



ПОСТРАДИАЦИОННО-МАСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: АСПЕКТЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.П. Вавилов, Е.В. Кижаев, М.Н. Кусевич

РМАПО, Москва

POST-RADIATION POST-MASTECTOMY SYNDROME: ASPECTS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

M.P. Vavilov, Ye. V. Kizhayev, M.N. Kusevich

Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Moscow

Analysis of data from 136 patients with verified breast cancer treated with surgery and chemoradiotherapy revealed that radiotherapy adds to overall extent of post mastectomy lymphorrhea, increases the rate of lymphatic edema and renders unfavorable influence on the rate of recovery of disordered motor function of the humeroscapular region. Conclusion which can be drawn from analysis is the appropriateness of the term «post-radiation post-mastectomy syndrome».

В порядке правомочности и уточнения терминологии мы предлагаем именовать осложнения и последствия радикального лучевого и хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) пострadiационно-мастэктомическим синдромом (ПРМЭС) [1]. В этой статье в качестве аргументов самой постановки вопроса были использованы соответствующие материалы, главным образом экспериментального характера, отечественных литературных источников. Однако авторы с самого начала полагают, что необходимость и целесообразность, а также деонтологическая корректность предложенного расширения терминологии РПМЭС потребуют дополнительного анализа новейшей зарубежной литературы по данному вопросу, а самое главное — наличия собственной доказательной базы, основанной на клиническом материале.

В иностранной литературе выделяют следующие осложнения хирургического лечения РМЖ: краевой некроз кожи — 36%, гематомы под краями раны — 4%, серозное скопление под краями раны — 40%, расхождение краев раны — 3%, нагноение раны грудной клетки — 14%, отторжение кожного лоскута — 32%, ранний отек руки — 31%, пневмоторакс — 6% и инфицирование донорского лоскута — 8% [2].

Также сюда причисляют: отек груди [3, 4], болевой синдром [5–7], повышенную чувствительность грудной стенки при пальпации, слабость мышц плечелопаточного региона, нарушения функции руки [8], реберную боль [8].

К последствиям радикального лечения РМЖ, включая облучение, относят: лимфедему верхней конечности [2–4, 8–10], постлучевой фиброз [10], целлюлит [10, 11], псевдосклеродерматозный панникулит [12], мутации, которые индуцированы облучением и обуславливают телеангиэктазии [13], плечевую плексопатию [2,

5, 15], циркуляторную недостаточность верхней конечности [10].

В плане доказательной медицины было установлено [8], что через 1–2 года после секторальной резекции молочных желез с подмышечной лимфодиссекцией и адъювантной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) грудная стенка при пальпации остается статистически достоверно более чувствительной по сравнению с пациентками, которым проводилась только модифицированная мастэктомия ($p < 0,0001$ и $p < 0,0007$ соответственно). Более выраженный отек верхней конечности через 2 года после радикального лечения РМЖ статистически достоверно ($p < 0,02$) ассоциировался с местным рецидивом опухоли [8]. Обнаружено статистически значимое увеличение вязкоэластических свойств и плотности кожи после облучения [15].

По данным the Foundation Curie in Paris [10], у 27% пациенток, подвергшихся лампэктомии в сочетании с облучением, отмечены умеренные радиационные изменения и не выявлено тяжелых радиационных последствий. В группе пациенток, получавших лечение только облучением (в больших дозах), 20% имели минимальные, 33% — умеренные и 1% — тяжелые последствия.

По заключению D.C. Furey и соавт. [10], адъювантная ДЛТ неблагоприятно влияет на послеоперационные осложнения.

Цель работы — привести собственные клинические данные в подтверждение выдвинутой концепции названия ПРМЭС с точки зрения доказательной медицины.

Материалы и методы исследования

Группу наблюдения составили 136 больных РМЖ, которые лечились в стационаре и амбулаторно в клинике РМАПО.



