann. Oncol. - 2012. - V. 23. - P. 1954-1962.

290. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature / S. Deandrea, O. Corli, D. Consonni [et al.]. // J. Pain Symptom Manage. - 2014. - V. 47. - P. 57-76.

291. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER-2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review/ Sh. Dawood, K. Broglio, A. U. Buzdar [et al.]. // J Clin Oncol. - 2010. - V. 28 (1). - P. 92-98.

292. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors / V. Guarneri, K. Broglio, S.W. Kau [et al.]. // J. Clin. Oncol. - 2006. - V. 24 (7). - P. 1037-1044.

293. Promoting End-of-Life Discussions in Advanced Cancer: Effects of Patient Coaching and Question Prompt Lists / R.A. Rodenbach, K. Brandes, K. Fiscella [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2017. - V. 35, No 8. - P. 842-851.

294. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009) / J. Lemieux, P.J. Goodwin, L.J. Bordeleau [et al.]. // J. Natl. Cancer Inst. - 2011. - V. 103. - P. 178-231.

295. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with HER-2 positive advanced breast cancer / G. Gasparini, M. Gion, L. Mariani [et al.]. // Breast Cancer Res. Treat. - 2007. - V. 101. - P. 355-365.

296. Regulation of cancer progression by β -endorphin neuron / D.K. Sarkar, S. Murugan, C. Zhang [et al.]. // Cancer Res. - 2012. - V. 72, No 4. - P. 836-840.

297. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer / G. Levren [et al.]. // Clin. Physiol. Funct. -2011. - V. 31 (Suppl. 3). - P. 193-195.

298. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy / A.M. Brewster, G.N. Hortobagyi, K.R. Broglio [et al.]. // J. Natl. Cancer Inst. - 2008. - V. 100 (16). - P. 1179-1183.

299. Risk of brain metastases in HER2/neu-positive breast cancer / R. Altaha, E. Crowell, B. Ducatman [et al.]. // J. Clin. Oncology. - 2004. - ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). - V. 22. - No 14S - P. 682.

300. Rivera, E. Management of metastatic breast cancer: monotherapy options for patients resistant to anthracyclines and taxanes / E. Rivera. // Am. J. Clin. Oncol. - 2010. - V. 33. - Issue 2.- P. 176-185.

301. Sarkar, D.K. Beta-endorphin neuron regulates stress response and innate immunity to prevent breast cancer growth and progression / D.K. Sarkar, C. Zhang. // Vitam Horm. - 2013. - V. 93. - P. 263-276.

302. Sepulveda, C. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective / C. Sepulveda, A. Marlin. // J. Pain Symptom Management. - 2002. - V. 24. - P. 91-96.

303. Survival outcomes for Australian women receiving trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer following (neo)adjuvant trastuzumab: a national population-based observational study (2006–2014) / B. Daniels, B.E. Kiely, N. Houssami [et al.] // Br. J. Cancer. - 2018. - V. 118, No 3. - P. 441-447.

304. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project / L. Radbruch, P. Trottenberg, F. Elsner [et al.] // Palliat. Med. - 2011. - V. 25. - P. 578-596.

305. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ - 30: a quality of life instrument for use in international clinical trial in oncology / N.K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman [et al.]. // J. Nat. Cancer Inst. - 1993. - V. 85. - P. 365-375.

306. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine / J.S. Ross, E.A. Slodkowska, W.F. Symmans [et al.]. // Oncologist. - 2009. - V. 14. - P. 320-368.

307. Transplantation of {beta}-endorphin neurons into the hypothalamus promotes immune function and restricts the growth and metastasis of mammary carcinoma / D.K. Sarkar, C. Zhang, S. Murugan [et al.]. // *Cancer Res.* - 2011. - V. 71. - P. 6282-6291.

308. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression / P. Sinha, V.K. Clements, S. Miller [et al.]. // *Cancer Immunol. Immunother.* - 2005. - V. 54 (11). - P. 1137-1142.

309. Use of pharmacological interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / K. Visvanthan, P. Hurley, E. Bantug [et al.]. // *LCO.* - 2013. - V. 31 (23). - P. 2942-2962.

310. What Is Palliative Care? [Electronic resource] // *GetPalliativeCare.org* / The Center to Advance Palliative Care (CAPC). - New York, 2015. - Mode of access: <http://getpalliativecare.org/whatis/>

311. Wong, K.H. Palliative Radiotherapy and Palliative Chemotherapy. / Wong Kam Hung // 4th Hong Kong Palliative Care Symposium: HKSPM. - Newsletter. - 2007. - V. 1 & 2. - P. 12-14.

