

Г.В.Бондарь¹
И.Е.Седаков²
О.И.Балашова³
А.В.Хоменко³

¹ Донецкий областной противоопухолевый центр

² Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

³ Днепропетровский областной клинический онкологический диспансер

Ключевые слова: местнораспространенный рак молочной железы, селективная внутриартериальная полихимиотерапия, неoadъювантная терапия, патоморфоз, выживаемость.

Надійшла: 19.02.2011

Прийнята: 12.04.2011

УДК 618.19-006:615.28

ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы "Розробити методи біологічного зварювання тканин, регіонарної, ендолімфатичної і поліхіміотерапії в комплексному лікуванні злоякісних пухлин основних локалізацій" (№ государственной регистрации 015U008713).

Резюме. С целью оценки патоморфоза и выживаемости пациенток с местнораспространенными формами рака молочной железы (РМЖ) проведено исследование 89 пациенток, получавших селективную внутриартериальную полихимиотерапию (ПХТ) неoadъювантно, и 46 – получавших внутривенную ПХТ в том же режиме (контроль). Более существенные патоморфологические изменения при лечении РМЖ в неoadъювантном режиме были достигнуты при использовании селективной внутриартериальной ПХТ ($p < 0,01$). В группе внутриартериальной ПХТ патоморфоз 4 степени наблюдался в 16,9% случаев (контроль – 8,70%), 3 степени – в 37,0% (контроль – 28,3%), 2 степени – в 46,1% (контроль – 26,1%). В группе контроля патоморфоз 1 степени был у 26,1% пациенток, отсутствие патоморфоза – у 10,9%. При развитии патоморфоза 2-4 степени в группе внутриартериальной ПХТ 5-летняя выживаемость увеличивается на 0,90-5,60% по сравнению с контролем, 10-летняя – на 5,60-11,6%. Показатель выживаемости имел тенденцию к росту при увеличении степени патоморфоза без статистически достоверных отличий в группах внутриартериальной и внутривенной ПХТ для каждого года наблюдения. Средняя продолжительность жизни больных исследуемой группы составила $4,61 \pm 0,02$ года, в контрольной группе – $4,19 \pm 0,05$ ($p < 0,001$). Для 1-7 года наблюдения разница в выживаемости в исследуемой и контрольной группе была в пределах 5,8-9,5%. Наилучший результаты отмечаются после семи лет наблюдения: семи-десятилетняя выживаемость при применении селективной внутриартериальной ПХТ составила 38,2%, в контроле – 23,9%.

Морфологія. – 2011. – Т. V, № 1. – С. 13-23.

© Г.В.Бондарь, И.Е.Седаков, О.И.Балашова, А.В.Хоменко, 2011

Bondar G.V., Sedakov I. E., Balashov O.I., Khomenko A.V. Evaluation of pathomorphological changes and survival after selective intraarterial polychemotherapy of locally advanced breast cancer.

Summary. The pathomorphological changes (pathologic response) and survival of patients with locally advanced breast cancer (BC) were analyzed for the 89 patients treated with selective intraarterial polychemotherapy (PCT) in neoadjuvant mode and 46 treated with intravenous PCT in the same mode (control). More significant pathomorphological response after the treatment of BC in the neoadjuvant mode was achieved after selective intra-arterial PCT ($p < 0,01$). In the intraarterial PCT group pathomorphosis grade 4 was observed in 16.9% (control – 8.70%), grade 3 – 37.0% (control – 28.3%), grade 2 – 46.1% (control – 26.1%). In the control group 1 degree pathomorphosis was in 26.1% of patients, no pathologic response – in 10.9%. In patients with pathomorphosis of 2-4 degrees in intraarterial PCT group 5-year survival increases by 0.90-5.60% compared with the control, 10-year-old survival – by 5.60-11.6%. Survival tended to increase with the degree of pathomorphosis without statistical differences in groups of intraarterial and intravenous PCT for each year of observation. The average life expectancy for the intraarterial PCT group was 4.61 ± 0.02 years, for the control group – 4.19 ± 0.05 ($p < 0,001$). For 1-7 years difference in survival was within 5.8-9.5%. The best results are observed after seventh year: 7-10-year survival in intraarterial PCT group was 38.2%, in the control group – 23.9%.

Key words: locally advanced breast cancer, selective intraarterial chemotherapy, neoadjuvant therapy, pathologic response, survival.

Введение

Рак молочной железы (РМЗ) – одна из наиболее актуальных проблем в онкологии в связи с высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости. Развитие и разработка новых схем, включающих разные виды консервативного лечения, оперативное вмешательство, сочетание операции, адьювантных и неоадьювантных способов химиотерапии и лучевой терапии, предполагают многостороннюю оценку предлагаемых методов (Думанский Ю.В. и соавт., 2004, Бондарь Г.В. и соавт., 2005). Исследование морфологических и патоморфологических изменений при РМЗ продолжают более 50 лет. Оценка лекарственного патоморфоза опухоли активно используется в настоящее время (Смоланка И.И. и соавт., 2006; Півнюк В.М. и соавт., 2009), так как является важным показателем эффективности терапии. При использовании различных схем неоадьювантной терапии достигается разный по выраженности эффект в отношении патоморфоза, который зависит от степени злокачественности опухоли, ее гистологического варианта, возможности использовать антигормональную терапию (Максимов К.В. и соавт., 2010). Полученные ранее данные указывают на то, что достижение полного клинического ответа у 30-60% пациентов не совпадает с развитием полного патоморфоза (Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., 2008). Тем не менее анализ патоморфологических изменений, наряду с оценкой общей выживаемости, продолжают оставаться критериями оценивания эффекта терапии. До 60% первичных обращений наблюдается на стадии развития заболевания, когда проведение оперативного лечения, как первой стадии, уже невозможно. Как правило, эту группу составляют больные с местнораспространенными формами РМЖ, именно для них является наиболее актуальным применение неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) (Бондарь Г.В. и соавт., 2005), в частности селективной внутриартериальной полихимиотерапии (СВАПХТ) – метода, которой начал активно развиваться последние годы (Седаков И.Е., 1996; Бондарь Г.В. и соавт., 2002).

Цель работы – оценить патоморфоз и выживаемость при использовании в неоадьювантном режиме селективной внутриартериальной полихимиотерапии местнораспространенного рака молочной железы.

