

МІСЦЕВІ РЕЦИДИВИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ

Ю.Я. Присташ, В.В. Савран, В.Р. Савран, Т.Г. Фецич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра онкології і медичної радіології (зав. - проф. Т.Г. Фецич)

Реферат

Мета. Прослідити вплив ранньої діагностики і характеру лікування на частоту виникнення локальних рецидивів. Дослідити вплив об'єму операції, вибору ад'ювантної терапії на вияви місцевих рецидивів раку молочної залози.

Матеріали і методи. Використано літературні джерела, які дозволяють прослідкувати розвиток хірургії молочної залози, появу нових підходів щодо лікування раку молочної залози, їх обґрунтування і вибір оптимальної тактики лікування стосовно локо-регіонарного контролю хворих на рак молочної залози.

Результати й обговорення. Тривалість безрецидивного періоду залежить від "чистоти" країв резекції видаленого препарату, кількості уражених лімфовузлів, адекватності надання ад'ювантної терапії, зокрема - отримання відповідних доз променевої терапії. Важливу роль у виникненні рецидиву відіграє рецепторний статус пухлини. Місцеві рецидиви частіше виникали за наявності у хворих метастаз в регіонарних лімфатичних вузлах і люмінального В підтипу первинної пухлини. Найвищий відсоток рецидивів притаманний HER2 - гіперекспресованій формі раку молочної залози, тричі-негативному і базальноподібному раку молочної залози, а також за експресії у клітинах пухлини судинного фактора росту, відсутності гормональних рецепторів. На ефективність лікування місцевого рецидиву впливають наступні фактори: його гістологічна будова (преінвазійний проти інвазійного), час виникнення (<або=2 роки проти>5 років), вік хворої на момент діагностики (>або=60 проти <60).

Висновок. Характеристика хворих і самої пухлини впливають на виникнення місцевого рецидиву після консервативного лікування раку молочної залози. Більшість рецидивів є залишковий рак із аналогічними первинній пухлині біологічними характеристиками. Різні віддалені результати лікування рецидивів після мастектомії і органозберігаючого лікування свідчать про неоднакову біологічну природу локальних невдач. Адекватне лікування рецидивів після первинного консервативного лікування дозволяє досягти тривалого виживання хворих.

Ключові слова: рак молочної залози, рецидиви раку молочної залози, консервативне лікування

Abstract

LOCAL RECURRENCE OF BREAST CANCER AFTER CONSERVATIVE SURGERY

Yu. Ya. PRYSTASZ, V.V. SAVRAN, V.R. SAVRAN, T.G. FETSUCH

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To determine the impact of early diagnosis and nature of treatment on the incidence of local recurrence in breast cancer, and to investigate the effect of the volume of surgery and the choice of adjuvant therapy on local recurrence of breast cancer.

Methods. A literature review tracing the development of breast cancer surgery, new approaches to the treatment of breast cancer and their rationale, and choice of the optimal treatment strategy in relation to loco-regional control in patients with breast cancer was conducted.

Results. The duration of the disease-free period depends on the attainment of cancer-free margins on resection, remote preparation of affected lymph nodes, the adequacy of adjuvant therapy, and, in particular, appropriate doses of radiotherapy. Tumor receptor status plays an important role in relapse. Local recurrence often develops in the presence of metastases to regional lymph nodes and with the luminal B subtype of primary tumor. The highest percentage of recurrence in cases with hyperexpression of HER2, triple-negative breast cancer, vascular growth factor expression in tumor cells, and absence of hormone receptors. Factors related to local recurrence included: histological structure (preinvasive versus invasive), time of occurrence (≤ 2 years vs. > 5 years), and patient age at diagnosis (≥ 60 vs. < 60 years).

Conclusions. Patient and tumor characteristics affect the incidence of local recurrence after conservative treatment of breast cancer. Most recurrences are residual cancers with the biological characteristics of the primary tumor. Various long-term outcomes of treatment of recurrence after mastectomy and fertility-sparing treatment indicate the unequal biological nature of local failures. Adequate treatment after initial conservative treatment can achieve long-term survival. Postoperative PA in patients with early stage breast cancer improves local control of the tumor process (reduced frequency of local recurrence) without adversely affecting survival.

Keywords: breast cancer, recurrences of breast cancer, conservative surgery

Наприкінці минулого сторіччя виявили, що значний відсоток хворих на ранні стадії раку молочної залози (PMЗ) можнавилікувати [13, 55].

Численними ретроспективними і проспективними рандомізованими дослідженнями показано, що двадцятиріччя виживання хворих після органозберігаючих операцій у жінок на ранні стадії PMЗ (0-I-II) аналогічне віддаленим результатам мастектомії та її модифікаціям [6, 10, 25, 36, 38, 50, 54].

Проте, місцево-регіонарний контроль залишається "зоною підвищеного інтересу" онкологів [3, 6]. Сьогодні місцеві рецидиви (Рц) є найважливішою проблемою органозберігаючого лікування раних стадій РМЗ. Із одного боку вони вказують на небезпечний життю жінки перебіг хвороби, оскільки збільшують ризик виникнення віддалених метастаз [29], а з іншого - вимагають нового втручання, зазвичай, мастектомії. У Англії 1-а із 5-ти жінок, які перенесли органозберігаючу операцію, піддається повторному хірургічному втручання [30].

