

СИНХРОННОЕ И МЕТАХРОННОЕ РАЗВИТИЕ ЛОКАЛЬНЫХ РЕЦИДИВОВ И ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2},
Е.М. Слонимская^{1,2}

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: wtorushin@rambler.ru*

В исследование было включено 547 больных с операбельным инвазивным раком молочной железы в стадии $T_{1-4}N_{0-2}M_0$, проходивших лечение в НИИ онкологии СО РАМН с 2000 по 2005 г. Срок наблюдения составил 5 лет и более. У 76 пациентов (13,8 %) развились локальные рецидивы РМЖ. Отдаленные метастазы были диагностированы у 133 (24,3 %) больных. Частота развития гематогенных метастазов в два раза выше у больных, имеющих признаки местного прогрессирования. В 50 % случаев обе формы прогрессии были выявлены синхронно. Более агрессивный вариант течения заболевания, проявляющийся в одновременном развитии локальных рецидивов и гематогенных метастазов, сопряжен с негативным рецепторным статусом новообразования и поражением регионарных лимфатических узлов. Метахронное возникновение местных рецидивов и гематогенных метастазов не связано с характеристиками первичной опухоли и состоянием регионарных лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидивы, отдаленные метастазы.

SYNCHRONOUS AND METACHRONOUS LOCAL RECURRENCES AND DISTANT METASTASES IN BREAST CANCER PATIENTS

S. V. Vtorushin^{1,2}, V. M. Perelmutter^{1,2}, M. V. Zavyalova^{1,2}, E. M. Slonimskaya^{1,2}

*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
2, Moskovsky trakt Street, 634050-Tomsk, e-mail: wtorushin@rambler.ru*

The study included 547 patients with stage $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ operable invasive breast cancer being treated at the Cancer Research Institute from 2000 to 2005. The follow-up was 5 years and more. Seventy-six (13,8 %) patients developed breast cancer local recurrence. Distant metastases were diagnosed in 133 (24,3 %) patients. Hematogenous metastases were more frequently observed in patients with the evidence of local cancer progression. Both forms of cancer progression were detected synchronously in 50 % of cases. More aggressive disease manifesting as simultaneous development of local and hematogenous metastases is associated with negative receptor status and involvement of regional lymph nodes. Metachronous local recurrences and hematogenous metastases are not related to characteristics of primary tumor and regional lymph node status.

Key words: breast cancer, recurrence, distant metastases.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении рака молочной железы (РМЖ), у части пациентов возникают местные рецидивы опухоли. По данным большинства исследователей, риск возникновения рецидива наиболее высок в первые 5 лет после выполнения оперативного вмешательства [6, 9]. Местные рецидивы при раке молочной железы переменны в своих клинических проявлениях. Они могут возникать либо в оставшейся ткани молочной железы после органосохраняющих операций, либо в области послеоперационного рубца, либо в мягких тканях грудной стенки [13, 16]. Локальный

рецидив может быть представлен одиночным опухолевым узлом или быть множественным [3].

Согласно современным представлениям, природа возникновения местного рецидива может быть различной и зависит как от клинико-морфологических характеристик первичной опухоли и исходной распространенности процесса, так и от объема оперативного и адъювантного лечения [10, 18]. В одних случаях причиной развития рецидива может служить метастазирование по лимфатическим сосудам кожи молочной железы, в других возврат к

болезни обусловлен неполным хирургическим удалением первичной опухоли. У больных после выполнения органосохраняющих операций (туморэктомия, лампэктомия, квадрантэктомия) возникновение рецидива в оставшейся ткани молочной железы может быть связано с первично-множественным ростом новообразования [1, 9]. Развитие местного рецидива в послеоперационном рубце и в мягких тканях грудной стенки у пациенток после радикальной мастэктомии может иметь метастатическую природу [2, 8, 12].

