

© Куликов Е.П., Новиков Г.А., Родионов В.В., 2004
УДК 618.19-006.6-089.168

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.П. Куликов, Г.А. Новиков, В.В. Родионов

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова,
Московский НИОИ имени П.А.Герцена,
Ульяновский областной клинический онкологический диспансер

Проанализированы трёх- и пятилетние результаты хирургического лечения больных раком молочной железы.

Выживаемость зависела от периода менструального цикла и даты оперативного лечения. Лучшие показатели выживаемости получены при выполнении операций в период перiovуляции, худшие – в период перименструации.

Актуальность

Молочные железы являются частью репродуктивной системы, гормонозависимым органом, мишенью для действия половых гормонов, гормонов гипофиза и других гормонов, продуцируемых железами внутренней секреции. Гормональная регуляция представляет собой сложный механизм эндокринных взаимодействий. В настоящее время ни у кого не возникает вопросов в связи с тем, что лечебная тактика больных раком молочной железы должна строиться с учетом репродуктивного возраста женщины. Но уровень гормонов в крови зависит не только от того, сохранена менструальная функция у пациентки или она находится в менопаузе. В течение самого менструального цикла отмечается фазовое колебание концентрации половых гормонов. Поэтому можно было бы предположить, что фазы менструального цикла могут оказать влияние на результаты лечения больных раком молочной железы.

Первые работы по данной тематике появились 15 лет назад. В 1989 г.

Hrushesky и соавторы представили результаты лечения 41 больной раком молочной железы с сохраненной менструальной функцией: общая и безрецидивная выживаемость оказались выше в группе пациенток, которые оперировались в середине менструального цикла [5]. Авторы делают вывод, что время хирургического вмешательства является независимым прогностическим фактором наравне с размерами первичного очага, состоянием регионарных лимфатических узлов и рецепторным статусом. Все последующие публикации, посвященные данной проблеме, содержат противоречивую информацию. Большинство авторов подтверждают тот факт, что время хирургического вмешательства влияет на результаты хирургического лечения больных раком молочной железы. Основная часть исследователей считает, что лучшие результаты зарегистрированы в группе пациенток, хирургическое лечение которым выполнялось в лютеиновую фазу [2, 8, 10, 11]. Другая часть утверждает обратное – операция, выполненная в фолликулиновую фазу, приводит к увеличению об-

щей и безрецидивной выживаемости [4, 6]. И, наконец, третьи ратуют за то, что оперативное вмешательство должно выполняться в период перiovуляции, и только тогда можно рассчитывать на успех [9]. С теоретической точки зрения в более выгодном положении оказываются сторонники первого высказывания. Как пишет в своей монографии А.М. Гарин: «... зловещая роль эстрогенов в развитии и течении РМЖ у женщин доказана. ... после инициации канцерогенеза они обеспечивают «бензином» клетки с измененным кодом ДНК» [1]. Кроме прямой пролиферации эстрогенами опухолевых клеток, в эксперименте было доказано, что эти половые гормоны увеличивают синтез протеаз, которые в свою очередь увеличивают шанс интра- и экстравазации опухолевых клеток [3].

С чем связаны столь противоречивые данные, представленные в имеющихся публикациях?

Во-первых, большинство исследований носило ретроспективный характер.

Во-вторых, фаза менструального цикла устанавливалась по дате начала последней менструации, предшествующей оперативному вмешательству. Однако было бы не совсем корректно утверждать, что овуляция должна обязательно произойти на 15-й день менструального цикла, о чем косвенно

свидетельствует число unplanned беременностей у женщин, использующих физиологический способ контрацепции (по циклу). В целях более точного установления фазы менструального цикла необходимо определять уровень половых гормонов в крови. Однако, этот подход был использован только в нескольких работах (Badwe, 1991; Mohr, 1996).

Учитывая разноречивые литературные данные, а также отсутствие отечественных публикаций, мы решили провести собственное исследование.

