

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОМ ПОВЫШЕНИИ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЁСШИХ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА НЕЙ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Иван Владимирович Ключикин¹, Дмитрий Валерьевич Пасынков^{2*},
Ольга Валерьевна Бусыгина², Ольга Олеговна Пасынкова³

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский онкологический диспансер Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола, Россия;

³Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-316

Цель. Оценка риска рака молочной железы, обусловленного перенесёнными ранее оперативными вмешательствами на данном органе по поводу доброкачественной патологии.

Методы. В первичную выборку группы рака молочной железы были включены 295 пациенток, находившихся под наблюдением в течение 2006–2010 гг. Из неё была сформирована заключительная выборка группы рака молочной железы (основного анализа), в которую были включены 204 пациентки с целью максимально точного сопоставления данной выборки с контрольной выборкой по факторам, влияющим на вероятность выполнения оперативных вмешательств на молочных железах по поводу доброкачественных процессов в течение жизни и на риск развития рака молочной железы в течение жизни. В контрольную группу вошла 1141 пациентка. На основе этих данных выполнено сравнение частоты вмешательств по поводу доброкачественных процессов в группе рака молочной железы основного анализа и в контрольной группе.

Результаты. Частота всех оперативных вмешательств была достоверно выше среди больных раком молочной железы (7,35 против 3,94% в контрольной группе): отношение шансов для больных раком молочной железы 1,137; 95% доверительный интервал 0,981–1,318 ($p=0,03$). Длительность периода с момента выполнения оперативного вмешательства на стороне последующего развития рака молочной железы до постановки диагноза последнего составила $20,05 \pm 11,373$ года (размах вариации — от 8 до 54 лет).

Вывод. Выполненное оперативное вмешательство на молочной железе, вероятно, повышает риск развития рака данного органа в последующем, однако для подтверждения этих данных необходимо долговременное исследование.

Ключевые слова: оперативное вмешательство, молочная железа, доброкачественная патология, рак молочной железы.

ON THE POSSIBILITY OF AN INCREASED RISK OF BREAST CANCER IN PATIENTS WHO UNDERWENT BREAST SURGERIES FOR BENIGN DISEASES

I.V. Klyushkin, D.V. Pasyнков, O.V. Busygina, O.O. Pasynkova

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Oncology Center of the Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, Russia;

³Republican Clinical Hospital of War Veterans of the Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, Russia

Aim. Assessment of risk of breast cancer secondary to earlier breast surgery for benign disease.

Methods. The initial sample group of breast cancer included 295 patients who were followed up for 2006–2010. The final sample group of breast cancer (for primary analysis) was formed from this group and included 204 patients in order to provide accurate comparison with the control group on factors affecting the breast surgery probability for benign processes for life and on the lifetime risk for breast cancer. The control group included 1141 patients. The rate of surgical interventions for benign breast diseases was compared in the breast cancer group for primary analysis and the control group.

Results. The rate of surgical interventions was significantly higher in breast cancer patients: (7.35 vs. 3.94% in the control group): odds ratio for breast cancer patients was 1.137; 95% confidence interval 0.981–1.318 ($p=0.03$). Duration of the gap between the initial surgical and subsequent development of breast cancer on operated side was 20.05 ± 11.373 years (variation range — 8 to 54 years).

Conclusion. Performed breast surgery might increase the risk of future developing breast cancer; however, a long-term study is needed to confirm these data.

Keywords: surgery, breast, benign disease, breast cancer.