312. World Cancer Report 2014 / Ed. by W. Stewart, Ch. P. Wild. - IARC, 2014.

313. World Health Organization (WHO) definition of palliative care, available online at <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en> (Accessed on January 07, 2011).

314. Yamamoto-Ibusuki, M. Targeted therapies for ER+/HER2- metastatic breast cancer / M. Yamamoto-Ibusuki, M. Arnedos, F. André. // *BMC Medicine.* - 2015. - V. 13. - P. 137.

315. Zhang, Y. Mechanisms of breast cancer bone metastasis / Y. Zhang, B. Ma, Q. Fan. // *Cancer Lett.* -2010. - V. 292 (Suppl. 1). - P. 1-7.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

- 1 – А.Химиолучевые методы лечения в паллиативной помощи больным раком молочной железы / Зикирходжаев Д.З., Умарова С.Г., Юлдашев Р.З.// Вестник Авиценны «Пайеми Сино». - №1. - 2012. - С. 58-61.
- 2 – А.Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы получавших различные режимы гормонотерапии в зависимости от возраста / Зикирходжаев Д.З., Раджабова С.Г., Солиев Ф.Г.// Вестник Авиценны «Пайеми Сино». -№2. - 2012. - С.88-90.
- 3 – А. Корекция Т- клеточного иммунодефицита у онкологических больных спомощью имунномодулирующего препарата тимоцин/ Бобиев Г.М., Шахматов А.Н. // Сборник статей «Доклады Академии наук» РТ.-2012. - Том 55. - №11. - С. 918-921.
- 4 – А. Иммунотерапия Т-клеточного иммунодефицита препаратом Тимоцин при лечении рака молочной железы/ Бобиев Г.М., Шахматов А.Н.// Сборник статей «Доклады Академии наук РТ». -2012. - Том 55. - №10. - С. 838-841.
- 5 – А. Эпидемиология злокачественных новообразований органов репродуктивной системы в Республике Таджикистан/ Умарова С.Г., Зикирходжаев А.Д., Каримова Ф.Н.// Опухоли женской репродуктивной системы.- 2012.- №1.- С.24-27
- 6 – А. Прогрессирование рака молочной железы после органосохранного комбинированного лечения у больных с неблагоприятными факторами прогноза/ Зикирходжаев Д.З., Гулам Вахид и др. // Вестник Адемии медицинских наук Таджикистана.-2012.- №4(04).-С.57-62.
- 7 – А. Влияние иммуномодулятора «Тимоцин» на уровень b – эндорфина убольных ДРМЖ/ Хусейнов З.Х Бобиев Г.К.// Сборник статей «Известие Академии наук РТ»2015. - №3. -С.90-93.

- 8 – А.** Влияние тимофера на степень анемии при лечении ДРМЖ/ Бобизода Г.М..Зикиряходжаев А.Д. // Вестник Таджикского национального университета ¼ (216). 2016.С.172-175.
- 9 – А.**Степень злокачественности опухоли как прогностический фактор диссеминации рака молочной железы/ Мирзоева Д.С.// Доклады Академии наук Республики Таджикистан 2016. – том 59. - №3-4. -С.175-179
- 10 – А.**Влияние иммуномодулирующей терапии на процесс кроветворения у больных с диссеминированным раком молочной железы/ Бобизода Г.М.Зикиряходжаев А.Д. // Вестник Авиценны «ПайемиСино».- №3(июль-сентябрь).- 2016.- С.42-46.
- 11 – А.**Хирургическое лечение диссеминированного рака молочной железы/ Мирзоева Д.С // Вестник Академии Медицинских наук Таджикистана – 2016. - № 3 (19). – С. 20-24.
- 12 – А.**Значение иммунотерапии в паллиативном лечении больных диссеминированным раком молочной железы/ Мирзоева Д.С // Вестник Академии Медицинских наук Таджикистана №2(22) апрель-июнь.- 2017.- С.35-38.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

- 13 – А.**Способ лечения послеоперационной лимфореи у пациенток, страдающих раком молочной железы/Базаров Н.И., Каландаршоев М.Н.//Материалы н-п с международным участием г. Турсун-Заде – 2007. - С. 217-218.
- 14 – А.** Применение Тимоцина при лечении злокачественных новообразований различной локализации /Зикиряходжаев Д.З.//Сб. статей посв. 75-летию Ахмедова Б.П. Душанбе.-2008. -С. 71-73.
- 15 – А.** Наш опыт лечения постмастэктомическойлимфедемы/Давлатбеков О.А., Дилшодов С.А. //Проблемы клинической онкологии, т. 2, Душанбе 2009. -С. 193-194.
- 16 – А.** Диагностика, лечение и прогноз заболевания у больных раком молочной железы/Зикиряходжаев Д.З., Умарова С.Г.//Проблемы клинической онкологии, т. 2. -2009. -С. 228-230.

