

РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Е.А. Соцкова, А.В. Петровский, И.В. Поддубная, М.И. Нечушкин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ROLE OF PROGNOSTIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CENTRIC BREAST CANCER RECURRENCE

E.A. Sotskova, A.V. Petrovsky, I.V. Poddubnaya, M.I. Nechushkin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The purpose of the study was to define the factors influencing the development of a recurrence depending on the volume of surgical intervention and to investigate the possibility of performing organ-saving surgery (OSS) for centric breast cancer.

The study used the clinical findings of 200 patients treated at the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1996 to 2006. According to the volume of surgical intervention, the patients were divided into 2 groups: 1) 106 patients who had undergone radical mastectomy; 2) 94 patients who had undergone radical resection. According to our data, the disease progressed in 32 (16%) cases. There were 12 local recurrences: in 8 (7.5%) and 4 (4.2%) cases after radical mastectomy and radical resection, respectively. The findings suggest that OSS may be performed after carefully patient selection, with all contraindications being kept in mind.

Key words: centric breast cancer, development of a recurrence, organ-saving operations, prognostic factors

Использование маммографического скрининга и определенные успехи в ранней диагностике рака молочной железы (РМЖ) способствуют увеличению выявляемости числа больных с начальными стадиями заболевания.

В связи с этим в последнее десятилетие интенсивно разрабатываются альтернативные радикальной мастэктомии (РМЭ) органосохраняющие операции (ОСО) как компонент комбинированного и комплексного лечения РМЖ.

Международные и отечественные исследования в области лечения РМЖ начальных стадий показали эффективность применения ОСО, которые имеют ряд преимуществ перед традиционными радикальными видами хирургического лечения [1–6].

Тем не менее единого мнения относительно возможности выполнения ОСО при РМЖ центральной локализации до сих пор не существует. Ряд авторов определяют в качестве противопоказания к выполнению ОСО центральную локализацию опухоли, поскольку это расположение опухоли считается прогностически неблагоприятным вследствие более частого развития местных рецидивов [2, 7]. По другим данным, центральная локализация РМЖ не служит препятствием для выполнения ОСО. Об этом не упоминается в рекомендациях Национального института США, Европейского общества маммологов [8], 10-й Международной конференции по адъювантному лечению РМЖ в Сан-Галене [9].

Обращает на себя внимание большое рандомизированное исследование, проведенное B.L. Fowble и соавт. [10], результаты которого были опубликованы еще в 1992 г. Оно посвящено анализу выживаемости и частоты возникновения

рецидивов после органосохраняющего лечения в зависимости от локализации опухолевого узла в молочной железе. На примере анализа течения болезни у 886 больных РМЖ начальных стадий показано, что при наружной локализации опухоли 5-летняя выживаемость составляет 93%, а при внутренней локализации — 88%. Интересно, что при центральной и субареолярной локализациях опухоли выживаемость составила 94 и 91% соответственно. Авторы указывают на незначительную разницу в частоте развития локальных рецидивов: 7% — при наружной локализации, 4% — при внутренней, 5 и 8% при локализации опухоли в центральной и субареолярной зонах соответственно.

Существует большое число работ, в которых обсуждаются ОСО при РМЖ центральной локализации, однако в большинстве исследований представлены обобщенные результаты лечения без учета особенностей течения заболевания и прогноза у больных с центральной локализацией процесса. Данные литературы, позволяющие судить о том, насколько эффективно органосохраняющее лечение у этой группы больных по сравнению с РМЭ, чрезвычайно скудны.

Цель исследования — определение прогностических факторов в развитии рецидива в зависимости от объема оперативного вмешательства и возможности выполнения ОСО при РМЖ центральной локализации.

Материалы и методы

Проанализировано течение болезни 200 пациенток с диагнозом РМЖ центральной локализации, наблюдавшихся в отделении радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1996 по 2006 г.

Возраст больных колебался от 24 до 88 лет (в среднем 57,8 года). Медиана возраста — 58 лет. Преобладающее число больных относилось к возрастным группам 50—59 ($n=54$, 27%) и 60—69 ($n=61$, 30,5%) лет. Количество больных другого возраста было меньше, однако группы 40—49 и 70—79 лет также содержали немало пациенток — 38 (19%) и 30 (15%) соответственно.

