

А.Р. Босиева¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1,2}, М. В Ермощенко^{1,2}, Н.Н. Волченко¹

Современные аспекты органосохраняющих операций после неoadьювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы cT1-3N0-3M0

¹МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

²Институт клинической медицины ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Введение. В настоящее время подход «отсутствия опухолевых клеток в краях резекции» является стандартом для органосохраняющих операций (ОСО) при РМЖ, однако остается неясным, является ли он безопасным с онкологической точки зрения для ОСО после неoadьювантной лекарственной терапии (НАЛТ).

Цель исследования. Изучение оптимальной ширины краев резекции при ОСО после НАЛТ и влияния на безрецидивную и общую выживаемость у больных РМЖ.

Материалы и методы. Ретроспективно была изучена медицинская документация 76 больных РМЖ, которым выполнены ОСО после НАЛТ. Распределение по стадиям РМЖ было следующим: I ст. — 5 больных, II ст. — 55, III ст. — 16 (исключена IIIВ ст.). Инвазивный рак неспецифического типа диагностирован в 81,6% случаев, дольковый рак — 6,5%, комбинированный РМЖ — 1,3%. Радикальные резекции молочной железы в классическом варианте выполнены в 28 случаях, онкопластические резекции в различных модификациях — в 48.

Результаты. Представлены ретроспективные данные 76 больных РМЖ, которым выполнены ОСО после НАЛТ в отделении ОРПХ молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена. Результаты нашего исследования продемонстрировали онкологическую безопасность ОСО относительно новых размеров опухоли после НАЛТ с последующей дистанционной лучевой терапией. Стандартный подход «отсутствие опухолевых клеток» в краях резекции продемонстрировал высокий процент 1, 3, 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, частота развития рецидива — 2,6%. Статистически значимой разницы в 1, 3, 5-летней безрецидивной и общей выживаемости не было отмечено при ширине краев резекции более и менее 1 мм.

Заключение. Статистически значимая разница в показателях безрецидивной и общей выживаемости при краях резекции более и менее 2 мм не выявлена. Подход «отсутствия

опухолевых клеток в краях резекции» является безопасным с онкологической точки зрения при ОСО после НАЛТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadьювантная лекарственная терапия, органосохраняющие операции, онкопластические резекции, края резекции

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения в России, отмечается его постоянная тенденция к росту. В настоящее время в России ежегодно регистрируют более 70 000 новых случаев РМЖ. В 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случаев, что составляет 20,9% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,5 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель) — 1,97% за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 г. составил 5,87% при продолжительности жизни 74 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях. Так, в 2018 году этот показатель составил 71,2%, тогда как 10 лет назад — 62,7%. Однако число больных с IIIA–IIIC стадиями, нуждающимися в неoadьювантном лекарственном лечении (НАЛТ), остается высоким, составляя 20,6%. Стандартизованный показатель смертности от РМЖ снизился с 2008 по 2018 гг. с 17,05 до 14,02 соответственно. Риск умереть от РМЖ у женщин в 2018 г. составил 1,6%, доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8%. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте и составляет 16,2% [1].

Основным преимуществом НАЛТ является возможность выполнения органосохраняющего лечения в случаях частичной или полной регрессии и, соответственно, улучшение качества жизни больных при равнозначных показателях безрецидивной выживаемости в сравнении с радикаль-

ными мастэктомиями [2, 3]. Если ранее удаление опухоли с большими краями резекции было необходимым условием для гарантии благоприятных онкологических результатов, то в настоящее время понятие «негативных» краев резекции изменилось на «края резекции без опухолевых клеток» [4]. Изменение данной парадигмы произошло в 2012 г., когда Mogrow et al. опубликовал статью «Края резекции при органосохраняющих операциях при раке молочной железы, больше — не значит лучше» [5]. Однако данных относительно оптимальной ширины краев резекции при органосохраняющих операциях после НАЛТ недостаточно, имеются только рекомендации экспертов. Так например, согласно международному консенсусу экспертов по первичной терапии раннего РМЖ, прошедшего в Санкт-Галлене в 2017 г., был рассмотрен вопрос: должна ли опухоль молочной железы после рестадирования быть удалена в пределах размеров до НАЛТ, если планируется выполнение органосохраняющей операции с последующей лучевой терапией, с/ без дальнейшей адъювантной лекарственной терапии. Группа экспертов определила, что объем опухоли должен определять объем резецируемой ткани, и нет необходимости в удалении ткани молочной железы относительно первоначальных размеров опухолевого узла. В целом группа экспертов благоприятствует стандарту «чистых» краев резекций после неoadъювантной лекарственной терапии [6]. В 39% случаев на фоне проведенного неoadъювантного лекарственного лечения наступает регрессия опухолевого узла в виде разбросанных мелких остаточных узлов [7]. Если при резекции молочной железы в краях опухолевые клетки ни в удаленном секторе, ни в краях резекции не обнаруживают, то возможно, что рассеянные сателлитные опухолевые узелки не удалены. Это может быть объяснением повышенной частоты локального рецидивирования после НАЛТ по сравнению с адъювантной лекарственной терапией [8].