В минимальный перечень методов диагностики, помимо стандартных клинических и лабораторно-инструментальных, входили следующие исследования:

- физикальное, включающее выявление уплотнений или опухоли в молочной железе, изучение состояния кожи, регионарных лимфоузлов и т.п.;
- рентгенологические — маммография, компьютерная томография, в том числе ретростеральной зоны, рентгенография костей и суставов (при болях);
- ультразвуковые (УЗИ) — молочных желез, зон лимфооттока, органов брюшной полости и малого таза, послеоперационных тканей;
- дуплексное сканирование сосудов верхней апертуры грудной клетки и верхних конечностей (в отдельной подгруппе из 24 больных);
- радионуклидные — остеосцинтиграфия, сканирование щитовидной железы, по показаниям;
- исследование женской половой системы, в частности спектра половых гормонов, влагалищного мазка;
- cito- и гистологическое — анализы на рецепторы стероидных гормонов в опухолевых клетках, цитофлуорометрическое исследование;
- радиоиммунохимические или иммуноферментные — Her-2/neu и др.;
- измерение суточного объема лимфореей через дренаж и др.

Выполнено 72 дуплексных сканирования в режиме цветового доплеровского картирования скорости кровотока на аппаратах Aplio XU (TOSHIBA, Япония) и Acuson Sequoia 512

(США). Для исследования сосудов верхней апертуры грудной стенки использовали датчик 7,5—8 МГц при супрастеральном и надключичном его положении, затем последовательно в подключичной, подмышечной областях, медиальной борозде плеча лоцировали соответствующие артерии и вены. Показатели справа и слева сравнивали, чтобы выявить асимметрии в исходном положении.

Следует отметить, что у 74 пациенток лечение начиналось с ДЛТ, из них 49 больных получали предоперационное химиолучевое лечение. Облучение проводили в нескольких режимах фракционирования дозы, являвшихся изоэффективными по фактору ВДФ (время—доза—фракционирование). Данные режимы были разработаны на кафедре радиологии РМАПО под руководством акад. РАМН А.С. Павлова и внедрены в клинику РМАПО. Предоперационное однократное облучение молочной железы (разовая очаговая доза — РОД — 13 Гр) и подключично-подмышечной зоны (РОД 10 Гр) было выполнено 8 больным. В 47 случаях использовался режим среднего фракционирования дозы: молочная железа — РОД 5,4 Гр, 5 фракций, суммарная очаговая доза — СОД — 27 Гр; подключично-подмышечная зона — РОД 4,5 Гр, 5 фракций, СОД 22,5 Гр. У 36 пациенток лучевому воздействию подвергались молочная железа, надключичная, парастеральная зоны — РОД 2 Гр до СОД 45 Гр и подключично-подмышечная зона до СОД 34—38 Гр.

Послеоперационная ДЛТ в режиме обычного фракционирования проведена 95 (69,9%) больным, у которых были облучены надключичная и парастеральная зоны до СОД 44—46 Гр. У 20 (14,7%) пациенток, не получавших предоперационную ДЛТ, облучались все зоны регионарного лимфооттока до СОД 44—46 Гр

Таблица 1. Характеристика лучевых реакций в ходе радикального лечения РМЖ

Вид лучевой реакции	Число случаев	
	абс.	%
Эритема	53	39
Эпидермит		
сухой	41	30
влажный	11	8
Лейкопения	27	20
Анемия	14	10
Тромбоцитопения	3	2
Пневмонит	14	10
Эзофагит	8	6

Таблица 2. Характеристика осложнений после РМЭ (продолжительность операции 1 ч и более; n = 112)

Вид осложнения	Число случаев	
	абс.	%
Лимфорея >1 л и >21 дня	57	42
Серома	61	45
Некроз краев раны	6	4,4
Гнойное воспаление	22	16
Рожа	4	3
Гематома	5	3,7
Тромбофлебит	23	17

и послеоперационный рубец — до СОД 50—55 Гр. Сеансы облучения проводили на гамма-терапевтических аппаратах «АГАТ-С» и «Рокус-АМ».

Статистическую обработку полученных данных с расчетами средних значений M , стандартной ошибки m , коэффициентов корреляции Пирсона r , дисперсии SD , доверительного коэффициента t и определением достоверности различий p по таблице Стьюдента производили с использованием программы SPSS.

