

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАХРОННОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Акад. Г. В. БОНДАРЬ, проф. Ю. В. ДУМАНСКИЙ, д-р мед. наук И. Е. СЕДАКОВ, А. В. РОГАЛЕВ

LONG-TERM RESULTS OF COMPLEX TREATMENT FOR METACHRONIC BREAST CANCER

G. V. BONDAR, Yu. V. DUMANSKY, I. E. SEDA KOV, A. V. ROGALEV

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Представлены отдаленные результаты лечения первичного метакронного рака молочных желез с использованием внутриартериальной регионарной полихимиотерапии. Показаны значительные преимущества данного метода по сравнению со стандартным методом системной полихимиотерапии.

Ключевые слова: метакронный рак, молочные железы, внутриартериальная полихимиотерапия.

Long-term results of treatment for primary metachronic breast cancer using intra-arterial regional polichemotherapy are reported. Considerable advantages of this method vs standard systemic polychemotherapy are shown.

Key words: metachronic cancer, breast, intra-arterial polychemotherapy.

В Украине рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин [1, 2]. При этом наряду с увеличением числа заболевших односторонним РМЖ наблюдается увеличение частоты первично-множественных опухолей с поражением обеих молочных желез [3–8]. В то же время количество публикаций, посвященных именно этому вопросу, особенно касающихся разработки тактики лечения, довольно ограничено.

Целью нашего исследования было изучение отдаленных результатов лечения больных первичным метакронным раком молочных желез (ПМРМЖ) с использованием схемы лечения, основанной на внутриартериальной доставке химиопрепаратов к первичному очагу опухоли и зонам регионарного метастазирования [9–12].

Были проанализированы сведения о 4585 больных, находившихся на лечении в Донецком областном противоопухолевом центре с 1988 по 2002 г. по поводу РМЖ всех стадий. Из них в 3,5% случаев (161 наблюдение) в последующем был выявлен метакронный рак в противоположной молочной железе. Помимо этого, в исследуемую группу были включены 24 больные, получавшие различные виды лечения по поводу первичного РМЖ ранее 1988 г., у которых в 1988–2002 г. возник метакронный процесс в контрлатеральной молочной железе. В целом были обследованы 185 больных метакронным РМЖ (МРМЖ). В зависимости от времени лечения второй опухоли они были разделены на две подгруппы. В первую из них вошли 116 женщин, получавших лечение до 1996 г. включительно, во вторую — 69 пациенток, которым лечение было проведено в 1997–2002 г. Таким образом, была проведена временная рандомизация.

При определении стадии заболевания мы руководствовались пятым изданием классификации TNM, разработанным Международным противораковым союзом (UICC) в 1997 г. Источниками информации являлись истории болезни, амбулаторные карты, протоколы операций, описание результатов морфологических и цитологических исследований, изучение микро- и макропрепаратов, данные лабораторных исследований. Все больные в зависимости от распространенности опухолевого процесса и используемых методов лечения распределялись по подгруппам следующим образом.

87 больным РМЖ в стадии Tis-T2N0-1 при возникновении опухоли в противоположной молочной железе был проведен предоперационный курс лучевой терапии — облучали опухоль и подмышечную область в интенсивном режиме, и затем через 24–48 ч выполняли хирургическое вмешательство. В послеоперационном периоде всем этим больным проводилось облучение регионарных лимфатических узлов, расположенных в парастернальной, над- и подключичной зонах. В последующем проводились курсы системной полихимиотерапии по схеме CMF. Количество курсов варьировало от 3 до 6. Исключение составляли 46 больных, у которых диагностированы стадии TisN0M0 и T1N0M0.

29 больным РМЖ в стадии T3N0-N1 лечение начинали с курса лучевой терапии с применением классического режима фракционирования дозы. Спустя 2–3 нед после его окончания выполняли хирургическое вмешательство. Комбинированное лечение у этих пациенток дополнялось 3–6 курсами полихимиотерапии по стандартной схеме CMF.

Перечисленные больные составили 1-ю подгруппу.

