

© Коллектив авторов, 2012
УДК 618.19-006.6-036.87

РЕЦИДИВЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Эль Аифи Хишем, Е.П. Куликов, М.В. Шомова

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Рязань, Рязанский областной клинический онкологический диспансер

На основании клинических данных были получены результаты лечения рака молочной железы после органосохраняющих операций и соотношения между диагностическими факторами и возникновением рецидивов данного заболевания в зависимости от его локализации и морфологических форм.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющие операции, рецидивы.

На протяжении долгого времени рак молочной железы (РМЖ) стабильно занимает первое место среди прочих онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире регистрируется 8 млн. новых случаев РМЖ и более 5,2 млн. смертей от данного заболевания.

В 2008 году частота заболеваемости РМЖ в странах бывшего Советского Союза составляла 41,0 на 100 000 населения. В России РМЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями прочно занимает первое место и составляет 19,8%. При этом за последние пять лет прирост стандартизированных показателей заболеваемости РМЖ в Российской Федерации составил 1,8%, а показатель смертности – 17,1% среди больных.

Известно, что РМЖ максимально влияет на сокращение средней продолжительности жизни пациенток. По данным М.И. Давыдова, Е.М. Акселя (2008), потеря лет жизни женщин при РМЖ составляет от 17 до 21 года. Ежегодно во всем мире около 300000 женщин с РМЖ I и II стадиями подвергаются органосохраняющему лечению. При этом частота местного рецидива в сохраненной железе составляет от 2 до 10% в течение 5 лет и от 5 до

15% в течение 10 лет (Veronesi U. *et al.*, 2002). По некоторым данным (Katz A. *et al.*, 2000), частота рецидивов составляет 4% для больных без метастазов и 22% с метастазами в регионарные лимфоузлы. По данным других авторов (Парванова В.М. и др., 2001), у 9-17% больных развиваются локальные рецидивы в течение десяти лет. Общая пятилетняя выживаемость РМЖ у больных с медиальной локализацией опухоли составляет 66,3%, а у больных с латеральной – 74,2% (Lohrish C. *et al.*, 2003). Риск развития рецидива при РМЖ T1N0M0 достигает 25%, а при T2N0M0 – 30-35% (Канаев С.В., 2002).

Следует отметить, что до сих пор нет единого мнения по вопросу прогностической значимости местных рецидивов РМЖ после органосберегающего лечения. Одни исследователи (Вишнякова В.В., 1984, Fisher V. *et al.*, 1991) считают рецидивы сугубо местным проявлением возврата заболевания, связанным с неадекватностью оперативного и адъювантного лечения и не влияющим на выживаемость пациенток. Другие авторы (Баженова А.П. и др., 1985, Фортин А. и др., 1999, Veronesi U. *et al.*, 1995) рассматривают местные рецидивы как показатель генерализации рака молочной железы или видят

в них проявление изначальной системности заболевания.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении РМЖ частота развития рецидивов остается ещё достаточно высокой. В связи с этим актуальным является вопрос о прогностических факторах развития рецидивов после органосохраняющего лечения РМЖ и влияния местных рецидивов на отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы

Проведен анализ 120 пациенток после органосохраняющего лечения с размерами первичной опухоли, соответствующими критериям T1-2, получавших лечение на базе Рязанского областного клинического онкологического диспансера (РОКОД) с 2007 по 2010 годы. Возраст пациенток колебался от 21 года до 80 лет. Средний возраст в группе радикальных резекций составил $51,2 \pm 11,5$ лет, менструальная функция сохранена у 79 больных (65,8%), 41 женщина (34,2%) находилась в состоянии менопаузы. В 75 наблюдениях (62,5%) опухоль локализовалась в левой молочной железе, в 45 (37,5%) – в правой.

В качестве прогностического фактора при РМЖ ранних стадий большую роль играет локализация первичной опухоли. Большинство женщин имело наружную локализацию опухоли – 97 (80,8%) больных. В 21 (17,5%) случае опухоль располагалась во внутренних квадрантах, в 2 (1,7%) – в центральном отделе. В процессе обследования были установлены следующие стадии заболевания.

