

ГЛАВА II

Хирургическое лечение. Изучение расстояния от иссекаемого края до опухоли и частота местного рецидива при органосохраняющем лечении инвазивного РМЖ

С косметической и эстетической точки зрения молочная железа после органосохраняющей операции должна выглядеть привлекательно, что приводит к положительному психологическому эффекту у пациента [Newman, 2005; Morrow M. et al., 2002]. В ряде исследований были изучены особенности пациентов, опухоли и терапевтические факторы, влияющие на риск местного рецидива (IBTR) после органосохраняющей операции по поводу инвазивного РМЖ [Clarke M. et al., 2005; Newman L.A., 2005; Morrow et al., 2002]. Большое количество информации в литературе сфокусировано на виде и объеме оперативного вмешательства, а также состоянии краев раны.

Во многих исследованиях выявляется, что риск местного рецидива (IBTR) резко возрастает при наличии опухолевых клеток в крае резекции [Morrow et al., 2002; Singletary S.E., 2002; Schwartz G.F. et al., 2006; Park C.C. et al., 2000; Obedian E., Haffty B., 1999; Kunos C., 2006; Biglia N. et al., 2014; Horiguchi J. et al., 2002; Smitt M.C. et al., 2003; Santiago et al., 2004; Cabioglu N. et al., 2005]. При органосохраняющей операции стандарты и необходимый объем иссеченных тканей крайне широко варьируют у отдельных хирургов, в центрах и даже странах. Отсутствие единого мнения на этот счет явно прослеживается в различных статьях и консенсусах [Schwartz G.F. et al., 2006; Young O.E. et al., 2007; Zavagno et al., 2008; Taghian A. et al., 2005]. Есть сведения, свидетельствующие о том, что увеличивающееся число опухоль-отрицательных краев резекции не уменьшает вероятность IBTR.

В литературе уделено немного внимания тому, какой из краев резекции наиболее значим. Многие придерживаются практики удаления ткани

молочной железы цилиндрическим блоком, начиная от подкожно-жировой клетчатки и заканчивая пекторальной фасцией [Singletary et al., 2002; Houssami N. et al., 2010; Morrow M. et al., 2012; Morrow M. et al., 2008]. Они аргументируют это тем, что данный способ помогает защитить от рецидива передний и задний края иссеченной области, даже если по гистологическим данным в этих краях есть опухолевые клетки. Тем не менее по этому вопросу единого мнения до сих пор не сложилось. По данным опроса, 35% хирургов пошли бы на повторное иссечение краев, если бы опухоль находилась в пределах 1 мм от переднего края раны, и 10% повторно бы иссекли края раны, если бы опухоль располагалась на расстоянии менее 1 мм от заднего края [Young O.E. et al., 2007]. Одни хирурги удаляют пекторальную фасцию, в то время как другие – нет. В исследование Dixon (2016) было включено 1411 пациентов, у которых была проведена органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией (ЛТ). Лишь у 57 пациентов (4,0%) была иссечена кожа или пекторальная фасция. Средний возраст пациентов равнялся 58 годам с диапазоном от 20 до 89 лет. У 249 пациентов (18%) была проведена подмышечная лимфодиссекция, у одного – не проводилась. У 1161 пациента была проведена биопсия сигнального лимфоузла и/или четырех подмышечных лимфоузлов из операционного препарата.

Пятилетняя общая актуаральная выживаемость всей группы равнялась 91,1% (95,0% – РМЖ-специфическая выживаемость). IBTR возник у 50 человек. Общая актуаральная частота IBTR за 5 лет равнялась 2,2% (95% CI 1,4–3,0%). На основании окончательной оценки величины

хирургического края пациенты были разделены на 4 группы:

- 1) менее 1 мм (большинство этих пациентов имели передний или задний край менее 1 мм);
- 2) от 1 до 5 мм;
- 3) свыше 5 мм;
- 4) края с отсутствием опухоли после реэксцизии («негативные края»).

Между этими 4 группами прослеживалось различие в двух факторах (**табл. 1**). Пациенты, которым требовалось повторное иссечение края (чтобы в последующем сформировался «негативный край» / «чистый край»), были на 3 года моложе, чем пациенты в остальных 3-х группах. В первых 3-х группах (край менее 1 мм, 1–5 мм, 5–10 мм) средний возраст варьировался от 58,5 до 58,8 года. А у группы с «негативным краем» в результате повторного иссечения средний возраст был достоверно ниже, составляя 55,9 года ($p = 0,004$).

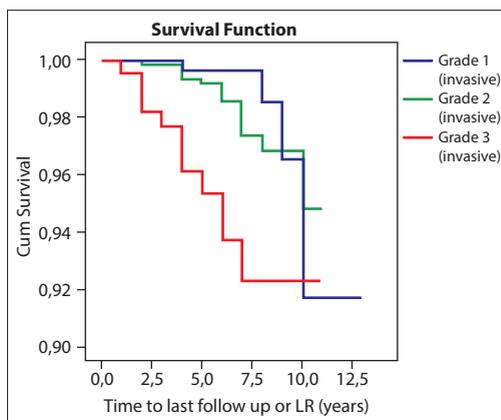
У пациентов из 1-й группы (край менее 1 мм) и пациентов с «чистыми краями» после повторного иссечения наблюдалась большая вероятность развития мультифокального (МФ) рака (14,2%) в сравнении с пациентами из 2-й и 3-й групп (6,9%) (оба параметра применимы к 85,6% всей группы) ($p < 0,001$).

