

УДК 616-006.3.04

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. БЛОХИНА»

Сопромадзе С.В.^{1,2}, Соболевский В.А.¹, Крохина О.В.¹, Феденко А.А.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Ключевые слова: саркома молочной железы, хирургическое лечение

Саркомы молочной железы — группа редких неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы, составляющая менее 1% от общего количества злокачественных новообразований молочной железы, которые выявляются практически в любом возрасте.

Материалы и методы. Основу нашей работы составил ретроспективный анализ клинических наблюдений 51 пациентки с саркомами молочной железы, проходившей обследование и лечение в период с 1999 по 2017 г. в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Результаты. Пяти- и 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость у пациенток с саркомами молочной железы в общей группе составила 56,25; 8,25; 37,5 и 3,1% соответственно (медиана выживаемости — 86,4 мес). При медиане наблюдения 86,4 мес у 43,14% пациентов (22/51) были выявлены рецидив заболевания и метастазы.

Обсуждение. В результате многофакторного анализа были отобраны наиболее значимые факторы прогноза: стадия заболевания (включая размер опухоли, гистологический подтип опухоли и степень злокачественности), возникновение рецидива. При соблюдении чистого края резекции возможно выполнение органосохранных и реконструктивно-пластических операций. Комбинированный подход необходим при лечении сарком высокой степени злокачественности с учетом морфологических и иммуногистохимических параметров опухоли.

Первичная саркома груди (PBS) представляет собой редкую и гетерогенную группу злокачественных новообразований, публикации о которых крайне ограничены. Мы получили данные из Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов и провели анализ для определения клинко-патологических характеристик PBS и оценки их ассоциаций с общей выживаемостью (OS) и выживаемостью в зависимости от рака (CSS). Медианный возраст PBS составлял 55–59 лет, а медиана ОС — 108 мес. Возраст, совпадение или полное вовлечение молочной железы, гистология опухоли и распространение опухоли были связаны с плохими результатами выживания. В многофакторном анализе размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов, отдаленный метастаз и гистологический

ранг коррелировали с результатами выживания ($p < 0,001$). У пациентов с M0 мастэктомия была связана с худшими результатами выживания по сравнению с грудной консервативной хирургией (BCS) (скорректированное отношение риска [adjHR], 1,8; 95% ДИ 1,31–2,47), независимо от размера опухоли, степени опухоли, гистологии опухоли или радиационной истории. Адьювантное излучение улучшало результаты выживания у пациентов с размером опухоли > 5 см (adjHR, 0,63; 95% ДИ 0,43–0,91), но не у пациентов с размером опухоли ≤ 5 см. Наше исследование продемонстрировало клинко-патологические характеристики PBS в популяции США и поддерживает выполнение BCS, если резекция R0 может быть достигнута, при радиации, если размер опухоли превышает 5 см.

Саркомы молочной железы (СМЖ) — группа редких неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы, составляющая менее 1% от общего количества злокачественных новообразований молочной железы и менее 5% всех сарком мягких

Адрес для корреспонденции

Сопромадзе Софио Васоевна
E-mail: sofis-m@mail.ru

тканей. СМЖ делят на две группы: первичные и вторичные. Вторичные СМЖ возникают после лучевой терапии или на фоне хронической лимфедемы (синдром Стюарта–Тривса) [1, 2, 5–9]. Выделяют несколько гистологических подтипов СМЖ — ангиосаркома, липосаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, фибросаркома. Дифференцирование подтипов сарком основано на молекулярных характеристиках опухоли, что позволяет разработать специальные методы лекарственного лечения [2]. Гистологически ведущим подтипом является ангиосаркома (32,1%). Этот гистологический подтип СМЖ связан с наиболее неблагоприятным прогнозом по сравнению с другими гистологическими подтипами СМЖ. Исследование Kattan и соавт. показало, что остеосаркома имеет худший прогноз, чем фибросаркома или липосаркома [3].

