

Krūtį tausojančios operacijos ir kombinuotojo gydymo rezultatai

Breast preserving surgery and results of combined treatment

Valerijus Ostapenko¹, Saulius Bružas¹, Algimantas Mudėnas¹, Jonas Sabonis¹, Algirdas Jackevičius¹, Juozas Kurtinaitis¹, Anatolijus Ostapenko², Narimantas Evaldas Samalavičius¹, Laima Bloznelytė-Plėšnienė¹

¹ *Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, Santariškių g. 1, LT-08661 Vilnius*

² *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius*

El. paštas: v.ostapenko@takas.lt

¹ *Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių Str. 1, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

² *Medical Faculty Vilnius University, Čiurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania*

E-mail: v.ostapenko@takas.lt

Tikslas

Krūtį tausojančios operacijos (KTO) pastaruoju metu yra pripažintas krūties vėžio gydymas, kuriam chirurgija teikia pirmumą. Krūtį tausojančių operacijų skaičius didėja industrinėse pasaulio šalyse, taip pat ir Lietuvoje. Šio darbo tikslas – įvertinti Vilniaus universiteto Onkologijos instituto (VUOI) KTO kombinuotojo gydymo rezultatus.

Ligoniai ir metodai

Darbe atliekama retrospektyvi 349 pacientų, sergančių I, II, III stadijos krūties vėžiu ir gydytų KTO, analizė. Visoms pacientėms buvo taikytas kombinuotasis gydymas. Ligonių amžius mediana buvo 51 metai, stebėjimo mediana – 9,4 metų.

Rezultatai

Bendras ligonių, sergančių I stadijos krūties vėžiu, penkerių išgyvenimas 93,6 % (88,3–96,5), II stadijos – 76,4 % (69,5–81,9), o III – 64,0 % (42,2–79,4). Pasitaikė 22 lokalūs recidyvai. Atkryčio išsivystymo tikimybė siekė 8,0 % (5,2 %–12,3 %).

Išvada

Darbo rezultatai leidžia teigti, kad KTO įdiegus VUOI, atkryčių nepadaugėjo, o bendrieji išgyvenimo rezultatai buvo panašūs į tarptautinių randomizuotų klinikinių studijų rezultatus.

Reikšminiai žodžiai: krūties vėžys, krūtį tausojančios operacijos, gydymo rezultatai.

Background

Breast conservation therapy (BCT) is now well established as an oncologically safe treatment for primary breast cancer. BCT rates are growing in industrial countries, also in Lithuania. The aim of the study was to analyze the results of combined treatment of breast conservation therapy at the Oncology Institute of Vilnius University.

Patients and methods

A retrospective analysis of 376 patients with stages I, II, III breast cancer, who underwent BCT treatment at the Oncology In-

stitute of Vilnius University in 1999–2000, was performed. The patients' age median was 51 years and the follow-up median 9.4 years.

Results

The overall 5-year survival in stage I was 93.6% (88.3–96.5), stage II – 76.4% (69.5–81.9), stage III – 64.0% (42.2–79.4); 22 local recurrences were observed. The cumulative probability of local recurrence was estimated to be 8.0% (5.2–12.3%).

Conclusions

The implementation of BCT at the Oncology Institute of Vilnius University did not peaked the recurrence rates, and patients' survival was found to be comparable to the findings of randomized clinical studies.

Keywords: breast cancer, breast-preserving surgery, results of combined treatment.

Įvadas

Kasmet pasaulyje apie 1 300 000 moterų susergera krūties vėžiu ir miršta beveik 600 000. Krūties vėžys dažniausia moterų onkologinė liga Europos Sąjungos šalyse (2004 m. – 275 100 atvejų, 29 % visų moterų onkologinių ligų) ir pagrindinė mirties priežastis (2004 m. – 88400 mirčių, 17,4 % visų atvejų) [1]. 2010 metais JAV buvo prognozuojama 207 000 invazinių krūties vėžio atvejų ir apie 40 000 mirčių nuo krūties vėžio [2]. Krūties vėžys yra pati dažniausia Lietuvos moterų onkologinė liga. 2010 metais buvo diagnozuota apie 1500 naujų krūties vėžio atvejų [3].