Результаты и обсуждение

Анализ материалов, приведенных в табл. 1, показывает, что у больных РМЖ во время комплексного лечения в небольшом числе случаев возникали легкие (39%) и выраженные (8—30%) реакции со стороны кожи и внутренних органов (6—10%), а также общие лучевые реакции со стороны крови: тромбоцитопения (2%), анемия (10%), лейкопения (20%). Лучевые реакции, по нашим данным, чаще встречались у пациенток с аллергическими заболеваниями и проявлениями (в 83,3% случаев), реже — у остальных больных (в 64,2% случаев).

Во время химиолучевого лечения встречались единичные случаи обострений бронхиальной астмы и атопического дерматита. Это, как правило, требовало соответствующей коррекции в терапии.

В табл. 2 представлена характеристика послеоперационных осложнений радикальной мастэктомии (РМЭ).

Анализируя результаты, представленные в табл. 2, следует отметить, что такие тяжелые осложнения, как обильная лимфорея и скопления лимфы у краев раны (серомы), встречаются почти у половины больных (42—45%), а нагноение раны и тромбофлебит — значительно реже (16—17%). Указанные осложнения требуют специального лечения, что отдалит сроки начала реабилитационных мероприятий в полном объеме.

Проблема послеоперационной лимфореи, как закономерного и неизбежного осложнения РМЭ, несмотря на практический интерес, который она вызывает у хирургов-маммологов, до сих пор не получила должной научной разработки и систематического изучения.

Хирург-маммолог всегда сталкивается с этим осложнением, но никогда не знает, как длительно будет протекать послеоперационная лимфорея и в каком объеме. И сегодня ни один хирург-онколог не возьмется с полной уверенностью предсказать течение лимфореи после РМЭ. Как правило, в этом случае помогают врачебный опыт и интуиция. В доступной литературе мы не нашли статистически достоверных сведений по данному вопросу.

Чтобы выяснить влияние неоадьювантной ДЛТ на величину суммарного объема лимфореи (СОЛ) у больных РМЖ после РМЭ, было проведено статистическое исследование в группе из 125 женщин. Его результаты приведены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, наименьший СОЛ после РМЭ, составивший в среднем 805 ± 79 мл, наблюдали в 1-й подгруппе больных, в которой неоадьювантная ДЛТ не проводилась; разница по сравнению с другими подгруппами (2, 3 и 4-й) статистически достоверна ($p < 0,01$). Иными словами, предоперационная ДЛТ отрицательно воздействует на течение лимфореи после операции, а именно: увеличивает СОЛ и сроки заживления ран.

Различные режимы ДЛТ достоверно по-разному увеличивают СОЛ. Наибольшее влияние оказывает облучение крупными фракциями (СОЛ 1098 ± 312 мл), наименьшее — средними (СОЛ 868 ± 83 мл); разница статистически достоверна, коэффициент корреляции $r = 0,19$, при $p < 0,05$.

Таблица 3. Зависимость СОЛ в мл ($M \pm m$) от вида предоперационной ДЛТ у больных РМЖ

Показатель	Без ДЛТ (1)	Фракции		
		средние (2)	классического типа (3)	крупные (4)
СОЛ	805 ± 79	868 ± 83	998 ± 110	1098 ± 312
n	36	44	37	8
t	5,5	9,4	13,9	3,05
p	(1—2) < 0,01	(2—3) < 0,01	(1—3) < 0,01	(3—4) < 0,01

Примечание. Здесь и далее n — число больных.

Таблица 4. Зависимость частоты лимфатических отеков у больных РМЖ от числа проведенных курсов ДЛТ

Показатель	ДЛТ		n
	1 курс (до или после РМЭ)	2 курса (до и после РМЭ)	
Число больных с лимфедемой без лимфедемы	49 24	52 8	101 32
Итого ...	73	60	133

Таблица 5. Влияние ДЛТ на восстановление двигательных нарушений верхней конечности у 126 больных РМЖ ($M \pm SD$)

Признак	Без ДЛТ (1)	Неoadъювантная ДЛТ (2)	Ф р а к ц и и классического типа (3)	средние (4)	крупные (5)
<i>n</i>	44	82	34	42	6
Сгибание:					
после МЭ	108±24,4	97±23,8	92±20,1	97±24,6	117±32,3
через 3 мес	150±18,6	139±21	139±22,6	138,5±20,1	152±18,2
через 6 мес	160±11,9	152±15,7	153±16	151±15,8	162±11,5
Отведение:					
после МЭ	89±22,8	77±23,1	74±18,2	77±24,5	94±35,8
через 3 мес	132±27,2	116±27	120±26	113±28,1	133±26,4
через 6 мес	148±20,0	133,7±21,3	139±19,1	129±22,2	149±15,9

Примечание. Здесь и далее представлены значения угловых показателей (°).