СМЖ в основном диагностируется у пациентов среднего возраста (50–60 лет) [10, 14]. Опухоль представляет безболезненную, хорошо ограниченную и подвижную массу с размером от 1 до 40 см и более быстрым темпом роста по сравнению с эпителиальным раком молочной железы [10, 11, 14]. Лимфогенный способ метастазирования нехарактерен для СМЖ, и поэтому поражение подмышечных лимфатических узлов встречается редко [5, 6, 12, 14]. Метастазируют СМЖ чаще в легкие, печень и костный мозг [5]. Вовлечение кожи и грудных мышц встречается редко [14]. Прогноз заболевания СМЖ основан на размере опухоли, наличии региональных или отдаленных метастазов и гистологическом подтипе опухоли [5, 21].

Широко варьируются описанные клиничко-патологические характеристики зарегистрированных серий случаев, таких как медианный возраст пациентов (30–60 лет), 5-летняя выживаемость (14–90%), частота местного рецидива (15–73%) и гистологический подтип СМЖ [4, 7, 18].

Основным методом лечения СМЖ является хирургическое лечение. Наиболее важными факторами прогноза, определяющими долгосрочную выживаемость, являются размер опухоли и чистый край резекции. Вовлечение лимфатических узлов встречается редко и может возникать в подтипе карциносаркомы или при диссеминированном заболевании, поэтому подмышечная лимфаденэктомия рекомендуется только в случае подозрительных лимфатических узлов или в случае подтипа карциносаркомы [14]. Лимфаденэктомия не улучшает результаты лечения [15, 16]. По данным некоторых авторов, возможно выполнение как мастэктомии, так и органосохранной операции при условии чистых краев резекции [4, 7].

Существует несколько разногласий относительно использования лучевой терапии и/или химиотерапии у пациентов с СМЖ, поэтому нет консенсуса

относительно назначения адъювантного лечения. По данным Yin и соавт., комбинированные методы лечения СМЖ (хирургическое вмешательство и адъювантная лучевая терапия) выявили снижение смертности и увеличение выживаемости пациентов СМЖ при стадии T2M0 [1]. СМЖ часто минимально чувствительны к химиотерапии, частота ответов колеблется от 20 до 40% [14, 18]. Адъювантная химиотерапия назначалась пациентам с хорошим функциональным статусом и первичной саркомой высокой степени злокачественности или рецидивирующей саркомой. Химиотерапия чаще была основана на схеме доксорубина и ифосфамида, однако нет доказательств, подтверждающих их эффективность [14, 16]. По данным Феденко А.А., доказана эффективность режима HD AI для отдельных гистологических подтипов сарком мягких тканей (синовиальная саркома, липосаркома, ЗФГ). Режим показал низкую эффективность в отношении лейомиосарком [19, 20]. Адъювантная лучевая терапия для СМЖ в основном зависит от риска рецидива опухоли, но не обнаружено конкретных критериев для проведения адъювантной лучевой терапии при резекции R0 [7, 9, 13]. Имеются данные о преимуществах адъювантной лучевой терапии для больших (>5 см) опухолей или у пациентов с положительными хирургическими краями резекции в снижении частоты локального рецидива [11].

СМЖ имеют плохой прогноз и высокий риск рецидива. 80% рецидивов развиваются в течение первых 2 лет после постановки диагноза [5]. Размер опухоли более 5 см является наиболее часто надежным прогностическим фактором во многих исследованиях. По данным Al-Benna, 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования болезни колеблется от 44 до 66% и общая 5-летняя выживаемость — от 49 до 67% [14]. Гистологический подтип опухоли также влиял на прогноз заболевания. Фибросаркома и липосаркома были связаны с лучшей общей и опухолево-специфической выживаемостью, тогда как остеосаркома была связана с худшей. Несмотря на рецидивы и возникновение отдаленных метастазов, женщины с СМЖ имели относительно благоприятный прогноз с медианой общей выживаемости 108 мес [1]. Возникновение локального рецидива или отдаленного метастазирования и смерть пациентов чаще всего происходят в первые годы после постановки диагноза [5, 11, 14]. Постоянное наблюдение рекомендуется в течение первых двух лет, потому что в этот период появляется примерно 80% рецидивов [14].

