

Органосохраняющие операции в лечении рака молочной железы III стадии

Д.В. Хайленко¹, С.М. Портной², Ю.С. Егоров², В.А. Хайленко^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Викторович Хайленко denis.khaylenko@mail.ru

В данном исследовании оценена возможность выполнения органосохраняющих операций (ОСО) у больных раком молочной железы III стадии. Проведен сравнительный анализ 2 аналогичных групп пациенток в зависимости от объема операции: в 1-й (основной) были выполнены ОСО, во 2-й (контрольной) — радикальные мастэктомии (РМЭ) с сохранением грудных мышц. Проанализированы: общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ), частота послеоперационных осложнений и эстетические результаты лечения. Трех-, пяти- и десятилетняя ОВ в группах статистически достоверно не различалась и составила $80,0 \pm 8,0$ и $87,0 \pm 4,6$ %; $70,2 \pm 9,7$ и $67,8 \pm 6,7$ %; $61,4 \pm 11,8$ и $62,2 \pm 7,2$ % соответственно ($p > 0,05$). Трех-, пяти- и десятилетняя БРВ в группах статистически достоверно не различалась и составила $68,1 \pm 9,2$ и $80,7 \pm 5,5$ %; $58,9 \pm 10,9$ и $67,2 \pm 6,6$ %; $58,9 \pm 10,9$ и $60,3 \pm 7,2$ % соответственно ($p > 0,05$). Частота послеоперационных осложнений составила в группе ОСО 7,7 %, в группе РМЭ — 6,9 % ($p > 0,05$). Эстетические результаты лечения были удовлетворительными при ОСО и неудовлетворительными при РМЭ.

Ключевые слова: рак молочной железы III стадии, органосохраняющие операции

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-52-55

Breast conserving surgery in the treatment of breast cancer stage III

D.V. Khaylenko¹, S.M. Portnoy², Yu.S. Egorov², V.A. Khaylenko^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This study evaluated the ability to perform organ-operation in breast cancer stage III. Highlight 2 similar groups of patients, depending on the extent of the procedure: in the 1st (main) were performed breast conserving surgery (BCS), in the 2nd (control) radical mastectomy (RM) with preservation of the pectoral muscles. It was analyzed overall survival (OS), disease-free survival (DFS); the frequency of postoperative complications and aesthetic results of the treatment. The 3-, 5- and 10-year OS group did not differ significantly and amounted to 80.0 ± 8.0 , 87.0 ± 4.6 %; 70.2 ± 9.7 , 67.8 ± 6.7 %; 61.4 ± 11.8 , 62.2 ± 7.2 %, respectively ($p > 0.05$). The 3-, 5- and 10-year DFS group did not differ significantly and amounted to 68.1 ± 9.2 , 80.7 ± 5.5 %; 58.9 ± 10.9 , 67.2 ± 6.6 %; 58.9 ± 10.9 , 60.3 ± 7.2 %, respectively ($p > 0.05$). The frequency of postoperative complications was in the group of BCS 7.7 %, in the group of RM — 6.9 % ($p > 0.05$). The aesthetic results of the treatment: satisfactory when BCS, unsatisfactory at RM.

Key words: breast cancer stage III, breast conserving surgery

Введение

В 2013 г. в России рак молочной железы (РМЖ) был впервые зарегистрирован у 60,7 тыс. больных и занимал 1-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности женского населения. Следует отметить, что, хотя удельный вес пациенток с РМЖ III стадии с 2003 по 2013 г. снизился с 25,4 до 23,2 % от общего числа впервые выявленных больных, абсолютное число первичных пациенток увеличилось с 11 757 до 14 083 [1, 2].

