

Возможность органосохраняющего лечения местных рецидивов рака молочной железы

**В.А. Уйманов, А.В. Триголосов, А.В. Петровский, М.И. Нечушкин,
И.А. Гладиллина, Н.Р. Молодикова, Д.Б. Маслянкин**

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Виктор Алексеевич Уйманов v.uimanov@mail.ru

Целью нашего исследования было изучение частоты повторного местного рецидивирования и показателей выживаемости у 76 пациенток с местными рецидивами рака молочной железы, по поводу которых им была выполнена или повторная органосохраняющая операция ($n = 32$), или мастэктомия ($n = 44$). Мы не обнаружили статистически значимых различий между этими группами в показателях 5-летней общей выживаемости (81 и 64,2 %, $p = 0,245$) и безметастатической выживаемости (60,7 и 57,1 %; $p = 0,553$), а также в частоте повторных местных рецидивов в молочной железе (12,5 %) или в мягких тканях грудной клетки (11,4 %) соответственно. Этот факт дает основание для повторного органосохраняющего лечения местных рецидивов рака молочной железы при наличии соответствующих клинических условий, определение которых требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, местные рецидивы, повторное органосохраняющее лечение

Rationale for repeat breast-conserving surgery after in-breast recurrence of breast cancer

V.A. Uimanov, A.V. Trigoloso, A.V. Petrovsky, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina, N.R. Molodikova, D.B. Maslyankin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The main outcomes of our interest were local control and survival of 76 patients with local recurrence of breast cancer treated with conservative surgery ($n = 32$) or mastectomy ($n = 44$). There was not statistically significant difference in the probability of 5-years overall (81 %, 64.2 %; $p = 0,245$) and metastatic-free survival (60.7 %, 57.1 %, $p = 0,553$), as measured from the recurrence, and in rates of subsequent in-breast (12.5 %) or chest wall (11.4 %) recurrences between women of these two groups respectively. This fact is rationale for repeat breast-conserving surgery in appropriately selected patients and requires further investigations.

Key words: breast cancer, local recurrences, repeat breast-conserving surgery

Введение

Одним из направлений развития органосохраняющей тактики в лечении рака молочной железы (РМЖ) является поиск клинических условий выполнения повторных сохраненных операций при местных рецидивах. В настоящее время опубликованы результаты исследований, подтверждающие возможность выполнения секторальных резекций без ухудшения показателей общей выживаемости и повышения частоты повторных местных рецидивов. Общая 5-летняя выживаемость статистически значимо не различалась между группами с различным объемом оперативного лечения первого местного рецидива — мастэктомией (70–84 %) и резекцией (84–89 %); также не было различий в показателях 10-летней общей выживаемости — 65,7 и 58 % соответственно ($p = 0,49$) [1–5]. Существует мнение, что самым весомым прогностическим фактором, ухудшающим общую выживаемость в ситуациях, когда местный рецидив не сопровождается отдаленными метастазами, является интервал его возникновения в пределах 2–3 лет от начала первичного лечения (относительный риск 1,87 по сравнению с более поздним развитием, $p = 0,012$) [6–8].

Отсутствие статистически значимой разницы в частоте повторного рецидивирования между пациентками с мастэктомией и секторальной резекцией отражено в некоторых работах. В исследовании T.E. Alpert et al. 116 из 146 пациенток с местным рецидивом была выполнена мастэктомия, 30 пациенткам — секторальная резекция. Повторный местный рецидив диагностирован только после сохранной операции (6,75 %, 2 из 30 больных) [2]. Отечественные исследователи приводят подобные данные о 67 больных, 35 из которых выполнена мастэктомия, 32 — резекция. Повторный местный рецидив (в коже грудной клетки) возник только у 1 пациентки после мастэктомии [3].