Таблица 1. Индекс местного рецидива (IBTR) в зависимости от расстояния от опухоли до края резекции

Расстояние от края	N	IBTR	IBTR за 5 лет	P
<1 mm	218	7	2,4	0,297
1–5 mm	791	28	2,3	
>5 mm	230	5	0,9	
При повторном иссечении опухоль не выявлена	165	9	3,1	
Не учтено	7	1		
Локализация вовлеченного края ^a				
Только глубокий	92	1	0,0	0,352
Только передний	78	3	2,7	
Только глубокий + передний	20	1	5,0	
Радиальный ± передний/глубокий	25	2	8,2	

Примечание: а – вовлеченный край не учтен в 3 случаях.

Рисунок 1. Сравнительный анализ рецидивов у пациентов с III степенью злокачественности по сравнению с пациентами с I и II степенями РМЖ



Частота IBTR за 5 лет наблюдения для каждой группы пациентов в зависимости от величины края представлена в **таблице 1**. Кумулятивная вероятность рецидива в каждой из 4-х групп представлена на **рисунке 1**. При любой из вышеуказанных величин хирургического края риск IBTR не превышает 0,5% в год. У пациентов с краем резекции менее 1 мм число рецидивов было небольшим (7/218). В этой же группе у пациентов с расстоянием менее 1 мм от заднего края до опухоли не было ни одного IBTR (0/75). У 3-х пациентов (2,7% за 5 лет) с расстоянием от переднего края до опухоли менее 1 мм возник IBTR.

Некоторые пациенты имели позитивные края резекции и/или вовлеченные в процесс задний и передний края. Хотя численно эти пациенты имели высокий риск IBTR, никаких выводов не было сделано из-за малого числа таких пациентов.

В пропорциональном анализе риск промежуточного позитивного края резекции был переменной, которую исключили из модели поэтапного анализа. Оценка по степени злокачественности (Grade) была единственной значимой переменной, связанной с IBTR. Наблюдалось достоверно больше рецидивов у пациентов с III степенью злокачественности по сравнению с пациентами с I и II степенями (G1–2) (**рис. 1**). Для органосохраняющих операций большинство центров имеют протоколы, требующие специфического достаточного расстояния от края

инвазивного и рака *in situ* до хирургического края, гарантирующего, что опухоль полностью удалена, а края – «чистые» [Young et al., 2007]. Понятие «негативные края» трактуется вариабельно, а определение «негативный» варьирует от отсутствия окрашенных опухолевых клеток до размера хирургического края более 10 мм.

Несмотря на крупные обзоры и два проведенных метаанализа, по-прежнему отсутствует международный консенсус, устанавливающий показатели адекватного негативного хирургического края при выполнении органосохраняющих операций [Houssami et al., 2010; Morrow, 2008; Luini et al., 2009; Mac Donald et al., 2009; Moran et al., 2014]. Вместе с тем существует согласие в том, что «оставление» опухолевых клеток в крае резекции неприемлемо, т. к. значительно увеличивает риск локальных рецидивов [MacDonald, 2009]. Более того, сейчас имеются точные свидетельства того, что «близкие» края также ассоциируются с более высокой частотой локальных рецидивов по сравнению с краями больше 1 мм [Goldstein et al., 2003; Neuschatz et al., 2003]. Это показывает, что прежнего определения «отсутствие окрашенных опухолевых клеток», возможно, недостаточно для определения негативного края [Fisher, 2002; Kaufmann, Morrow, 2010]. Логика использования показателя «отсутствие окрашенных опухолевых клеток» в качестве показателя «чистоты» (негативности) хирургического края базируется частично на трудностях анализирования чистоты (негативности) краев и проблемах окрашивающей маркировки краев [Moran et al., 2014]. Эти же проблемы присутствуют во всех исследованиях, включенных в метаанализы. Парное сравнение между дистанционными категориями для определения негативных краев показало, что частота локальных рецидивов не отличается между краями размером 1 мм и размером 5 мм, но значительно возрастает в исследованиях, сравнивающих размер больше 0 мм и размер 5 мм ($p = 0,021$). Эти данные подтверждают, что размер края в 1 мм в работе Dixon et al. (2016) правильно отражает «чистоту» хирургического края. Исследование, проведенное Dixon et al. (2016), уникально в том смысле, что данные собирались проспективно, а расстояние между опухолью (как DCIS, так и инвазивным раком) и краем препарата измерялось микроскопически. Это

позволило взглянуть отдельно на радиальные края (медиальный, латеральный, верхний и нижний) и на передний и задний края. Основной целью исследования было определить, уменьшается ли риск IBTR при более широких радиальных краях. При сравнении ширины краев 1–5 мм с радиальными краями 5–10 мм не выявлено значимых отличий между группами. Эти группы были сравнимы по другим известным факторам риска IBTR. Результаты, полученные Dixon (2016), по сути, соответствуют выводам недавно проведенного метаанализа 21 исследования, включавшего 14 571 пациента с инвазивным РМЖ [Houssami, 2010; Moran, 2014]. Основной вывод метаанализа и исследования Dixon (2016) заключается в том, что размер негативного края в 1 мм представляется приемлемым и достаточным по ширине при условии последующего проведения оптимальной адъювантной терапии, включая ЛТ и химио- или гормонотерапию по показаниям. Ширина края представляется важной, однако более широкие края означают дополнительное удаление здоровой ткани молочной железы, что сопровождается ухудшением косметических результатов [Cochrane, 2003].