Місцевий Рц дискредитує консервативний метод лікування РМЗ, збільшує його вартість. У хворих зростають психосоціальні розлади, оскільки виникає небезпека зменшення загального виживання. Негативне додаткове емоційне навантаження на хвору ще не знайшло відповідного висвітлення у хірургічній літературі [43].

При прийнятті рішення про проведення органозберігаючого лікування РМЗ жінок необхідно попередити про ризик повторної операції. Ці застереження свідчать про важливість встановлення надійних факторів прогнозу виникнення Рц. За даними 50 публікацій станом на 2005 рік частота локальних Рц після органозберігаючого лікування знаходилася у межах 5-22% [25]. Після консервативного лікування Рц можуть бути інфільтративними і не інфільтративними (in situ) формами раку РМЗ [14, 40]. Останні частіше спостерігають за виникнення Рц у інших квадрантах молочної залози [40].

На підставі даних однофакторного статистичного аналізу підвищений ризик виникнення Рц після консервативного лікування РМЗ пов'язаний із віком хворої (молодші за 50 р. й, особливо до 35 років); розмірами пухлини понад 4-5 см; її низькою диференціацією пухлини (категорія G 3-4); наявністю регіонарних метастаз на момент первинного лікування; мультифокальністю і мультицентричністю пухлини; відсутність у ній гормональних рецепторів; перипухлинною лімфо-судинною інвазією (категорії L1 & V1); наявністю резидуального процесу за краями видаленого препарату; неадекватним ад'ювантним лікуванням [1, 3, 7, 12, 15, 17, 31, 38, 50].

Мультифакторний регресійний аналіз за Коксом виявив дещо інші пріоритети виникнення Рц після органозберігаючого лікування. Найваж-

ливішими серед них виявився тільки молодий вік хворих (<35-40 або =40 років vs >40 років), [13, 17, 32, 52] і спадковість мутації BRCA-1 і BRCA-2 генів [13].

До менш істотних предикторів локальних невдач відносять пременопаузальний стан жінки (пре vs мено), мультифокальність (одно vs біфокальність), обсяг внутрішньо-протокового компоненту (<25% vs >25%), лімфо-судинна інвазія, а також позитивний край хірургічного препарату за умови відсутності післяопераційної променевої терапії [17].

Вплив віку хворих на частоту місцевих Рц відмічено як після мастектомії, так й за органозберігаючого лікування. Після консервативного хірургічного втручання місцеві Рц виникають значно частіше у осіб до 30 років (35% невдач), ніж за віковим діапазоном 31-50 років - 7%, відповідно [28]. Навіть, якщо підняти вікове обмеження хворих до 40 р. результати залишаються аналогічними - 24% Рц проти 6%, відповідно [36].

За раннього РМЗ місцевий Рц частіше виникає як перша і єдина ознака наростання хвороби, але може наступити одночасно із появою регіонарного Рц. Необхідно диференціювати місцевий Рц у молочної залозі від пахвового регіонарного [33].

Приєднання регіонарного Рц до місцевого суттєво погіршує шанси хворих на тривале виживання. Так, п'ятирічне безрецидивне виживання хворих за місцевих Рц становить 51,4%, за локально-регіонарних - 18%, а загальне виживання - 59,9% і 24,1%, відповідно, (відношення ризиків 5.85 проти 2,58, відповідно) [56].

Класифікація Рц у іпсилатеральній молочної залозі після консервативних операцій відрізняється від аналогічних ускладнень після мастектомії. Передовсім, їх переважаюча кількість виникає у паренхімі залишеної молочної залози, а не у м'яких тканинах грудної стінки та шкіри. Локальні невдачі після консервативного лікування раних стадій РМЗ диференціюють наступним чином: справжні Рц і так звані "нові" первинні пухлини [24, 31, 46].

Справжні Рц - це виникнення пухлини у ділянці розташування колишнього первинного вогнища. За суттю вони є відновленням росту залишених ракових клітин або виникають із нерозпізнаних мультифокальних вогнищ. Вияви Рц

у інших квадрантах молочної залози, віддалених від первинного вогнища, трактується як нова мультицентрична пухлина [24, 31, 46].

Співвідношення частоти між двома формами Рц остаточно не з'ясовано. За даними одних публікацій переважають істинні Рц [31], інших - "нові" [24]. Радіотерапевтами із Техаського ракового центру M.D. Anderson проведено ретроспективний аналіз 126 Рц після органозберігаючого лікування [24]. Місцеві невдачі, які виникли на відстані до 3 см. від розташування первинної пухлини віднесено до справжніх Рц (38% спостережень). Вони мали аналогічну гістологічну будову. Усі інші (62%) класифікували як "нові" первинні пухлини. Медіана виникнення справжніх Рц становить 5,6 років, "нових" пухлин - 7,3 ($P=0,0669$). Зазначено, що серед хворих із "новими" пухлинами частіше виникає рак протилежної молочної залози (29% проти 8% відповідно, $P=0,004$). Пацієнти обох підгруп відрізняються параметрами показників виживання протягом 10-и років: загальне виживання хворих із істинними Рц становило 46% проти 77% для "нових" пухлин ($P=0,0002$), виживання без ознак наростання хвороби - 26% проти 77%, відповідно ($P=0,0001$). Середній час виникнення істинних Рц був суттєво меншим за виникнення "нових" пухлин (3,7 р. проти 7,3 - $P=0,0001$) [46].

