

ВЛИЯНИЕ ОТСРОЧЕННОЙ МАСТЭКТОМИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ: РОЛЬ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ И ЛАТЕРАЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ

INFLUENCE OF DELAYED MASTECTOMY ON SURVIVAL: ROLE OF REGIONAL LYMPH NODES AND TUMOUR LATERALITY

A. Dmitrenko

Annotation

The comparative analysis of the 10-year overall and disease free survival (Kaplan–Meier) of patients with breast cancer is carried out. Group A – patients who had a mastectomy on day of excisional biopsy (n=556), Group B – patients who had the delayed mastectomy (n=142). The status of regional lymph nodes and tumor laterality was considered. It is determined that the excisional biopsy with a mastectomy which is delayed till 24 days does not worsen survival of patients with breast cancer stages T2 N0–3 M0. Influence of a time interval between an excisional biopsy and mastectomy on patients survival depends on a condition of regional lymph nodes and cancer laterality.

Keywords: Breast cancer, mastectomy, biopsy, excisional biopsy, lumpectomy, breast resection, open biopsy.

Дмитренко Алексей Петрович
ГБУ Ростовской Области
"Онкодиспансер", Ростов-на-Дону

Аннотация

Проведен сравнительный анализ 10-летней общей и безрецидивной выживаемости (Kaplan–Meier) больных раком молочной железы, перенесших мастэктомию в день эксцизионной биопсии (Группа А; n=556), и, перенесших отсроченную мастэктомию (Группа Б; n=142). Учитывался статус регионарных лимфатических узлов и латеральность опухоли. Установлено, что эксцизионная биопсия с последующей мастэктомией, отсроченной на период от 1 до 24 дней, не ухудшает выживаемость больных РМЖ с опухолевой распространенностью T2 N0–3 M0. Влияние временного интервала между эксцизионной биопсией и мастэктомией на выживаемость больных связано с состоянием регионарных лимфоузлов и латеральностью рака.

Ключевые слова:

Рак молочной железы, мастэктомия, биопсия, эксцизионная биопсия, лампэктомия.

Введение

Технология диагностики опухолей молочной железы активно развивается, но биопсия остаётся золотым стандартом современных диагностических алгоритмов. Предложено множество методов биопсии и устройств для её выполнения. Однако наиболее надёжным методом и конечным шагом в процессе верификации опухоли является эксцизионная биопсия (ЭБ) [1, 2].

Имея множество преимуществ, по мнению некоторых исследователей, ЭБ всё же не лишена недостатков. Научный спор ведется по двум направлениям. Во-первых, о безопасности самой процедуры ЭБ, так как существует гипотеза о возможном риске диссеминации рака молочной железы (РМЖ) в результате этой манипуляции [3–5]. Во-вторых, обсуждается допустимый временной интервал между ЭБ и мастэктомией.

Согласно базовым клиническим рекомендациям, радикальное хирургическое лечение должно быть максимально приближено к ЭБ. В пользу этого положения есть

клинические исследования, констатирующие снижение выживаемости и повышение частоты loco-регионарных рецидивов если радикальная операция отсрочена [6]. Однако другие исследования не выявили отрицательного влияния отсроченной мастэктомии на выживаемость [5, 7–11], а некоторые авторы сообщили даже об улучшении выживаемости в таких случаях [12].

Итак, проведенный нами анализ мировой литературы показал, что биологическое значение ЭБ и отсроченной мастэктомии всё же не ясно, а суждения об их влиянии на выживаемость больных РМЖ остаются противоречивыми. Целью этого исследования стало изучение влияния временного интервала между ЭБ и мастэктомией на десятилетнюю общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость больных РМЖ.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ выборки больных РМЖ (n=698), наблюдавшихся в онкодиспансере г. Ростова-на-Дону в период 1990–1999 гг. Выборку состав-

вили больные со стадиями T2 N0-3 M0. Этот критерий отбора позволил нам располагать достаточным количеством наблюдений для проведения качественного статистического анализа.

