

специфичностью в отношении поражения регионарных лимфатических узлов в целом и латеральной группы в частности. Имеется необходимость поиска новых методов диагностики, определения факторов риска и неблагоприятного прогноза латерального метастазирования при раке прямой кишки, что обеспечит более дифференцированный подход к выбору лечебной тактики, определению показаний к проведению неoadъювантной химиолучевой терапии и/или выполнению латеральной лимфодиссекции. В работе на двух группах пациентов (контрольной и основной) на основании данных компьютерной томографии, выполненной в ангиорежиме, и магнитно-резонансной томографии исследована анатомическая вариабельность средних прямокишечных артерий, доказано ее непостоянство, подробно изучены варианты отхождения. Установлена взаимосвязь между наличием средней прямокишечной артерии и поражением регионарных лимфатических узлов при раке прямой кишки. Предложены прогностические факторы риска развития латерального метастазирования при раке прямой кишки и проведен сравнительный анализ методик, позволяющих визуализировать средние прямокишечные сосуды.

**Ключевые слова:** местный рецидив, рак прямой кишки, латеральные лимфатические узлы, латеральные метастазы, лимфогенное метастазирование.

## SUMMARY

*M. A. Belyaev, A. A. Zakharenko*

### Individual features of blood supply and lateral metastasis of colorectal cancer

One of the main causes of local recurrence of rectal cancer is the regional lymphatic nodes metastasis. Existing methods of staging does not have absolute sensitivity and specificity with regard to lesion of regional lymphatic nodes in general, and of lateral group in particular. It is necessary to look for new methods of diagnosis, to identify risk factors and unfavorable prognosis of lateral metastasis in colorectal cancer, which will provide a more differentiated approach to the choice of treatment policy, indications for neoadjuvant chemoradiotherapy and/or lymphatic node dissection. The work on the two groups of patients (control and basic) was performed on the basis of CT performed in angio mode and MRI investigated anatomical variability of middle rectal arteries, proved its impermanence, and studied the relationship between presence of the middle rectal artery and lesion of regional lymphatic nodes in rectal cancer. Prognostic risk factors for lateral metastasis in rectal cancer were proposed, comparative analysis techniques allowing for visualization of the middle rectal vessels was performed.

**Key words:** local recurrence, rectal cancer, lateral lymphatic nodes, lateral metastasis, lymph metastasis.

© И. А. Лалак, 2015 г.  
УДК 618.19-006.6-089-036.87

**И. А. Лалак**

## ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕСТНО-РЕГИОНАРНОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) по показателям заболеваемости и смертности по-прежнему занимает ведущие позиции среди всех злокачественных новообразований. Ежегодно в мире выявляется более 1 млн 300 тыс. новых случаев заболевания, из них более 60 тыс. регистрируется в Российской Федерации [1]. Золотым стандартом лечения РМЖ, который обеспечивает максимальный местный контроль, является мастэктомия. Широкое применение современных методов лучевой диагностики и внедрение в ряде стран маммографического скрининга позволили значительно увеличить частоту выявления больных

с ранними стадиями РМЖ, что явилось толчком к переходу к органосохраняющей технике выполнения операций при данной патологии. Поначалу уменьшение объема операций вызывало тревогу в связи с возможным ухудшением прогноза заболевания. Однако в 6 крупных рандомизированных исследованиях было доказано, что уменьшение объема операции не ухудшает показатели безметастатической и общей выживаемости [3, 4]. Однако риск развития местного рецидива у больных, подвергшихся сохранным операциям, оказался выше и варьировал, по данным разных исследований, от 5 до 30 % [2]. Высокие показатели местного рецидивирования послужили основой для установления факторов риска их возникновения и поиска путей их профилактики. Основная задача настоящего исследования — поиск факторов риска местного рецидива с целью улучшения результатов органосохраняющего лечения больных РМЖ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проанализирована база данных Ракового регистра отделения опухолей молочной железы, которая включает информацию о больных, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова с 2000 по 2010 г. В основу работы были положены как проспективные, так и ретроспективные данные. Источником их явились амбулаторные карты, истории болезни, протоколы операций, а также вся информация, собранная в клинических отчетах. В основную группу исследования включены 894 больных, подвергшихся по поводу РМЖ

органосохраняющим операциям (ОСО), а в группу контроля — 184 пациентки с I–II стадией рака молочной железы, которым была выполнена радикальная мастэктомия (МЭ) с сохранением грудных мышц. Средний возраст больных в обеих группах на момент постановки диагноза составил 54 года. В работе оценены:

1) клинико-морфологические факторы риска: менопаузальный статус, размер опухоли, статус краев резекции, ширина резекции, наличие обширного внутрипротокового компонента (EIC);

2) молекулярно-биологические факторы: РЭ/РП-статус, уровень экспрессии HER2/neu, биологические подтипы.

