

Органосохраняющие операции при раке молочной железы

Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова

МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

Представлен опыт лечения 435 больных раком молочной железы, которым были выполнены органосохраняющие операции с/без пластики. Для реконструкции использовали как собственные ткани пациенток, так и комбинацию с силиконовым эндопротезом. Проанализированы особенности развития рецидива после органосохраняющих операций в зависимости от стадии, метода лечения (хирургический или комбинированный) и гистогенеза опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, хирургическое лечение, органосохраняющие операции

ORGAN-PRESERVING SURGERY FOR BREAST CANCER

D.D. Pak, E.A. Rasskazova

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

The paper describes the experience in treating 435 breast cancer patients undergoing organ-preserving operations with and without plastic repair. Both the patients' tissues and their combination with a silicone endoprosthesis were used for repair. The specific features of a recurrence were analyzed after organ-preserving surgery depending on the stage, treatment method (surgical or combination) and histogenesis of a tumor.

Key words: breast cancer, surgical treatment, organ-preserving surgery

Введение

За последние годы было сделано много важных разработок в хирургическом лечении пациенток с заболеваниями молочной железы.

При начальных стадиях рака молочной железы (РМЖ) возможно выполнение органосохраняющих операций с/без реконструктивно-пластического компонента.

Значение сохранения молочной железы для женщины трудно переоценить. По мере накопления опыта подобных операций сформировалась положительная оценка приемлемости такого подхода к лечению определенных форм РМЖ. В настоящее время применение так называемой консервативной хирургии не вызывает принципиальных возражений.

Историческая справка

К органосохраняющим относятся следующие операции:

- туморэктомия;
- лампэктомия;
- секторальная резекция молочной железы ± подмышечная лимфаденэктомия;

- радикальная резекция (РР) молочной железы — удаление от 1/8 до 2/3 железы, квадрантэктомия — удаление 1/4, гемимамэктомия — 1/2 части железы;

- субтотальная РР молочной железы — удаление от 75 до 90 % ткани железы с лимфатическими узлами (ЛУ) подмышечной, подключичной и подлопаточной областей с сохранением сосково-ареолярного комплекса и переходной складки [1–4].

Во времена Холстеда идеи органосохраняющей хирургии были бы бессмысленны и даже опасны в силу того, что большинство выявляемых тогда опухолей превышало 8 см в диаметре, что соответствует современной III стадии. Не случайно при выполнении операций, меньших по объему, чем радикальная мастэктомия по Холстеду, частота развития локальных рецидивов в те годы достигала 80 %.

Двадцать лет назад лишь 10–12 % женщин, больных РМЖ, на момент выявления имели опухоль < 2 см в диаметре. В настоящее время в странах, где проводят системный маммографический скрининг, приблизительно у 40 % пациенток, получавших лечение по поводу РМЖ, диагностируют новообразования минимальных размеров.

Однако в Российской Федерации до сих пор существует необъяснимый консерватизм, когда органосохраняющие операции не выполняют даже при начальных стадиях РМЖ или, наоборот, широко применяют данное вмешательство с превышением показаний к нему, следствием чего является высокая частота развития местных рецидивов (20,7 % за 3 года; М.Н. Добренский, 2004).

Органосохраняющее лечение РМЖ впервые было осуществлено в 1927 г. в Германии J. Hirsch.

РР молочной железы является органосохраняющей операцией, в объем которой входит удаление сектора молочной железы вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой грудной мышцы (БГМ), а также подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с ЛУ в едином блоке. При этой операции удаляют не менее 1/4 или 1/3 молочной железы с отступом 3–3,5 см от пальпируемого края опухоли. При локализации опухоли в медиальных отделах молочной железы РР может быть выполнена из 2 разрезов кожи — на молочной железе и в подмышечной области. Операцию проводят в сочетании с обязательным интраоперационным морфологическим исследованием соскобов с краев резекции молочной железы.

В РФ подобное оперативное вмешательство впервые было выполнено в 1976 г.