В исследованиях Dixon et al. (2016) при выполнении органосохраняющих операций не удалялись кожа на проекции опухоли и пекторальная фасция даже при ширине края менее 1 мм и наличии окрашенных опухолевых клеток в крае. В этих случаях дистанционная ЛТ дополнялась boost-терапией на ложе опухоли. Местные рецидивы при обнаружении окрашенных опухолевых клеток развивались крайне редко. Обычно у пациентов с «положительными» краями выполняется резекция до «чистых» краев [Pass, 2004; McCahill, 2012]. Однако у большинства этих пациентов при резекции и даже мастэктомии не выявляется резидуальной опухоли [Rice, 2014]. Частота выявления опухолевых клеток при резекции не превышает 38% [Dixon, 2016].

В исследованиях Dixon et al. (2016) и в некоторых других испытаниях основными факторами, достоверно влияющими на увеличенный риск местного рецидива, оказалась III степень гистологической злокачественности. В других исследованиях выявлена только тенденция ($p = 0,06$) к более высокой частоте локальных рецидивов у пациентов с опухолями III степени злокачественности (G3) по

сравнению с I и II степенями [Kukler et al., 2015], но эти пациенты не подвергались послеоперационной ЛТ. Dixon (2016) призывает всех онкохирургов отказаться от своих (местных) протоколов, определяющих допустимую величину хирургических краев, и следовать рекомендациям NCCN (USA), считающим отсутствие окрашенных опухолевых клеток, и рекомендациям Соединенного Королевства (UK), определяющим достаточным размер в 1 мм, в качестве надежных критериев «чистоты» (негативности) хирургических краев после выполнения органосохраняющих операций.

Хирургическое лечение популяции высокого риска

Признание того, что РМЖ представляет собой группу генетически отличающихся заболеваний с разным ответом на лечение и разнообразием характера местного и отдаленного рецидива, выдвигает много вопросов оптимальной терапии, особенно у пациентов высокого риска рецидива заболевания. Молодые пациенты, больные с трижды негативным раком, с наличием мутации генов BRCA1 или 2 часто считаются группой высокого риска местного рецидива, что приводит к обсуждению вопросов о проведении более агрессивного хирургического вмешательства, «жизненно необходимого» для таких пациентов. К тому же наблюдается значительный переклест (overlap) этих факторов, к примеру, 40% женщин до 40 лет с трижды негативным РМЖ являются носителями мутации BRCA, что усложняет выбор объема хирургического вмешательства. В общем-то ясно, что молодые пациенты характеризуются более высокой частотой местных рецидивов и у них наблюдаются более агрессивные клиничко-патоморфологические характеристики, включая негативные гормональные рецепторы, повышенную экспрессию HER2 при сравнении с пациентами из старших возрастных групп [Azim, 2014]. Однако при отсутствии мутации BRCA остается неясным, какие факторы действительно ответственны за нарастание частоты рецидивов и худшую выживаемость. Хотя исследования, сравнивающие частоту локализованных рецидивов у молодых женщин после органосохраняющей терапии и мастэктомии, сообщают конфликтующие результаты, все же нет убедительных доказательств того, что мастэктомия

или контралатеральная профилактическая мастэктомия улучшает выживаемость молодых женщин [Cao, 2014; Pesa, 2014]. Увеличенный риск местных рецидивов при трижды негативных опухолях также очевиден. Однако это увеличение риска наблюдается как после органосохраняющего лечения (ОСЛ), так и после мастэктомии, подчеркивая важность будущих системных видов терапии трижды негативного РМЖ, улучшающего так и местный контроль заболевания [4 – Lowery, 2012].

Явная корреляция между мутацией BRCA и трижды негативным подтипом опухоли указывает на потенциальную возможность применения ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы как на одну из возможных стратегий. Эта концепция применялась в адьювантном испытании NCT02032823.

При принятии решения о характере хирургического вмешательства для носителей мутации BRCA должны учитываться несколько факторов риска: риск рецидива в одноименной молочной железе, риск контралатерального рака и потенциальное влияние контралатеральной профилактической мастэктомии и/или овариэктомии на выживаемость. Исследования, сравнивающие риск ипсилатерального рецидива между носителями мутации BRCA и без мутации BRCA, демонстрируют противоречивые результаты. Однако недавний метаанализ свидетельствует о нарастании риска только в исследованиях с более продолжительным сроком (более 7 лет) наблюдения, поднимая вопрос о новых первичных карциномах, а не об истинных рецидивах РМЖ.

