

СРОК НАСТУПЛЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ

И.В. Колядина¹, И.В. Поддубная¹, Д.В. Комов², Р.А. Керимов²,
Е.М. Рощин², Н.П. Макаренко¹

*Кафедра онкологии РМАПО, г. Москва¹,
ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва²
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru*

120 больных первично-операбельным раком молочной железы находились на лечении в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН с 1990 по 2006 г. Всем больным была выполнена радикальная операция (мастэктомия в 42,5 %, органосохраняющие операции в 55,8 % случаев). Аджьювантное лечение получили 80 % больных, в т.ч. лучевую терапию – 22,5 %, химиотерапию – 13,3 %, гормонотерапию – 13,3 %, комплексное лечение – 30,8 % больных. Локальный рецидив возник в срок от 4 до 120 мес после операции и был единственным признаком прогрессирования болезни. Рецидивы после органосохраняющих операций возникли в более поздние сроки после операции. Причинами этого феномена, возможно, являются следующие факторы: тщательный отбор больных для органосохраняющих операций (молодой возраст, меньший размер опухоли, отсутствие поражения аксиллярных лимфатических узлов) и применение послеоперационной лучевой терапии. Применение комплексных методов лечения первичной опухоли (с включением адьювантной лучевой и лекарственной терапии) способствует возникновению рецидивов в более поздние сроки после операции.

Ключевые слова: рецидив рака молочной железы, комбинированное лечение.

PERIOD OF LOCAL RECURRENCE OCCURRENCE IN PATIENTS WITH PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER AT VARIOUS THERAPEUTIC APPROACHES

I.V. Kolyadina¹, I.V. Poddubnaya¹, D.V. Komov², R.A. Kerimov², E.M. Roschin², N.P. Makarenko¹
Oncology Chair of RMAPE, Moscow, Russia¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; RAMS, Moscow, Russia²

A total of 120 patients with primary operable breast cancer were treated at RCRC from 1990 to 2006. All patients underwent radical operations (mastectomy – 42.5 %, organ-conservative surgery – 55.8 % of patients). The adjuvant treatment was administered to 80 % of patients: radiotherapy to 22.5 %, chemotherapy to 13.3 %, endocrine therapy to 13.3 %. Combined modality treatment was administered to 30.8 % of patients. Local recurrence occurred within 4 to 120 months after surgery, being the only symptom of disease progression. Local recurrence after organ-conservative surgery occurred in later period after operation, likely due to the following factors: more careful selection of patients for organ-conservative surgery (young age, smaller tumor size, negative axillary lymph nodes), and administration of postoperative radiotherapy. Combined modality treatment for primary tumors including radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy promotes occurrence of recurrence in later period after operations.

Key words: breast cancer recurrence, combined modality treatment.

Локальные рецидивы рака молочной железы (РМЖ) наиболее часто, примерно в 75 % случаев, возникают в первые 5 лет после перенесенной операции [3], хотя в литературе есть данные о возникновении рецидивов и в более поздние сроки. К.А. Joseph et al. описали уникальный случай локального рецидива в области грудной стенки у 90-летней женщины спустя 40 лет после радикальной мастэктомии [5]. Срок наступления локального рецидива (период от выполнения радикальной операции до появления рецидива) имеет важное прогностическое значение. Время возникновения рецидива может характеризовать биологическое поведение первичной опухоли, при медленно растущих новообразованиях он

составляет более 2 лет, при быстрорастущих – менее года [2]. С другой стороны, срок наступления рецидива (СНР) коррелирует с такими факторами прогноза, как возраст больных [4, 6], размер первичной опухоли, поражение аксиллярных лимфатических узлов, степень злокачественности опухоли [1]. Нередко СНР определяет тактику лечения и позволяет предсказать ответ на проводимые лечебные мероприятия.

В данной работе мы изучили срок наступления рецидива у больных первично-операбельным раком молочной железы после операций различного объема (радикальная мастэктомия и органосохраняющие операции) при комбинированном и комплексном лечении.