Материалы и методы

В основу исследования положены сведения из истории болезни, амбулаторных карт диспансерного наблюдения 141 больных, получивших лечение в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ) и Днепропетровском областном клиническом онкологическом диспансере

(ДОКОД) с 1999 по 2002 годы. Больные были разбиты на 2 группы: 89 больных с местнораспространенным раком молочной железы получали селективную внутриартериальную полихимиотерапию (СВАПХТ) в ДОПЦ, 46 – системную ПХТ в ДОКОД. Курсы СВАПХТ проводили путем длительного внутриартериального введения препаратов по оригинальным методикам разработанных в ДОПЦ. Системную (внутривенную) ПХТ больные получали по известным методикам.

Все пациентки первой группы (получавшие СВАПХТ) после дообследования и стадирования процесса начинали комплексное лечение с внутриартериальной полихимиотерапии. Для катетеризации артериальных сосудов использовали методики, разработанные в ДОПЦ. Курсовую дозу химиопрепаратов рассчитывали по общепринятым стандартам. Количество курсов СВАПХТ колебалось от двух до четырех.

Схема комплексного лечения больных предполагала проведение до 3 последовательных курсов неоадьювантной СВАПХТ по модифицированной схеме СМФ. Наиболее оптимальным является введение химиопрепаратов по принципу «один день – один препарат». При этом ежедневно в режиме непрерывной длительной инфузии вводили 1/3 курсовой дозы каждого препарата. Интервалы между курсами составляли 3 недели. В случаях развития побочных эффектов или осложнений в виде проявлений местной и системной токсичности дозы редуцировали или временно прекращали курс. Контроль эффективности лечения осуществляли после окончания очередного курса СВАПХТ (клиническое исследование пациентки, УЗИ, маммография).

В соответствии с протоколом настоящего исследования, в схемы комплексного лечения всех пациенток была включена лучевая терапия в режимах классического фракционирования дозы: на молочную железу – СОД 45-50 Гр, на над-, подключичную, парастернальную и подмышечную области – СОД 40-44 Гр.

У женщин с сохраненной менструальной функцией выполняли толсто-игольную трепан-биопсию опухоли или подмышечных лимфоузлов, также определяли наличие в опухолевых клетках рецепторов эстрогенов и прогестерона с помощью иммуногистохимического исследования (33 пациентки, 37,07%). У 21 (23,59%) женщин первой группы с сохраненной менструальной функцией выявлены гиперэкспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона (ER+PR+). У 12 женщин (13,48%) выявлен отрицательный гормональный статус опухоли. Пациенткам в менопаузе рекомендовали прием антиэстрогенов (тамоксифена) при позитивном рецепторном статусе опухоли по общепринятой схеме в течение 5 лет.

В первой группе радикальная мастэктомия по Холстеду произведена у 11 (12,36%) пациенток, по Пейти – у 9 (10,11%), по Маддену – у 67 (75,28%), квадрантэктомия с лимфаденэктомией – у 2 (2,25%). СВАПХТ всем пациенткам проводилась путем катетеризации внутренней грудной артерии через перфорантную ветвь симультантно с мастэктомией.

Все пациентки контрольной группы после дообследования и стадирования процесса начинали комплексное лечение, включающее системную ПХТ по схеме FAC и CMF. 46 пациенток получили химиотерапию в неoadьювантном и адьювантном режиме.

Иммунногистохимическое исследование проведено у 24 (52,17%) пациенток. У 13 женщин (25,0%) с сохраненной менструальной функцией выявлена гиперэкспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона (ER+PR+). У 11 (21,15%) женщин выявлен отрицательный гормональный статус в опухоли. Антиэстрогенную терапию проводили на всех этапах комплексного лечения с учетом рецепторного статуса опухоли. Полная антиэстрогенная блокада у пациенток достигалась путем назначения тамоксифена в дозе 20 мг в сутки в течение всего периода наблюдения.

Всем пациенткам после достижения частичной или полной регрессии опухолевого процесса была проведена лучевая терапия в режиме классического фракционирования: СОД – 45-50 Гр на молочную железу и 37,7-40 Гр на пути лимфоттока.

Оперативное вмешательство проведено 46 (88,5%) женщинам. У 41 пациентки (89,13%) была проведена операция по Пейти, у 4 (8,70%) – по Холстеду, 1 пациентке (2,17%) проведена квадрантэктомия с лимфоденэктомией.

Распространенность опухолевого процесса и развитие лекарственного патоморфоза определялись при патогистологическом исследовании операционного материала по схеме, предложенной Г.О. Лавниковой (1978). Результаты по степеням развития патоморфоза и выживаемости обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Характеристика групп больных, клинические результаты неoadьювантной терапии

Средний возраст больных в первой группе – 48,7 лет. Основной удельный вес (74,1%) в этой группе приходился на женщин трудоспособного возраста от 30 до 60 лет. У подавляющего числа пациентов данной группы была диагностирована 3б стадия заболевания (87 женщин, 97,7%). Лишь в 2 случаях (2,25%) отмечена 4а стадия. По критерию T в исследуемой группе 4а стадия была диагностирована у 1 пациентки (1,12%), у 62 женщин (69,7%) – 4-б стадия. При первичном осмотре диагностирована 4д стадия у 21 пациентки (23,6%), у 5 больных (5,62%) – 4с стадия. Оценка

состояния репродуктивной системы выявила сохраненную менструальную функцию у 41 женщин (46,1%), 48 женщин (53,9%) находились в менопаузе. У 4 женщин (4,49%) эти изменения классифицированы как пременопауза. Продолжительность менопаузы до 5 лет отмечена у 13 (14,6%) женщин, от 5 до 10 лет – у 8 (8,99%) пациенток, от 10 до 15 лет – у 14 пациенток (15,7%). Больше 20 лет в менопаузе находились 6 пациенток (6,74%). Первичный очаг встречался практически одинаково часто в левой (47 случаев, 52,8%) и в правой молочной железах (42 наблюдения, 47,2%).

При первичном обращении у 84 (94,4%) пациенток данной группы отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов. Чаще всего встречалось увеличение единичного подмышечного лимфатического узла (в 50 случаях, 56,2%), несколько реже встречалось наличие конгломерата подмышечных лимфатических узлов (25 случаев, 28,1%). В 9 случаях (10,1%) отмечались увеличенные подмышечные и надключичные лимфоузлы. У 5 пациенток (5,62%) регионарные лимфатические узлы не определялись.