В противоположность этому, риск контралатерального РМЖ постоянно (почти во всех исследованиях) выше у носителей BRCA-мутации в сравнении с пациентами без BRCA-мутации. Отсюда вытекает необходимость серьезной дискуссии о стратегии сокращения риска контралатерального РМЖ, необходимости и целесообразности овариэктомии у пременопаузальных пациентов, а также о применении эндокринотерапии у пациентов с ER+ РМЖ. Если обсуждать значение возраста и подтипа РМЖ, видно, что некоторые биологические подтипы снижают отдаленные результаты, что преодолевается с помощью широкого хирургического вмешательства – мастэктомии. Поэтому рекомендации, касающиеся более экономного хирургического

вмешательства у пациентов из группы высокого риска, едва ли оправданны (*is not warranted*). Для некоторых пациентов с наследственным риском более агрессивные хирургические вмешательства, возможно, предпочтительнее, однако возраст пациента, ER-статус, стадия и индивидуальные предпочтения должны учитываться при выборе объема хирургического вмешательства.

Органосохраняющее лечение при мультифокальных и мультицентричных РМЖ

Мультифокальный (МФ) и мультицентричный (МЦ) РМЖ, как правило, считаются относительными противопоказаниями для органосохраняющих операций.

Это широко распространенное мнение объясняется двумя основными причинами: 1) сохраняющийся высокий риск местного рецидива, т. к. допускается, что при МФ/МЦ РМЖ риск более инвазивных фокусов в молочной железе больше, и поэтому радиотерапия, возможно, менее эффективна; 2) неудовлетворительный косметический результат из-за широкой эксцизии (сегментарной резекции или квадрантэктомии) при МФ РМЖ или множественных широких локальных эксцизий при МЦ РМЖ.

Однако когда выполняется оптимальная «циторедуктивная хирургия», достигается хороший локальный контроль (местный рецидив менее 10% за 10 лет). Это может быть достигнуто на основе высококачественного изображения опухоли, проводников для непальпируемых фокусов и «чистых» краев (отсутствие как инвазивных клеток, так и дуктальной карциномы *in situ* в краях препарата) после адекватного патоморфологического исследования. В последующем (после операции) должны проводиться облучение всей молочной железы и системное лечение в зависимости от биологических характеристик опухоли. Внимательное планирование и адаптивное применение онкопластической техники приводят к оптимальным косметическим результатам.

Широко известная работа R. Holland в 1980-х гг. показала наличие инвазивных фокусов на расстоянии 2 см от первичной опухоли в 40% послеоперационных препаратов. При исследовании препарата после

мастэктомии множественные опухолевые фокусы могут встречаться в 60% случаев. Тем не менее в условиях проспективных клинических испытаний наблюдаются одинаковые показатели выживаемости при сравнении органосохраняющих операций и мастэктомий при клинически унифокальных опухолях, что свидетельствует о том, что большинство этих очагов не проявляются в виде рецидивов из-за биологических характеристик и адьювантного (послеоперационного) лечения.

По мере прогресса диагностической техники все чаще выявляются мультифокальность и мультицентричность. Опухоли, которые раньше классифицировались как монофокальные, сейчас определяются как МФ или МЦ. В исследованиях MRI (МРТ) показано, что у 19% пациентов выявляются и другие очаги, что имеются дополнительные очаги доказанного рака. Множественные очаги, выявленные при МРТ, сами по себе не являются показаниями для выполнения мастэктомий.

Последние исследования свидетельствуют об очевидной доказанности того, что лечение пациентов с МФ/МЦ РМЖ с помощью органосохраняющих операций с последующей ЛТ и адьювантной системной терапией обеспечивает низкую частоту рецидивов.

Риск локального рецидива после кожносохраняющей и простой мастэктомии

При метаанализе Al-Himдания (2016) 1104 кожносохраняющих мастэктомий (КСМ) и 2635 не-КСМ оказалось, что частота рецидивов при КСМ варьировалась от 3,8% до 10,4%, в то время как после простой мастэктомии частота была 1,7–11,5%, при отсутствии различий в группах [Totteran, 2005]. Этот метаанализ не учитывает индивидуальные характеристики пациента, поражение лимфоузлов, DCIS или наличие положительного края резекции. Из этого ясно, что при обнаружении положительного края резекции необходимо дальнейшее лечение (как правило, хирургическое, дополненное ЛТ), направленное на эрадикацию опухолевых клеток в крае резекции.

К сожалению, Al-Himдания et al. (2016) не оценивали эффекты адьювантной/неоадьювантной терапии, которые сокращают риск развития местных рецидивов. Период последующего наблюдения в этих

исследованиях варьировался от 49 до 118 мес. [EBCTCG, 2014; Shen, 2008; McBride, 2014].

К группе благоприятного прогноза относились пациенты, у которых не было поражения лимфоузлов и которые прошли только хирургическое лечение (**табл. 2**). Тем не менее риск развития рецидива повышался при КСМ в связи с частым обнаружением позитивного края резекции и недостатком адьювантной ЛТ. Пациенты без поражения лимфатических узлов (pN0) могут не получать дальнейшую адьювантную терапию. Все ER+ пациенты получали адьювантную гормонотерапию. Риск местного рецидива был выше при отсутствии ЛТ [Behranwala, 2006; Prabhu, 2012]. Исследования показали, что риск развития локорегионального рецидива (при инвазивном раке, но не DCIS) снижается при проведении адьювантной ЛТ. Но у ЛТ есть отрицательные эффекты: асимметрия молочных желез, риск потери имплантата, плохой косметический результат и трудности с дальнейшей реконструкцией [Lanitis, 2010; Prabhu, 2012; Tallet,

2003; Rowell, 2010]. К осложнениям, развивающимся при ЛТ на 5–30% чаще, относятся некроз лоскута после аутопластической операции и капсульная контрактура. Частота потери имплантата после ЛТ достигает 40% [Behranwala, 2006; Singletary, 2003; Prabhu, 2012; Tallet, 2003; Rowell, 2010].

