



Д.Й. Цигика, Є.С. Готько, О.Т. Девіняк

ВИД ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ЧИННИК БІЛАТЕРАЛЬНОГО РАКУ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Ужгородський національний університет

Мета роботи — визначити вплив виду хірургічного лікування раку молочної залози на ризик розвитку білатерального раку молочних залоз і на прогноз захворювання.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 272 випадків білатерального раку молочних залоз в онкологічних установах України за період з 1995 до 2011 р. Порівнювали загальну виживаність хворих, виживаність без прогресування раку і тривалість безрецидивного періоду.

Результати та обговорення. При виконанні радикальної мастектомії тривалість періоду до виникнення метакронної пухлини другої молочної залози становить $(9,46 \pm 0,34)$ року, а при виконанні органозберігальних операцій — $(6,17 \pm 2,09)$ року. У хворих на метакронний білатеральний рак молочних залоз показники п'ятирічної загальної виживаності, виживаності без прогресування раку та безрецидивної виживаності не залежать від виду операції. У хворих на синхронний білатеральний рак молочних залоз показники п'ятирічної загальної виживаності, виживаності без прогресування раку та безрецидивної виживаності при виконанні органозберігальних операцій становлять 85 %, а при виконанні радикальних мастектомій — відповідно 69, 66 та 42 %.

Висновки. Вид оперативного лікування у хворих на метакронний білатеральний рак молочних залоз не впливає на показники загальної виживаності, виживаності без прогресування раку та безрецидивної виживаності. У хворих на синхронний білатеральний рак молочних залоз доцільним є виконання органозберігальних операцій при дотриманні відповідних показань.

Ключові слова: білатеральний рак молочних залоз, синхронний, метакронний, хірургічне лікування, органозберігальні операції.

Визначення принципів вибору лікувальної тактики залишається одним із актуальних аспектів проблеми білатерального раку молочних залоз (БРМЗ). Це пов'язано зі збільшенням частки таких хворих. Як зазначають В.І. Чісов та співавт. [3] і Н.В. Абліцова [1], ще кілька десятиліть тому виявлення другої злоякісної пухлини зазвичай було протипоказанням до радикального лікування.

На думку Н.В. Абліцової [1] та І.Ю. Філюшкіної [2], визначення тактики лікування метакронно і синхронно виявлених пухлин — складне завдання, яке потребує індивідуального підходу. До чинників, які впливають на вибір лікування при БРМЗ, відносять: характер ураження молочних залоз (синхронний, метакронний); локалізацію,

стадію та гістогенез пухлини; прогноз щодо кожної з виявлених пухлин; вік і соматичний стан хворої; порушення, пов'язані з наявністю пухлин; характер попереднього лікування; стан менструальної функції тощо.

А. de la Rochefordiere та співавт. і Е. Janschek та співавт. переконані, що лікувальна тактика у хворих на метакронний рак молочних залоз не повинна відрізнятися від такої у хворих з однобічним раком [6, 9]. На відміну від них М. Mottotese та співавт. і Н.М. Verkooyjen та співавт. вважають, що лікувальна тактика щодо другої пухлини має бути радикальнішою [10, 12].

Досі питання щодо можливості виконання органозберігальних операцій (ОЗО) при БРМЗ викли-

кає дискусії. Більшість авторів вважають можливим виконання оперативних втручань за умови дотримання певних показань [4, 7, 8, 11]. Так, Т. Agimura та співавт. показаннями до виконання ОЗО вважають пухлину розміром менш ніж 3 см, відсутність мультицентричного росту і значної інвазії проток [4]. Дослідниками виконано органозберігальні оперативні втручання при синхронному раку молочних залоз з одного боку у 44 % хворих, з обох боків — у 38 %. Показники виживаності у цих групах і в групі хворих з мастектоміями практично не відрізнялися. В усіх дослідженнях не виявлено відмінностей у загальній та безрецидивній виживаності, частоті рецидивів. Т. Agimura та співавт. вважають виконання органозберігальних операцій при БРМЗ альтернативою мастектомії за наявності відповідних показань до них [4].

