

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Султонова Лола Жахонкуловна

Халикова Феруза Шарофовна

Мамедов Умид Суннатович

Баратова Шахноза Баходировна

Бухарский государственный медицинский институт,

Ассистент кафедры онкологии и медицинской радиологии

АННОТАЦИЯ

Проблема заболеваний молочной железы (МЖ) остается актуальной не только в Узбекистан, но и во всем мире, поскольку распространенность как доброкачественных, так и злокачественных поражений МЖ растет повсеместно. В последнее время многие авторы отмечают, что происходит омоложение контингента больных раком молочной железы [1,11,7]. В связи с этим 30% женщин с выявленными опухолями – в возрасте до 40 лет, когда наиболее часто обнаруживаются доброкачественные пролиферативные заболевания молочной железы. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире рак молочной железы стоит на третьем месте после рака легкого и желудка, составляя 10% от всей заболеваемости. Ежегодно раком молочной железы заболевают около одного миллиона женщин.

Ключевые слова: *молочной, рак молочной железы, постменопауза, гиперэстрогения.*

ABSTRACT

The problem of breast diseases (MG) remains relevant not only in Uzbekistan, but throughout the world, since the prevalence of both benign and malignant lesions of the breast is growing everywhere. Recently, many authors note that there is a rejuvenation of the contingent of patients with breast cancer [1,11,7]. In this regard, 30% of women with detected tumors are under the age of 40, when benign proliferative diseases of the breast are most often detected. In the structure of the incidence of malignant tumors in the world, breast cancer ranks third after lung and stomach cancer, accounting for 10% of all morbidity. About one million women develop breast cancer every year.

Keywords: *breast, breast cancer, postmenopause, hyperestrogenemia.*

ВВЕДЕНИЕ

В структуре смертности злокачественных опухолей в мире рак молочной железы занимает шестое место, после рака легкого, желудка, толстой и ободочной кишки и печени, что составляет 6% всей смертности от злокачественных опухолей [12]. По регионам Кыргызстана заболеваемость варьируется в пределах от 14,2 на 100 000 населения в Чуйской области до 1,8- в Баткенской. Примечательно, что в г. Бишкек эта цифра составляет 22,0. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак молочной железы так же занимает третье место (4,1%) после рака желудка и рака легких (11% и 7,7% соответственно) [15]. Выбор метода лечения рака молочной железы определяется стадией заболевания, клинической формой опухоли, возрастом и общим состоянием больной, а также дополнительными данными, которые характеризуют отдельные свойства опухоли и организма больной (гормональные, иммунные и другие). По другим данным у 9-17% больных развиваются локальные рецидивы в течении 10 лет [30,81]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость для больных с медиальной локализацией опухоли составляет 66,3%, а для больных с латеральной - 74,2% [76]. Риск развития рецидива в течении 10 лет при раке молочной железы, соответствующим T1N0M0 с размером опухоли от 1 см до 2 см составляет 25%, а при T2N0M0 достигает 30-35% [16]. Неоднозначность данных по частоте развития рецидивов рака молочной железы, различия причинных факторов часто ведут к неадекватной оценке состояния больных, зачислению их порой в разряд безнадежных. Тем не менее во всех случаях необходимо, применять лекарственные, лучевые и хирургические методы, добиваться ремиссии и стабилизации заболевания. Лечение рецидивов является очень сложной задачей, с одной стороны из-за склонности к быстрой диссеминации, а с другой - в силу того, что определенная часть резервов организма, в широком смысле слова, уже исчерпана во время лечения первичного поражения. Были сделаны попытки стандартизации лечебных мероприятий в зависимости от вышеперечисленных факторов, а также выработки индивидуального подхода к решению задач по терапии рецидивов в каждом конкретном случае. Эффективность того или иного терапевтического метода недостаточно выяснена и определение тактики лечебных мероприятий и их результатов при рецидивах представляют определенный теоретический и практический интерес. Вышеперечисленные факторы определили актуальность и целесообразность настоящего исследования.

Цел исследования: улучшение результатов лечения больных с рецидивами рака молочной железы.

Материал и методы: Материалом для представляемого исследования послужили клинические данные о 178-х больных, получивших лечение по поводу местного рецидива рака молочной железы, в Национальном центре онкологии Республики Узбекистан с 2019 по 2022 гг. Для анализа данных был составлен кодификатор, включающий 91 признак, с их градациями. Содержание историй болезни и амбулаторных карт были обработаны по кодификатору и вынесены на перфокарты типа К-5 с краевой перфорацией. По окончании исследования, полученные клинические данные перенесены и обработаны с помощью пакета программ Microsoft XP. В соответствии с поставленной целью и задачами, исследуемые больные были разделены на группы: 1. Первая группа - исследуемую группу составили 30 (16,5%) больных, получивших комплексное лечение (операция, лучевая терапия, химио-гормональное лечение) по поводу рецидива рака молочной железы. 2. Вторую группу составили 67 (36,8%) больных, получивших комбинированное лечение (операция или лучевая терапия в сочетании с химио-гормонотерапией). 3. Третью группу составили 30 (16,5%) больных, получивших только местное лечение (операция и/или лучевая терапия) по поводу рецидива рака молочной железы. 4. В четвертую группу вошли 55 (30,2%) больных, получивших системное лечение (химио-гормонотерапию) по поводу рецидива рака молочной железы. Подобное деление на группы позволило исследовать не только результаты различных методов лечения рецидивов рака молочной железы, но и провести сравнительный анализ их между собой с целью определения эффективности проведенного лечения. Была оценена значимость следующих факторов прогноза: репродуктивного статуса и возраста пациенток, гистологической структуры первичной опухоли на момент оперативного лечения, ее распространенности и методов лечения. Возраст больных варьировал от 24 до 84 лет. Средний возраст больных с рецидивами составил 53,6 лет. Наиболее значительное количество больных с рецидивами рака молочной железы составили пациентки, находящиеся в периоде менопаузы 127 (69,8%), а отсутствие менопаузы было у 55 (30,2%) женщин (табл.1). Средний срок появления рецидива составил $34,8\dot{Г}\dot{5},4$ мес. и $17,3\dot{Г}\dot{4},3$ мес. ($p < 0,01$), соответственно.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и менструальному статусу

