

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы I–IIa стадий в зависимости от основных прогностических факторов

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладиллина, М.А. Шабанов, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов

Отделение радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Викторовна Ефимкина 0152@mail.ru

При анализе отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы I–IIa стадий в зависимости от основных прогностических факторов были выявлены неблагоприятные морфологические, достоверно влияющие на продолжительность жизни пациенток факторы: наличие опухолевой инвазии по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющее лечение, лучевая терапия, прогностические факторы

Comparative analysis of the long-term results of treatment in patients with Stages I-IIa breast cancer in relation to major prognostic factors

Yu. V. Efimkina, I. A. Gladilina, M. A. Shabanov, M. I. Nechushkin, V. A. Uimanov

Department of Radiosurgery, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The analysis of the long-term results of treatment in patients with Stages I-IIa breast cancer in relation to major prognostic factors revealed poor morphological factors that greatly influenced the lifespan of female patients, such as tumor invasion along the neural fibers, tumor necrosis, cancer emboli in the lymph gaps and vessels, vascular tumor invasion.

Key words: breast cancer, organ-saving treatment, radiotherapy, prognostic factors

В последние годы при I–II стадиях рака молочной железы (РМЖ) все большее распространение получают органосохраняющие операции (ОСО). Обоснованием для проведения подобных операций явились их преимущества в виде косметических, психологических и социальных моментов. Экономные хирургические вмешательства в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), по мнению многих авторов, не уступают по эффективности операциям, выполняемым в более значительном объеме [1–5]. Применение ЛТ после ОСО играет большую роль в комплексном лечении РМЖ и позволяет снизить частоту развития местных рецидивов с 26–30,8 до 4,5–7,6%, а также добиться высоких показателей общей выживаемости – ОВ (5-летняя ОВ составила 87–92%) при хорошей социальной реабилитации и высоком косметическом эффекте [4].

С целью разработки индивидуальных программ лечения и определения прогноза заболевания у больных РМЖ в последние годы большое внимание уделяют исследованию прогностических факторов [3].

Цель исследования – анализ отдаленных результатов лечения больных РМЖ в зависимости от основных прогностических факторов.

Материалы и методы

Представлены материалы наблюдений 333 пациенток, получавших первичное лечение по поводу РМЖ I–IIa стадий в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2000 по 2006 г. Возраст больных колебался в пределах от 24 до 79 лет, средний возраст составил 54 года. I стадия болезни выявлена у 169 (50,8%) пациенток, IIa стадия – у 164 (49,2%). В исследуемых группах преобладающей гистологической формой был инфильтративный протоковый рак ($n=182$; 54,7%), на втором месте – инфильтративный дольковый рак ($n=90$; 27%). Инфильтративный протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента диагностирован у 11 (3,3%) пациенток. Редкие формы опухоли, такие как медулярный, слизистый, тубулярный и папиллярный рак, отмечены у 50 (15%) больных. Наличие неблагоприятных морфологических факторов прогноза (опухолевая инвазия по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия, положительные края резекции опухоли, II–III степени злокачественности опухоли) зафиксировано в 146 (43,8%) случаях.

Более половины больных ($n=209$; 62,8%) получили адъювантную химиотерапию (ХТ) по схемам FAC – фторурацил, адриабластин, циклофосфан ($n=126$; 37,9%) и CMF – циклофосфан, метотрексат, фторурацил ($n=83$; 24,9%). Гормональная терапия (ГТ) тамоксифеном проведена 318 (95,5%) пациенткам с положительным рецепторным статусом опухоли. Большинство больных ($n=145$; 43,5%) получили поли-ХТ (ПХТ) в среднем через 4 нед после хирургического лечения. Только в 64 (19,2%) случаях проведена отсроченная ПХТ. Всем больным на I этапе выполнена радикальная резекция молочной железы с последующим применением послеоперационной ЛТ и системной терапии. В зависимости от режима послеоперационной ЛТ пациентки были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – больные, получившие стандартный режим ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю, 25 фракций, до суммарной очаговой дозы (СОД) 48–50 Гр ($n=91$; 23%).

- 2-я группа – пациентки, которым проводили ЛТ в ускоренном режиме фракционирования, РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 48–50 Гр по изозффекту ($n=112$; 33,6%).

- 3-я группа – больные, которым была выполнена ЛТ в динамическом режиме фракционирования, РОД 5 Гр, 2 фракции, с последующим уменьшением РОД до 2,5 Гр 5 раз в неделю, 16–17 фракций, до СОД 46–50 Гр по изозффекту ($n=130$; 39%).