Т. Irvine та співавт. зазначають, що виживаність хворих на БРМЗ і частота рецидивів у пацієток після ОЗО не відрізняються від тих у жінок, яким виконували радикальні оперативні втручання [8]. S. Gollamudi та співавт. і E. Tousimis також допускають виконання органозберігальних операцій у хворих на БРМЗ, оскільки показники виживаності та рецидивування у цих пацієток не гірші, ніж у прооперованих радикально [7, 11].

Однак К.Р. Beckmann та співавт. зауважують, що показники загальної виживаності у хворих на БРМЗ після органозберігальних операцій нижчі, ніж у тих, яким виконували радикальні мастектомії [5]. L.D. Wilson та співавт. вважають, що оскільки частота місцевих рецидивів після органозберігальних операцій з післяопераційною променевою терапією у групі хворих на БРМЗ була вищою, таким пацієткам показане виконання радикальних мастектомій [13].

Мета роботи — визначити вплив виду хірургічного лікування раку молочної залози на ризик розвитку білатерального раку молочних залоз і на прогноз захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз даних 272 хворих на БРМЗ, які перебували під спостереженням та отримували лікування в онкологічних установах Закарпатської, Львівської, Волинської, Івано-Франківської, Київської та Донецької областей у 1995—2011 рр.

Під синхронним білатеральним раком розуміли одночасне виявлення пухлин молочних залоз з інтервалом до 6 міс між першою та другою пухлинами. Рак обох молочних залоз з тривалістю періоду між діагностуванням пухлин понад 6 міс віднесено до групи метакронного білатерального. Частка синхронного раку становила 28,31 % (n = 77), метакронного — 71,69 % (n = 195).

Проведено оцінку та аналіз хірургічного лікування обох молочних залоз та його впливу на прогноз захворювання.

Для статистичного аналізу сформовано дві групи пацієток, які відрізнялися за видом виконаних операцій (радикальні та органозберігальні).

Дані щодо видів оперативних втручань, проведених з приводу метакронного БРМЗ, наведено у табл. 1.

У трьох пацієток оперативні втручання не виконували через місцеве поширення процесу у молочній залозі, а у двох із них на тлі лікування виявлено метакронну пухлину через 6,5 та 11 міс. У третьої пацієтки після хіміо-променевого лікування досягнуто стабілізації процесу, а метакронну пухлину виявлено через 5,5 року. В усіх трьох випадках друга пухлина локалізувалася у зовнішніх квадрантах контралатеральної молочної залози.

У табл. 2 наведено розподіл хворих за видами оперативних втручань з приводу другої пухлини молочної залози.

Оперативні втручання з приводу другої пухлини не проводили у 16 пацієток, з них у 5 на момент установлення діагнозу виявлено віддалені метастази, ще у 5 процес поширився місцево. Дві пацієтки відмовилися від оперативного лікування. У 4 пацієток відзначено місцеве прогресування на тлі хіміо-променевого лікування.

Якщо на одному боці виконано радикальну операцію, а на іншому — органозберігальну, то таких хворих віднесено до групи з ОЗО (табл. 3).

Таблиця 1
Види оперативних втручань,
виконаних у хворих на метакронний БРМЗ

Обсяг оперативних втручань	Кількість хворих
Радикальна мастектомія за Маденом	66 (34,38 %)
Радикальна мастектомія за Пейті	90 (46,87 %)
Органозберігальні	14 (7,29 %)
Інші *	22 (11,46 %)
Разом	192

* Оперативні втручання за Холстедом, ампутації молочних залоз та відсутність відомостей про оперативне втручання.

