

УДК 616.19-006.6-06:616.24+616.25-033.2

С.Н. НАВРУЗОВ, Р.В. ХАЙРУТДИНОВ, Д.А. ПУЛАТОВ, Л.Т. АЛИМХОДЖАЕВА, Б.Б. УСМАНОВ.

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, 100095, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 383

Прогностические факторы и частота метастазирования рака молочной железы в легкие и плевру

Наврузов Саримбек Наврузович — доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского онкологического научного центра Республики Узбекистан, тел. (99871) 227-13-27, e-mail: sarimbekn@list.ru

Хайрутдинов Рафик Вахидович — доктор медицинских наук, научный руководитель отделения торакальной онкохирургии, тел. (99894) 380-01-40, e-mail: hairutdinova9@yandex.ru

Пулатов Дониер Анварович — доктор медицинских наук, научный руководитель отделения химиотерапии, тел. (99891) 190-59-40, e-mail: d.pulatov.66@mail.ru

Алимходжаева Лола Тельмановна — доктор медицинских наук, научный руководитель отделения онкомаммологии, тел. (99890) 348-17-30, e-mail: doclola_71@mail.ru

Усманов Бекзод Байматович — врач отделения торакальной онкохирургии, тел. (99894) 604-52-15, e-mail: usmanov-83@mail.ru

Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов комплексного лечения больных с раком молочной железы. В основную группу включено 30 больных, у которых в течение 5 лет наблюдения развились метастазы в легких и плевре, в контрольную — 30 пациенток без рецидивов и метастазов. Изучены факторы, которые достоверно влияют на вероятность развития метастазов в легких и плевру, как повышая, так и снижая ее. Полученные данные позволяют оценить вероятность возникновения метастазирования первичной опухоли, не прибегая к дорогостоящим дополнительным методам исследования.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в легкие и плевру, факторы прогноза.

S.N. NAVRUZOV, R.V. KHAYRUTDINOV, D.A. PULATOV, L.T. ALIMKHODZHAeva, B.B. USMANOV

Republican Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 383 Pharobi St., Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100095

Prognostic factors and the frequency of breast cancer metastasis to lungs and pleura

Navruzov S.N. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Republican Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, tel. (99871) 227-13-27, e-mail: sarimbekn@list.ru

Khayrutdinov R.V. — D. Med. Sc., Scientific Director of Thoracic Oncology Department, tel. (99894) 380-01-40, e-mail: hairutdinova9@yandex.ru

Pulatov D.A. — D. Med. Sc., Scientific Director of Chemotherapy Department, tel. (99891) 190-59-40, e-mail: d.pulatov.66@mail.ru

Alimkhodzhaeva L.T. — D. Med. Sc., Scientific Director of Oncomammology Department, tel. (99890) 348-17-30, e-mail: doclola_71@mail.ru

Usmanov B.B. — doctor of Thoracic Oncology Department, tel. (99894) 604-52-15, e-mail: usmanov-83@mail.ru, usmanov_bb@mail.ru

The frequency of breast cancer metastasis to the lung and pleura and its determinants. There was made a comparative analysis of long-term results of complex treatment of patients with breast cancer. The main group included 30 patients, lungs and pleura metastases developed within a 5 year follow-up period; the control group included 30 patients with no relapses and metastases over the same period. A set of factors have been identified which significantly effect (either way) the probability of development of lung and pleura metastases. These findings help to assess in a comprehensive and exhausting way the probability of metastasizing of the primary tumor without any additional expensive techniques.

Key words: breast cancer, metastases in the lungs and pleura, prognosis factors.



Метастазирование является заключительным этапом развития злокачественного процесса, теоретически опухоль любых размеров имеет метастатический потенциал. Биологическая природа рака и особенности организма с опухолью предопределяют возможность дальнейшего развития заболевания даже после радикально проведенного лечения [1-5]. По данным ряда авторов [4-9], от 12 до 30% всех опухолевых поражений легких и плевры являются метастатическими.

Цель работы — изучение факторов, влияющих на метастазирование в легкие и плевру рака молочной железы (РМЖ).