В мире наиболее часто используемыми вариантами органосохраняющих операций являются лампэктомиа (секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией) и квадрантэктомиа (РР).

Рандомизированное исследование результатов обеих этих операций было проведено в 1990 г. В исследование включали больных с максимальным размером опухоли до 2,5 см ($n = 705$). Все пациентки были подвергнуты послеоперационному облучению. Частота развития отдаленных метастазов и показатели выживаемости больных в группах оказались идентичными, однако у пациенток, перенесших лампэктомию, местные рецидивы возникали достоверно чаще, чем у больных, оперированных в объеме квадрантэктомии: 7 % против 2,2 % случаев соответственно [5].

Рандомизированное исследование хирургического консервативного лечения РМЖ было выполнено в институте Густава Русси в период с 1972 по 1979 г. В исследование вошли 179 пациенток. Сравнивали результаты лечения после радикальной мастэктомии и локального иссечения опухоли, дополненного нижней диссекцией подмышечных ЛУ и послеоперационным облучением молочной железы (опухоли T1–2N0–1). Через 5 лет после окончания лечения статистически достоверных отличий по показателям выживаемости и частоте возникновения рецидивов между группой больных, подвер-

гавшихся консервативному лечению, и группой после мастэктомии (84 и 72 % соответственно) не отмечено, развитие местных рецидивов зафиксировано в 6 и 10 % случаев.

В 1976 г. в США начала работать программа NSABP. Результаты 10-летнего наблюдения за несколькими тысячами пациенток послужили доказательством того, что локальное удаление первичной опухоли с последующим облучением в высоких дозах оставшейся части молочной железы обеспечивает такие же показатели выживаемости, как и при выполнении мастэктомии. Однако речь идет об отобранных больных с хорошо отграниченными первичными опухолями без метастазов или с единичными метастазами в регионарные ЛУ, т. е. о пациентках с I–IIA стадией РМЖ.

U. Veronesi et al. [5], проанализировавшие результаты лечения 1973 больных со средней продолжительностью наблюдения 82 мес, пришли к выводу, что при размере опухоли до 2–2,5 см вполне возможно проведение органосохраняющего лечения. В группах пациенток, оперированных в объеме радикальной мастэктомии по Холстеду, квадрантэктомии с лучевой терапией (ЛТ), лампэктомии с ЛТ и квадрантэктомии без облучения, показатели общей выживаемости не различались; частота развития местных рецидивов после лампэктомии с ЛТ и квадрантэктомии без облучения была значительно выше, чем после квадрантэктомии с облучением и радикальной мастэктомии.

Возникновение местных рецидивов зависит не только от объема вмешательств, но от гистологического строения опухоли. Так, P. Holland et al. (1995) отметили более высокую частоту развития местных рецидивов при протоковом инвазивном раке с преобладанием внутрипротокового компонента. Параллельно с этим R. Arriagada et al. (1996), проанализировавшие результаты органосохраняющих операций, установили, что развитие местного рецидива не приводит к повышению риска диссеминации заболевания и ухудшению выживаемости.

В большинстве рандомизированных исследований убедительно доказано, что при тщательном отборе больных в группы для проведения органосохраняющего лечения показатели их выживаемости не уступают таковым в группах пациенток, перенесших радикальную мастэктомию.

В случае больших размеров молочной железы коррекции удаленного ее объема не требуется, при небольшом объеме молочной железы может понадобиться реконструкция, обычно аутоотканями пациентки. Речь идет о соотношении объемов удаляемой и не удаленной частей молочной железы. При относительно больших размерах опухоли и неболь-

шом объеме молочной железы реконструктивный этап становится необходимым [6–9].

Критический анализ клинического материала в свете новых представлений о биологии РМЖ как о первично диссеминированной патологии привнес в лечение этого заболевания приоритетность методов общего противоопухолевого воздействия — лекарственной терапии, а также определил необходимость применения новых технологических методов ЛТ наряду с сокращением объема хирургических вмешательств. Это позволило получить идентичные (а в ряде случаев превосходящие) отдаленные результаты при значительном улучшении качества жизни больных.