Менструаль ный статус	Возрастная группа												Итого	
	<29		30-39		40-49		50-59		60-69		>70			
	а б с.	%	абс .	%	абс .	%	аб с.	%	аб с.	%	аб с.	%	абс .	%
Отсутствие менопаузы	2	1,1	15	8,2	30	16,5	8	4,4	-	-	-	-	55	30,2
Наличие менопаузы	-	-	4	2,3	23	12,6	44	24,2	31	17,0	25	13,7	127	69,8
Всего	2	1,1	19	10, 5	53	29,1	52	28,6	31	17,0	25	13,7	182	100

Важным биологическим критерием, отражающим особенности клинического течения рака молочной железы, является его гистологическое строение. По мнению ряда авторов, от гистологической структуры опухоли зависят темпы ее роста, степень инвазивности и склонность к метастазированию, а также в значительной степени определяется и прогноз заболевания [10]. Поэтому морфологическая идентификация рака молочной железы имеет большое практическое значение при решении вопросов лечебной тактики. Протоковые и дольковые инфильтрирующие карциномы молочной железы составили 61,0% (34,0% и 27,0%, соответственно). Данная система градации по степеням злокачественности опирается на степень структурного и клеточного атипизма, на выраженность пролиферативных процессов, определяемых по числу фигур митоза. Выделены высокодифференцированные злокачественные опухоли молочной железы Gb умереннодифференцированные G2 и низкодифференцированные G3. Доля больных с рецидивами составила 35,2% при G3, 25,3% - при G2 и 1,1% при G1. Сроки появления рецидива составили 23,4 $\pm$ 2,7 месяцев, 31,3 $\pm$ 3,2 и 41,5 $\pm$ 3,6 соответственно (по отношению к G1 $p < 0,05$ для G2 и G3). Если больным на дооперационном этапе проводилась неоадьювантное лечение, то степень выраженности лечебного патоморфоза важна в качестве прогностического фактора. Для морфологической оценки степени повреждения опухолевых клеток применялась общепринятая классификация: при I степени повреждения заметных изменений в общей структуре опухоли отметить не удастся. При II

степени на гистотопографических срезах отчетливо наблюдаются очаги регрессивных изменений, хотя основная масса опухоли сохраняется. Третья степень характеризуется резким нарушением структуры опухоли за счет замещения ее паренхимы фиброзной тканью или обширным некрозом. При IV степени - полное исчезновение элементов опухоли. Больные с рецидивами рака молочной железы у которых отмечался лечебный патоморфоз составили 32,9%. Причем I степень выявилась у 17,0% больных и средний срок появления рецидива был равен $19,9 \pm 3,8$ месяцев. При II степени лечебного патоморфоза количество больных было 10,4% и средний срок появления рецидива - $32,3 \pm 4,2$ месяцев. Третья степень выявилась у 5,5% и средний срок появления рецидива - $38,5 \pm 5,1$ (относительно I степени лечебного патоморфоза $p < 0,05$ для II степени и $p < 0,01$ для III степени). Другие гистологические типы рака молочной железы, такие как медулярный, слизистый, плоскоклеточный, апокриновый рак и рак Педжета составили 5,0% и средний срок появления рецидива был $37,9 \pm 1,6$ месяцев. Неинвазивная форма рака молочной железы Tis обнаружена у 1 пациентки (0,5%) и срок появления рецидива был более 10 лет. Распределение больных с рецидивами рака молочной железы в зависимости от степени распространенности первичной опухоли в соответствии с Международной классификацией по системе TNM (2002 г.) представлено в таблице 2. При I стадии (T₁N₀M₀) количество больных составило 7 (3,9%) человек и средний срок появления рецидива был равен $39,8 \pm 4,8$ месяцев. Со II стадией (T₀₋₁N₁M₀ и T₂N₀M₀) выявлено 23 (12,7%) пациенток, средний срок появления рецидива составил $36,7 \pm 4,1$ месяцев. А III стадия (T₂N₁M₀ и T₃N₀M₀) была у 36 (19,7%) больных и средний срок появления рецидива равен $33,2 \pm 3,7$ месяцев. Стадия процесса классифицируемая как IIIa (T₀₋₁N₂M₀ и T₃N₁₋₂M₀) определена у 47 (25,8%) пациенток и средний срок появления рецидива составил $26,3 \pm 2,9$ месяцев. При IIIb стадии (T₄N₁₋₂M₀ и T₄N₃M₀) количество больных составило 68 (37,4%) и средний срок появления рецидива был $16,9 \pm 2,2$ месяцев (относительно I стадии $p < 0,05$ для IIa и IIb и $p < 0,05$ для IIIa и IIIb стадий).

Неинвазивный рак, т.е. Tis стадия была обнаружен у 1 (0,5%) пациентки.

