

Возможности хирургического лечения местно-рецидивирующего и осложненного рака молочной железы

В.П. Летягин¹, И.В. Колядина², И.В. Высоцкая³

¹ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

Основной причиной смерти пациенток с раком молочной железы является прогрессирование опухолевого процесса (отдаленные метастазы, локорегионарные рецидивы, контралатеральный рак). Возникновение локальных рецидивов связывают главным образом с нерадикальностью операции. Статистически значимое влияние на прогнозирование рецидива заболевания оказывают возраст пациентки, опухолевый подтип, персонализированная системная терапия. Вероятнее всего, возврат болезни по типу локального рецидива возможен в подгруппах нелюминальных опухолей с гиперэкспрессией HER-2, а также при трижды негативном варианте опухоли.

В статье представлены данные литературы и собственные наблюдения, касающиеся роли и места хирургического лечения при местно-рецидивирующем раке молочной железы. Приведены основные предикторы возникновения локальных и локорегионарных рецидивов и определены основные показания к выполнению различных вариантов оперативных вмешательств, включая пластические.

Ключевые слова: рак молочной железы, местно-рецидивирующий рак, локальный рецидив, опухолевый подтип, гиперэкспрессия HER-2+, органосохраняющие операции, резекция, санационная мастэктомия, радикальная мастэктомия, пластическое закрытие дефекта

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-30-34

Possibilities of surgical treatment for locally recurrent and complicated breast cancer

V.P. Letyagin¹, I.V. Kolyadina², I.V. Vysotskaya³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
2 Bolshaya Pirogovskaya, Build. 4, Moscow, 119991, Russia

Tumor progression (distant metastases, local-regional recurrences, contralateral cancer) is a main cause of death in patients with breast cancer (BC). The occurrence of local recurrences is associated mainly with the nonradicality of surgery. Patient age, tumor subtype, and personalized systemic therapy have a statistically significant impact on the prediction of recurrence. It is most likely that the disease can come back as a local recurrence in the subgroups of nonluminal tumors with HER-2 overexpression and in those of triple negative cancer.

The paper presents the data available in the literature and the authors' observations concerning the role and place of surgical treatment for locally recurrent BC. It gives major predictors of local and local-regional recurrences and defines main indications for different types of surgical interventions, including plastic surgery.

Key words: breast cancer, locally recurrent cancer, local recurrence, tumor subtype, HER-2+ overexpression, organ-sparing surgery, rere-section, sanitary mastectomy, radical mastectomy, plastic defect closure

По данным ВОЗ, в мире ежегодно выявляется более 1,38 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) и 460 тыс. смертей от него.

В России РМЖ занимает 1-е место по заболеваемости (20 %) и смертности (17,3 %) среди злокачественных опухолей у женщин [1, 2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении больных РМЖ, основной причиной смерти

у них является прогрессирование опухолевого процесса, что связано с отдаленными метастазами (61–75 %), локорегионарными рецидивами (16–28 %) и контралатеральным раком (9–11 %) (рис. 1).

При этом 80–90 % рецидивов заболевания в области передней грудной стенки после радикальной мастэктомии (РМЭ) возникают в течение 5 лет, а приблизительно в 30 % случаев локальный рецидив является



Рис. 1. Варианты прогрессирования РМЖ

проявлением метастатической болезни (отдаленное прогрессирование) [3].

Большинство онкологов основной причиной возникновения локальных рецидивов считают нерадикальность операции. Наиболее часто (до 10 %) они возникают после органосохранных операций.

Однако хорошо известно, что далеко не всегда полное удаление молочной железы избавляет от местного прогрессирования заболевания.

При определении предикторов локального рецидивирования учитывались многие факторы. В большинстве работ к таковым относят [2–4]:

- возраст на момент постановки первичного диагноза;
- гистологическую форму опухоли и ее размер;
- опухолевый фенотип (подтип по сочетанию сурrogатных маркеров);
- степень анаплазии и лимфоваскулярная инвазия;
- объем оперативного пособия;
- использование лучевой терапии и ее вариант;
- использование или отсутствие системного лечения.

В соответствии с последними работами отечественных и зарубежных авторов [5–7], статистически значимое влияние на прогнозирование рецидива заболевания оказывают: возраст пациентки, опухолевый подтип, а также персонализированная системная терапия.