Редкость первичных СМЖ исключает любое проспективное исследование и создает серьезные проблемы в его диагностике, лечении и исследованиях. Многие опубликованные статьи про СМЖ ограничены небольшим размером выборки, в пределах от 25 до 83 пациентов. Поэтому текущие

рекомендации для лечения первичных СМЖ основаны на небольших ретроспективных случаях и экстраполированы на исследования. Эти исследования включают пациентов с широким спектром гистологических подтипов СМЖ. С течением времени появление новых лекарственных препаратов для химиотерапии и таргетной терапии, менялись подходы к лечению СМЖ [10, 14, 18]. Вопрос о проведении одномоментных и отсроченных реконструктивных операций при СМЖ в нашей стране остается нерешенным ввиду редкости заболевания, поздней диагностики и вследствие этого плохого прогноза. Учитывая, что СМЖ чаще возникают в молодом трудоспособном возрасте, определение показаний к выполнению реконструктивных операций при данной патологии является актуальной темой для исследования. Роль адъювантной лучевой терапии и химиотерапии при неметастатической СМЖ также недостаточно изучена. Мы решили проанализировать результаты лечения пациенток с СМЖ в РОНЦ им. Блохина в зависимости от стадии заболевания, морфологического подтипа опухоли и объемов проведенного лечения.

Материалы и методы

Основу нашей работы составил ретроспективный анализ клинических наблюдений и операционного материала 51 пациентки с СМЖ, проходившей обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1999 по 2017 г.

Критерием включения пациенток в исследование был гистологически верифицированный диагноз СМЖ. Критерий исключения — наличие отдаленных метастазов. Стадирование производилось по классификации ВОЗ, с рекомендациями Американского объединенного комитета по раку (UICC and AJCC) — 1994, 2011:

- Стадия IA — низкая степень злокачественности, опухоль меньше 5 см, нет поражения лимфоузлов и нет отдаленных метастазов.
- Стадия IB — низкая степень злокачественности, опухоль больше 5 см, нет поражения лимфоузлов и нет отдаленных метастазов.
- Стадия IIA — средняя степень злокачественности, опухоль меньше 5 см, нет поражения лимфоузлов и нет отдаленных метастазов.
- Стадия IIB — средняя степень злокачественности, опухоль больше 5 см, нет поражения лимфоузлов и нет отдаленных метастазов.
- Стадия IIIA — высокая степень злокачественности, опухоль меньше 5 см, нет поражения лимфоузлов и нет отдаленных метастазов.
- Стадия IIIB — высокая степень злокачественности, опухоль больше 5 см, нет поражения лимфоузлов и нет отдаленных метастазов.
- Стадия IV — опухоль любого размера и степени злокачественности, но есть поражение лимфатических узлов и/или отдаленные метастазы.

Всем исследованным больным (n=51) диагноз был поставлен на основании гистологического исследования операционного материала, в 27,45% случаев (14 пациенток) было выполнено иммуногистохимическое исследование.

Возраст пациентов колебался от 18 до 83 лет. При этом 40 (78,38%) пациенток находились в возрасте от 20 до 60 лет (рис. 1).

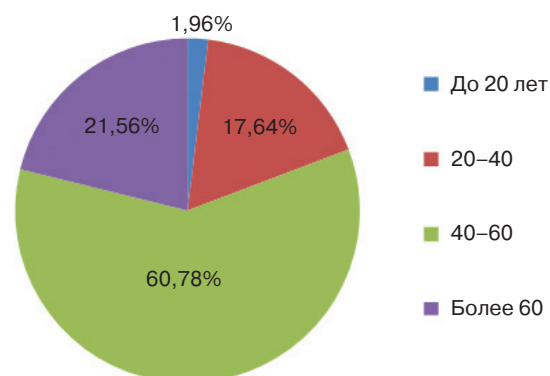


Рис. 1. Распределение пациенток по возрасту

Определение гистологического подтипа опухоли проводилось согласно международной классификации опухолей ВОЗ второго пересмотра (2003). Выделялись следующие гистологические подтипы СМЖ: ангиосаркома (n=6); веретенноклеточная саркома (n=2); злокачественная листовидная опухоль (ЗЛО; n=10); злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ; n=20); лейомиосаркома (n=2); липосаркома (n=8); фибросаркома (n=3); хондросаркома (n=1) (рис. 2).