Средний возраст больных контрольной группы – 49,7 лет. Основной удельный вес (68,8%) этой группы составили женщины трудоспособного возраста от 30 до 60 лет. У подавляющего числа пациенток была диагностирована 3 стадия: 3б стадия – у 20 пациенток (38,5%), 3а стадия – у 30 женщин (57,7%). Только у двух пациенток (3,87%) диагностирована 2б стадия.

По критерию T при первичном осмотре 3 стадия зафиксирована у 19 пациенток (36,5%), в группах с 2 и 4 стадиями выявлено по 13 женщин (25,0%). 4б стадия была зафиксирована у 7 больных (13,5%). Все больные не имели отдаленных метастазов. Сохраненная менструальная функция наблюдалась у 18 (34,6%) женщин, 34 (65,4%) женщин находились в менопаузе. В пременопаузе находились 5 пациенток (14,7%), у 5 больных (14,7%) нарушения менструального цикла отмечались на протяжении от 1 до 5 лет. От 5 до 10 лет в менопаузе находились 10 пациенток (29,4%). Свыше 10 лет в менопаузе находились 13 человек (38,2%), больше 20 лет менопауза была у одной пациентки (2,94%).

В группе больных, получавших системную ПХТ, первичный очаг одинаково встречался как в левой (23 случая, 44,2%), так и правой молочной железах (29 случаев, 55,8%). У 47 (90,4%) пациентки данной группы отмечались увеличенные регионарные лимфоузлы. Чаще всего встречался конгломерат подмышечных лимфоузлов (31 случай, 59,6%). У 16 женщин (30,8%) отмечены единичные подмышечные лимфоузлы. Лимфоузлы не пальпировались у 5 пациенток (9,62%).

Полная регрессия заболевания после неадьювантной терапии у больных первой группы отмечена у 12 (13,5%) больных, частичная регрес-

сия у 69 (77,5%), стабилизация процесса у 8 пациенток (8,99%).

При морфологическом исследовании лимфатических узлов наличие метастазов в них подтверждено у 66 женщин. Метастатическое поражение единичных лимфоузлов (до 3) определено у 36 (40,45%) женщин. Множественное поражение лимфоузлов диагностировано у 30 (33,71%) пациенток, в 23 случаях (25,84%) в лимфоузлах метастазов не выявлено.

У больных контрольной группы полная регрессия заболевания не отмечена ни у одной больной, частичная регрессия наблюдалась у 16 пациенток (30,8%), стабилизация процесса – у 32 пациенток (51,6%). Прогрессирование заболевания в процессе лечения выявлено у 4 женщин (7,69%). Послеоперационные осложнения наблюдались у 12 пациенток (26,1%). При морфологическом исследовании регионарных лимфоузлов наличие метастазов выявлено у 41 пациентки (89,1%). Метастатическое поражение единичных лимфоузлов (до 3) определено у 15 (32,6%) женщин. Множественное поражение лимфоузлов ди-

агностировано у 26 (56,5%) пациенток, в 5 случаях (10,9%) в лимфоузлах метастазов не выявлено.

Характеристика патоморфологических изменений после проведения неадьювантной терапии

Развитие лекарственного патоморфоза определялось при патогистологическом исследовании операционного материала в обеих группах пациенток. Лечебный патоморфоз 2-4 степени в группе с внутриаартериальным введением химиопрепаратов определялся у всех пациенток. Патогистологическая оценка дала следующие результаты: лечебный патоморфоз 4 степени выявлен у 15 (16,9%) женщин (табл. 1), патоморфоз 3 степени определён у 33 женщин (37,0%), патоморфоз 2 степени - у 41 пациентки (46,1%).

При анализе частоты развития лечебного патоморфоза было очевидно, что при карциноме 3 степени вероятность патоморфоза 3 и 4 степени выше (37,8% и 21,6%, соответственно), чем при карциноме 2 степени злокачественности (31,7% и 17,1%, соответственно).

Таблица 1

Развитие патоморфоза опухоли в зависимости от первичного гистологического диагноза в группе больных, получавших СВАПХТ, количество случаев

Патоморфологический диагноз	Степень патоморфоза		
	4	3	2
Внутридольковый рак		1	
Внутрипротоковый инвазивный рак		1	1
Инфильтрирующая карцинома 1		2	2
Инфильтрирующая карцинома 2	7	13	21
Инфильтрирующая карцинома 3	8	14	15
Камедокарцинома			1
Недифференцированный рак		2	
Перстневидноклеточный рак.			1
Всего	15	33	41

При карциноме низкой степени злокачественности не наблюдалось развития патоморфоза 4 степени. Внутридольковый, внутрипротоковый и недифференцированный рак после лечения демонстрировали 3 степень лечебного патоморфоза. Камедокарцинома и перстневидноклеточный рак в результате лечения в этой группе пациенток подвергались патоморфологическим изменениям 2 степени, т.е. имели большую резистентность к ПХТ по сравнению с инфильтрирующей карциномой.

При лечебном патоморфозе 3-4 степени наблюдались выраженные дистрофические и апоптотические изменения в эпителиальном компоненте опухоли. Погибшие участки замещались соединительной тканью, иногда с явлениями гиалиноза (рис. 1). В результате лекарственного патоморфоза в этой группе пациенток выраженные

склеротические изменения определялись вокруг отдельных протоков и сосудов (рис. 2).

В обеих группах пациенток мы наблюдали, что в опухоли, которая изначально имела незначительное количество стромальных клеток, была более выраженная тенденция к формированию бесклеточного фиброза в результате лекарственного патоморфоза. При этом пропитывание опухоли гиалиновыми массами было всегда интенсивнее, чем в опухолях с высоким содержанием клеток соединительной ткани.

При формировании выраженного лечебного патоморфоза характерной чертой было наличие инфильтрации лимфоидными компонентами гиалинирующих участков опухоли (рис. 3). В ряде случаев участки рассасывания опухоли были заселены макрофагами, которые были крупными, имели светлую, пенистую цитоплазму (рис. 4).