Далее хотелось бы остановиться на особенностях возникновения местного рецидива РМЖ. Одни авторы считают рецидив только местным процессом, другие полагают, что его развитие предшествует генерализации онкологического процесса. Последние исходят из того, что рецидивная опухоль является источником диссеминации или к началу лечения болезнь была уже распространенной, а местный рецидив послужил маркером активации опухолевого процесса. Это заключение справедливо только для адекватно выполненного оперативного вмешательства, результатом которого является отсутствие опухоли по краям резекции.

По данным F. Meric (2003), наличие так называемых позитивных краев резекции является не только фактором, повышающим вероятность возникновения местного рецидива. У больных с позитивными краями в 3,7 раза увеличивается риск развития отдаленных метастазов и в 3,9 раза — вероятность смерти от РМЖ по сравнению с данными показателями у пациенток, не имеющих элементов опухоли по краю резекции. Еще один негативный фактор при органосохраняющих операциях — наличие опухолевых клеток в перитуморальных сосудах. Данный фактор напрямую связан с отдаленным метастазированием и при отсутствии адъювантной химиотерапии (ХТ) повышает риск развития отдаленных метастазов у больных независимо от объема оперативного пособия на молочной железе.

При инвазивном протоковом раке частота возникновения раковой эмболии в кровеносных сосудах колеблется от 21 до 75 %, экстратуморальную эмболию выявляют у 25 % пациенток, при этом в 91–100 % случаев у данных больных наблюдается метастатическое поражение ЛУ. Одни авторы считают инвазию кровеносных сосудов плохим прогностическим признаком только при поражении ≥ 2 ЛУ, другие полагают, что прогностическое значение этого фактора играет роль лишь при отсутствии метастазов в ЛУ. Отмечено, что при отсутствии метастазов в ЛУ риск развития рецидива у больных с инвазией сосудов в ткани железы в 4,7

раза выше по сравнению с таковым в группе пациенток, не имеющих данного признака. При наличии инвазии сосудов в ткани железы частота возникновения рецидивов составляет от 14 до 29,5 % [8, 10]. Факторы, увеличивающие риск развития местного рецидива, представлены в табл. 1.

Появление рецидивов чаще происходит в первые годы после проведенного лечения: по сведениям R. Bassler [9], у 68 % больных рецидивы были выявлены в течение первых 2 лет. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, наибольшее число рецидивов возникает в первые 3 года (у 77 % больных), при этом у 55,6 % из них отсутствуют регионарные и отдаленные метастазы, а у 25,5 % — размер первичного опухолевого узла не превышает 2 см. Среди морфологических факторов, провоцирующих развитие рецидивов, наибольшее значение имеют наличие в опухоли компонента инвазивного долькового или инвазивного протокового рака с преобладанием внутрипротокового компонента (32 % больных), множественность зачатков рака (19 %), III степень

Таблица 1. Факторы, повышающие вероятность развития местного рецидива

Фактор	Частота развития местного рецидива
Размер опухоли > 2 см	В 1,64 раза выше (T. Whelan et al., 1994)
Мультицентрический рост	В 2,7 раза выше (E. Touboul et al., 1999)
Распространенный внутрипротоковый рост	В 2,6 раза выше (E. Touboul et al., 1999); в 4,1 раза выше (A.C. Voogd et al., 1999); 0 % при негативных краях (C. Leong et al., 2004)
Позитивные края резекции	25 % за 10 лет (C. Leong et al., 2004); 33–40 % без буста; 4–12 % с бустом 18–20 Гр (C.A. Perez, 2003)
N+	46,5 % против 29,2 % (N-) без ЛТ за 10 лет (EBC-TCG, 2005)
Возраст до 35–40 лет	19 % (J.M. Kurtz et al., 1998); в 3,15 раза больше (E. Touboul et al., 1999); в 2,9 раза больше (A.C. Voogd et al., 1999)
Наследственный РМЖ	30 % при 10-летнем наблюдении (C. Seynaeve et al., 2004); аналогична таковой у больных без отягощения наследственности (G. Vlastos et al., 2004)
Мутация генов BRCA1 или BRCA2	Ипсилатеральный — 49 %, контралатеральный — 42 % за 12 лет (B.G. Haffty et al., 2002)
Отсутствие ЛТ	В 3 раза выше (EBC-TCG, 2005)