Был проведен однофакторный и многофакторный анализ по модели Кокса безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости для тестируемых групп.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе рассмотрены данные 5- и 10-летней выживаемости. На первом этапе работы оценены отдаленные результаты лечения (общая выживаемость) в зависимости от объема операции. Не обнаружено достоверных отличий в показателях общей выживаемости между группами больных, подвергшихся сохранным операциям или мастэктомиям. Увеличение объема операций также не отразилось на показателях безметастатической выживаемости. Однако частота выявления местных рецидивов после сохранных операций оказалась практически в 2 раза выше, чем после радикальной мастэктомии. В группе пациентов с органосохраняющими операциями местно-регионарный рецидив возник у 63 (7 %) больных из 894 (местный рецидив — 56, регионарный — 7 больных). В группе больных, подвергшихся радикальной мастэктомии, местно-регионарный рецидив возник лишь у 7 (3,8 %) больных из 184 (местный рецидив — 5, регионарный — 2).

Если сравнивать с данными литературы, частота местно-регионарных рецидивов в группе пациентов, подвергавшихся органосохраняющим операциям и радикальной мастэктомии, оказалась невысокой, но с тенденцией к уменьшению безрецидивной выживаемости после сохранных операций.

На отдаленные результаты лечения влиял факт возникновения местно-регионарного рецидива. При развитии рецидива общая выживаемость составила 68,8 %, в то время как при безрецидивном течении данный показатель равнялся 87,1 % ( $p < 0,05$ ). Показатели безметастатической выживаемости составили 69,2 и 88,5 % соответственно ( $p < 0,05$ ), т. е. оказались закономерно схожими с общей выживаемостью.

Кроме того, на выживаемость влиял характер рецидива. Так, при местном рецидиве 10-летняя общая выживаемость равнялась 88,7 %, в то время как при местно-регионарном рецидиве ни один из больных не пережил 10-летний срок. Выявление повторного рецидива после любого типа оперативного вмешательства не влияло на показатели общей выживаемости ( $p = 0,3$ ).

При анализе показателей выживаемости после органосохраняющих операций зарегистрировано два периода, характеризующихся наивысшей частотой развития рецидивов. Первый пик приходится на период до 2 лет после лечения (38 %), а второй — 6–8 лет после окончания лечения (14 %).

Главная цель работы заключалась в выявлении факторов, потенциально влияющих на риск развития местно-регионарных рецидивов при выполнении органосохраняющих операций.

В соответствии с международным стандартом ВОЗ и реферативным центром биostatистики, больные были разделены на 2 группы: условно репродуктивная (<50 лет) и менопаузальная ( $\geq 50$  лет). Показатели безрецидивной выживаемости в данных группах равнялись 82 и 90,5 % соответственно ( $p = 0,0078$ ). При проведении однофакторного анализа в модели Кокса репродуктивный статус больной статистически значимо влиял на частоту возникновения местно-регионарного рецидива в группе с ОСО, но при включении данной переменной в построение полной модели пропорциональных рисков его значимость снижалась.

По клиническому размеру опухоли больные в группе с ОСО были разделены на 2 группы: 1-я группа T1 (до 2 см в диаметре) — 607 больных (68 %), 2-я группа T2 (от 2 до 5 см) — 267 больных (30 %).

Показатели 10-летней общей выживаемости при T1 оказались достоверно выше, чем при T2, и составили 87 и 80,5 % соответственно ( $p = 0,02414$ ). Однако показатели безрецидивной выживаемости оказались схожими и равнялись 88,3 и 86 % соответственно ( $p = 0,71736$ ).

Оценено влияние варианта органосохраняющей операции на прогноз РМЖ. Секторальная резекция + подмышечная лимфаденэктомия была выполнена 292 больным (32,5 %), а квадрантэктомия (биквадрантэктомия) + подмышечная лимфаденэктомия — 602 больным (67,5 %). Ширина резекции в этих группах составила  $\leq 1$  и  $\geq 1–2$  см соответственно. Увеличение объема сохранной операции от секторальной резекции до квадрантэктомии в группе больных с идентичным размером опухоли сопровождалось снижением риска рецидивирования на 56 %.

Рецидив в области послеоперационного рубца возник у 56 больных, в зоне регионарных аксиллярных лимфоузлов — у 7 больных. После секторальной резекции местный и регионарный реци-

див возник у 35 больных (12 %), а после квадрантэктомии (биквадрантэктомии) — у 28 больных (4,65 %). Таким образом, при сравнении однородных групп больных, подвергшихся различным вариантам органосохраняющих операций, показатели безрецидивной выживаемости оказались достоверно выше при ширине резекции  $\geq 1-2$  см, чем при ширине менее 1 см, и составили 90,8 и 80,5 % соответственно ( $p = 0,00003$ ). При этом не выявлено существенных отличий в показателях общей выживаемости, которые равнялись 81,5 и 83,3 % соответственно ( $p = 0,23636$ ).