Таблица 1

Корреляция срока наступления рецидива и клинико-морфологических факторов с объемом оперативного вмешательства

Клинико-морфологические факторы	Радикальная мастэктомия	Органосохраняющие операции	p
Всего больных	51	67	
Срок наступления рецидива (мес)			
Min срок	4	4	
Max срок	108	120	
Среднее время	$31,9 \pm 3,53$	$48,9 \pm 3,6$	0,01
Медиана	26,5	48,0	0,0007
Возраст (годы)			
Средний возраст	$55,6 \pm 1,56$	$47,4 \pm 1,43$	0,0002
Медиана	58	45	0,0002
Размер опухоли (см)			
Пределы	0,5–9	0,5–5	
До 2 см (T ₁)	27 %	73 %	0,01
Более 2 см (T ₂)	59 %	41 %	0,01
Менструальный статус больных			
Менопауза	77 %	23 %	0,009
Менструация сохранена	41 %	59 %	0,009
Поражение аксиллярных лимфоузлов			
N ₀	39,6 %	77 %	0,01
N ₁	50 %	16,7 %	0,01
N ₂	10,4 %	6,3 %	0,01

Материал и методы

Проведен анализ особенностей течения заболевания у 120 больных первично-операбельным раком молочной железы, находившихся на лечении в РОНЦ РАМН с 1990 по 2006 г. Всем пациенткам на 1-м этапе были выполнены радикальные операции: мастэктомия – 42,5 %, радикальная резекция – 55,8 %, 2 больным (1,7 %) выполнены редкие операции – подкожная мастэктомия и резекция сосково-ареолярного комплекса с аксиллярной лимфодиссекцией. Аджьювантное лечение проведено 80 % больных, из них лучевая терапия – 22,5 %, химиотерапия – 13,3 %, гормонотерапия – 13,3 %, 30,8 % больных проведено комплексное лечение. У всех больных в сроки от 4 мес до 10 лет возникли локальные рецидивы, соответствующие по гистологическому строению первичной опухоли, признаков регионарного и отдаленного поражения не выявлено. С помощью многофакторного анализа изучена корреляция срока наступления рецидива и лечебной тактики.

Результаты и обсуждение

Объем операции. В результате анализа получены следующие данные: локальные рецидивы возникли несколько реже после мастэктомий (42,5 %), чем после органосохраняющих операций (55,8 %). Однако средний срок наступления рецидива после мастэктомий достоверно короче, чем после радикальных резекций, – $31,9 \pm 3,53$ мес и $48,9 \pm 3,6$ мес ($p=0,01$). Медиана ЧНР после мастэктомии короче на 14 мес – 26,5 мес, тогда как после органосохраняющих операций медиана составила 48 мес. Различный объем оперативного лечения был применен в неодинаковых клинических ситуациях: мастэктомия выполнялась у больных с размерами опухоли от 0,5 до 9 см, радикальная резекция – при размерах опухоли от 0,5 до 5 см. В целом, при опухолях более 5 см выполнялись только аблятивные операции. В группе больных, которые перенесли мастэктомию, достоверно чаще преобладали опухоли размером более 2 см ($p<0,001$).

Мастэктомии выполнялись чаще у пациенток старше 50 лет (72 %), у пациенток моложе

50 лет – несколько чаще органосохраняющие операции (57 %), различие среднего возраста в группах – 8 лет, медиана возраста – 13 лет ($p=0,002$). Менструальная функция была сохранена у 55,9 % больных, 44,1 % больных находились в менопаузе. Пациенткам в менопаузе чаще выполнялись мастэктомии – 77 % ($p=0,009$), больным с сохраненной менструальной функцией – органосохраняющие операции (59 %) (табл. 1).