Таблиця 2
Види оперативних втручань, які виконували
з приводу другої пухлини молочної залози

Обсяг оперативних втручань	Кількість хворих
Радикальна мастектомія за Маденом	119 (66,47 %)
Радикальна мастектомія за Пейті	38 (21,23 %)
Органозберігальні	17 (9,50 %)
Інші	5 (2,80 %)
Разом	179

Т а б л и ц я 3
Види оперативних втручань,
виконаних у хворих на синхронний БРМЗ

Обсяг оперативних втручань	Кількість хворих
Радикальна мастектомія	51 (73,92 %)
Органозберігальні	18 (26,08 %)
Разом	69

У 4 пацієнток оперативні втручання не виконували через місцеву поширеність процесу, у 3 — на момент установлення діагнозу були віддалені метастази, 1 пацієнтка на період скринінгу отримувала неoad'ювантну гормонотерапію.

Під загальною виживаністю розуміли період між початком спеціального лікування та смертю пацієнтки (нецензуровані дані) або датою останньої інформації про те, що хвора жива (цензуровані дані). Якщо смерть хворої настала з інших причин (тобто не від раку молочної залози), такі дані вважали цензурованими.

Виживаність без прогресування захворювання — це період між датами початку спеціального лікування хворої і першого виявлення віддалених метастазів пухлини чи настання рецидиву пухлини (нецензуровані дані) або останньої інформації про відсутність генералізації процесу (цензуровані дані).

Тривалість безрецидивного періоду — це інтервал між датами виконання оперативного лікування і настання рецидиву пухлини (нецензуровані дані) або останньої інформації про відсутність у пацієнтки рецидиву (цензуровані дані).

Оцінювали 5- і 10-річну загальну виживаність, виживаність без прогресування раку та безрецидивну виживаність. У групі синхронного БРМЗ 10-річні показники не оцінювали через менший період спостереження за пацієнтками.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали з використанням програми R — v2.15.0 з додатковим пакетом survival. Достовірність різниці між групами оцінювали за критерієм Стьюдента у модифікації Велча та за критерієм Краскела — Уолліса.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Лікування метахронного БРМЗ практично не відрізняється від лікування унілатерального раку, особливо, коли це стосується першого захворювання. Показання до вибору оперативного втручання зазвичай визначали за стадією процесу без урахування прогностичних чинників щодо ризику розвитку БРМЗ.

Ми дослідили вплив виду оперативного втручання при першому раку молочних залоз на швидкість розвитку метахронної пухлини, різниця між групами була статистично недостовірною ($p = 0,0977$). Більший інтервал між двома пухлинами відзна-

чено у пацієнток, прооперованих радикально ($(9,46 \pm 0,34)$ року), тоді як у тих, кому виконували ОЗО, цей показник становив $(6,17 \pm 2,09)$ року.

Результати аналізу загальної виживаності хворих на метахронний БРМЗ, наведено на рис. 1.

П'ятирічна та десятирічна загальна виживаність хворих, прооперованих радикально, дещо вищі і становлять відповідно $(88,79 \pm 3,64)$ та $(58,95 \pm 8,26)$ %. Серед осіб, яким виконували органозберігальні операції, через 5 років вижили $(80,00 \pm 12,65)$ % пацієнток, а через 10 років — $(53,30 \pm 23,35)$ %. У нашому дослідженні не виявлено достовірної різниці щодо загальної виживаності хворих на метахронний БРМЗ залежно від виду оперативних втручань ($p = 0,186$), оскільки за характером графіків на рис. 1 переваг того чи того методу хірургічного лікування хворих на БРМЗ не відзначено.

Дані щодо виживаності без прогресування раку залежно від виду оперативних втручань у хворих на метахронний БРМЗ наведено на рис. 2.