Якщо частота виникнення справжніх Рц стабілізується протягом 8 р. після операції, то "нових" пухлин продовжувала зростати (через 15 р. після первинного лікування частота істинних Рц - 6,8%, "нових" - 13,1). Мутації BRCA-1 і BRCA-2 генів трапляються у хворих із "новими" пухлинами. Хоча плідність була рівномірно розповсюдженою серед обох типів Рц, проте частка фракції S суттєво нижча серед хворих із "новими" пухлинами (13,1% проти 22,0% для справжніх Рц). За даними 10-річного спостереження за хворими після лікування локальних невдач, особи із "новими" пухлинами мали краще загальне виживання (75% проти 55%, $P<0,0001$), а також виживання без ознак наростання хвороби (85% проти 41%, $P<0,0001$) [31]. Справжні Рц частіше виникають за наявності у хворих первинних метастаз у регіонарних лімфатичних вузлах (37,8%) і мають коротший безрецидивний інтервал (46,6 міс.) [31].

У випадку виникнення "нових" пухлин регіонарні метастази спостерігали лише у 8,7%

хворих, а самі Рц виникали пізніше - у середньому через 62,1 міс. Фактори ризику для виникнення істинних Рц наступні: молодий вік, позитивний хірургічний край видаленого препарату, відсутність опромінення після операції і наявність регіонарних метастазів. Для пацієнтів із "новими" пухлинами предикторами місцевих невдач були: молодий вік, дефекти у проведенні променевої терапії і виникнення раку у протилежній (контралатеральній) молочній залозі. П'ятирічне виживання осіб зі справжніми Рц становило 71,0%, а із "новими" пухлинами - 94,7% [31]. Не можна стверджувати, що проблема мультифокальності і мультицентричності РМЗ вирішена остаточно.

Це стосується як частоти вказаних ознак, так і їх реалізації на практиці. Нідерландські дослідники створили діаграми розташування гістологічно виявлених мультифокальних вогнищ із їх наступною рентгенологічною візуалізацією у відношенні до розміщення самої пухлини [22].

Передовсім встановлено, що мультифокальність не залежить від величини первинної пухлини. За $T<2$ см, вони виникли у 59% хворих, за $T<4$ см - 62% і за $T<5$ см - 63%. Це свідчить, що ця ознака є біологічною рисою раннього РМЗ. Серед 282 хворих на інвазійний РМЗ додаткові фокуси пухлини виявлено у 177 осіб (63% спостережень), у тому числі у 56 (20%) на відстані 2 см від краю первинної пухлини, а у 121 (43%) - понад 2 см від неї. Отож, у випадку органозберігаючої операції за умови проведення розрізу ексцизії у межах 3-4 см від первинного осередку, у залишеній молочній залозі можуть існувати додаткові вогнища раку, які і є підставою виникнення Рц. Довший час ця інформація стримувала хірургів від проведення консервативних операцій. Ретроспективний аналіз впливу мультицентричності і мультифокальності на місцеві результати лікування проведено у 706 хворих на I-III стадії РМЗ [37].

Мультифокальність і мультицентричність виявлено у 97 (13,7%) хворих. Для хворих із моноцентричним РМЗ частота Рц протягом п'яти років спостереження становила 10%, для жінок із мультифокальним або мультицентричним раком - 7% ($P=0,78$). Додатковий аналіз частоти Рц за такими показниками, як загальне виживання та виживання без ознак наростання пухлинного процесу не виявив статистичної різниці між па-

цієнтами на уніцентричний РМЗ проти багатогнищового залежно від обсягу первинного лікування. Шведські патоморфологи проаналізували 875 злоякісних пухлин молочної залози із використанням широкого спектру гістологічних та імуногістохімічних методів [51].

Монофокальний РМЗ діагностовано у 58,6% спостережень, мультифокальний - 36,5%, дифузний інфільтраційний - 4,9%, відповідно. Хоча частка регіонарних метастаз була значно вищою за мультифокальні та дифузні форми РМЗ, за фенотиповими характеристиками (рецепторний статус, експресія різних типів цитокератинів) всі види пухлини нічим не відрізнялися [51].

Відомо, що частота місцевих Рц зростає зі зменшенням обсягу локального хірургічного втручання: квадрантектомія → секторальна резекція → лампектомія → туморектомія. Зокрема, за ексцизії 5-річний місцевий контроль досягнуто у 92% оперованих, за інцизійної біопсії - у 64% [23, 28].

За органозберігаючих операцій надзвичайно важливим фактором локального контролю за хворобою є повнота локального видалення пухлини. У кожній хворобі після органозберігаючої операції необхідно оцінити стан країв операційної рани [4, 9, 58].

У більшості клінік відстань від країв пухлини до периферійної поверхні препарату визначають на підставі фарбування усїєї зовнішньої поверхні видаленого блоку тканин спеціальними (індійська туш) чорнилами [15, 23, 34, 41, 43]. Якщо краї пухлини не виходять за межі чорнила, то вони вважаються "чистими" або негативними. За негативних країв частота Рц становила 7%, позитивних і близьких (<або=2 мм) - 12% і 14%, відповідно, (P=0,04). У випадках повторної ексцизії країв рани і досягнення чистоти Рц зменшується до 7%, а у пацієнтів із постійним резидуальним процесом досягає 13% [21].