злокачественности (более чем у 1/3), раковая эмболия лимфатических сосудов (20 %).

Показанием для проведения ЛТ всего объема молочной железы является широко распространенное мнение о том, что РМЖ часто бывает мультицентричным. Исследования Nijmegen показали, что истинно мультицентрический рост, определяемый как 2 очага рака и более, не связанные между собой, встречается менее чем у 10 % больных. До 85 % местных рецидивов развиваются в том же квадранте, в котором была первичная опухоль. Случаи, в которых рецидив возникает в не пораженных ранее квадрантах молочной железы, являются примерами первичной множественности. Доказано, что облучение всей молочной железы способствует предотвращению развития истинного местного рецидива в исходно пораженном квадранте молочной железы, но не предотвращает возникновение новых очагов опухолевого роста в других квадрантах той же железы.

Описанные наблюдения послужили основанием для разработки альтернативы длительному курсу послеоперационной дистанционной ЛТ на весь объем железы — метода ускоренного частичного облучения молочной железы (УЧО) — послеоперационного облучения только пораженного квадранта (ложе опухоли) укрупненными или крупными фракциями. Одним из вариантов УЧО является мультикатетерная внутритканевая ЛТ в режиме высокой мощности дозы, разовая очаговая доза 3,5–4 Гр 2 раза в день на протяжении недели до суммарной очаговой дозы 32–36 Гр. При соблюдении показаний к проведению данной методики ЛТ благодаря УЧО можно получить результаты, аналогичные таковым при тотальном облучении молочной железы (ежегодная доля местных рецидивов на протяжении как минимум 3 лет наблюдения составила 0,4–4,9 %). Применение данной методики не приводит к ухудшению косметического эффекта операции, ранних осложнений не выявлено [11].

Материалы и методы

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2000 по 2006 г. было выполнено 438 РР с/без пластики молочной железы. Общее число больных составило 435, у 3 пациенток был диагностирован синхронный РМЖ, во всех 3 случаях выполнена двусторонняя РР. Средний возраст больных — 52 года.

Всем пациенткам проводили РР — удаление 1/4 или 1/3 молочной железы с опухолевым узлом и фасцией БГМ и выполняли подмышечно-подключично-подлопаточную лимфаденэктомию.

При наличии выраженной асимметрии молочных желез осуществляли одномоментное восста-

новление молочной железы. Для реконструкции использовали аутоканы (БГМ, фрагмент широчайшей мышцы спины — ШМС) или комбинированную пластику (ШМС с силиконовым эндопротезом) (табл. 2).

Таблица 2. Варианты операций

Вид операции	Число операций (%)
РР	231 (52,7)
РР + пластика БГМ	93 (21,2)
РР + пластика ШМС	102 (23,3)
РР + пластика ШМС + эндопротез	6 (1,4)
РР + пластика ШМС + БГМ	6 (1,4)
Итого	438 (100)

Для устранения деформации молочной железы при удалении внутренних квадрантов осуществляли перемещение тканей железы с фиксацией перемещенных тканей по разным методикам для заполнения дефекта молочной железы.

По стадиям пациентки были распределены следующим образом: 0 стадия — 5 (1,1 %), I стадия — 181 (41,3 %), IIА — 154 (35,3 %), IIВ — 44 (10 %), IIIА — 51 (11,6 %), IIIВ — 1 (0,2 %), IIIC — 2 (0,5 %).