Все больные подверглись ЭБ с последующей мастэктомией. ЭБ опухоли выполнялась с целью верификации в объеме секторальной резекции или лампэктомии. Операционный материал направлялся на гистологическое исследование. В дальнейшем, морфологическая верификация либо была получена сразу и тогда мастэктомия выполнялась немедленно, т.е. в день ЭБ, либо материал подвергался парафиновой проводке и мастэктомия выполнялась отсрочено. Задержка выполнения мастэктомии была связана и с другими причинами: 1) отказ пациенток от немедленного выполнения радикальной операции; 2) ЭБ проводилась в амбулаторных условиях. В тех случаях, когда мастэктомия выполнялась отсрочено, медиана (Ме [25%; 75%]) временного интервала между ЭБ и мастэктомией составила 8 [4,0; 14,0] дней. При этом фактически 95% больных имели мастэктомию в течение 24 дней после ЭБ.

Таким образом, сформировано две группы: Группа А – больные, перенесшие мастэктомию в день ЭБ (n=556), и Группа Б – больные, перенесшие отсроченную мастэктомию (n=142).

Сравнительный анализ выживаемости проводился дифференцированно в зависимости от статуса регионарных лимфоузлов (ЛУ): N0 и N1-3. Часть анализа отведена оценке выживаемости в группах правостороннего и левостороннего РМЖ. Все сравниваемые группы по возрастному составу, удельному весу гистологических типов и размеру первичной опухоли были сопоставимы. Стратегия адьювантного лечения в группах не отличалась.

Десятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость представлена в процентах со стандартным отклонением (±). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Обработка статистических данных была выполнена с использованием программы Statistica 10 (Kaplan–Meier, log-rank test).

Результаты

При отсутствии метастазов в регионарных ЛУ (T2 N0 M0) выживаемость больных, перенесших мастэктомию в день ЭБ (Группа А, n=402) была достоверно ниже, чем выживаемость больных, перенесших отсроченную мастэктомию (Группа Б, n=113) (Рис. 1). Этот результат наблюдался как при анализе ОВ ($p=0,0081$), так и при анализе БРВ ($p=0,009$). При наличии метастазов в ЛУ (T2 N1-3 M0) отличия выживаемости Группы А (n=154) и

Группы Б (n=28) были не достоверны (ОВ: $p=0,69$; БРВ: $p=0,39$). Показатели 10 летней ОВ и БРВ представлены в Табл. 1.

Таблица 1.

Выживаемость больных РМЖ с различным временем выполнения мастэктомии после ЭБ.

Выживаемость	Группа А: мастэктомия проведена в день ЭБ	Группа Б: отсроченная мастэктомия
<i>При отсутствии метастазов в ЛУ (T2 N0 M0)</i>		
10-летняя ОВ	77,9±2,4%	92,1±3,2%
10-летняя БРВ	77,0±2,5%	89,8±3,6%
<i>При наличии метастазов в ЛУ (T2 N1-3 M0)</i>		
10-летняя ОВ	63,2±4,6%	65,3±6,2%
10-летняя БРВ	58,5±4,9%	60,1±5,7%

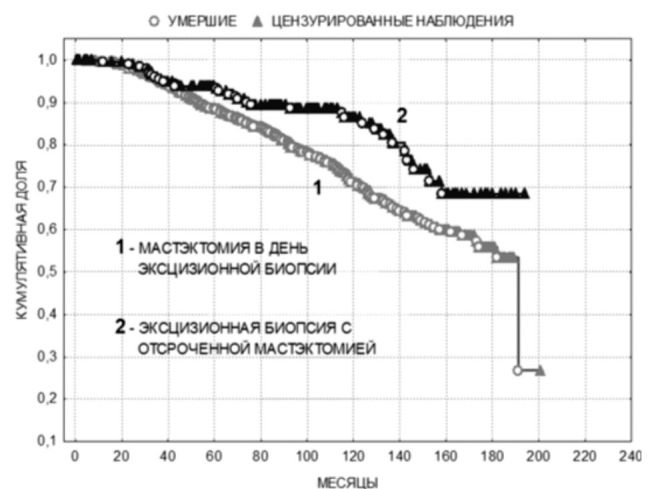


Рис. 1. Сравнительный анализ выживаемости больных, перенесших мастэктомию в различные сроки после ЭБ.