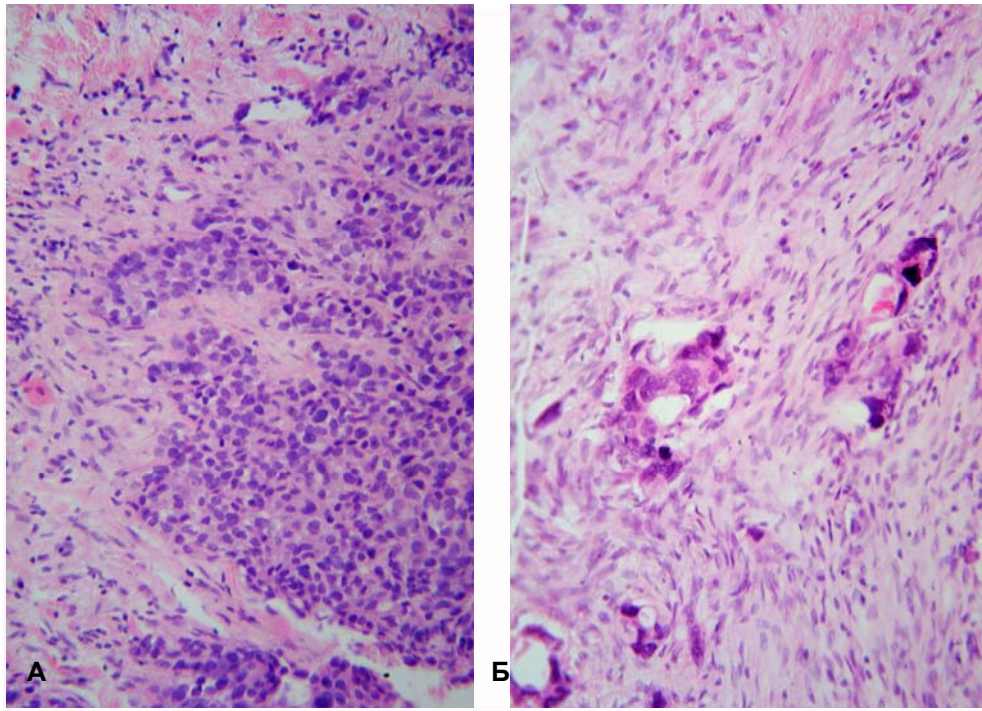


Рис. 1. А - инфильтрирующая карцинома 3 степени злокачественности у пациентки из группы СВАПХТ. Б – лечебный патоморфоз 3-й степени с явлениями обезыствления, дистрофии, выраженным склерозом. Та же пациентка. Окраска гематоксилином-эозином. ×400.

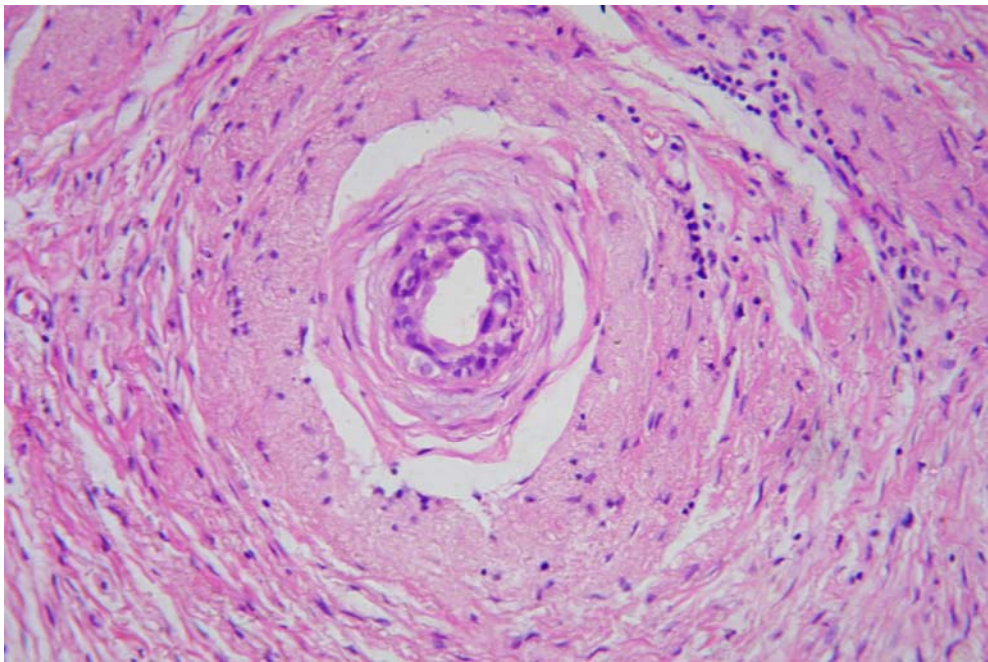


Рис. 2. Лечебный патоморфоз 3-й степени с явлениями склероза, гиалиноза, незначительной лимфоидной инфильтрации вокруг протока. Окраска гематоксилином-эозином. ×400.