Таблица 2

**Распределение больных с рецидивами, в зависимости от степени
распространенности первичной опухоли**

Первичная пухоль	Состояние регионарных лимфоузлов								Итого	
	N0		N1		N2		N3			
T	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Tis	1	0,5	-	-	-	-	-	-	1	0,5
T1	7	3,9	3	1,7	-	-	-	-	10	5,6
T2	20	11,0	15	8,2	9	5,0	-	-	44	24,2
T3	21	11,5	23	12,6	15	8,2	-	-	59	32,3
T4	8	4,4	26	14,3	34	18,7	-	-	68	37,4
всего	57	31,3	67	36,8	58	31,9	-	-	182	100,0

При распространенности опухолевого процесса, обозначенного как T4 отмечено наибольшее количество рецидивов - 37,4%, при T3 этот показатель составил 32,3%, при T2 - 24,2%, при Tj всего 5,6%. Нами выявлен один случай возникновения локального рецидива при TjS, что составило 0,5% от общего числа больных рецидивом рака молочной железы. При этом темпы развития рецидивов возрастали прямо пропорционально распространенности первичного опухолевого процесса и если при Tis рецидив рака молочной железы возник более чем через 10 лет, то при Ti средний срок появления рецидива составил 38,8 $\pm$ 4,6 месяцев, при T2 - 30,1 $\pm$ 3,9 месяцев, при T3 19,5 $\pm$ 3,4 месяцев и при T4 16,9 $\pm$ 2,2 месяцев (относительно[^] $p < 0,05$ для T2 и $p < 0,001$ для T3 и T4).

Важным прогностическим признаком является наличие метастатически пораженных лимфатических узлов. Количество больных с метастазами в лимфоузлы составило 125 (68,7%), без них - 57 (31,3%). Средний срок появления рецидива был достоверно выше для второй категории и составил 41,6 $\pm$ 5,8 месяцев, против 26,5 $\pm$ 4,4 - для первой ($p < 0,05$). По методам проведенного лечения первичной опухоли все больные были разделены на 3 группы: получавшие комплексное лечение (операцию, химиогормоно- и лучевую терапии) - 131 (72,1%) больная, комбинированное лечение (операция и либо лучевую терапию, либо химиогормонотерапию) – 45 (24,7%) и пациенты подвергшиеся лишь хирургическому лечению – 6 (3,2%) больных (табл.3).

Таблица 3

Объем лечения и стадия опухоли

Лечение	Стадия												Итого	
	0		I		IIA		IIB		IIIA		IIIB			
	абс.	%	абс	%	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комплексное	-	-	1	0,5	14	7,7	29	16,0	39	21,5	48	26,4	131	72,1
Комбинирован .	1	0,5	6	3,3	12	6.6	5	2,8	4	2,2	17	9,3	45	24,7
Хирургическое	-	-	-	-	1	0,5	1	0,5	1	0,5	3	1,7	6	3,2
всего	1	0,5	7	3,8	27	14,8	35	19,3	44	24,2	68	37,4	182	100

Большая часть больных (72,1%) получили комплексное лечение по поводу первичной опухоли и средний срок появления рецидива составил 32,3 $\pm$ 3,4 месяцев. Комбинированное лечение проведено 24,7% больным и средний срок появления рецидива был 27,0 $\pm$ 3,5 месяцев. Только хирургическое лечение оказывалось 3,2% больным у которых были те или иные противопоказания для проведения химио-лучевого воздействия и при этом темпы развития рецидивов были наиболее высокими 14,2 $\pm$ 3,1 месяцев. Дополнительное облучение увеличивало срок образования рецидива до 30,4 $\pm$ 3,7 месяцев ($p < 0,001$), а адъювантная химио-гормонотерапия до 23,6 $\pm$ 3,2 месяцев ($p < 0,05$). Средний срок появления рецидива составил 30,3 месяцев. Распределение больных в зависимости от длительности безрецидивного интервала представлено на рис.3. Наибольшее количество рецидивов выявлено в течении первого года наблюдения — 41,2%, на втором - 25,8%, На третьем и четвертом годах наблюдения количество рецидивов составило 14,3% и 9,9%, соответственно. В сроки от пяти лет и более рецидивы обнаруживались у 8,8% пациенток.

Из общего числа пациенток у 104 (57,1%) отмечено наличие единичных рецидивных узлов, а у 78 (42,9%) множественное поражение. У 16 (8,8%) больных выявлен распад и изъязвление рецидивного узла, у 21 (11,5%) рецидив имел инфильтративный характер роста, распространяясь на значительную часть грудной стенки по типу панцирного рака. При этом срок появления одиночных и множественных образований оказался практически одинаковым, однако был достоверно ниже для рецидивов протекающих по типу лимфангоита: 31,6 $\pm$ 6,8 и 28,3 $\pm$ 4,6 месяцев против 9,2 $\pm$ 5,4 месяцев соответственно ($p < 0,01$). По пространственно-тканевой принадлежности местные рецидивы подразделялись на: 1. локальные (в области послеоперационного рубца, передней

поверхности грудной стенки на стороне первичной опухоли). Количество больных составило 121 (66,5%). Средний срок появления рецидива составил $28,3\bar{1}\}3,8$ месяца; 2. регионарные (в подмышечных, надключичных, шейных, парастернальных лимфоузлах на стороне поражения). Количество больных 30 (16,5%). Средний срок появления рецидива составил $32,9\bar{1}\}3,3$ месяца; 3. рецидивы в молочной железе после органосохраняющего лечения. Количество больных составило 31 (17,0%).

