

# Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы

С.Е.Малыгин<sup>1</sup>, Е.Н.Малыгин<sup>2</sup>, С.Б.Петерсон<sup>1</sup>, А.В.Протасов<sup>2</sup>, А.И.Беневский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Москва

(зав. кафедрой — проф. С.Б.Петерсон);

<sup>2</sup>Клиническая больница № 85, Москва

(главный врач — проф. О.С.Цека)

Цель исследования — анализ частоты местных и региональных рецидивов у больных раком молочной железы, которым проводились различные варианты кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Выполнено 166 операций у 163 пациенток. Местные и региональные рецидивы были отмечены у 6 пациенток, что составило 3,9%. Проведен анализ факторов, влияющих на частоту локорегиональных рецидивов в исследуемой группе. Отмечена связь рецидивов со стадией заболевания, наличием метастазов в региональные лимфоузлы, с прогностически неблагоприятным фенотипом опухолей.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, кожесохраняющая мастэктомия, местные рецидивы

## Local and Regional Recurrences after Mastectomy with Immediate Reconstruction in Breast Cancer Patients

S.E.Malygin<sup>1</sup>, E.N.Malygin<sup>2</sup>, S.B.Peterson<sup>1</sup>, A.V.Protasov<sup>2</sup>, A.I.Benevsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology and Radiation Therapy of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. S.B.Peterson);

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 85, Moscow

(Chief Doctor — Prof. O.S.Tseka)

The aim of the study was to evaluate the local and regional recurrence rate in breast cancer patients who underwent skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. 166 operations were performed in 163 patients. Local and regional recurrences were found in 6 patients (3.9%). Factors influencing the frequency of locoregional recurrence in the study group were analyzed. There was marked relationship of the recurrences with the stage of the disease, regional lymph node metastases and poor prognosis of breast cancer subtypes.

**Key words:** breast cancer, skin-sparing mastectomy, local recurrences

Рак молочной железы (РМЖ) — самое частое онкологическое заболевание среди женщин практически всех стран Западной Европы, США, Канады, а также России [1].

Методом выбора в лечении локализованных форм РМЖ является органосохраняющая терапия, включающая экономную резекцию ткани, содержащей опухоль, и адъювантную лучевую терапию. Исследования показывают, что органосохраняющая терапия не ухудшает общую выживаемость больных РМЖ в сравнении с мастэктомией, однако показа-

тели безрецидивной выживаемости уступают радикальному вмешательству за счет увеличения частоты местных рецидивов [2, 3].

Наличие абсолютных и относительных противопоказаний к органосохраняющей терапии, иногда неудовлетворительные эстетические результаты, отсутствие возможности интраоперационного контроля краев резекции, а также обеспокоенность пациентов относительно повышенного риска местного рецидива приводят к отказу, порой необоснованному, от проведения органосохраняющего лечения.

В связи с этим наиболее распространенным оперативным вмешательством при РМЖ является радикальная мастэктомия, обеспечивающая наилучший местный контроль над опухолью. Для улучшения качества жизни этим пациентам выполняются реконструктивно-пластические операции, преследующие цель восстановления объема, формы и внешне-го вида удаляемой молочной железы.

### Для корреспонденции:

Малыгин Сергей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 324-3397

E-mail: drmalynin@mail.ru

Статья поступила 25.03.2013, принята к печати 29.10.2013

С середины 90-х гг. XX в. получила распространение методика кожесохраняющей мастэктомии (КСМ) в сочетании с одномоментной реконструкцией, которая в различных модификациях позволяет сохранить большую часть кожи молочной железы, а при отсутствии противопоказаний — сосково-ареолярный комплекс. Методика впервые была описана В.А.Тоth и Р.Лappert в 1991 г. [4], однако повсеместное распространение получила после публикаций G.W.Carlson и J.Bostwick [5], а также S.S.Kroll [6].

В России подобные операции выполняются с 1995 г. В 1997 г. была опубликована наша классификация оперативных доступов для выполнения кожесохраняющей мастэктомии [7], однако наиболее удачную, на наш взгляд, классификацию КСМ представил R.M.Simmons и соавт. в 1999 г. (рис. 1) [8].