По менструальному статусу больные различались следующим образом: сохраненная менструальная функция отмечена у 55 (27,5%) пациенток, менопауза — у 145 (72,5%), в том числе искусственная — у 17. Патологический процесс у больных локализовался с равной частотой в правой ($n=90$, 45%) и левой ($n=110$, 55%) молочных железах (табл. 1).

У большинства больных ($n=89$, 44,5%) диагностирована II стадия заболевания, у 51 (25,5%) — I и у 60 (30%) — III.

Рецепторный статус определен у 169 (84,5%) из 200 пациенток. Исследование проводилось в биохимической лаборатории РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с помощью биохимического метода. В зависимости от рецепторного статуса больные распределялись следующим образом: РЭ+РП⁺ — 48 (28,4%) пациенток, РЭ+РП⁻ — 51 (30,1%), РЭ-РП⁺ — 11 (6,5%), РП-РЭ⁻ — 59 (35%).

Среди морфологических вариантов РМЖ наиболее часто диагностирован инфильтративный протоковый рак — 106 (53%) из 200 случаев. Другие варианты встречались с меньшей частотой: инфильтративный дольковый рак — 62 (31%) случая, смешанная форма — 21 (10,5%). Сочетание инфильтративного протокового рака и рака Педжета соска выявлено у 10 (9,4%) из 106 больных.

Редкие гистологические формы представлены 11 (5,5%) наблюдениями: тубулярный рак — 5, папиллярный — 4, слизистый — 2.

Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 106 (53%) пациенток, которым была выполнена РМЭ с сохранением обеих грудных мышц. Во 2-ю группу вошли 94 (47%) пациентки, подвергшиеся оперативному вмешательству в объеме радикальной резекции молочной железы (табл. 2).

Оценка состояния аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ) проводилась на основании исследования операционного материала. Поражения аксиллярного лимфатического коллектора не выявлено у 90 (45%) пациенток, а увеличение размеров ЛУ, зафиксированное на дооперационном этапе у 30 больных, объясняется наличием у них липоматоза ($n=13$), реактивной гиперплазии ($n=9$), синус-гистиоцитоза ($n=8$) — доказано гистологически.

Метастатическое поражение аксиллярных ЛУ установлено у 110 (55%) пациенток. Объем поражения ЛУ был неодинаковым: в 57 (28,5%) из 110 случаев поражено до 3 ЛУ (общее число исследованных узлов в этой подгруппе колебалось от 3 до 12). До 10 метастатически пораженных аксиллярных ЛУ выявлено у 47 (23,5%) больных (общее число исследованных в данной подгруппе узлов колебалось от 4 до 15). Метастатическое поражение до 15 ЛУ имело место в 5 (2,5%) случаях. Необходимо отметить, что во всех этих 5 наблюдениях зафиксированы прорастание капсулы ЛУ и наличие опухолевых клеток в окружающей клетчатке.

Подавляющему большинству больных ($n=174$, 87%) осуществлялось комбинированное или комплексное лечение (послеоперационная лучевая и лекарственная терапия). Хирургическое вмешательство как самостоятельный вариант лечения

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в зависимости от объема операции

Показатель	РМЭ ($n=106$)		Радикальная резекция ($n=94$)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы:				
< 30	2	1,9	0	0
31—40	5	4,7	7	7,5
41—50	19	17,9	24	25,5
51—60	29	27,4	26	27,7
61—70	35	33	26	27,7
> 70	16	15	11	11,7
Менструальный статус:				
сохранен	24	22,6	31	33
менопауза				
< 5 лет	15	14,2	6	6,4
> 5 лет	55	51,9	52	55,3
искусственная	12	11,3	5	5,3
Гистологический тип:				
инфильтративный протоковый	54	50,9	52	5,3
инфильтративный дольковый	39	36,8	23	24,5
смешанный	8	7,5	13	13,8
другие варианты	5	4,7	6	6,4
Стадия				
I	7	6,6	44	46,8
IIa	34	32	21	22,3
IIb	21	19,8	13	13,8
IIIa	30	28,3	15	16
IIIb	9	8,5	0	0
IIIc	5	4,7	1	1,1
Размер узла, см:				
< 3	49	46,2	86	91,5
> 3	57	53,8	8	8,5

проведено только 26 (13,5%) пациенткам, что было обусловлено наличием у них сопутствующей патологии. У всех этих больных диагностирована I или II стадия заболевания, все они находились в менопаузе > 5 лет.