Появление лимфатических отеков как важного осложнения и серьезного последствия радикального комплексного лечения РМЖ [2—4, 8—10] среди наших больных отмечено у 101 человека (табл. 4).

Зависит ли частота лимфатических отеков от типа ДЛТ? Этот вопрос имеет немаловажное значение для хирургов и радиологов, которые проводят комплексное лечение РМЖ.

Практически всех больных РМЖ в зависимости от числа курсов ДЛТ, которые они получили в ходе лечения, можно разделить на 2 группы. Первая группа — больные, которым проводился только 1 курс ДЛТ: или перед РМЭ (неoadъювантная ДЛТ), или после операции (адъювантная ДЛТ). Вторая группа — пациентки, которым проводили 2 курса ДЛТ (до операции — подключичные, подмышечные поля и молочные железы, после операции — парастернальное и шейно-надключичное поле), как до, так и после РМЭ. Сводные данные о частоте ранних и поздних лимфатических отеков среди 133 больных

РМЖ, получивших комплексное лечение, представлены в табл. 4.

Для сравнения относительных чисел в этой таблице нами был рассчитан по формуле Пирсона критерий согласия χ^2 , который составил 6,88. Дополнительные расчеты абсолютного значения ($\chi^2 - k$) с учетом степени свободы (k) показали, что оно оказалось равным 4,87. Известно, что если это абсолютное значение ($\chi^2 - k$) > 3, то расхождение ожидаемых и теоретических чисел следует считать неслучайным. Табличное значение χ^2 в нашем случае соответствует $p < 0,05$, что означает статистически достоверную разницу между большей частотой постмастэктомических лимфатических отеков у больных РМЖ, получивших 2 курса (неoadъювантной, а затем и адъювантной) ДЛТ, и меньшей частотой таких отеков у больных, которым проводили только 1 курс ДЛТ (до операции или после).

В табл. 5 приведены данные о нарушениях значений угловых показателей основных движений сгибания и отведения, измеренные в градусах (°) после мастэктомии (МЭ) через 3 и 6 мес наблюдения.

Анализ этих результатов показывает, что у больных после МЭ, которым не проводилась предоперационная ДЛТ (см. табл. 5), перед началом восстановительного лечения функция сгибания была снижена на 40%, а отведения — даже несколько больше — на 44,4% — по сравнению с нормальными значениями. Через 3 и 6 мес после лечения объем этих движений верхней конечности восстанавливался почти полностью: сгибание — $160 \pm 11,9^\circ$, отведение — $148 \pm 20^\circ$.

Таблица 6. Статистический анализ влияния неoadъювантной ДЛТ на восстановление функции верхней конечности у больных РМЖ ($n = 126$)

Признак	Без ДЛТ ($M \pm m$), $n = 44$	Неoadъювантная ДЛТ ($M \pm m$), $n = 82$
Сгибание:		
после МЭ	108±3,68	97±2,55
через 3 мес	$t = 2,46; p > 0,05$ 150±2,8	139±2,3
через 6 мес	$t = 3,03; p < 0,01$ 160±1,79 $t = 3,2; p < 0,01$	152±1,74
Отведение:		
после МЭ	89±3,43	77±2,56
через 3 мес	$t = 2,8; p > 0,05$ 132±4,07	116±3,0
через 6 мес	$t = 3,2; p < 0,01$ 148±3,0 $t = 3,95; p < 0,01$	133,7±2,3

У больных РМЖ, которым перед МЭ проводили курс неоадьювантной ДЛТ, функции движений верхней конечности были снижены значительно (см. табл. 5) как после МЭ, так и через 3 и 6 мес, чем у пациенток, которые перед операцией не облучались (см. табл. 5).

