

И.Б. Щепотин
А.С. Зотов
В.В. Зайчук
Л.М. Захарцева
И.И. Любота
Р.В. Любота

Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца

Киевская городская
онкологическая больница,
Киев, Украина

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Проанализировано влияние биологических характеристик и рецепторного статуса первичной опухоли на риск возникновения местных рецидивов рака молочной железы. Установлены факторы, повышающие частоту ипсилатеральных рецидивов: сохраненная менструальная функция, метастазы в регионарных лимфатических узлах, *Luminal B* подтип первичной опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, местный рецидив рака молочной железы, факторы риска.

Местный рецидив рака молочной железы (РМЖ) — это опухоль, возникающая после радикальной операции (мастэктомии, ламп- или квадрантэктомии) в области, ограниченной нижним краем ключицы, реберной дугой, срединной и задней подмышечной линиями. В этой анатомической области возможно возникновение локальных, регионарных и локорегионарных рецидивов. Локальный рецидив представляет собой опухоль, аналогичную по морфологическому строению первичной, локализирующуюся в оставшейся части молочной железы (после органосохраняющей операции (ОСО)), в области послеоперационного рубца или мягких тканей вне рубца на ипсилатеральной поверхности грудной клетки. Термином регионарный рецидив в англоязычной литературе характеризуют метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (РЛУ), вне зависимости от объема лимфатической диссекции (стандартная аксиллярная лимфаденэктомия или биопсия сигнальных ЛУ). Локорегионарными рецидивами называют локальные рецидивы, ассоциированные с поражением РЛУ [2].

По данным литературы, у 10–15% пациенток после ОСО и у 5–10% больных, перенесших радикальную мастэктомию (РМЭ) по поводу РМЖ, в течение 10 лет после операции развиваются местные рецидивы (МР) [3, 6–12, 14].

Успехи в диагностике и химиолучевой терапии пациенток с РМЖ на современном этапе развития онкологии привели к повышению общей выживаемости этих больных [4]. Возникновение МР РМЖ существенно ухудшает качество жизни больных, требует повторного хирургического вмешательства (что значительно снижает косметические результаты, особенно после ОСО), является показателем агрессивности опухоли и ассоциируется с высоким риском возникновения отдаленных метастазов [5, 13]. На данный момент не существует четких критериев прогноза возникновения МР РМЖ после ОСО, так как МР возникают даже при гистологически «чистых» краях резекции. Та-

ким образом, важным является изучение факторов риска возникновения МР РМЖ.

Цель исследования — установить факторы риска возникновения МР РМЖ. Задачи исследования — определить частоту возникновения ипсилатерального рецидива (ИР) РМЖ и длительность безрецидивного периода в зависимости от объема оперативного вмешательства; установить зависимость частоты рецидивирования от менструальной функции больных, их клинического статуса, биологических характеристик и молекулярного статуса первичной опухоли; оценить влияние МР на 3- и 5-летнюю выживаемость больных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 280 больных в возрасте от 31 до 92 ($57,0 \pm 0,7$) лет, которые проходили лечение по поводу РМЖ в клинике онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе Киевской городской онкологической больницы в 2004–2009 гг. Из них 222 пациентки в 2004–2005 гг. проходили лечение по поводу первичного РМЖ и 58 — в 2004–2009 гг. по поводу рецидива РМЖ. Больные были разделены на 2 группы: к 1-й группе ($n = 212$) мы отнесли пациенток без МР РМЖ, ко 2-й ($n = 68$) — пациенток с МР РМЖ. Распределение больных по стадиям заболевания и размеру первичной опухоли представлено в табл. 1 и 2 соответственно. У всех пациенток, которым выполнена ОСО, была достигнута «чистота» краев резекции.

Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4–5 мк, которые помещали на стекла, обработанные поли-L-лизинном. Затем материал обрабатывали по общепринятой стандартной методике иммуногистохимического исследования, используя следующие МкАТ: к ER — клон 1D5, к PgR — клон 636, к Her-2/neu — клон CB11. Интерпретацию результатов исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов проводили, исходя из качественной оценки ядерной реакции: отрицатель-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ная «-», слаболожительная «+», умеренно положительная «++», сильно положительная «+++» — и количественной системы оценки реакций (в процентах (%)) окрашенных опухолевых клеток. При оценке экспрессии Her-2/neu отмечали выраженность окрашивания цитоплазматической базальной мембраны: реакция «-», «+» — отсутствие гиперэкспрессии, реакция «+++» — гиперэкспрессия Her-2/neu. Наличие гиперэкспрессии Her2/neu в случаях реакции «+++» выявляли с помощью метода гибридизации *in situ* при использовании флуоресцентной метки FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация). Исследования проводили в патогистологической лаборатории Киевской городской онкологической больницы.

Всем больным в адьювантном режиме была проведена химио-, гормоно- и лучевая терапия в полном объеме согласно рекомендациям Сент-Галленского консенсуса (2001—2005 гг.).

Для оценки результатов исследования использовали компьютерную программу MS Excel. После проверки данных на нормальность распределения применяли непараметрический дисперсионный анализ Фридмана, анализ 4-клеточных таблиц и таблиц сопряженности вида 2 x K, метод Каплана — Майера [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что частота возникновения МР РМЖ после ОСО составила 12%, длительность безрецидивного периода — 53 ± 8 мес. У больных после РМЭ — 7% и 56 ± 10 мес соответственно. Минимальный период возникновения МР РМЖ после ОСО составил 9, после РМЭ — 10 мес, а максимальный — 177 и 174 мес соответственно (рис. 1).

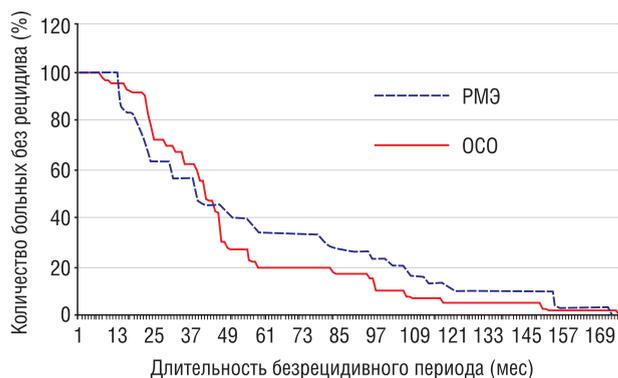


Рис. 1. Длительность безрецидивного периода в зависимости от объема оперативного вмешательства

При оценке влияния стадии РМЖ (табл. 1), размера (табл. 2), степени дифференцировки (табл. 3) и гистологической формы (табл. 4.) первичной опухоли использован метод анализа 4-клеточных таблиц и таблиц вида 2 x K. Установлено, что стадия заболевания, размер, гистологическая форма и степень дифференцировки первичной опухоли, по нашим данным, не влияют на частоту возникновения МР РМЖ ($p > 0,05$ при всех вариантах сравнения 1-й и 2-й группы).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

Группа	Стадия заболевания			Всего
	I (T1N0M0)	IIA (TisN1M0, T1N1M0, T2N0M0)	IIB (T2N1M0, T3N0M0)	
1-я	92* (44%)	64* (30%)	56* (26%)	212 (100%)
2-я	25* (37%)	25* (37%)	18* (26%)	68 (100%)
Всего	117 (42%)	89 (32%)	74 (26%)	280 (100%)

* $p > 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии связи между изучаемыми признаками принимается.

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от размера первичной опухоли

Группа	Размер опухоли, диаметр		Всего
	< 2 см	2–5 см	
1-я	121* (57%)	91* (43%)	212 (100%)
2-я	35 (51%)	33 (49%)	68 (100%)
Всего	118 (55%)	100 (45%)	280 (100%)

* $p > 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии связи между изучаемыми признаками принимается.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли

Группа	Степень дифференцировки опухоли				Всего
	Высокая	Средняя	Низкая	Недифференцированная	
1-я	20* (9%)	167* (79%)	21* (10%)	4* (2%)	212 (100%)
2-я	4 (6%)	58 (85%)	4 (6%)	2 (3%)	68 (100%)
Всего	24 (9%)	225 (80%)	25 (9%)	6 (2%)	280 (100%)