При гормонозависимых опухолях назначалась эндокринная терапия (тамоксифен в дозе 20 мг/сут, в течение ≥5 лет).

Результаты

За время наблюдения прогрессирование болезни (развитие локального рецидива или отдаленное метастазирование) отмечено у 32 (16%) пациенток. Среднее время развития рецидива заболевания после оперативного вмешательства составило $40,17 \pm 2,11$ мес. Преобладало проявление генерализации болезни с наличием множества метастазов в различных органах — 20 наблюдений из 32, локальные рецидивы возникали реже — у 12 из 32 больных (табл. 3).

При анализе зависимости частоты и характера прогрессирования болезни от вида хирургического вмешательства выявлены некоторые закономерности, хотя в связи с относительно небольшим числом наблюдений эти данные считаются пока предварительными. Общее количество пациенток с прогрессированием болезни после выполнения РМЭ составило 22,5% (24 из 106 наблюдений) и было в 2 раза больше, чем после радикальных резекций — 8,6% (8 из 94 случаев).

Сравнение клинических проявлений рецидива болезни в зависимости от объема хирургического вмешательства показало, что локальный рецидив в 2 раза чаще развивался после РМЭ (8 случаев из 12, 66,6%), чем после радикальной резекции (4 наблюдения из 12, 33,4%). Та же тенденция прослеживается и при возврате болезни в виде генерализации: после РМЭ прогрессирование диагностировано у 16 (80%) больных из 20, а после радикальных резекций — только у 4 (20%).

Оптимальным для выполнения ОСО при РМЖ считается (и доказано во многих исследованиях) размер первичного опухолевого узла, не превышающий 3 см. Для более корректного сопоставления мы выделили в обеих группах подгруппы больных с размером опухолевого узла до 3 см. В подгруппе с операцией

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от объема операции

Стадия, TNM	РМЭ		Радикальная резекция	
	абс.	Число больных %	абс.	%
I				
T1N0	7	6,6	44	46,8
IIa				
T1N1	8	7,5	13	13,8
T2N0	26	24,5	8	8,5
IIb				
T2N1	17	16	12	12,7
T3N0	4	3,8	1	1,1
IIIa				
T1N2	4	3,8	8	8,5
T2N2	19	18	6	6,4
T3N1	2	1,9	1	1,1
T3N2	5	4,7	0	0
IIIb				
T4N0—2	9	8,5	0	0
IIIc				
anyTN3	5	4,7	1	1,1
Всего ...	106	100	94	100

в объеме мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц было 49 больных, в подгруппе с хирургическим вмешательством в объеме радикальной резекции молочной железы — 86. Анализ частоты развития локальных рецидивов и отдаленного метастазирования показал следующее: местный рецидив после РМЭ развился в 3 (6,1%) случаях, после радикальной резекции — тоже в 3 (3,5%). Генерализация процесса наблюдалась достоверно чаще в подгруппе больных, подвергшихся операции в объеме мастэктомии — 6 (12,25%) наблюдений против 4 (4,65%) — у пациенток после радикальной резекции ($p < 0,05$).

При анализе зависимости развития рецидива от размера опухоли нами получены данные, характерные для всех опухолей в целом: чем больше размер первичного опухолевого узла, тем чаще происходит развитие рецидива (табл. 4).