На сегодняшний день нарастает объём доказательств того, что оперативные вмешательства на органах, содержащих эпителиальный компонент, могут приводить к повышению риска развития в них эпителиальных злокачественных опухолей впоследствии. В частности, в ряде исследований оценивали частоту развития рака желудка у

пациентов, перенёсших оперативное вмешательство по поводу язвенной болезни данного органа или двенадцатиперстной кишки [4]. В результате было показано, что любое оперативное вмешательство на желудке или двенадцатиперстной кишке (резекция желудка по Бильрот I и Бильрот II, ваготомия, пилоропластика) статистически значимо повышает частоту развития рака желудка через 5 лет и более, прошедших с момента

операции [3]. Средний интервал времени с момента операции по поводу язвенной болезни до момента постановки диагноза рака желудка составлял 10–15 лет, причём риск развития рака желудка оказался прямо пропорционален длительности этого интервала. При этом частота развития рака желудка в культе по данным разных авторов варьировала от 0,4 до 12,2% [5].

Сходная ситуация отмечена в отношении частоты рака кожи после перенесённых термических или химических ожогов кожи, приведших к формированию рубцов. Повышение частоты данного состояния в месте ожога наблюдалось приблизительно через 20–30 лет и более с момента травмы. Стандартизованное соотношение частоты рака кожи (плоскоклеточного, базальноклеточного и меланомы в сумме) составляло 1,11 [95% доверительный интервал (ДИ) — 1,06–1,16] [2].

Анализ был направлен на выявление различий частоты оперативных вмешательств на молочных железах (МЖ) — секторальных резекций, вскрытий МЖ при мастите и других вмешательств, затрагивавших паренхиму МЖ — среди больных раком МЖ (РМЖ) и пациенток контрольной группы. Нулевая гипотеза состояла в идентичности частоты данных вмешательств в обеих группах.

В группу больных РМЖ были включены все пациентки, находившиеся под нашим наблюдением в течение 2006–2010 гг. В контрольную группу вошли женщины, явившиеся для выполнения скрининговой маммографии или ультразвукового исследования МЖ в течение данного периода. Последовательность включения пациенток в контрольную группу соответствовала датам их явки для выполнения указанных исследований.

В результате в первичную выборку группы РМЖ (дополнительного анализа) были включены 295 пациенток.

После завершения формирования первичных выборок была предпринята попытка максимально точного их сопоставления по факторам, влияющим, с одной стороны, на вероятность выполнения оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов в течение жизни, с другой стороны — на риск развития РМЖ в течение жизни [1]. Выполнялось это в рамках следующих этапов в приведённой ниже последовательности.

1. Из обеих групп были исключены пациентки, перенёвшие оперативные вмешательства на МЖ ранее чем за 5 лет до постанов-

ки диагноза РМЖ (для пациенток группы РМЖ) или до включения в контрольную группу настоящего анализа (для пациенток, не страдавших РМЖ). При этом допускалось, что такого короткого периода наблюдения недостаточно для канцерогенеза в паренхиме МЖ.

2. Из анализа были исключены больные РМЖ и представители контрольной группы, имевшие значительное повышение индивидуального риска данного состояния (более чем на 100%), с целью стандартизации групп анализа по данному показателю. Таким образом была сформирована заключительная выборка группы РМЖ (основного анализа), в которую в общей сложности были включены 204 пациентки. В качестве примера в табл. 1 представлено распределение причин исключения пациенток из группы РМЖ основного анализа.

3. Было проанализировано распределение пациенток группы РМЖ по возрасту (рассчитанному на момент включения в первичную выборку) и наличию фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) МЖ. Это было выполнено, исходя из представлений о том, что (1) суммарная вероятность оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов повышается с возрастом; (2) наличие ФКБ в анамнезе само по себе повышает вероятность оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов. Учитывая эмпирический характер этих представлений, они были впоследствии протестированы.

4. Была сформирована заключительная выборка контрольной группы (основного анализа), сопоставленная по возрасту и наличию ФКБ в анамнезе, с выборкой группы РМЖ основного анализа. Включение пациенток в эту группу производили в соответствии с порядком их включения в первичную выборку. При отсутствии необходимого количества пациенток в первичной выборке их заменяли таковыми, имеющими максимально близкие характеристики, в соответствии с предварительно разработанным алгоритмом. Это обеспечивало случайный, но систематизированный отбор пациенток в данную группу. В окончательную выборку контрольной группы была включена 1141 пациентка.