Ученые и врачи пытаются с помощью новых методик лечения, новых подходов, новых препаратов найти оптимальный способ воздействия на болезнь. Пожалуй, ни одна из локализаций рака не может считаться столь сложной для выбора рационального и адекватного лечения, каким является рак молочной железы. Связано это с необычайным многообразием вариантов клинического проявления и течения заболевания и, следовательно, необходимостью учитывать при планировании лечения множество факторов, любой из которых может оказаться решающим в прогнозе заболевания и соответственно судьбе больной. Хирургический метод остается основным лечебным воздействием, и от качества его проведения во многом зависит исход заболевания, а неадекватное местное лечение приводит к увеличению риска возникновения местного рецидива и снижению выживаемости. Поэтому местно-регионарный контроль является «зоной повышенного интереса» онкологов. Материалом для проведенного исследования послужили данные о 182-х больных, получивших лечение по поводу рецидива рака молочной железы в период с 2019 по 2022 гг. Была оценена значимость следующих факторов прогноза: репродуктивный статус и возраст пациенток, гистологическая структура первичной опухоли на момент оперативного лечения, ее распространенность и методы лечения. Возраст больных варьировал от 25 до 83 лет. Средний возраст больных с рецидивами составил 53,5 лет. У 55 (30,2%) женщин отмечено отсутствие менопаузы, а у 127 (69,8%) менопаузальный возраст, причем у 52-х менопауза была вызвана при лечении первичной опухоли (выполнена овариэктомия). У молодых женщин и у женщин в ранней менопаузе чаще выявляются более агрессивные формы рака молочной железы протекающие с быстрой диссеминацией процесса. От гистологической структуры опухоли зависят темпы ее роста, степень инвазивности и склонность к метастазированию, а также в значительной степени определяется и прогноз заболевания. Больные с рецидивами рака молочной железы, у которых отмечался лечебный патоморфоз I степени при

лечении первичной опухоли, составили 17,0% и средний срок появления рецидива был равен $19,9 \pm 0,8$ месяцев. При II степени лечебного патоморфоза количество больных было 10,4% и средний срок появления рецидива - $32,3 \pm 4,2$ месяцев. Третья степень выявилась у 5,5% и средний срок появления рецидива - $38,5 \pm 5,1$ месяцев (по отношению к I степени лечебного патоморфоза $p < 0,05$ для II степени и $p < 0,01$ для III степени). Если повреждения опухолевых клеток минимальны после проведенного неoadъювантного лечения, то у таких больных чаще и быстрее развиваются рецидивы рака молочной железы. Другие гистологические типы рака молочной железы, такие как медулярный, слизистый, плоскоклеточный, апокриновый рак и рак Педжета при нашем исследовании составили 5,0% и средний срок появления рецидива был $37,9 \pm 11,6$ месяцев, т.е. отмечается более индолентное течение данных форм рака молочной железы. Неинвазивная форма рака молочной железы Tis обнаружена у 1 пациентки (0,5%) и срок появления рецидива был более 10 лет. Степень распространенности первичной опухоли молочной железы важна при прогнозировании процесса рецидивирования. Важным прогностическим признаком является наличие метастатически пораженных лимфатических узлов. Доля больных с метастазами в лимфоузлы составила 125 (68,7%), без них 57 (31,3%). Средний срок появления рецидива был достоверно выше для второй категории и составил $41,6 \pm 5,8$ месяцев против $26,5 \pm 4,4$ - для первой ($p < 0,05$). При I стадии (T₁N₀M₀) количество больных составило 7 (3,9%) человек и средний срок появления рецидива был равен $39,8 \pm 4,8$ месяцев. Со IIa стадией (T₀.iN₁M₀ и T₂N₀M₀) выявлено 23 (12,7%) пациенток, средний срок появления рецидива составил $36,7 \pm 4,1$ месяцев. А IIb стадия (T₂N₁M₀ и T₃N₀M₀) была у 36 (19,7%) больных и средний срок появления рецидива равен $33,2 \pm 3,7$ месяцев. Стадия процесса классифицируемая как IIIa (T₀-iN₂M₀ и T₃N₁.2M₀) определена у 47 (25,8%) пациенток и средний срок появления рецидива составил $26,3 \pm 2,9$ месяцев. При IIIb стадии (T¹IS¹M₀ и T₁Ю6M₃M₀) количество больных составило 68 (37,4%). и средний срок появления рецидива был $16,9 \pm 2,2$ месяцев (относительно I стадии $p > 0,05$ для -II* и IIb и $p < 0,05$ для IIГ и IIIb стадий). Неинвазивный рак, т.е. 0 стадия была обнаружен у 1 (0,5%) пациентки. При исследовании объема оказываемого лечения по поводу первичной опухоли выявлено, что при комплексном лечении (операция, химио-, гормоно- и лучевое, лечение) средний срок появления рецидива составил $32,3 \pm 3,4$ месяцев. У 3 (1,7%) больных обнаружилось метастазы в глубокие группы надключичных лимфоузлов. Под m. sternocleidomastoideus и по ходу v.

jugularis interna, пальпировалась цепочка малоподвижных плотных лимфоузлов. Метастаз в парастернальные лимфоз'злы диагностирован у 4 (2,2%) больных. Клинически он определялся как четко очерченная опухоль, либо разлитоеч уплотнение без четких границ на расстоянии 0,5 - 1,0 см от края грудины, несколько подвижное в своей выступающей части, а основанием прорастающее мягкие ткани межребёрья. Иногда при осмотре обнаруживалось втяжение >кожи и мягких тканей на ограниченном участке возле грудины. Пальпаторно-выявлялся инфильтрат, без четких границ, расположенный в межреберье, с фиксацией кожи над ним! Метастазы в кожу наблюдались у 17 (9,3%) больных и были одиночные или множественные. Они появлялись при " распространения опухоли по лимфатическим сосудам, расположенным в толще кожи или субфасциально. Клинически это плотные округлые безболезненные узлы красноватого цвета в сравнительной близости от зоны оперативного вмешательства, возвышающиеся над уровнем кожи. Метастазы в области послеоперационного рубца встречались у 121 (66,5%) больных. Наблюдались имплантационные рецидивы 64 (35,2%), возникающие при недостаточной абластичности операции, рест-рецидивы 19 (10,4%) – при недостаточном радикализме операции, когда рецидив возникает в самом операционном поле, а также лимфангитические рецидивы 38 (20,9%), возникающие в лимфатических путях, вследствие ракового лимфангита или раковых эмболов. Различать метастазы в области послеоперационного рубца, по причине возникновения, необходимо, т.к. они имеют различное клиническое течение и прогноз. Имплантационные рецидивы проявлялись в виде одиночных узлов различной величины (от 0,5 до 3,0 см в диаметре), красноватого цвета, плотные, безболезненные, быстро изъязвляющиеся. Они также образовывались и вдалеке от рубца, например на месте разреза для дренажной трубки. Поэтому необходимы дополнительные методы диагностики -инструментальные и лабораторные исследования. Ультразвуковое исследование позволяло визуализировать и получить представление о локализации, размерах опухоли и о структуре окружающих тканей, а также дифференцировать послеоперационные и постлучевые изменения мягких тканей. Опухоль выявлялась как гипэхогенное образование с нечетким, часто лучистым контуром. При размере до 1,0 см она имела практически однородную структуру, в более крупных образованиях -появлялись анэхогенные полости и гиперэхогенные включения (в виде мелких точек и извитых линий или структур полигональной формы). Ультразвуковая картина при поражении регионарных