Использование этого хирургического подхода, а в частности, сохранение большей части кожи молочной железы, ее естественных контуров, а также минимизация рубцов позволило в большинстве случаев улучшить эстетические результаты реконструкции [9]. Однако важнейшим аспектом применения этой методики является вопрос онкологической безопасности, в частности, влияние на частоту местных рецидивов.

Во всех работах, опубликованных до 2007 г., отмечается низкое число местных рецидивов при периоде наблюдения до 5 лет.

Первые исследования датированы 1997 г. и содержат данные сравнительного анализа частоты местных рецидивов после кожесохраняющей мастэктомии и радикальной мастэктомии [5, 6]. По данным этих работ, частота местных рецидивов после КСМ не превышала таковую после радикальной мастэктомии. Авторы делают вывод, что с точки зрения онкологической безопасности КСМ может считаться адекватной методикой, опять же при условии контроля краев резекции.

Другим не менее важным онкологическим аспектом является вопрос связи местных рецидивов и системного прогрессирования. Так, при проведении органосохраняющей терапии местные рецидивы, возникающие в ткани оставшейся молочной железы, не оказывают существенного влияния на общую выживаемость при условии своевременного хирургического удаления рецидива. Напротив, местные рецидивы после радикальной мастэктомии оказывают негативное влияние на выживаемость, являясь маркером системной диссеминации.

К какому типу местных рецидивов нужно относить местные рецидивы после кожесохраняющих мастэктомий? С чем связаны рецидивы в оставляемых кожных лоскутах молочной железы? Какова роль лучевой терапии в профилактике местных рецидивов после КСМ? На эти и другие вопросы нет окончательного ответа, однако накопленный мировой и собственный опыт применения этой относительно «молодой» техники позволяет сформировать аргументированное мнение на этот счет.

Причины возникновения местных рецидивов в лоскутах молочной железы — наверное, самый острый аспект обсуждаемой проблемы. В хирургическую эпоху принципов Холстеда, продолжавшуюся до 60-х гг. XX в., местные и региональные рецидивы расценивались как результат недостаточно радикального хирургического вмешательства и воспринимались как остаточная опухоль. Отчасти это было

связано с отсутствием альтернатив хирургическому лечению в условиях поздней диагностики, когда хирургическое лечение выполнялось в неоперабельных с современной точки зрения случаях. Спустя годы развитие хирургической техники мастэктомии, предполагающее сокращение объема удаляемых тканей, таких как мышцы грудной стенки, кожа и региональные лимфатические узлы, наряду с развитием ранней диагностики и успехами системной терапии, не сопровождалось увеличением частоты развития местных рецидивов, а скорее наоборот [10]. В связи с этими обстоятельствами стало очевидно, что другие факторы в большей степени оказывают влияние на риск возникновения местных рецидивов и включают стадию заболевания и биологические характеристики опухоли.

Цель исследования — анализ частоты местных и региональных рецидивов у больных раком молочной железы, которым проводились различные варианты КСМ с одномоментной реконструкцией.

## Пациенты и методы

С 1995 по 2010 г. нами было выполнено 166 КСМ у 163 пациенток. Из группы наблюдения были исключены пациентки, пропавшие из наблюдения, с периодом наблюдения менее 2 лет. Таким образом, в исследование были включены 152 пациентки.

## Результаты исследования и их обсуждение

Локорегиональные рецидивы были отмечены у 6 пациенток, что составило 3,9%. Среднее время до рецидива составило 34 мес и варьировало от 5 до 63 мес. У 5 пациенток местные рецидивы возникли в кожных лоскутах молочной железы, у одной были отмечены метастазы в лимфоузлы региональной подключичной зоны. Средний возраст пациенток с рецидивами составил 44 года и варьировал от 32 до 63 лет. У всех больных опухоли были представлены инфильтративно-протоковым раком. У 4 больных была отмечена гиперэкспрессия HER2/neu, у 2 — опухоли были гормонопозитивными. Местные рецидивы в группе наблюдения ассоциировались с размером опухоли более 2 см (в среднем размер опухоли составил 3,1 см), наличием метастазов в региональные лимфоузлы у всех пациенток. Две пациентки имели IIB стадию РМЖ, 4 — III стадию заболевания.