ЛТ получали 296 (67,6 %) пациенток. ЛТ не была проведена при 0 стадии у 5 (100 %) больных, при I стадии — у 108 (59,7 %), при IIА — у 27 (17,5 %), при IIВ — у 1 (2,3 %), при IIIА — у 1 (1,9 %) пациентки (табл. 3).

Таким образом, ЛТ не проводили при размере опухолевого узла 1 см, при наличии благоприятных

Таблица 3. Назначение ЛТ в зависимости от стадии РМЖ при выполнении РР

Стадия РМЖ	Число больных (%)	
	не получавшие ЛТ	получавшие ЛТ
0 (TisN0M0)	5 (100)	—
I (T1N0M0)	108 (59,7)	73 (40,3)
IIА (T2N0M0, T1N1M0)	27 (17,5)	127 (82,5)
IIВ (T2N1M0)	1 (2,3)	43 (97,7)
IIIА (T1–3N1–2M0)	1 (2)	50 (98)
IIIВ (T4bN0–2M0)	—	1 (100)
IIIC (T1–3N3M0)	—	2 (100)
Итого	142 (32,4)	296 (67,6)

прогностических факторов (инвазивный протоковый рак I степени злокачественности, тубулярный, слизистый рак, положительные рецепторы эстрогенов и прогестеронов), в возрастной группе пациентов ≥ 60 лет.

В 296 случаях ЛТ была проведена в послеоперационном периоде и включала облучение молочной железы (суммарная очаговая доза — 56 Гр), послеоперационного рубца (дополнительно 10 Гр), регионарных (над-, подключичных, подмышечных, пахстернальных) зон (46 Гр).

Кроме ЛТ, в зависимости от стадии РМЖ и данных гистологического и иммуногистохимического исследований назначали курсы поли-ХТ (ПХТ) и гормонотерапии (ГТ), дополнительно осуществляли выключение функции яичников у пациенток с сохраненной менструальной функцией при наличии у них гормонопозитивного РМЖ. Только хирургическое лечение было выполнено 23,6 % больных (табл. 4).

Таблица 4. Хирургическое лечение

Вид лечения	Число операций (%)
Операция	104 (23,7)
Операция + ГТ	30 (6,9)
Операция + ПХТ	8 (1,8)
Операция + ЛТ	129 (29,5)
Операция + ЛТ + ПХТ	99 (22,6)
Операция + ЛТ + ПХТ + ГТ	33 (7,5)
Операция + ЛТ + ГТ	35 (8)
Всего	438 (100)

Нами были проанализированы рецидивы, развившиеся в оставшейся части молочной железы у 435 больных. В течение 5-летнего срока наблюдения диагностировано 10 (2,3 %), 10-летнего — 19 (4,4 %) рецидивов. Сроки возникновения рецидивов составили от 1,5 до 9 лет (табл. 5). В 1 случае в оставшейся части молочной железы в области сосково-ареолярного комплекса верифицирован

Таблица 5. Возникновение рецидивов

Срок	Число рецидивов
До 3 лет	3
3–5 лет	7
5–9 лет	9
Всего	19

рак Педжета, и в 1 наблюдении в дальнейшем зарегистрировано развитие карциносаркомы. Одновременное появление рецидива и отдаленных метастазов зафиксировано в 6 случаях.

Ниже представлены данные о рецидивах РМЖ, развившихся в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у пациенток, не получавших (табл. 6) и получавших (табл. 7) ЛТ.