За даними протоколу B-6 NSABP за наявності чистих країв операційної рани локальні Рц упродовж 20 р. після операції виникли у 14,2% хворих [17]. Дорізання країв рани не може бути значним, оскільки резекція понад 15% обсягу молочної залози збільшує частоту косметичних невдач і невдоволення жінки результатами консервативної операції [15]. Не завжди вдається чітко визначити чистоту країв операційної рани [23].

У 20-40% консервативно оперованих ви-

являють рак по периферії видаленого препарату [9, 41]. Необхідно підкреслити, що вплив відстані на частоту локальних Рц стає очевидним лише за тривалого спостереження за хворими, хоча б протягом 10 р. [21]. Один стандартний відступ від країв пухлини не підходить для усіх хворих. Він залежить від величини кожної конкретної пухлини і обсягу хірургічного втручання [34]. За протокового раку *in situ* відстань 2 мм від країв пухлини вважається адекватною [43]. За інвазійних форм раннього РМЗ вона остаточно не встановлена. Проте відомо, що чим далі хірургічний розріз від країв пухлини, тим менша частота локальних Рц [41, 43].

Наявність у інвазійній пухлині елементів поширеного внутрішньо-протокового компоненту (*extensive intraductal component - EIC*) є особливо небезпечним для хворих, яким проведено туморектомію. У таких випадках частота Рц уже впродовж п'яти років сягає 30% [20, 53]. Наразі відсутній консенсус щодо загальноприйнятого методу діагностики чистоти країв резекції після органозберігаючих операцій [43]. У ілюстрованій оглядовій статті Pleijhuis R.G., Maurits Graafland M., de Vries J. et al. (2009) приведено характеристику як існуючих способів оцінки чистоти країв операційної рани, так і перспективних у майбутньому [41]. Проте, це виходить за рамки нашого огляду. Лише зазначимо, що на початку цього року появилось повідомлення, що FDA (США) дозволила використовувати у клінічних умовах спеціальний пристрій під назвою *MarginProbe systems* (виробник *Dune Medical Devices Inc.*) для визначення чистоти операційної рани від раку.

Апарат доступний у Європі вже від 2008 р. Він аналізує тканини молочної залози ("*electromagnetic signatures*") видалених під час операції на підставі радіочастотної спектроскопії. Отримані висліди порівнюють із закладеними у пам'ять комп'ютера еталонами нормальної тканини молочної залози. Повідомлено, що цей апарат редукує повторні висічення резидуальної пухлини майже у два рази (P<0.001), що зменшує ризик косметичних невдач і невдоволення жінки результатами консервативної операції (S.K. Boobol et al., ASCO, 2012 - Breast cancer symposium, abstract 144).

Margenthaler J.A. і Klimberg V.S. запропонували визначати так званий "*margin index*" [34]. Він розраховується на підставі наступної формули:

найближчий край до пухлини у мм / розмір пухлини у мм x 100. Автори стверджують, що за величини "margin index" понад 5 залишкова пухлина в операційній рані відсутня у 97% оперованих хворих. Якщо "margin index" становить 20 і більше, то резидуальну пухлину в рані жодного разу не вдалося виявити. Висока частота локальних Рц після консервативних операцій вимагає додаткового застосування променевої терапії [16, 27, 38].

Її значення при лікуванні ранніх форм РМЗ (T1, T2, N0, N1) оцінено низкою контрольованих і ретроспективних (неконтрольованих) досліджень, започаткованих ще у 50-70 рр. минулого сторіччя [28, 57].

Зроблені висновки базуються на результатах п'ятнадцяти-двадцятирічного спостереження за хворими. Отож, післяопераційна ПТ у хворих на ранні стадії РМЗ покращує локальний контроль за пухлинним процесом (зменшується частота локальних Рц) і не впливає негативно на виживання хворих.

Згідно повідомлення японських дослідників із медичного центру в Осака 10-річний кумулятивний ризик виникнення локального Рц після органозберігаючого лікування для осіб які отримували після операції променево терапію становить 8,5%, а у випадках якщо її не проводили - 17,2% [32]. Протягом перших п'яти років після органозберігаючого лікування частота Рц є меншою серед осіб які після операції отримували променеве лікування. Через 10 р. величина цього показника відповідає результатам однієї квадрантктомії. Це означає, що променева терапія затримує маніфестацію місцевих Рц [1, 28].

Очевидно, що редукція частоти Рц скоріше залежить від обсягу первинної операції, а не від застосування променевої терапії [16]. Залишається неясним, чи усім хворим після консервативних операцій повинна рутинно призначатися променева терапія. Що стосується технічних аспектів променевої терапії то встановлено, що до усіх ділянок збереженої молочної залози необхідно підвести 4500-5000 сантіГрей протягом 4,5-5,5 тижнів (180-200 сантіГрей за фракцію), а на ділянку первинної пухлини ще додатково 1000 сантіГрей - так званий boost [16, 47]. Останнє має велике значення для хворих із позитивним або невідомим станом країв видаленого препарату, оскільки призводить до зменшенням час-

тоти Рц. За даними англійських дослідників локально-регіонарний контроль над РМЗ при гіперфракціонуванні, принаймні, не гірший, ніж за традиційного фракціонування променевої терапії (2,2% проти 3,3% за медіани спостереження за хворими 6 р.), при цьому гіперфракціонування забезпечує дещо кращий косметичний ефект [47].