Материал и методы исследования

Для изучения факторов метастазирования в легкие и плевру из первичного очага у больных с РМЖ проведен ретроспективный анализ 60 историй болезни пациенток, ранее подвергавшихся комбинированному и комплексному лечению в РОНЦ МЗ Республики Узбекистан. Основная группа — 30 больных, у которых в течение 5 лет после лечения возникли метастазы в легких (МЛ) и плевре. Контрольную группу составили 30 больных, проживших более 5 лет после лечения без признаков рецидива и метастазирования. Была проанализирована зависимость развития МЛ и плевры РМЖ от возраста больных, репродуктивной функции, условий их жизни, семейного и материального положения; наличия дисгормональных заболеваний молочной железы, стадии и клинических особенностей опухолевого процесса, гистологической формы и степени дифференцировки опухоли, наличия сопутствующих заболеваний (печени, легких и др.), данных общих клинических анализов крови и мочи; методов, схем и режимов лечения, их объективного эффекта.

Результаты и обсуждение

Все больные были распределены на 4 возрастные группы: в 1-й (до 25 лет) одна больная (3,3%) основной группы, больных в контрольной группы — не было; во 2-ю возрастную группу (26-45 лет) вошли, соответственно, 12 (40%) и 12 (40%) больных; 3-я группа (46-60 лет) включала 14 (46,7%) больных основной и 12 (40%) контрольной группы; 4-я (старше 60 лет) — 3 (10%) и 6 (20%) больных соответственно. Таким образом, исходный возраст больных не оказывал значимого влияния на возникновение у больных МЛ и плевры РМЖ.

По стадии опухолевого роста (Т) большинство больных контрольной группы относились к Т2 — 22 (73,3%), в основной группе — 12 (40%). Стадия Т1 отмечена у 1 (3,3%) больной в основной и у 1 (3,3%) в контрольной группе соответственно. Стадия Т3-4 в основной группе при первичном обращении была диагностирована у 18 (60%), а в контрольной — у 8 (26,6%) больных (различие статистически достоверно; $U=2,921$; $p<0,01$). Состояние лимфатических узлов N0 отмечали у 5 (16,6%), N1 — у 14 (46,7%), N2 у — 11 (36,7%) больных основной группы, в контрольной группе — у 7 (23,3%), 17 (56,7%) и 6 (20%) соответственно. При этом первично генерализованную форму РМЖ диагностировали у 10 (33,3%) больных основной группы и у 1 (3,3%) больной в контрольной группе, где выявлен метастаз в противоположную молочную железу.

Отклонение массы тела более 10% отмечали в основной группе у 23 больных (76,7%), в контрольной — у 16 (53,3%) ($U=2,345$; $p<0,05$).

Влияние условий жизни на метастазирование РМЖ в легкие и плевру оценивали на основании косвенных данных об образовании и материальном положении. Больных с высшим образованием в основной группе было 11 (36,7%), со средним — 9 (30%), без образования — 10 (33,3%); в контрольной группе — 12 (40%), 5 (16,7%) и 13 (43,3%) ($p=0,05$) соответственно. Больше количество больных с высшим и средним образованием в группе с МЛ и плевру соответствует большому количеству аборт и малому количеству родов в данной группе больных. Материальное положение оценено как высокое у 7 (23,3%); среднее — у 17 (56,7%) и низкое — у 6 (20%) больных основной группы; в контрольной группе — у 10 (33,3%), 14 (46,7%) и 6 (20%) соответственно.

Для изучения влияния эндокринного фона больных на метастатический потенциал РМЖ проанализированы данные о начале менструальной функции, количестве родов, абортов и выкидышей, длительности кормления грудью, начале менопаузы. У большинства больных регулярные менструации отмечались в среднем до 13 лет. В основной группе их количество составило 9 (30%); тех, у кого менструации начались до 14 лет, — 8 (26,7%), до 15 лет — 2 (6,6%), до 16 лет — 8 (26,7%), после 16 лет — 3 (10%) больных. В контрольной группе — 14 (46,7%); 7 (23,3%); 6 (20%), 3 (10%) ($U=2,049$; $p<0,05$) и 0 (0%) ($U=1,443$; $p<0,05$) больных соответственно. Приведенные данные позволяют констатировать, что наступление менструальной функции после 15 лет является фактором, влияющим на возникновение метастазирования РМЖ в легкие и плевру. Хронические заболевания молочной железы (мастопатии, масталгии и др.) значительно чаще диагностируют при гормональной нестабильности. Данный признак в основной группе выявлен больше, чем в контрольной (62,0 против 11,5%), это указывает, что он является прогностически неблагоприятным ($Rt=0,497$; $p<0,001$).