Поражение аксиллярных лимфатических узлов, по данным планового гистологического исследования, отсутствовало у 77 % больных, перенесших радикальную резекцию, и у 39,6 % больных, перенесших мастэктомию. Поражение лимфатических узлов, соответствующее N_1 , встретилось у 16,7 % пациенток, перенесших органосохраняющую операцию, и у 50 % больных, перенесших мастэктомию. Поражение лимфатических узлов, соответствующее N_2 , отмечено у 6,3 % больных, которым выполнены органосохраняющие операции, и у 10,4 % пациенток, перенесших мастэктомию ($p=0,01$) (табл. 1).

Таким образом, органосохраняющие операции достоверно чаще выполнялись пациенткам молодого возраста с сохраненной менструальной функцией, при небольших размерах первичной опухоли и отсутствии поражения аксиллярных лимфатических узлов.

У больных, которым выполнено только оперативное лечение (12 – мастэктомия, 12 – радикальная резекция), достоверно преобладают рецидивы в «ранние сроки» – до 30 мес после перенесенной операции, соответственно: 66,7 % – после мастэктомии и 58,3 % – после органосохраняющих операций ($p=0,01$); рецидивы в сроки от 30 до 60 мес возникли почти с одинаковой частотой после операций различного объема: 16,7 % – после мастэктомии и 19,8 % после радикальных резекций; в срок позже 60 мес рецидивы возникли у 16,6 % больных вне зависимости от объема вмешательства (рис. 1). Таким образом, у пациенток, получивших только хирургическое лечение, большинство рецидивов возникло в «ранние» сроки вне зависимости от объема хирургического вмешательства.

Послеоперационная лучевая терапия проведена 53 больным (44,1 %), в том числе при

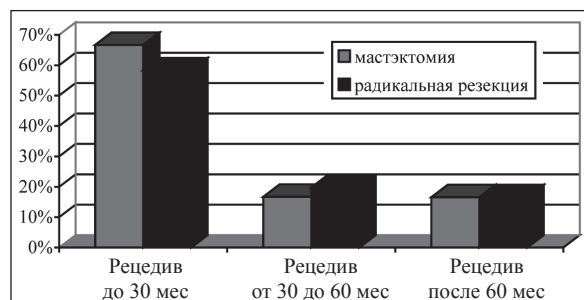


Рис. 1. Частота возникновения рецидивов у больных, получивших хирургическое лечение

комбинированном лечении – у 27 пациенток (52,8 %), при комплексном лечении – 25 больным (47,2 %). Как компонент комбинированного лечения лучевая терапия проведена у 14,3 % больных после радикальной мастэктомии и у 82,1 % – после радикальной резекции ($p=0,0005$). Рецидивы после применения лучевой терапии возникли практически с одинаковой частотой в срок до 30 мес (40,7 %) и от 30 до 60 мес (44,4 %), в отличие от больных, которым выполнена только операция ($p=0,006$) (табл. 2).

Послеоперационная химиотерапия с адъювантной целью проведена 44 больным, из них 19 пациенткам (43,2 %) по схеме CMF, 22 (50 %) – антрациклинсодержащие режимы (CAF, AC, FEC), 2 – тиофосфамид (4,5 %) и 1 больной (2,3 %) – таксол. Комбинированное лечение (операция + химиотерапия) проведено 16 больным (CMF – у 31,3 %, схемы с антрациклинами – у 62,5 %, тиофосфамид – у 6,2 %). У всех пациенток, получивших химиотерапию в составе комбинированного лечения, рецидив возник в срок до 60 мес: у 10 больных (62,5 %) – в срок до 30 мес и у 6 больных (37,5 %) – в срок 30–60 мес ($p=0,0006$) (табл. 2). Объяснить этот факт может то, что химиотерапия несколько чаще применялась после радикальной мастэктомии – 54,3 % ($p<0,05$), при размерах опухоли более 2 см – 60,5 % больных ($p=0,02$), при N_1 и N_2 поражении аксиллярных лимфатических узлов – 71,5 % и 85,7 % соответственно ($p=0,01$) (табл. 2).

