

ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОК С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

**В.А. Уйманов, М.И. Нечушкин, И.А. Гладилина,
А.В. Триголосов, Н.Р. Молодикова, М.В. Черных**
Отделение радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH A LOCAL BREAST CANCER RELAPSE AFTER ORGAN-SAVING TREATMENT

V.A. Uimanov, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina, A.V. Trigolosov, N.R. Molodikova, M.V. Chernykh
Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the results of a follow-up of 861 patients who have undergone organ-saving treatment (OST) for early breast cancer. The relapse rate was 7.3% (63/861). The main task was to study an association of survival rates with the predictors characterizing a local relapse. Five-year overall survival after the start of treatment for a local relapse was 65.7% (standard error 8.3). A Cox multivariate regression analysis led to the conclusion that the local relapse is a statistically significant factor of worsening survival without distant metastases when it develops within 3 years after primary OST.

Key words: breast cancer, local relapse, long-term prognosis.

В настоящее время на основании длительного пути развития методов лечения больных раком молочной железы (РМЖ) считается неоспоримым использование в комплексном лечении ранних стадий этого заболевания органосохраняющих операций [1–4].

Считается, что ежегодно во всем мире около 300 000 женщин с I и II стадиями РМЖ подвергаются органосохраняющему лечению (ОСЛ) [4].

С учетом постоянного роста количества пациенток, перенесших ОСЛ, ожидается увеличение числа пациенток с местным рецидивом в будущем. Частота возникновения рецидивов в сохраненной железе колеблется между 2 и 10% на протяжении 5 лет и между 5 и 15% — в течение 10 лет [3–5].

В литературе продолжают дебаты относительно прогноза для пациенток с местным рецидивом после ОСЛ. Ранее исследователи докладывали о 5-летней выживаемости, составившей от 70 до 84% после лечения местного рецидива, что равно или только немного хуже по сравнению с больными без местных рецидивов [6, 7]. Некоторые исследователи, однако, доложили о меньшей 5-летней выживаемости от момента лечения рецидива, колеблющейся между 55 и 68% [4, 8].

Неудовлетворительный прогностический эффект местного рецидивирования подтверждается в других исследованиях, в которых был проведен мультифакторный анализ факторов, зависящих от времени, и показано, что местный рецидив является сильным независимым прогностическим фактором риска развития отдаленного метастазирования [9–11].

Во многих исследованиях пациентки с местными рецидивами в пределах 2–3 лет после первичного лечения, вероятно, имеют худший прогноз по сравнению с больными с длительностью безрецидивного периода > 3 лет. Исследователи считают, что повышенный риск метастазирования при безрецидивном интервале < 3 лет может быть отражением биологической агрессивности опухоли. Рецидивы, развившиеся после 3 лет наблюдения, могут являться повторными первичными опухолями. Это, возможно, объясняет тот факт, что соотношение пациенток с новыми опухолями обычно больше в исследованиях с длительными сроками наблюдения и почему поздние рецидивы, по результатам исследований, имеют лучший прогноз, чем ранние [5, 9–13].

Больные с рецидивом, возникшим вне первичного расположения опухоли, по-видимому, имеют лучший прогноз, чем пациентки, у которых рецидив развился в месте расположения первичной опухоли или рядом с ней. Наиболее вероятное объяснение этого факта заключается в том, что в 1-й группе отмечено много случаев развития второго рака в оперированной железе, в то время как рецидивы, которые локализируются в месте первичной опухоли или рядом с ней, являются настоящими рецидивами, порожденными опухолевой тканью, не удаленной во время первичной операции [14, 15].

По мнению некоторых авторов, не только локализация рецидива, но также его размер служат важной информацией о риске развития отдаленных метастазов. У пациенток с рецидивом

размером < 1 см ниже риск отдаленного метастазирования по сравнению с больными с большим диаметром рецидива [11]. Таким образом, это свидетельствует о потенциальной пользе проведения ранней диагностики локального рецидива.

Вовлечение кожи является сильным прогностическим фактором по отношению к развитию метастазов, последующим местным рецидивам и смерти [11, 16, 17]. Вероятнее всего такие рецидивы являются маркерами метастатического потенциала опухоли.