Remiantis randomizuotais klinikiniais tyrimais 1990 metais Nacionalinio sveikatos instituto (JAV) sutarimo dalyviai konstatavo, kad „daugumai moterų, sergančių I ir II stadijos krūties vėžiu, tinkamiausia yra tausojanti operacija (KTO) ir spindulinis gydymas ...“ [4–9]. KTO sparčiai daugėja pasaulio šalyse, taip pat ir Lietuvoje. Stebėjimo rezultatai parodė, kad po krūtį tausojančių operacijų išgyvenamumo rezultatai yra stabilūs net po dvidešimties metų ir yra tokie pat kaip po mastektomijos [10, 11]. Šio darbo tikslas – įvertinti VUOI KTO kombinuotojo gydymo rezultatus.

Ligoniai ir metodai

1999–2000 metais VUOI 376 ligonėms, sergančioms krūties vėžiu, buvo atlikta KTO (26,6 % visų operacijų). Tolesnei retrospektyviajai analizei buvo atrinktos 349 ligonės, sergančios I–III stadijų krūties vėžiu, jų naviko dydis buvo mažesnis nei 5 cm (T1 bei T2). Navikai vertinti kaip lokaliūs, esant T1-2N0-1 (I–II stadija), esant T1-2N2-3 – vietiškai išplitę (III stadija). Ligonų amžiaus mediana – 51 metai. 122 moterims (35,0 %) buvo įvertinti estrogenų ir progesteronų receptoriai. HER2

receptorių rasta 18 ligonių. Pacientėms buvo taikytas kombinuotasis gydymas: chemoterapija/hormonoterapija, spindulių terapija. Visų ligonių gyvybinis statusas buvo įvertintas 2010 m. sausio 31 dieną. Stebėjimo mediana buvo 9,4 metų. Stebėjimo laikotarpiu nustatyti 22 lokaliūs recidyvai; 89 ligonės mirė. Pagrindinės ligonių charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

Buvo vertinama atkryčio tikimybė ir bendras išgyvenimas. Išgyvenimas buvo skaičiuojamas Kaplan ir Mejerio metodu, o recidyvavimo tikimybė buvo įvertinta tuo pačiu metodu, pritaikius Nelsono-Aleno plėtinį. Atkryčio laikas buvo skaičiuojamas nuo operacijos iki lokalaus recidyvo išsivystymo, o nesant recidyvų – iki ligonės paskutinio stebėjimo datos arba mirties datos. Išgyvenimas buvo skaičiuojamas nuo operacijos datos iki paskutinio stebėjimo ar mirties datos.

Rezultatai

Stebėjimo laikotarpiu, kuris daugumai ligonių siekė 9 metus, buvo nustatyti 22 (6,3 %) atkryčiai (recidyvai). Dauguma iš jų (54,5 %) buvo toje pačioje krūtyje, kiek mažiau rando (36,3 %) ir vienu atveju atkrytis buvo kitoje krūtyje. Atkryčio išsivystymas pagal stadijas yra pateikiamas 2 lentelėje

Atkryčio atsiradimas dažnėjo toje pačioje krūtyje, tačiau bendro visų recidyvų dažnėjimo priklausomai nuo stadijos nebuvo. Atkryčio išsivystymo dažnis priklausomai nuo stebėjimo laiko siekė 0,47 atvejo 100 stebėjimo metų, tai reikštų, jog mūsų pacientų grupėje (N=359) vidutiniškai kasmet sulaukdavome po tris pacientes, turinčias lokalių atkryčių.

Atkryčio išsivystymo tikimybė po penkerių metų siekė 4,3 %, o po devynerių – 8,0 %.

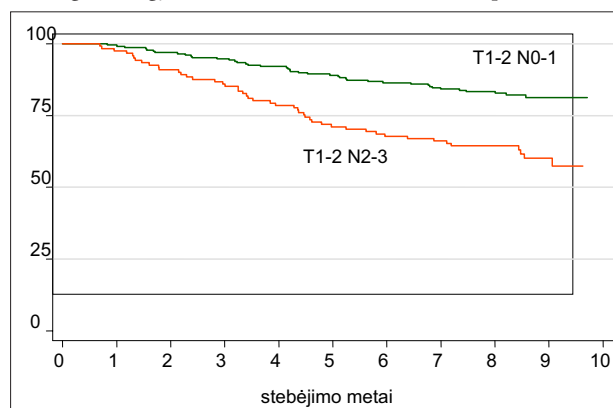
Bendras penkerių metų visų ligonių išgyvenimas sudarė 82,8 % (78,4 %–86,4 %). Bendras penkerių metų