* $p > 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии связи между изучаемыми признаками принимается.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от гистологической формы первичной опухоли

Группа	Гистологическая форма РМЖ			Всего
	Дольковый	Протоковый	Дольково-протоковый	
1-я	31* (21%)	110* (73%)	9* (6%)	150 (100%)
2-я	9 (17%)	45 (83%)	0 (0%)	54 (100%)
Всего	40 (20%)	155 (76%)	9 (4%)	204 (100%)

* $p > 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии связи между изучаемыми признаками принимается.

Для установления связи между состоянием РЛУ и частотой развития МР РМЖ был применен анализ таблиц сопряженности вида 2 x K. Распределение больных в зависимости от статуса РЛУ представлено в табл. 5.

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от наличия метастазов в РЛУ

Группа	Статус РЛУ			Всего
	Отсутствуют метастазы в РЛУ	Метастазы в 1–3 РЛУ	Метастазы в 4 и более РЛУ	
1-я	141* (67%)	39* (18%)	32* (15%)	212 (100%)
2-я	24 (35%)	25 (37%)	19 (28%)	68 (100%)
Всего	165 (59%)	64 (23%)	51 (18%)	280 (100%)

* $p < 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии связи между изучаемыми признаками отклоняется.

При проведении анализа по данному параметру расчетное значение χ^2 больше критического значения χ^2 (7,215 > 5,991), нулевая гипотеза об отсутствии связи отклоняется. Иными словами, можно

утверждать, что между наличием метастазов в РЛУ и возникновением МР РМЖ существует статистически значимая связь. Добавочный риск при метастатическом поражении 1–3 РЛУ понижается на 2%, при поражении 4 и более РЛУ повышается на 7%. Относительный риск при наличии метастазов РМЖ в 1–3 РЛУ составил 0,95, 1,25 при метастатическом поражении 4 и более РЛУ.

Связь между развитием МР РМЖ и состоянием менструальной функции больных при обнаружении первичной опухоли (табл. 6) определяли путем анализа таблиц 2 x 2. Выяснено, что у женщин с сохраненной на момент обнаружения первичной опухоли менструальной функцией частота рецидивирования РМЖ выше (расчетное значение χ^2 больше критического значения распределения χ^2 7,76 > 3,84), чем у больных в постменопаузе при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 6

Распределение больных в зависимости от состояния менструальной функции

Группа	Состояние менструальной функции		Всего
	Пременопауза	Постменопауза	
1-я	61* (29%)	151* (71%)	212 (100%)
2-я	32 (47%)	36 (53%)	68 (100%)
Всего	93 (33%)	187 (67%)	280 (100%)

* $p < 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии связи между изучаемыми признаками отклоняется.

Для обнаружения влияния экспрессии рецепторов стероидных гормонов и Her2/neu первичной опухоли больных распределили на следующие молекулярные подтипы: Luminal A (ER+, PR+, Her2/neu-), Luminal B (ER+, PR+, Her2/neu+), Her2 type (ER-, PR-, Her2/neu+), Triple negative (ER-, PR-, Her2/neu-). Для оценки достоверности данных, представленных в табл. 7, применяли непараметрический дисперсионный анализ Фридмана. Поскольку расчетное критериальное значение (21,0) больше критического (9,5), нулевая гипотеза (средние значения всех выборок равны) отбрасывается и принимается гипотеза о наличии значимого влияния молекулярного подтипа первичной опухоли на возникновение МР РМЖ.

Таблица 7

Разделение больных в зависимости от молекулярного подтипа первичной опухоли

Группа	Молекулярный подтип РМЖ				Всего
	Luminal A (ER+, PR+, Her2/neu-)	Luminal B (ER+, PR+, Her2/neu+)	Her2 type (ER-, PR-, Her2/neu+)	Triple negative (ER-, PR-, Her2/neu-)	
1-я	37 (61%)	1 (2%)	6 (10%)	17 (27%)	61 (100%)
2-я	9 (26%)	10 (29%)	4 (12%)	11 (33%)	34 (100%)

* $p < 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии связи между изучаемыми признаками отклоняется.