Другие авторы сообщают о том, что частота повторного местного рецидивирования в молочной железе после органосохраняющего лечения первого рецидива достаточно высока: от 20 до 49 % [5, 6, 9]. При этом частота рецидивов в тканях грудной клетки после мастэктомии колеблется от 4 до 25 % [5, 10]. Повышение частоты повторных местных рецидивов в молочной железе отмечается при: наличии клеток по краю резецированного участка с рецидивной опухо-

лью (64 % против 27 % при «негативных» краях); появлении первого местного рецидива в пределах 5 лет после лечения первичной опухоли (51 % против 8 % при более позднем диагностировании) [10]; возрасте пациенток менее 35 лет; наличии РМЖ у ближайших родственников; отсутствии химиотерапии в лечении первого местного рецидива [11].

Для снижения шансов повторного местного рецидивирования в условиях проведенной ранее лучевой терапии молочной железы предлагается внутритканевое облучение ложа удаленной рецидивной опухоли молочной железы в суммарной дозе от 30 до 50 Гр как приемлемое лечение, приводящее к снижению частоты повторных рецидивов до 3,8–15,9 % [12–15].

Анализ данных литературы показал, что для проведения органосохраняющего лечения местного рецидива РМЖ предлагаются следующие критерии отбора: сроки развития рецидива > 3 лет после лечения первичной опухоли; менопаузальный статус пациентки; размеры рецидивной опухоли < 2 см; I–II степени злокачественности рецидивной опухоли; отсутствие лимфоваскулярной инвазии и клинических признаков вовлечения кожи, регионального рецидива или отдаленных метастазов [2–4, 12–14].

Цель нашего исследования — оценка возможности выполнения повторных органосохраняющих операций на молочной железе при местных рецидивах.

Материалы и методы

Данные для анализа представляли собой результаты наблюдения за 76 пациентками с местным рецидивом РМЖ. Критериями отбора являлись отсутствие отдаленных метастазов и регионарных рецидивов, диагностированных до, во время или через 6 мес после обнаружения местного рецидива. Из 1798 больных РМЖ, получивших комбинированное или комплексное органосохраняющее лечение на базе отделения радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1985 по 2005 г., местные рецидивы диагностированы у 97 (5,4 %) пациенток, из них были исключены 18 больных с метастазами и 3 — с регионарными рецидивами. С нашей точки зрения, этот подход целесообразен, и объясняется тем, что прогноз пациенток с местным рецидивом при одновременном наличии отдаленных метастазов или регионарных рецидивов определяется именно системным, а не местным прогрессированием заболевания. Такие критерии отбора выбирались и другими исследователями [6]. Всем 76 пациенткам проводилось оперативное лечение, объем которого у 32 (42,1 %) из них представлен секторальной резекцией, у 44 (57,9 %) — мастэктомией.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с помощью программы SPSS (версия 13), критический уровень статистической значимости при-

нимали равным 0,05. Вычисление всех средних значений количественных данных производили в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me \pm Q$); сравнение количественных данных — с помощью непараметрического теста Манна–Уитни; сравнение качественных данных — с помощью построения таблиц сопряженности 2×2 с оценкой нулевой гипотезы двусторонним точным тестом Фишера. Для анализа общей и безметастатической выживаемости использовали оценку функции выживания с помощью метода Каплана–Майера. При расчете показателей общей выживаемости учитывали случаи смерти пациенток как от основного заболевания, так и по другим причинам, при расчете показателей безметастатической выживаемости учитывали факт наличия отдаленных метастазов. Из 76 пациенток умерли 26, причем только 3 — от других заболеваний. Медиана времени наблюдения за «цензурированными» пациентками составляет 54,3 (Q 32,8–91,6) мес, следовательно, показатели выживаемости определены за 5 лет наблюдения.

