

УДК 618.19-006.6:612.017.34

*Беришвили А.И., Лактионов К.П., Левкина Н.В., Кочоян Т.М., Керимов Р.А., Поликарпова С.Б.***КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ
С БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ
ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН***Контактная информация***Беришвили Александр Иосифович, д.м.н., в.н.с. отделения опухолей женской репродуктивной системы НИИ КО***адрес:** 115478 Москва, Каширское шоссе, 23, тел. +7(495)324-98-83**e-mail:** aberishvili@yandex.ru

Статья поступила 26.06.2011, подписана в печать 18.01.2012.

Резюме

ОИФ РМЖ является наименее редко встречающейся и наиболее агрессивно протекающей частью РМЖ. ОИФ РМЖ составляет менее 5% всего РМЖ. Диагноз устанавливается на основании быстрого прогрессирования таких признаков как увеличение объема, покраснение и отек молочной железы. Современным стандартом лечения ОИФ РМЖ является химиотерапия с включением антрациклинов, возможно в комбинации с таксанами, радикальная мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией для пациенток, ответивших на химиотерапию, лучевая терапия и гормонотерапия при наличии положительного рецепторного статуса. В наше исследование вошли 299 больных ОИФ РМЖ, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН с 1990г. по 2005г., которым проведен анализ ряда клинических и морфологических признаков с целью установления их влияния на БРВ и ОБ данной категории больных. При однофакторном анализе наиболее важными прогностическими факторами были стадия заболевания и гистологическое строение опухоли.

Ключевые слова: отечно-инфильтративная форма рака молочной железы, выживаемость, факторы прогноза.*Berishvili A., Laktionov K., Levkina N., Kochoian T., Kerimov R., Polycarpova S.***CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FACTORS
AND THEIR CORRELATION WITH DISEASE-FREE AND OVERALL SURVIVAL
OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BREAST CANCER***Russian cancer research center RAMS, Moscow***Resume**

IBC is diagnosed on the basis of signs of rapid progression, such as localized or generalized breast induration, redness and edema. IBC accounts for less than 5% of all diagnosed breast cancers. IBC is the most lethal form of primary breast cancer. The current consensus treatment is first-line chemotherapy with an anthracycline-based regimen, possibly combined with a taxane, followed by mastectomy and axillary lymph node dissection for responders, locoregional radiotherapy and, when appropriate, hormone therapy. We evaluated clinical and pathological characteristics that could affect survival in 299 women with IBC consecutively treated in our institution between 1990 and 2005. In univariate analysis most important prognostic factors of survival were stage and histological type of tumor.

Key words: inflammatory breast cancer, survival, prognostic factors.**Введение**

ОИФ РМЖ является наименее редко встречающейся и наиболее агрессивно протекающей частью РМЖ. ОИФ РМЖ составляет менее 5% всего РМЖ [1]. Диагноз устанавливается на основании быстрого прогрессирования таких признаков как увеличение объема, покраснение и отек молочной железы. Хирургия и/или лучевая терапия позволяют добиться 5-летней выживаемости 15% [2]. Современным стандартом лечения ОИФ РМЖ является химиотерапия с включением антрациклинов, возможно в комбинации с таксанами, радикальная мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией для пациенток, ответивших на химиотерапию, лучевая терапия и гормонотерапия при наличии положительного рецепторного статуса [3; 4]. Польза от проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга до настоящего времени четко не установлена [5; 6]. Несмотря на комплексность лечения, прогноз данного заболевания остается неблагоприятным, а результаты 3-летней ОБ не превышают 40%, тогда как при местнораспрост-

раненном (МР) РМЖ, куда входит ОИФ РМЖ, она достигает 85% [2; 3].

Наиболее важные прогностические факторы раннего РМЖ (размер опухоли и статус лимфатических узлов) при ОИФ РМЖ не работают, т.к. точное измерение размеров опухоли зачастую невозможно, а большинство больных имеет поражение подмышечных лимфоузлов уже на момент установления диагноза.

Целью настоящего исследования было оценить клинические и морфологические особенности ОИФ РМЖ, влияющие на БРВ и ОБ и позволяющие прогнозировать результаты лечения данной категории больных.

Материал и методы

В основу работы положены результаты наблюдения за 299 больными ОИФ РМЖ, проходившими лечение с 1990 по 2005г. в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

Возраст больных колебался от 30 до 73 лет, а средний возраст составил 51±10 лет.

В репродуктивном периоде находились 126 (42%) пациентки, а в менопаузе – 173 (58%).

Распределение больных по стадиям было следующим: $T_{4d}N_0M_0$ – 10 (3,3%), $T_{4d}N_{1-3}M_0$ – 179 (59,9%) и $T_{4d}N_{0-3}M_1$ – 110 (36,8%) больных. Правая молочная железа была поражена у 150 (50,2%) больных, левая – у 149 (48,8%).