- 17 – А.Опухоли репродуктивной системы у женщин/Рахматов М.Т., Базаров Н.И.//Методические разработки для студентов, Душанбе 2009. - 23 с.
- 18– А. Рак молочной железы /Базаров Н.И., Давлатбеков О.А., Юлдашев Р.З.//Методические разработки для студентов, Душанбе, 2009. -26 с.
- 19 – А. Возможные диагностические ошибки при раке молочной железы/Бобоев Д.М., Анохина И.В.//Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. -С.149-150.
- 20 – А. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы T₂₋₃N₁₋₂M₀ стадий/Мирзоева С.С., Бобоев Д.М., Нумонова А.//Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010.-С.150.
- 21 – А. Применение тимоцина при лечении рака молочной железы/Бобиев Г.М. //Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. -С.150
- 22 – А. Особенности метастазирования рака молочной железы/Мирзоева С.С., Умарова С.Г., Давлятбеков О.А.//Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. -С.150.
- 23 – А.Проблемы злокачественных новообразований репродуктивной системы в Таджикистане/Умарова С.Г., Норматова Ю.Ю., Ахмедова З.Б.//Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. -С.33.
- 24 – А.Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от их репродуктивной функции /Зикирходжаев Д.З., Анохина И.В.//Материалы съезда. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, 2010. -С.144.
- 25 – А.Лечение рака молочной железы у лактирующих больных /Юлдошев Р.З.//Материалы всероссийской н-п конференции с международным участием, посвящённой 65-летию онкологической службы Красноярского края, Красноярск 2010. - С.137-138.
- 26 – А.Стандарты диагностики и лечения рака молочной железы/Расулов С.Р., Умарова С.Г., Хусейнов З.Х., Мирзоева С.С.//Монография. Душанбе 2012. -127 с.
- 27 – А.Истифодаи Тимоцин ба бемороне гирифтори саратон/Бобиев ГМ.//Журнал “Даво” №4. -2012. -С.4
- 28 – А.Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы(ДРМЖ) /Раджабова С.Г. Солиев Ф.Г.//Евразийский онкологический журнал №3. -2014. -С. 293-294

29 – А.Влияние иммуномодулятора на уровень b – эндорфина у больных раком молочной железы /Зикирходжаев Д.З., Хусейнов З.Х., Гайратова Н.К.//Сборник Материалов III Конгресса Онкологов Узбекистана Ташкент. 2015.- С.

30 – А.Химиолучевое лечение диссеминированных форм рака молочной железы/Солиев Ф.Г., Раджабова С.Г.//Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан», Душанбе 2015. -С.72-74.

31 – А.Хирургическое лечение диссеминированного рака молочной железы в качестве паллиативногокомпанента/Насимов Б.Б.//Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан», Душанбе 2015. -С.70-72.

32 – А.Степень злокачественности опухоли как прогностический фактор диссеминации рака молочной железы/Хусейнов З.Х., Джурабекова К.М.//Евразийский онкологическийжурнал том4 №2. -2016. - С. 281.

Патент на изобретение

1. Мирзоева Д.С., Бобиев Г.М. Применение иммуномодулятора «Тимоцин» в качестве средства для уменьшения болевого синдрома у больных диссеминированным раком молочной железы. - ТЖ № 750. – 17.02.2016. - Опубликовано в официальном бюллетене «Патентный вестник». – 2015. - № 115.

Рационализаторское предложение

1. Мирзоева Д.С. Способ оценки показателей качества жизни больных диссеминированных раком молочной железы с применением адаптированного опросника. - № 3137/R439 от 6.02.2017.

Приложение 1

EORTCQLQ-C30 (version 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет «верных» или «неверных» ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

Дату рождения (день, месяц, год):

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):

№		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
3	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
4	Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5	Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании	1	2	3	4

	или пользовании туалетом?				
--	---------------------------	--	--	--	--

В течение последней недели:

№		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
6	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4
8	Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9	Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10	Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11	Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12	Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13	Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4

В течение последней недели:

№		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
14	Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15	Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16	Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17	Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18	Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19	Мешала ли Вам боль заниматься	1	2	3	4

	Вашими повседневными делами?				
20	Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4
21	Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4
22	Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23	Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24	Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4
25	Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26	Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни?	1	2	3	4
27	Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4
28	Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отличное

30. Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отличное

Специально для оценки качества жизни больных раком молочной железы были разработаны дополнительные пункты к опроснику EORTC QLQ – дополнительный модуль BR23, который приведен в приложении 2. Этот модуль включает вопросы с 31 по 53 и качество жизни оценивается также по 4-балльной шкале (23 вопроса). Максимальное количество баллов (92) соответствует плохому состоянию качества жизни, минимальное (23) – хорошему.