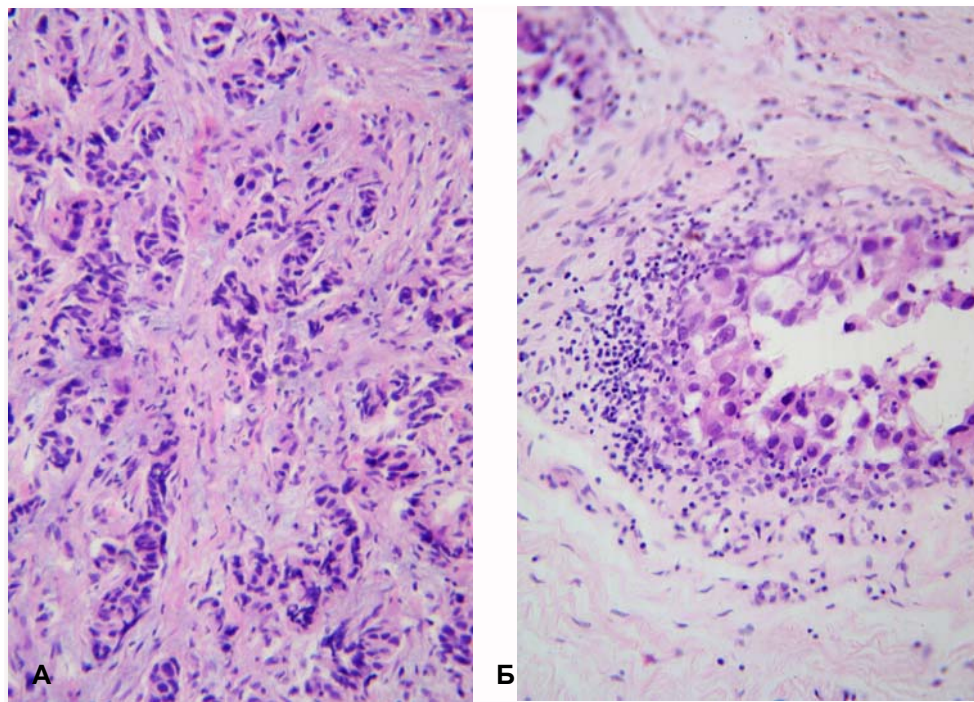


Рис. 3. А - инфильтрирующая карцинома 3-й степени злокачественности у пациентки из группы СВАПХТ. Б - лечебный патоморфоз 3-й степени с явлениями некроза, выраженной лимфоидной инфильтрации, та же пациентка. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 400$.

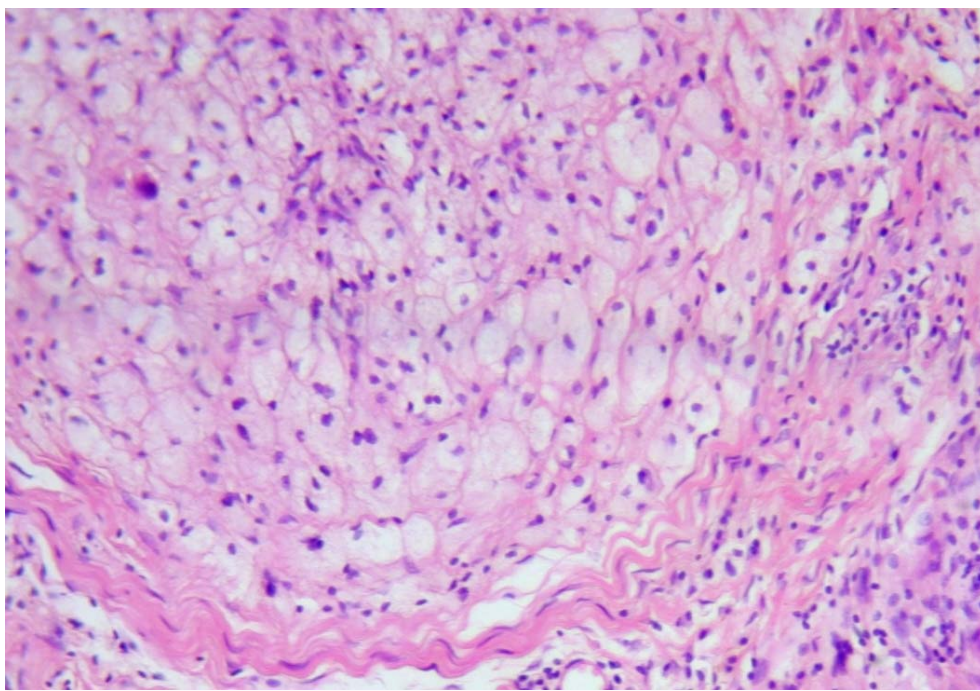


Рис. 4. Лечебный патоморфоз 4-й степени. Выраженная макрофагальная реакция. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 400$.

В контрольной группе большинство патогистологических диагнозов составила инфильтрирующая карцинома, как и в сравниваемой группе СВАПХТ, однако, удельный вес этой патологии был существенно меньшим (45,6% против 92,1%). Значительную часть патогистологических диагнозов в этой группе составили внутрипротоковый и внутридольковый рак.

У 4 (8,70%) пациенток после внутривенной

ПХТ опухолевая паренхима не была выявлена, что дало нам основания отнести эти случаи к лечебному патоморфозу 4 степени (табл. 2), что существенно меньше, чем в группе с внутриа- ртериальным введением. Патоморфоз 3 степени был определён у 13 женщин (28,3%), патоморфоз 1 и 2 степени развился у 24 пациенток (12 и 12) (по 26,1%). Отсутствие каких-либо патоморфологических изменений наблюдалось в 5 случаях (10,9%).

Таблица 2

Развитие патоморфоза опухоли в зависимости от первичного гистологического диагноза в группе больных, получавших внутривенную ПХТ, количество случаев

Патоморфологический диагноз	Степень патоморфоза				
	4	3	2	1	0
Внутридольковый рак		2	3	3	2
Внутрипротоковый рак		3	3	3	2
Инфильтрирующая карцинома 1		4	3	5	1
Инфильтрирующая карцинома 2	2	2	1	1	
Инфильтрирующая карцинома 3	1	1			
Недифференцированный рак	1	1	2		
Всего	4	13	12	12	5

В целом, характер патоморфологических изменений в контрольной и сравниваемой группе мало отличался. Как и в группе внутриа- ртериального введения, при развитых степенях патоморфоза формировался фиброз, гибель и дистрофия эпителиальных компонентов опухоли, лимфоидная инфильтрация. Наблюдалась тенденция к формированию выраженных патоморфологических сдвигов при карциноме более высокой степени злокачественности, как это происходило в группе СВАПХТ.

При патогистологическом исследовании в контрольной группе некоторые случаи демонстрировали отсутствие лекарственного патоморфоза или дальнейшее развитие опухолевого процесса. Слабовыраженные патоморфологические изменения, которые можно было отнести к 1 степени патоморфоза, могли сочетаться с дальнейшим развитием эпителиальных элементов опухоли (рис. 5).

Таким образом, мы обнаружили, что результат лечения в виде лекарственного патоморфоза зависит от вида используемой неoadьювантной терапии, степени злокачественности карциномы и гистологической разновидности РМЖ. Направленность патоморфологических изменений определяется исходным состоянием опухоли, процентным соотношением в ней эпителиальных и стромальных компонентов.

Несмотря на отличия в структуре первичного патоморфологического диагноза больных сравниваемых групп, очевидно, что степень развития лечебного патоморфоза зависит от метода введения препарата. Так, 3-4 степени патоморфоза, являющиеся наиболее благоприятными, у

больных группы внутриа- ртериального введения, наблюдались в 48 из 89 случаев (53,9%), а в контрольной группе у 17 из 46 пациенток (36,9%). Мы получили статистически достоверные отличия для формирования патоморфоза в группах внутриа- ртериальной и внутривенной ПХТ ($p < 0,01$, по критерию Пирсона χ^2).