Долгое время оставалась спорной проблема, может ли местный рецидив вызвать распространение опухолевых клеток, приводя к отдаленным метастазам, или это просто маркер более агрессивного течения заболевания. Согласно гипотезе Холстеда, рак молочной железы – это локализованная болезнь с самого начала, которая, распространяясь последовательно, проникает в лимфатические узлы и в конце вызывает отдаленные метастазы через гематогенное распространение. В соответствии с этой гипотезой возможность излечения во многом зависят от объема хирургического вмешательства, и местный рецидив может вызывать отдаленные метастазы.

Альтернативная гипотеза, сформулированная Фишером, состоит в том, что РМЖ – изначально системное заболевание, и расширенное хирургическое вмешательство может снижать риск местных рецидивов, но не влиять на выживание. Местный рецидив при этом является индикатором плохого прогноза и не может быть источником отдаленных метастазов, а смертность обусловлена отдаленными метастазами, присутствующими с самого начала [7]. Длительное время гипотеза Фишера была общепринятой, но она теперь подвергается сомнению по нескольким основаниям. Раннее лечение рака молочной железы, обнаруженного при скрининге, привело к более низкой летальности. Подмышечная лимфодиссекция или исследование состояния сторожевых лимфатических узлов обеспечивают хороший региональный контроль, который влечет за собой повышение уровня выживаемости [3, 11]. Послеоперационная лучевая терапия улучшает выживаемость больных с РМЖ даже при высоком риске рецидива [15, 17].

Тем не менее, несмотря на успехи современной терапии, направленной на предупреждение рецидива, результаты метаанализа, проведенного в 2005 г. Объединенной группой исследователей раннего РМЖ (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group – EBCTCG), показали негативное влияние локальных рецидивов на выживаемость [4]. Согласно другому исследованию, приблизительно 5–10 % женщин с местными рецидивами после органосохраняющей операции имеют отдаленные метастазы и 10 % являются неоперабельными по причине местного рецидива [5]. По данным Marsiglia Hugo (2008), частота развития отдаленных метастазов у больных с рецидивом РМЖ составляет 20 % [14].

Цель исследования – изучить особенности возникновения отдаленных метастазов у больных раком молочной железы при развитии локальных рецидивов опухоли.

Материал и методы

В исследование были включены 547 больных с инвазивным раком молочной железы в стадии $T_{1-4}N_{0-2}M_0$, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН с 2000 по 2005 г. Возраст больных – 35–80 лет, средний возраст составил $52,9 \pm 9,6$ года. В предоперационном периоде 404 больным проводилось 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC. Из них 143 пациенткам предоперационное лечение не назначалось, 407 больным хирургическое лечение было выполнено в объеме радикальной мастэктомии. В остальных 140 наблюдениях проведены органосохраняющие операции (радикальная или секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией). В послеоперационном периоде 529 пациенток получили адъювантное лечение. В 188 случаях проводилось 2–6 курсов химиотерапии по стандартным схемам CMF или FAC, 46 больных получали только гормонотерапию. В 295 случаях проводилось комплексное лечение, в составе которого 220 пациенткам назначалась лучевая терапия.

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Оценивались ткань первичных опухолевых узлов, все аксиллярные лимфатические узлы и ткань мо-

Таблица 1

**Распределение пациенток с отдаленными метастазами рака молочной железы
в зависимости от их локализации**

Локализация отдаленных метастазов	Количество больных (абс.ч., %)
Кости	33 (24,8 %)
Печень	14 (10,5 %)
Легкие	24 (18 %)
Множественное поражение	51 (38,5 %)
Редкие локализации	11 (8,2 %)
Всего	133 (100 %)

лочной железы вне опухоли. 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. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, Лион, 2003).

Определение рецепторного статуса и экспрессии онкобелка Her2/neu в опухолевой ткани проводили иммуногистохимическим способом, по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Дако» к рецепторам эстрогена (клон 1D51, готовые к применению, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR6311, готовые к применению, мышиные), к онкопротеину c-erb-2 (рабочее разведение 1:500, кроличьи).

Срок наблюдения за больными составил не менее 5 лет. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». При анализе полученных данных были применены методы описательной статистики. Для расчета достоверности различий применялся непараметрический критерий «Хи-квадрат».