Приложение 2

Пациентки до лечения с сохраненной менструальной функцией (n = 35)

	A	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Функциональные шкалы	№ вопроса	1	2	3	4						
2	RF Физическое функционирование	1	10,00	12,00	7,00	6,00	35,00	79,00	2,26			
3		2	14,00	10,00	6,00	5,00	35,00	72,00	2,06			
4		3	23,00	4,00	3,00	5,00	35,00	60,00	1,71			
5		4	18,00	8,00	5,00	4,00	35,00	65,00	1,86			
6		5	19,00	7,00	6,00	3,00	35,00	63,00	1,80			
7	%		84,00	43,00	30,00	27,00	175,00	45,65	23,37	16,30	14,67	
8	RF Ролевое функционирование	6	13,00	11,00	6,00	5,00	35,00	73,00	2,09			
9		7	16,00	10,00	5,00	4,00	35,00	67,00	1,91			
10	%		29,00	21,00	11,00	9,00	70,00	41,43	30,00	15,71	12,86	
11	EF Эмоциональное функционирование	21	10,00	14,00	7,00	4,00	35,00	75,00	2,14			
12		22	11,00	13,00	7,00	4,00	35,00	74,00	2,11			

13		23	15,00	11,00	5,00	4,00	35,00	68,00	1,94			
14		24	12,00	14,00	4,00	5,00	35,00	72,00	2,06			
15	%		48,00	52,00	23,00	17,00	140,00	34,29	37,14	16,43	12,14	
16	CF Когнитивное функциональное	20	15,00	12,00	4,00	4,00	35,00	67,00	1,91			
17	сумма		42,86	34,29	11,43	11,43						
Продолжение таблицы												
18	SF Социальное функциональное	26	17,00	9,00	6,00	3,00	35,00	65,00	1,86			
19		27	14,00	11,00	7,00	3,00	35,00	69,00	1,97			
20	%		31,00	20,00	13,00	6,00	70,00	44,29	28,57	18,57	8,57	
21	Симптоматические шкалы и отдельные показатели											
22	FA Усталость	10	9,00	13,00	7,00	6,00	35,00	80,00	2,29			
23		12	14,00	12,00	4,00	5,00	35,00	70,00	2,00			
24		18	8,00	13,00	8,00	6,00	35,00	82,00	2,34			
25	%		31,00	38,00	19,00	17,00	105,00	29,52	36,19	18,10	16,19	
26	NV Тошнота и Рвота	14	18,00	9,00	5,00	3,00	35,00	63,00	1,80			
27		15	23,00	6,00	4,00	2,00	35,00	55,00	1,57			
28	%		41,00	15,00	9,00	5,00	70,00	58,57	21,43	12,86	7,14	

29	РА Боль	9	10,00	12,00	8,00	5,00	35,00	78,00	2,23			
30		19	16,00	6,00	9,00	4,00	35,00	71,00	2,03			
31	%		26,00	18,00	17,00	9,00	70,00	37,14	25,71	24,29	12,86	
32	DY Одышка	8	13,00	9,00	9,00	4,00	35,00	74,00	2,11			
33	%		37,14	25,71	25,71	11,43	100,00					
34	SL Бессонница	11	15,00	8,00	7,00	5,00	35,00	72,00	2,06			
35	%		42,86	22,86	20,00	14,29	100,00					
36	AP Снижение аппетита	13	18,00	8,00	6,00	3,00	35,00	64,00	1,83			
37	%		51,43	22,86	17,14	8,57	100,00					
Продолжение таблицы												
38	CO Запор	16	14,00	9,00	8,00	4,00	35,00	72,00	2,06			
39	%		40,00	25,71	22,86	11,43	100,00					
40	DI Диарея	17	24,00	6,00	3,00	2,00	35,00	53,00	1,51			
41	%		68,57	17,14	8,57	5,71	100,00					
42	FI Финансовые трудности (28)/3	28	16,00	11,00	6,00	2,00	35,00	64,00	1,83			
43	%		45,71	31,43	17,14	5,71	100,00					
44 GHS/QI Глобальный статус здоровья												
45			1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00			

46		29	3,00	3,00	5,00	7,00	9,00	5,00	3,00	35,00	148,00	4,23
47	сумма		8,57	8,57	14,29	20,00	25,71	14,29	8,57			
48		30	2,00	3,00	5,00	7,00	8,00	6,00	4,00	35,00	155,00	4,43
49	сумма		5,71	8,57	14,29	20,00	22,86	17,14	11,43	100,00		