Материалы и методы

Все пациентки имели регулярный менструальный цикл, продолжительность которого колебалась от 26 до 30 дней, в среднем 28 дней. Момент овуляции гипотетически совпадал с серединой цикла. Исходя из того, что гормональные изменения в процессе менструального цикла происходят постепенно, решено было разделить больных не на две группы, как в большинстве предыдущих исследований, а на четыре группы. День цикла, приходящийся на момент операции, вычислялся по дате начала последней перед операцией менструации. Распределение больных по группам было приблизительно одинаковым и выглядело следующим образом:

Дни менструального цикла	24-2	3-9	10-16	17-23
Число больных	47	46	44	44

Большинство пациенток находилось в возрасте от 40 до 50 лет (59,6%) и от 30-39 лет (27,1%). Реже встречались больные в возрастных группах от 50 до 55 лет (10,5%) и от 20 до 29 лет (2,8%).

Среди больных преобладали пациентки с местнораспространенными ста-

диями заболевания - 59,6% (рис. 1).

Трехлетняя выживаемость оценена у 171 больной, 5-летняя у 149. Показатели общей и безрецидивной выживаемости рассчитывались с помощью графического метода на основании таблиц дожития. Сравнение полученных кри-

вых выживаемости различных групп рангового критерия. больных осуществлено с помощью лог-

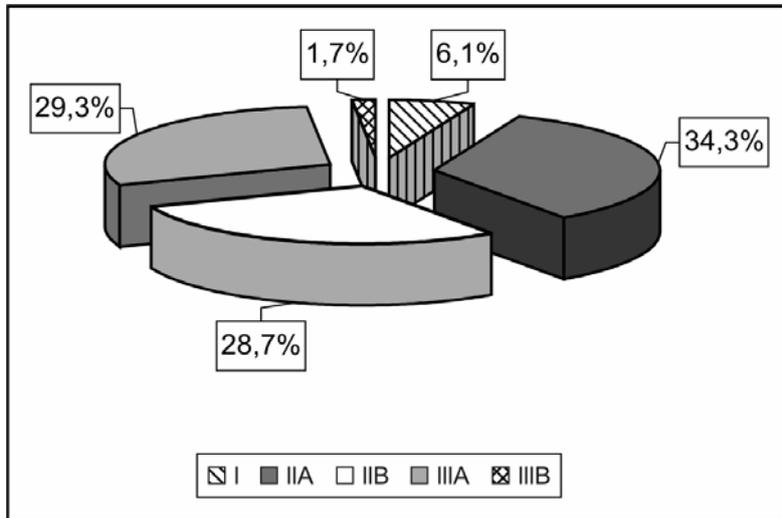


Рис. 1. Распределение больных по стадиям.

Распределение больных по стадиям одинаковым (рис. 2). внутри групп оказалось приблизительно

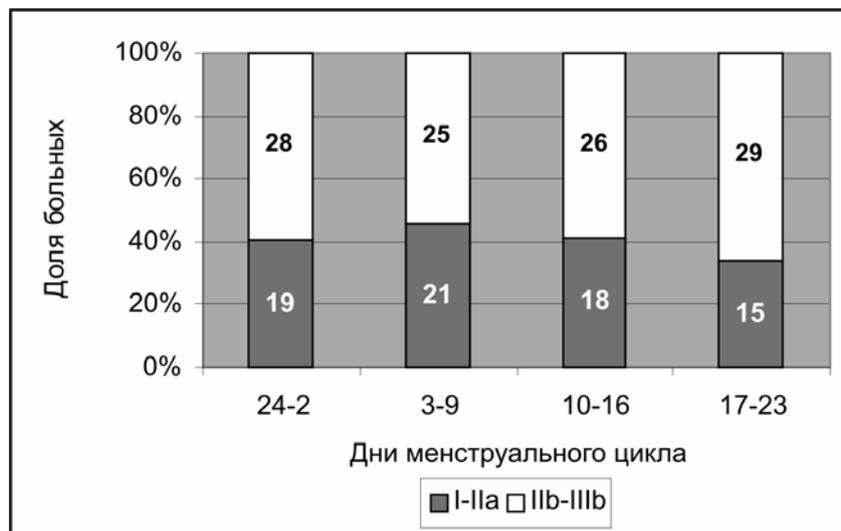


Рис. 2. Распределение больных по стадиям внутри групп.