Результаты и обсуждение

На этапах динамического наблюдения у 76 пациенток (13,8 %) были диагностированы локальные рецидивы РМЖ. 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).

После органосохраняющего лечения реци-

дивы возникли у 21,4 % больных, после радикальной мастэктомии – в 11,4 % наблюдений. У большинства пациенток местные рецидивы опухоли были диагностированы в области послеоперационного рубца (68,4 %) и несколько реже (31,6 %) – вне его области (коже и мягких тканях, оставшихся квадрантах молочной железы после органосохраняющего лечения). В 88 % наблюдений рецидив опухоли был представлен единичным узлом, в остальных 12 % отмечалось множественное опухолевое поражение. Ни в одном из наблюдений не было отмечено одновременного возникновения рецидива как в области рубца, так и вне его. Наиболее часто рецидивы наблюдались у больных с сохраненным менструальным циклом, в сравнении с больными, находившимися в состоянии менопаузы – 18 % и 11 % соответственно ($\chi^2=7,1$; $p=0,007$). Однако множественный характер рецидивов достоверно чаще наблюдался у больных, находящихся в состоянии менопаузы ($\chi^2=4,5$; $p=0,033$).

Отдаленные метастазы были диагностированы у 133 (24,3 %) больных (табл. 1). Изолированные метастазы в кости обнаруживались в 25,2 %, в печень – в 10,6 %, в легких – в 18,3 % случаях. Редкие локализации метастазов с поражением головного мозга, селезенки, орбиты, яичников, брюшины, перикарда выявлялись в 8,4 % случаев. Множественное опухолевое поражение органов установлено у 37,5 % больных.

Интересным было проанализировать взаимосвязь между такими формами прогрессии, как возникновение местных рецидивов и отдаленных метастазов. Оказалось, что в тех случаях, когда возникали местные рецидивы опухоли, частота развития гематогенных метастазов в два

Таблица 2

Частота возникновения гематогенных метастазов в зависимости от наличия местных рецидивов заболевания

Гематогенные метастазы	Рецидивы заболевания (абс.ч., %)	
	Нет	Есть
Нет (M_0)	374/471 (79,5 %)	40/76 (52,6 %)
Есть (M_1)	97/471 (20,5 %)	36/76 (47,4 %)
$\chi^2=25,4$; $p=0,00000$		

Таблица 3

Распределение больных с наличием локальных рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от времени их выявления и состояния регионарных лимфатических узлов

Лимфогенные метастазы	Обнаружение локальных рецидивов и отдаленных метастазов (абс.ч., %)	
	Синхронное	Метахронное
Нет (N_0)	2/18 (11 %)	9/18 (50 %)
Есть (N_1)	16/18 (89 %)	9/18 (50 %)
$\chi^2=6,4$; $p=0,01$		

раза превышала таковую у больных, проживших без признаков местного прогрессирования (табл. 2). При этом локализация отдаленных метастазов в различные органы и ткани не имела каких-либо отличий в зависимости от наличия рецидива заболевания ($\chi^2=2,5$; $p=0,63$).

Частота гематогенных метастазов не зависела от локализации рецидива опухоли и была примерно одинаковой как при развитии рецидива в области рубца, так и в случаях возникновения его вне этой зоны – 38,4 % и 33,4% соответственно ($\chi^2=1,3$; $p=0,25$). Характер рецидива не оказывал какого-либо влияния на частоту отдаленных метастазов ($\chi^2=0,00$; $p=0,95$).

Представляло особый интерес проанализировать, как соотносятся во времени проявления двух данных форм прогрессии РМЖ. По аналогии с билатеральным раком молочной железы, при котором на основании времени возникновения второй опухоли принято выделять метахронную и синхронную форму, мы соотнесли развитие рецидивов и гематогенных метастазов. Если рецидивы и метастазы были диагностированы за период менее чем 6 мес, то такие случаи расценивали как синхронный вариант прогрессирования, если же указанный период был больше, то – метахронный. Было показано, что в 50 % случаев отдаленные метастазы и рецидивы были выявлены одновременно. Синхронность или метахронность обнаружения

локальных рецидивов и отдаленных метастазов не зависела от состояния менструальной функции пациенток ($\chi^2=1,4$; $p=0,23$), характера роста РМЖ ($\chi^2=0,8$; $p=0,4$), объема оперативного лечения ($\chi^2=0,68$; $p=0,4$) и от локализации рецидива опухоли ($\chi^2=1,7$; $p=0,2$).