Все пациентки получали химиотерапию (в нео- и адьювантном режиме), 2 — адьювантную лучевую терапию. Пациентки с гормонопозитивными опухолями получали тамоксифен.

У всех, за исключением одной пациентки, местные рецидивы были выявлены одновременно с системным прогрессированием. Отдаленные метастазы имели различную локализацию и были найдены в костях, печени, легких и загрудинных лимфоузлах. Тем не менее у пациентки с изолированным местным рецидивом в течение нескольких месяцев было отмечено прогрессирование в виде метастазов в загрудинные лимфоузлы со стороны поражения, а также в грудную стенку (рис. 2).

У 2 пациенток была выполнена попытка иссечения местных рецидивов, у одной пациентки выполнено 3 оперативных вмешательства, включая иссечение небольшого рецидива в

подкожной клетчатке подключичной области, парастеральную лимфодиссекцию и метастаз в области мягких тканей грудной стенки. Больным с рецидивами, не получавшим адъювантную лучевую терапию, проводилась дистанционная гамма-терапия на зону рецидива. Безусловно, с учетом наличия признаков системного прогрессирования всем больным проводилась системная терапия, включавшая химиотерапию различных режимов, а также анти-HER таргетную терапию и гормонотерапию с учетом потенциальной чувствительности к этим видам лечения.

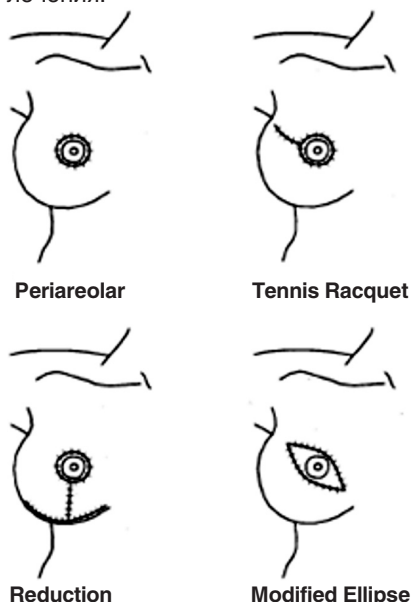


Рис. 1. Классификация вариантов кожесохраняющей мастэктомии, предложенная R.M.Simmons и соавт. в 1999 г.

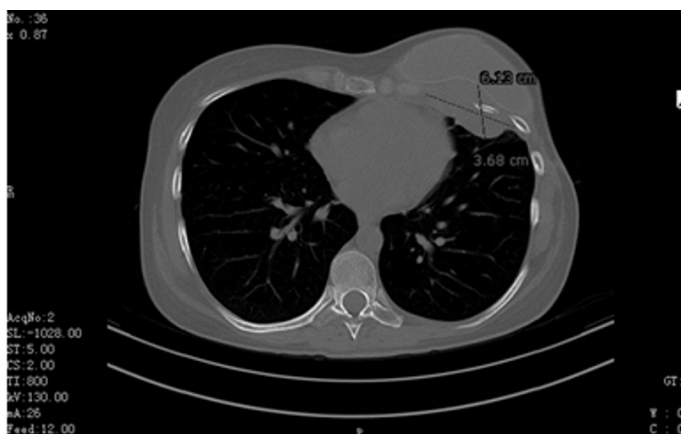


Рис. 2. Компьютерная томограмма пациентки с местным рецидивом в области грудной стенки.

Две из шести пациенток умерли от болезни, остальные имели статус «живы с прогрессированием» на момент последнего контакта (таблица).

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие местных рецидивов после кожесохраняющей мастэктомии ассоциируется с прогрессированием болезни в виде отдаленных метастазов или повторяющихся локорегиональных рецидивов так же, как и после радикальной мастэктомии. В нашем исследовании местные рецидивы развивались только у больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы. Отмечалось также превалирование HER2-позитивных и тройных негативных вариантов опухоли среди пациенток с рецидивами.

