
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 618.19-006.6-089-036.65:612.662

ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ РУБЦЕ И ВНЕ ЕГО У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

С.В. Вторушин¹, М.В. Завьялова¹, В.М. Перельмутер^{1,2}, А.В. Дорошенко²,
Е.М. Слонимская^{1,2}

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск¹

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: wtorushin@rambler.ru¹

Исследовался операционный материал от 511 больных 35–80 лет (средний возраст $52,9 \pm 9,6$ года) с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы стадии $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. Неоадьювантную химиотерапию получили 380 больных, из них 74 % была выполнена радикальная мастэктомия, в остальных случаях – органосохраняющее лечение. В послеоперационном периоде 96 % больным проводилось адьювантное лечение. Локальные рецидивы возникли у 67 пациенток в срок от 3 до 66 мес после операции. Рецидивы значимо чаще возникали при сохраненной менструальной функции пациенток. Локализация местных рецидивов зависела от объема оперативного вмешательства. Рецидив в области послеоперационного рубца чаще возникал после радикальной мастэктомии, в то время как после органосохраняющего лечения – вне зоны рубца. Рецидивы в область послеоперационного рубца были сопряжены с большим размером первичного опухолевого узла. Проведение неоадьювантной химиотерапии не влияло на частоту локальных рецидивов рака молочной железы.

Ключевые слова: рецидив рака молочной железы, менструальная функция.

BREAST CANCER RECURRENCE IN POSTOPERATIVE SCAR AND OUTSIDE OF IT IN PATIENTS WITH DIFFERENT MENSTRUAL FUNCTION

S.V. Vtorushin¹, M.V. Zavyalova¹, V.M. Perelmutter^{1,2}, A.V. Doroshenko², E.M. Slonimskaya^{1,2}

Siberian State Medical University, Tomsk¹,

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²

2, Moskovsky Tract Street, 634050-Tomsk, e-mail: wtorushin@rambler.ru¹

Surgical specimens from 511 patients aged from 35 to 80 years (median age $52,9 \pm 9,6$ years) with invasive ductal breast cancer were studied. Neoadjuvant chemotherapy was given to 380 patients, of them, 74 % underwent radical surgery and the remaining patients received organ-preserving treatment. Postoperative adjuvant treatment was administered to 96 % of the patients. Local recurrence occurred in 67 patients within 3 to 66 months after surgery. Recurrence occurred much more frequently in patients with preserved menstrual function. Location of local recurrence depended on the extent of surgery. Recurrence in the area of postoperative scar was observed more frequently after radical mastectomy, while recurrence outside the postoperative scar occurred more frequently after organ-preserving treatment. Recurrence in the area of postoperative scar was associated with a large size of primary tumor. Neoadjuvant chemotherapy was found not to influence on the frequency of local breast cancer recurrence.

Key words: breast cancer recurrence, menstrual function.

Несмотря на совершенствование методов лечения рака молочной железы (РМЖ), у части пациентов возникают локальные рецидивы заболевания. По данным ряда авторов, риск возникновения рецидива наиболее высок в

первые пять лет после выполнения оперативного вмешательства, но сохраняется еще в течение последующих 15–20 лет. Большинство рецидивов возникает в области оперативного вмешательства, и, как полагают, обусловлены

они неполным удалением опухоли [5, 6, 13, 15]. Рецидивные опухоли, диагностируемые в других квадрантах молочной железы, в случаях органосохраняющего лечения могут возникнуть как мультицентрические фокусы того же самого происхождения, что и первичная опухоль, либо являются результатом возникновения «новой» опухоли [8, 10–12].

Частота возникновения рецидивов рака молочной железы зависит от многих факторов, таких как возраст пациенток, распространенность опухолевого процесса, морфологические характеристики опухоли, а также от вида выполненного хирургического и адъювантного лечения. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высоком риске развития рецидива рака молочной железы у молодых женщин [1, 4, 8, 20]. Так, по данным В. Fowble, при средней длительности наблюдения 4,5 года, локальный рецидив возникает у 40 % больных в возрасте до 35 лет и только у 13 % – в возрасте старше 50 лет [6].

Показана зависимость частоты рецидивов от размера опухолевого узла и стадии заболевания [1, 16, 20]. Выявлена связь 10-летней безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы с размером новообразования. При размерах опухоли до 0,5 см ($T_{1a}N_0M_0$) безрецидивная выживаемость составила 98 %, 0,6–1 см ($T_{1b}N_0M_0$) – 94 %, 1,1–2 см ($T_{1c}N_0M_0$) – 84 %, а при 2,1–5 см ($T_2N_0M_0$) – 71 % [14]. В настоящее время благодаря современным методам диагностики и выявлению рака молочной железы на ранних стадиях расширились показания к выполнению органосохраняющего лечения, которое обеспечивает достойное качество жизни пациенток [2, 19]. Во многих исследованиях показано, что частота местных рецидивов опухоли после органосохраняющих операций выше в сравнении с мастэктомией. При этом авторы указывают на то, что данный факт не влияет на показатели общей выживаемости больных РМЖ [11–13, 18].