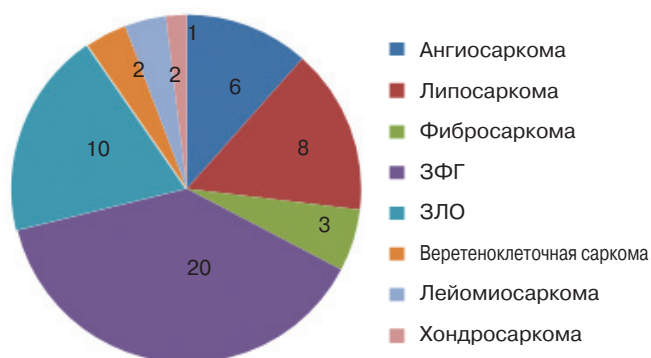


Рис. 2. Распределение пациенток по гистологическим подтипам опухоли

Результаты

Нами было проведено подробное изучение лечебной тактики у пациенток с СМЖ в зависимости от стадии заболевания. При I стадии заболевания 4 (7,84%) пациенткам было проведено только хирургическое лечение, 2 (3,42%) — комбинированное лечение.

При II стадии заболевания 9 (17,65%) пациенткам было проведено только хирургическое лечение, 4 (7,84%) — комбинированное лечение. При III стадии заболевания 22 (43,13%) пациенткам

было проведено только хирургическое лечение, 11 (21,56%) – комбинированное лечение, 16 (31%) пациенткам была выполнена мастэктомия, 13 (25,45%) больным – радикальная мастэктомия, 16 (31,37%) пациенткам – секторальная резекция, 2 – радикальная резекция. В 4 (8%) случаях была выполнена мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером-эндопротезом Беккера или имплантатом. Достоверной разницы выживаемости пациенток с и без реконструктивной операции получено не было (рис. 3, 4).

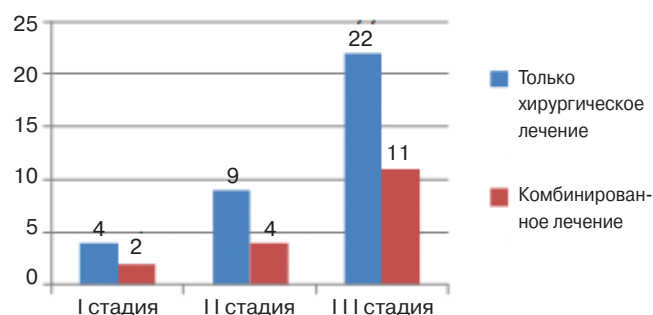


Рис. 3. Доля хирургического и комбинированного лечения в зависимости от стадии заболевания

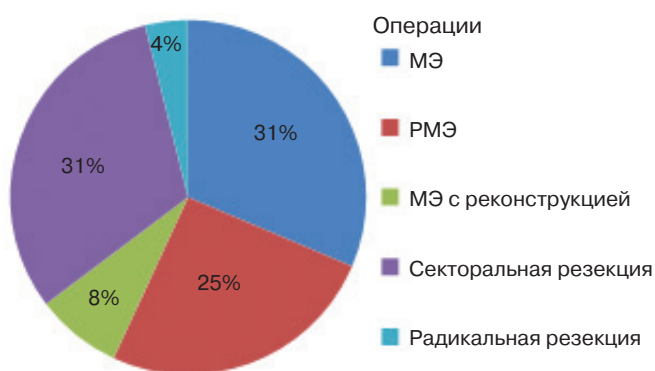


Рис. 4. Распределение пациентов по видам хирургических операций (МЭ – мастэктомия, РМЭ – радикальная мастэктомия)

18 (30,29%) пациентам были выполнены органосохранные операции в объеме секторальной резекции (16 пациенток – 31,37%) и радикальной резекции молочной железы (2 пациентки – 3,92%). При анализе гистологического материала в 100% случаев были достигнуты чистые края резекции. Величина краев резекции колебалась от 0,5 до 2 см. Рецидивы возникли у 5 (9,8%) пациентов. При этом время возникновения рецидива болезни зависело от величины края резекции. В группе пациентов, которым была выполнена мастэктомия, рецидив заболевания обнаружился у 4 (7,84%) больных (рис. 5).