Для оценки выживаемости больных использовали метод Каплана — Майера. В 1-й группе 3-летняя выживаемость составила 87,6%, а 5-летняя — 82,8%; во 2-й группе — 80,5 и 62,5% соответственно (рис. 2).

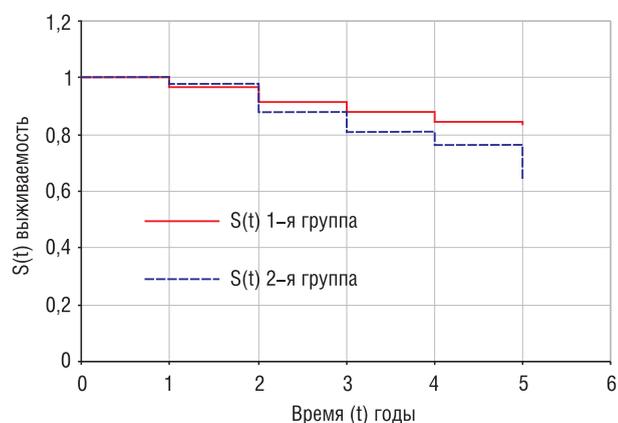


Рис. 2. Кривые выживаемости для 1-й и 2-й групп

ВЫВОДЫ

1. Объем оперативного вмешательства при РМЖ (I, IIА, IIБ стадии при гистологически «чистых» краях резекции) существенно не влияет на частоту возникновения МР РМЖ и длительность безрецидивного периода.

2. Стадия заболевания (I, IIА, IIБ), размер, степень дифференцировки и гистологическая форма первичной опухоли, по полученным нами данным, не имеют статистически значимого влияния на риск возникновения МР РМЖ.

3. Сохраненная менструальная функция у больных на момент обнаружения первичной опухоли ассоциируется с повышенным риском возникновения МР РМЖ.

4. МР РМЖ чаще возникают при наличии метастазов в РЛУ и Luminal B подтипе первичной опухоли.

5. Наименьшая частота МР при Luminal A молекулярном подтипе РМЖ.

6. Возникновение МР РМЖ снижает уровень 3-летней выживаемости на 7,1% и 5-летней — на 20,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистика в науке и бизнесе. К: Морион, 2002. 640 с.
2. Поддубная ИВ, Комов ДВ, Колядина ИВ и др. Современный взгляд на проблему локальных рецидивов рака молочной железы. Совр технол мед 2009; (1): 70–83.
3. Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996; 14: 1558–64.
4. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005; 353 (17): 1784–92.
5. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. Ann Oncol 2010; 21 (4): 723–8.
6. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. J Am Coll Surg 2006; 203: 469–74.
7. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, 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** (14): 1143–50.

8. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1456–61.

9. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; **332**: 907–11.

10. Jatoi I, Tsimelzon A, Weiss H, et al. Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; **89**: 173–8.

11. Kurtz JM, 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.

12. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, et al. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; **18** (8): 1696–708.

13. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, 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* 2001; **19** (6): 1688–97. Erratum in: *J Clin Oncol* 2001; **19** (9): 2583.

14. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional

recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; **24** (13): 2028–37.

RISK FACTORS OF LOCAL RECURRENCE OF INVASIVE BREAST CANCER

I.B. Shchepotin, A.S. Zotov, V.V. Zaychuk,
L.M. Zakharcheva, I.I. Lyubota, R.V. Lyubota

Summary. *The influence of biological characteristics and primary tumour receptor status on the risk of local recurrence of breast cancer. The factors increase the frequency of ipsilateral recurrence: preserved menstrual function, lymph node regional metastasis, Luminal B subtype of primary tumour.*

Key Words: breast cancer, local recurrence of breast cancer, risk factors.

Адрес для переписки:

Зотов А.С.

03115, Киев, ул. Верховинная, 69

Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, кафедра онкологии