После анализа данных с 2007 по 2010 гг. – I стадия установлена в 76 (63,3%) случаев, II стадия – в 33 (27,5%) случаев, III стадия – в 9 (7,5%) случаев, IV стадия – в 1 (0,8%) случаев, V стадия – в 1 (0,8%) случаев (TNM классификация 2007 г.)

Гистологические варианты опухоли в подавляющем большинстве были представлены инфильтративным протоковым – 77 (64,2%) и 43 (35,8%) дольковым раком.

Немаловажным, заведомо неблагоприятным фактором прогноза заболевания

является поражение регионарных лимфоузлов. Большинство пациенток вообще не имели метастазов в регионарные лимфатические узлы – 95 (79,2%). Метастазирование в аксиллярные лимфатические узлы (N1) определялось в 25 наблюдениях.

Проводилось исследование на наличие раковых клеток по линии резекции. В 11 (9,2%) случаях это исследование не проводилось. Пациенткам, у которых при морфологическом исследовании были выявлены раковые клетки в краях резекции, а это 9 (7,5%) случаев, выполнялась ререзекция.

Больные, которым на первом этапе была выполнена радикальная резекция были поделены на следующие подгруппы:

1. Группа пациенток, которым была выполнена только радикальная резекция молочной железы 25 (20,83%).

2. Группа пациенток, которым в послеоперационном периоде была проведена дистанционная лучевая терапия 58 (48,3%).

3. Группа пациенток, которым проводилась комплексная лечения

(химиотерапия + γ терапия + гормонотерапия) 37 (30,9%).

Проводилось 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме AC в 45 (37,5%) случаев, по схеме FAC в 57 (47,5%) случаев. Основными показаниями служили метастазирование в регионарные лимфоузлы, отрицательный гормональный статус опухоли, молодой возраст.

Гормонотерапия тамоксифеном (1ая линия) проводилась у пациенток с положительным гормональным статусом опухоли в 83 (69,2%) случаев. У пациенток с сохраненной менструальной функцией выполнялось предварительное выключение функции яичников оперативным методом – 39 (32,5%) случаев.

Повторно опухоль в оперированной молочной железе была выявлена в 9 (7,5%) случаях, наибольшее количество местных рецидивов приходится на первые 2 года – 7 (5,8%) пациенток. Пациенткам проводилась комплексное лечение после удаление рецидива (ампутация молочной

железы + химиотерапия + гормонотерапия).

В 5 (4,2%) случаях рецидивная опухоль была рецептороотрицательная. В 3 случаях (2,5%) рецепторный статус опухоли не определялся по техническим причинам. На первом этапе оперативное вмешательство выполнялось во всех случаях. Оперативное лечение дополнялось дистанционной лучевой терапией, химиотерапией или гормонотерапией.

7(5,8%) пациенток из 120(100%) умерли от прогрессирования рака молочной железы, 2 (1,7%) – от других заболеваний (сопутствующей патологии), 111 (92,5%) пациенток на момент последнего наблюдения были живы.

Результаты и их обсуждение

В работе рассматриваются данные 3-летней выживаемости без местного рецидива. В анализ были включены следующие прогностические факторы: возраст (группы пациенток 45 лет и менее и более 45 лет), размер первичной опухоли (группы пациенток с критерием pT1 и pT2), характер роста первичной опухоли (наличие мультицентричного роста), гистологическая форма рака (группы пациенток с дольковым раком, с протоковым раком, смешанным раком, с инфильтративно-протоковым раком с внутрипротоковым компонентом) и локализация опухоли (выделялись следующие группы – внутренняя, наружная локализация и центральный отдел). Так же для изучения взаимного влияния прогностических факторов на выживаемость без местного рецидива, проведен мультифакторный анализ.