В контроле патоморфоз 0 и 1 степеней, который не наблюдался в сравниваемой группе, составил 36,7%, т. е. более трети случаев не демонстрировали патоморфологического ответа. Большинство этих случаев относились к первичному диагнозу внутрипротоковый и внутридольковый рак (58,8% в общей группе с патоморфозом 0-1). Обращал на себя внимание тот факт, что при инфильтрирующей карциноме 1 степени в 46,2% случаев не наблюдалось развитие лечебного патоморфоза, что резко отличается от результатов, полученных в группе больных после внутриа- ртериальной терапии. Напротив, результаты при инфильтрирующей карциноме более высокой степени злокачественности в контрольной группе приближались к тем, что были получены в сравниваемой группе. Так, при инфильтрирующей карциноме 2 степени выраженный лечебный патоморфоз (3-4 степеней) развивался в 48,8% случаев в группе с внутриа- ртериальным введением, и в 66,7% - в группе с внутривенным введением химиопрепаратов.

Таким образом, при первичной патоморфологической оценке РМЖ и анализе развития лечебного патоморфоза выявлены отличия в степени выраженности изменений в зависимости от использованного метода неoadьювантной терапии метода, а также в зависимости от начального

гистологического варианта опухоли. Наиболее выраженный ответ при обеих методиках получен для карцином 2 и 3 степени злокачественности. Для карцином низкой степени злокачественности

и других вариантов РМЖ лучший результат в отношении развития патоморфологического ответа достигается при внутриаартериальном методе введения.

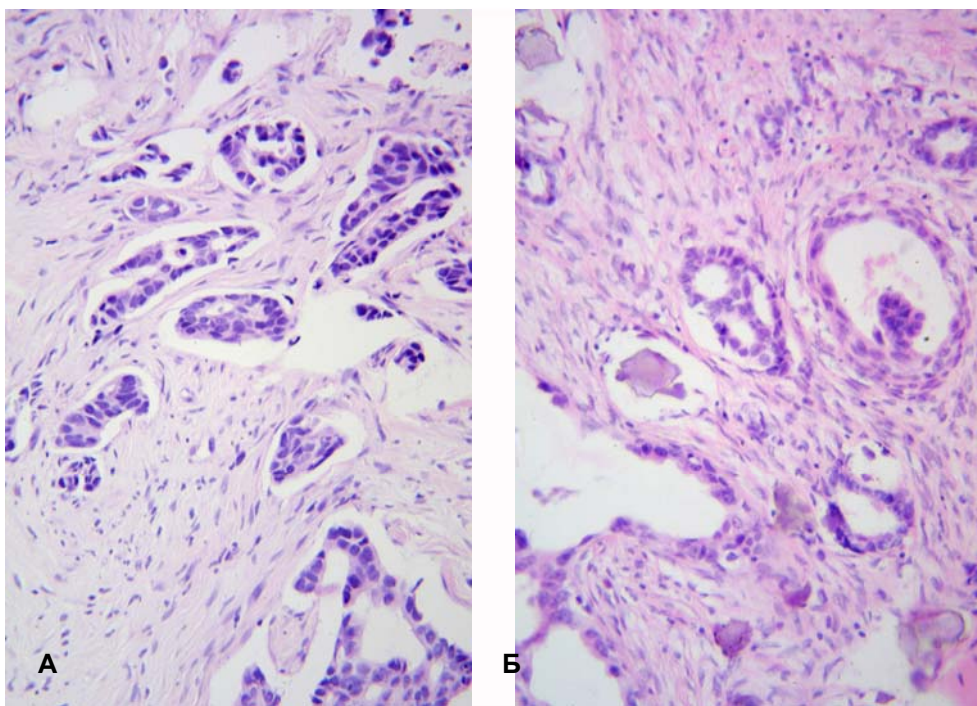


Рис. 5. А – инфильтрирующая карцинома 2-й степени злокачественности у пациентки из группы внутривенной ПХТ. Б – лечебный патоморфоз 1-й степени, сохранение опухолевых элементов, та же пациентка. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$.

Характеристика выживаемости больных

В ходе наблюдения у больных первой группы прогрессирование болезни зарегистрировано у 33 (37,1%) пациенток. У больных контрольной группы у 21 пациентки (40,4%) выявлено продолжение болезни. Все пациентки с выявленным продолжением болезни получили паллиативное симптоматическое лечение.

Средняя продолжительность жизни больных исследуемой группы составила $4,61 \pm 0,02$ года, что превышает аналогичный показатель у отечественных и зарубежных авторов у данной категории больных. При этом годовичная выживаемость составила 93,3%, двухлетняя – 77,5% и трехлетняя выживаемость – 59,5%, четырехлетняя – 50,6%; пятилетняя – 44,9%, шестилетняя – 40,5% соответственно. Отмечены высокие показатели при продолжительном периоде наблюдения: так семилетняя выживаемость отмечена у 38,2% пациентов, следует отметить, что десятилетняя выживаемость сохраняется на том же уровне.

Средняя продолжительность жизни у больных в контрольной группе составила $4,19 \pm 0,05$ года. При этом годовичная выживаемость составила 84,8%, двухлетняя – 71,7% и трехлетняя

выживаемость – 50,0%, четырехлетняя – 41,3%; пятилетняя – 36,9%, шестилетняя – 28,3%, дальнейшая – 23,9%. Разница в средней продолжительности жизни в исследуемой и контрольной группах была статистически достоверной ($p < 0,01$).

При анализе выживаемости в группе с внутривенной способом введения химиопрепаратов при 0 степени патоморфоза был наименьший показатель среди всех рассмотренных групп на 1-й, 2-й и остальные годы (табл. 3). При 1 степени патоморфоза на 1-й год выживаемость была существенно выше по сравнению с 0 степенью, однако, этот показатель был одним из наиболее низких среди всех изученных групп. Отрицательная динамика этого показателя была не такой выраженной, как в группе с 0 степенью патоморфоза. Обращало на себя внимание существенное снижение показателя между 2-м и 3-м годом.

Стабилизация показателя выживаемости в группе с 1 степенью патоморфоза происходило после 7-го года. Показатели 5-летней выживаемости отличались в группах с 0 и 1 степенью патоморфоза почти вдвое, показатели 10-летней выживаемости были сопоставимы и отличались

наиболее низкими значениями среди всех изученных групп.