РМЖ III стадии относится к местно-распространенным (МР) формам РМЖ. МР РМЖ — системная

болезнь; увеличение опухоли в размере, появление признаков распространения опухоли на кожу, поражение регионарных лимфатических узлов, все это — факторы, повышающие вероятность наличия отдаленных метастазов; для данного заболевания также характерна высокая частота местно-регионарных рецидивов. Этим обусловлена необходимость проведения системной терапии с полноценным местным лечением (операцией и лучевой терапией (ЛТ)). Органосохраняющие операции (ОСО) при ранних стадиях РМЖ не ухудшают показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) и широко при-

меняются во многих странах [3]. На сегодняшний день опыт применения ОСО при РМЖ III стадии незначителен, традиционно на хирургическом этапе лечения предпочтение отдавали радикальной мастэктомии (РМЭ). Только в последние годы в ведущих онкологических учреждениях начали применяться «экономные» операции в комбинации с ЛТ и химиогормонотерапией. Применение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) и неoadъювантной гормонотерапии (ГТ) при лечении МР РМЖ оправданно, так как НАХТ улучшает показатели ОВ и БРВ, а также может создавать условия для выполнения ОСО вместо планируемых ранее (до химиотерапии (ХТ)) РМЭ [4–10].

Возможность сохранения молочной железы в процессе лечения, несомненно, благоприятно влияет на качество жизни женщин после операции. Говоря о степени функциональной реабилитации, можно отметить, что после органосохраняющего лечения всего 3 % больных оформляют инвалидность, тогда как после РМЭ – 39 % [11, 12]. Однако органосохраняющее лечение имеет ряд противопоказаний. Абсолютные противопоказания: тотальное поражение кожи, мультицентрический рост опухоли или наличие диффузных микрокальцинатов, предшествующая ЛТ на молочную железу, наличие опухолевых клеток в краях резекции, проведенная ререзекция молочной железы. Относительные противопоказания: большой размер опухоли относительно размера молочной железы, системные заболевания соединительной ткани, которые могут приводить к значительным осложнениям в результате проведения ЛТ после органосохраняющего лечения, мультифокальный рост опухоли [13].

Цель исследования – оценить онкологические результаты (частоту местных рецидивов, ОВ, БРВ), ча-

стоту послеоперационных осложнений, эстетические результаты в зависимости от объема операции у больных узловой формой РМЖ III стадии.

Материалы и методы

Проведен анализ данных комплексного обследования и лечения 85 пациенток с узловой формой РМЖ III стадии, лечившихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1990 по 2012 г. В плане комплексного лечения 26 больным выполнены ОСО, группу сравнения составили 59 больных, которым выполнены РМЭ с сохранением грудных мышц.

Распределение больных по стадиям, степени злокачественности (G), гистологическим формам опухоли и ее гормональному статусу представлены в табл. 1. Стадирование проводили по Международной классификации TNM (7-е издание, 2009), гистологическую форму оценивали в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2012), уровни рецепторов к эстрогенам (РЭ) и рецепторов к прогестерону (РП) определяли в лаборатории патоморфологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

В группе ОСО неoadъювантная терапия не проводилась 20 (76,9 %) больным МР РМЖ, так как у них была занижена клиническая стадия в сравнении с патологоанатомической: средний размер опухоли был 2,5 см, поражение регионарных лимфатических узлов оценивалось как N1. При плановом гистологическом исследовании операционного материала стадия болезни была увеличена за счет поражения регионарных лимфатических узлов (от 4 до 25 метастатических лимфатических узлов).

Неoadъювантная терапия была проведена 6 (23,2 %) больным: у 4 (15,4 %) диагностирована стадия T4b (ограниченное поражение кожи в виде изъязвления), у 2

Таблица 1. Характеристика больных в изучаемых группах, n (%)

Критерий	ОСО (n = 26)	РМЭ (n = 59)	Всего (n = 85)
Стадия:			
IIA	19 (73,1)	35 (59,3)	54 (63,5)
IIIB	4 (15,4)	20 (33,9)	24 (28,2)
IIIC	3 (11,5)	4 (6,8)	7 (8,2)
G:			
G ₁	1 (3,8)	9 (15,2)	10 (13,1)
G ₂	17 (65,4)	27 (45,8)	44 (51,1)
G ₃	8 (30,8)	23 (39,0)	31 (35,8)
Гистологическая форма:			
инфильтрирующий протоковый	17 (65,4)	38 (64,4)	55 (68,6)
инфильтрирующий дольковый	8 (30,8)	14 (23,7)	22 (21,2)
смешанный	0 (0)	6 (10,2)	6 (7,3)
редкие формы	1 (3,9)	1 (1,7)	2 (1,5)
Гормональный статус:			
РЭ–РП–	11 (42,3)	27 (45,7)	38 (40,2)
РЭ+РП–	4 (15,4)	6 (10,2)	10 (13,8)
РЭ–РП+	1 (3,8)	4 (6,8)	5 (5,8)
РЭ+РП+	10 (38,5)	22 (37,3)	32 (40,2)