При анализе материала не было получено достоверных различий выживаемости пациентов с СМЖ первой и второй стадий заболевания, поэтому данные группы пациентов были объединены в одну группу. Таким образом, все пациенты в зависимости от стадии заболевания были разделены на две груп-

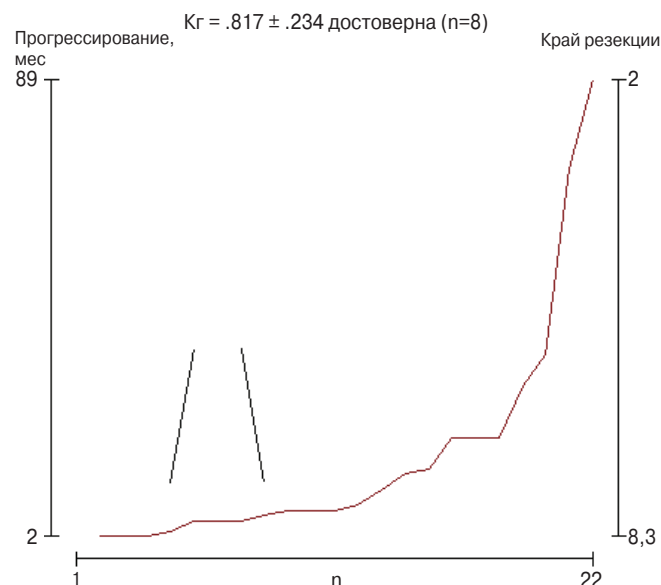


Рис. 5. Зависимость сроков прогрессирования заболевания от величины края резекции

пы: I группа (n=18) – пациентки с первой и второй стадией заболевания, II группа (n=33) – пациентки с третьей стадией заболевания.

Мы проанализировали 5- и 10-летнюю общую и безрецидивную выживаемость СМЖ по группам, а также провели сравнительный анализ в зависимости от гистологического подтипа опухоли, стадии, срока развития возврата заболевания. Средний срок наблюдения составил 86 мес. 5-летняя общая выживаемость у пациенток с СМЖ в общей группе составила 56,25%, 10-летняя – 8,25%. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 37,5%, 10-летняя – 3,1% (медиана выживаемости – 86,4 мес) (рис. 6, 7). При регрессионном анализе материала было обнаружено, что гистологические подтипы опухоли оказывают большую значимость