Выявлено статистически значимое снижение безрецидивной выживаемости и соответственно повышение частоты местного рецидивирования в возрастной группе пациенток 45 лет и менее по сравнению с пациентками старше 45 лет после органосохранного лечения ($p < 0,001$). По данным проведенного анализа статистически значимые различия в показателях выживаемости без местного рецидива между группами пациенток с критериями

pT1 и pT2 при проведении органосохраняющего лечения не выявлены ($p = 0,616$). При анализе влияния локализации первичной опухоли после органосохраняющего лечения выявлено статистически значимое снижение безрецидивной выживаемости и повышение частоты местного рецидива в группе пациенток с внутренними квадрантами по сравнению с наружными квадрантами ($p = 0,009$). При анализе влияния гистологической структуры первичной опухоли после радикальной резекции выявлено статистически значимое снижение безрецидивной выживаемости и повышение частоты местного рецидива в группе пациенток с инфильтративно-протоковым раком с внутрипротоковым компонентом по сравнению с группами пациенток просто с инфильтративно-протоковым раком и инфильтративно-дольковым раком ($p < 0,001$), а так же в группе с инфильтративным раком по сравнению с группами пациенток, имеющими инфильтративно-протоковый и инфильтративно-дольковый гистологические структуры первичной опухоли ($p = 0,05$). Статистическое значение наличия метастазов в лимфоузлы по сравнению с их отсутствием не отмечено.

Результаты мультифакторного анализа показывают, что статистически значимыми прогностическими факторами, влияющими на возникновение местных рецидивов при органосохранном лечении, являются следующие:

- возраст женщины,
- локализация опухоли в центральном и внутреннем отделе по сравнению с наружной локализацией,
- гистологическая структура опухоли, а именно инфильтративно-протокового рака с внутрипротоковым компонентом, а так же инфильтративного рака с внутрипротоковым компонентом по сравнению с инфильтративным дольковым и инфильтративным протоковым раком.

Выводы

1. Факторами риска развития местных рецидивов рака молочной железы по-

- сле органосохранного лечения, обладающими прогностической значимостью, являются молодой возраст пациентки (45 лет и моложе) в момент диагностирования первичной опухоли ($p < 0,001$), наличие обширного внутрипротокового компонента ($p = 0,002$), центральная и внутренняя локализация первичной опухоли ($p = 0,016$). Риск развития местного рецидива увеличивается в 2-3 раза.
2. Общая выживаемость больных с центральной ($p = 0,383$) и медиальной ($p = 0,258$) локализациями первичной опухоли после органосохраняющего лечения не отличается между собой ($p = 0,322$).
 3. Появление рецидивов в период до 3 лет наблюдения после первичного органосохранного лечения статистически значимо ($p = 0,001$) связано с последующим повышением частоты отдаленного метастазирования и ухудшением общей выживаемости.
- Литература**
1. Отдаленный прогноз у пациенток с местным рецидивом рака молочной железы после органосохраняющего лечения / В.А. Уйманов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3-4. – С. 5-10.
 2. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы с использованием внутритканевой лучевой терапии / Н.Р. Молодикова [и др.] // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ташкент, 2008. – С. 354.
 3. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения рака молочной железы / Н.Р. Молодикова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – №1-2. – С. 12-20.
 4. Результаты лечения больных T1 опухолями молочной железы, перенесшие видеоторакоскопическую парастернальную лимфаденэктомию / А.В. Триголов [и др.] // Хирург. – 2009. – № 1. – С. 42-48.
 5. Клинико-генетический скрининг при опухолях женской репродуктивной системы / Л.Н. Любченко [и др.] // Вопросы онкологии: тезисы докладов 4-й Российской конференции по фундаментальной онкологии. – 2008. – Т. 54, №2. – С. 17.
 6. Сохранные операции на молочной железе – оценка косметических результатов и качества жизни больных / А.А. Пароконная [и др.] // Тезисы докладов съезда «Проблемы клинической онкологии». – Душанбе, 2003. – С. 43-44.

RECURRENCE OF BREAST CANCER AFTER CONSERVATIVE TREATMENT

El Aifi Hichem, E.P. Kukikov, M.V. Shomova

Based on clinical data were obtained by the results of treatment of breast cancer after conservative surgery and the relation between diagnostic factors and relapse of the disease, depending on its location and morphological forms.

Key words: breast cancer, organ-preserving operations, recurrences.

Куликов Евгений Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России, г. Рязань.

E-mail: root@ryazgmu.ryazan.ru.