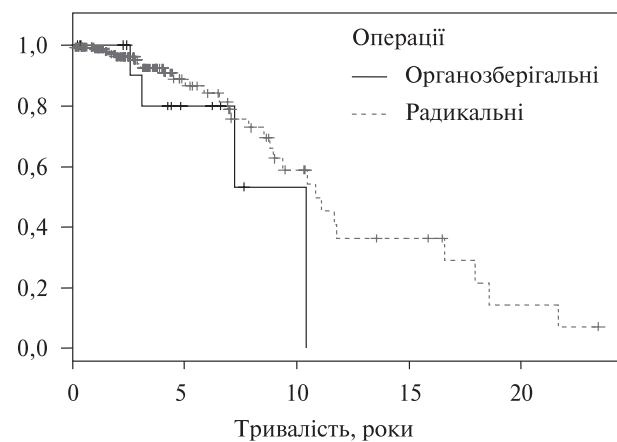


Рис. 1. Загальна виживаність хворих на метахронний білатеральний рак молочних залоз залежно від виду оперативних втручань ($p = 0,186$)

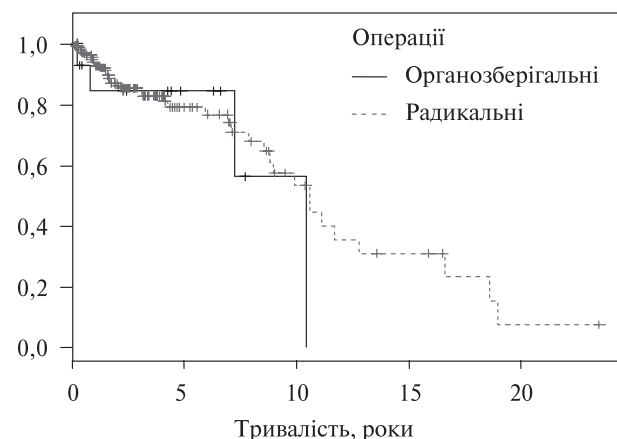


Рис. 2. Виживаність без прогресування раку хворих на метахронний білатеральний рак молочних залоз залежно від виду оперативних втручань ($p = 0,55$)

У пацієнток, прооперованих радикально, показники 5- та 10-річної виживаності без прогресування раку становили $(79,13 \pm 4,16)$ та $(53,35 \pm 8,18)$ % відповідно. Ці показники у хворих з ОЗО в анамнезі дорівнювали у середньому $(84,40 \pm 10,19)$ та $(56,31 \pm 23,96)$ %. Різниця між групами статистично недостовірною ($p = 0,55$), але характер графіків на рис. 2 свідчить, що радикальні операції не мають переваг над органозберігальними стосовно виживаності без прогресування захворювання.

Таку саму закономірність виявлено щодо безрецидивної виживаності хворих на метакронний БРМЗ ($p = 0,189$). Серед хворих, прооперованих радикально, відсутність рецидиву через 5 років зафіксовано у $(87,20 \pm 3,78)$ %, через 10 років — у $(60,90 \pm 8,44)$ % хворих (рис. 3). У пацієнток, яким виконували ОЗО, ці показники становили $(82,50 \pm 11,49)$ та $(55,00 \pm 23,73)$ % відповідно.

Ми порівняли хворих на синхронний БРМЗ за типом оперативних втручань, які виконували па-

цієнткам з обох боків одночасно (рис. 4). П'ятирічна загальна виживаність хворих, яким виконано ОЗО, становила $(85,70 \pm 13,20)$ %, пацієнток, яким виконано радикальні оперативні втручання, — $(68,80 \pm 7,88)$ %. Різниця між групами була статистично недостовірною ($p = 0,275$). За характером графіків на рис. 4 можна помітити перевагу щодо загальної виживаності у пацієнток, яким виконували ОЗО. Це пояснюється не лише видом оперативних втручань, а і стадією захворювання на початку лікування, адже органозберігальний варіант втручання обирають на ранніх стадіях раку молочних залоз.

Стосовно виживаності без прогресування раку хворих на синхронний БРМЗ залежно від типу оперативних втручань отримано аналогічні результати (рис. 5).