Результаты

Группы больных с различным объемом оперативного вмешательства на молочной железе не различались по возрасту на момент лечения рецидива: с резекцией — 49,5 (Q 43–57,5) года, с мастэктомией — 53 (Q 43,3–61,8) года ($p = 0,427$). Также не было статистически значимых различий по следующим показателям (табл. 1):

- время возникновения первого местного рецидива (до 36 мес или через 36 мес наблюдения после первичного лечения);
- менструальная функция на момент лечения рецидива;
- гормональный статус рецидивной опухоли;
- вовлечение кожи в рецидивный опухолевый процесс;
- наличие опухолевой сосудистой инвазии;
- совпадение локализации или гистологической структуры первичной и рецидивной опухолей;
- частота проведения эндокринной терапии.

Группы больных различались (табл. 2) по размеру рецидивной опухоли. При размере опухоли < 2,5 см секторальная резекция выполнялась чаще (84,4 % случаев) по сравнению с мастэктомией (54,5 %). При размере опухоли > 2,5 см чаще выполнялась мастэктомия — 45,5 % случаев против 15,6 % при резекции. При оценке технической выполнимости сохранной операции закономерно проявилось решающее влияние размера опухолевого образования.

Дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и химиотерапию чаще проводили при секторальной резекции (46,9 и 50 % соответственно) по сравнению с мастэктомией (13,6 и 22,7 % соответственно). То есть повторная органосохраняющая операция по поводу местного

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с различным объемом оперативного вмешательства (факторы, по которым статистически значимые различия отсутствуют*)

Тип операции	Время до рецидива, мес		Менструальная функция		Гормональный статус		Вовлечение кожи		Сосудистая инвазия		Строение рецидивной и первичной опухолей		Локализация рецидивной и первичной опухолей		Эндокринная терапия	
	≤ 36	> 36	сохранена	менопауза	+	-	нет	есть	нет	есть	совпадает	не совпадает	совпадает	не совпадает	нет	есть
Резекция, n = 32 (42,1 %)	16 (50 %)	16 (50 %)	12 (37,5 %)	20 (62,5 %)	22 (68,8 %)	10 (31,2 %)	28 (87,5 %)	4 (12,5 %)	31 (96,9 %)	1 (3,1 %)	28 (87,5 %)	4 (12,5 %)	26 (81,3 %)	6 (18,7 %)	20 (62,5 %)	12 (37,5 %)
Мастэктомия, n = 44 (57,9 %)	15 (34,1 %)	29 (65,9 %)	16 (36,4 %)	28 (63,6 %)	26 (59,1 %)	18 (40,9 %)	36 (81,8 %)	8 (18,2 %)	38 (86,4 %)	6 (13,6 %)	39 (88,6 %)	5 (11,4 %)	32 (72,7 %)	12 (27,3 %)	27 (61,4 %)	17 (38,6 %)
p	0,237		1,0		0,473		0,545		0,228		1,0		0,427		1,0	

Примечание (здесь и в табл. 2). * – таблицы сопряженности 2 × 2, двусторонний точный тест Фишера.

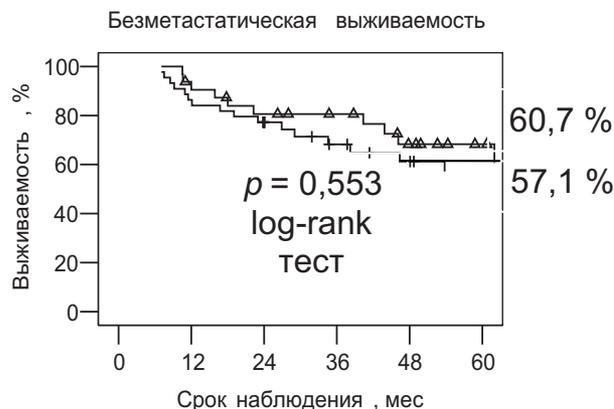
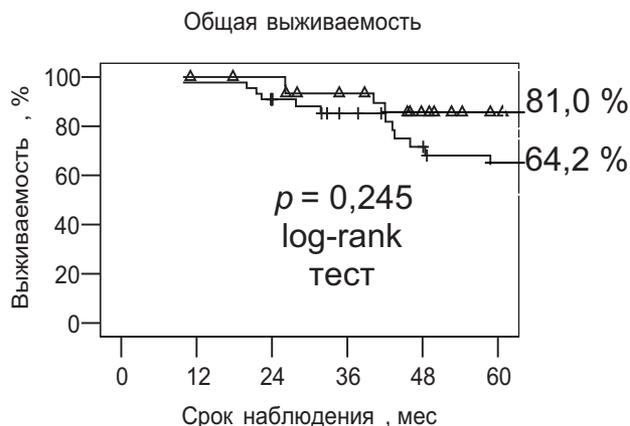
Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток с различным объемом оперативного вмешательства (факторы, по которым имеются статистически значимые различия*)