Однако, несмотря на попытки использовать ряд клинико-морфологических и иммуногистохимических параметров для прогнозирования вероятности появления рецидива при РМЖ, в настоящее время окончательного решения эта проблема не нашла. Нет однозначных данных о

влиянии состояния менструальной функции на частоту возникновения рецидивов РМЖ. Крайне малочисленны сведения об особенностях развития рецидивов РМЖ в послеоперационном рубце и в оставшейся ткани молочной железы.

Цель исследования — изучение клинических особенностей инфильтрирующего протокового рака молочной железы у пациенток старше 35 лет, сопряженных с риском возникновения местных рецидивов.

Материалы и методы

Изучался операционный материал от 511 больных инфильтрирующим раком молочной железы стадии $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. В исследование были включены пациентки старше 35 лет. Возраст больных от 35 до 80 лет, средний возраст составил $52,9 \pm 9,6$ года. В предоперационном периоде 380 больным проводилось 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме CMF или FACB, 131 пациентке предоперационное лечение не проводилось, 380 пациенткам было выполнено оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии. Органосохраняющее лечение (радикальная или секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией) было проведено у 131 больной. В послеоперационном периоде 495 пациенток получили адъювантное лечение. В 172 случаях проводилось 2–6 курсов химиотерапии по стандартным схемам CMF или FAC, 44 больные получали гормонотерапию. В 279 случаях проводилось комплексное лечение, в составе которого 220 пациенткам назначалась лучевая терапия. Срок наблюдения составил 5 лет и более.

Исследовался операционный материал. В случаях радикальной мастэктомии морфологической оценке подвергались макроскопически выявляющиеся опухолевые узлы, ткань из четырех квадрантов молочной железы и все аксиллярные лимфатические узлы. После органосохраняющей операции изучался удаленный сектор молочной железы с опухолью и аксиллярная клетчатка с лимфатическими узлами. Образцы тканей фиксировались в 10 % нейтральном формалине. Материал обрабатывался по стандартной методике и заливался в парафин.

Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Все случаи, включенные в исследование, были представлены инфильтрирующим протоковым раком молочной железы. Оценка гистологической степени злокачественности проводилась по модифицированной схеме Scarff–Bloom–Richardson. Определение рецепторов половых гормонов и Her2-статуса в опухолевой ткани проводили иммуногистохимическим способом, по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D51, готовые к применению, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR6311, готовые к применению, мышинные), к онкопротеину c-erb-b-2 (рабочее разведение 1:500, кроличьи). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

За период наблюдения у 67 (13,1 %) больных, включенных в исследование, возникли местные рецидивы рака молочной железы. Рецидивы были диагностированы в срок от 3 до 66 мес. Средний срок составил $22,1 \pm 15,1$ мес (min – 3 мес, max – 66 мес). Средний возраст больных с наличием и отсутствием рецидивов рака молочной железы значимо не отличался и составил $50,6 \pm 9,8$ года и $53,2 \pm 9,6$ года соответственно.

У 46 пациенток рецидив РМЖ был диагностирован в области послеоперационного рубца, у 21 больной вне его зоны: в мягких тканях при радикальной мастэктомии, других квадрантах молочной железы при проведении органосохраняющих операций. Ни в одном из наблюдений не было отмечено одновременное возникновение рецидива в области рубца и вне его. Чаще определялись единичные опухолевые узлы

(88 %). Множественные рецидивы наблюдались у 12 % больных.

Проанализировано влияние менструального статуса на частоту возникновения рецидивов опухоли. Оказалось, что рецидивы чаще наблюдались у пациенток с сохраненным менструальным циклом (табл. 1).

При этом их локализация (в зоне рубца или вне его) не зависела от состояния менструальной функции пациенток ($\chi^2=1,59$; $p=0,2$). Среднее время выявления рецидива также не зависело от состояния менструальной функции (менструальная функция сохранена – $22,4 \pm 13,1$ мес, менопауза – $21,6 \pm 17,9$ мес; $p=0,8$).