Исследователи отмечают также прогностическую значимость развития отдаленного метастазирования после местного рецидива таких факторов, включенных в мультифакторный анализ, как размер первичной опухоли > 2 см и поражение регионарных лимфоузлов (ЛУ) [10, 11, 16, 17]. Этот факт логично отражает худший прогноз заболевания при усугублении стадии злокачественного процесса.

Несмотря на большое число публикаций на обсуждаемую тему в литературе, многие вопросы до сих пор все еще остаются нерешенными, необходимо накопление статистического материала.

Цель исследования — оценка отдаленных результатов наблюдения за больными РМЖ I—IIb клинических стадий (классификация злокачественных опухолей Международного противоракового союза, 2002) с местным рецидивом, развившимся после органосохраняющего комбинированного или комплексного лечения.

Данные для анализа представляли собой результаты наблюдения за 861 пациенткой, получавшей лечение на базе отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1985 по 2002 г.

Таблица 1. *Распределение больных после операции по стадиям*

Стадия, pTpNM	Число больных	
	абс.	%
I		
pT1pN0	355	41,2
IIa		
pT1pN1	153	17,8
pT2pN0	149	17,3
IIb		
pT2pN1	88	10,2
IIIa		
pT1—2pN2a—b	69	8
IIIb		
pT1—2pN3a—b	47	5,5
Всего ...	861	100

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 13-й версии, критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Характеристика клинического материала на момент лечения первичной опухоли

Медиана возраста пациенток во время лечения первичной опухоли составила 50 (интерквартильный размах 42—58) лет.

Распределение первичной опухоли по патологоанатомическому критерию pT было следующим: pT1 — 66,1% (569 больных из 861), pT2 — 33,9% (292 из 861).

Характеристика распределения пациенток по стадиям после операции и уточнения статуса поражения подмышечных и парастеральных лимфоузлов представлена в табл. 1.

Оперативное лечение выполнялось в объеме радикальной резекции молочной железы.

Послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на молочную железу проведена 69,8% больных (601 из 861). Облучение молочной железы осуществлялось с 2 тангенциальных полей в режиме стандартного и ускоренного фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 48—60 иГр.

Послеоперационная внутритканевая ЛТ по методике remote afterloading источниками излучения ¹³⁷Cs с использованием жестких игольчатых имплантатов в качестве единственной методики проведена 11,3% пациенток (97 из 861), к ложу удаленной опухоли подводилась доза от 30 до 40 Гр. Послеоперационная сочетанная ЛТ использовалась у 18,9% больных (163 из 861). На I этапе применяли локальное облучение ложа удаленной опухоли (внутритканевый буст) до СОД 30 Гр. На II этапе проводилась дистанционная ЛТ в стандартном режиме фракционирования до СОД от всего курса сочетанного лечения 48—60 иГр [18].

При патологоанатомическом подтверждении метастатического поражения > 3 подмышечных ЛУ выполнялась ЛТ на подмышечную и над-подключичную области в СОД 44—46 Гр.

Пациенткам с внутренней локализацией опухоли осуществляли облучение зоны парастеральных ЛУ с использованием одной из методик: дистанционное — до СОД 44—46 Гр (9,2% случаев, 79 из 861) или внутритканевое (11,6% случаев, 100 из 861) — до СОД 80 иГр [18].

Гормонотерапию тамоксифеном выполняли пациенткам с положительным гормональным статусом опухоли (36,2% случаев, 312 из 861) в течение 2—5 лет. У больных с сохраненной менструальной функцией осуществляли предварительное выключение функции яичников оперативным или лучевым методами (8,9% случаев, 76 из 861).

Химиотерапия (ХТ) проводилась по схеме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) в 15,5% (133 из 861) случаев, по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфан) — в 15,7% (136 из 861). Основными показаниями служили метастазирование в регионарные ЛУ, отрицательный гормональный статус опухоли, молодой возраст.

Характеристика клинического материала на момент лечения рецидивной опухоли

Повторно опухоль в оперированной молочной железе обнаружена у 7,3% женщин (63 из 861). Полученная нами частота развития местных рецидивов после ОСЛ сопоставима с данными литературы, приведенными в начале статьи.

Из 63 пациенток с местным рецидивом 42 (67,3%) выполнена мастэктомия, 21 (32,7%) — резекция молочной железы, 42 больные в последующем получали системное лечение, ХТ или эндокринную терапию.