Результаты и их обсуждение

Анализируя кривые общей выживаемости (рис. 3) мы не получили ка-

кой-либо разницы между группами больных, операция которым выполнялась с 3 по 9 и с 17 по 23 дни цикла ($p > 0,05$). Вместе с тем, регистрирова-

лось статистически достоверное увеличение общей выживаемости у пациентов, оперированных с 10 по 16 дни по отношению к больным, которым операция выполнялась с 24 по 2 день менст-

руального цикла ($p < 0,05$).

Такая же закономерность, но только еще более выраженная, прослеживалась в отношении безрецидивной выживаемости (рис. 4).

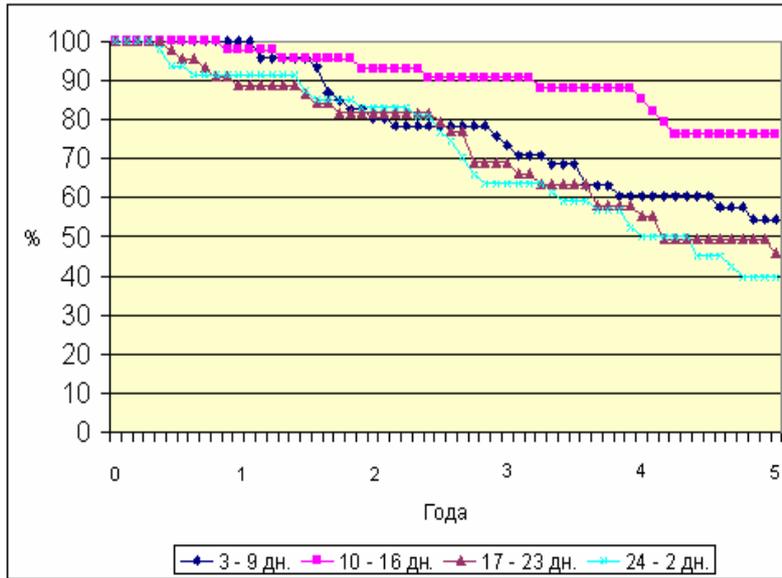


Рис. 3. Общая пятилетняя выживаемость больных в группах.

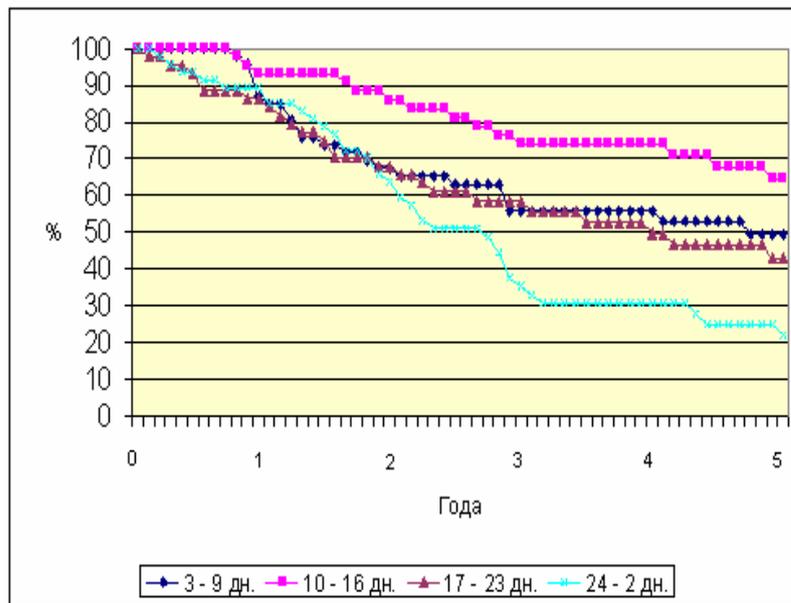


Рис. 4. Безрецидивная пятилетняя выживаемость больных в группах.

Нами предпринята попытка, проанализировать показатели 5-летней общей выживаемости в группах больных в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов. При отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы наилучшие показатели общей

5-летней выживаемости были получены среди пациенток, которым оперативное вмешательство выполнялось с 3 по 9 дни менструального цикла (рис. 5). Но отличие между группами в данном случае оказалось статистически недостоверным ($p > 0,05$).