Результаты

Проанализированы результаты лечения 333 пациенток с РМЖ I–IIa стадий, перенесших ОСО в зависимости от основных прогностических факторов. При наблюдении за больными в течение ≥ 6 лет развитие локальных рецидивов установлено в 6 (1,8%) случаях. Рецидивы первичной опухоли выявлены только у пациенток 1-й и 3-й групп. Ни у одной больной 2-й группы с ускоренным режимом фракционирования локальных рецидивов не обнаружено. Возникновение рецидивов отмечено в сроки от 36 до 60 (в среднем через 51,8) мес. У 1 пациентки на фоне развития рецидива опухоли диагностированы отдаленные метастазы в легкие и кости. Четверо из этой группы больных имели сохранную менструальную функцию. Ни у одной из пациенток с локальными рецидивами не зарегистрировано поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Группе больных с положительными краями резекции дополнительно было проведено локальное облучение ложа опухоли (буст), СОД 15 Гр. Гистологическая структура опухолей у 6 пациенток с рецидивами соответствовала инфильтративному протоковому раку с наличием неблагоприятных морфологических факторов про-

гноза. Всем 6 больным по поводу рецидива рака была выполнена радикальная мастэктомия с проведением последующей системной терапии (в 2 случаях – ХТ и в 4 – ХТ + ГТ). При дальнейшем наблюдении 5 пациенток живы без прогрессирования заболевания и 1 умерла от прогрессирования процесса. Отдаленные метастазы диагностированы у 27 (8,1%) больных в сроки от 1 до 72 (в среднем через 30,8) мес. Отдаленные метастазы встречались преимущественно в костной системе ($n=12$; 3,6%), реже – в легких ($n=4$; 1,2%), наличие смешанных метастазов (в легкие, кости, печень и головной мозг) зафиксировано в 11 (3,3%) случаях. Все больные получили системную терапию (ХТ и/или ГТ), 12 пациенткам проведена ЛТ на метастатические очаги костной системы. Из 27 больных с отдаленными метастазами 17 (5,1%) умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 36 до 72 мес, 10 (3%) – живы. Из 10 пациенток 4 (1,2%) живы с прогрессированием процесса и 6 (1,8%) наблюдаются в состоянии полной клинической ремиссии после проведения локальной ЛТ на костные метастазы и системной терапии. Ни у одной больной не выявлено метакронного рака или опухоли противоположной молочной железы. Таким образом, прогрессирование заболевания имело место у 32 (9,6%) пациенток. Время до прогрессирования заболевания составило $37,3 \pm 3,4$ (медиана – 36) мес (95% доверительный интервал – ДИ 1–72). Из этой группы пациенток живы 10. При наблюдении больных в течение ≥ 6 лет получены следующие данные: в состоянии полной клинической ремиссии находятся 305 (91,6%) пациенток, с признаками прогрессирования заболевания – 4 (1,2%), умерли от прогрессирования заболевания 17 (5,1%) и от развития сопутствующей патологии 7 (2,1%) больных.

Проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от основных клинических и морфологических факторов прогноза. Изучено влияние возраста больных на частоту прогрессирования заболевания. Установлена достоверная разница частоты прогрессирования заболевания в возрастной группе 36–50 лет и старше ($p < 0,05$).

В группе пациенток с сохраненной менструальной функцией прогрессирование заболевания возникало достоверно чаще (15,3% случаев), чем в группе больных, находившихся в постменопаузальном периоде – 6,1% ($p < 0,05$). Прогрессирование заболевания не зависело от локализации первичной опухоли. Отмечена лишь небольшая, статистически не значимая разница в частоте прогрессирования заболевания при локализации опухоли в наружных (20,4%) и внутренних (25,7%)

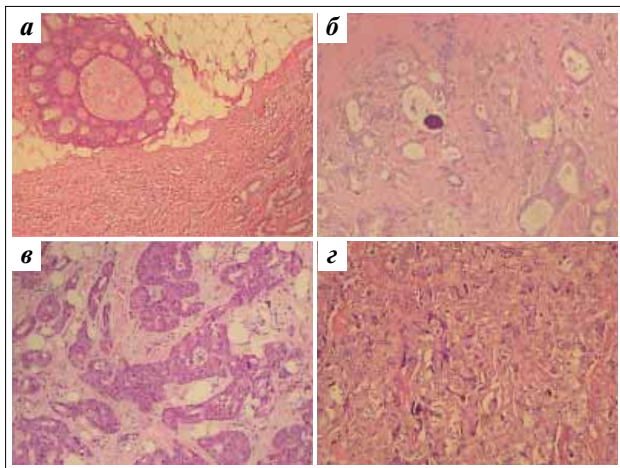


Рис. 1. Инфильтративный протоковый рак: а – I степень злокачественности с преобладанием внутрипротокового компонента; б – I степень злокачественности. Довольно хорошо сформированные железистоподобные структуры с микрокальцинатами; в – II степень злокачественности; г – III степень злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