Распределение местных рецидивов по времени возникновения их после первичного лечения представлено в табл. 2.

Следует отметить, что после 10 лет наблюдения после ОСЛ рецидивы продолжают появляться, что подтверждает необходимость продолжения динамического наблюдения в течение всей жизни пациенток.

У 20 человек рецидивная и первичная опухоли не совпадали по локализации в молочной железе, у 7 — по гистологическому строению. Эти случаи не исключали из анализа. В литературе о рецидивах понятия второго рака (новой первичной опухоли) и истинного рецидива играют важную роль. Разница между ними окончательно не определена. В большинстве исследований диагноз новой опухоли выставляется при расположении рецидива вне места первичной опухоли, наличии у него другой гистологии или при конвертации от анеуплоидной опухоли к диплоидной при ДНК проточной цитофлуорометрии [14, 15].

Для оценки влияния рецидивов на прогноз заболевания в целом решено анализировать выживаемость без отдаленного метастазирования, так как она в основном и определяет этот прогноз. Вполне ло-

гично предположить, что из числа больных с местным рецидивом для анализа влияния различных прогностических факторов на выживаемость без отдаленного метастазирования необходимо выделить тех пациенток, у которых рецидив предшествует появлению отдаленных метастазов.

Из 63 больных с рецидивом у 5 (7,9%) местный рецидив диагностирован после появления отдаленных метастазов и у 9 (14,3%) метастазы были обнаружены в пределах 3 мес после выявления местного рецидива. У остальных 49 пациенток, составивших группу исследования, имели место изолированные местные рецидивы.

Клиническая характеристика анализируемой группы больных (n=49) с местными рецидивами по перечисленным во введении изучаемым факторам прогноза метастазирования представлена в табл. 3.

У 17 (34,7%) из 49 пациенток появились метастазы. Из 17 случаев метастазирования в 7 (41,2%) отдаленные метастазы зарегистрированы в период первого года наблюдения, в 3 (17,6%) — в течение второго, в 2 (11,8%) — в течение 3-го, в 4 (23,5%) — в течение 4-го, в 1 (5,9%) — после 10 лет наблюдения.

Из 17 пациенток с метастазами 15 умерли, 2 — живы в пределах 4 лет наблюдения после развития метастазов в кости в обоих случаях.

Таблица 2. *Распределение местных рецидивов по времени их возникновения*

Период наблюдения, годы	Число больных		Всего	
	абс.	%	абс.	%
Первые 3	27	3,1	63	7,3
Первые 5	4	0,6		
С 6-го по 10-й	16	1,9		

Таблица 3. *Клиническая характеристика группы пациенток с местными рецидивами*

Факторы	Число больных	
	абс.	%
Период до возникновения местного рецидива, годы:		
> 3	29	59,2
≤ 3	20	40,8
Расположение рецидивной опухоли по отношению к первичной:		
не совпадает	16	32,7
совпадает	33	67,3
Размер рецидивной опухоли, см:		
≤ 1	14	28,6
> 1	35	71,4
Вовлечение кожи в рецидивную опухоль:		
нет	41	83,7
есть	8	16,3

Результаты

Общая 5-летняя выживаемость в рассматриваемой группе ($n=49$) от момента лечения местного рецидива составила $65,7 \pm 8,3\%$. Для расчета выживаемости использовался метод Каплана — Майера. За точку отсчета принималась дата начала лечения рецидивной опухоли. Полученные показатели выживаемости сопоставимы с данными литературы (55 и 68%) авторов, предполагающих неудовлетворительный эффект местного рецидивирования на отдаленный прогноз заболевания [4, 8].

Для оценки влияния наличия местного рецидива на выживаемость без отдаленных метастазов в совокупности с другими факторами был проведен мультифакторный регрессионный анализ по модели Кокса (табл. 4). Отношения рисков (ОР, в англоязычной литературе hazard ratio — HR) развития отдаленного метастазирования между группами с их 95% доверительным интервалом (ДИ), уровень статистической значимости (p) оценены для каждого фактора. По отношению к значению Реф определялись риски отдаленного метастазирования другой группы данного прогностического фактора, что и составляет ОР. В модель, кроме наличия местного рецидива, были включены такие заранее значимые прогностические факторы, как возраст пациенток во время лечения первичной опухоли (< 45 и ≥ 45 лет), критерий рТ первичной опухоли (рТ1 и рТ2) и статус регионарных ЛУ (поражены или нет метастазами). Число случаев, вошедших в модель, равнялось 847 ($p < 0,001$).

