

УДК 618.19-006.6-037-036.8

Э. А. Надыров, В. С. Волчек, Е. В. Зайцева, Н. В. Жукова

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Введение

По данным Белорусского канцер-регистра за последнее десятилетие заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) выросла на 7%. Так, если в 2010 году грубый интенсивный показатель составлял 76,7 случаев на 100 тыс. женского населения, в 2015 г. – 85,2, то в 2020 г. – 82,3 [1].

Рост грубых интенсивных показателей заболеваемости обусловлен сочетанием двух факторов: значительным «старением» женского населения, произошедшим в Республике Беларусь за последние 45 лет, и истинным ростом заболеваемости. Свидетельством этому является динамика повозрастных показателей заболеваемости РМЖ. Анализ половозрастных показателей заболеваемости РМЖ женщин Республики Беларусь позволил выделить определенные закономерности. Женщины Республики Беларусь начинают болеть РМЖ с 25 лет. В более младших возрастных группах случаи заболевания являются единичными. В возрастной группе 25–29 лет за последние 10 лет произошло увеличение грубого интенсивного показателя заболеваемости в 1,7 раза: с 3,7 до 6,3 на 100 тыс. населения. Во всех последующих возрастных группах также происходил рост заболеваемости, причем его интенсивность повышалась при переходе к более старшим возрастным группам. Тенденция к увеличению заболеваемости наблюдается как среди городского, так и среди сельского населения. При этом заболеваемость городского населения остается стабильно выше, чем сельского [2].

Кроме того, РМЖ является заболеванием, которое возникает в результате сочетанного действия многих факторов – наследственных, генетических (breast cancer gene – BRCA1, BRCA2, CHEK, NBS1, TP53), национальной принадлежности, конституциональных, связанных с особенностями питания, социально-экономических и иных причин.

Одним из основных прогностически значимых факторов прогрессии РМЖ является размер первичной опухоли. По данным ряда авторов, риск местного рецидива у пациенток с диаметром опухоли менее 1 см составляет 10% за 10 лет и 12% за 20 лет, при диаметре опухоли 1–2 см он достигает 25%, (при диаметре 2–4 см он составил 33% за 10 лет). Другим значимым фактором возникновения рецидива является локализация первичной опухоли. Выявлено увеличение риска местного рецидива у женщин с первичными опухолями в медиальных/центральных отделах по сравнению с женщинами с локализацией первичного очага в наружных квадрантах. Наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) и степень их поражения (количество) также является важным прогностическим фактором развития рецидива РМЖ. После органосохраняющего лечения риск развития местных рецидивов РМЖ возрастает при поражении 3 и более подмышечных ЛУ [3]. Важным фактором прогноза прогрессии РМЖ является и степень злокачественности опухоли. Как известно, при опухолях I или II степени злокачественности местный рецидив и ее прогрессия происходят у 20–30% пациенток

в течение первых 5 лет после лечения, согласно клиническим протоколам, в сравнении с 50% пациенток с III степенью злокачественности [4].

Цель

Определить клиничко-морфологические факторы прогноза выживаемости у пациенток с РМЖ.

Материал и методы исследования

Материал для исследования был выбран из архивов отделений патологической анатомии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова» и У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», базы данных Белорусского канцер-регистра. Объектом исследования явились 238 женщин с инфильтрирующим РМЖ I–III стадии. Набор материала проводился в период с 1987 по 2019 гг. Указанные годы были выбраны для дальнейшего определения параметров выживаемости пациентов с длительным наблюдением (15 лет и более).

Все пациенты находились в возрасте от 33 до 70 лет, были разделены на 2 группы: с канцер-специфической выживаемостью до 5 и более 5 лет. Первую группу составили 44 пациента, вторую – 194. В качестве клиничко-морфологических факторов прогноза неблагоприятного исхода заболевания были выбраны следующие показатели: возраст, клиническая стадия (Т), отсутствие или наличие регионарных метастазов (N 0, 1, 2, 3), степень злокачественности (G), размер опухоли и наличие рецидивов. Также для дальнейшего изучения были выбраны наиболее часто встречающиеся гистологические формы РМЖ: протоковая и дольковая аденокарциномы.

