

CLINICO-MOLECULAR CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC STRATEGIES FOR LOCORREGIONAL RECURRENCE OF BREAST CANCER AFTER SURGICAL INTERVENTION

M.D.Djurayev¹  P.I.Zaripova² 

1. Republican scientific-practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan.

2. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

Abstract.

Relevance. Breast cancer remains one of the most common and socially significant malignancies among women. Given the high frequency of mastectomies, the risk of locoregional recurrences remains substantial, necessitating the development of effective diagnostic, surveillance, and therapeutic algorithms. **Objective.** To identify clinical, morphological, and molecular risk factors for breast cancer recurrence and to propose a stratification system and personalized approach to treatment and follow-up. **Materials and methods of the study.** The study included 206 patients with verified breast cancer who underwent mastectomy. Imaging, immunohistochemical (IHC) typing, and tumor marker monitoring were used. Molecular subtypes, Ki-67 index, and completeness of therapy were assessed. Statistical analysis was performed using the StatTech environment. **Research results.** A high recurrence risk was found in patients with HER2-positive and triple-negative tumors, stage IIB–IIIA, and high Ki-67 levels. Incomplete adjuvant therapy significantly increased recurrence probability. A follow-up algorithm and risk stratification system were developed. **Conclusion.** Locoregional breast cancer recurrences are associated with tumor biology and insufficient treatment. Therapy individualization based on IHC profiles improves survival and reduces oncological burden.

Key words: breast cancer, mastectomy, recurrence, molecular subtypes, Ki-67, follow-up care, hormone therapy, targeted therapy.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) остаётся ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности у женщин во всём мире. Несмотря на значительные достижения в области ранней диагностики, хирургического и системного лечения, проблема локорегионарных рецидивов после радикального хирургического вмешательства остаётся одной из ключевых в современной клинической онкологии. По статистике, частота развития рецидивов после мастэктомии колеблется в пределах 20–30% в течение первых пяти лет [1]. Эти случаи нередко сопровождаются выраженным снижением качества жизни, необходимостью повторного агрессивного лечения и ухудшением общих прогностических показателей.

На сегодняшний день в фокусе научных исследований находится разработка персонализированных стратегий ведения больных после мастэктомии с учётом молекулярно-генетических и морфологических характеристик первичной опухоли, а также оценка факторов, влияющих на риск рецидива [2]. Особое внимание уделяется иммуногистохимическому профилированию (ER, PR, HER2, Ki-67), поскольку оно позволяет предсказать биологическое поведение опухоли и определить оптимальную тактику лечения.

Актуальность. Рак молочной железы остаётся одной из наиболее распространённых и социально значимых онкопатологий среди женщин, занимая первое место в структуре женской онкозаболеваемости во многих странах мира, включая Республику Узбекистан. В условиях улучшения доступности скрининга и раннего выявления, а также активного внедрения органосохраняющих операций, сохраняется высокая доля радикальных мастэктомий у пациенток

с местнораспространёнными и агрессивными формами РМЖ. Однако даже после полного удаления опухоли сохраняется риск рецидива, особенно в виде локорегионарных форм, что обусловлено как биологией опухоли, так и неполным воздействием терапии на микроскопические остатки злокачественных клеток.

Актуальность проблемы локорегионарных рецидивов обусловлена не только их частотой (до 30% в течение первых 5 лет), но и серьёзными клинико-прогностическими последствиями [3]. Рецидив требует повторного, часто более агрессивного лечения, сопровождается высоким риском метастазирования и значительным снижением качества жизни. В условиях ограниченных ресурсов и высокой онкологической нагрузки необходимо внедрение чётких алгоритмов стратификации риска, мониторинга и индивидуализированного лечения, позволяющих эффективно использовать доступные ресурсы и улучшать отдалённые результаты терапии.