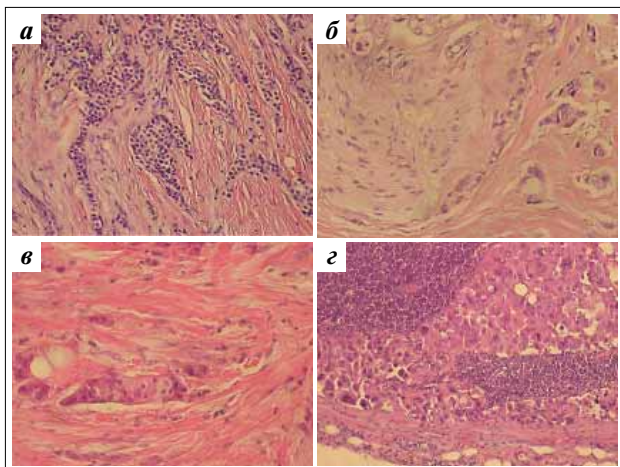


Рис. 2. Инвазия опухоли: а – инфильтративный дольковый рак; б – периневральная инвазия; в – лимфоваскулярная инвазия с эмболами из комплексов раковых клеток в сосудах; г – метастаз инфильтративного протокового рака в ЛУ. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

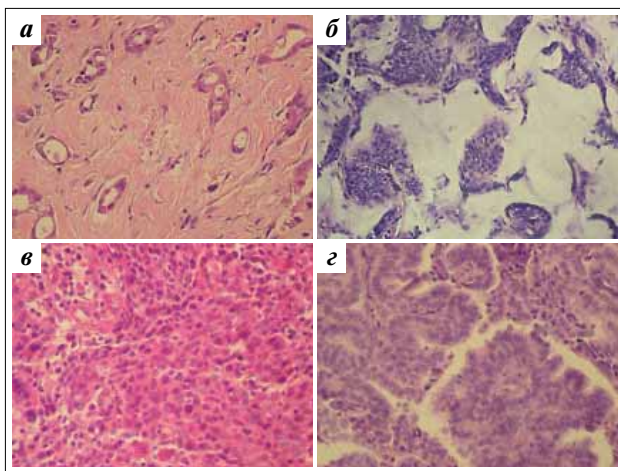


Рис. 3. Редкие формы опухоли: а – тубулярный, б – слизистый, в – медуллярный, г – папиллярный РМЖ. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

квадрантах молочной железы. При оценке влияния символа Т на эффективность проведенного лечения установлено, что прогрессирование заболевания чаще возникало у больных с Т2- (13,2%), чем у пациенток с Т1- (7,9%) стадией ($p \geq 0,01$). Анализ частоты прогрессирования заболевания в зависимости от морфологического строения опухоли показал, что наибольшее число случаев неудач лечения наблюдалось при инфильтративном протоковом раке (11,5%) и при наличии внутрипротокового компонента опухоли (18,2%), что отражено на рис. 1. У больных с инфильтративным дольковым раком (рис. 2а) частота прогрессирования заболевания составила 5,6%, а при редких формах опухоли (рис. 3) – 8%. Прогрессирование болезни в 2 раза чаще возникало при инфильтративном протоковым, чем при дольковым раке ($p=0,076$).

При оценке влияния морфологических факторов на эффективность проведенного лечения наихудшие отдаленные результаты были зафиксированы у больных, имевших неблагоприятные морфологические факторы: сосудистую и периневральную опухолевую инвазию (рис. 2б), III степень злокачественности опухоли (рис. 1г), некроз опухоли, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах (рис. 2в). При наличии данных факторов прогрессирование заболевания наступило у 20,5%, а при их отсутствии – у 1,1% пациенток ($p \leq 0,001$).