В 2011 г. M.D. Arvold и соавт. опубликовали результаты лечения 1443 больных РМЖ в период с 1997 по 2000 г. после органосохранных операций и различной адъювантной терапии [6]. В изучаемой когорте больных общий кумулятивный риск локального рецидива составил 0,8–2,3 % в группе РМЖ с отсутствием экспрессии HER-2 и 1,1–10,8 % – в когорте пациентов с гиперэкспрессией маркера (табл. 1).

Таблица 1. Вероятность местного рецидива при различных подтипах РМЖ

Подтип РМЖ	Риск местного рецидива, %
Люминальный А	0,8
Люминальный В	2,3
Люминальный В, гиперэкспрессирующий HER-2	1,1
Гиперэкспрессирующий HER-2 нелюминальный	10,8
Трижды негативный	6,7

Как видно из представленных результатов, наиболее вероятен локальный рецидив, который возможен в подгруппах нелюминальных опухолей с гиперэкспрессией HER-2, а также при трижды негативном варианте РМЖ.

При анализе собственного материала (1125 больных, которым была выполнена органосохранная операция, период наблюдения с 1995 по 2000 г.) получены сходные результаты (табл. 2).

При анализе подтипов РМЖ получены схожие с предыдущим исследованием тенденции. Однако следует оговориться, что опухоли большинства пациенток были люминальными и HER-2-отрицательными. Помимо этого, все пациентки получили адъювантную лучевую терапию на оставшуюся часть молочной железы и зоны регионарного лимфооттока, а также профилактическую химиотерапию в зависимости от определенных маркеров или подтипов первичной опухоли.

В 2012 г. В.Ф. Семиглазовым был представлен анализ вариантов прогрессирования больных с разными опухолевыми подтипами по материалам Института онкологии им. Н.Н. Петрова [8].

В исследование были включены 1188 больных с разными стадиями первичного РМЖ, получившие комбинированную и комплексную терапию в соответствии с принятыми стандартами лечения.

В изучаемой когорте местно-регионарные рецидивы были выявлены у 22 (1,6 %) из 1188 больных.

Таблица 2. Частота локального рецидива после органосохранного лечения по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Стадия	Рецидивы, %	Безрецидивная выживаемость, %
T1N0M0	3,6	90,1
T2N0M0	4,8	86,4
T1N1M0	4,1	81,3

Таблица 3. Частота местно-регионарного рецидивирования при различных подтипах РМЖ

Вид операции	Люминальный А (n = 461)	Люминальный В HER-2-негативный (n = 275)	Люминальный В HER-2-позитивный (n = 137)	HER-2-гипер- экспрессирующий (n = 90)	Трижды негативный (n = 225)
РМЭ	0 (0 %)	1 (0,4 %)	2 (1,8 %)	4 (5 %)	3 (1,7 %)
Органосохранная операция	3 (1,8 %)	2 (3,1 %)	2 (6,6 %)	1 (9 %)	4 (7,5 %)

При люминальном А подтипе — в 3 (0,6 %) из 461 случая, при люминальном В HER-2-негативном — у 3 (1 %) из 275 пациенток, при люминальном В HER-2-позитивном — у 4 (2,9 %) из 137 больных. Рецидивирование при сверхэкспрессирующем HER-2-позитивном и трижды негативном подтипах отмечалось у 5 (5,5 %) из 90 и 7 (3,1 %) из 225 пациенток соответственно (табл. 3).

Таким образом, наиболее часто местно-регионарные рецидивы наблюдаются при HER-2-гиперэкспрессирующем, трижды негативном и люминальном HER-2-позитивном подтипах РМЖ.

Анализ влияния объема оперативного вмешательства на частоту локорегионарных рецидивов продемонстрировал аналогичные закономерности: увеличение количества рецидивов после органосохранных операций также характерно для HER-2-гиперэкспрессирующего, трижды негативного и люминального HER-2-позитивного подтипов РМЖ (см. табл. 3). При этом при HER-2-гиперэкспрессирующем молекулярном подтипе чрезвычайно высок процент локальных возвратов болезни и после РМЭ.

Несмотря на значительное внимание к категории больных с прогрессированием заболевания, до настоящего момента не определены стандарты комбинированной терапии пациенток с локальными рецидивами опухолевого процесса.