На основе этих данных было выполнено два анализа: основной (сравнение частоты оперативных вмешательств по поводу доброкачественных процессов в группе РМЖ основного анализа и в контрольной группе)

Причины исключения пациенток из выборки больных раком молочной железы основного анализа

Критерий исключения	Количество пациенток
Критерии исключения, не связанные с повышением индивидуального риска развития РМЖ	8
Наличие в анамнезе оперативного вмешательства на контрлатеральной МЖ (для дополнительного анализа)	8
Наличие факторов риска, повышающих вероятность развития РМЖ	8
РМЖ в анамнезе пациентки	2
Злокачественные новообразования других локализаций в анамнезе, по поводу которых выполняли цитотоксическую химиотерапию	2
РМЖ у родственников первой линии	4
Комбинации факторов риска, повышающих вероятность развития РМЖ	69
РМЖ у родственников первой линии нерожавшей женщины	1
РМЖ у родственников первой линии в комбинации с ранним менархе	1
РМЖ у родственников первой линии в комбинации с поздней менопаузой	2
РМЖ у родственников первой линии женщины с ожирением	3
РМЖ у родственников первой линии женщины с ожирением и поздней менопаузой	2
РМЖ у родственников первой линии нерожавшей женщины с ожирением и поздней менопаузой	1
РМЖ у родственников первой линии нерожавшей женщины с ожирением и ранним менархе	1
РМЖ у родственников первой и второй линии у нерожавшей женщины с ожирением	1
РМЖ у родственников второй линии в комбинации с поздней менопаузой	2
РМЖ у родственников второй линии, раннее менархе и поздняя менопауза	1
РМЖ у родственников второй линии в комбинации с ожирением	1
РМЖ у родственников второй линии в комбинации с ожирением и поздней менопаузой	2
Нерожавшая женщина с ожирением	3
Нерожавшая женщина с сахарным диабетом	2
Нерожавшая женщина с поздней менопаузой	4
Нерожавшая женщина с поздней менопаузой и ожирением	2
Поздняя менопауза в комбинации с ожирением	15
Поздняя менопауза в комбинации с сахарным диабетом	2
Поздняя менопауза, сахарный диабет и ожирение	4
Раннее менархе и поздняя менопауза	2
Раннее менархе в комбинации с ожирением	2
Раннее менархе у женщины с сахарным диабетом	2
Ожирение и сахарный диабет	6
РМЖ в анамнезе у женщины с ожирением	3
РМЖ в анамнезе в комбинации с ожирением и поздней менопаузой	2
Злокачественные новообразования других локализаций в анамнезе, по поводу которых проводили цитотоксическую химиотерапию, у женщины с ожирением	1
Злокачественные новообразования других локализаций в анамнезе, по поводу которых проводили цитотоксическую химиотерапию, у женщины с сахарным диабетом и поздней менопаузой	1
Комбинация критериев исключения и факторов риска, повышающих вероятность РМЖ	6
РМЖ у родственников первой и второй линии у женщины с наличием в анамнезе оперативного вмешательства на той же МЖ ранее чем за 5 лет до постановки диагноза РМЖ	1
РМЖ у родственников первой линии у женщины с ожирением и оперативным вмешательством на контрлатеральной МЖ в анамнезе	1
Поздняя менопауза, ожирение и оперативное вмешательство на контрлатеральной МЖ	2
Раннее менархе, поздняя менопауза и оперативное вмешательство на контрлатеральной МЖ	1
Ожирение, сахарный диабет и оперативное вмешательство на контрлатеральной МЖ	1

Примечание: РМЖ — рак молочной железы; МЖ — молочная железа.

и дополнительный (аналогичный анализ в первичной группе РМЖ и в контрольной группе).

Оценка статистической мощности исследования. Для полученных значений объемов большей и меньшей сравниваемых выборок (1141 и 204 пациентки соответственно), а также общей частоты оперативных вмешательств на МЖ в них (0,039 и 0,074 соответственно) статистическая мощность основного анализа при уровне значимости $\alpha=0,05$ составила 95,7% и была оценена как адекватная.