Местные рецидивы чаще развиваются при близком крае (<1 мм) резекции, а во многих британских учреждениях повторное иссечение тканей не является стандартной процедурой после мастэктомии, т. к. она не одобрена онкопластическими руководствами [Robertson, 2014; Cao, 2008; Carlson, 2003; Medina-Franco, 2002].

Благодаря работе Al-Himdani et al. (2016) подход к лечению был изменен, т. к. отказ от повторного иссечения тканей повышает риск развития рецидива.

В США, где рекомендовано повторное иссечение положительного края резекции, частота рецидивов значительно ниже (2–4%), хотя 7–10% больных нуждаются в резекции ткани молочной железы и кожи даже после КСМ [EBCTCG, 2014; Shen, 2008].

Онкопластическая хирургия применяется все чаще, поэтому пристальное внимание стоит уделять краям резекции как после простой мастэктомии, так и после КСМ. В частности, есть риск пропустить распространенное заболевание, отступая от опухоли DCIS менее 2 мм. В этом случае КСМ будет не лучшим вариантом. Альтернативой может стать удаление большего участка кожи на проекции DCIS. При положительных краях резекции риск местного рецидива увеличивается, если не выполняется повторная операция. Правилами абластики нельзя пренебрегать в угоду косметическому эффекту, хирург должен объяснить пациентке необходимость в повторной операции при обнаружении положительного края резекции.

Более 90% всех местных рецидивов после мастэктомии возникают в 5-летнем периоде, а поздние рецидивы связаны с остаточной тканью молочной железы [Simmons, 1999; EBCTCG, 2014].

Оставление толстых лоскутов во избежание некроза приводит к повышенному риску развития местного рецидива при КСМ (**табл. 3**).

Ряд исследований показал, что местный рецидив может возникать на месте биопсии молочной железы, поэтому при проведении КСМ следует удалять этот участок [Uriburu, 2015].

Таблица 2. Факторы, определяющие развитие локорегионального рецидива после мастэктомии.

Многомерная модель регрессии пропорционального риска Кокса. Риск пропорциональной регрессии Кокса (95% CI); p-значения

Характеристика	Риск пропорциональной регрессии Кокса
Все	
Вид мастэктомии	
Простая мастэктомия	1
КСМ	1,05 (0,43, 2,56) p = 0,91
Кол-во пораженных лимфоузлов	
0	1
1–4	4,64 (1,93, 11,2)
>4	7,97 (3,16, 20,1) p < 0,001
Край резекции	
Полный	1
Неполный < 1 мм	3,28 (1,57, 6,86) p = 0,002
Мастэктомия без поражения лимфоузлов	
Простая мастэктомия	1
КСМ	4,8 (1,1, 19,9) p = 0,033

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ факторов, связанных со статусом края резекции (≤ 1 мм). N = 577

	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	OR (95% CI)	p-значение	OR (95% CI)	p-значение
Возраст	0,99 (0,97, 1,00)	p = 0,14	-	-
Степень злокачественности (G)				
0/1	1	p = 0,08	-	-
2	3,12 (0,92, 10,6)			
3	3,85 (1,16, 12,8)	p = 0,003		
Размер опухоли				
<15 mm	1	p = 0,003	1	p = 0,001
15–25 mm	1,82 (0,89, 3,69)		1,75 (0,85, 3,61)	
>25 mm	2,99 (1,54, 5,84)		3,44 (1,74, 6,82)	
DCIS	1,44 (0,92, 2,26)	p = 0,11		
Обнаружение				
Скрининг	1	p = 0,18		
Симптомы	1,38 (0,86, 2,20)			
Вид операции				
Простая мастэктомия		p = 0,001	1	
SSM	1 2,33 (1,44, 3,77)		2,83 (1,70, 4,73)	p < 0,001

Ежегодный Национальный Голландский аудит частоты местных рецидивов после мастэктомии показал снижение на 5% за последние 5 лет [van der Heiden-van der Loo, 2015]. Подобный аудит стоит провести и в других странах для того, чтобы снизить риск развития рецидивов и смертность от РМЖ. Следует тщательно обследовать пациентов перед операцией по поводу возможных рисков и индивидуально решать вопрос о виде операции: КСМ или простой мастэктомии.