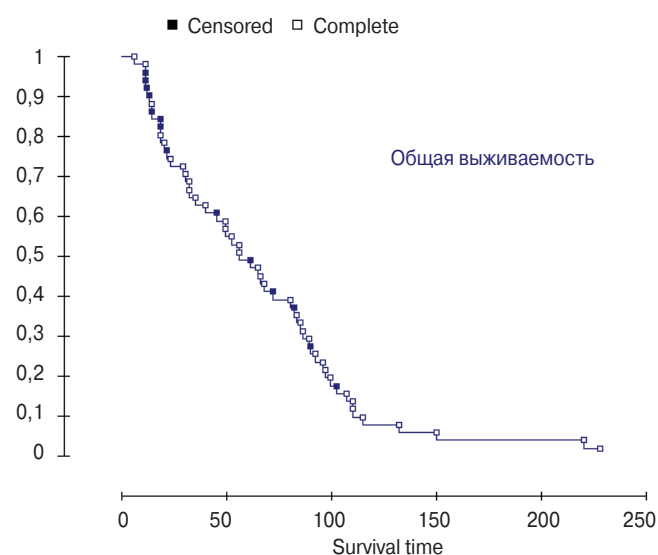


Рис. 6. 5- и 10-летняя общая выживаемость пациенток всех групп

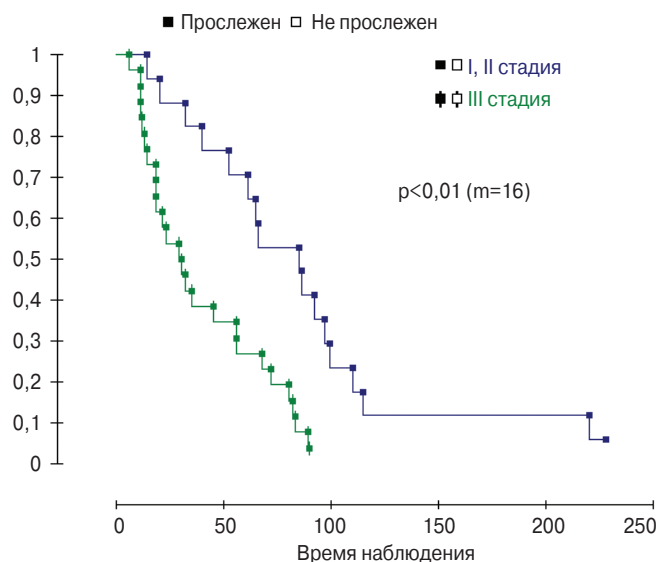


Рис. 7. Сравнение общей выживаемости в группах по стадиям заболевания

на выживаемость пациентов, чем классификация по стадиям. Вследствие этого все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с наиболее злокачественными подтипами опухоли (ЗФГ и веретенноклеточная саркома). Во вторую группу вошли пациенты с другими гистологическими подтипами (ЗЛО, липосаркома, фибросаркома, ангиосаркома). При дальнейшем сравнении этих групп по критериям Каплайн–Майера была выявлена достоверность разности по продолжительности жизни и по возрасту (рис. 8). В связи с этим рекомендуется при оценке тяжести СМЖ и выборе тактики лечения руководствоваться не только классификацией TNM, но и морфологическим подтипом опухоли. Всем пациентам перед началом лечения обязательно выполнение иммуногистохимического исследования.

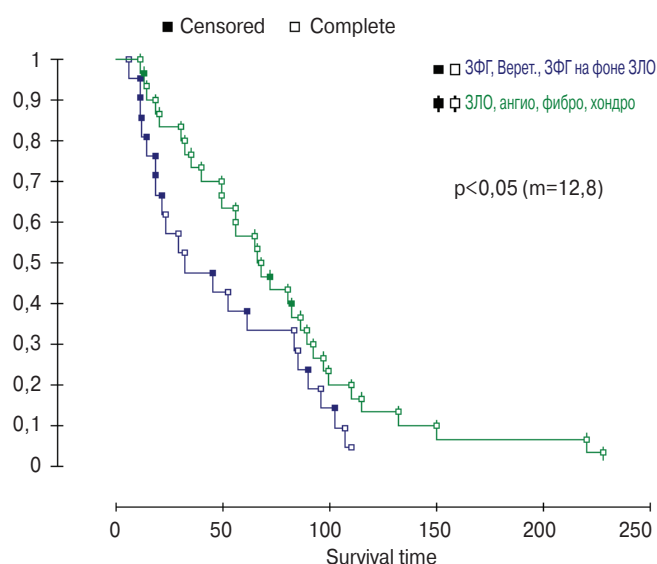


Рис. 8. 5- и 10-летняя общая выживаемость пациенток I и II групп

Обсуждение

Ввиду того, что СМЖ встречаются нечасто, а спектр гистологических вариантов саркомы довольно широкий, в настоящее время не разработан единый алгоритм лечения СМЖ, не выделены подходы к проведению неадьювантной и адьювантной химиотерапии, лучевой терапии. В результате многофакторного анализа нами были отобраны наиболее значимые факторы прогноза: стадия заболевания (включая размер опухоли, гистологический подтип опухоли и степень злокачественности), возникновение рецидива. Руководствуясь результатами нашего исследования, мы рекомендуем выполнение органосохранных и реконструктивно-пластических операций на молочной железе с соблюдением чистого края резекции, при этом величина края резекции должна быть больше или равна 2 см, что не противоречит данным литературы [5, 8, 12, 14, 17]. Лучевая терапия может рассматриваться у пациентов с высоким риском рецидива при наличии опухолевых клеток в краях резекции, размера опухоли более 5 см и высокой степени злокачественности саркомы, поскольку эти показатели имеют тенденцию к раннему рецидивированию и метастазированию [5, 8, 14, 17]. Комбинированный подход (хирургическое лечение и адьювантная химиотерапия или лучевая терапия) необходим при лечении сарком высокой степени злокачественности с учетом морфологических и иммуногистохимических параметров опухоли.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yin M et al. Primary female breast sarcoma: clinicopathological features, treatment and prognosis. *Sci Rep.* 2016;6:31497. DOI: 10.1038/srep31497.
2. Moore MP, Kinne DW. Breast sarcoma. *Surg Clin North Am.* 1996;76:383-92. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70445-X.
3. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20:791-796.
4. Zelek L et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2003;21:2583-2588. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.080.
5. Li N et al. Breast sarcoma. A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2016;24:203-205.
6. Hefny AF et al. Stromal sarcoma of the breast: a case report. *Asian J Surg.* 2004;27:339-341.
7. McGowan TS et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2000;46:383-390.
8. Holm M et al. Primary breast sarcoma: a retrospective study over 35 years from a single institution. *Acta Oncol.* 2016;55:584-590.