Таблица 2. Распределение больных в изучаемых группах по методу лечения, n (%)

Метод лечения	ОСО (n = 26)	РМЭ (n = 59)
Неoadъювантная терапия: не проводилась	20 (76,9)	33 (55,9)
ХТ	4 (15,4)	15 (25,5)
ХТ + ЛТ	2 (7,8)	11 (18,6)
Адъювантная терапия:		
ХТ	1 (3,9)	7 (11,9)
ЛТ	1 (3,9)	1 (1,7)
ГТ	0 (0)	2 (3,4)
ХТ + ЛТ	9 (34,6)	22 (37,3)
ХТ + ГТ	0 (0)	1 (1,7)
ЛТ + ГТ	3 (11,5)	9 (15,2)
ХТ + ЛТ + ГТ	12 (46,1)	17 (28,8)

(7,8 %) — Т3, что не позволило выполнить ОСО на первом этапе лечения.

В обеих группах применялись схожие схемы ХТ. ХТ 1-й линии по схеме CAF получили 50 (58 %) пациенток, таксаны — 15 (17 %) и FAC — 9 (10 %). Схемы CMF и AC получало меньшее число больных — 6 (7 %) и 4 (5 %) соответственно; прочие схемы — 3 (3 %) пациентки. ХТ 2-й линии проведена 13 (15 %) больным (3 — CAF, 9 — таксаны, 1 — таргетные препараты).

ЛТ (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 44–50 Гр) была проведена всем больным. Облучали оперированную молочную железу, послеоперационный рубец и зоны регионарного метастазирования, при ОСО также облучали ложе опухоли («буст») в дозе 10 Гр.

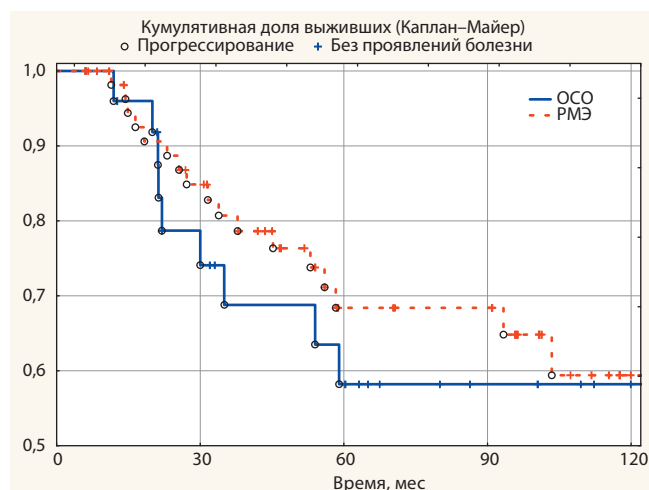
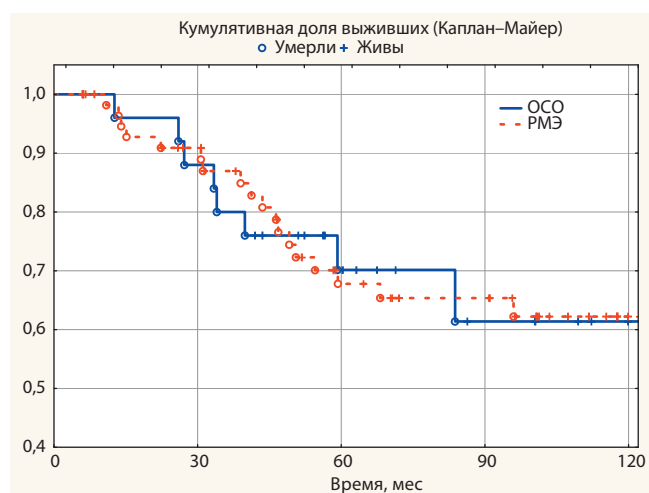
ГТ получали 47 (55,5 %) пациенток. В качестве 1-й линии у 37 (78,7 %) из них использовали тамоксифен, у 7 (14,9 %) — ингибиторы ароматазы, у 3 (6,4 %) — фазлодекс.