Оперативные вмешательства после неoadъювантной системной терапии

Неoadъювантная (предоперационная) химиотерапия (НХТ) является стандартом лечения как местно-распространенных, так и первично операбельных РМЖ. Химиотерапевтические режимы, применяющиеся обычно в адъювантном лечении, могут быть безопасно применены предоперационно, не ухудшая показатели выживаемости. НХТ может приводить к различным формам уменьшения опухоли. В сравнении с хирургией upfront неoadъювантное лечение увеличивает частоту выполнения органосохраняющих операций. Несмотря на явное увеличение частоты полных патоморфологических

регрессов благодаря новым лечебным режимам, особенно при гормон-рецептор-негативных или HER2-сверхэкспрессирующих типах РМЖ, опубликованные работы не указывают на заметное увеличение частоты ОСП. Этот феномен вызывает еще большее удивление, учитывая, что показания к неoadъювантной терапии больше определяются опухолевой биологией, чем увеличенным размером опухоли. Это может отражать неопределенность (неясность) как для пациента, так и для врача в отношении риска локального рецидива. Успешное хирургическое вмешательство, имеющее цель сохранить молочную железу после НХТ, преследует две цели: резекцию в пределах новых краев опухоли, отвлеченной на терапию, и оперативную патоморфологическую оценку полной ремиссии опухоли (pCR).

При этом необходимо распознать и резецировать резидуальные фокусы инвазивной опухоли (возможные как проявление изначальной МФ- или МЦ-карциномы) или так называемый «диссеминированный паттерн ответа опухоли» (disseminated tumor response pattern). Обнаружение резидуальной дуктальной карциномы in situ (DCIS) может приводить к повторным резекциям, плохому косметическому результату и в конечном итоге к

мастэктомии. В случаях полного патоморфологического регресса следует избегать выполнения мастэктомии.

При планировании неоадьювантной терапии следует дать диагностическую оценку возможной мультифокальности, интрадуктального компонента, патоморфологическую (ИГХ) оценку подтипа опухоли, включая и гормональные рецепторы, и HER2-экспрессию. Все эти признаки являются основными детерминантами характера (patterns) ответа как во время, так и после завершения химиотерапии.

Второй важной задачей при планировании хирургического вмешательства является оценка ответа после завершения химиотерапии. Точная оценка ответа возможна путем повторных клинических исследований (пальпации), а также с помощью УЗИ, маммографии и, иногда, МРТ.

Для того чтобы избежать опасности повторной операции, необходима точная локализация опухоли с помощью радиологического проводника с целью облегчения выполнения органосохраняющей операции. Для этого используются различные технологии, в т. ч. и ультразвуковой метод (интраоперационно). В некоторых случаях желателен выполнение маммографии или УЗИ операционного препарата или замороженной опухоли.

Влияние опухолевой фокальности на тип операции, частоту местных рецидивов и выживаемость после НХТ остается неясным. В трех немецких испытаниях (Gerar Trio, Quattro, Quinto) 6134 пациента с операбельными или местно-распространенными опухолями, получавшие НХТ, были классифицированы как имеющие унифокальные (1 узел), МФ (≥ 2 узла в одном квадранте) и МЦ (≥ 1 узла в двух квадрантах) заболевания. Унифокальные опухоли выявлены у 4733 (77,1%) пациентов, МФ – у 8206 (13,4%), МЦ – у 581 (9,5%). Соответственно, частота полного патоморфологического регресса достигалась в 19,4%, 16,5% и 14,4% случаев. Органосохраняющие операции выполнены у 71,6% пациентов с монофокальными опухолями, у 58,5% – с МФ-опухолями и у 30% – с МЦ-опухолями. Местный рецидив заболевания выявлен у 5,7% пациентов с монофокальными опухолями, у 4,2% – с МФ-опухолями. Соответственно, частота рецидива заболевания (включая отдаленные метастазы) при

3-летнем сроке наблюдения равнялась 14,4%, 13,2% и 18,4% соответственно. Показатели 3-летней безрецидивной и общей выживаемости оказались ниже при МЦ-опухолях ($p = 0,009$). Однако среди пациентов с полным патоморфологическим регрессом (pCR) эти показатели были одинаковыми. Автор делает вывод о том, что органосохраняющие операции после неоадьювантной терапии у больных с МФ- и МЦ-опухолями допустимы при строгом контроле хирургических краев и достижении pCR.

Заключение

Роль хирургии заключается в удалении всей опухоли, определяемой при клиническом исследовании и с помощью диагностических визуальных методов. Становится ясным, что локальный контроль (включая размер опухоли, ее биологию и использование системных видов терапии) обеспечивает возможность уменьшить размер хирургического вмешательства. Изменения отражают новые рекомендации по оценке «чистоты» края резекции при проведении ОСЛ, а также новые альтернативы подмышечной диссекции. Исследование ACOSOG Z0011 оказалось основополагающим испытанием, продемонстрировавшим, что полная аксиллярная диссекция не нужна при TNM категории с N0 у женщин, подвергшихся ОСЛ, с наличием 1–2 метастатических сигнальных лимфоузлов [Giuliano, 2011]. Следует, однако, отметить, что в исследование включались пациенты с благоприятным прогнозом и с последующим облучением аксиллярной зоны. Другие исследования подтверждают, что большинство пациентов высокого риска (ER-, PR-, HER2-, HER2+, моложе 40 лет) подходит для такого лечения [Jagsi, 2014]. Испытания AMAROS [Rutgers, 2013] и OTOSAR [Savolt, 2013], изучавшие значение ЛТ как альтернативу полной аксиллярной диссекции у пациентов с позитивными сигнальными лимфоузлами, не выявили отличий в частоте регионарных рецидивов и выживаемости по сравнению с полной аксиллярной диссекцией. Все три указанных исследования подтвердили редкое регионарное рецидивирование у большинства пациентов с клиническим N0, получавших еще и эффективную системную терапию. Тот факт, что микроскопическое поражение подмышечных лимфоузлов контролируется системной терапией и применением ЛТ с