Следовательно, предоперационная ДЛТ усугубляет послеоперационное ограничение функции верхней конечности (за исключением показателей при облучении крупными фракциями). Что касается режимов неоадьювантной ДЛТ, то они влияют на снижение объема движений верхней конечности в послеоперационном периоде по-разному. В этом отношении менее агрессивно действует облучение крупными фракциями по сравнению со средними и классическим фракционированием (см. табл. 5), хотя разница статистически незначима (вероятно, большее значение имеет продолжительность курса ДЛТ). Следует отметить, что темп восстановления объема движений верхней конечности в послеоперационном периоде у больных, которым была проведена неоадьювантная ДЛТ, замедлен по сравнению с больными, которых перед МЭ не облучали.

В табл. 6 представлена часть данных табл. 5 после корректной статистической обработки с расчетами m и t .

Как видно из табл. 6, разница между показателями функции верхней конечности в сравниваемых группах больных статистически достоверна, за исключением функций сгибания и отведения (сразу после МЭ). Это означает, что облучение больных перед МЭ в дальнейшем (через 3 и 6 мес) неблагоприятно сказывается на ходе реабилитации, что проявляется в замедлении темпа восстановления двигательной функции верхней конечности по сравнению с больными РМЖ, которым неоадьювантная ДЛТ не проводилась (разница статистически достоверна).

Выводы

1. ДЛТ, помимо ее несомненной санирующей роли в комплексном лечении больных РМЖ, побочно (статистически достоверно) увеличивает суммарный объем постмастэктомической лимфореи, частоту постмастэктомических лимфатических отеков верхней конечности, оказывает неблагоприятное влияние на темп восстановления двигательных нарушений плечелопаточного региона.

2. С позиций доказательной медицины влияние радиационного фактора на осложнения и последствия МЭ и облучения правомочно отражено в названии ПРМЭС у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилов М.П., Кижаяев Е.В., Кусевич М.Н. Пострадиационно-мастэктомический синдром (о правомочности уточнения терминологии). Рос мед вести 2005;10(3):67—9.
2. Say C., Donegan W. A biostatistical evaluation of complications from mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1974;138:370—6.
3. Brorson H., Svenson H., Norrgren K. et al. Liposuction reduces arm lymphedema without significantly altering the already impaired lymph transport. Lymphology 1998;31:156—72.
4. Foldi E. The treatment of lymphedema. Cancer 1998;83 (Suppl 12):2833—4.
5. Koni S.H. Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. Oncology 1995;9:756.
6. Rayan G., Vallis K.A., Dawson L.A. et al. A prospective comparison of breast pain in patients participating in randomized trial in breast conserving surgery and tamoxifen with or without radiation therapy. Int Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(Suppl 1):242 (abstract).
7. Vecht C.J., Van de Brand H.J., Wäjer O.J. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. Pain 1989;38:171—6.
8. Gerber L., Lampert M., Wood C. et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and irradiation. Breast Cancer Res Treat 1992;21:139—45.
9. Sener S.F., Winchester D.J., Martz C.H. et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. Cancer 2001;92:748—52.
10. Principles and Practice of Radiation Oncology. Third Edition. Eds. C.A. Perez, L.W. Brady. Philadelphia, J.B. Lippincott; 1998. p. 1386—93.
11. Staren E.D., Klepac S., Smith A.P. et al. The dilemma of delayed cellulites after breast conservation therapy. Arch Surg 1996;131:651—4.
12. Carrasco L., Moreno C., Pastor M.A. et al. Postirradiation pseudosclerodermatous panniculitis. Am J Dermatopathol 2001;23:283—7.
13. Iannuzzi C.M., Atencio D.P., Green S. et al. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. Int Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:606—13.
14. Pritchard J., Anand P., Broome J. et al. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patient with radiation-induced brachial plexopathy. Radiother Oncol 2001;58:279—86.
15. Gorodetsky R., Lotan G., Pigget K. et al. Late effects of dose fractionation on the mechanical properties of breast skin following postlumpectomy radiotherapy. Int Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:893—900.