Первичная (истинная) отечно-инфильтративная форма рака молочной железы встречалась у 59 (19,7%) больных, вторичная – у 240 (81,2%).

По гистологическому строению преобладал инфильтративный протоковый рак (ИПР) – 121 (40,5%) пациентка, ИДР встречался реже – у 45 (15,1%), рак без указания формы и редкие формы рака (смешанный дольково-протоковый рак, тубулярный рак, медулярный рак, рак с метаплазией, слизистый рак, папиллярный рак) – у 108 (36,1%) и 15 (5%) пациенток соответственно. Только цитологическая верификация диагноза проводилось у 10 (3,3%) пациенток.

Рецепторный статус опухоли определялся у 225 больных. Опухоль была рецепторположительной по эстрогенам и прогестерону (РЭ⁺РП⁺) у 39 (17,3%) больных, рецепторположительной только по эстрогенам – у 34 (15,1%) (РЭ⁺РП), рецепторположительной только по прогестерону – у 22 (9,7%) (РЭ⁻РП⁺) и рецепторнегативной по обоим видам рецепторов (РЭ⁻РП⁻) – у 130 (57,7%) больных.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий признаков в сопоставляемых группах оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (ДИ не менее 95 %, $p < 0,05$). Показатели выживаемости вычисляли методом построения таблиц дожития по Kaplan-Meier.

Результаты

Одним из важных вопросов данного исследования явилось определение влияния формы заболевания на его прогноз. Для этого была проанализирована БРВ и ОВ пациенток ОИФ РМЖ. Установлено, что средняя БРВ у пациенток с первичной ОИФ РМЖ составила $57,0 \pm 9,8$ мес. (95 %-ный ДИ составил $37,8-76,3$ мес.) с медианой $22 \pm 4,4$ мес. и $62,6 \pm 6,0$ мес. (95 %-ный ДИ составил $50,8-73,4$ мес.) с медианой $24 \pm 2,4$ мес. у пациенток с вторичной ОИФ РМЖ.

Анализ БРВ по статусу региональных лимфатических узлов также не выявил достоверных различий. Так, для пациенток с N_0 средняя БРВ составила $71,9 \pm 22,1$ мес. (95 %-ный ДИ составил $28,7-115,1$ мес.) с медианой $20 \pm 1,7$ мес., а для пациенток с N_{1-3} – $69,8 \pm 6,8$ мес. (95 %-ный ДИ составил $56,5-83,2$ мес.) с медианой $24 \pm 3,5$ мес.

Статистически достоверные различия в кривых БРВ получены в зависимости от гистологического строения опухоли. При ИПР средняя БРВ составила $75,5 \pm 8,9$ мес. (95 %-ный ДИ составил $58,1-92,9$ мес.) с медианой $33 \pm 8,9$ мес., при ИДР – $47,4 \pm 8,0$ мес. (95 %-ный ДИ составил $31,7-63,2$ мес.) с медианой $35 \pm 4,4$ мес., а при редких формах и раке без указания формы – $45,6 \pm 6,3$ мес. (95 %-ный ДИ составил $33,3-57,8$ мес.) с медианой $18 \pm 2,1$ мес. ($p < 0,013$) (рис. 1; см. вклейку).

Анализ БРВ в зависимости от рецепторного статуса опухоли позволил установить, что у больных с РЭ⁺РП⁺ средняя БРВ составила $46,3 \pm 13,2$ мес. (95 %-ный ДИ составил $20,3-72,2$ мес.) с медианой

$21 \pm 3,2$ мес., для пациенток с РЭ⁺РП⁻ – $61,8 \pm 13,3$ мес. (95 %-ный ДИ составил $35,8-87,9$ мес.) с медианой $34 \pm 7,3$ мес., для пациенток с РЭ⁻РП⁺ – $52,5 \pm 15,0$ мес. (95 %-ный ДИ составил $23,1-89,1$ мес.) с медианой $26 \pm 8,6$ мес., а для пациенток с РЭ⁻РП⁻ – $53,8 \pm 6,0$ мес. (95 %-ный ДИ составил $42,0-65,6$ мес.) с медианой $24 \pm 2,8$ мес.

В проведенном исследовании ОВ составила $71,6 \pm 4,9$ мес. (95 %-ный ДИ составил $61,9-81,1$ мес.) с медианой $42 \pm 2,9$ мес. Анализ ОВ больных первичной и вторичной ОИФ РМЖ показал, что форма заболевания не оказывает статистически значимого влияния на ОВ данной категории больных, составив $64,3 \pm 8,7$ мес. (95 %-ный ДИ составил $47,3-81,2$ мес.) с медианой $47 \pm 22,1$ мес. и $71,7 \pm 5,5$ мес. (95 %-ный ДИ составил $60,9-82,5$ мес.) с медианой $39 \pm 2,9$ мес. соответственно.