Тем не менее общая частота местных рецидивов остается относительно низкой на протяжении длительного времени наблюдения. Имеется ряд опубликованных работ с анализом факторов, ассоциирующихся с риском местного рецидива и выявивших их связь с размером опухоли, метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов, а также лимфоваскулярной инвазией и отсутствием рецепторов к гормонам. Так, в работе G.W.Carlson и соавт. [11], опубликованной в 2003 г. и посвященной ответу на этот вопрос, при анализе результатов лечения 565 случаев РМЖ у 539 пациенток было отмечено влияние на частоту местных рецидивов размера опухоли и степени вовлечения лимфатических узлов в опухолевый процесс (стадия заболевания). У больных с более распространенным опухолевым процессом было отмечено также более короткое время до развития рецидива (при III стадии оно составило в среднем 10,8 мес, тогда как при II стадии среднее время до рецидива составило 21,4 мес). Другими факторами, оказывающими влияние на увеличение риска развития местных рецидивов, были степень злокачественности опухоли (**tumor grade**) и наличие лимфоваскулярной инвазии (**независимые предсказывающие факторы**), а также отсутствие экспрессии рецепторов к гормонам в опухоли.

Похожие данные были получены группой финских специалистов в 2007 г. в ходе анализа результатов 15-летнего использования КСМ с одномоментной реконструкцией [12]. При общей частоте рецидивов, составившей 5,8%, была отмечена высокая частота рецидивов в группе больных с III стадией РМЖ (31%).

Безусловно, было бы интересно включить в подобный анализ такие факторы, как гиперэкспрессия **HER2/neu** и индекс пролиферации Ki-67 для более четкого понимания роли биологических факторов в возникновении местных рецидивов после мастэктомии. Так, в нашем исследовании у 4 из 6 больных с местными рецидивами была выявлена гиперэк-

| Таблица. Характеристика больных с местными и региональными рецидивами |                        |  |                            |                                  |        |
|---|------------------------|--|----------------------------|----------------------------------|--------|
| Возраст, лет  | Время до рецидива, мес | Результаты иммуногистохимического исследования | Лечение рецидива           | Выживаемость после рецидива, мес | Статус |
| 41  | 63                     | ER-PR- HER2 3+                                 | Иссечение + ХТ + герцептин | 49                               | УОБ    |
| 49  | 54                     | ER-PR- HER2 3+                                 | ХТ + лапатиниб             | 39                               | ЖСП    |
| 37  | 23                     | ER-PR- HER2 -                                  | ХТ                         | 25                               | ЖСП    |
| 43  | 31                     | ER-PR- HER2 1+                                 | ХТ                         | 8                                | УОБ    |
| 63  | 30                     | ER-PR- HER2 3+                                 | ХТ + лапатиниб             | 53                               | ЖСП    |
| 32  | 5                      | ER+PR+ HER2 3+                                 | Иссечение + ХТ + лапатиниб | 43                               | ЖСП    |

УОБ — умерла от болезни; ЖСП — жива с прогрессированием; ХТ — химиотерапия

спрессия HER2/neu в опухоли, а у двух — тройной негативный фенотип опухоли. Эти данные не противоречат данным большого исследования, опубликованного в январе 2013 г. группой Европейского института онкологии [13], где при большом количестве наблюдений пациенток после одномоментной реконструкции молочной железы (1742 пациенток) со средним периодом наблюдения 74 мес была отмечена относительно низкая частота локорегиональных рецидивов (5,5%). Однако при анализе частоты местных рецидивов внутри биологических подтипов опухолей наиболее частые рецидивы развивались в группах тройного негативного фенотипа и в группе люминального В HER2/neu-позитивного рака молочной железы.

В то же время в исследованиях частоты местных рецидивов после органосохраняющего лечения в ряде исследований не выявлено преобладание местных рецидивов в группах тройного негативного или HER2/neu-позитивного РМЖ [14].