лимфатических узлов, характеризовалась следующими признаками: бугристый наружный контур, неоднородная структура за счет участков гетерогенной плотности, уплотнения в виде тяжей и рубцов, а также наличие жидкостных участков различной формы и размеров. С помощью компьютерной томографии определялась степень распространенности рецидива рака молочной железы на мягкие ткани передней грудной стенки, разрушение костных структур, инвазия в переднее средостение, уточнение распространения по регионарным лимфоузлам. Завершающим этапом при любом диагностическом поиске по поводу рецидива рака молочной железы является морфологическое исследование. Которое устанавливает морфологический диагноз рецидива, степень и характер распространения процесса в окружающих тканях и характеризует рецепторный статус рецидивной опухоли. Диагностика рецидивов рака молочной железы должна строиться на всесторонней и полной оценке всех клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных. Только комплексный подход к диагностике данной патологии с обязательным морфологическим исследованием позволит выработать адекватную лечебную тактику и улучшит непосредственные и отдаленные результаты лечения. Целью данной работы была оценка эффективности лечения больных рецидивами рака молочной железы в зависимости от локализации рецидива и подхода к лечению (комплексного, комбинированного, местного и системного). Местные рецидивы, в зависимости от локализации, подразделяются на: локальные, т.е. локализующиеся на грудной стенке после радикальной мастэктомии; регионарные - в регионарных лимфатических узлах на стороне поражения и рецидивы в молочной железе после органосохраняющих операций. Наиболее благоприятные результаты лечения рецидивов рака молочной железы были получены при локализации последних в молочной железе: 1 год пережили 90,3 + 5,3%, 3 года - 75,0 + 8,2%, более 5 лет - 66,0 + 8,5% (по отношению к локальным рецидивам $p < 0,01$). При регионарных рецидивах отмечен почти тот же уровень выживаемости - 1 год пережили 90,0 + 5,5%, 3 года - 71,0 + 8,2%, более 5 лет - 62,2 + 8,9% (по отношению к локальным рецидивам $p < 0,05$). Общая выживаемость при локальных рецидивах наиболее низкая - 1 год пережили 68,6 + 4,2%, 3 года - 39,9 + 4,5%, более 5 лет - 37,5 + 4,4%. При локализации рецидива в молочной железе или в регионарных лимфатических узлах, рецидивный очаг некоторое время остается локализованным в пределах органа или лимфоузла и при своевременном лечении обеспечивается эффективный локальный контроль. По

методам проведенного лечения по поводу рецидива рака молочной железы больные разделились на 4 группы: первую исследуемую группу составили 30 (16,5%) больных, получивших комплексное лечение (операция, лучевая терапия, химио-гормональное лечение по поводу рецидива рака молочной железы. Вторую группу составили 67 (36,8%) больных, получивших комбинированное лечение (операция или лучевая терапия в сочетании с химио- гормонотерапией). Третью группу составили 30 (16,5%) больных, получивших только местное лечение (операция и/или лучевая терапия) по поводу рецидива рака молочной железы, а в четвертую группу вошли 55 (30,2%) больных, получивших химио-гормонотерапию. При комплексном лечении на первом этапе проводилось оперативное вмешательство, при этом объем хирургического вмешательства варьировал от иссечения опухоли при локальных и регионарных рецидивах, до ампутации и радикальной мастэктомии при рецидивах в молочной железе. Послеоперационные осложнения отмечены у 4-х (13,3%) больных после выполнения радикальной мастэктомии: у 3-х больных - лимфорея, у 1-й - краевой некроз кожных лоскутов. По нашим данным хирургический метод целесообразно использовать при одиночных подвижных рецидивах в области послеоперационного рубца, а также при рецидивах в молочной железе после органосохраняющего хирургического лечения. На втором этапе больным проводили лучевую терапию на одноименную половину грудной клетки и зоны регионарного метастазирования. Интервал между хирургическим лечением и лучевой терапией составил 2 недели после иссечения опухоли и 3-4 недели после удаления молочной железы. Причем в первом случае методики облучения были от широкопольных до локальных, с эквивалентными суммарными очаговыми дозами в диапазоне 24 - 36 Гр и режимами облучения до 1 фракции величиной 4 Гр. После мастэктомии применяли метод радикальной лучевой терапии с разовой дозой 2 - 2,5 Гр и суммарной очаговой дозой 44 - 50 Гр. У 4-х (13,3%) пациенток при разовой дозе более 3-х Гр развились осложнения в виде постлучевого эпидермита. Параллельно с лучевой терапией, реже после нее больным проводилась химиотерапия. Наиболее часто больным назначалась схема CMF (в 50,0% случаев), реже AC - 26,7% , CAF назначалась 23,3% больных. Чаще проводились 4 курса химиотерапии – в 36,7% случаев, реже назначалось 3 курса (23,4%). Один и два курса назначались в 3,3% и 10,0%, соответственно, что было вызвано наличием сопутствующих заболеваний у больных и их обострением при проведении химиотерапии, 5 и 6 курсов проводили с одинаковой частотой 13,3%. Побочные эффекты