Правильная постановка стадии заболевания имеет принципиальное значение для прогноза ОИФ РМЖ. В частности, ОВ пациенток с $T_{4d}N_{0-3}M_0$ ($n=168$) составила $86,3 \pm 6,6$ мес. (95 %-ный ДИ составил $73,4-99,1$ мес.) с медианой $45 \pm 8,5$ мес., тогда как у пациенток с $T_{4d}N_{0-3}M_1$ ($n=96$) – только $42,1 \pm 3,8$ мес. (95 %-ный ДИ составил $34,6-49,5$ мес.) с медианой $32 \pm 6,3$ мес. ($p=0,001$; рис. 2).

Как видно из рис. 2, пациентки с IIIВ стадией заболевания имели достоверно лучшие результаты ОВ по сравнению с пациентками с IV стадией. Это позволило определить стадию заболевания как важный фактор прогноза ОИФ РМЖ.

В современной литературе имеются указания о влиянии статуса региональных лимфатических узлов на ОВ больных РМЖ. С целью определения значения данного фактора нами изучена ОВ 10 больных с $T_{4d}N_0M_0$ и 158 больных с $T_{4d}N_{1-3}M_0$: ОВ составила $82,4 \pm 21,5$ мес. (95 %-ный ДИ составил $40,3-124,6$ мес.), медиана не достигнута и $85,2 \pm 6,7$ мес. (95 %-ный ДИ составил $72,1-98,4$ мес.) с медианой $45 \pm 8,7$ мес. ($p=0,14$). Полученные результаты не подтвердили прогностическое значение поражения региональных лимфатических узлов (различия статистически недостоверны), но, возможно, большее количество больных в подгруппах позволит осветить этот вопрос более точно. Можно предположить, что в прогнозе ОИФ РМЖ решающую роль играет не столько местное распространение заболевания (индекс N), сколько ее склонность к диссеминации и развитию отдаленных метастазов (индекс M).

Среди признаков, наиболее часто изучаемых в различных исследованиях, следует особо выделить гистотип опухоли.

Гистологическое строение опухоли оказалось фактором, статистически достоверно влияющим на ОВ больных ОИФ РМЖ. При ИПР ($n=105$) ОВ составила $95,1 \pm 8,8$ мес. (95 %-ный ДИ составил $77,8-112,3$ мес.) с медианой $71 \pm 18,6$ мес., при ИДР ($n=41$) – $59,4 \pm 8,1$ мес. (95 %-ный ДИ составил $43,4-75,4$ мес.) с медианой $42 \pm 6,6$ мес., а для редких форм рака и рака без указания формы ($n=109$) – $50,1 \pm 5,3$ мес. (95 %-ный ДИ составил $39,7-60,5$ мес.) с медианой $29 \pm 4,2$ мес. ($p=0,001$; рис. 3).

Как видно из рис. 3, ИПР характеризуется достоверно лучшей ОВ по сравнению с ИДР и редкими формами рака, что позволяет отнести гистологическое строение опухоли к факторам прогноза ОВ больных ОИФ РМЖ.

Следующей характеристикой ОИФ РМЖ является рецепторный статус опухоли. Ему придается большое прогностическое значение при РМЖ, поэтому мы сочли необходимым дать подробную характеристику ОВ для всех изученных вариантов.

Таблица 1
ОВ в зависимости от рецепторного статуса опухоли
больных ОИФ РМЖ

Фактор	Ср. (мес.)	Медиана (мес.)	п б-ных	р
РЭ ⁺ РП ⁺	71,2±13,3	36±5,9	34	0,49
РЭ ⁺ РП ⁻	69,9±11,4	48±11	28	
РЭ ⁻ РП ⁺	79,7±19,2	40±10,9	19	
РЭ ⁻ РП ⁻	57,1±5,2	39±4,4	120	

Из представленной таблицы видно, что различия в отдаленных результатах не достигают статистической значимости ($p=0,49$) вне зависимости от рецепторного статуса опухоли, будь то рецепторнегативная или позитивная форма.

Результаты и обсуждение

Редкость ОИФ РМЖ, а также агрессивность ее течения обуславливают повышенный интерес к ее лечению, а отсутствие рандомизированных исследований и ее включение в местнораспространенный РМЖ затрудняет анализ полученных данных. Это объясняет интерес к факторам прогноза выживаемости данной категории больных. По данным ряда ретроспективных исследований важное прогностическое значение для больных ОИФ РМЖ имеют следующие факторы: ответ на неоадьювантную химиотерапию, отсутствие вовлечения лимфатических узлов, молодой возраст больных, позитивный рецепторный статус, отсутствие диффузной эритемы кожи, отсутствие пальпируемых опухолевых масс или отдаленных метастазов на момент установления диагноза, малый размер опухоли [1-7].