55 больным РМЖ в стадии Tis-T2N0-1 в основу лечения была положена внутриартериальная полихимиотерапия, начинавшаяся с предоперационного курса облучения опухоли и подмышечной области в интенсивном режиме. Спустя 24–48 ч выполняли хирургическое вмешательство в объеме мастэктомии или квадрантэктомии с лимфаденэктомией и катетеризация внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную артерию. Со второго дня после операции проводился первый курс внутриартериальной полихимиотерапии по схеме CMF, затем послеоперационный курс лучевой терапии и с интервалом еще два курса внутрисосудистой химиотерапии.

У 14 пациенток с РМЖ в стадии T3N0-N1 (4-я подгруппа) схема лечения включала 2–3 курса неoadъювантной регионарной полихимиотерапии по схеме CMF, проведенной через внутреннюю грудную артерию. После окончания курсов лечения проводилась оценка его эффективности, для чего использовались данные объективного осмотра, маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ). Через 2–3 нед после окончания неoadъювантных внутриартериальных курсов полихимиотерапии всем больным этой группы проводили курс лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы. В последующем, через 2–3 нед, все пациентки были подвергнуты оперативному вмешательству в объеме мастэктомии.

Указанные больные составили 2-ю подгруппу.

В качестве контрольных подгрупп были обследованы больные, получавшие стандартную системную полихимиотерапию.

Динамика одно-, трех- и пятилетней выживаемости больных МРМЖ была прослежена нами с учетом ряда параметров. За точку отсчета выбран момент обнаружения опухоли в противоположной молочной железе. В табл. 1 приведены данные, характеризующие сроки жизни больных в зависимости от характера проведенного лечения.

Для увеличения мощности при оценке выживаемости в контрольной и основной группах был применен бутстреп-метод [13]. Для анализа были построены кривые выживаемости в этих подгруппах.

Сравнение кривых выживаемости проводилось с использованием логрангового критерия [14]. С учетом поправки Иейтса расчетное значение

$z = 2,355$, различие является статистически значимым на уровне $p = 0,019$.

Таким образом, выживаемость больных после проведения регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в исследуемой подгруппе статистически значимо ($p = 0,019$) выше, чем в контрольной, в которой использовалась системная полихимиотерапия.

Результаты статистического анализа, проведенные нами по двум подгруппам, свидетельствуют о довольно большом разбросе показателей трех- и пятилетней выживаемости больных.

Когда тактика лечения МРМЖ существенно не отличалась от таковой при первичном опухолевом процессе, т. е. когда и в первом, и во втором случае использовались стандартные системные курсы полихимиотерапии по схеме CMF, трехлетняя выживаемость после комплексной терапии, проведенной по поводу опухоли, возникшей в контрлатеральной молочной железе в стадии Tis-T2N0-N1 (1-я подгруппа) составила $82,8 \pm 4,0\%$, интервальная оценка – ИО – $74,0-90,0\%$, пятилетняя – $73,6 \pm 4,7\%$ (ИО $63,7-82,4\%$).

Продолжение болезни в этой подгруппе было зарегистрировано у 8 (9,2%) больных, из которых у двух имело место множественное поражение. Как и следовало ожидать, наиболее часто неблагоприятное течение в различные сроки после окончания комплексного лечения наблюдалось у больных РМЖ в стадии T1N1 и T2N1: соответственно у 2 (10,5%) и 4 (14,3%). При других стадиях продолжение болезни было отмечено лишь у 2 (5%) пациенток.

Локо-регионарные рецидивы в зоне послеоперационного рубца выявлены у 2 пациенток, метастазы в гомо- и контрлатеральные надключичные лимфатические узлы – у 2, метастатическое поражение скелета диагностировано у 3, легких – у 2 больных. У одной больной через 18 мес после окончания лечения был выявлен метастатический плеврит на стороне локализации первичной опухоли.

Исследуемую подгруппу в стадии Tis-T2N0-N1 составили 55 пациенток. Тактика лечения первичной опухоли у них существенно не отличалась от таковой в контроле.

При возникновении метакхронной опухоли в план комплексной терапии этих больных была

Таблица 1

Интервальная оценка выживаемости больных МРМЖ

Время жизни, лет	Контрольная подгруппа			Основная подгруппа		
	доля выживших	выживаемость	95 % ДИ	доля выживших	выживаемость	95 % ДИ
1	0,843	0,843	0,804–0,882	0,936	0,936	0,902–0,970
3	0,906	0,765	0,719–0,811	0,942	0,882	0,837–0,926
5	0,907	0,693	0,643–0,742	0,888	0,783	0,727–0,840

Примечание. ДИ – доверительный интервал. Здесь и в последующих таблицах – данные в процентах.