Проведен анализ влияния расположения первичного очага в молочной железе на результаты лечения. Выявлено достоверное уменьшение показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при центральной локализации опухоли (70,6 %,  $p = 0,032$ ), при этом показатели безрецидивной выживаемости при внутренней и наружной локализациях оказались схожими (88,7 и 88,4 % соответственно). При дальнейшем анализе обнаружено, что полученные результаты обусловлены объемом операции (шириной резекции), который коррелировал с локализацией первичного очага. При центральном расположении в 75 % случаев выполнялась ограниченная резекция с шириной края в пределах 1 см, в то время как при наружной и внутренней локализациях преобладали операции с шириной края более 1–2 см (71,8 и 42 % соответственно).

Основной интерес представляет прогностическая значимость статуса краев резекции. В большинстве работ патоморфологический статус краев резекции является независимым прогностическим фактором в отношении отдаленных результатов лечения. Частота рецидивов при положительных краях, т. е. при обнаружении инвазивных опухолевых клеток в окрашенных краях, по различным данным, достигает 20 %, в то время как при негативных — 2–10 %. Частота выявления положительных краев зависит от ширины резекции. В среднем ширина резекции, по данным литературы, должна составлять не менее 10 мм. В нашем исследовании (в группе ОСО) она колеблется от 10 до 25 мм, при этом инвазивные опухолевые клетки при патоморфологическом исследовании в краях резекции были обнаружены у 45 (5 %) больных: отдельные фокусы опухолевых клеток в краях резекции встречались у 36 больных (4 %), а множественные фокусы опухолевых клеток — у 9 больных (1 %). Наличие опухолевых клеток в краях резекции не оказало существенного влияния на безметастатическую ( $p = 0,61$ ) и общую ( $p = 0,44$ ) выживаемость больных. В нашем исследовании низкая частота местных рецидивов при позитивных краях резекции связана с выполнением повторных резекций (10 пациентов) с удалением резидуальных опухолей, а также с прове-

дением адъювантной лучевой терапией с дополнительным облучением ложа опухоли (у 37 из 45 больных). В контрольной группе при выполнении МЭ опухолевых клеток в краях резекции обнаружено не было.

Как в пределах первичной опухоли, так и вблизи от нее нередко выявляется обширный внутрипротоковый компонент (ЕІС), который потенциально может снижать радикальность органосохраняющей операции. В нашем исследовании выявление ЕІС увеличило частоту местного рецидивирования в 3,5 раза. Из 56 больных с обширным внутрипротоковым компонентом у 12 (21,4 %) зарегистрированы местные рецидивы. У 97 (11 %) пациентов ЕІС отсутствовал, а частота местного рецидивирования равнялась лишь 5,15 % ( $p = 0,00423$ ). Необходимо отметить, что у 5 (8 %) больных из 63 после лечения первичного рецидива зарегистрирован повторный местный рецидив. У всех 5 больных был инвазивный протоковый рак с обширным внутрипротоковым компонентом. У остальных больных внутрипротоковый компонент был умеренно или слабо выражен. Не выявлено влияния ЕІС на показатели общей выживаемости ( $p = 0,7$ ).

Обнаружено, что частота местного рецидивирования коррелировала с морфологическим типом внутрипротокового компонента. Наиболее высокие показатели зарегистрированы при комедокарциноме и солидной формах (6,5 и 8,7 % соответственно), а самые низкие — при криброзной форме (3 %). При остальных формах, которые встречались крайне редко, в большинстве случаев рецидивов не выявлено.

Оценено влияние статуса регионарных лимфатических узлов на отдаленные результаты лечения. При проведении однофакторного анализа в модели Кокса выявлено, что поражение регионарных лимфоузлов, а также их количество не влияют на частоту локальных рецидивов как в группе с ОСО ( $p = 0,88$ ), так и в группе МЭ ( $p = 0,40$ ). Однако общая выживаемость достоверно коррелировала со статусом регионарных лимфатических узлов. При их метастатическом поражении показатель составил 74,1 %, а при отсутствии метастазов — 90,5 % ( $p < 0,05$ ). Кроме того, общая выживаемость зависела от количества пораженных узлов и составила при pN1 и pN2 72,9 и 61,9 % соответственно ( $p = 0,04$ ). Подобные показатели получены и в группе больных, подвергшихся МЭ ( $p = 0,03$ ). Таким образом, наличие pN+, а также увеличение числа пораженных лимфатических узлов ухудшают показатели общей выживаемости.