Необхідність опромінення регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на I-II стадії РМЗ остаточно не з'ясовано. Однозначною лише є думка, що у випадках відсутності метастазів у пахвових лімфатичних вузлах (pN0) немає необхідності опромінювати аксиллярну, надключичну і парастернальну ділянки лімфовідтоку. За умови проведення лімфодисекції у межах I-II рівнів лімфовідтоку регіонарні Рц відмічено у 1,5% оперованих [1]. За наявності 1-3 метастаз у пахвових лімфатичних вузлах (pN1) опромінення колишньої регіонарної ділянки не зменшило частоту локальних Рц РМЗ - 2,5% без променевої терапії проти 3,3% за її проведення [20]. П'ятирічне безрецидивне виживання хворих не відрізнялося (62% проти 66%), проте зросла частота регіонарних Рц серед осіб яких не піддавали опроміненню [33].

Результати мета-аналізу проспективних рандомізованих трайлів, присвячених ролі післяопераційної променевої терапії (Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG) свідчать, що остання зменшує смертність від РМЗ, проте через 10-20 рр. вона зростає від інших захворювань, зокрема серцево-судинних. Передовсім це стосується жінок віком 60 і більше років, які отримували опромінення парастернальної ділянки [16].

Інститутом медичної радіології імені С.П. Григор'єва АМН запропоновано вдаватися до передопераційної променевої терапії на молочну залозу методом крупного фракціонування разової дози [5]. Після радикальної секторальної резекції молочна залоза опроміненню не підлягає, У випадках pN+ призначають променево терапію на ділянки регіонарного лімфовідтоку за загальним прийнятим методом дрібного фракціонування.

Хворі з pN+ також отримують ад'ювантну хіміотерапію (CAF, CAM), а за наявності у пухлині відповідних рецепторів - гормонотерапію залежно від стану менструальної функції. Поки що оцінено три- та п'ятирічні віддалені результати - у хворих віком старше 55 років не відмічено

випадків Рц. Російським онкологічним науковим центром імені М.М. Блохіна РАМН апробовано різні комбінації контактної і дистанційної променевої терапії за органозберігаючого лікування РМЗ [7]. Відмова від променевої терапії або зменшення сумарної вогнищевої дози іонізуючого випромінювання на молочну залозу нижче 50 Грей збільшує частоту місцевого рецидивування у 1,5 рази.

В окремих центрах світу у хворих на ранній інвазійний РМЗ променева терапія розглядається як альтернатива хірургічному втручанню.

Показано, що протягом тривалого часу спостереження за такими хворими після тільки одного променевого лікування локальні Рц можуть не виникати, або віддаляється час їх манифестації [10]. Порівняно із локальними невдачами після мастектомії прогноз для Рц після консервативного лікування є сприятливим. Тому, такі хворі підлягають тривалому диспансерному спостереженню, оскільки їх своєчасна діагностика і адекватне лікування рятує ситуацію [19, 25, 28].

Стандартним методом лікування місцевих Рц після органозберігаючого лікування є так звана спасаюча мастектомія [52]. П'ятирічне виживання після неї є у межах 34- 88% [40].

Англійські дослідники із Манчестера зазначають, що 5-річне виживання хворих із локальними Рц після адекватного лікування відповідає ефективності пацієнток без Рц (82% проти 88%), але згодом (через 8 р.) значно падає - 61% проти 80% ($P < 0,001$) [35]. За даними окремих публікацій десятирічне виживання може становити 69% [14].

На ефективність лікування місцевих Рц впливають наступні фактори: його гістологічна будова (преінвазійний проти інвазійного), час виникнення ($< \text{або} = 2$ р. проти > 5 р.), вік хворої на момент діагностики ($> \text{або} = 60$ проти < 60) [26, 35]. Актуральний показник 5-річного скоректованого безрецидивного виживання становив 65%, загального - 81%. Розміри самого Рц понад 1 см і його інвазія у шкіру збільшують небезпеку наступного системного наростання хвороби [18]. Ці хворі вимагають агресивного системного лікування і за необхідності (ампліфікація HER 2/*neu* рецепторів) таргетної терапії. Найбільш важливим фактором негативного впливу на виживання хворих виявився короткий інтервал виникнення Рц після базового лікування. За появи ло-

кальних Рц до 2-ох р. після консервативного лікування 5-річне виживання пацієнтів становило 65%, у межах 2,5 - 5 рр. - 84% [14], а за інтервалу понад 5 р. - 89% ($p = 0,03$) [26].

Є окремі повідомлення про можливість виконання повторних локальних операцій для лікування місцевого Рц і при цьому у 79-85% хворих вдається досягнути п'ятирічного виживання [31, 52].

Згідно даних японських дослідників після спасаючої мастектомії п'ятирічне виживання дорівнювало 75,7%, після повторної лампектомії - 84,2% [31]. Тим не менше, після спасаючих локальних операцій виникають нові повторні Рц. Їх частота знаходиться у межах 14-40% [31, 52] і це розглядають як важливу підставу для обґрунтування необхідності проведення саме спасаючої мастектомії, а не обмеженого втручання. У більшості хворих під час первинних консервативних операцій вже проведена регіонарна лімфодисекція, зазвичай I-II рівнів. За причини виникнення локального Рц вдаватися до повторного втручання на цій анатомічній ділянці не має сенсу.