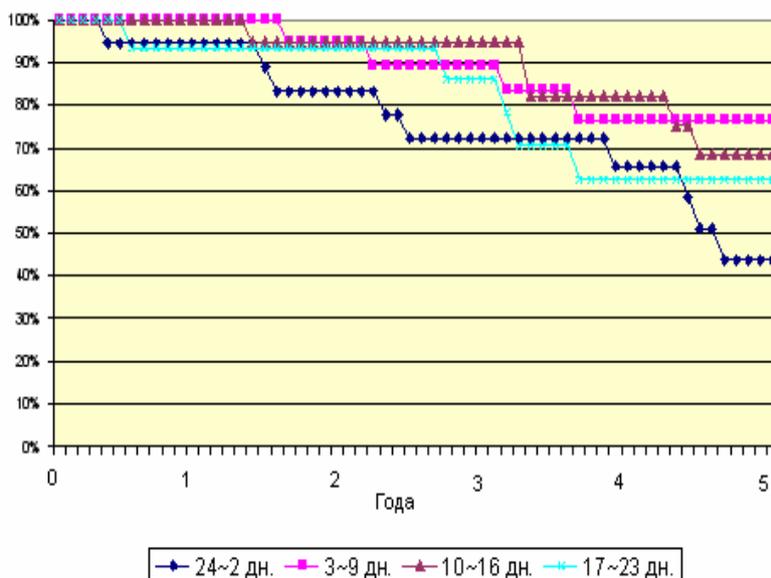


Рис. 5. Общая пятилетняя выживаемость у больных без метастазов в регионарные лимфатические узлы.

Что нельзя сказать в отношении больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы (рис. 6). Регистрировалось статистически достоверное увеличение 5-летней выживаемости у больных, оперированных с 10 по 16 дни, в сравнении с пациентками, которым оперативное вмешательство выполнялось в другие периоды менструального цикла ($p < 0,05$). Показатели 5-летней выживаемости больных, оперированных с 24 по 2, с 3 по 9 и с 17 по 23 дни менструального цикла оказались приблизительно одинаковыми и не вы-

ходили за пределы 30%.

Таким образом, зависимость результатов лечения больных раком молочной железы от фазы менструального цикла на момент оперативного вмешательства носит более выраженный характер для больных с поражением регионарных лимфоузлов, что является не совсем логичным, т.к. вероятность наличия субклинических метастазов на момент операции у таких пациенток выше. Подобную закономерность отмечают и другие исследователи.

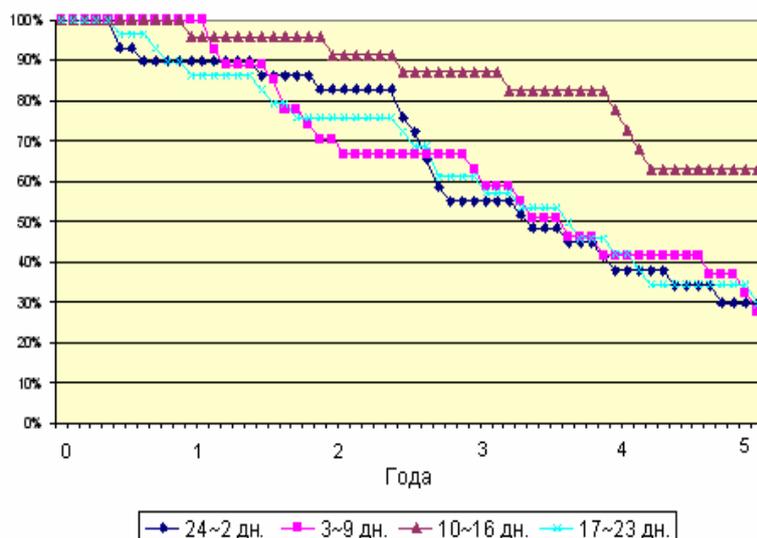


Рис. 6. Общая пятилетняя выживаемость у больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Выводы

На основании полученных результатов мы можем сделать следующие выводы:

1. Менструальный цикл оказывает влияние на результаты лечения больных раком молочной железы.
2. Лучшие показатели выживаемости получены при выполнении операции в период перiovуляции, что противоречит теоретическим выкладкам, на которых останавливались ранее. Однако, мы не единственные, кто пришел к данным выводам. В работах Hrushesky (1989), Harlap (1998) были получены аналогичные результаты [5, 9]. Кроме того, в исследовании, проведенном под руководством проф. Fentiman, убежденного сторонника того, что именно в фолликулиновую фазу регистрируются худшие результаты хирургического лечения больных раком молочной железы, было по-

казано, что пики смертности и концентрации эстрадиола в крови разведены во времени [3]. Самые интересные данные были получены в одной из последних работ, проведенных шведскими учеными во главе с Holmberg (2001) [7]. Из 774 пациенток, страдающих раком молочной железы, лучшие показатели выживаемости были получены в группе больных с наиболее высоким уровнем эстрогена. Убедительных объяснений полученных результатов авторы привести не смогли. Не удалось пока это сделать и нам.

3. Худшие показатели выживаемости получены при выполнении оперативного вмешательства в период перименструации. Данный факт мы можем объяснить не столько с позиции прямой гормональной регуляции, сколько, руководствуясь изменениями в свертывающей систе-

ме крови. С одной стороны, повышенная кровоточивость создаёт благоприятные условия для попадания опухолевых клеток из операционной раны в кровеносное русло. С другой стороны, компенсаторное увеличение уровня фибриногена в крови в период перименструации увеличивает шанс выжить опухолевым клеткам, уже попавшим в циркуляторное русло – фибриноген укутывает опухолевые клетки, защищая их от механического повреждения, а также воздействия со стороны клеточного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Принципы и возможности современной эндокринной терапии опухолей / А.М. Гарин. – Москва, 2000. – С.3-6.
2. Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer / U Veronesi, A Luini, L Mariani et al. // Lancet. – 1994. – Vol.343. – P.1544-1546.
3. Fentiman IS. Effect of menstrual cycle phase on surgical treatment of breast cancer / IS Fentiman, WM Gregory, MA Richards // Lancet. – 1994. – Vol.344. – P.402.
4. Menstrual effect on surgical cure of breast cancer / TJ Powles, AL Jones, S Ashley, A. Tidy // Lancet. – 1989. – Vol.334. – P.1343-1344.
5. Menstrual influence on surgical cure of breast cancer / WJM Hrushevsky, AZ Bluming, SA Gruber, RB. Sothorn // Lancet. – 1989. –Vol.333. - P.949-952.
6. Menstrual status and breast cancer surgery / Y Ville, S Lasry, F Spiratos et al. // Breast Cancer Res Treat. – 1990. – Vol.16. – P.119.
7. Pre-operative oestradiol levels – relation to survival in breast cancer / L. Holmberg, T. Norden, A. Lindgren et al. // Eur. J. Surg. Oncjl. - 2001. – Vol.27, N2. - P.152-156.
8. Surgical procedures, menstrual cycle phase, and prognosis in operable breast cancer / RA Badwe, MA Richards, IS Fentiman et al. // Lancet. – 1991. – Vol.338. – P.815-816.
9. Survival of premenopausal women with breast carcinoma: effects of menstrual timing of surgery / S. Harlap, A.G. Zauber, D.M. Pollack et al. // Cancer. - 1998. – Vol.83, N1. – P.76-88.
10. Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival / RT Senie, PP Rosen, P Rhodes, ML. Lesser // Ann Intern Med. – 1991. – Vol.115. – P.337-342.
11. Timing of surgery during menstrual cycle and survival of premenopausal women with operable breast cancer / RA Badwe, WM Gregory, MA Chaudary et al. // Lancet. – 1991. - Vol.337. – P.1261-1264.

PATHS OF IMPROVING OF OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT BY AN ILL OF A MAMMA CARCINOMA

E.P. Kulikov, G.A. Novikov, V.V. Rodionov

Are parsed three- and five years' outcomes of surgical treatment by an ill of a mamma carcinoma. The menstrual cycle exerts influence on results of treatment patients, ill of a mamma carcinoma.

The best parameters of a survival rate are obtained at performance of operations in a period of periovulation, inferior - in a period of perimenstrual.