Анализ выживаемости продолжен с учетом латеральности опухолевого поражения. У больных правосторонним РМЖ при отсутствии метастазов в регионарных ЛУ (T2 N0 M0) различия выживаемости Группы А (n=199) и Группы Б (n=56) были не достоверны как по показателям ОВ ($p=0,17$), так и по показателям БРВ ($p=0,25$). При наличии метастазов в регионарных ЛУ количество наблюдений в группах было незначительно, поэтому сравнительный анализ выживаемости не проводился.

У больных левосторонним РМЖ при отсутствии метастазов в региональных ЛУ (T2 NO MO) выживаемость больных, перенесших мастэктомию в день ЭБ (Группа А, n=203), была достоверно ниже, чем выживаемость больных, перенесших отсроченную мастэктомию (Группа Б, n=57). Различия выживаемости были статистически значимы как по показателям ОВ ($p=0,024$), так и по показателям БРВ ($p=0,012$). При наличии метастазов в региональных ЛУ сравнительный анализ выживаемости не проводился, т.к. количество наблюдений в группах было незначительно.

Подводя итог, можно выделить основные результаты этого исследования:

- ◆ Влияние временного интервала между ЭБ и мастэктомией на выживаемость больных РМЖ связано с состоянием регионарных ЛУ и латеральностью РМЖ.
- ◆ ЭБ с последующей мастэктомией, отсроченной на период от 1 до 24 дней, не ухудшает выживаемость больных РМЖ со стадиями T2 NO–3 MO.
- ◆ ЭБ с последующей мастэктомией, отсроченной на период от 1 до 24 дней, может повышать выживаемость больных левосторонним РМЖ стадии T2 NO MO.

Обсуждение

Исследование показало, что временной интервал между ЭБ и мастэктомией при определенных условиях способен достоверно повлиять на выживаемость больных РМЖ с величиной первичной опухоли T2. На роль фактора, способного модифицировать влияние этого временного интервала, претендует состояние регионарных ЛУ. По результатам анализа, достоверно более высокая выживаемость наблюдалась у больных, перенесших ЭБ с отсроченной мастэктомией, не имевших при этом метастазов в регионарных ЛУ. Т.е., именно сочетание (i) интактных ЛУ и (ii) временного интервала между ЭБ и мастэктомией положительно влияло на выживаемость больных. Следует отметить, что наличие метастазов в регионарных ЛУ устраняло эффект временного интервала.

Какой же механизм может лежать в основе данного явления?

Итак, при ЭБ происходит значительный выброс фрагментов тканей и отдельных клеток в лимфатическое русло. Биологическое значение этого перемещения пока достоверно не установлено [13, 14]. Это может быть движением биологически инертного материала [15], но может быть и событием, способным активировать иммунорегуляторные процессы. Основным местом, где происходят дебютные иммунорегуляторные процессы, конечно, являются регионарные ЛУ. Для реализации этих эффектов необходимо время [16].

Таким образом, отсроченность лимфодиссекции (в случаях с отсроченной мастэктомией) может способствовать более полноценной реализации иммунных процессов. Подтверждением этой гипотезы является тот факт, что в этой выборке при наличии метастазов в ЛУ влияние ЭБ на выживаемость больных оказалось минимальным. Это может быть объяснено концепцией регионарной иммуносупрессии, суть которой заключается в том, что метастазы в регионарных ЛУ блокируют иммунорегуляторные процессы, а главное, созревание дендритных клеток и сам процесс презентации [17].

Латеральность – второй ключевой фактор, который определял влияние биопсии на выживании пациентов РМЖ. Только при левостороннем раке наблюдалось достоверно более высокое выживание пациентов, которые получили ЭБ с отсроченной мастэктомией. Это обстоятельство – следующее подтверждение существования латеральных отличий противораковой устойчивости при РМЖ. В литературе уже сообщалось об эпидемиологических, морфологических, иммунологических и прогностических отличиях правостороннего и левостороннего РМЖ [18–25]. Также сообщалось об анатомических особенностях правосторонних и левосторонних подмышечных ЛУ [26, 27].