Тип операции	Размер опухоли, см		ДЛТ рецидива		Химиотерапия рецидива	
	≤ 2,5	> 2,5	нет	есть	нет	есть
Резекция, n = 32 (42,1 %)	27 (84,4 %)	5 (15,6 %)	17 (53,1 %)	15 (46,9 %)	16 (50 %)	16 (50 %)
Мастэктомия, n = 44 (57,9 %)	24 (54,5 %)	20 (45,5 %)	38 (86,4 %)	6 (13,6 %)	34 (77,3 %)	10 (22,7 %)
p	0,007		0,002		0,016	

рецидива РМЖ являлась поводом для более интенсивного лечения данной группы пациенток по сравнению с мастэктомией.

ДЛТ проведена 15 пациенткам после секторальной резекции молочной железы по поводу местного рецидива. У 11 из них, которым во время первичного лече-

ния проводилось облучение молочной железы, выполнена ДЛТ ложа удаленной рецидивной опухоли электронным пучком 12–18 МэВ либо фотонами энергией 6 МэВ фракциями по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр. У 4 больных облучение в анамнезе отсутствовало, им проведена ДЛТ фотонами энергией



△ – после сохранной операции (n = 32)
+ – после мастэктомии (n = 44)

Рис. 1. Показатели 5-летней общей и безметастатической выживаемости в группах пациенток с первым местным рецидивом, различающихся по объему оперативного вмешательства на молочной железе: секторальная резекция или мастэктомия