Не менее важным в прогностическом отношении является наличие выкидышей в анамнезе, которые чаще отмечали у больных основной группы (29% против 11 в контрольной группе) ($U=2,271$; $p<0,05$). По критерию Кэндала, доля данного признака по сравнению с контрольной группой повышена в 3,5 раза ($Rk=0,286$; $p<0,05$).

Кормление грудью благотворно влияет на организм женщины. Если кормление грудью продолжалось до 6 мес. у 9 (30%) больных основной и у 2 (6,7%) контрольной группы, то кормление более 6 мес. в основной группе было у 40%, а в контрольной — у 70% больных, что может расцениваться как защитный фактор ($Rt=0,276$; $p<0,01$; $Ras=-0,556$). На момент обращения менструальная функция сохранялась: у 15 (50%) больных основной и 20 (66,7%) контрольной группы ($Rt=0,148$; $p>0,05$). В клинической картине заболевания такие симптомы, как распад опухоли, гиперемия над опухолью, недомогание, наиболее часто диагностировались в группе больных, у которых в последующем возникли МЛ и плевру. Так, распад опухоли в основной группе отмечали у 3 (10%) больных, в контрольной не отмечалось ($U=2,611$, $p<0,01$; $F=3,335$, $p<0,01$). Гиперемия чаще выявляли у больных основной группы ($Rk=8,217$; $p<0,01$); недомогание у 19 (63,3%) больных основной и 1 (3,3%) в контрольной группе ($p<0,01$); жалобы на слабость у больных основной группы — 2 (6,7%), потерю аппетита — 3 (10%), болевой синдром — 27 (81,0%); в контрольной

группе — отмечался лишь болевой синдром у 8 (26,7%) больных. Болевой синдром при первичном обращении значительно чаще отмечали больные в основной группе, что позволяет отнести его как значимый признак ($U=6,118$, $p<0,001$; $Rt=0,526$, $p<0,001$). Вышеизложенное позволяет выделить перечисленные симптомы в качестве признаков, указывающих на высокую вероятность метастазирования РМЖ в легкие и плевру.

Из показателей клинико-биохимических анализов крови и мочи лишь немногие статистически достоверно различались в зависимости от метастазирования первичной опухоли в легкие и плевру. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) менее 15 мм/ч в контрольной группе больных отмечали у 80,0%, тогда как в основной группе — лишь у 16,7% пациентов. СОЭ выше 25 мм/ч в контрольной группе не отмечалось, в основной группе высокие показатели выявлены у 23,3% больных. Нормальные показатели СОЭ являются признаком, свидетельствующим о благоприятном течении заболевания ($p<0,001$). Содержание в лейкоформуле сегментоядерных лейкоцитов $>70\%$ ($p<0,05$), эозинофилов $>3\%$ ($p<0,001$), лимфоцитов $>22\%$ ($p<0,001$) и моноцитов $<3\%$ ($p<0,001$) — признаки, статистически достоверно указывающие на высокую антиметастатическую сопротивляемость организма. В общих анализах мочи наиболее неблагоприятным признаком, статистически достоверно указывающим на вероятность появления МЛ и плевру РМЖ, является отсутствие сочетания протеинурии с лейкоцитурией ($p<0,05$). Гипокоагуляцию статистически достоверно чаще выявляли у больных, у которых в период наблюдения возникли МЛ и плевру, что позволяет отметить ее как признак, влияющий на метастазирование ($Rt=0,230$, $p<0,05$; $Ras=0,714$).

Показателями злокачественности опухоли являются степень дифференцировки клеток, инвазивность. В связи с этим все больные в зависимости от морфологической формы РМЖ, были разделены на три группы: низкодифференцированные диагностированы у 20 (66,7%), умеренно-дифференцированные у 6 (20%) и высокодифференцированные у 4 (13,3%) больных основной группы; в контрольной группе, соответственно, у 11 (36,7%), 9 (30,0%) и 10 (33,3%). Наиболее агрессивны в плане метастазирования были низкодифференцированные формы опухоли ($U=0,763$; $p<0,001$).