В исследовании *Nouh M. et al., 2004* [28], показаны особенности метастатического поражения аксиллярных ЛУ при правостороннем и левостороннем РМЖ. Т.е. латеральность РМЖ всё же может влиять на развитие болезни.

Таким образом, можно предположить, что современное хирургическое лечение РМЖ, предусматривающее сохранение регионарных ЛУ при условии отсутствия в них метастазов, является перспективным. В настоящее время такие возможности предоставляет методика исследования сторожевого ЛУ. Ценность этой методики, на наш взгляд, не только в снижении частоты послеоперационных осложнений. Прежде всего, сохраняя "рецепторное поле" иммунной системы, мы способствуем мобилизации собственных ресурсов опухоленосителя.

Отдаленные результаты такого подхода к хирургическому лечению РМЖ уже начинают публиковаться. Авторы констатируют, что при прочих равных условиях выживаемость больных, перенесших только биопсию сторожевого ЛУ, достоверно выше, чем выживаемость больных, перенесших аксиллярную лимфодиссекцию [29].

Полученные результаты являются новой информацией о влиянии отсроченной мастэктомии на выживаемость больных РМЖ. Эти данные дополняют наши представления о роли статуса регионарных ЛУ в аспекте временных интервалов и несут важное практическое значение. Ретроспективный характер исследования накладывает определенные ограничения на полученные резуль-