Результаты проведенного мультифакторного регрессионного анализа по модели Кокса свидетельствуют об отсутствии значимого статисти-

ческого влияния наличия местного рецидива после органосохраняющих операций на отдаленное метастазирование. Другие факторы имеют заранее известное статистически значимое влияние на анализируемый вид выживаемости. Возраст < 45 лет, размер первичной опухоли, характеризующий критерием рТ2, метастазирование в регионарные ЛУ статистически значимо увеличивают шансы возникновения отдаленных метастазов.

Закономерным продолжением нашего анализа является попытка выяснить, влияют ли на частоту метастазирования в анализируемой группе пациенток с местным рецидивом такие характеристики местного рецидива, как период до возникновения местного рецидива, расположение рецидивной опухоли по отношению к первичной, ее размер, вовлечение кожи в рецидивную опухоль. Для выявления такого влияния нами проведен мультифакторный логистический регрессионный анализ (табл. 5). В модель был также введен такой статистически значимый прогностический фактор, как статус регионарных ЛУ (поражены или нет метастазами) во время лечения первичной опухоли. Для каждого фактора были оценены ОР развития отдаленного метастазирования между группами, 95% ДИ и p . По отношению к значению Реф определяли риски метастазирования другой группы данного прогностического фактора, что и составило ОР. Число случаев, вошедших в модель, равнялось 49 ($p=0,035$).

Проведенный мультифакторный логистический регрессионный анализ позволяет сделать вывод о том, что статистически значимым прогностическим фактором ($p=0,025$), влияющим на возникновение отдаленных метастазов,

Таблица 4. Результаты мультифакторного регрессионного анализа зависимости выживаемости без отдаленного метастазирования от изучаемых прогностических факторов по модели Кокса

Фактор	Число больных	Доля отдаленного метастазирования, %	Реф*	ОР	ДИ	p
Возраст, годы:						
≥45	580	21,6	+			
<45	267	32,2	—	1,43	1,1—1,9	0,011
рТ:						
рТ1	561	19,1	+	—	—	—
рТ2	286	36,4	—	1,91	1,5—2,5	<0,001
Метастазы в регионарные ЛУ:						
нет	496	20,2	+	—	—	—
есть	351	31,6	—	1,69	1,3—2,2	<0,001
Местный рецидив:						
нет	798	24,3	+	—	—	—
есть	49	34,7	—	1,19	0,7—2	0,5

*Реф (здесь и далее) — группы прогностического фактора, ОР развития отдаленных метастазов в которых принималось за референтное значение.

Таблица 5. Результаты мультифакторного логистического регрессионного анализа зависимости частоты отдаленного метастазирования от изучаемых прогностических факторов местного рецидива

Фактор	Число больных	Доля отдаленного метастазирования, %	Реф	ОР	ДИ	p
Метастазы в регионарные ЛУ:						
нет	32	31,3	+			
есть	17	41,2	—	1,62	0,4—6,5	0,5
Безрецидивный период, годы:						
> 3	29	20,7	+			
≤ 3	20	55	—	4,74	1,2—18,5	0,025
Расположение рецидивной и первичной опухолей:						
совпадает	33	30,3	+			
не совпадает	16	43,8	—	2,05	0,5—8,2	0,31
Размер рецидива, см:						
> 1	35	31,4	+			
≤ 1	14	42,9	—	1,18	0,3—5,2	0,83
Вовлечение кожи в рецидивную опухоль:						
есть	8	25	+			
нет	41	36,6	—	1,51	0,2—10,3	0,68

является длительность периода времени от первичного лечения до возникновения местного рецидива. Риск развития отдаленных метастазов увеличивается в группе пациенток, у которых местные рецидивы проявляются в ближайшие 3 года по сравнению с группой больных с возникновением местных рецидивов спустя 3 года наблюдения.

Влияние других прогностических факторов на развитие местных рецидивов статистически незначимо, что может объясняться недостаточным числом анализируемых случаев.