Настоящая статья представляет собой всесторонний анализ клинических, морфологических и молекулярно-биологических особенностей локорегионарных рецидивов рака молочной железы (РМЖ) у женщин, перенёсших радикальную мастэктомию [4,5]. На основе проведённого одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования, охватывающего 206 клинических наблюдений, установлены основные факторы риска рецидивирования, определены прогностические признаки, а также предложены современные подходы к диагностике, стратификации риска и индивидуализированной терапии. Описаны наиболее эффективные тактики диспансерного наблюдения и принципы построения мультидисциплинарного лечения, основанные на биологических характеристиках опухоли. Данные могут быть полезны для клинических онкологов, маммологов, радиологов и специалистов в области диагностики и терапии злокачественных новообразований молочной железы [6].

Целью исследования явилось определение ключевых прогностических факторов локорегионарного рецидива РМЖ и обоснование персонализированного алгоритма диагностики, наблюдения и лечения на основе стратификации пациенток по степени риска.

Материалы и методы Настоящее исследование было выполнено на базе кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета и включало одноцентровое ретроспективно-проспективное наблюдение за пациентками, перенёсшими мастэктомию по поводу верифицированного рака молочной железы. Период наблюдения составил 7 лет — с 2017 по 2024 год. Всего в исследование было включено 206 женщин в возрасте от 28 до 72 лет (средний возраст — $48,7 \pm 6,2$ года).

Таблица-1. Основные характеристики пациенток, включённых в исследование

Показатель	Значение
Общее число пациенток	206
Возраст, лет (среднее $\pm$ SD)	$48,7 \pm 6,2$
Период наблюдения	2017–2024 гг.
Длительность наблюдения	минимум 36 месяцев
Стадия заболевания на момент диагноза	I: 17,0%; II: 53,2%; III: 29,8%
Молекулярные подтипы	Люминальный A: 26,2% Люминальный B: 29,1% HER2-позитивный: 21,8% Triple-negative: 22,9%

Таблица-2. Применяемые методы обследования

Группа методов	Конкретные процедуры
Клинические	Пальпация, осмотр рубцовой зоны, лимфатических узлов
Инструментальные	УЗИ, маммография, КТ, МРТ грудной клетки, сцинтиграфия костей

Лабораторные	СА 15-3, СЕА, гистология, ИГХ (ER, PR, HER2, Ki-67)
ИГХ-профилирование	Определение подтипов опухоли
Мониторинг	Каждые 3–6 месяцев в течение не менее 36 месяцев

Критерии включения: наличие гистологически подтверждённого РМЖ, проведение радикальной мастэктомии, наличие полной медицинской документации, включая результаты иммуногистохимических исследований и последующее клиническое наблюдение не менее 36 месяцев. Критериями исключения служили: наличие отдалённых метастазов на момент диагностики (M1), рецидив до проведения полной адъювантной терапии, сопутствующие злокачественные новообразования и декомпенсированные соматические заболевания.

Комплексное обследование пациенток включало:

- физикальный осмотр с пальпацией рубцовой зоны и регионарных лимфоузлов;
- инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы, подмышечных, подключичных и надключичных лимфоузлов; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости; магнитно-резонансная томография (МРТ) грудной стенки (при подозрении на рецидив или в группе высокого риска); скintiграфия костей;
- маммография (при сохранённой железе);
- лабораторные методы: определение уровня онкомаркеров СА 15-3 и СЕА каждые 3–6 месяцев;
- биопсия подозрительных образований с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (оценка рецепторов эстрогена и прогестерона — ER/PR, статуса HER2/neu и индекса пролиферации Ki-67).

По результатам ИГХ-типизации опухоли классифицировались на четыре подтипа: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный РМЖ. Для оценки полноты лечения анализировались схемы химиотерапии, гормональной и таргетной терапии, а также лучевого воздействия.