Из всех анализируемых нами параметров первичной опухоли только рецепторный статус был сопряжен со временем возникновения локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Одновременная диагностика у пациентов данных форм прогрессии чаще наблюдалась при отрицательном рецепторном статусе первичной опухоли ($\chi^2=4,4$; $p=0,03$).

Было интересным проанализировать, оказывало ли влияние на время обнаружения данных форм прогрессии РМЖ состояние регионарных лимфатических узлов. Оказалось, что связь между данными признаками существует. При поражении метастазами аксиллярных лимфатических узлов значимо чаще рецидивы и гематогенные метастазы выявлялись синхронно (табл. 3).

Таким образом, проведенное исследование показало, что развитие рецидивов заболевания значимо повышает частоту отдаленных метастазов РМЖ. При этом более агрессивный вариант течения заболевания, проявляющийся в одновременном развитии локальных рецидивов и гематогенных метастазов, был сопряжен

с негативным рецепторным статусом новообразования и поражением регионарных лимфатических узлов.

Обнаруженная связь синхронного развития рецидивов и метастазов, с одной стороны, может являться подтверждением метастатической природы рецидива у части больных раком молочной железы, с другой стороны, это может быть свидетельством изначальных отличительных и более «агрессивных» биологических потенций клеток первичной опухоли, проявляющихся в клинике множественной прогрессией. У больных с метакхронными рецидивами и метастазами данные формы прогрессирования РМЖ, по-видимому, имеют различную природу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казатова Ю.Д. Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2005.
2. Bhandari T., Dizon D.S. Taneja C. et al. Clinical characteristics of women presenting with skin-only recurrence of breast cancer // *Am. J. Surg.* 2007. Vol. 194 (4). P. 494–496.
3. Bland K.I., Scott-Conner C.E., Menck H., Winchester D.P. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival // *J. Am. Coll. Surg.* 1999. Vol. 188 (6). P. 586–595.
4. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 2087–2106.
5. Doyle T. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51 (1). P. 74–80.
6. Fisher E.R., Anderson S., Redmond C., Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). // 11. Relation of local breast recurrence to multicentricity // *Cancer.* 1986. Vol. 57(9). P. 1717–1724.
7. Fisher B. Sounding board: Breast-cancer management – Alternatives to radical mastectomy // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 301 P. 326–328.
8. Fodor J., Major T., Polgár C. et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer // *Breast.* 2008. Vol. 17 (3). P. 302–308.
9. 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.
10. Fredriksson I., Liljegren G., Palm-Sjovall M. et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery // *Br. J. Surg.* 2003. Vol. 90. P. 1093–1102.
11. Jaffre F., Lavoue V., Mesbah H. et al. Prognosis for isolated skin recurrence after breast cancer treated by mastectomy // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29 (5). P. 1697–1701.
12. Kim J.H., Tavassoli F., Haffty B.G. Chest wall relapse after mastectomy for ductal carcinoma in situ: a report of 10 cases with a review of the literature // *Cancer J.* 2006. Vol. 12 (2). P. 92–110.
13. Kurtz J.M., Amalric R., Brandone H. et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis // *Cancer.* 1989. Vol. 63 (10). P. 1912–1917.
14. Marsiglia Hugo Современная лучевая терапия рака молочной железы // Материалы образовательного курса ESMO «Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение». М.: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. С. 101–103.
15. Ragaz J. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337 (14). P. 956–962.
16. 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.
17. Touboul E., Buffat L., Belkacémi Y. et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 43 (1). P. 25–38.
18. Voogd A.C., Nielsen M., Peterse 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 12.01.11