включена адъювантная внутриартериальная полихимиотерапия в бассейне внутренней грудной артерии. При этом трехлетняя выживаемость составила 90,9% (ИО 81,7–97,1%), а пятилетняя 81,6% (ИО 67,4–92,4%).

У 4 (7,3%) больных этой подгруппы было диагностировано продолжение болезни. По одному разу отмечены рецидив в области послеоперационного рубца, метастатическое поражение костей скелета, множественное поражение легких, у одной пациентки возникли метастазы в надключичные и подмышечные лимфатические узлы, а также метастатический плеврит на стороне первичной опухоли. В двух случаях прогрессирование заболевания возникло на второй год наблюдения, в одном – на третий, и в одном – на четвертый.

Менее впечатляющими выглядят отдаленные результаты лечения больных со IIВ–IIIA стадиями заболевания, причем это относится как к контрольной, так и к основной подгруппе.

В том случае, когда тактика лечения включала адъювантные курсы системной полихимиотерапии, трехлетняя выживаемость у больных МРМЖ в стадии Т3N0-N1 составила 65,5% (ИО 46,8–82,1%), пятилетняя – 55,2% (ИО 36,3–73,3%).

При анализе трехлетней выживаемости в контрольной подгруппе для больных МРМЖ в стадии Т3N0-N1 статистически значимого различия по сравнению с больными МРМЖ в стадии Tis-T2N0-N1 не было выявлено ($p = 0,054$, метод углового преобразования, односторонняя критическая область). Аналогичные данные были получены и при анализе пятилетней выживаемости ($p = 0,058$).

Из 29 пациенток, составивших эту подгруппу, у 5 (17,2%) через 7–14 мес было выявлено продолжение болезни. При Т3N0M0 это произошло у 2 больных (11,8%), а при Т3N1M0 – у 3 (25%). В четырех случаях процесс носил множественный характер. При этом были отмечены множественные метастазы в легкие (2); метастазы в кости скелета (3); метастатический плеврит (1); метастатическое поражение лимфатических узлов как на стороне расположения первичной опухоли, так и контрлатеральной (2); метастатическое поражение печени (1).

Несмотря на небольшое количество наблюдений, следует отметить, что у больных с распространенным опухолевым процессом в противоположной молочной железе в том случае, когда как компонент комбинированного лечения проводилась длительная внутриартериальная полихимиотерапия, результаты в сравнении с контролем были лучше. Трехлетняя выживаемость при Т3N0-N1 у 14 больных составила 78,6±11,0%, пятилетняя (у 8) – 62,5±17,1% (определялась прямым методом).

У двух больных через 11 и 17 мес после окончания лечения в процессе динамического наблюдения были выявлены отдаленные метастазы, которые носили множественный характер. В первом случае у больной был выявлен метастатический плеврит, метастазы в надключичные лимфатические узлы на контрлатеральной стороне, во втором – метастазы в кости таза, печень и забрюшинные лимфатические узлы.

В целом полученные отдаленные результаты лечения больных МРМЖ свидетельствуют о повышении эффективности лечения этой сложной категории больных в том случае, когда в комплексном лечении была использована внутриартериальная полихимиотерапия, сочетающаяся с лучевой терапией и оперативным вмешательством (табл. 2). Это подтверждается не только отдаленными результатами, но и частотой возникновения рецидива опухоли и отдаленных метастазов (табл. 3). Следует обратить внимание на тот факт, что при начальных стадиях опухолевого процесса (Tis-T2N0-N1) в контрольной подгруппе продолжение заболевания возникло в среднем через 29,5 мес после окончания лечения, в исследуемой – через 24,75 мес. В случае запущенного МРМЖ (Т3N0-N1) соответственно через 10,6 и 14 месяцев.

Особый интерес, с учетом представленных выше факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения больных МРМЖ, на наш взгляд, представляет трех- и пятилетняя выживаемость больных в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства (табл. 3).