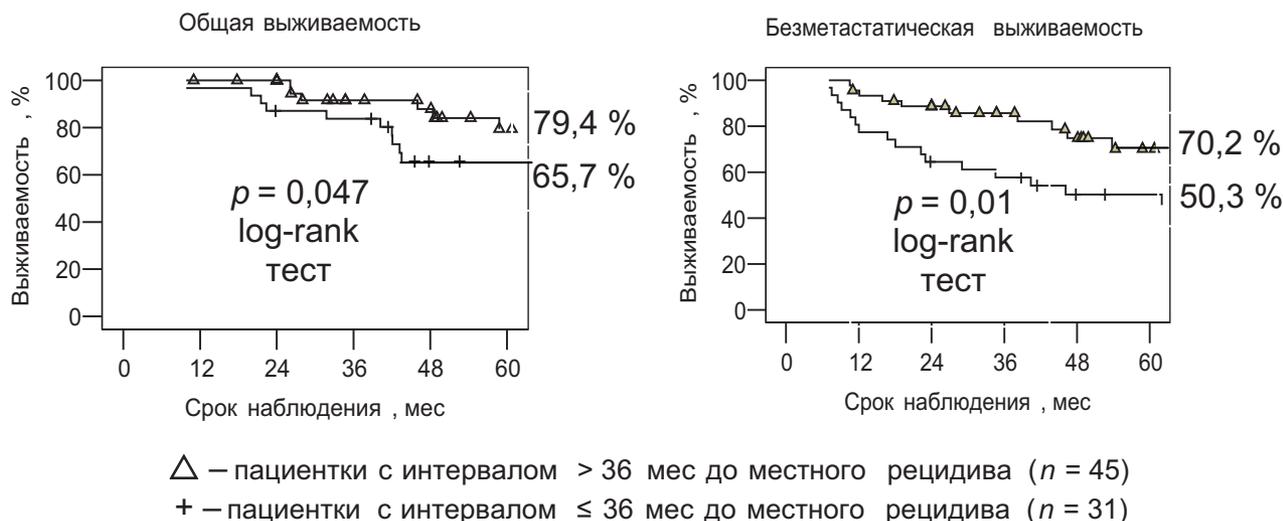


Рис. 2. Показатели 5-летней общей и безметастатической выживаемости в группах пациенток, различающихся по времени возникновения местного рецидива с момента первичного лечения

6–12 МэВ всей молочной железы в режиме стандартного фракционирования (разовая доза 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50 Гр).

Объем оперативного вмешательства на молочной железе по поводу первого местного рецидива не оказал влияния на показатели общей и безметастатической 5-летней выживаемости (рис. 1). В группе пациенток, которым выполнена сохранная операция, эти показатели составили $81,0 \pm 8,9\%$ (умерли 5 из 32 больных) и $64,2 \pm 8,6\%$ (отдаленные метастазы у 10 из 32) соответственно. В группе больных, которым проведена мастэктомия, соответствующие показатели составили $60,7 \pm 10,7\%$ (умерли 12 из 44) и $57,1 \pm 8,6\%$ (отдаленные метастазы у 16 из 44 пациенток).

Подтвердилось ожидаемое статистически значимое влияние времени развития первой местной рецидивной опухоли на 5-летнюю общую и безметастатическую выживаемость, что проявилось в ухудшении показателей в случае диагностирования местного рецидива в срок до 36 мес после первичного лечения по сравнению с более поздними сроками выявления (рис. 2).

В группе пациенток с рецидивом в пределах 36 мес показатели общей и безметастатической выживаемости составили $65,7 \pm 8,9\%$ (умерли 10 больных из 31) и $50,3 \pm 9,2\%$ (отдаленные метастазы у 15 из 31). В группе с более поздним диагностированием рецидивной опухоли соответствующие показатели составили $79,4 \pm 7,7\%$ (умерли 6 из 45) и $70,2 \pm 8,4\%$ (отдаленные метастазы у 10 из 45 пациенток).

Для исследования частоты возникновения второго местного рецидива в оставшейся части молочной железы или в тканях передней грудной стенки в зависимости от совокупного влияния изучаемых прогностических факторов проведен мультифакторный анализ путем построения бинарной логистической регресси-

онной модели (табл. 3). Статистическая значимость модели составила 0,001.

Статистически значимым фактором является только время развития первого местного рецидива. В случае его диагностирования менее чем через 36 мес повторные местные рецидивы возникают в 22,6 % случаев по сравнению с 5,3 % при более позднем выявлении первых местных рецидивов. Отношение шансов составляет 24 (95 % доверительный интервал 2–336), $p = 0,015$.

Частота повторного рецидивирования в молочной железе у пациенток, которым выполнена секторальная резекция, составила 12,5 %, частота рецидивирования в области послеоперационного рубца после мастэктомии – 11,4 %, отношение шансов 1,1 (95 % доверительный интервал 0,2–9). Статистически значимой разницы между группами нет ($p = 0,119$).

Другие клиничко-морфологические характеристики первого местного рецидива, такие как сосудистая опухолевая инвазия, вовлечение кожи, совпадение или несовпадение по локализации и гистологическому строению с первичной опухолью, проведение местной лучевой терапии, а также химио- и/или эндокринной терапии, не оказывали статистически значимого влияния.