У пацієнток, яким виконано ОЗО, 5-річна виживаність без прогресування раку була такою самою, як і загальна $(85,70 \pm 13,20)$ %. Серед хво-

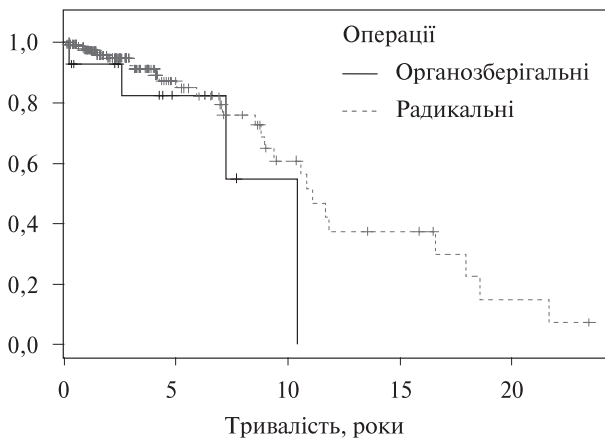


Рис. 3. Безрецидивна виживаність хворих на метакронний білатеральний рак молочних залоз залежно від виду оперативних втручань ($p = 0,189$)

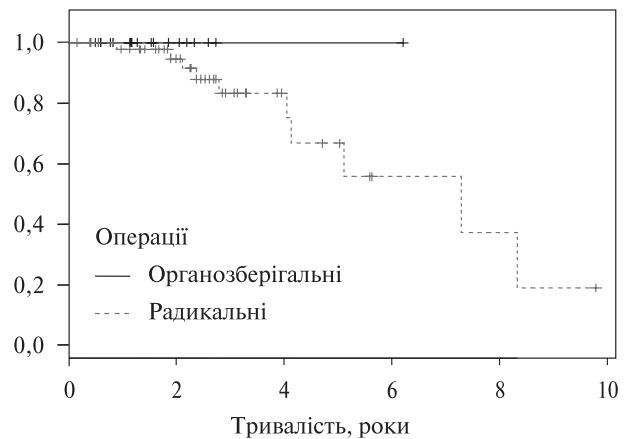


Рис. 4. Загальна виживаність хворих на синхронний білатеральний рак молочних залоз залежно від виду оперативних втручань ($p = 0,275$)

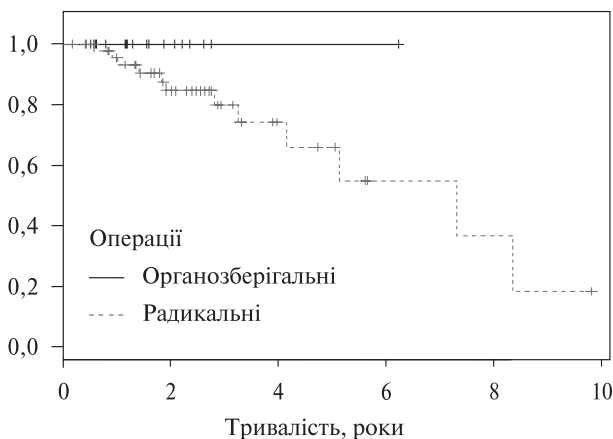


Рис. 5. Виживаність без прогресування раку хворих на синхронний білатеральний рак молочних залоз залежно від виду оперативних втручань ($p = 0,152$)

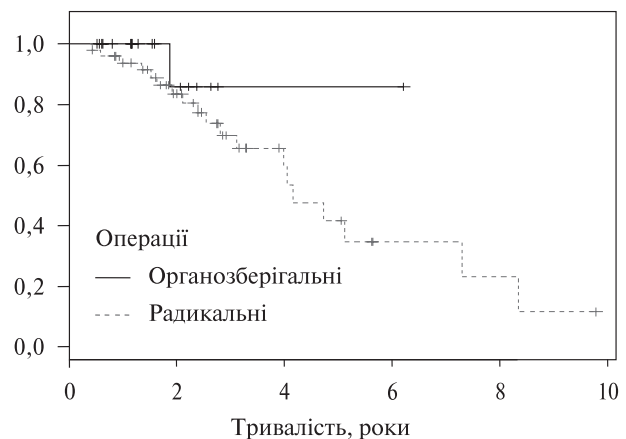


Рис. 6. Безрецидивна виживаність хворих на синхронний БРМЗ залежно від виду оперативних втручань ($p = 0,263$)