таты и целесообразно проведение проспективного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Status quo and development trend of breast biopsy technology / Y.-J. Zhang, L. Wei, J. Li et al. // *Gland Surgery*. – 2013 – Vol. 2(1) – P. 15–24.
2. The value of intraoperative diagnosis in breast lesions / S. Stolnicu, D. Radulescu, I. E. Plesea et al. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2006. – Vol. 47(2). – P. 119–123.
3. Petris G. D. Does Open Biopsy Before Mastectomy Affect the Prevalence of So-called Axillary Lymph Node Micrometastases Detected Immunohistochemically? / G. D. Petris, D. R. Gnepp, J. D. Henley // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 1999. – Vol. 123, No. 2. – P. 140–142.
4. The impact of preoperative breast biopsy on the risk of sentinel lymph node metastases: analysis of 2502 cases from the Austrian Sentinel Node Biopsy Study Group / C. Peters-Engl, P. Konstantiniuk, C. Tausch et al. // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 91(10). – P. 1782–1786.
5. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer / N. M. Hansen, X. Ye, B. J. Grube, A. E. Giuliano // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139(6). – P. 634–640.
6. The acceptable delay between biopsy and radical mastectomy in breast cancer patients / M. Toi, T. Nakamura, T. Wada et al. // *Jpn. J. Surg.* – 1989. – Vol. 19(6). – P. 679–683.
7. Jackson P. P. Biopsy with delayed radical mastectomy for carcinoma of the breast / P. P. Jackson, H. H. Pitts // *Am. J. Surg.* – 1959. – Vol. 98 – P. 184–189.
8. Biopsy of the breast / T. Hattori, M. Niimoto, A. Nakano et al. // *Jpn. J. Surg.* – 1980. – Vol. 10(4). – P. 270–276.
9. Effect of pre-operative biopsy for breast cancer on survival rate / A. Fujiwara, S. Watanabe, M. Hori et al. // *Gan. No. Rinsho*. – 1984. – Vol. 30(11). – P. 1351–1356.
10. Relationship between biopsy and prognosis of breast cancer / M. Fujimori, O. Senga, N. Terai et al. // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. – 1987. – Vol. 88(11). – P. 1619–1623.
11. Outpatient biopsy of breast cancer. Influence on survival / L. Bertario, D. Reduzzi, D. Piromalli et al. // *Ann Surg* – 1985. – Vol. 201(1) – P. 64–67.
12. Abramson D. J. Delayed mastectomy after outpatient breast biopsy. Long-term survival study / D. J. Abramson // *Am. J. Surg.* – 1976. – Vol. 132(5). – P. 596–598.
13. Impact of fine-needle aspiration on long-term survival rate and axillary lymph node micrometastasis in patients with early breast cancer / S. Kinoshita, K. Uchida, S. Kyoda et al. // *Breast J.* – 2007. – Vol. 13(2). – P. 216–217.
14. Loughran C. F. Seeding of tumour cells following breast biopsy: a literature review / C. F. Loughran, C. R. Keeling // *Br. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 84. – P. 869–874.
15. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy / B. A. Carter, R. A. Jensen, J. F. Simpson, et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 113. – P. 259–265.
16. The effect of breast biopsy on reactive changes in the axillary lymph nodes / R. J. Steele, R. A. Blackie, J. D. McGregor, A. P. Forrest // *Br. J. Surg.* – 1983. – Vol. 70(6). – P. 317–318.
17. Metastasis to sentinel lymph nodes in breast cancer is associated with maturation arrest of dendritic cells and poor co-localization of dendritic cells and CD8+ T cells / A. S. Mansfield, P. Heikkila, K. von Smitten et al. // *Virchows Arch.* – 2011. – Vol. 459(4). – P. 391–398.
18. Нарушение симметрии отдаленных результатов органосохраняющего лечения рака молочной железы / А. Б. Порошенко, Л. А. Орловская, Н. В. Солдаткина и др. // *Отечественная онкология – основные пути развития: сборник научных трудов*. – Ростов-на-Дону, 2001. – С. 404–412.
19. Особенности иммунного статуса женщин с правосторонними локализациями рака молочной железы / А. Б. Порошенко, Л. А. Орловская, Е. Ю. Златник, А. П. Дмитренко // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25–28 мая 2004 г.* – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 69–70.
20. Аарелейд Т. П. О преобладании опухолей в левой молочной железе / Т. П. Аарелейд, Э. К. Хинт // *Вопросы онкологии*. – 1987. – Т. 33, №5. – С. 37–42.
21. Tulinius H. Left and right sided breast cancer / H. Tulinius, H. Sigvaldason, G. Olafsdottir // *Pathol. Res. Pract.* – 1990. – № 186(1). – P. 92–94.
22. Weiss H. A. Laterality of breast cancer in the United States / H. A. Weiss, S.S. Devesa, L. A. Brinton // *Cancer Causes Control*. – 1996. – № 7(5). – P. 539–43.
23. Association between breast cancer laterality and tumor location, United States, 1994–1998 / C. I. Perkins, J. Hotes, B. A. Kohler et al. // *Cancer Causes Control*. – 2004. – № 15(7). – P. 637–45.
24. Влияние функциональной асимметрии на прогноз рака молочной железы / Л. Э. Ерендеева, М. В. Завьялова, Е. М. Слонимская, В. М. Перельмутер // *Бюл. сиб. мед.* – 2002. – № 1. – С. 36–39.
25. Side and survival in breast cancer / F. Hartveit, M. Tangen, E. Hartveit // *Oncology* – 1984. – Vol. 41(3). – P. 149–154.
26. Сапин М. Р. Человеческая асимметрия лимфатических узлов и ее прикладное значение / М. Р. Сапин // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1980. – №79. – С. 58–63.
27. Study of axillary lymph node asymmetry in a female population / F. Cappello, M. Bellafiore, A. Palma et al. // *J. Anat.* – 2001. – Vol. 199. – P. 617–620.
28. Lymph Node Metastasis in Breast Carcinoma: Clinicopathologic Correlations in 3747 Patients / M. Nouh, H. Ismail, N. Alie-Din et al // *Journal of the Egyptian Nat Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 16, No. 1 – P. 50–56.
29. Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival compared to level I & II axillary lymph node dissection in node negative breast cancer patients / I. Langer, U. Guller, S. F. Hsu-Schmitz et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 35(8). – P. 805–813.