Для подтверждения полученных результатов мы провели мультифакторный регрессионный анализ по модели Кокса (табл. 6), аналогичный предыдущему (см. табл. 4). Однако в данном слу-

чае в модель был включен фактор наличия местного рецидива в период до 3 лет наблюдения после первичного лечения (т.е. из анализа были исключены пациентки, у которых местные рецидивы возникли после 3 лет наблюдения). Другие факторы были прежними: возраст пациенток во время лечения первичной опухоли (< 45 и ≥ 45 лет), критерий рТ первичной опухоли (рТ1 и рТ2) и статус регионарных ЛУ (поражены или нет метастазами).

Число случаев, вошедших в модель, равнялось 818 ($p < 0,001$).

По данным проведенного анализа установлено, что при учете только местных рецидивов, развившихся в первые 3 года наблюдения после лечения первичной опухоли, этот фактор являет-

Таблица 6. Результаты мультифакторного регрессионного анализа зависимости выживаемости без отдаленного метастазирования от изучаемых прогностических факторов (с фактором местного рецидива в срок до 3 лет наблюдения после первичного лечения)

Фактор	Число больных	Доля отдаленного метастазирования, %	Реф	ОР	ДИ	p
Возраст, годы:						
≥ 45	568	21,7	+			
< 45	250	32,8	—	1,38	1—1,8	0,028
рТ:						
рТ1	544	19,1	+	—	—	—
рТ2	274	36,9	—	1,95	1,5—2,6	<0,001
Метастазы в регионарные ЛУ:						
нет	477	20,3	+	—	—	—
есть	341	31,7	—	1,68	1,3—2,2	<0,001
Местный рецидив в срок до 3 лет наблюдения:						
нет	798	24,3	+	—	—	—
есть	20	55	—	2,49	1,3—4,6	0,004

ся статистически значимым ($p=0,004$) прогностическим фактором появления отдаленных метастазов наравне с другими закономерно статистически значимыми факторами, включенными в анализ.

Выводы

На основании всего анализа, представленного в статье, продемонстрировано, что местный рецидив является статистически значимым фактором прогноза повышения частоты отдаленного метастазирования в том случае, если он развивается в сроки до 3 лет после первичного ОСЛ. В литературе данный рецидив характеризуется как «ранний». С учетом приведенных выше данных литературы можно предположить, что он служит только индикатором биологической агрессивности опухоли и распространен-

ности заболевания и не является причиной развития отдаленных метастазов. В связи с этим выявление раннего рецидива должно насторожить клиницистов, и пациентке могут быть предложены ХТ, эндокринная терапия или их сочетание совместно с оперативным вмешательством.

Также следует учитывать факт появления местных рецидивов после первичного лечения спустя 10 лет наблюдения и более. Необходимо проявление постоянной настороженности в отношении пациенток, получивших ОСЛ, которая не должна ослабевать на протяжении всей их жизни.

Данные выводы согласуются с результатами других исследователей, представленными во введении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. *Практ Онкол* 2002;3(1): 6—14.
2. Fisher B., Fisher E. Biologic aspects of cancer-cell spread. *Proceedings of the Fifth National Cancer Conference*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. p. 105—22.
3. Van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143—50.
4. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1217—32.
5. 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: 731—40.
6. Calle R., Vilcoq J.R., Zafrani B. et al. Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;(12):873—8.
7. Kurtz J.M., Amalric R., Brandone H. et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989;63(10):1912—7.
8. Van Tienhoven G., Voogd A.C., Peterse J.L. et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group*. *Eur J Cancer* 1999;35(1): 32—8.
9. Fisher B., Anderson S., Fisher E.R. et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338(8763):327—31.
10. Rouzier R., Extra J.-M., Carton M. et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: Incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3828—35.
11. Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J. et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2637—2544.
12. Fredriksson I., Liljegren G., Arnesson L.G. et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery — a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002;(38):1860.
13. Lê M.G., Arriagada R., Spielmann M. et al. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2002;94(11): 2813—20.
14. Huang E., Buchholz T.A., Meric F. et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002;95(10):2059—67.
15. Smith T.E., Lee D., Turner B. et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1281—9.
16. Fortin A., Larochelle M., Laverdiere J. et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(1):101—9.
17. Gage I., Schnitt S.J., Recht A. et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(2):480—6.
18. Нечушкин М.И. Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохирургических методик. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.