Средний размер первичного опухолевого узла был достоверно большим в группе больных с локальными рецидивами РМЖ по сравнению с пациентками, у которых они не возникли (соответственно: $3,9 \pm 2,3$ см и $3,0 \pm 1,7$ см; $F=13,8$; $p=0,0002$). При этом независимо от состояния менструальной функции как при радикальной мастэктомии, так и в случаях, когда выполнялась органосохраняющая операция, наблюдалась прямая корреляция между размером первичной опухоли и частотой местных рецидивов (соответственно: $r=0,21$; $p=0,000024$ и $r=0,2$; $p=0,01$). Полученные нами результаты согласуются с данными, имеющимися в литературе [1, 15, 20].

Нами отмечены различия в размере первичной опухоли в зависимости от локализации местного рецидива. Оказалось, что отличия среднего размера опухоли в сравнении со случаями без рецидивов были только в группе больных с рецидивом в области послеоперационного рубца. В случаях рецидива вне рубцовой зоны размер опухоли не отличался (табл. 2). Данная зависимость наблюдалась как у боль-

Таблица 1

Зависимость частоты возникновения местных рецидивов рака молочной железы от состояния менструальной функции

Состояние менструальной функции	Рецидивы заболевания, абс. ч. (%)	
	Нет (n=444)	Есть (n=67)
Сохранена	174 (39,2)	38 (56,7)
Менопауза	270 (60,8)	29 (43,3)
$\chi^2=7,36$; $p=0,006$		

Таблица 2

**Зависимость локализации рецидива у больных
от размера первичного опухолевого узла**

Локализация рецидива	Размер первичной опухоли, см
Нет рецидива	3,05 ± 1,7
В области рубца	4,32 ± 2,5
Вне зоны рубца	3,06 ± 1,46
F=10,1; p=0,000049	

Таблица 3

**Частота рецидивов заболевания у больных раком молочной железы
после радикальной мастэктомии**

Стадия заболевания	Рецидивы заболевания, абс. ч. (%)	
	Нет	Есть
I	28 (100)	-
IIA	155 (81,2)	15 (8,8)
IIB	100 (89,3)	12 (10,7)
IIIA	27 (87,1)	4 (12,9)
IIIB	29 (74,4)	10 (25,6)
		$\chi^2=13,1$; p=0,01

ных с сохраненной менструальной функцией, так и у пациенток, находившихся в состоянии менопаузы.

Оценка частоты возникновения местного рецидива от объема проведенного оперативного лечения показала, что независимо от состояния менструальной функции при выполнении органосохраняющих операций достоверно чаще возникают местные рецидивы в сравнении со случаями, в которых выполнялась радикальная мастэктомия (соответственно: 20 % и 10,7 %; $\chi^2=7,26$; p=0,007). Полученные результаты согласуются с большинством данных, имеющих в литературе [3, 7, 9, 10, 16].

Нами было обнаружено, что локализация местного рецидива также зависит от объема оперативного лечения. Оказалось, что развитие рецидива в области послеоперационного рубца чаще наблюдается у пациенток после радикальной мастэктомии в сравнении со случаями, когда выполнялось органосохраняющее лечение (78,1 % и 53,8 %; p=0,02), при котором рецидивы несколько чаще возникали в оставшихся квадрантах молочной железы.

Проанализировано значение распространенности опухолевого процесса в отношении частоты возникновения рецидивов заболевания. Оказалось, что в случаях выполнения радикальной мастэктомии частота рецидивов возрастала по мере увеличения стадии заболевания. При первой стадии возникновение рецидивов не отмечено (табл. 3).

В группе органосохраняющего лечения наибольшая частота рецидивов отмечена при IIБ стадии – 30 %. При I стадии РМЖ рецидивы возникли у 7 больных (20 %), важно отметить, что у 4 из них рецидивы локализовались в других квадрантах, то есть были вне зоны оперативного вмешательства и, вероятно, были обусловлены мультицентрическим ростом рака.

Известно, что проведение неоадьювантной химиотерапии позволяет уменьшить объем первичного опухолевого узла и тем самым повысить возможность выполнения органосохраняющего оперативного лечения. Весьма интересным было оценить влияние НАХТ на частоту рецидивов заболевания. Как показали результаты исследования, проведение НАХТ

Таблица 4

Распределение больных РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения

Вид адъювантного лечения	Рецидивы заболевания, абс. ч. (%)	
	Нет (n=444)	Есть (n=67)
ХТ	152 (34,2)	20 (29,8)
Гормонотерапия	40 (9,1)	4 (5,9)
ХТ+ЛТ	107 (24)	19 (28,3)
ХТ+ЛТ+гормонотерапия	58 (13,1)	10 (14,9)
ЛТ+гормонотерапия	23 (5,2)	3 (4,6)
ХТ+гормонотерапия	51 (11,5)	8 (11,9)
Без адъювантного лечения	13 (2,9)	3 (4,6)

 $\chi^2 = 2,4; p=0,9$

Примечание: ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия.