С учетом особенностей центральной локализации опухоли нами уделено особое внимание такому клиническому фактору, как кожные симптомы. При осмотре пациенток на дооперационном

Таблица 3. Частота развития рецидива болезни в зависимости от объема операции

Показатель	РМЭ (n=106)		Радикальная резекция (n=94)	
	абс.	Число больных %	абс.	%
Локальный рецидив	8	7,5	4	4,3
Метастазирование	16	15	4	4,3
Всего ...	24	22,5	8	8,6

Таблица 4. Соотношение размера опухолевого узла и частоты развития рецидива

Размер опухоли	Число больных с рецидивом РМЖ абс.	%
< 1	3	9,4
1,1—2	5	15,6
2,1—3	7	21,9
> 3	17	53,2
Итого ...	32	100

Таблица 5. Соотношение рецепторного статуса опухолевого узла и частоты развития рецидива

Рецепторный статус	Число больных с рецидивом РМЖ абс.	%
РЭ+РП+	4	12,5
РЭ+РП-	8	25
РЭ-РП+	1	3,1
РЭ-РП-	13	40,6
Не определен	5	18,8
Итого ...	32	100

этапе выявлялись следующие симптомы: отек кожи и соска, втянутость соска, гиперемия кожи над опухолью, а также различные сочетания симптомов. Отсутствие кожной симптоматики достоверно чаще наблюдалось в группе без возврата болезни: 42,9% по сравнению с 25% ($p < 0,05$).

При анализе каждого симптома в отдельности можно отметить следующее: в группе с прогрессированием болезни симптом гиперемии кожи над опухолью встречался достоверно более часто — в 4 (12,5%) случаях, чем в подгруппе без развития рецидива болезни — в 2 (1,2%) наблюдениях ($p < 0,05$).

Другие кожные симптомы (втянутый сосок, выделения из соска и отек соска) значимо не влияли на прогрессирование заболевания.

Выявлена определенная зависимость частоты возникновения прогрессирования РМЖ центральной локализации от гистологической структуры опухоли. В группе с прогрессированием заболевания инфилтративный протоковый рак диагностирован у 71,9% больных по сравнению с 49,4% в группе без прогрессирования ($p < 0,05$). Не зарегистрировано ни одного случая прогрессирования заболевания при редко встречающихся гистологических формах РМЖ.

Нами проанализирована частота развития рецидива в зависимости от объема поражения аксиллярного лимфоколлектора. У пациенток без поражения аксиллярного коллектора достоверно реже выявляется рецидив заболевания — 21,9 и 49,4% случаев соответственно ($p < 0,02$), при поражении > 3 подмышечных ЛУ рецидивы обнаружены у 43,8% больных против 19,6% без них ($p < 0,05$). Также была проведена оценка влияния рецепторного статуса на прогрессирование заболевания (табл. 5).

Установлено, что в группе без прогрессирования заболевания достоверно чаще — в 26,2% случаев — имели место опухоли с рецепторположительным статусом, чем в группе с прогрессированием (12,5%, $p < 0,05$). Одновременно с этим в группе с рецидивом отмечено достоверно значимое увеличение рецепторотрицательных опухолей — 40,6% против 27,4% ($p < 0,05$).

По результатам нашего исследования, при РМЖ центральной локализации наиболее неблагоприятными факторами, определяющими возможность развития рецидива и генерализации, являются размер опухолевого узла, отрицательный рецепторный статус, поражение > 3 аксиллярных ЛУ. Агрессивность течения заболевания также увеличивается при наличии кожной симптоматики (в частности, гиперемии кожи над опухолевым узлом).

Таким образом, нами получены предварительные данные, свидетельствующие о возможности выполнения ОСО при РМЖ центральной локализации с учетом выявленных факторов, повышающих риск возврата болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы. *Вопр онкол* 1990;36(5):540—4.
2. Летагин В.П. Современные тенденции в лечении первичного рака молочной железы. *Вестн ВОНЦ АМН СССР* 1990;(1):40—2.
3. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы I—II стадиях. *Материалы I съезда онкологов стран СНГ*. М., 1996.
4. Семглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. СПб.: Гиппократ, 1992.
5. Fisher B., Slack N.H., Cavanaugh P.J. Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial. *Ann Surg* 1970;172(4):711—32.
6. Veronesi U., Luini A., Del Vecchio M. et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in woman with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328:1587—91.
7. Путырский Л.А. Рак молочной железы. Минск, 1998.
8. Rutgers E.J.Th. for the EUSOMA Consensus Group. Quality assurance guidelines for surgery. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, 2006.
9. Goldhirsch A., Wood W., Gelber R. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133—44.
10. Fowble B.L., Solin L.J., Schultz D.J. Breast recurrence and survival related to primary tumor location in patients undergoing conservative surgery and radiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(5):933—9.