В ретроспективном исследовании L.Curcio et al. [8] 3-летняя ОВ для IIIВ стадии составила 41,3% по сравнению с 12,5% при IV стадии заболевания ($p=0,006$).

Нами получены аналогичные результаты: пациентки с IIIВ стадией заболевания имели достоверно лучшие результаты ОВ по сравнению с пациентками с IV стадией. Это позволило определить стадию заболевания как важный фактор прогноза ОИФ РМЖ.

Литература

1. DeBoer R.H. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? / R.H. DeBoer, W.H. Allum, S.R. Ebbs et al. // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11. – p. 1147–53.
2. Palangie T. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications / T. Palangie, V. Mosseri, J. Mihura et al. // Eur. J. Cancer. – 1994. – V. 30. – p. 921–7.
3. Galmarini C. Clinical outcome and prognosis of patients with inflammatory breast cancer / C. Galmarini, C. Garbovesky, D. Galmarini et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 25. – p. 172–7.
4. Amparo R.S. Inflammatory breast carcinoma: pathological or clinical entity? / R.S. Amparo, C.D. Angel, L.H. Ana et al. // Breast Cancer Res. Treat. – 2000. – Vol. 64. – p. 269–73.
5. Curcio L.D. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer - a reassessment of margin status / L.D. Curcio, E. Rupp, W.L. Williams et al. // Ann. Surg. Oncol. – 1999. – Vol. 6. – p. 249–54.
6. Attia-Sobol J. Treatment results, survival and prognostic factors in 109 inflammatory breast cancer: univariate and multivariate analysis / J. Attia-Sobol, J.P. Ferriere, H. Cure et al. // Eur. J. Cancer. – 1993. – Vol. 29. – p. 1081–8.
7. Brooks H.L. Inflammatory breast carcinoma: a community hospital experience / H.L. Brooks, N. Mandava, W.F. Pizzi et al. // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – Vol. 186. – p. 622–9.
8. Kleer C. Molecular biology of breast cancer metastasis: Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants / C. Kleer, K. van Golen, S. Merajver // Breast Cancer Res. – 2000. – Vol. 2(6). – p. 423–9.
9. Paradiso A. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease / A. Paradiso, S. Tommasi, M. Brandi et al. // Cancer – 1989. – Vol. 64. – p. 1922–7.
10. Anderson W.F. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? / W.F. Anderson, K.C. Chu, S. Chang // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – p. 2254–9.
11. Kaufman M. Review of known prognostic variables / M. Kaufman // Results Probl. Cell Differ. – 2000. – Vol. 140. – p. 77–87.
12. Henderson M. Secondary inflammatory breast cancer: treatment options / M. Henderson, C. McBride // Cancer – 2004. – Vol. 100. – issue 5. – p. 920–8.

Классический признак плохого прогноза РМЖ – негативный рецепторный статус – имеет по одним данным важное прогностическое значение при ОИФ РМЖ [9; 10], а по другим – нет [11]. При ОИФ РМЖ чаще, чем при других формах РМЖ отмечается РЭ негативные опухоли [9]. До 60% больных ОИФ РМЖ имеют рецепторнегативный статус. Отсутствие рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) связано с низкой БРВ и ОВ у пациенток с РМЖ, включая больных ОИФ РМЖ [ibidem].

В проведенном нами исследовании большинство больных (57,7%) также имели рецепторнегативный статус, однако его прогностического значения нами не установлено, также как и прогностического значения поражения лимфатических узлов, в отличие от гистологического строения опухоли, которое оказывало статистически значимое влияние как на БРВ, так и ОВ больных ОИФ РМЖ.

В исследовании, охватывающем 96 больных вторичной ОИФ РМЖ, проведенном группой M. Henderson [12], 5-летняя ОВ составила 36%, а 10-летняя – 18%. При сравнении полученных результатов с таковыми группы больных с первичной ОИФ РМЖ достоверных различий не было, что позволило авторам прийти к выводу об отсутствии необходимости в разделении ОИФ РМЖ на первичную и вторичную формы. В нашем исследовании также не выявлено различий в БРВ и ОВ больных ОИФ РМЖ в зависимости от формы заболевания, а сходные результаты выживаемости больных первичной и вторичной формами заболевания также подтолкнули нас к заключению об отсутствии необходимости в разделении ОИФ РМЖ на такие подгруппы.

Проведенное исследование расширяет наши познания относительно ряда основных клиническо-морфологических признаков, характеризующих ОИФ РМЖ, однако только проведение дальнейших мультицентровых генно-молекулярных исследований позволит пролить свет на причины столь агрессивного течения данной формы РМЖ и, соответственно, разработать лечебные мероприятия, направленные на улучшение результатов ее лечения.