Сопутствующие заболевания у больных со злокачественными новообразованиями могут влиять на регуляторные системы организма так, в исследуемых группах больных заболевания печени значительно чаще отмечали в основной группе (13 больных), чем в контрольной (1 больная), что позволяет их отнести к факторам влияющим на формирование МЛ и плевру ($U=4,753$; $F=4,521$; $\chi^2=14,105$, $p<0,001$). Среди других сопутствующих заболеваний наиболее неблагоприятным фактором определена хроническая анемия. В контрольной группе только у 1 (3,3%) больной выявили умеренную анемию, в то время как более 50% больных основной группы диагностированы анемии различной степени (23,3%). Данный признак имеет выраженную статистически достоверную ассоциацию с неблагоприятным исходом заболевания ($Rt=0,281$, $p<0,01$; $Ras=1,000$).

Для роста вторичных опухолевых узлов необходима благоприятная «почва», удовлетворяющая потребность молодых опухолевых клеток в энергетических и пластических материалах. На сторо-

не здорового легкого имеются все необходимые условия для развития вторичных метастатических узлов. Среди больных основной группы слабо выраженные хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) отмечены только у 2 (6,7%), тогда как в контрольной группе их доля (в том числе средней тяжести) составила 26,7%. Таким образом, ХНЗЛ препятствует возникновению МЛ и плевры. Данный признак имеет статистически достоверное, и выраженное защитное значение ($Rt=0,300$, $p<0,01$; $Ras=-0,802$).

Органосберегающие операции выполнены в контрольной группе у 6 (20%) больных, в основной группе — у 5 (16,7%), у которых, по данным историй болезни, отмечалось удовлетворительное общее состояние и малые размеры опухолей. Радикальная мастэктомия по методике Маддена, Пейти и Блохина была применена в лечении РМЖ у 25 (83,3%) больной основной и у 24 (80%) контрольной группы. По нашим данным, вид оперативного вмешательства не оказывал существенного влияния на прогноз заболевания. Статистически достоверные различия отмечались по показателям заживления послеоперационной раны, так заживление вторичным натяжением у больных основной группы отмечено в 14 (46,7%) случаях, в контрольной группе — в 4 (13,3%), что позволяет оценить данный фактор как признак, влияющий на возникновение метастазов ($Rt=0,425$, $p<0,01$; $Ras=-0,798$).

При оценке схем консервативного лечения наиболее значимые отличия между группами отмечены при применении в послеоперационном периоде 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ), которое проведено у 5 (16,7%) больных основной и 11 (36,7%) больных контрольной группы ($p<0,05$). Дальнейшее увеличение количества курсов ПХТ не оказывало действия на уменьшение процента поражения легких и плевры метастатическими опухолями, ухудшая прогноз из-за возникающего токсического воздействия химиопрепаратов.

Как известно, предоперационная лучевая терапия (ЛТ) оказывает повреждающее действие на опухолевые клетки, уменьшая распространенность опухолевого процесса, снимая сопутствующее воспаление окружающих нормальных тканей и симптомы интоксикации, тем самым повышая резектабельность, и уменьшая вероятность метастазирования; послеоперационная ЛТ обеспечивает дополнительную абластику в зоне операции, предотвращая тем самым риск локального рецидивирования опухолевого процесса.

Проведенный ретроспективный анализ историй болезни, неоадьювантного курса ЛТ в эквивалентной дозе менее 30 г не обеспечивает необходимой степени повреждения опухоли и (вероятно, за счет стимулирующего эффекта малых доз) ухудшает отдаленные результаты ($p<0,05$). Предоперационная ЛТ в эквивалентной дозе 30-40 г статистически достоверно уменьшает риск развития МЛ и плевры ($p<0,01$). В послеоперационном периоде 8 (26,7%) больных основной группы и 6 (20%) контрольной получали ЛТ в дозе, не превышающей 40 г остальные больные получили курсы ЛТ в дозе более 40 г. Режимы проводимой послеоперационной ЛТ не оказывали значимого влияния на развитие МЛ и плевры ($p>0,05$).

РМЖ является одной из гормоночувствительных опухолей, и проведение гормональной терапии (ГТ) улучшает как непосредственные эффекты, так и отдаленные результаты. В нашем наблюдении 13



(43,3%) больных основной группы не получали ГТ; 17 (56,7%) больных регулярно принимали тамоксифен в дозе 20 мг 2 раза в день. В контрольной группе регулярную ГТ получили 27 (90%) больных, что сказывалось на результатах лечения, это позволяет отнести этот фактор как защитный в плане возникновения МЛ и плевру ($R_t=0,330$, $p<0,01$; $R_{as}=-0,734$).