1 lentelė. Pagrindinės ligonių charakteristikos

Piktybinis navikas	Lokaluotas (T1-2 N0-1)	Vietišškai išplitęs (T1-2 N2-3)	Iš viso	Chi testas, p
Pacientų skaičius	228	121	349	
Amžius iki 50 m.	111 (48,7 %)	58 (47,9 %)	169	0,448
Amžius 50–59 m.	61 (26,7 %)	39 (32,2)	100	
Amžius ≥60 m.	56 (24,6 %)	24 (19,8 %)	80	
Naviko dydis T1	160 (70,2 %)	56 (46,3 %)	216	0,00
Naviko dydis T2	68 (29,8 %)	65 (53,7 %)	133	
Diferenciacijos laipsnis G1	42 (18,7 %)	11 (9,2 %)	53	0,058
Diferenciacijos laipsnis G2	130 (58,8 %)	73 (61,4 %)	203	
Diferenciacijos laipsnis G3	53 (23,5 %)	35 (29,4 %)	88	
Estrogenų receptoriai	84	38	122	0,197
Reakcijos nėra	18 (21,4%)	11 (28,9%)	29	
Silpna (≤5 balai)	19 (22,6 %)	7 (18,4 %)	21	
Vidutinė (6–9 balai)	23 (27,4 %)	5 (13,2 %)	31	
Stipri (≥10 balai)	24 (28,6 %)	15 (39,5 %)	29	
Progesteronų receptoriai	84	38	122	0,266
Reakcijos nėra	14 (16,7 %)	9 (23,7 %)	23	
Silpna (≤5 balai)	36 (42,8 %)	10 (26,3 %)	46	
Vidutinė (6–9 balai)	21 (25,0 %)	36,8 %)	35	
Stipri (≥10 balai)	13 (15,5 %)	5 (13,1 %)	18	
Chemoterapija	66 (28,9 %)	86 (71,1 %)	152	0,000
Hormonų terapija	102 (44,7 %)	15 (12,4 %)	117	0,000
Radioterapija	31 (13,6 %)	5 (4,1 %)	36	0,006

2 lentelė. Atkryčio išsivystymas pagal stadijas

Atkrytis	Lokaluotas (I–II stadija T1-2 N0-1)	Vietišškai išplitęs (III stadija T1-2 N2-3)	Iš viso
Atkrytis toje pačioje krūtyje	10 (58,8 %)	2 (40,0 %)	12 (54,5 %)
Atkrytis randoje	5 (29,4 %)	3 (60,0 %)	8 (36,3 %)
Atkrytis kitoje krūtyje	1 (5,8 %)	0	1 (4,5 %)
Iš viso lokalių atkryčių	17	5	22

3 lentelė. Bendras ligonių išgyvenimas lokalizuoto ir vietišškai išplitusio krūties vėžio atveju

4 lentelė. Penkerių ir devynerių metų išgyvenimas priklausomai nuo naviko stadijos

Išgyvenimas	I stadija	II stadija	III stadija
Pacientai	155	182	25
Penkerių metų išgyvenimas	93,6 % (88,3–96,5)	76,4 % (69,5–81,9)	64,0 % (42,2–79,4)
Devynerių metų išgyvenimas	85,3 % (78,1–90,3)	65,9 % (57,9–72,7)	53,3 % (30,3–71,5)

5 lentelė. Persektyviųjų randomizuotų KTO su švitinimu tyrimų rezultatų palyginimas

Studija	Periodas	Atv. skaičius	Stadija	Išgyvenimas		Recidyvai	
				Trukmė	Proc.	Trukmė	Proc.
Milan I ¹	1973–1980	701	I	18 metų	65	iš viso	7
Institut Gustave-Roussy	1972–1980	179	I	15 metų	73	iš viso	9
NSABP B-06 ⁴	1976–1984	1219	I, II	12	63	iš viso	10
National Cancer Institute	1979–1987	237	I, II		19		
EORTC	1980–1986	868	I, II				20
Danish Breast Cancer Group	1983–1989	904	I–III			3 metai	3

išgyvenimas esant lokalizuotam ir vietiškai išplitusiam krūties vėžiui siekė atitinkamai 89,0 % (84,2 %–92,5 %) ir 71,1 % (78,4 %–86,4 %) (3 ir 4 lentelės).