Как показывают данные, представленные в табл. 3, выбор объема операции зависит от размера опухоли. При опухолях размером ≤ 5 см ОСО были выполнены 24 (92,3 %) больным, и 2 (7,7 %) — при опухолях > 5 см после проведенной неoadъювантной терапии.

Достоверность различий между нормально распределенными количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (95 % точности).

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от размера первичной опухоли, n (%)

Размер опухоли, см	ОСО (n = 26)	РМЭ (n = 59)	Всего (n = 85)
< 2	6 (23,1)	6 (10,2)	12 (14,1)
2–5	18 (69,2)	40 (67,8)	58 (68,2)
> 5	2 (7,7)	13 (22,0)	15 (17,7)

**Рис. 1.** БРВ больных в зависимости от объема операции**Рис. 2.** ОВ больных в зависимости от объема операции

Результаты

БРВ больных в группе ОСО при 3-, 5- и 10-летнем периоде наблюдения составила $68,1 \pm 9,2$; $58,9 \pm 10,9$ и $58,9 \pm 10,9$ % соответственно и достоверно не отличалась от таковой у больных после РМЭ ($80,7 \pm 5,5$; $67,2 \pm 6,6$ и $60,3 \pm 7,2$ % соответственно; $p > 0,05$) (рис. 1). Местные рецидивы за время наблюдения в обеих группах выявлены у 8 пациенток: после РМЭ — у 6 (10,2 %), после ОСО — у 2 (7,7 %) ($p > 0,05$); большинство рецидивов были обнаружены в срок до 5 лет после проведенного лечения.

ОВ в группе ОСО при 3-, 5- и 10-летнем периоде наблюдения составила $80,0 \pm 8,0$; $70,2 \pm 9,7$ и $61,4 \pm 10,9$ % соответственно и достоверно не отличалась от таковой у больных после РМЭ ($87,0 \pm 4,6$; $67,8 \pm 6,7$ и $62,2 \pm 7,2$ % соответственно; $p > 0,05$) (рис. 2).

При анализе эстетических результатов в группе ОСО пациентки жаловались на асимметрию молочных желез, уменьшение объема оперированной железы и западение ткани в области удаленного квадранта.

Эстетические результаты лечения: средний балл при ОСО – $2,2 \pm 0,7$ (удовлетворительно), при РМЭ – 1,0 (неудовлетворительно); при выполнении РМЭ пациентки были достоверно не удовлетворены эстетическим результатом по сравнению с ОСО ($p < 0,05$).

Наиболее частым ранним послеоперационным осложнением в обеих группах являлось нагноение послеоперационной раны. Частота послеоперационных осложнений в группе ОСО составила 7,7 %, в группе РМЭ – 6,8 % ($p > 0,05$).

Обсуждение

Невысокую частоту местных рецидивов можно объяснить проведением ЛТ при ОСО и дополнительным облучением ложа опухоли («буст»). На сегодняшний день применение НАХТ при лечении МР РМЖ оправданно, так как она улучшает показатели ОВ и БРВ, а также может создавать условия для выполнения ОСО за счет уменьшения размеров опухолевого узла [5, 9, 14].

Проведение неoadъювантной терапии у 6 (23,2 %) больных, которым планировалась РМЭ, позволило создать условия для выполнения ОСО в результате уменьшения размера первичного опухолевого узла, регрессии метастатических лимфатических узлов. Когда можно сказать, что МР-опухоль переведена в опера-

бельное состояние? Когда в результате системной терапии достигнуто сочетание технической резектабельности, уменьшения размеров опухолевых проявлений и отсутствия новых метастазов [14].