Статистическую обработку результатов данного исследования производили с использованием программного пакета SPSS 15.0. Оценку нормальности распределения выполняли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Оценку значимости различия непрерывных параметров производили в соответствии с видом их распределения, с помощью критерия Уилкоксона для несвязанных выборок; оценку значимости различия долей в рамках перекрестных таблиц 2×2 — с использованием критерия χ^2 . Также рассчитывали параметры описательной статистики и отношение шансов (ОШ).

Различие распределений по возрасту и частоте ФКБ в различных группах. Выборка контрольной группы (здоровых женщин) имела ненормальное распределение как по возрасту ($p < 0,001$; медиана — 56 лет; минимум — 28 лет; максимум — 85 лет), так и по частоте ФКБ (17,2%; $p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно). Напротив, выборка больных РМЖ основного анализа имела нормальное распределение по возрасту ($p=0,07$; среднее арифметическое — 55,94 года; стандартное отклонение — 12,14 года; медиана — 54 года; минимум — 28 лет; максимум — 88 лет), но ненормальное распределение по частоте ФКБ ($p < 0,003$; $p < 0,001$ соответственно). Выборка больных РМЖ дополнительного анализа также имела нормальное распределение по возрасту ($p=0,131$; среднее арифметическое — 57,02 года; стандартное отклонение — 11,48 года; медиана — 56 лет; минимум — 28 лет; максимум — 88 лет), но ненормальное распределение по частоте ФКБ (16,2%; $p < 0,003$; $p < 0,001$ соответственно). Различия по возрасту и частоте ФКБ между контрольной группой и группой больных РМЖ (основного и дополнительного анализа) не было статистически значимым ($p=0,129$ и $p=0,960$; $p=0,707$ и $p=0,720$ соответственно), что свидетельствует об

адекватной сбалансированности сравниваемых выборок по данным характеристикам.

Зависимость частоты оперативных вмешательств от возраста пациенток.

Данное сравнение выполняли с целью подтверждения необходимости учёта данного параметра при сопоставлении выборок контрольной и опытной групп. Установлено, что среди пациенток в возрасте от 20 до 30 лет оперативные вмешательства на МЖ в анамнезе выполнены у 3,54%; 31–40 лет — у 2,66%; 41–50 лет — у 2,96%, 51–60 лет — у 6,00%; 61–70 лет — у 3,49%, 71–80 лет — у 2,86%, 81–90 лет — у 0%. При попарных сравнениях данных показателей было констатировано статистически значимое различие между возрастными группами 41–50 и 51–60 лет ($p=0,001$).

Кроме того, учитывая полученные данные, было выполнено сравнение объединённых данных для пациенток в возрасте 20–50 лет и 51–90 лет; полученное различие оказалось статистически значимым ($p=0,005$). Частота всех оперативных вмешательств на МЖ у женщин различных возрастных групп была неодинаковой, что свидетельствует о необходимости сопоставления сравниваемых выборок в основных анализах по возрасту.

Зависимость частоты оперативных вмешательств от наличия ФКБ в анамнезе пациенток.

Данное сравнение выполняли с целью подтверждения необходимости учитывать данный параметр при сопоставлении выборок. Было показано, что у пациенток, имевших ФКБ в анамнезе, частота оперативных вмешательств на МЖ составляла 6,17%, у не имевших её — 2,13% ($p < 0,001$). Это свидетельствует о необходимости сопоставления сравниваемых выборок по данному параметру в основном анализе.