Bendras penkerių metų išgyvenimas ligonių, sergančių I stadija, sudarė 93,6 % (88,3 %–96,5 %), II stadija – 76,4 % (69,5 %–81,9 %), III stadija – 64,0 % (42,2 %–79,4 %). Bendras devynerių metų išgyvenimas ligonių, sergančių I stadija, sudarė 85,3 % (78,1 %–90,3 %), II stadija – 65,9 % (57,9 %–72,7 %) III stadija – 53,3 % (30,3 %–71,5 %) (4 lentelė).

Diskusija

Šeši randomizuoti tyrimai (Milan I, Institut Gustave-Roussy, NSABP B-06, National Cancer Institute, EORTC ir Danish Breast Cancer Group), kuriuose buvo lyginami ankstyvu krūties vėžiu sergančių moterų konservatyvaus gydymo ir mastektomijos rezultatai, parodė, kad atliekant krūtį tausojančią operaciją ir taikant spindulinį gydymą išgyvenimo rezultatai yra panašūs kaip ir po mastektomijos (5 lentelė) [5–8].

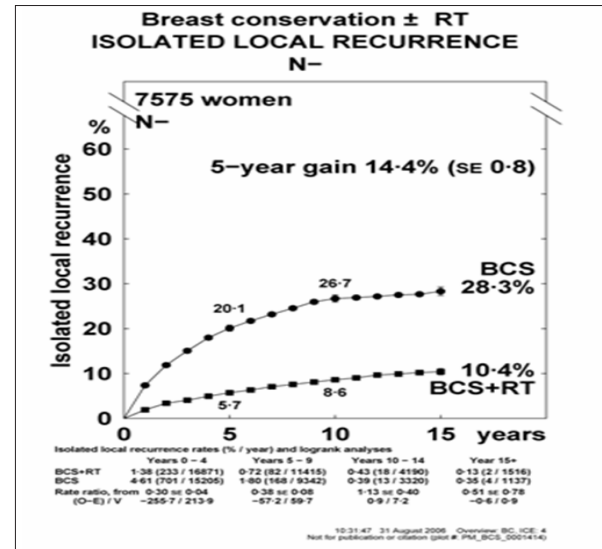
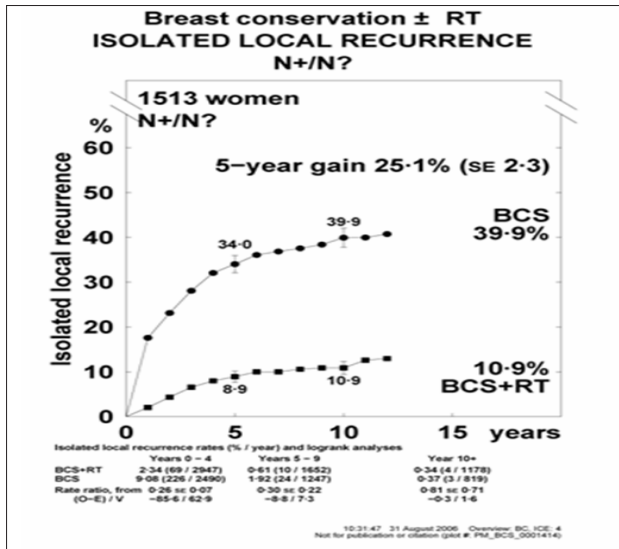
2002 metų Veronesi Milano studijoje nurodoma, kad per 20 metų atkryčio dažnumas po tausojančio gydymo buvo $8,8 \pm 3,2$ %, po radikalaus mastektomijos – $2,3 \pm 0,8$ % [9].

Keturiolikos randomizuotų klinikinių tyrimų meta-analizė (9000 ligonių) parodė (žr. pav.), kad taikant KTO ir spindulinį gydymą, ligonėms, sergančioms krūties vėžiu, 5 metų atkrytis esant „N0“ sudarė 6,7 %, esant „T1“ – 8,9 % [12–14].

Straipsnyje analizuojama 349 ligonių, kurioms yra T1 ir T2 lokalizuotas (I, II stadijos) ir vietiškai išplitęs (III stadijos) navikas, kuris buvo kombinuotuoju būdu gydytas KTO 1999–2000 metais VUOI. Pagal naviko dydžio įtraukimo kriterijus ($T \leq 5$ cm), stebėjimo laikotarpi, ligonių skaičių analizuojama VUOI pacienčių grupė panaši į EORTC ir Nacionalinio vėžio instituto (NCI) analizuojamas grupes. Jų stebėjimo laikas yra 10 metų, maksimalus naviko dydis iki 5 cm, ligonių skaičius – atitinkamai 237 (NCI) ir 874 (EORTC). Autoriai konstatuoja 19 % (NCI) ir 20 % (EORTC) atkryčio. Bendras aštuonerių metų išgyvenimas, EORTC duomenimis, sudarė 71 %, bendras 10 metų išgyvenimas NCI duomenimis – 77 % [6, 7].