Передовсім це стосується осіб, у яких не виявлено регіонарних метастаз після первинного хірургічного втручання. Останніми роками пацієнтів із cN0 і які є кандидатами на консервативне лікування піддають біопсії сигнальних (сторожових) лімфатичних вузлів [21, 42, 45, 48, 49].

Відсутність у них метастаз є підставою відмовитися від регіонарної лімфодисекції. Частота ізольованих регіонарних рецидивів у цих випадках не перевищує 1% (медіана 0,6%) [11, 42, 48, 49]. Більшість із цих невдач настає протягом перших двох років після операції [18, 44]. Спасаюча аксиллярна лімфодисекція із наступною системною ад'ювантною терапією може призвести до санації пухлинного процесу [42]. Ад'ювантна терапія знижує ризик локальних Рц [58]. Передовсім це стосується променевої терапії. Ризик місцевого Рц приблизно у 3-и рази вищий у осіб, які її не отримували. За умов наявності в пухлині гормональних рецепторів ад'ювантна терапія тамоксифеном редукує частоту локальних невдач майже удвічі. Аналогічний ефект притаманний ад'ювантній комбінованій хімотерапії (6,6% проти 12,3% без системного лікування). Експертами 12-ої Міжнародної конференції у St. Gallen (2011) рекомендовано прийняти до уваги прогностичне

значення певних біологічних підтипів РМЗ для оцінки результатів лікування хворих [27, 39].

Групою дослідників із Санкт-Петербурга проведено аналіз прогностичного значення окремих молекулярних біологічних підтипів ранніх форм РМЗ (1188 хворих із I-II стадіями) на виникнення локально-регіонарних Рц протягом 10 р. спостереження за хворими [2]. Найвищий відсоток Рц притаманний HER2 - гіперекспресованій формі РМЗ, тричі-негативному і базальноподібному РМЗ, а також за експресії у клітинах пухлини судинного фактора росту, відсутності гормональних рецепторів. Подібні результати отримано київськими дослідниками на підставі п'ятирічного спостереження за 95 хворими [8].

Місцеві Рц частіше виникали за наявності у хворих метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і люмінального У підтипу первинної пухлини (наявні рецептори до обох гормонів, гіперекспресія HER2-типу рецептора). Одночасно зазначено, що сам факт виникнення Рц після органозберігаючого лікування РМЗ призводить до зменшення рівнів 3 і 5-річного виживання хворих - на 7,1% і 20,3%, відповідно. Висновок. Характеристика хворих і самої пухлини впливають на виникнення місцевого Рц після консервативного лікування РМЗ.

Більшість Рц є залишковий рак із аналогічними первинній пухлині біологічними характеристиками. Різні віддалені результати лікування Рц після мастектомії і органозберігаючого лікування свідчать про неоднакову біологічну природу локальних невдач. Адекватне лікування Рц після первинного консервативного лікування дозволяє досягти тривалого виживання хворих.

Література

1. Bezruk N. G. Long-term results of organ breast cancer T<3 cm N0 M0: Author. Thesis. candidate health. sciences: 14.01.07 - Oncology / Medical Donetsk. Univ them. A. M Gorky. Donetsk, 1999. -19 S. Ukrainian: (Безрук Н.Г. Безпосередні та віддалені результати органозберігаючого лікування раку молочної залози T<3 см N0 M0: автореф. дис. канд.мед. наук: 14.01.07 - онкологія / Донецький мед. ун-т ім. О.М.Горького. - Донецьк, 1999. - 19 с.).
2. Bozhok FF, Semyhlazov VF, Semyhlazov V. and others. Factors prognosis in breast cancer // Clinical Oncology, 2005. -7(1). P.10-14 Ukrainian: (Божок Ф.Ф., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и другие. Факторы прогноза при раке молочной железы // Клиническая онкология, 2005. -7(1). -С. 10-14.).
3. Gurbanov S. Risk factors for locally regional recurrence

and distant metastases after conservative surgery for breast cancer: Author. dis. candidate medical sciences: 14.01.07 - onkologiya / Federal Research Institute of Oncology. NN Petrova Rostmedtehnology - St. Petersburg, 2008. - 19. Russian: (Гурбанов С.С. Факторы риска местнo-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов после органосохраняющих операций при раке молочной железы: автореф. Дис. канд.мед.наук: 14.01.07 - онкологія / ФГУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Ростмедтехнологий - Санкт-Петербург, 2008. - 19 с.).