Результаты основного анализа. Анализ различия частоты оперативных вмешательств на МЖ выполняли в три этапа. На первом этапе сравнивали различия частоты вскрытий маститов в обеих группах; на втором — различия частоты оперативных вмешательств, отличных от вскрытий маститов; на третьем — различия частоты всех оперативных вмешательств. В результате анализа первого этапа было констатировано отсутствие статистически значимого различия частоты вскрытий маститов в обеих группах: 3,16% в контрольной группе против 2,94% среди больных РМЖ (ОШ для больных РМЖ — 0,989; 95% ДИ — 0,873–1,122; $p=0,871$). В процессе анализа второго

Результаты основного и дополнительного анализов

Показатель	Основной анализ			Дополнительный анализ		
	РМЖ (n/N)	Контроль (n/N)	Р	РМЖ (n/N)	Контроль (n/N)	Р
Частота вскрытий маститов	6/204 (2,94%)	36/1141 (3,16%)	0,871	11/295 (3,73%)	38/1244 (3,05%)	0,622
Частота секторальных резекций	9/204 (4,41%)	10/1141 (0,87%)	<0,001	15/295 (5,08%)	11/1244 (0,88%)	<0,001
Частота всех оперативных вмешательств	15/204 (7,35%)	46/1141 (3,94%)	0,03	26/295 (8,81%)	49/1244 (3,94%)	0,001

Примечание: n — количество пациенток, демонстрировавших признак; N — общее количество пациенток; РМЖ — рак молочной железы.

этапа было установлено, что частота других оперативных вмешательств была выше среди больных РМЖ (4,41 против 0,87% в контрольной группе): ОШ для больных РМЖ — 1,621; 95% ДИ — 1,057–2,484; $p < 0,001$. Аналогичные результаты были получены и на третьем этапе анализа: 7,35% среди больных РМЖ против 3,94% среди пациенток контрольной группы (ОШ для больных РМЖ — 1,137; 95% ДИ — 0,981–1,318; $p=0,03$).

Результаты дополнительного анализа соответствовали таковым основного. Так, на первом этапе было показано отсутствие значимого различия частоты вскрытий маститов в обеих группах: 3,05% в контрольной группе против 3,73% среди больных РМЖ (ОШ для больных РМЖ — 1,039; 95% ДИ — 0,885–1,219; $p=0,622$). В процессе анализа второго этапа было установлено, что частота других оперативных вмешательств была статистически значимо выше среди больных РМЖ (5,08 против 0,88% в контрольной группе): ОШ для больных РМЖ — 2,004; 95% ДИ — 1,239–3,241; $p < 0,001$. Аналогичные результаты были получены и на третьем этапе анализа (для всех оперативных вмешательств): 8,81% среди больных РМЖ против 3,94% среди пациенток контрольной группы (ОШ для больных РМЖ — 1,267; 95% ДИ — 1,059–1,515; $p=0,001$; табл. 2).

Длительность периода с момента выполнения оперативного вмешательства на стороне последующего развития РМЖ до постановки диагноза последнего составила $20,05 \pm 11,373$ года (размах вариации — от 8 до 54 лет). При корреляционном анализе зависимости длительности периода, прошедшего с момента выполнения оперативного вмешательства, от возраста на момент постановки диагноза РМЖ было получено значение коэффициента корреляции Пирсона (обе выборки имели нормальное распределение) $r^2 = -0,676$ ($p=0,002$), что соответствую-

ет корреляции средней силы и может свидетельствовать о большей чувствительности паренхимы МЖ у пациенток более старшего возраста к эффектам механической травмы. Однако малый объём выборки не позволяет сделать окончательного заключения.

Обсуждение полученных результатов.

Результаты нашего исследования соответствовали таковым аналогичных исследований, в которых анализировали влияние травм других органов (преимущественно хирургических) на частоту их злокачественных опухолей в последующем. Однако следует учитывать, что данное исследование имело ряд ограничений.

1. Отсутствие стандартизации по другим факторам риска РМЖ могло привести к потенциальному завышению распространённости факторов риска РМЖ в группе пациенток с данной патологией по сравнению с контрольной группой, что в свою очередь могло привести к завышению частоты оперативных вмешательств.