Удовлетворительное состояние после завершения лечения отмечено у 9 (30%) больных основной группы; у 17 (56,7%) состояние оценено как среднетяжелое и у 5 (16,7%) — как тяжелое, в контрольной группе эти показатели составили, соответственно, 19 (63,3%), 9 (30%) и 2 (6,7%). Удовлетворительное общее состояние на момент окончания лечения является прогностически благоприятным фактором, препятствующим возникновению МЛ и плевру. Неудовлетворительное общее состояние больных на момент окончания лечения свидетельствует о грубых регуляторных, иммунобиологических и метаболических изменениях в организме, которые требуют тщательной коррекции. Послеоперационный окончательный успех проводимого лечения зависит от адекватной коррекции нарушенных механизмов регуляции организма.

Выводы

1. На вероятность возникновения метастатических поражений в легких и плевре у больных РМЖ, которым проведен комплексный курс лечения, влияет множество как эндогенных, так и экзогенных факторов, предопределяющих исход заболевания.

2. К факторам, статистически достоверно повышающим вероятность развития МЛ и плевру, по нашим данным, относятся: 1) анамнестические данные — нарушение гормональной регуляции организма (установление менструальной функции по-

сле 15 лет, мастопатия, масталгия, невынашивание беременности (выкидыши) в анамнезе); заболевания печени, общее недомогание, наличие левого синдрома, отклонение массы тела $>10\%$; 2) стадия и степень дифференцировки — стадия Т3-4, низкая степень дифференцировки опухолевых клеток; 3) локальный статус — наличие очагов распада первичной опухоли, гиперемия кожи над опухолью; 4) клинико-лабораторным — СОЭ >25 мм/ч, гипокоагуляция крови, протеинурия без лейкоцитурии, хроническая анемия; 5) послеоперационный статус больного — заживление послеоперационной раны вторичным натяжением, неудовлетворительное общее состояние больных на момент окончания комплексного лечения.

3. К прогностически значимым факторам, достоверно ассоциированным с отсутствием метастазов в течение 5 лет наблюдения, относятся: 1) из анамнестических данных — длительное (более 6 мес.) кормление грудью; 2) клинико-лабораторные данные — СОЭ <15 мм/ч, содержание сегментоядерных лейкоцитов $>70\%$, эозинофилов $>3\%$, лимфоцитов $>20\%$, моноцитов $<3\%$; 3) наличие неспецифических хронических заболеваний легких; 4) курс терапии — проведение предоперационной ЛТ (30 г $<$ СОД $<$ 40 г); 4 курса послеоперационной ПХТ в сочетании с длительной гормонотерапией тамоксифеном.

4. Немаловажную роль в исходе заболевания играет не только своевременная диагностика и лечение заболевания, но и глубина диагностических исследований адекватность проводимого лечения, учитывающая все особенности связанные с заболеванием. Лечение должно быть направлено на ликвидацию опухолевого очага и коррекцию центральных механизмов регуляторных систем организма, а также его подсистем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Н.Н. Прогностические факторы в онкологии // Вопросы онкологии. — 2001. № 47 (3). — С. 369-72.
2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.В., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы // Санкт-Петербург: Грифон. — 1997. — 254 с.
3. Седых С.А. Диагностика метастатических опухолей легких // Российский онкологический журнал. — 1997. — № 5. — С. 20-6.
4. Семиглазов В.Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы // Практическая онкология. — 2000. — № 2. — С. 26-30.

5. Харченко В.П., Гуревич Л.А. и др. Компьютерная томография при солитарных метастазах в легкие // Вопросы онкологии. — 1999. — № 1. — С. 29-34.

6. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и др. Метастатические опухоли легких // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009.

7. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходом к его лечению // Креативная хирургия и онкология. — 2010. — № 4. — С. 5-11.

8. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Факторы прогноза при раке молочной железы // Современная онкология. — 2005. — № 1. — С. 46-49.

9. Ганул В.Л., Бороров Л.В., Ганул А.В. и др. Целесообразность хирургического удаления метастазов злокачественных новообразований в легких // Клиническая онкология. — 2012. № 5 (1). — С. 18-20.