4. Oliynichenko GP, Zakhartseva LM, Anikusko NF, etc. The value of histological examination of the resection margin tissue conservative surgery for breast cancer // Onkologiya 2008. 10 (4). -46-S.443. Ukrainian:(Олійниченко Г.П., Захарцева Л.М., Аникусько Н.Ф. и др. Значение гистологического исследования края резекции ткани при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы // Онкологія, 2008. - 10 (4). - С. 443-46).
5. Ponomarev I. Combined treatment with organ saving operations early stage breast cancer: Abstract. Dissertation doctor medical. sciences: 14.01.07 - Oncology / Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, 2008. - 48 S. Ukrainian: (Пономарьов І.М. Комбіноване лікування при органозберігаючих операціях ранніх стадій раку грудної залози: автореф. дис. докт.мед.наук: 14.01.07 - онкологія / Харківська медична академія післядипломної освіти. -Харків, 2008. - 48 с.).
6. Semiglazov V.F. Surgical treatment of breast cancer (Past and Present) / In.: Practical Oncology: Selected lectures. Ed. S.A Tyulyandina and V.M Moysenko. St. Petersburg: Publishing House of the Center for TOMM, 2004. - С 63-72. Russian:(Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение РМЖ (история и современность) / В кн.: Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. Санкт-Петербург: Изд-во Центр TOMM, 2004. -С 63-72).
7. Uymanov V.A. Nechushkin M.I, Gladilina I.A et al. Prognostic factors of local recurrence after organ treatment of breast cancer patients // Herald. RONC. N.N Blokhin, RAMN, 2010. - 21(3). - P.65-70. Russian:(Уйманов В.А., Нечушкин М.И., Гладиллина И.А. и соавт. Прогностические факторы местного рецидивирования после органосохраняющего лечения больных раком молочной железы // Вестн. РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. - 21(3). -С. 65-70).
8. Shchepotin I.B, Zotov A., Zaychuk B. et al Risk factors for local recurrence of invasive breast cancer // Oncology, 2010. 12 (4), S. 347-50. Ukrainian: (Щепотин И.Б., Зотов А.С., Зайчук В.В. и др. Факторы риска развития местных рецидивов инвазивного рака молочной железы // Онкология, 2010. - 12(4). -С. 347-50).
9. Anscher M.S., Jones P., Prosnitz L.R. et al., Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy //Ann. Surg., 1993 - 8(1). - P. 22-8.
10. Leis H.P., Cammarata A., LaRaja R.D. The management of clinically nonpalpable breast cancer // In: Breast cancer:

- diagnosis & treatment. Ed. I.M. Ariel, J.B. Cleary. New York: McGraw-Hill Book Com., 1987. - P. 205-223.
11. Bergkvist L, de Boniface J, Jonsson PE et al. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer // *Ann Surg.*, 2008. - 247. - P. 150-156.
 12. Botteri E., Bagnardi V., Rotmensz N. et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery // *Ann. Oncol.*, 2011. - 21(4). - P. 723-728.
 13. Burstein H.J., Harris J.R., Morrow M. Malignant tumors of the breast. Local management of invasive cancer / In: *Principles and Practice of Oncology*. 8-ed., Ed.: V.T. de Vita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2008. - P. 1620-1625.
 14. Doyle T., Schultz D.J., Peters C, et al. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol, Phys.*, 2001. - 51. - P. 74-80.
 15. Dang C.M., Giuliano A.E. Local recurrence risk factors in women treated with BCT for early-stage breast cancer // *Oncology*, 2011. - 25(10). - P. 895-6, 899.
 16. Early Breast Cancer Trialists, Collaborative Group: Effect of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials // *N Engl J Med.*, 1995. - 333. - P. 1444-55.
 17. Fisher E.R., Anderson S., Redmond C., Fisher. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06 // *Semin. Surg. Oncol*, 1992. - 8(3). - P. 161-6.
 18. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S. et al., Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. // *N. Engl. J. Med.*, 2002. - 347. - P. 567-75.
 19. Fodor J. Breast-conservation treatment for early invasive breast cancer: prognostic factors for survival after salvage treatment of local recurrence // *Magy Onkol.*, 2007. - 51(2). - P. 127-31.
 20. Fowble B., Freedman G. Cancer of the Breast / In: *Clinical Radiation Oncology: Indication, Techniques, and Results*. Second ed., Ed. C.C. Wang. New York: Wiley-Liss Publ. 2000. - P. 189-294.
 21. Freedman G., Fowble B., Hanlon A. et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol/ Phys.*, 1999. - 44(5). - 1005-15.
 22. Holland R., Veling Solke H.J., Mravunac M., Hendrics Jan H.C.L. Histology multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implication for clinical trials of breast-conserving surgery // *Cancer*, 1985. - 56(5). - P.979-990.
 23. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy // *Eur. J. Cancer*, 2010. - 46. - P. 3219-32.
 24. Huang E., Buchholz T.A., Meric F. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences // *Cancer*, 2002. - 95(10). - P. 2059-67.
 25. Huston T.L., Simmons R.M. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy // *Am. J. Surg.*, 2005. - 189(2). - P. 229-35.
 26. Galper S., Blood E., Gelman R. Galper S. et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005. - 61(2). - P. 348-57.
 27. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus of the Primary Therapy of early Breast Cancer 2011 // *Ann. Oncol.*, 2011. - 22(8). - 1736-47.
 28. Goodson W.H. The incident and significance of local recurrence // In: *Breast cancer: diagnosis & treatment / Ed.: I.M. Ariel, J.B. Cleary*. New York: McGraw-Hill Book Com., 1987. - P. 300-311.
 29. Grillo M., Marques J.M., Vidal M. et al., The effect of locoregional recurrence on survival and distant metastasis after conservative treatment for invasive breast carcinoma / *Clin. Oncol (R. Coll. Radioil.)* 2005, 17(2) 111-7.
 30. Jeevan R., Cromwell D.A., Trivella M. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics // *Brit. Med. J.*, 2012. - 12. 345 e4505. Published online 2012 July 12. doi: 10.1136/bmj.e4505PMCID: PMC3395735.
 31. Komoike Y., Akiyama F., Iino Y. et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors // *Breast Cancer*. 2005. - 12(2). - P. 104-11.
 32. Komoike Y., Akiyama F., Iino Y. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases // *Cancer*, 2006. - 106(1). - P. 35-41. 22.
 33. Lee J.S., Seung Il Kim S.I., Park H.S. et al. The impact of local and regional recurrence on distant metastasis and survival in patients treated with breast conservation therapy // *J. Breast Cancer*, 2011. - 14(3). - P. 191-197.
 34. Margenthaler J.A., Klimberg V.S. Margin status following partial mastectomy: one size does not fit all! // *Oncology*, 2011. - 25(10). - P. 899, 903.
 35. McBain CA, Young EA, Swindell R, et al. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Feb;15(1): 25-31.
 36. Neff Ph,T., Bear Harry D., Pierce C. et. al. Long-term results of conservation therapy for breast cancer // *Ann. Surg.*, 1996. - 223(6). - P.709-712.
 37. Oh J.L., Dryden M.J., Woodward W.A. et al. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy // *J. Clin. Oncol.*, 2006. - 24(31). - P. 4971-4975.
 38. Perez C.A., Taylor M.E. Breast: Stage Tis, T1, and T2 tumors / In: *Principles and practice of radiation oncology /*