2. Отсутствие объективного подтверждения факта ФКБ, так как данная информация фиксировалась нами со слов пациенток в процессе сбора анамнеза. Соответственно истинная частота этой патологии может отличаться от использованной в анализе. Однако при формировании обеих групп (как больных РМЖ, так и контрольной основного анализа) применяли идентичный подход, что в некоторой степени способствует нивелированию данного несоответствия.

3. Построение анализа на частоте оперативных вмешательств в различных группах служит косвенной оценкой и может способствовать завышению истинного риска, поскольку повышение частоты оперативных вмешательств, выполненных по поводу доброкачественных процессов, у больных РМЖ может отражать влияние и других факторов риска данной патологии, в частности повышения у них вероятности про-

лиферативной формы ФКБ и других состояний, приводящих к повышению плотности паренхимы МЖ и, соответственно, вероятности оперативных вмешательств по поводу доброкачественных процессов. Однако данное ограничение частично снималось сопоставлением по частоте ФКБ. Кроме того, такой подход не позволяет оценить истинное повышение риска РМЖ и его зависимость от времени, прошедшего с момента оперативного вмешательства.

4. Поскольку набор пациенток в контрольную группу производился на базе онкологического диспансера, частота ФКБ в ней и, соответственно, оперативных вмешательств может быть несколько выше, нежели в общей популяции. Это обстоятельство связано с тем, что онкологические диспансеры являются основным местом наблюдения пациенток данной категории, хотя данный эффект частично нивелировался включением в выборку женщин, проходивших на базе онкологического диспансера скрининговые исследования по программе диспансеризации населения.

5. В обоих анализах учитывали оперативные вмешательства у больных РМЖ, выполненные на обеих МЖ, тогда как опухоль имела место преимущественно только в одной из них. Это обусловлено невозможностью создания контрольной группы при учёте только опухолей, развившихся на стороне РМЖ. Однако, согласно нашим представлениям, это не должно в значительной степени оказать влияние на продемонстрированную тенденцию, поскольку обе сравниваемые выборки формировались идентично.

ВЫВОДЫ

1. Выполненное оперативное вмешательство на молочной железе, вероятно, повышает риск развития рака данного органа в последующем. Для подтверждения этих

данных необходимо проведение долговременного исследования, включающего наблюдение как за пациентками, перенёсшими данные вмешательства, так и за не имевшими их.

2. До получения результатов такого исследования пациенток, перенёсших оперативные вмешательства на молочной железе, следует считать группой риска рака молочной железы, что требует организации соответствующего наблюдения.

3. Полученные данные свидетельствуют об особой важности разработки методов как скрининга рака молочной железы, чувствительного в условиях повышенной плотности паренхимы железы (что часто отмечают после перенесённых оперативных вмешательств на данном органе), так и неинвазивной дифференциальной диагностики выявленных очаговых образований.

4. Любые оперативные вмешательства на молочной железе должны быть максимально щадящими.

5. Возможная зависимость между возрастом пациентки на момент выполнения оперативного вмешательства и длительностью периода до постановки диагноза рака молочной железы требует дополнительной оценки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heywang-Köbrunner S.H., Dershaw D.D., Schreer I. Diagnostic breast imaging. 2nd ed. — Thime, 2001. — P. 2–7.
2. Lindelöf B., Krynytz B., Granath F., Ekblom A. Burn injuries and skin cancer: a population-based cohort study // *Acta Derm. Venereol.* — 2008. — Vol. 88. — P. 20–22.
3. Papachristou D.N., Agnanti N., Fortner J.G. Gastric carcinoma after treatment of ulcer // *Am. J. Surg.* — 1980. — Vol. 139. — P. 193–196.
4. Tatar F.A., Kaymak E., Deneçli A.G. et al. Cancer of the operated stomach // *J. Islamic Acad. Sci.* — 1991. — Vol. 4, N 1. — P. 74–77.
5. Viste A., Opheim P., Thunold J. et al. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients // *Lancet.* — 1986. — Vol. 8505, N 2. — P. 502–505.