9. Rashmi Chugh M et al. Breast sarcoma: treatment. UpToDate, Waltham, 2016, <http://www.uptodate.com/contents/breast-sarcoma-treatment>.
10. Hsu C, McCloskey SA, Peddi PF. Management of breast sarcoma. Surg Clin North Am. 2016;96:1047-1058.
11. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the Breast. Ed 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010:800-802.
12. Testori A et al. Huge malignant phyllodes breast tumor: a real entity in a new era of early breast cancer. World J Surg Oncol. 2015;13:81.
13. Blanchard DK, Reynolds CA, Grant CS, Donohue JH. Primary nonphyllodes breast sarcomas. American journal of surgery. 2003;186:359-361.
14. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU, Steinstraesser L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. Breast Cancer Res Treat. 2010;122(3):619-626. DOI: 10.1007/s10549-010-0915-y.
15. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: current and future perspectives. Breast. 2011;20:199-204.
16. Nizri E, Merimsky O, Lahat G. Optimal management of sarcomas of the breast: an update. Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14(6):705-710. DOI: 10.1586/14737140.2014.895667.
17. Wang F, Jia Y, Tong Z. Comparison of the clinical and prognostic features of primary breast sarcomas and malignant phyllodes tumor. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:146-152.
18. Воротников ИК. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение. Маммология. 1999;1:29-34.
19. Феденко АА. Модификация режимов химиотерапии сарком мягких тканей. Старые препараты и новые возможности. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2015;(4):3-20.
20. Феденко АА, Конев АА, Анурова ОА и соавт. Ангиосаркомы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013;(1):24-41.
21. Алиев МД, Бохан БЮ, Буров ДА. Прогностическая роль края резекции в хирургии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013;14(2):97-100.

Статья поступила 01.04.2018 г., принята к печати 12.04.2018 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

Информационная страница

Сопроматзе Софио Васоевна, ФГБУ «НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, аспирант отделения реконструктивной и пластической онкохирургии НИИ КО.

Соболевский Владимир Анатольевич, ФГБУ «НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением реконструктивной и пластической онкохирургии.

Крохина Ольга Владимировна, ФГБУ «НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реконструктивной и пластической онкохирургии НИИ КО.

Феденко Александр Александрович, ФГБУ «НИМЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук, зав. отделением химиотерапии.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

TREATMENT RESULTS OF BREAST SARCOMAS IN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY NAMED AFTER N.N. BLOKHIN

Sopromadze S.V.^{1,2}, Sobolevsky V.A.¹, Krokhina O.V.¹, Fedenko A.A.¹

¹ FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20-1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Key words: breast sarcoma, surgical treatment

Breast sarcomas (BS) are the group of rare malignant tumors of the breast, the optimal treatment is still under discussion.

Patients and methods. We retrospectively reviewed 51 patients with BS between 1999 and 2017 in National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.

Results. Five-year recurrence-free survival and OS rate were 37,5 and 56,2%, respectively. With median follow-up of 86,4 months, 43,14% patients (22/51) were found with local recurrence and metastasis.

Conclusion. Disease stage and local recurrence were indicated as unfavorable prognostic factors. Surgery remains crucial treatment for breast sarcomas. Mastectomy is not routinely necessary if clear margin could be achieved by local excision. The combined approach is necessary in the treatment of high-grade sarcomas, taking into account the morphological and immunohistochemical parameters of the tumor.