Практикующие клиницисты используют как местные, так и системные варианты лечения, практически всегда подбирая индивидуальный алгоритм для каждой пациентки. Более того, до настоящего времени совершенно не определены роль и влияние хирургического этапа в комбинированной терапии подобных больных, а также продолжает оставаться предметом дискуссии целесообразность применения реконструктивно-пластических методик в хирургическом лечении данной категории пациенток.

По имеющимся в литературе данным, местный рецидив после РМЭ — ситуация нечастая. По данным РОНЦ [2], их доля не превышает 1,2 %.

Использование хирургического метода в лечении локальных рецидивов в области грудной стенки и послеоперационного рубца известно с XIX века [9]. Сейчас возможность выполнения хирургического

вмешательства определяется термином «операбельность рецидива». Это, как правило, небольшие образования без деструкции окружающих структур, зачастую относящиеся к благоприятным опухолевым подтипам.

Стандартом первичного лечения является по возможности иссечение рецидивной опухоли с последующим облучением и при необходимости системной терапией. При возникновении рецидива на грудной стенке в случаях ранее проведенной лучевой терапии целесообразно хирургическое лечение с последующей системной терапией. Облучение послеоперационного рубца нецелесообразно [10].

В соответствии с практическими рекомендациями RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей (2014), терапия изолированных местных рецидивов должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с предварительным исследованием рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER-2, индекса Ki-67 в рецидивной опухоли [11].

Основными вариантами хирургического этапа комбинированного лечения больных с местными рецидивами после органосохранного оперативного вмешательства традиционно являются резекция или мастэктомия.

Современные показания к выполнению резекции соответствуют следующим клиническим ситуациям:

- отсутствие поражения лимфатических узлов;
- неинвазивный характер рецидивной опухоли;
- срок появления рецидива более 2 лет;
- размер рецидивной опухоли не более 2 см и возможность ее иссечения с достижением хорошего косметического результата.

В следующих случаях предпочтение отдается выполнению простой мастэктомии:

- размер рецидивной опухоли более 2 см;
- заведомо неудовлетворительный косметический результат;
- пациентка предпочитает мастэктомию;
- была проведена предшествующая лучевая терапия.

В случаях осложненного локального рецидива: обширная область поражения, деструктирующий характер

роста опухоли, поражение регионарных зон, сочетание местного рецидива и отдаленных очагов метастазирования и т.д. вопрос об использовании локального лечения не стоит, а терапия начинается с системного воздействия в зависимости от исследованных маркеров [12].

Вопрос о роли и месте оперативного этапа в комбинированной терапии РМЖ до сих пор также актуален в случаях так называемого осложненного процесса. Речь идет о пациентках, которые обратились за врачебной помощью в ургентной ситуации или при обстоятельствах, которые лимитируют проведение адекватной системной терапии.

Подобные клинические ситуации возникают в случаях, когда:

- опухоль занимает всю молочную железу или выходит за пределы органа;
- имеется значительное по размерам изъязвление кожи;
- наблюдается распад опухоли с нагноением, перифокальным воспалением, кровотечением.

Это делает проблематичным проведение консервативных методов (лучевая и лекарственная терапия) лечения.

Таким больным показана активная хирургическая тактика, т.е. РМЭ с расширением объема вмешательства для удаления первичной опухоли в пределах здоровых тканей с одномоментным пластическим закрытием дефекта передней грудной стенки перемещенными лоскутами (TRAM, TDL и т.д.) или местными тканями.

По данным ряда авторов [5, 12], при выполнении модифицированной РМЭ по поводу местно-распространенного РМЖ следует отступать от видимых краев опухоли на 5–7 см в сторону здоровых тканей для достижения максимального радикализма хирургического вмешательства. Авторы особо акцентируют внимание

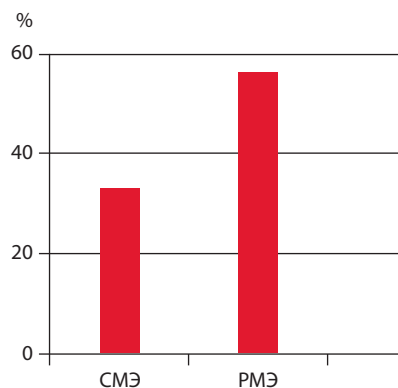


Рис. 2. Выживаемость больных при различных вариантах операций; СМЭ – санационная мастэктомия

на радикализме: отдаленные результаты, полученные в группах больных, которым выполнена РМЭ и санационная операция, свидетельствуют о достоверном преимуществе радикального пособия (рис. 2).