при проведении химиотерапии отмечались у 28 (93,3%) больных, основными были тошнота, рвота, нейтропения, лейкопения, диарея, стоматит и алопеция. При комплексном лечении рецидивов рака молочной железы назначалась гормонотерапия. Ее проведение было больным с косвенными признаками гормонально-зависимой болезни, к которым относятся пожилой (постменопаузальный) возраст, длительное «мягкое» течение заболевания, преимущественное метастазирование в мягкие ткани. Применялось выключение функции яичников больным с сохраненной менструальной функцией с помощью агонистов релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) золадекса - в 3,3% случаях, лучевой кастрацией - 3,3% и овариэктомией - 6,8%. В 3,3%) проводилась гормонотерапия андрогеном - сустанолом. С такой же частотой (3,3%) проводилась гормонотерапия прогестинном - медроксипрогестерон ацетатом. Наиболее часто в 81% случаев при проведении гормонотерапии использовался тамоксифен. Пациенты, у которых рецидив заболевания наступил через 12 месяцев и более после прекращения терапии тамоксифеном, по поводу первичной опухоли сохраняли шанс ответа при повторном лечении этим препаратом. Пациенты, у которых рецидив развился во время лечения тамоксифеном или менее чем через 12 месяцев после его прекращения, имеют «антиэстроген-резистентные» опухоли и лечились с помощью альтернативных подходов (ингибиторы ароматазы, андрогены, прогестины). Основные побочные явления, наблюдавшиеся при применении гормонопрепаратов, были такие, как приливы, отеки, гипертрихоз, угри, охриплость голоса, повышение артериального давления, тромботические осложнения, маточные кровотечения, увеличение массы тела, головная боль, расстройства желудочно-кишечного тракта. При локализации рецидива в молочной железе после органосохраняющих операций 5 (7,5%) больным выполнено хирургическое лечение в объеме ампутации молочной железы с подмышечной лимфодиссекцией. Двум (3,0%) больным проведена лучевая терапия по радикальной программе обычными фракциями (суммарная очаговая доза - 44 Гр, разовая доза - 2 Гр). При регионарных рецидивах 2 (3,0%) больным, у которых выявлены метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах, проведена подмышечная лимфодиссекция. У остальных 15 (22,4%) больных были поражены надключичные лимфатические узлы на стороне первичной опухоли (диагноз был подтвержден при цитологическом исследовании) и им проведена лучевая терапия. Суммарные очаговые дозы варьировали от 25 до 50 Гр, разовые дозы — от 2 до 4 Гр. При этом отмечалось

осложнение в виде лучевого эпидермита у 4-х (6,0%) больных при разовой дозе более 3-х Гр. Химиотерапия проводилась после хирургического лечения или параллельно с лучевой терапией. Наиболее часто применялась схема CMF в 32,8% случаев, реже CAF - в 26,8%. Схемы AC и FEC - в 19,4%) и 13,5% соответственно. Монохимиотерапия (доксорубицином или таксотером) применялась у 7,5%) больных рецидивами рака молочной железы. Один и два курса получили 3,0% и 7,5%> пациенток и в связи с плохой переносимостью и отсутствием признаков прогрессирования заболевания отказались от дальнейших курсов. Три (13,5%) и четыре (20,9%) курсами также ограничивались при выраженных побочных эффектах и обострении сопутствующих заболеваний. Наиболее часто больные получали 5 (23,9%) и 6 (26,7%) курсов химиотерапии. Побочные эффекты при проведении химиотерапии отмечались у 57 (85,1%) больных. Отмечались желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея) - у 32 (47,8%), нейтропения - 3 (4,5%), лейкопения - 5 (7,5%), стоматит - 5 (7,5%) и алоpecia - 12 (17,9%). Гормонотерапию проводили больным после химиотерапии. У 62-х (92,5%) больных рецидивами рака молочной железы использовали тамоксифен, 4-х (6,0%) пациенток применяли сустанон, одной больной (1,5%) выполнена овариэктомия. При этом наибольшее количество побочных эффектов было связано с кастрационным синдромом - 29,8%: приливы наблюдались у 18-ти (26,8%) пациенток, алоpecia - у 2-х (3,0%). Желудочно-кишечные расстройства составили 13,4%: диарея у одной больной (1,5%), рвота также составила 1,5% и тошнота наблюдалась у 7 (10,4%) пациенток. Головные боли, повышение артериального давления составили в общей сложности 8,0%. При комбинированном лечении рецидивов рака молочной железы обеспечивался достаточно высокий уровень локального контроля. Частота местного излечения составила 72,6% ± 6,7%. Безрецидивная выживаемость при комбинированном лечении оказалась - 1 год без рецидивов прожили 64,3 ± 5,8%, 3 года - 31,3 ± 5,6%, более 5 лет - 28,4 ± 5,5%. Среди больных с рецидивами рака молочной железы, получавших комбинированное лечение, общая выживаемость составила: одногодичная 79,1 ± 4,9%, трехгодичная - 59,9 ± 5,9%, пятилетняя - 52,8 ± 6,7%. Местное лечение проводили 30-ти (16,5%) больным с локо-регионарными рецидивами рака молочной железы. При этом выполняли, в одних случаях хирургическое воздействие с или без лучевой терапии, в других - только лучевое лечение. Только хирургическое лечение применили у 3-х (10,0%) больных с одиночными рецидивами рака молочной железы, которые