рих, яким проводили радикальні операції, п'ять років без прогресування раку прожили ($66,00 \pm 10,93$) % ($p = 0,152$). Однак загальна тенденція аналогічна до такої при загальній виживаності хворих на синхронний БРМЗ.

Подібну закономірність виявлено і щодо безрецидивної виживаності хворих на синхронний БРМЗ (рис. 6).

У пацієнок, яким виконано органозберігальні оперативні втручання, 5-річна безрецидивна виживаність була такою самою, як і загальна ($(85,70 \pm 13,20)$ %). Серед хворих, прооперованих радикально, п'ять років без рецидивів прожили ($41,70 \pm 10,95$) %.

Наші дані збігаються з результатами більшості дослідників проблеми хірургічного лікування БРМЗ. Ми не виявили переваг радикальних операцій над органозберігальними. Результати загальної виживаності та виживаності без прогресування раку близькі як у випадку метакронного, так і синхронного БРМЗ. Тому за умови дотримання відповідних показань виконання операцій в обсязі

органозберігальних вважаємо достатнім у лікуванні БРМЗ.

ВИСНОВКИ

При виконанні радикальної мастектомії тривалість періоду до виникнення пухлини другої молочної залози становить ($9,46 \pm 0,34$) років, тоді як при виконанні органозберігальних у разі метакронного білатерального раку молочних залоз — ($6,17 \pm 2,09$) року.

Вид оперативного лікування (радикальна мастектомія чи органозберігальна операція) у хворих на метакронний білатеральний рак молочних залоз не впливає на показники загальної виживаності, виживаності без прогресування раку та безрецидивної виживаності.

У хворих на синхронний білатеральний рак молочних залоз показники 5-річної загальної виживаності, виживаності без прогресування раку та безрецидивної виживаності при виконанні органозберігальних операцій становлять 85 %, а при виконанні радикальних мастектомій — відповідно 69, 66 та 42 %.

Література

1. Аблицова Н.В. Лечебная тактика при первично-множественном раке молочной железы: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2009.
2. Филошкина И.Ю., Иванов В.М., Буйденко Ю.В. Синхронный рак молочных желез: клиника, диагностика, лечение, прогноз. Онлайн публикация. (www.netoncology.ru) 2010.
3. Чиссов В.И., Бойко А.В., Дарьялова С.Л. Лечение первично-множественных опухолей // Рос. онкол. журн.— 1998.— № 5.— С. 58—62.
4. Arimura T., Fukuda M., Ohtuka T. et al. Evaluation of possibility of breast conserving for patients with synchronous bilateral breast cancer // J. Japan Soc. Cancer Ther.— 1994.— Vol. 29, N 2.— P. 513.
5. Beckmann K.R., Buckingham J., Craft P. et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort // Breast.— 2011.— N 20.— P. 158—164.
6. De-La Rochefordiere A., Mouret-Fourme E., Asselain B. et al. Metachronous contralateral breast cancer as first event of relapse // Int. J. Radiat., Oncology, Biology, Physics.— 1996.— Vol. 36, N 3.— P. 615—621.
7. Gollamudi S., Gelman R., Peiro G. et al. Breast-conserving therapy for stage I—II synchronous bilateral breast carcinoma // Cancer.— 2008.— Vol. 89.— P. 1362—1369.
8. Irvine T., Allen D.S., Gillett C. et al. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer // Br. J. Surg.— 2009.— Vol. 96.— P. 376—380.
9. Janschek E., Kandioler-Eckersberger D. et al. Contralateral breast cancer; molecular differentiation between metastasis and second primary cancer // J. Breast Cancer Res. Treatment.— 2011.— Vol. 67.— P. 1—8.
10. Mottolse M., Benevolo M., Del Monte G. et al. Role of p53 in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy // J. Cancer Res. Clin. Oncol.— 2000.— Vol. 126.— P. 722—729.
11. Tousimis E. Synchronous bilateral invasive breast cancer // Breast Cancer Online.— 2009.— N 8.— P. e 20.
12. Verkooyen H.M., Chatelain V., Fioretta G. et al. Survival after bilateral breast cancer: Results from a population-based study // Breast Cancer Res. Treat.— 2007.— Vol. 105, N 3.— P. 347—357.
13. Wilson L.D., Beinfeld M., McKhann C.F. et al. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancer // Cancer.— 1993.— Vol. 72, N 1.— P. 137—142.