Заключение

Можно сделать вывод о том, что развитие рецидивной опухоли в ранние сроки (в нашем случае – до 3 лет наблюдения) является статистически значимым прогностическим фактором агрессивного течения заболевания с повышенным риском отдаленного метастазирования, ухудшения общей выживаемости больных и увеличения частоты повторного развития местных рецидивов.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа частоты возникновения повторных местных рецидивов в зависимости от изучаемых прогностических факторов

Фактор	Группы	Число больных	Число рецидивов	Отношение шансов	p
Время до первого рецидива	> 36 мес	45	2 (5,3 %)	24 (95 % ДИ 2–336)	0,015
	≤ 36 мес	31	7 (22,6 %)		
Тип операции по поводу первого рецидива	резекция	32	4 (12,5 %)	1,1 (95 % ДИ 0,2–9)	0,119
	мастэктомия	44	5 (11,4 %)		
Сосудистая опухолевая инвазия при первом рецидиве	нет	69	9 (13,0 %)	0	1
	есть	7	0		
Вовлечение кожи при первом рецидиве	нет	64	6 (9,4 %)	5,6 (95 % ДИ 0,6–49)	0,121
	есть	12	3 (25,0 %)		
Локализации первичной опухоли и первого рецидива	совпадают	58	6 (10,3 %)	6,9 (95 % ДИ 0,6–88)	0,133
	не совпадают	18	3 (16,7 %)		
Гистология первичной опухоли и первого рецидива	совпадают	67	8 (11,9 %)	0,4 (95 % ДИ 0,1–19)	0,668
	не совпадают	9	1 (11,1 %)		
Гормонотерапия по поводу первого рецидива	нет	47	7 (14,9 %)	0,7 (95 % ДИ 0,3–32)	0,467
	есть	29	2 (6,9 %)		
Лучевая терапия первого рецидива	нет	55	5 (9,1 %)	1,8 (95 % ДИ 0,8–40)	0,624
	есть	21	4 (19,0 %)		
Химиотерапия по поводу первого рецидива	нет	50	4 (8,0 %)	5,6 (95 % ДИ 0,1–5)	0,085
	есть	26	5 (19,2 %)		

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Полученные данные о том, что объем операции по поводу первого местного рецидива в молочной железе не влияет на общую выживаемость, частоту отдаленных метастазов и повторного местного рецидивирования, позволяют заключить, что в лечении

местных рецидивов возможно использование повторных органосохраняющих операций. Определение клинических условий выполнения оперативного вмешательства этого объема требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Burger A.E., Pain S.J., Peley G. Treatment of recurrent breast cancer following breast conserving surgery. *Breast J* 2013;19(3):310–8.
- Alpert T.E., Kuerer H.M., Arthur D.W. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):845–51.
- Колядина И.В. Локальные рецидивы первично-оперательного рака молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 110 с.
- Komoike Y., Akiyama F., Iino Y. et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer* 2005;12(2):104–11.
- Salvadori B., Marubini E., Miceli R. et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999;86(1):84–7.
- Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J. et al. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST Group). Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2637–44.
- Krauss D.J., Kestin L.L., Mitchell C. et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):731–40.
- Panet-Raymond V., Truong P.T., Alexander C. et al. Clinicopathologic factors of the recurrent tumor predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 2011;117(10):2035–43.
- Abner A.L., Recht A., Eberlein T. et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(1):44–8.
- Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalric R. et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991;27(3):240–4.
- Komoike Y., Motomura K., Inaji H. et al. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Preliminary results. *Oncology* 2003;64(1):1–6.
- Guix B., Henriquez I., Tello J.I. et al. Second conservative treatment as salvage treatment for local recurrences of the breast: 12-year results from a pilot study (abstract). *Radiother Oncol* 2003;66(Suppl 1):S15.
- Hannoun-Levi J.M., Houvenaeghel G., Ellis S. et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1385–92.
- Chadha M., Feldman S., Boolbol S. et al. The feasibility of a second lumpectomy and breast brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 2008;7(1):22–8.
- Trombetta M., Julian T.B., Werts D.E. et al. Long-term cosmesis after lumpectomy and brachytherapy in the management of carcinoma of the previously irradiated breast. *Am J Clin Oncol* 2009;32(3):314–8.