локализовались на грудной стенке. Оперативный метод был выполнен в объеме эксцизионной биопсии. Наличие сопутствующих заболеваний не позволило провести системное лечение и также явилось противопоказанием для лучевой терапии, а глубокая менопауза, длительный безрецидивный период (более 3-х лет) после лечения первичной опухоли, единичность рецидивного узла и объем хирургического вмешательства были расценены как благоприятные факторы, позволяющие ограничиться данным лечением. Осложнений не наблюдалось. Хирургическое лечение с последующей лучевой терапией было выполнено у 14 (46,6%) больных рецидивами рака молочной железы. При локализации рецидива в молочной железе была выполнена радикальная мастэктомия по Пейти, в остальных случаях - эксцизионная биопсия. Осложнений не было. На втором этапе больным провели лучевую терапию, причем, если при рецидиве в молочной железе применялась лучевая терапия по радикальной программе с суммарной очаговой дозой 44 Гр и разовой дозой 2 Гр, то при других локализациях суммарная доза варьировала в пределах 30-44 Гр, а разовая доза - в пределах 2 - 3 Гр. Осложнения в виде лучевого эпидермита наблюдались у 5-х (16,7%) больных. Только лучевая терапия применялась у 13 (43,4%) больных рецидивами рака молочной железы при локализации последних на грудной стенке и в регионарных лимфатических узлах. Множественность рецидивных узлов явились противопоказанием для хирургического лечения, а наличие сопутствующих заболеваний или отказ больной были противопоказаниями для системной терапии. При локальных рецидивах дозу от 40 Гр до 50 Гр подвели на одноименную половину грудной клетки и зоны регионарного метастазирования. Интактные зоны регионарного лимфооттока, подвергавшиеся лучевому воздействию на этапе лечения первичной опухоли, повторно не облучались. При изолированных регионарных рецидивах облучали всю одноименную над-подключично-подмышечную зону до 40-50 Гр. Лучевой эпидермит наблюдался у 3-х больных (10%). Безрецидивная выживаемость при местном лечении составила: 1 год без рецидивов прожили 61,5 + 8,8%, 3 года - 28,1 + 8,2 %, более 5 лет только - 25,6 + 7,9%. В целом 1 год пережили 73,3 + 8,1%, 3 года - 51,0 + 9,1%, более 5 лет - 43,7 + 9,1%. Только системное лечение проводилось у 55 (30,2%) больных с множественными рецидивными узлами. Монотерапия (доксорубицин, таксотер) проводилась у 9,7% больных в данной группе. Нужно отметить, что часто при неэффективности той или иной схемы химиотерапии применялась другая линия химиопрепаратов. При системном подходе лечения, достаточно редко проводили 2 и 3 курса химиотерапии (2,4%

и 9,8% соответственно), чаще из-за резко выраженных и некупируемых побочных действий и обострении хронических сопутствующих заболеваний. В этих же случаях ограничивались 4-мя и 5-ю курсами, которые проводились в 14,6% и 24,4% соответственно. Наиболее часто проводили 6 курсов химиотерапии - в 34,2% и при достижении выраженного противоопухолевого эффекта дальнейшие курсы не проводили. Более 6-ти курсов проводили 14,6% больных при прогрессировании процесса и при достаточно хорошей переносимости препаратов. На втором этапе больным проводилась гормонотерапия. В 3-х случаях была выполнена овариэктомия, в остальных 29-ти случаях использовался тамоксифен, который применялся вплоть до прогрессирования заболевания. Длительность применения составила от 4-х до 60-ти месяцев. В данной группе больных с рецидивами рака молочной железы у 14 (25,5%) пациенток в качестве лечения применялась только гормонотерапия тамоксифеном. Этот метод использовался при наличии противопоказаний или отказе, больной от других видов лечения, а также при благоприятных факторах прогноза (длительный безрецидивный интервал, глубокая менопауза). При данном лечебном подходе отмечалась наиболее низкая частота местного излечения - 37,3% ± 6,2%. При системном лечении безрецидивная выживаемость оказалась наиболее низкой - 1 год без рецидивов прожили 41,2 ± 6,6%, 3 года - 23,4 ± 5,7%, более 5 лет только 21,2 ± 5,5% больных. Общая выживаемость была следующей: 1 год пережили 65,4 ± 6,4%, 3 года - 40,6 ± 6,7%, более 5 лет 31,8 ± 6,5% больных. Успех лечения больных с рецидивом рака молочной железы подчас определяется точностью диагностики о распространенности опухолевого процесса, а осложнялся характером и особенностями имеющихся функциональных нарушений основных систем жизнеобеспечения организма и сопутствующих заболеваний. Строгое соблюдение тактики комплексного обследования радикально леченых больных по поводу рака молочной железы является успешным залогом своевременной диагностики рецидивов. Совокупность данных при проведении комплексного обследования позволило прийти к достаточно определенному заключению, а отрицательные результаты одного из методов не могли явиться основанием для исключения опухоли и требовали использования дополнительных методик. На основе проведенного изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения рецидивов рака молочной железы были установлено, что комплексный и комбинированный подходы, предусматривающие адекватное местное излечение рецидивного очага и применение системных методов лечения имеют

несомненное преимущество в плане общей (64,0% и 52,8%, соответственно) и безрецидивной выживаемости больных (42,8% и 28,4% соответственно), по сравнению с только местным или только системным подходом (43,7% и 31,8% - общая и 25,6% и 21,2% - безрецидивная соответственно). Поэтому при выборе лечебной тактики по поводу рецидива рака молочной железы необходимо ориентироваться на комплексный подход, что может улучшить качество жизни больной, а также увеличить продолжительность ее жизни.