С целью оценки эффективности диспансерного наблюдения проводилось регулярное отслеживание клинического статуса, данных инструментального и лабораторного контроля в течение всего периода наблюдения. Статистический анализ включал оценку частоты рецидивов, взаимосвязей между характеристиками опухоли и вероятностью рецидива, а также влияние полноты терапии на клинические исходы. Использовались программы StatTech и Microsoft Excel; статистическая значимость устанавливалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Анализ данных показал, что локорегионарные рецидивы в течение 5 лет после мастэктомии развились у 64 из 206 пациенток (31,1%). Наиболее высокий уровень рецидивов зафиксирован у женщин моложе 50 лет (37,8%), тогда как в возрастной группе старше 60 лет этот показатель составил 23,5% ($p = 0,048$).

По стадиям исходного заболевания на момент первичной диагностики было выявлено, что у пациенток с IIB и IIIA стадиями РМЖ риск рецидива составлял соответственно 35,6% и 40,0%, в сравнении с 14,7% при I стадии ($p < 0,001$).

В зависимости от молекулярного подтипа опухоли:

- у пациенток с HER2-позитивным РМЖ частота рецидивов составила 42,3%;
- у пациенток с triple-negative опухолями — 44,7%;
- в группе люминального В подтипа — 27,8%;
- у пациенток с люминальным А — лишь 11,9% ($p < 0,001$).

Диаграмма наглядно демонстрирует, что наибольшую долю составляют пациентки с люминальными подтипами (А и В) — 55,3%, в то время как HER2-позитивный и triple-negative подтипы составляют 21,8% и 22,9% соответственно. Эти данные отражают гетерогенность биологии опухолей у обследованных пациенток и подчёркивают необходимость молекулярной стратификации при планировании терапии и диспансерного наблюдения.

Распределение пациенток по молекулярным подтипам опухоли

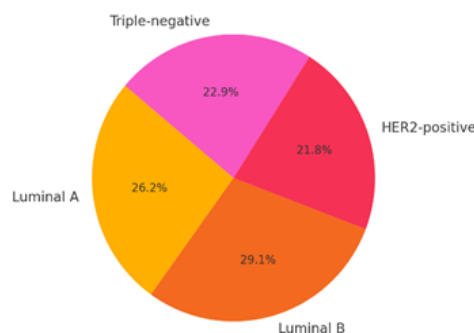


Рисунок-1. Распределение пациенток по молекулярным подтипам рака молочной железы.

Также достоверно выше была частота рецидивов у пациенток с Ki-67 >30% (41,2%) по сравнению с пациентками с Ki-67 <15% (12,5%). Пациентки, не получившие полный курс адъювантной терапии, продемонстрировали риск рецидива в 2,3 раза выше, чем те, кто завершил комбинированное лечение (OR = 2,33; 95% ДИ: 1,31–4,15; p = 0,003).

Локализация рецидивов:

- в 53,1% случаев — рубцовая зона и мягкие ткани грудной стенки;
- в 29,7% — аксиллярные лимфатические узлы;
- в 10,9% — надключичные и парастернальные зоны;
- в 6,3% — множественные локализации.

Полученные данные позволили предложить алгоритм стратификации пациенток на группы низкого, умеренного и высокого риска, где ключевыми параметрами служили молекулярный подтип, индекс пролиферации Ki-67, стадия первичной опухоли и полнота проведённой терапии. Разработаны схемы индивидуализированного диспансерного наблюдения, включающие периодичность инструментального и лабораторного мониторинга, а также рекомендации по углублённой визуализации и консилиумному ведению пациенток. и предложены схемы диспансерного наблюдения в зависимости от биологических характеристик опухоли и полноты лечения.

Обсуждение. Полученные результаты исследования демонстрируют важность комплексной оценки факторов риска локорегионарного рецидива рака молочной железы, что позволяет не только прогнозировать течение заболевания, но и своевременно адаптировать тактику наблюдения и лечения. Выявленные статистически значимые различия в частоте рецидивов в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, стадии заболевания и степени пролиферативной активности подтверждают, что именно биологические характеристики опухоли играют ключевую роль в патогенезе рецидивов.