Таблица 3
Выживаемость в зависимости от лечебного патоморфоза в группе внутривенной ПХТ, % (количество человек)

Года	Степени патоморфоза	
	0 степень (всего 5)	1 степень (всего 12)
1	60,0 (3)	83,3 (10)
2	40,0 (2)	76,8 (10)
3	20 (1)	53,8 (7)
4	20 (1)	46,2 (6)
5	20 (1)	38,5 (5)
6	20 (1)	30,8 (4)
7	20 (1)	16,7 (2)
8	20 (1)	16,7 (2)
9	20 (1)	16,7 (2)
10	20 (1)	16,7 (2)

При анализе выживаемости в группах с внутривенной и внутриартериальной неoadъювантной ПХТ обнаружилась неравномерная динамика после 1-го года наблюдения (табл. 4).

Таблица 4
Выживаемость при патоморфозе 2-й степени в группах внутриартериальной (в/а) и внутривенной (в/в) ПХТ, % (количество человек)

Года	Группа	
	в/а (всего 41)	в/в (всего 12)
1	92,7 (38)	91,6 (11)
2	80,5 (33)	66,7(8)
3	63,3 (26)	50,0 (6)
4	48,8 (20)	41,7 (5)
5	46,3 (19)	33,3 (4)
6	36,6 (15)	25,0 (3)
7	36,6 (15)	25,0 (3)
8	36,6 (15)	25,0 (3)
9	36,6 (15)	25,0 (3)
10	36,6 (15)	25,0 (3)

Так, в группе с внутривенной ПХТ наиболее выраженное снижение показателя происходило между 1-м и 2-м годами, а группе с внутриартериальным способом введения – между 2-м и 3-м. Показатели 5- и 10-летней выживаемости в сравниваемых группах отличались на 13,0% и 11,6% соответственно, при этом после 6-го года

изменений в значении показателя в обеих группах не наблюдалось.

При 3-й степени патоморфоза выживаемость через 1 год практически не отличалась в группах с разным способом ПХТ (табл. 5). Наиболее выраженное снижение показателя происходило между 1-м и 2-м годами (на 21,2 % в группе СВАПХТ, на 15,5% в группе внутривенной ПХТ), а также между 2-м и 3-м годом (на 18,2% и 23,0%, соответственно). Стабилизация отмечалась в группе внутриартериального введения после 7-го года, в группе внутривенного – после 6-го года.

Таблица 5
Выживаемость при патоморфозе 3-й степени в группах внутриартериальной (в/а) и внутривенной (в/в) ПХТ, % (количество человек)

Года	Группа	
	в/а (всего 33)	в/в (всего 13)
1	93,9 (31)	92,3 (12)
2	72,7 (24)	76,8 (10)
3	54,5 (18)	53,8 (7)
4	51,5 (17)	46,2 (6)
5	39,4 (13)	38,5 (5)
6	39,4 (13)	30,8 (4)
7	36,4 (12)	30,8 (4)
8	36,4 (12)	30,8 (4)
9	36,4 (12)	30,8 (4)
10	36,4 (12)	30,8 (4)

В группе СВАПХТ, которая продемонстрировала 4 степень лечебного патоморфоза, были наилучшие показатели 5-ти и 10-летней выживаемости среди всех рассмотренных групп (табл. 6). Наиболее выраженное снижение показателя выживаемости в этой группе наблюдалось между 2-м и 3-м годами (20,0%).

Показатель 5-летней выживаемости в группе СВАПХТ с 4 степенью патоморфоза составил 53,3% (контрольная группа - 50%), 10-летней – 46,6% (контроль – 50%). Для пациенток с 3 степенью патоморфоза в этой группе 5-летняя выживаемость составила 39,4% (контроль 38,5%), 10-летняя - 36,4% (контроль 30,8%). При 2 степени патоморфоза 5-летняя выживаемость составила 46,3% (контроль 33,3%), 10-летняя - 36,6% (контроль 25,0%). Таким образом, наблюдается увеличение показателя в группе СВАПХТ по сравнению с контрольной группой.

После оценки достоверности разницы в выживаемости между группами с разным способом введения химиопрепаратов для каждого года наблюдения при различных степенях патоморфоза мы принимали отсутствие разницы за статисти-

ческую нулевую гипотезу и проверяли по критерию Пирсона χ^2 . Полученные результаты не позволили отвергнуть нулевую гипотезу ни для одного из сроков наблюдения. Тем не менее, для большинства наблюдаемых сроков в группе внутриартериального введения выживаемость была выше.

Таблица 6
Выживаемость при патоморфозе 4-й степени в группах с внутриартериальной (в/а) и внутривенной (в/в) ПХТ, % (количество человек)

Года	Группа	
	в/а (всего 15)	в/в (всего 4)
1	93,3 (14)	75 (3)
2	80,0 (12)	75 (3)
3	60,0 (9)	50 (2)
4	53,3 (8)	50 (2)
5	53,3 (8)	50 (2)
6	53,3 (8)	50 (2)
7	46,6 (7)	50 (2)
8	46,6 (7)	50 (2)
9	46,6 (7)	50 (2)
10	46,6 (7)	50 (2)

Обращала на себя внимание выраженная отрицательная динамика выживаемости до 5-го года при 3-й степени патоморфоза в обеих сравниваемых группах. Возможно, что такая степень развития патоморфологических изменений в опухоли после лечения - косвенный показатель относительно худшего прогноза именно для данного периода наблюдения, однако, эти предположения нуждаются в наблюдениях на большей выборке. Данные 5-летней выживаемости во всех рассмотренных нами группах несколько отличались от литературных (Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., 2008), возможно, вследствие более разнородной группы в отношении первичного гистологического диагноза и степени злокачественности карцином. При сравнении двух групп выяснилось, что в группе СВАПХТ результаты 5-ти и 10-летней выживаемости на 3-11% выше, чем в группе внутривенной ПХТ, не зависимо от степени патоморфоза.

В целом, учитывая неравномерность в количестве случаев по группам с разной степенью патоморфоза можно заключить, что показатель выживаемости имеет тенденцию к увеличению при увеличении степени патоморфологических изме-

нений, при этом отличия в группах с разным способом введения химиопрепаратов не имеют статистически достоверных отличий для каждого года наблюдения (при анализе по критерию Пирсона χ^2).