Нами проанализировано влияние отдельных неблагоприятных прогностических морфологических факторов на частоту прогрессирования заболевания. При наличии периневральной инвазии прогрессирование процесса наблюдалось в 87%, при отсутствии ее – в 3,9% случаев ($p=0,00001$). При сравнительном анализе групп пациенток установлено, что частота выявления прогрессирования в 2,5 раза выше у больных с наличием сосудистой инвазии относительно группы пациенток с отсутствием таковой (22,7% против 8,7%). Однако в связи с малочисленностью группы (22 больные с сосудистой инвазией) разница эта не является статистически достоверной. При сравнительной оценке пациенток с I (2,4%) и II (11,4%) степенями злокачественности опухоли наблюдалась достоверная разница у них частоты прогрессирования заболевания ($p=0,027$). При сравнении групп больных с I (2,4%) и III (23,1%) степенями злокачественности также можно отметить достоверный рост числа пациенток с прогрессированием заболевания ($p=0,004$). Наличие некроза опухоли явилось неблагоприятным фактором прогноза. Наибольшая частота прогрессирования заболевания зарегистрирована у больных с некрозом опухоли – 30,8% против 8,8% ($p=0,02$). При наличии раковых эмболов в лимфа-

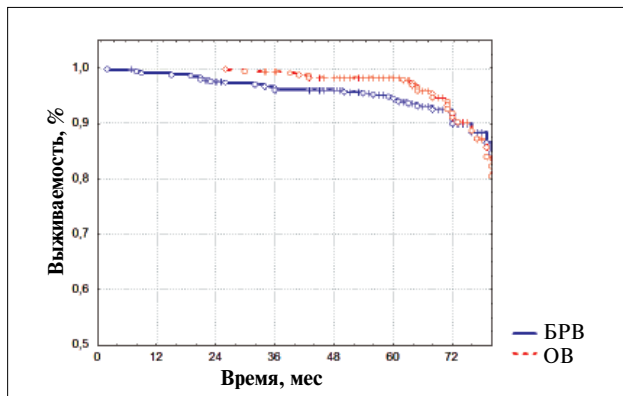


Рис. 4. ОВ и БРВ больных РМЖ I–IIa стадий после органосохраняющего лечения

тических щелях и кровеносных сосудах отмечено достоверное увеличение частоты прогрессирования заболевания – 26,1% против 5,3% ($p=0,001$).

Показатели 5-летней ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных составили 98,2 и 94,7% соответственно, 6-летней – 93,6 и 92,3% (рис. 4).

Также проанализированы показатели ОВ пациенток в зависимости от клинических и морфологических факторов прогноза. При анализе выживаемости, проведенном с учетом возраста пациенток, достоверных различий в показателях 5- и 6-летней ОВ не зарегистрировано. При проведении сравнительной оценки также не выявлено достоверных различий в показателях ОВ у больных в зависимости от их менопаузального статуса. Показатели 5-летней ОВ у пациенток, находившихся в периоде менопаузы, составили 98,5%, постменопаузы – 98,3% и пременопаузы – 98,9%. Не обнаружено и достоверных различий в показателях ОВ больных в зависимости от стадии заболевания. Отмечена лишь тенденция к увеличению показателей 5-летней ОВ пациенток с I стадией по сравнению с таковыми у больных со стадией IIa (99,3% против 96,9%). Не выявлено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от символов T, N и локализации опухоли в молочной железе. При анализе влияния гистологического строения опухоли на отдаленные результаты лечения больных также не установлено статистически значимой разницы в показателях 5-летней ОВ.

В ходе осуществления оценки влияния неблагоприятных морфологических критериев на эффективность проведенного лечения отмечены худшие отдаленные результаты у больных, имевших неблагоприятные морфологические факторы прогноза. Так, при анализе пациенток в зависимости от основных прогностических факторов наблюдалась статистически значимая разница в показателях ОВ (90% против 98,2% ($p=0,00211$)). Данные представлены на рис. 5.

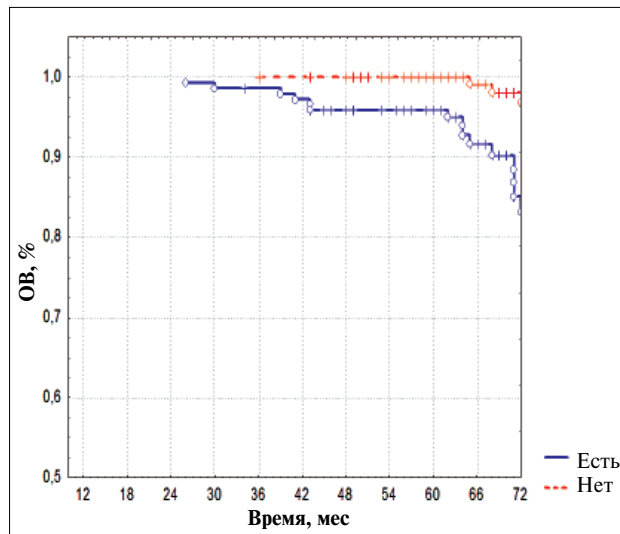


Рис. 5. ОВ больных РМЖ I–IIa стадий в зависимости от прогностических факторов ($p=0,00211$)