Как следует из представленных данных, только при мастэктомии по Холстеду выживаемость значительно ниже, что можно связать с малым

Таблица 2

Трех- и пятилетняя выживаемость у больных МРМЖ в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Контрольная подгруппа, выживаемость		Основная подгруппа, выживаемость	
	трехлетняя	пятилетняя	трехлетняя	пятилетняя
Tis-T2N0-N1	82,8±4,0 (n = 87)	73,6±4,7 (n = 87)	90,9±3,9 (n = 55)	81,6±6,3 (n = 38)
T3N0-N1	65,5±8,8 (n = 29)	55,2±9,2 (n = 29)	78,6±11,0 (n = 14)	62,5±17,1 (n = 8)
В среднем	78,4±3,8 (n = 116)	69,0±4,3 (n = 116)	88,4±3,9 (n = 69)	78,3±6,1 (n = 46)

**Трех- и пятилетняя выживаемость больных МРМЖ
в зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства**

Характер оперативного вмешательства	Выживаемость	
	трехлетняя	пятилетняя
Мастэктомия по Холстеду, $n = 3$	66,7±27,2	66,7±27,2
Мастэктомия по Пэйти-Дайсону, $n = 76$	82,9±4,3	72,4±5,1
Мастэктомия по Маддену-Очиклосу, $n = 73$	82,2±4,5	71,2±5,3
Квадрантэктомия, лимфаденэктомия, $n = 6$	83,3±15,2	66,7±19,2
В среднем	82,2±3,0	71,6±3,5

количеством наблюдений. При всех остальных использованных оперативных пособиях эти параметры, с учетом ошибки, практически не отличаются друг от друга.

Таким образом, результаты проведенного лечения свидетельствуют о том, что предлагаемый

вариант лечения ПМРМЖ имеет несомненные значительные преимущества по сравнению со стандартным методом системной полихимиотерапии, которые выражаются в увеличении продолжительности жизни больных и снижении частоты рецидивирования и отдаленного метастазирования.

Литература

1. Рак в Україні, 2000–2002. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. // Бюл. нац. канцер-реєстру України.— К., 2003.— № 4.— С. 33–34.
2. Статистика раку в Україні, 1992–1997 рр. / З. П. Федоренко, А. Н. Міщенко, Л. О. Гулак та ін.— К., 1998.— 117 с.
3. Бехтерева С. А. Клинические аспекты первично-множественных опухолей у больных раком молочной железы // Вестн. хирургии.— 1996.— Т. 155, № 4.— С. 18–21.
4. Волченко Н. Н. Первично-множественный рак молочной железы // Рос. онкол. журн.— 1999.— № 2.— С. 9–11.
5. Демидов В. П., Островцев Л. Д. Рак молочной железы при первично-множественных злокачественных опухолях // Первично-множественные злокачественные опухоли.— М.: Медицина, 2000.— С. 67–90.
6. Семиглазов В. Ф., Попова Р. Т. Диагностика билатерального рака молочной железы // Первично-множественные злокачественные опухоли.— Л.,— 1987.— С. 7–16.
7. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breastcancer / К. М. Heaton, G. E. Peoples, S. E. Singletary et al. // Ann. Surg. Oncol.— 1999; 6 (1): 102–108.
8. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease / D. E. Heron, L. T. Komarnicky, T. Hyslop et al. // Cancer.— 2000; 88 (12): 2739–2750.
9. Седаков І. Є. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Донецьк, 2004.— 42 с.
10. Эволюция методов лечения рака молочной железы / Г. В. Бондарь, И. Е. Седаков, В. Н. Смирнов, С. О. Алиева // Междунар. мед. журн.— 2003.— Т. 9, № 4.— С. 94–98.
11. Ближайшие и отдаленные результаты внутриартериальной полихимиотерапии при раке молочной железы / Г. В. Бондарь, Ю. В. Думанский, И. Е. Седаков и др. // Азерб. журн. онкол. и смежных наук.— 2003.— Т. 10, № 1.— С. 108.
12. Пат. 29318 Україна, МКИ А61В 17/00. Спосіб неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії при захворюванні на рак молочної залози / Г. В. Бондар, І. Є. Седаков, В. М. Смирнов, М. М. Шепляков // Опубл. 17.02.2003. Бюл. № 2.— С. 3.
13. Efron B., Tibshirani R. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals and others measures of statistical accuracy // Stat. Science.— 1986; 1, № 1: 54–75.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М.: Практика, 1999.— 459 с.

Поступила 14.02.2006