меньшими дозами, подтверждается тем, что пропорциональная частота местно-распространенных рецидивов уменьшились с 30% до 15% в период с 1985 по 2010 г. [Bouganim, 2013]. Это явилось основанием для Общества хирургической онкологии (SSO) и Американского общества терапевтической радиологической онкологии (ASTRO) разработать так называемый мультидисциплинарный консенсус об оптимальных хирургических краях при проведении ОСЛ. На основании метаанализа [Houssami, 2014] и других литературных сведений было сформулировано заключение о том, что наличие хирургических краев, более широких, чем отсутствие краски на опухолевых клетках, не сокращает частоту местных рецидивов, а рутинное применение резексии для получения более широких краев не показано [Mogan, 2014].

Другое доказательство возможности уменьшить размах местно-регионарной терапии получено в испытаниях ACOSSOG Z1071 [Baughen, 2013] и SENTINA [Kueh, 2013]. В этих исследованиях было выявлено, что у пациентов с метастатическими лимфоузлами (cN+) ложнонегативная частота при биопсии сигнальных лимфоузлов после НХТ меньше 10%, что позволяет избежать полной аксиллярной диссекции у пациентов, у которых достигнут патоморфологический регресс метастатических лимфоузлов. Нет данных о частоте регионарных рецидивов при дальнейшем наблюдении за пациентами, т. к. все они подверглись полной аксиллярной диссекции.

В противоположность этому имеются два крупных еще неопубликованных исследования (MAZO, EORTC 22922/10925), показавших, что все пациенты с метастатическими лимфоузлами (pN+) все же выигрывают от ЛТ даже после полной аксиллярной диссекции.

Исследования НХТ обещают представить дополнительную информацию. В испытаниях NRG 53 изучается вопрос, надо ли пациентов с cN+ до химиотерапии и с pN0 после нее подвергать ЛТ. Если проводимые в настоящее время клинические испытания продемонстрируют возможность индивидуализации локального лечения, основанного на ответе на НХТ, они обеспечат рациональную адаптацию неoadъювантной терапии в качестве стандарта при ранних стадиях РМЖ.

Литература

1. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg*, 1991, 87: 1048-53.
2. Robertson SA, Rusby JE, Cutress RI. Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. *Br J Surg*, 2014, 101(8): 899-911.
3. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6: 676-81.
4. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12: 1037-44.
5. Ho CM, Mak CK, Lau Y, Cheung WY, Chan MC, Hung WK. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10: 102-7.
6. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: metaanalysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2127-35.
7. Palmer BV, Mannur KR, Ross WB. Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction as treatment for early breast cancer. *Br J Surg*, 1992, 79(12): 1309-11.
8. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus nonskin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*, 2010, 251: 632-9.
9. Shen J, Ellenhorn J, Qian D, Kulber D, Aronowitz J. Skin-sparing mastectomy: a survey based approach to defining standard of care. *Am Surg*, 2008, 74: 902-5.
10. McBride A, Allen P, Woodward W et al. Locoregional recurrence risk for patients with T1,2 breast cancer with 1-3 positive lymph nodes treated with mastectomy and systemic treatment, *hit. J Radial Oncol Biol Phys*, 2014, 89(2): 392-8.
11. Behranwala KA, Dua RS, Ross GM, Ward A, A'Hem R, Gui GP. The influence of radiotherapy on capsule

formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2006, 59: 1043-51.

12. Singletary SE, Robb GL. Oncologic safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10: 95-7.

13. Prabhu R, Godette K, Carlson G et al. The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82: e587-93.

14. Tallet AV, Salem N, Moutardier V et al. Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and aesthetic results, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57: 136-42.

15. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast*, 2010, 19: 14-22.

16. Cao D, Tsangaris TN, Kouprina N et al. The superficial margin of the skin-sparing mastectomy for breast carcinoma: factors predicting involvement and efficacy of additional margin sampling. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 1330-40.

17. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol*, 2003, 10: 108-12.

18. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Aim Surg*, 2002, 235: 814-9.

19. Van der Heiden-van der Loo M, Siesling S, Wouters MW, van Dalen T, Rutgers EJ, Peeters PH. The value of ipsilateral breast tumor recurrence as a quality indicator: hospital variation in the Netherlands. *Ann Surg Oncol*, 2015 Dec, 22(Suppl 3): 522-8.

20. Uriburu JL, Vuoto HD, Cogorno L et al. Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: case reports and review of the literature. *Breast J*, 2015, 12(3): 194-8.

21. King T. Optimal surgical management for high risk populations. *THE BREAST*, 2015, 2a(Suppl): abstr. 69.01.

22. Rutgers E. Conservative surgery for multifocal or multisentric disease. *THE BREAST*, 2015, suppl-abstr. PG 9.04.

23. 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. *New Engl J Med*, 2002, 347: 1227-1232.