Заключение

Более существенные патоморфологические изменения при лечении РМЖ в неoadьювантном режиме были достигнуты при использовании СВАПХТ по сравнению с внутривенной ПХТ. Разница в степени развития патоморфологических изменений подтверждена статистически ($p < 0,01$, по критерию Пирсона χ^2). В группе СВАПХТ патоморфоз 4 степени наблюдается в 16,9% случаев, 3 степени – в 37,0%, 2 степени – в 46,1%. В группе контроля (внутривенной ПХТ) патоморфоз 4 степени был у 8,70% пациенток, 3 степени - у 28,3%, 2 степени - у 26,1%, 1 - степени - у 26,1%, отсутствие патоморфоза было в 10,9% случаев. При повышении степени злокачественности карцином возникает более выраженный патоморфологический ответ при обеих методиках ПХТ (статистически не достоверно). Для карцином низкой степени злокачественности и других вариантов РМЖ лучший результат в отношении развития патоморфоза достигается при внутриартериальном методе введения.

При развитии патоморфоза 2-4 степени в группе СВАПХТ 5-летняя выживаемость увеличивается на 0,90-5,60% по сравнению с контролем, 10-летняя – на 5,60-11,6%. Показатель выживаемости имел тенденцию к росту при увеличении степени патоморфоза без статистически достоверных отличий в группах внутриартериальной и внутривенной ПХТ для каждого года наблюдения.

Средняя продолжительность жизни больных исследуемой группы составила $4,61 \pm 0,02$ года, в контрольной группе $4,19 \pm 0,05$ года ($p < 0,001$). Для 1-7 года наблюдения разница в выживаемости в исследуемой и контрольной группе была в пределах 5,8-9,5%. Наилучший результаты отмечают после семи лет наблюдения: семи-десятилетняя выживаемость при применении СВАПХТ составила 38,2%, в контроле - 23,9 % (разница 14,3%).

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования в области патоморфоза опухоли будут развиваться в направлении поиска конкретных биологических факторов, определяющих клинический результат и выживаемость больных РМЖ при различных схемах лечения.

Литературные источники

Бондарь Г. В. Первично-неоперабельный рак молочной железы / Г. В. Бондарь, И. Е. Седаков,

В. Г. Шлопов. – Донецк: Каштан, 2005. – 348 с.
Возможности управляемой регионарной вас-

куляризации при лечении местно-распространенного рака молочной железы / Г. В. Бондарь, В. Н. Смирнов, И. Е. Седаков [и др.] // Сб. науч. работ «Злокачественные новообразования», вып.2. – Киев: АТ «Телеоптик», 2002. – С. 19-20.

Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли / Г. А. Лавникова, Т. Е. Гош, А. В. Талалаева [и др.] // Мед. радиология. – 1978. – № 3. – С. 6-9.

Думанский Ю. В. Методы комбинированного и комплексного лечения метастатического рака молочной железы / Ю. В. Думанский, Ю. И. Яковец, А. В. Роголев // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 108-110.

Клінічні аспекти резистентності раку молочної залози до антрациклінових антибіотиків / В. М. Півнюк, Ю. О. Тимовська, О. В. Пономарьова [та ін.] // Онкологія. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 148-153.

Лечение рака молочной железы Т3–4 N0M0 стадий [Электронный ресурс] / К. В. Максимов,

И. В. Высоцкая, В. Д. Ермилова [и др.] // Сайт Союза противораковых организаций России – Режим доступа к статье : <http://netoncology.ru/press/articles/561/1964>

Седаков И. Е. Селективная внутриартериальная полихимиотерапия в комплексном лечении первично-неоперабельного рака молочной железы / И. Е. Седаков // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1996. – Т. 5, № 1. – С. 23-27.

Семиглазов В. Ф. Адьювантное химиолучевое лечение рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 9-15.

Смоланка И. И. Неoadьювантная гормонотерапия рака молочной железы I–IIIА стадии у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией как в монорежиме, так и в сочетании с лучевой терапией / И. И. Смоланка, О. И. Балашова, Я. В. Антоновская // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 145-147.

Бондар Г.В., Седаков І.Є., Балашова О.І., Хоменко А.В. Оцінка патоморфологічних змін та виживаності при селективній внутрішньоартеріальній поліхіміотерапії місцеворозповсюдженого раку молочної залози.

Резюме. З метою оцінки патоморфозу та виживаності пацієнток з місцеворозповсюдженими формами раку молочної залози (РМЗ) проведено дослідження 89 пацієнток, що отримали селективну внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію (ПХТ) неoad'ювантно, і 46 – внутрішньовенну ПХТ в тому ж режимі (контроль). Більш істотні патоморфологічні зміни при лікуванні РМЗ в неoad'ювантному режимі були досягнуті при використанні селективної внутрішньоартеріальної ПХТ ($p < 0,01$). В групі селективної внутрішньоартеріальної ПХТ патоморфоз 4 ступеню спостерігався в 16,9% випадків (контроль – 8,70%), 3 ступеню – в 37,0% (контроль – 28,3%), 2 ступеню – в 46,1% (контроль – 26,1%). В групі контролю патоморфоз 1 ступеню був у 26,1% пацієнток, відсутність патоморфозу – у 10,9%. При розвитку патоморфозу 2-4 ступеню в групі внутрішньоартеріальної ПХТ 5-річна виживаність збільшується на 0,90-5,60% порівняно з контролем, 10-річна – на 5,60-11,6%. Показник виживаності мав тенденцію до росту при збільшенні ступеню патоморфозу без статистично достовірних відмінностей в групах внутрішньоартеріальної і внутрішньовенної ПХТ для кожного року спостереження. Середня тривалість життя хворих досліджуваної групи склала $4,61 \pm 0,02$ років, в контрольній групі – $4,19 \pm 0,05$ ($p < 0,001$). Для 1-7 років спостереження різниця в виживаності в дослідженій та контрольній групах була 5,8-9,5%. Найкращий результат відмічено після семи років спостереження: семи-десятирічна виживаність при використанні селективної внутрішньоартеріальної ПХТ склала 38,2%, в контролі – 23,9%.

Ключові слова: місцеворозповсюджений рак молочної залози, селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, неoad'ювантна терапія, патоморфоз, виживаність.