ВЫВОДЫ

Темпы развития рецидивов возрастают прямо пропорционально распространенности первичного опухолевого процесса: при T₁ средний срок появления рецидива составил 38,8 $\pm$ 4,6 месяцев, при T₂ - 30,1 $\pm$ 3,9 месяцев, при T₃ - 19,5 $\pm$ 3,4 месяцев и при T₄ 16,9 $\pm$ 2,2 месяцев. Средний срок появления рецидива был короче при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах и составил 26,5 $\pm$ 4,4 месяцев, против 41,6 $\pm$ 5,8 мес. - без них ($p < 0,05$). При низкодифференцированных формах рака молочной железы средний срок появления рецидива достоверно меньше 23,4 $\pm$ 2,7 месяцев, чем при умеренно- и высокодифференцированных формах: 31,3 $\pm$ 3,2 и 41,5 $\pm$ 3,6 месяцев, соответственно ($p < 0,05$). У молодых женщин с сохраненной менструальной функцией средний срок появления рецидива достоверно короче, чем у женщин находящихся в менопаузе - 17,3 $\pm$ 4,3 мес. и 34,8 $\pm$ 5,4 мес. соответственно ($p < 0,01$), поэтому им необходимо чаще проводить контрольный осмотр после проведенного первичного лечения рака молочной железы с рациональным использованием диагностических методов. Это позволит своевременно выявить рецидив и обеспечит проведение полноценного комплексного или комбинированного лечения, позволяющего значительно улучшить качество жизни и показатели общей и безрецидивной выживаемости больных. Комплексный и комбинированный методы лечения рецидивов рака молочной железы, имеют несомненное преимущество в плане общей (64,0 $\pm$ 8,9% и 52,8 $\pm$ 6,7% соответственно) и безрецидивной 5-летней выживаемости больных (42,8 $\pm$ 9,0% и 28,4 $\pm$ 5,5% соответственно), по сравнению с местным или системным методами (43,7 $\pm$ 9,1% и 31,8 $\pm$ 6,5% - общая и 25,6 $\pm$ 7,9% и 21,2 $\pm$ 5,5% - безрецидивная, соответственно) ($p < 0,05$).

REFERENCES

1. Feruza, X. (2021). Current concepts of breast cancer risk factors. *International journal of philosophical studies and social sciences*, 1(3), 57-66.

2. KF Sharofovna, MU Sunnatovich, JN MODERN APPROACH TO BREAST CANCER SCREENING Ablokulovich European Journal of Life Safety and Stability (2660-9630) 7, 148-154,2021
3. MG Khasanovna, KF Sharofovna Features Computer-Dependence in Adolescents European Multidisciplinary Journal of Modern Science 4, 239-243,2022
4. KF Sharofovna MASTOPATHY AND BREAST CANCER PREVENTION AS AN INTERDISCIPLINARY ISSUE ИЖТИМОЙ ФАНЛАРДА ИННОВАЦИЯ ОНЛАЙН ИЛМИЙ ЖУРНАЛИ, 118-126,2022
5. ФШ Халикова СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ОСЛОЖНЕННОГО КРОВОТЕЧЕНИЕМ Барқарорлик ва Етакчи Тадқиқотлар онлайн илмий журнали 1 (5), 181-188,2021
6. ЖР Нуров, ФШ Халикова LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH STOMACH CANCER Вестник науки и образования, 85-90,2020
7. ХН Абдуллаев, ЖР Нуров, ФШ Халикова, УС Мамедов Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка Проблемы биологии и медицины, 115,2019
8. UmidSunnatovichMAMEDOV, FS KHALIKOVA Influence of Changes in the Intestinal Microflora after Gastrectomy and Correction Methods J Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 1922-1926,2021
9. KF Sh Advantages of Magnetic Resonance Computer Tomography in the Diagnosis of Thyroid Cancer Pindus Journal of Culture, Literature, and ELT 9, 80-84,2021
10. АН Narzulloyevich, MG Fazliddinovna, KF Sharopovna Comparison of the results of modern methods of treatment of elderly women with breast cancer Eurasian Medical Research Periodical 3, 9-15,2021
11. Мухидова Г. Х.Феномен «компьютерной зависимости: особенности интернет-зависимости у подростков». Eurasian journal of medical and natural sciences, 2021.1(2), 22–26.
12. Мухидова Гулмира Хасановна. Comparative Characteristics of morphometric parameters of physical development and anthropo extremities of healthy and computer.Research.Jet Journal of Analysis and Inventions- RJAИ,Volume 2, Issue 9 Sep., 2021 14- 17pg
13. Мухидова Гулмира Хасановна. Морфометрические особенности параметров физического развития и антропометрических параметров верхней

- конечности 13 летних компьютерно-зависимых подростков мальчиков. Problems of biology and medicine (89) 2016г. стр.52-56.
14. Мухидова Гулмира Хасановна. Сравнительная характеристика компьютерно-зависимых компьютерно-независимых подростков по антропометрическим показателям. Тиббиётда янги кун 5(37)2021 й.169-171 бет
15. Mukhidova Gulmira Khasanovna. Features of Computer Dependence Comparative Characteristics of Computer-Dependent and Computer-Independent Adolescents by Anthropometric Indicators International Journal of Innovative Analyses and Emerging Technology| ISSN 2792-4025 (online), Published under Volume: 1 Issue: 4 in September-2021 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> 213-217
16. Мухидова Гулмира Хасановна. Сравнительная характеристика морфометрических параметров физического развития и антропометрических данных верхних конечностей здоровых и компьютерно-зависимых детей. “Современные направления в науке и технологии” 2016г.стр 408-411.
17. Мухидова Г.Х. “Zamonaviy ta’lim: muammo va yechimlari” Особенности антропометрических параметров компьютерно-зависимых подростков мальчиков. 2021г стр 49-50.
18. Мухидова Г.Х. “Zamonaviy ta’lim: muammo va yechimlari”.Морфофизиологические особенности и степеньинтернет-зависимости у подростков. 2021г стр 45-46.
19. Mukhidova G.X., Sanoev B.A. International Journal of Discoveries and Innovations in Applied Sciences|e-ISSN: 2792-3983|www.openaccessjournals.eu/ Published under Volume: 2Issue: 3in March-2022Copyright (c) 2022Author (s). Causes and Occurrence of Uterine Endometrial Polyps in Women in Bukhara Region 2022г.стр 42-45.