Нами также проанализировано влияние отдельных морфологических прогностических факторов на выживаемость больных. Зафиксировано достоверное снижение 5-летней ОВ у пациенток с наличием опухолевой инвазии по невральным волокнам (67,1% против 97,1%, $p=0,00001$), некроза опухоли (84,6% против 95,1%, $p=0,00022$), раковых эмболов в лимфатических щелях (87,6% против 96,4%, $p=0,005$), сосудистой инвазии опухоли (90,9% против 94,9%, $p=0,079$).

При наблюдении за больными поздние лучевые повреждения нормальных тканей выявлены в 99 (29,7%) случаев в сроки от 6 до 25 (в среднем 9,8) мес. Лучевые повреждения со стороны кожи зафиксированы в 55 (16,5%) наблюдениях: I степени – у 52 (15,6%), II – у 3 (0,9%) пациенток. Лучевые повреждения подкожной жировой клетчатки имели место у 35 (10,5%) больных: I степени – в 22 (6,6%), II – в 13 (3,6%) случаях. Лучевой пневмонит I степени диагностирован у 8 (2,4%) пациенток. Развитие лучевого перикардита I степени наблюдалось только у 1 (0,3%) больной с левосторонней локализацией опухоли при проведении послеоперационного облучения в режиме динамического фракционирования. Ни у одной пациентки не выявлено поздних лучевых повреждений III и IV степени.

У всех больных проводили оценку косметических результатов лечения. Прекрасный косметический результат диагностирован у 184 (55,2%), хороший – у 125 (37,5%), удовлетворительный – у 14 (4,2%) и плохой – у 10 (3%) пациенток.

Заключение

Таким образом, при анализе отдаленных результатов лечения больных РМЖ I–IIa стадий в зависимости от основных прогностических факторов были выяв-

лены неблагоприятные морфологические, достоверно влияющие на продолжительность жизни пациенток факторы: наличие опухолевой инвазии по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия.

При осуществлении сравнительной оценки показателей ОВ в зависимости от клинических и

морфологических факторов прогноза отмечена достоверная разница в кривых выживаемости при наличии неблагоприятных морфологических прогностических факторов, таких как опухолевая инвазия по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическая маммология. М., 2007; с. 106–15.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Вестн Рос онкол научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН 2008;15(2): 10–2, 24–6, 57–8, 63–4.
3. Давыдов М.И., Летагин В.П. Клиниче-

4. Athow A.C., Gattuso J.M., Mokbel K. et al. Is radiotherapy needed after breast conservation for small invasive breast cancers? Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Cancer Res Treat 2001;69(229). Abstr 149.

5. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995;333:1456–61.

Патология ребер после радикального лечения рака молочной железы

М.П. Вавилов, А.В. Мартыненко

Клиника РМАПО, Москва

Контакты: Александр Васильевич Мартыненко clinika_rmapo@inbox.ru

Впервые описано блокирование верхних ребер (в 64% случаев) у 136 больных верифицированным раком молочной железы, возникшее как осложнение хирургического и лучевого лечения. Представлены методики осуществления мануальной диагностики и лечения блокады ребер. Рассмотрены механизмы патогенеза реберной патологии с позиций защитной миофиксации плечелопаточного региона и thoracic outlet syndrome.

Ключевые слова: рак молочной железы, патология ребер, мануальная диагностика, лечение

Costal pathology after radical treatment for breast cancer

M.P. Vavilov, A.V. Martynenko

Clinic, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

This is the first description of upper rib block occurring as a complication due to surgical and radiation therapy in 64% of 136 patients with verified breast cancer. Procedures for manual diagnosis and treatment of costal block are outlined. The mechanisms responsible for the pathogenesis of costal pathology are considered in the context of protective myofixation of the humeroscapular region and thoracic outlet syndrome.

Key words: breast cancer, costal pathology, manual diagnosis, treatment

Введение

Среди осложнений и последствий радикального лечения рака молочной железы (РМЖ) лишь некоторые авторы выделяют патологию ребер, кото-

рую рассматривают то как «повышенную чувствительность передней грудной стенки» – предположительно за счет периостита ребер [1], то как «реберную боль» – в 13% случаев [2]. D.A. Marciewicz