Проведенное нами исследование показало, что ОСО при комплексном лечении больных МР РМЖ III стадии не ухудшают непосредственные и отдаленные результаты лечения при 3-, 5- и 10-летнем периоде наблюдения. Частота местных рецидивов в группе ОСО при 5-летнем периоде наблюдения составила 7,7 %, или 1,5 % в год, что соответствует рекомендациям EUSOMA (European Society of Mastology – Европейского общества мастологов), касающимся лечения раннего РМЖ: частота местных рецидивов при органосохраняющем лечении не должна превышать 1,5–2,0 % в год [15].

Заключение

ОСО у больных РМЖ III стадии могут быть выполнены при опухолях T1–2 (средним размером $\leq 2,5$ см). При T3 ОСО могут быть выполнены в случае регрессии опухоли до размера $\leq 3,3$ см в результате неoadъювантного лечения, не уменьшая БРВ. Выполнение ОСО при опухолях T4b (изъязвление кожи) после успешного неoadъювантного лечения остается diskutabelным и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 году. М.: МИА, 2005. С. 268. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2003. Moscow: MIA, 2005. P. 268. (In Russ.).]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М., 2014. С. 26–8; 116. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of the oncologic assistance to the population of Russia in 2013. Moscow, 2014. Pp. 26–8; 116. (In Russ.).]
3. Mitov F.S., Molov V.V. Breast-conserving surgery in early-stage breast cancer (indications, local recurrences, survival, cosmetic results). Folia Med (Plovdiv) 2006;48(1):23–30.
4. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М.: АБВ-пресс, 2013. С. 86–8; 101–2; 151–60; 234. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazova T.Yu. et al. Clinical recommendations on the diagnostics and treatment of the mammary gland cancer. Moscow: ABV-press, 2013. Pp. 86–8; 101–2; 151–60; 234. (In Russ.).]
5. Cho J.H., Park J.M., Park H.S. et al. Oncologic safety of breast-conserving surgery compared to mastectomy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 2013;108(8): 531–6.
6. Hudis C., Modis S. Preoperative chemotherapy for breast cancer: miracle or mirage? JAMA 2007;298(22):2665–7.
7. Mittendorf E.A., Buchholz T.A., Tucker S.L. et al. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. Ann Surg 2013;257(2):173–9.
8. Murhny C. Neoadjuvant therapy for breast cancer. Oncology 2009;23(Suppl):20–7.
9. Onitilo A.A., Engel J.M., Stankowski R.V., Doi S.A. Survival comparisons for breast conserving surgery and mastectomy revisited: community experience and the role of radiation therapy. Clin Med Res 2015;13(2):65–73.
10. Shin H.C., Han W., Moon H.G. et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2013;20(8):2582–9.
11. Демидов В.П., Пак Д.Д. Органосохраняющие операции в лечении локализованного и местно-распространенного рака молочной железы. Маммология 1993;(4):45–51. [Demidov V.P., Pak D.D. Organ preserving operations in the treatment of the localized and locally spread mammary gland cancer. Mammologiya = Mammology 1993;(4):45–51. (In Russ.).]
12. Демидов В.П., Островцев Л.Д. Функционально-щадящая мастэктомия в лечении местно-распространенного рака молочной железы IIB и IIIB (T1–3N1–2M0) стадий. Маммология 1993;(3):54–61. [Demidov V.P., Ostrovtshev L.D. Function preserving mastectomy in the treatment of the locally spread IIB and IIIB mammary gland cancers (T1–3N1–2M0). Mammologiya = Mammology 1993;(3):54–61. (In Russ.).]
13. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Cancer: principles & practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, 2008. Pp. 1624–5.
14. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы. Актуальные аспекты клинической маммологии. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.М. Портного. М.: Авторская академия, 2014. С. 244; 263–5. [Portnoy S.M. Treatment of the locally spread mammary gland cancer. Actual aspects of the clinical mammology. Ed. by E.B. Kampova-Polevaya, S.M. Portnoy. Moscow: Avtorskaya Akademiya, 2014. Pp. 244; 263–5. (In Russ.).]
15. Rutgers E.J. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. Eur J Cancer 2001;37(4):447–53.