В связи с этим можно полагать, что возникновение местных рецидивов после органосохраняющей терапии и мастэктомии, в том числе кожесохраняющей, обусловлено разными причинами и механизмами и поэтому имеет различное прогностическое значение.

К сожалению, из-за небольшого числа наблюдений не удалось сделать выводы относительно роли лучевой терапии в профилактике местных рецидивов после КСМ с одномоментной реконструкцией. Однако одинаковая частота возникновения рецидивов после кожесохраняющей и стандартной мастэктомии и общность предиктивных факторов позволяют придерживаться тех же принципов и показаний к назначению адьювантной лучевой терапии.

### Выводы

Анализ литературы и наши наблюдения позволяют сделать выводы об относительно низком риске развития местных и локорегиональных рецидивов после кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Местные и локорегиональные рецидивы после этого типа вмешательства возникают на фоне неблагоприятных прогностических факторов, таких как стадия заболевания IIB–III, метастазы в региональные лимфатические узлы, а также наличие гиперэкспрессии HER2/neu или тройного негативного фенотипа опухоли. Методика кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией является адекватной с онкологической точки зрения и может активно использоваться в клинической практике.

### Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin.* 2011. V.61 (2). P.69–90.
2. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. 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. V.30 (22). P.1456–1461.
3. Jatoi I., Proschan M.A. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results // *Am J Clin Oncol.* 2005. V.28 (3). P.289–294.

4. Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning // *Plast Reconstr Surg.* 1991. V.87 (6). P.1048–1053.
5. Carlson G.W., Bostwick J. 3rd, Styblo T.M. et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations // *Ann Surg.* 1997. V.225 (5). P.570–575; discussion 575–578.
6. Kroll S.S., Schusterman M.A., Tadjalli H.E. et al. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy // *Ann Surg Oncol.* 1997. V.4 (3). P.193–197.
7. Малыгин Е.Н., Малыгин С.Е. Мастэктомия с сохранением кожи молочной железы и одномоментной реконструкцией с использованием нижнего ректо-абдоминального лоскута // *Анн. пласт., реконструк. и эстет. хир.* 1997. №3. С.47–52.
8. Simmons R.M., Fish S.K., Gayle L. et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies // *Ann Surg Oncol.* 1999. V.6 (7). P.676–681.
9. Carlson G.W., Losken A., Moore B. et al. Results of immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy // *Ann Plast Surg.* 2001. V.46 (3). P.222–228.
10. Baum M. Modern concepts of the natural history of breast cancer: a guide to the design and publication of trials of the treatment of breast cancer // *Eur J Cancer.* 2013. V.49 (1). P.60–64.
11. Carlson G.W., Styblo T.M., Lyles R.H. et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? // *Ann Surg Oncol.* 2003. V.10 (2). P.108–112.
12. Meretoja T.J., Rasia S., von Smitten K.A. et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction // *Br J Surg.* 2007. V.94 (10). P.1220–1225.
13. Kneubil M.C., Brollo J., Botteri E. et al. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction // *Eur J Surg Oncol.* 2013. 39 (3). P.260–265.
14. Solin L.J., Gray R., Goldstein L.J. et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study // *Breast Cancer Res Treat.* 2012. V.134 (2). P.683–692.

### Информация об авторах:

Малыгин Евгений Никитич, доктор медицинских наук, профессор, врач-хирург отделения хирургии Клинической больницы № 85 Федерального медико-биологического агентства России  
Адрес: 115409, Москва, Москворечье, 16  
Телефон: (499) 324-4282  
E-mail: drmalugin@yahoo.com

Петерсон Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1  
Телефон: (495) 324-3397  
E-mail: petersonsb@mail.ru

Беневский Александр Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1  
Телефон: (495) 324-3397  
E-mail: petersonsb@mail.ru

Протасов Андрей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии Клинической больницы № 85 Федерального медико-биологического агентства России  
Адрес: 115409, Москва, Москворечье, 16  
Телефон: (499) 324-3397  
E-mail: andrei.protasov@rambler.ru