Высокая частота рецидивов у пациенток с HER2-позитивным и трижды негативным подтипами РМЖ согласуется с данными мировой литературы, свидетельствующими о повышенной агрессивности данных вариантов опухолей. Важным наблюдением является тот факт, что даже при относительно ранних стадиях (IIB) частота рецидивов остаётся высокой в случае неполного проведения системной терапии. Это подчёркивает необходимость строгого соблюдения принципов комплексного онкологического лечения, включающего не только хирургическое вмешательство, но и последующее назначение адъювантных схем терапии, соответствующих биологическому профилю опухоли.

Особого внимания заслуживает значение индекса Ki-67 как маркера пролиферации. Установлено, что повышение этого показателя >30% ассоциировано с более чем трёхкратным увеличением вероятности рецидива. В данном контексте Ki-67 может рассматриваться не только как прогностический, но и как предиктивный маркер, определяющий чувствительность к определённым видам терапии, в том числе к химиотерапии и таргетным препаратам.

Также показано, что пациенты, не завершившие курс адъювантной терапии по различным причинам (социальным, финансовым, клиническим), имели достоверно более высокий риск повторного заболевания. Это требует разработки программ приверженности к лечению и дополнительной информационной работы с пациентками в послеоперационном периоде.

Разработанный алгоритм стратификации риска на основе четырёх ключевых параметров (молекулярный подтип, Ki-67, стадия заболевания, полнота терапии) позволяет выделить группы низкого, умеренного и высокого риска, что в свою очередь служит основой для персонализированного диспансерного наблюдения. Такой подход рационализирует ресурсы системы здравоохранения и одновременно повышает клиническую эффективность.

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают необходимость широкого внедрения молекулярной стратификации в клиническую практику и подчёркивают значимость мультидисциплинарного взаимодействия специалистов при лечении и наблюдении пациенток с РМЖ. Современные стратегии ведения должны строиться на принципах биологической индивидуализации, где каждый случай оценивается с позиции прогностических и терапевтических маркеров, а не только клинической стадии.

Заключение. Локорегионарные рецидивы РМЖ обусловлены комплексом факторов, включающих биологию опухоли и недостаточность терапии. Индивидуализация наблюдения и терапии, основанная на ИГХ-профиле, позволяет улучшить исходы лечения и повысить онкологическую настороженность при ведении пациенток после мастэктомии. всесторонний анализ клинических, морфологических и молекулярно-биологических особенностей локорегионарных рецидивов рака молочной железы (РМЖ) у женщин, перенёсших радикальную мастэктомию. На основе проведённого одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования, охватывающего 206 клинических наблюдений, установлены основные факторы риска рецидивирования, определены прогностические признаки, а также предложены современные подходы к диагностике, стратификации риска и индивидуализированной терапии. Описаны наиболее эффективные тактики диспансерного наблюдения и принципы построения мультидисциплинарного лечения, основанные на биологических характеристиках опухоли. Данные могут быть полезны для клинических онкологов, маммологов, радиологов и специалистов в области диагностики и терапии злокачественных новообразований молочной железы.

List of references

- [1] Djurayev M. et al. To the question of the risk of postmactectomy lymphedema in patients with breast cancer and its connection with concomitant vascular pathology //Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – №. D10. – С. 184-193.
- [2] Djurayev M. et al. Whether exist links between toxic liver injury and risk of postmactectomic lymphedema in breast cancer patients? //Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – №. D10. – С. 248-258.
- [3] Ulmasov F. G., Esankulova B. S., Davronov B. A. The role of vascular endothelial growth factor (vegf) in the progression of advanced ovarian cancer. – 2025.
- [4] Авксентьева МВ, Пашиян СА. Современные подходы к лечению рака молочной железы. Онкология. 2022;24(3):45–51.
- [5] Воробьёва ИВ, Макаров СА. Иммуногистохимические маркеры и прогноз у больных раком молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2021;(2):13–17.
- [6] Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Всемирный отчёт о борьбе с раком: выявление пробелов и создание устойчивых систем. Женева: WHO; 2021.