Средняя продолжительность жизни больных местно-распространенным РМЖ после РМЭ с пластикой дефекта передней грудной стенки TRAM-лоскутом составила $56,2 \pm 8,32$ мес, что достоверно ($p < 0,01$) отличается от средней продолжительности жизни в группе больных, которым была выполнена СМЭ. Средняя продолжительность жизни в этой группе больных составила $32,7 \pm 5,41$ мес, и ни одна из пациенток не пережила 5-летний рубеж.

Подытоживая вышесказанное, хотелось бы еще раз отметить, что лечение рецидивирующего процесса – трудная, но вполне осуществимая задача. Выбор индивидуального лечебного алгоритма с персонализированной комбинацией системных и местных вариантов – залог успеха и увеличения отдаленной результативности подобной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2014. [Davydov M.I., Axel E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Клиническая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Лetyagina. М., 2009. 365 с. [Clinical mammology. Ed. by M.I. Davydov, V.P. Letyagin. Moscow, 2009. 365 p. (In Russ.)].
3. Колядина И.В. Лечение больных с локальным и локорегионарным рецидивом рака молочной железы. Материалы Большой конференции RUSSCO по раку молочной железы. М., 2015. С. 107–11. [Kolyadina I.V. Treatment of patients with local and loco-regional recurrence of the breast cancer. Materials of the Big Conference of RUSSCO on the breast cancer. Moscow, 2015. Pp. 107–11. (In Russ.)].
4. Zurrida S. Breast cancer. Practical Guide. 6th ed. Elsevier, 2005. Pp. 309–20.
5. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Биология опухоли или адъювантная системная терапия: что определяет риск развития рецидива при раке молочной железы I стадии? Клинические проблемы онкологии 2015;(6):24–30. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A. et al. Tumor biology or adjuvant system therapy: what does determine the risk of recurrence development at the I stage of breast cancer? Klinicheskie problemy onkologii = Clinical Problems of Oncology 2015;(6):24–30. (In Russ.)].
6. Arvold N.D., Alphonse G. Age, tumor subtype and local recurrence after breast conservative surgery. JCO 2011;3891–5.
7. Cadoo K.A., Fornier M.N., Morris P.G. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patients. Q J Nucl Med Mol Imaging 2013;57(4):312–21.
8. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов. Злокачественные опухоли 2012;2(2):12–8. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Manihas A.G. Early breast cancer: prognostic meaning of biologic subtypes. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2012;2(2):12–8. (In Russ.)].

9. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). Практическая онкология 2002;3(1):21–8. [Semiglazov V.F. Surgical treatment of the breast cancer (history and contemporaneity). *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2002;3(1): 21–8. (In Russ.)].
10. Трофимова О.П. Лучевая терапия в комплексном лечении рецидивов рака молочной железы. В кн.: Поддубная И.В., Колядина И.В., Комов Д.В. Локальные рецидивы рака молочной железы. М.: Media Medica, 2010. С. 48–64. [Trofimova O.P. Radial therapy in the comprehensive treatment of breast cancer recurrences. In: Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V., Komov D.V. Local recurrences of the breast cancer. Moscow: Media Medica, 2010. Pp. 48–64. (In Russ.)].
11. Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. В.М. Моисеенко. М., 2014. С. 93–107. [Practical recommendations of RUSSCO on the medical treatment of malignant tumors. Ed. by V.M. Moiseenko. Moscow, 2014. Pp. 93–107. (In Russ.)].
12. Семиглазов В.В. Органосохраняющие операции после неoadъювантной терапии рака молочной железы. Материалы Большой конференции RUSSCO по раку молочной железы. М., 2015. С. 103–6. [Semiglazov V.V. Breast-conserving surgeries after the non-adjuvant therapy of the breast cancer. Materials of the Big Conference of RUSSCO on the breast cancer. Moscow, 2015. Pp. 103–6. (In Russ.)].
13. Кубанцев К.Б. Хирургическое лечение больных с местнораспространенными опухолями молочной железы с одномоментной пластикой грудной стенки TRAM-лоскутом. Автореф дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Kubantsev K.B. Surgical treatment of patients with local breast tumors with simultaneous thoracic wall plastics with a TRAM-flap. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)].