Относительный риск прогрессии заболевания (ОР) рассчитывался с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 8.0. Нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) более 1,0 отражало статистическую значимость изучаемых прогностических факторов.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение пациентов в зависимости от факторов риска при выживаемости до и более 5 лет представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов в зависимости от факторов риска при выживаемости до и более 5 лет

Показатель		Выживаемость				p	ОР (95%ДИ)
		До 5 лет		Более 5 лет			
		n=44	%	n=194	%		
Возраст	до 50	34	77,3	144	74,2	0,400	1,146 (0,603–2,177)
	после 50	10	22,3	50	25,8		
Стадия	I и II	23	52,3	159	82	<0,001	2,967 (1,782–4,942)
	III и IV	21	47,7	35	8		
N	N (0 и 1)	27	61,4	157	80,1	0,006	2,145 (1,268–3,629)
	N (2 и 3)	17	38,6	37	19,9		
G	II	4	15,4	80	41,2	<0,001	5,556 (2,005–15,456)
	III	22	84,6	61	56,7		
Размер опухоли	до 5 см	29	65,9	180	43,3	<0,001	3,728 (2,289–6,07)
	>5 см	15	34,1	14	7,2		
Гистологический тип опухоли	протоковый	41	93,2	157	80,1	0,054	2,761 (0,899–8,478)
	дольковый	3	6,8	37	19		
Наличие рецидивов	есть	36	81,8	66	34	<0,001	6,0 (2,915–12,349)
	нет	8	18,2	128	66		

Установлено, что количество пациентов с первой стадией РМЖ составило 57 случаев, со второй – 125, с третьей – 53, а четвертая стадия РМЖ была выявлена только в 3 случаях. Не было обнаружено метастазов в регионарных ЛУ (N0) в 106 случаях.

Метастаз в подвижном подмышечном ЛУ I, II уровня на стороне поражения (N1) был выявлен у 78 пациентов. У 31 пациента были диагностированы клинически определяемые внутренние маммарные ЛУ на стороне поражения при отсутствии клинических признаков метастазов в подмышечных ЛУ (N2 – метастазы в подмышечных ЛУ I, II уровня на стороне поражения, спаянные между собой). Всего у 8 пациентов были обнаружены метастазы в подключичных ЛУ III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных ЛУ I, II уровня (N3); или метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных ЛУ на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных ЛУ; или метастазы в подключичных лимфатических узлах с или без метастазов в подмышечных и внутренних маммарных ЛУ.

Как видно из таблицы 1, количество пациентов составило 238, из них до 5 лет прожили 44 пациента, более 5 лет – 194 пациента. Статистически значимыми факторами прогноза в данной группе пациентов явилась стадия заболевания ($p < 0,001$), при этом риск прогрессии заболевания составил 2,967 (1,782–3,629) для III и IV клинической стадии РМЖ. Также статически значимым фактором являлось наличие метастазов в регионарных ЛУ. Для пациентов с N2 и N3 ОР был статистически значим ($p = 0,006$) и составил 2,145 (1,268–3,629). Одним из главных неблагоприятных факторов прогрессии РМЖ были размер опухоли более 5 см (ОР=3,728 (2,289–6,07)) и степень злокачественности G III, где ОР=5,556 (2,005–15,456). Наличие ранних (до 5 лет) рецидивов стало наиболее высоким показателем риска смерти по причине основного заболевания (ОР=6,0 (2,915–12,349)).

Следует отметить, что гистологический тип опухоли и возраст пациентки на момент установления диагноза, в данной выборке пациентов не являлись статистически значимыми факторами прогноза, так как нижняя граница ДИ для данных факторов была меньше 1,0.

Заключение

Проведенное исследование показало, что наиболее значимым маркером прогрессии РМЖ для 5 летней канцер-специфической выживаемости были наличие ранних (до 5 лет) рецидивов (ОР=6,0 (2,915–12,349)) и степень злокачественности (GIII) – ОР=5,556 (2,005–15,456). Кроме того, III и IV клинические стадии заболевания (ОР=2,967 (1,782–4,942)), наличие регионарных метастазов (N2 и N3) (ОР=2,145 (1,268–3,629)) и размер опухоли более 5 см (ОР=3,728 (2,289–6,07)) также явились значимыми факторами неблагоприятного клинического прогноза. Гистологический тип опухоли и возраст пациентки на момент установления диагноза не являлись статистически значимыми факторами прогноза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рак в Беларуси : цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2011–2020 гг. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. С. Л. Полякова. – Минск : Профессиональные издания, 2022. – 302 с.
2. Тимофеенко, Е. С. Клинико-морфологические корреляции при раке молочной железы и их прогностическое значение : дис. канд. мед. наук : 14.00.14 / Е. С. Тимофеенко – Ростов-на-Дону, 2008. – 156 с.
3. Прогностические факторы местного рецидивирования после органосохраняющего лечения больных раком молочной железы / В. А. Уйманов [и др.] // Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – № 3. – С. 65–70.
4. Мирзоева, Д. С. Степень злокачественности опухоли, как один из определяющих факторов прогноза диссеминации рака молочной железы / Д. С. Мирзоева, З. Х. Хусейнов, Н. К. Гайратова // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020. – № 2. – С. 32–35.