Д.І. Цигика, Е.С. Готько, А.Т. Девиняк

Ужгородський національний університет

ВИД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Цель работы — определить влияние вида хирургического лечения рака молочной железы на риск развития билатерального рака молочных желез и на прогноз заболевания.

Материалы и методы. Был проведен анализ 272 случаев билатерального рака молочных желез в онкологических учреждениях Украины в период с 1995 до 2011 г. Сравнивали общую выживаемость больных, выживаемость без прогрессирования рака и продолжительность безрецидивного периода.

Результаты и обсуждение. При выполнении радикальной мастектомии длительность периода до возникновения метакронной опухоли второй молочной железы составляет ($9,46 \pm 0,34$) года, а при выполнении органосохраняющих операций —

(6,17 ± 2,09) года. У больных метакронным билатеральным раком молочных желез показатели пятилетней общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости не зависят от вида операций. У больных синхронным билатеральным раком молочных желез показатели пятилетней общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования рака и безрецидивной выживаемости при выполнении органосохраняющих операций составляют 85 %, а при выполнении радикальных мастэктомий — соответственно 69, 66 и 42 %.

Выводы. Вид оперативного лечения у больных метакронным билатеральным раком молочных желез не влияет на показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования рака и безрецидивной выживаемости. У больных синхронным билатеральным раком молочных желез целесообразно выполнение органосохраняющих операций при соблюдении соответствующих показаний.

Ключевые слова: билатеральный рак молочных желез, синхронный, метакронный, хирургическое лечение, органосохраняющие операции.

D.Y. Tsyhyka, Ye.S. Hotko, O.T. Devinyak

Uzhhorod National University

SURGICAL TREATMENT TYPE AS PROGNOSTIC FACTOR FOR BILATERAL BREAST CANCER

The aim – to determine the surgical treatment type influence for breast cancer on the bilateral breast cancer risk and the disease prognosis.

Materials and methods. In a review 272 cases of bilateral breast cancer during the period from 1995 to 2011 were compared by overall survival, progression-free cancer survival and duration of disease-free interval.

Results and discussion. After performing a radical mastectomy the period before the metachronous second breast tumours lasted (9.46 ± 0.34) years, and after the organ-preserve operations – (6.17 ± 2.09) years. In patients with metachronous bilateral breast cancer five-year overall survival, progression-free survival and disease-free survival rates does not depend on the surgery type. In patients with synchronous bilateral breast cancer five-year rates of overall survival, progression-free survival and cancer-free survival after the organ-preserve operations were up to 85 %, while after the radical mastectomy performance – 69, 66 and 42 % respectively.

Conclusions. Type of surgical treatment in patients with metachronous bilateral breast cancer has no effect on overall survival, progression-free survival and cancer-free survival. In patients with synchronous bilateral breast cancer is advisable to perform conservative surgery under appropriate indications.

Key words: bilateral breast cancer, synchronous, metachronous, surgery, organ-preserve surgery.