Послеоперационная гормонотерапия использована у 35 больных (тамоксифен). Комбинированное лечение (операция + гормонотерапия) проведено 16 больным. Количество больных со сроком рецидива до 30 мес и от 30 до 60 мес одинаково – 43,7 % в каждой подгруппе. У 12,5 %

Таблица 2

Влияние тактики лечения первичной опухоли на срок наступления локальных рецидивов у больных первично-операбельным РМЖ ($p=0,0006$)

Лечебная тактика	СНР – до 30 мес, абс. ч. (%)	СНР – от 30 до 60 мес, абс. ч. (%)	Рецидив позже 60 мес, абс. ч. (%)	Всего больных
Операция	16 (66,7)	5 (20,8)	3 (12,5)	24
Мастэктомия	8 (66,7)	2 (16,7)	2 (16,6)	12
Радикальная резекция	7 (58,3)	3 (25)	2 (16,6)	12
Операция + лучевая терапия	11 (40,7)	12 (44,4)	4 (14,9)	27
Операция + химиотерапия	10 (62,5)	6 (37,5)	-	16
Операция + гормонотерапия	7 (43,75)	7 (43,75)	2 (12,5)	16
Комплексное лечение	12 (32,4)	16 (43,3)	9 (24,3)	37
Всего больных	56	46	18	120

больных рецидив возник спустя 60 мес (табл. 2). Достоверно чаще гормонотерапия применялась у пациенток в менопаузе (74,3 %), перенесших мастэктомию (54,3 %) ($p=0,02$).

Комплексное лечение первичной опухоли получили 37 больных, в том числе:

- операция + химиотерапия + гормонотерапия проведена у 9 больных;
- операция + лучевая терапия + гормонотерапия – у 5 больных;
- операция + лучевая терапия + химиотерапия + гормонотерапия – у 5 больных;
- операция + лучевая терапия + химиотерапия – у 18 больных.

У больных, получивших комплексное лечение первичной опухоли, рецидив чаще возник в срок от 30 до 60 мес после операции – 43,3 %, чем в срок до 30 мес, – 32,4 % и спустя 60 мес после хирургического вмешательства – 24,3 %, ($p=0,0006$). Причем рецидив спустя 60 мес после перенесенной операции возник у 18 больных (15 % всех пациенток), из них 9 пациенток (50 %) получили комплексное лечение первичной опухоли (табл. 2).

Заключение

Локальный рецидив возник у 42,5 % больных РМЖ, перенесших радикальную мастэктомию, и у 55,8 % больных, перенесших радикальную резекцию молочной железы. Тщательный отбор больных для органосохраняющих операций (более молодой возраст, меньший размер опухоли, отсутствие поражения аксиллярных лимфатических узлов) и применение послеоперационной

лучевой терапии способствуют возникновению рецидива у пациенток после органосохраняющих операций в более поздние сроки. У больных, получивших хирургическое лечение или комбинацию «операция + химиотерапия», большинство рецидивов возникло в срок до 30 мес от операции – 66,7 % и 62,5 % соответственно, тогда как у пациенток, получивших комплексное лечение, преобладают рецидивы в более поздние сроки: в период от 30 до 60 мес – у 43,3 % и спустя 60 мес после операции – у 24,3 % больных. Рецидивы спустя 60 мес после операции (15 % всех рецидивов) в половине случаев возникли у больных, получивших комплексное лечение первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казатова Ю.Д. Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2005.
2. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. № 1. С. 6–14.
3. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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, № 9503. P. 2087–2106.
4. Dinshaw K.A., Budrukkar A.N., Chinoy R.F. et al. Profile of prognostic factors in 1022 Indian women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 63, № 4. P. 1132–1141.
5. Joseph K.A., El-Tamer M., Ditkoff B.A. et al. A 40-year delayed locoregional recurrence of breast carcinoma following mastectomy // Am. Surg. 2003. Vol. 69, № 11. P. 1015–1016.
6. Oh J.L., Bonnen M., Outlaw E.D. et al. The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: How young is «young»? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65, № 5. P. 1345–1352.

Поступила 3.03.08