24. 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. *New Engl J Med*, 2002, 347: 1233-1241.

25. 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: 1143-1150.

26. Poggi 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.

27. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen 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: 19-25.

28. 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: 2087-2106.

29. Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1685-1697.

30. Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52: 277-300.

31. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer*, 2000, 36: 1938-1943.

32. Clough K. Oncoplastic techniques in breast conserving surgery. In: J.M. Dixon (Ed.) *Breast surgery: a companion to specialist surgical practice*. 4th ed. Saunders Ltd, 17 Sep 2009.

33. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*, 2002, 184: 383-393.

- 34.** Carlson RW, Allred DC, Anderson BO et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cancer Netw, 2009, 7: 122–192.
- 35.** Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB et al. Consensus conference on breast conservation. J Am Coll Surg, 2006, 203: 198–207.
- 36.** 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: 3219–3232.
- 37.** Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Factors associated with ipsilateral breast failure and distant metastases in patients with invasive breast carcinoma treated with breast-conserving therapy: a clinicopathologic study of 607 neoplasms from 583 patients. Am J Clin Pathol, 2003, 120: 500–527.
- 38.** Park CC, Mitsumori M, Nixon A et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin Oncol, 2000, 18: 1668–1675.
- 39.** 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: 1005–1015.
- 40.** Obedian E, Haffty B. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. Cancer J Sci Am, 1999, 6: 28–33.
- 41.** 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: 25–38.
- 42.** Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. J Clin Oncol, 2001, 19: 1688–1697.
- 43.** Mirza NQ, Vlastos G, Meric F et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol, 2002, 9: 256–265.
- 44.** Perez CA. Conservation therapy in T1–T2 breast cancer: past, current issues, and future challenges and opportunities. Cancer J, 2003, 9: 442–453.
- 45.** Kunos C, Latson L, Overmoyer B et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. Breast J, 2006, 12: 28–36.
- 46.** Vujovic O, Cherian A, Yu E et al. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node negative disease, with long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66: 687–690.
- 47.** Biglia N, Ponzzone R, Bounous VE et al. Role of re-excision for positive and close resection margins in patients treated with breast-conserving surgery. Breast, 2014, 23: 870–875.
- 48.** Horiguchi J, Koibuchi Y, Takei H et al. Breast-conserving surgery following radiation therapy of 50 Gy in stages I and II carcinoma of the breast: the experience at one institute in Japan. Oncol Rep, 2002, 9: 1053–1057.
- 49.** Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57: 979–985.
- 50.** Santiago RJ, Wu L, Harris E et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for Stage I and II breast carcinoma: the University of Pennsylvania experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58: 233–240.
- 51.** Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single institution experience. Cancer, 2005, 104: 20–29.
- 52.** Young OE, Valassiadou K, Dixon M. A review of current breast conservation surgery in the UK. Ann R Coll Surg Engl, 2007, 89: 118–123.
- 53.** Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. Cancer, 2008, 112: 1923–1931.
- 54.** Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, Goldberg S, Ceilley E, Powell S. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. Ann Surg, 2005, 241: 629–639.
- 55.** Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer – bigger is not better. New Eng J Med, 2012, 367: 79–82.
- 56.** Morrow M. Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture? Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8: 1193–1196.

- 57.** Mullen R, Macaskill EJ, Khalil A et al. Involved anterior margins after breast conserving surgery: is re-excision required? *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38: 302–306.
- 58.** Sakamoto G, Inaji H, Akiyama F et al. General rules for clinical and pathological recording of breast cancer. *Breast Cancer*, 2005, 12: S1–S27.
- 59.** Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1958, 53: 457–481.
- 60.** Peto R, Pike MC, Armitage P et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer*, 1977, 35: 1–39.
- 61.** Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B*, 1972, 34: 187–202.
- 62.** Luini A, Rososchansky J, Gatti G et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113: 397–402.
- 63.** MacDonald S, Taghian AG. Prognostic factors for local control after breast conservation: does margin status still matter? *J Clin Oncol*, 2009, 27: 4929–4930.
- 64.** Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88: 553–564.
- 65.** Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H et al. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer*, 2003, 97: 30–39.
- 66.** Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR, Biedenkopf expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer*, 2010, 116: 1184–1191.
- 67.** Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*, 2003, 90: 1505–1509.
- 68.** Pass H, Vicini FA, Kestin LL et al. Changes in management techniques and patterns of disease recurrence over time in patients with breast carcinoma treated with breast-conserving therapy at a single institution. *Cancer*, 2004, 101: 713–720.
- 69.** McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA*, 2012, 307: 467–475.
- 70.** Rice DM, Ching KBS, Gambhir S, Woo E. Residual cancer found on re-excision for close and positive margins after breast conservation for early-stage breast cancer. A single-institution review. *J Clin Oncol*, 2014, 32(abs 55).
- 71.** Dixon J. Breast conserving surgery: the balance between good cosmesis and local control. in: J.M. Dixon (Ed.) *A companion to specialist surgical practice: breast surgery*. 5th ed. Elsevier, Edinburgh, 2014: 51–70 (Volume).
- 72.** Kukler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised control trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 266–273.