Таблица 6. Рецидивы РМЖ в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у больных, не получавших ЛТ

Стадия РМЖ	Число пациенток	Число рецидивов (%)
I (T1N0M0)	108	4 (3,7)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	27	3 (11,1)
IIB (T2N1M0)	1	1 (100)
Всего	136	8 (5,9)

Таблица 7. Рецидивы РМЖ в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у больных, получавших ЛТ

Стадия РМЖ	Число пациенток	Число рецидивов (%)
I (T1N0M0)	73	3 (4,1)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	127	2 (1,6)
IIB (T2N1M0)	43	1 (2,3)
IIIA (T1–3N1–2M0)	50	5 (10)
Всего	293	11 (3,8)

При изучении зависимости возникновения рецидива от гистогенеза опухоли обнаружена следующая закономерность: инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности диагностирован в 7 случаях, III степени — в 5, комбинированный рак — в 3, инфильтративный дольковый — в 2, рак Педжета — в 1, слизистый рак — в 1, без гистологического определения (IV степень лечебного патоморфоза) — в 1. В 4 наблюдениях неблагоприятными прогностическими морфологическими признаками развития рецидива были присутствие раковых эмболов в сосудах вблизи опухолевого узла, рост инвазивного рака, наличие карциномы *in situ* вблизи опухолевого узла.

В дальнейшем лечение рецидивов осуществляли следующим образом. У 8 пациенток была удалена оставшаяся часть молочной железы, в 5 случаях — в сочетании с интраоперационной фотодинамиче-

ской терапией. Еще 5 больным было выполнено подкожное удаление молочной железы с первичной реконструкцией (в связи с возможностью осуществления данного вмешательства и настойчивыми просьбами пациенток). Одна пациентка не получила оперативное пособие по причине одномоментной диагностики множественных отдаленных метастазов, ей были проведены курсы ПХТ.

В 4 наблюдениях возникновение рецидивов было зарегистрировано у женщин молодого возраста (до 40 лет), в 15 — у пациенток старше 40 лет. При этом число больных в возрасте до 40 лет составило 34, старше 40 лет — 400. Таким образом, у пациенток молодого возраста отмечен более высокий риск развития рецидива по сравнению с таковым у больных старшего возраста — 11,8 и 3,8% соответственно, разница статистически достоверна.

Выводы

1. В течение 5-летнего наблюдения за больными РМЖ, перенесшими органосохраняющее лечение, развитие рецидивов было зафиксировано в 10 (2,3%) случаях.

2. Частота возникновения рецидивов зависит от стадии РМЖ, возраста пациенток, гистогенеза опухоли. При сочетании неблагоприятных прогностических факторов следует прибегать к выполнению повторной операции на молочной железе.

3. Послеоперационное облучение оставшейся части молочной железы не оказало достоверного влияния на частоту развития рецидива, однако время до его возникновения увеличилось на 3—4 года.

4. В связи с тем что исследование не было рандомизированным, выводы могут быть только предварительными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джатой И., Кауфман М., Пети Ив Жан. Атлас хирургии молочной железы. М., 2009.
2. Дружков О.Б., Гатауллин И.Г., Дружков Б.К., Дружков М.О. Подкожная радикальная резекция. IX Международный конгресс, Казань, 2009.
3. Кампова-Полевая Е.Б., Чистяков С.С. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М., 2006.
4. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пачес А.И. Атлас онкологических операций. М., 2008.
5. Veronesi U., Volterrani F., Luini A. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur J Cancer 1990;26(6):671—3.
6. Дмитриев А.А. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.
7. Пак Д.Д. Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
8. Портной С.М., Лактионов К.П., Коротких И.Ю. и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Конференция Онкохирургия-2010 «В будущее через новые технологии», 31 мая — 2 июня, 2010. М., 2010.
9. Bassler R. Pathologic und klassifikation maligner Mammatumoren. Z Arztl Fortbild 1991;85(20):973—80.
10. Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalric R. et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. Ann Surg 1990;212:38—44.
11. Тер-Арутюнянц С.А., Осипов В.В., Аксененко А.В., Полюшкин Д.В. Ускоренное частичное облучение молочной железы в плане комбинированного лечения: альтернатива традиционному курсу дистанционной лучевой терапии? Конференция Онкохирургия-2010 «В будущее через новые технологии», 31 мая — 2 июня, 2010. М., 2010.