При сравнении отдаленных результатов органосохраняющего лечения больных с протоковой и дольковой формами РМЖ выявлена тенденция к увеличению частоты выявления местных реци-

дивов при дольковом инвазивном раке (4,6 и 10 % соответственно). Более частое выявление местных рецидивов при дольковом раке обусловлено отсутствием четких лучевых и пальпаторных данных степени местного распространения опухоли, что не позволило объективно оценить адекватную ширину резекции.

Биологический подтип опухоли был определен у 457 (51,1 %) больных из 894 на основании данных иммуногистохимического исследования препаратов. Нами оценен уровень экспрессии ЭР и ПР, экспрессии HER2 neu. Люминальный А и люминальный В HER2 дифференцировались на основании степени злокачественности G.

Показатели общей выживаемости при HER2neu (–) закономерно оказались выше, чем при HER2neu(+), составив 81,9 и 73,5 % соответственно ( $p=0,00062$ ), в то время как достоверных отличий в показателях безрецидивной выживаемости не выявлено ( $p=0,93651$ ).

При анализе результатов органосохраняющего лечения зарегистрировано достоверное влияние биологических подтипов на показатели выживаемости. Наибольшая частота местных рецидивов зарегистрирована при трижды-негативном подтипе (9,3 %), в то время как при люминальных формах (А и В) она равнялась 1,8 и 5,9 % соответственно. Показатели 10-летней общей выживаемости также коррелировали с биологическими подтипами. Наиболее высокие показатели отмечены при люминальной А-форме (98 %), наиболее низкие – при трижды-негативном раке (64 %,  $p=0,012$ ).

При изучении ближайших и отдаленных результатов лечения после органосохраняющих операций немалый интерес представляет влияние адъювантных (послеоперационных) методов лечения на исход заболевания. В работе оценено влияние схемы адъювантной химиотерапии на локальный контроль. Отмечено явное улучшение результатов лечения при переходе от схемы CMF к антрациклину и таксансодержащим режимам терапии. Показатели безрецидивной выживаемости увеличились с 76,5 до 91,5 % ( $p=0,0086$ ).

Послеоперационная лучевая терапия была проведена у 626 (70 %) пациентов. 482 (77 %) больных получили ЛТ в суммарной очаговой дозе 50 Гр, 144 пациента (23 %) получили ЛТ в СОД более 50 Гр из-за дополнительного облучения «ложа» опухоли. В группе больных, получавших лучевую терапию, 10-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 89 %, в то время как в группе без лучевой терапии – 83 % ( $p=0,039$ ). При дальнейшем наблюдении (более 10 лет) показатели безрецидивной выживаемости постепенно выравниваются. На общую выживаемость лучевая терапия не повлияла (87 и 84 % соответственно,  $p>0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере внедрения маммографического скрининга и профилактических обследований удельный вес пациентов, подлежащих щадящему – органосохраняющему лечению, будет возрастать. При определении показаний к такому лечению необходимо учитывать основные факторы, увеличивающие риск местно-регионарного рецидива заболевания, а иногда и отдаленного метастазирования. К ним относятся недостаточное (менее 1 см) отступление от краев первичной опухоли при выполнении операции, наличие обширного внутрипротокового компонента, а также принадлежность к трижды-негативному или HER2-позитивному биологическому подтипу РМЖ. Даже при наличии этих неблагоприятных признаков проведение адъювантной системной терапии и адекватной послеоперационной лучевой терапии достоверно снижает риск возникновения местно-регионарного и дистанционного рецидива заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В. М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // Вопр. онкол. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 314–319.
2. Семглазов В. Ф., Семглазов В. В., Клецель А. Е. и др. Хирургическое лечение ранних стадий рака молочной железы // Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – СПб., 2006. – С. 147.
3. Arriagada R., Le M. G., 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. – P. 1558–1564.
4. Litiere S., Werutsky G., Fentiman I. S. et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial // Lancet Oncol. – 2012. – № 13 (4). – P. 412–419.

## РЕЗЮМЕ

*И. А. Лалак*

**Факторы риска возникновения местно-регионарного рецидива после органосохраняющей операции у больных раком молочной железы**

Статья посвящена изучению факторов риска развития местно-регионарных рецидивов рака молочной железы после органосохраняющего лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, местно-регионарный рецидив, органосохраняющая операция.

## SUMMARY

*I. A. Lalak*

**Ways to improve the results of conservative surgery in breast cancer patients**

The purpose of this study was to investigate risk factors for locally-regional recurrence of breast cancer after conservative surgery.

**Key words:** breast cancer, locally-regional recurrence, conservative surgery.