- Third ed., Ed.: C.A. Perez, L.W. Brady. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997. - P. 1269-1414.
39. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature*, 2002. - 406(6797). - P. 747-52.
 40. Pinsky R.W., Rebner M., Pierce L.J. et al. Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence // *Am. J. Roentgenol.*, 2007. - 189(1). - P. 140-4.
 41. Pleijhuis R.G., Maurits Graafland M., de Vries J. et al. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions // *Ann Surg Oncol.*, 2009. - 16(10). - P. 2717-2730.
 42. Poletti P., Fenaroli P., Milesi A. et al. Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients // *Ann. Oncol.*, 2008. - 19(11). - P. 1842-1846.
 43. Revesz E., Khan S.A. What are safe margins of resection for invasive and in situ breast cancer? // *Oncology*, 2011. - 25 (10). - P. 890-895.
 44. Sarrazin D., Le M. G., Fontaine M. F., Arriagada R, Conservative treatment versus mastectomy in T1 or small T2 breast cancer: a randomized clinical trial / In: J. Harris, S. Hellman, V. Sillenb (eds): *Conservative management of breast cancer*. Наведено за Fowble, G.Freedman, 2000.
 45. Schwartz G.F., Giuliano A.E., Veronesi U. The Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, PA. // *Cancer*, 2002. - 94. - P. 2542-2551.
 46. Smith T.E., Lee D., Turner B.C. et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000. - 48(5). P. 1281-9.
 47. The START Trialists" Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START). Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial // *Lancet*, 2008. - 371. - P. 1098-107.
 48. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ et al. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma // *Cancer*, 2005. - 104. - P. 1834-1839.
 49. Takei H, Suemasu K, Kurosumi M et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer // *Breast cancer* 2007; 14: 16-24.
 50. Tinker M.A., Wise L. *Breast-preserving operation // Breast cancer: diagnosis & treatment / Ed. I.M. Ariel, J.B. Cleary.* New York: McGraw-Hill Book Com., 1987. - P. 224-31.
 51. Tot T., Pekar G., Hofmeyer S. et al. Molecular phenotypes of unifocal, multifocal, and diffuse invasive breast carcinomas // *Pathology Research International*. Volume 2011 (2011), Article ID 480960, 5 pages. doi:10.4061/2011/480960.
 52. Touboul E., Buffat L., Belkacemi Y. et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999. - 43(1). - P. 25-38.
 53. Tubiana M., Sarrazin D. The role of postoperative radiotherapy in breast cancer // *Breast cancer: diagnosis & treatment / Ed. I.M. Ariel, J.B. New York: McGraw-Hill Book Com., 1987. - P.280-299.*
 54. Veronesi U., Salvadory B., Luini A. et al. Breast conservation is safe method in patient with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1973 patients // *Eur. J. Cancer*, 1995. - 31A. - P. 1574-79.
 55. Veronesi U., Zucali R., Luini A. Local control and survival in early breast cancer: The Milan trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986. - 12. - P.717-720. Приведено за B. Fowble, G. Freedman, *Cancer of the Breast / In: Clinical Radiation Oncology: Indication, Techniques, and Results*. Second ed., Ed. C.C. Wang. New York: Wiley-Liss Publ. 2000. - P. 189-294.
 56. Veronesi U, Zurrada S. Surgery of the breast: 100 years after Halsted // *Chir. Ital.* 1995. - 47(4). - P. 1-4.
 57. Wapnir I.L., Anderson S.J., Mamounas E.P. 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). - P. 2028-37.
 58. Whelan T., Darby S., Taylor C. et al. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer // *Cancer Research*: December 15, 2009; Volume 69, Issue 24, Supplement 3-1.