не оказывает влияния на частоту развития рецидивов ни у больных с органосохраняющим лечением ($\chi^2=0,64; p=0,42$), ни в случаях, когда выполнена радикальная мастэктомия ($\chi^2=1,1; p=0,29$). Вид проведенного адъювантного лечения также не оказывал существенного влияния на частоту возникновения локальных рецидивов (табл. 4).

Таким образом, полученные результаты исследования в группе пациенток с РМЖ старше 35 лет позволили выявить некоторые клинические особенности при развитии рецидивов опухоли и уточнить значимость факторов, используемых для оценки прогноза заболевания. Показано, что у пациенток с сохраненной менструальной функцией рецидивы РМЖ возникали значимо чаще. При этом важно отметить, что сохранность менструальной функции не влияла на срок появления рецидива и его локализацию, которая оказалась связанной с объемом оперативного лечения, размером опухоли. Локализация рецидива в рубце чаще наблюдалась после радикальной мастэктомии и при большем размере новообразования. Развитие рецидива вне рубцовой зоны не было сопряжено с размером первичного опухолевого узла, а в случаях органосохраняющего лечения возникновение его в других квадрантах молочной железы было даже при I стадии заболевания и, вероятнее всего, может быть обусловлено скрытым мультицентрическим ростом опухоли.

Полученные данные позволяют улучшить прогнозирование вероятности развития реци-

вов РМЖ благодаря учету обнаруженных различий ряда клинических параметров в случаях развития рецидивов в послеоперационном рубце и вне его. По-видимому, имеются существенные различия в механизмах развития рецидивов в зависимости от их локализации. Сохранность менструальной функции у пациенток старше 35 лет при РМЖ можно рассматривать как независимый фактор риска в отношении возникновения рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borger J., Kemperman H., Hart A. et al. Risk factors in breast-conservation therapy // J. Clin. Oncol. 1994. Vol. 12. P. 653–660.
2. Botteri E., Rotmensz N., Sangalli C. et al. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after conservative surgery: patient outcome // Ann. Oncol.: Official J. ESMO. 2009.
3. Crowe Jr. J.P., Gordon N.H., Hubay C.A. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast // Surg. Gynecol. Obstetric. 1991. Vol. 173. P. 273–278.
4. Elkhuizen P.H., van Slooten H.J., Clahsen P.C. et al. High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of perioperative chemotherapy: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. P. 1075–1083.
5. Fisher E.R., Anderson S., Redmond C., Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6) // Cancer. 1986. Vol. 57 (9). P. 1717–1724.
6. Fowble B. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990. Vol. 19 (4). P. 833–842.
7. Fredriksson I., Liljegren G., Palm-Sjovall M. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery // Br. J. Surg. 2003. Vol. 90. P. 1093–1102.
8. Gage I., Recht A., Gelman R. et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 33 (2). P. 245–251.
9. Haffty B.G., Reiss M., Beinfeld M. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for

- systemic therapy at the time of local relapse // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14 (1). P. 52–57.
10. Haffty B.G., Carter D., Flynn S.D. Local recurrence versus new primary: clinical analysis of 82 breast relapses and potential applications for genetic fingerprinting // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol. 27 (3). P. 575–583.
11. Kroman N., Holtveg H., Wohlfahrt J. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma // *Cancer*. 2004. Vol. 100. P. 688–693.
12. Kurtz J.M., Amalric R., Brandone H. The prognostic significance of late local recurrence after breast – conserving therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990. Vol. 18 (1). P. 87–93.
13. Kurtz J.M., Amalric R., Brandone H. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis // *Cancer*. 1989. Vol. 63 (10). P. 1912–1917.
14. Rosen D., Lane W.W. Clinical determination for adjuvant therapy in axillary node negative breast cancer patients – ten-year follow-up // *Breast Cancer Res. Treat.* 1991. Vol. 19. P. 1650–1661.
15. Sundquist M. Indicators of loco-regional recurrence in breast cancer. The South East Swedish Breast Cancer Group // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2000. Vol. 26 (4). P. 357–362.
16. Taghian A., Jeong J., Mamounas E. et al. Patterns of loco-regional failure in Patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 15. P. 4247–4250.
17. Thorpe S.M., Rose C., Rasmussen B.B. Steroid hormone receptors as prognostic indicators in primary breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 1986. Vol. 7. P. 91–98.
18. Veronesi U., Salvadori B., Luini A. et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients // *Eur. J. Cancer*. 1995. Vol. 31A. P. 1574–1579.
19. von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough? // *J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 98 (8). P. 585–587.
20. Voogd A.C., Nielsen M., Petersen J.L. et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 19. P. 1688–1697.

Поступила 29.04.09