2010–2011 metų publikacijų duomenimis, 10 metų atkryčio tikimybė ligonėms, sergančioms T1-2N0M0 krūties vėžiu, sudaro 10 %, tačiau ligonėms, jaunesnėms nei 40 metų, atkryčio tikimybė svyruoja apie 15 % [15–17].

VUOI analizuojamą sergančių krūties vėžiu (I, II, III stadija) ligonių grupę sudarė 349 ligonių ir bendras



Pav. Atkrytis po KTO ir spindulinio gydymo ir tik po KTO. Randomizuotų klinikinių tyrimų metaanalizė

penkerių metų pacienčių, sergančių I stadijos krūties vėžiu ir gydytų KTO, išgyvenimas siekė 93,6 % (88,3 %–96,5 %), II stadijos – 76,4 % (69,5 %–81,9 %), III stadijos – 64,0 % (42,2 %–79,4 %). Atkryčio išsivystymo tikimybė po penkerių metų siekė 4,3 %, o po devynerių – 8,0 %.

Taigi, VUOI bendro išgyvenimo ir atkryčio rezultatai yra panašūs į NCI ir EORTC duomenis. Mažiausias iš pirmiau minėtų tyrimų aštuonerių metų atkryčio procentas yra Milano I studijoje – 5 %, tačiau pagal įtraukimo kriterijus šiame randomizuotame tyrime dalyvavo 352 ligonės, kurių naviko dydis iki 2 cm – tik I stadija. Pagal bendrus aštuonerių metų išgyvenimo rezultatus VUOI analizuojamos grupės ir Milano I studijos rezultatai yra panašūs.

Atlikta analizė leidžia teigti, kad įdiegus VUOI krūtį tausojančias operacijas atkryčio procentas nepadidėjo, o bendrieji išgyvenimo ir atkryčio rezultatai buvo panašūs į pateiktų randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatus.

LITERATŪRA

- Boyle P. and Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 2005; 16: 481–8.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300.
- Lietuvos vėžio registras, 2011.

Išvados

- Įvertinta 349 pacienčių, kurioms 1999–2000 m. buvo taikyta KTO, išgyvenimas, atkryčio rizika pagal naviko išplitimą T1-2N0-1 (I, II stadijos) ir T1-2N2-3 (III stadijos).
- Bendras ligonių, sergančių I stadijos krūties vėžiu ir gydytų KTO, penkerių metų išgyvenimas siekė 93,6 % (88,3 %–96,5 %), II stadijos – 76,4 % (69,5 %–81,9 %), III stadijos – 64,0 % (42,2 %–79,4 %).
- Pasitaikė 22 lokalūs recidyvai (6,3 %). Atkryčio išsivystymo tikimybė po penkerių metų siekė 4,3 %, o po devynerių – 8,0 %.
- Darbo rezultatai leidžia teigti, kad KTO įdiegus į VUOI atkryčio procentas nebuvo didesnis, o bendrieji išgyvenimo rezultatai buvo panašūs į pateiktų randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatus.

- NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391–5.
- Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558–64.
- FPoggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-

year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98: 697–702.

7. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143–50.

8. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19–25.

9. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1085–9.

10. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–32.

11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41.

12. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.

13. Punglia RS., Morrow M., Winer EP, Harris JR. Local Therapy and Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2399–405.

14. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Harold J. Birstein HJ, Carter WB, et al. Invasive Breast Cancer. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, 2011.

15. Courdi A, Doyen J, Galb J. Local Recurrence after Breast Cancer Affects Specific Survival Differently according to Patient Age. *Oncology* 2010; 79: 349–54.

16. Perez CA. Breast conservation therapy in patients with stage T1-T2 breast cancer: current challenges and opportunities. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(5): 500–10.

17. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP et al. Wolmark Prognosis after Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Patients Treated by Breast-Conserving Therapy in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols of Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009 May 20; 27(15): 2466–73.