Заслуживают внимания результаты, которые были получены Wimmer et al. в 2019 году. Авторы в своем исследовании изучили влияние ширины краев резекции на общую и безрецидивную выживаемость у больных РМЖ после НАЛТ и сравнили онкологический исход у больных с частичной регрессией опухолевого узла (PR) при негативных краях резекции и больных с полной регрессией (CR) опухоли, но с неясными краями резекции. Таким образом, статистически значимой разницы в безрецидивной, общей выживаемости при краях резекции более и менее 1 мм, а также неясных краях при pCR обнаружено не было. Авторы полагают, что резекцию относительно новых размеров опухолевого узла у больных после НАЛТ необходимо выполнять

в соответствии с принципом «отсутствия опухолевых клеток в крае резекции», что является безопасным подходом с онкологической точки зрения [9].

Материалы и методы

С 2013 по 2018 гг. проанализирована медицинская документация 76 больных РМЖ, которым выполнены органосохраняющие операции после НАЛТ в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (табл. 1).

Средний возраст составил 54,6 года (медиана (Me)=49,4 лет, стандартное отклонение (σ) — 9,2 года). Активный менопаузальный статус присутствовал у 37 (48,6%) больных, в состоянии менопаузы находились 39 (51,4%) пациенток.

Распределение по стадиям РМЖ было следующим: I ст. — 5 больных, II ст. — 55, III ст. — 16 (исключена IIIВ ст.). Инвазивный рак неспецифического типа (WHO — Classification of tumors of the breast, 2012) диагностирован в 81,6% случаев, дольковый рак — 6,5%, комбинированный рак молочной железы — 1,3%. Распределение пациенток в зависимости от иммуногистохимического типа опухоли представлено в табл. 2.

Таблица 1. Клинико-морфологические параметры больных РМЖ

Клинико-морфологический параметр	Число больных (абс.ч., %)	
Возраст (лет)	≥45	25 (32,8%)
	≤45	51 (68,1%)
Размер опухоли до НАЛТ	T1	11 (14,5%)
	T2	59 (77,6%)
	T3	6 (7,9%)
Размер опухоли после НАЛТ	T0	8 (10,5%)
	T1	53 (69,7%)
	T2	15 (19,7%)
	T3	0
Лимфогенное метастазирование (до НАЛТ)	N0	35 (46,1%)
	N1	25 (32,9%)
	N2	4 (5,2%)
	N3	12 (15,8%)
Лимфогенное метастазирование (после НАЛТ)	N0	58 (76,3%)
	N1	11 (14,5%)
	N2	4 (5,3%)
	N3	3 (3,9%)
Схема НАЛТ	4AC+4T	44 (57,9%)
	4AC+4TH	6 (7,9%)
	4AC	3 (3,9%)
	4AC+12P	19 (25%)
	4AC+12PH	1 (1,3%)
	4TC	1 (1,3%)
	4FAC	1 (1,3%)
6AC	1 (1,3%)	
Ответ на НАЛТ	Частичная регрессия	60 (78,9%)
	Полная регрессия	16 (21,1%)

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от ИГХ

Иммуногистохимический тип опухоли	Число больных	%
Люминальный тип А	11	15,8
Люминальный тип В, Her2/neu — негативный	23	30,3
Люминальный тип В, Her2/neu — позитивный	14	18,4
Her2/neu- позитивный тип	5	6,6
Тройной негативный тип	22	28,9
Итого	76	100

Радикальные резекции молочной железы в классическом варианте выполнены в 28 случаях, онкопластические резекции в различных модификациях — в 48 (табл. 3). Методика редукционной маммопластики, предложенная E. Hall-Findlay, с использованием верхнемедиальной glandулярной ножки была применена в 7 случаях, комбинированный glandулярный лоскут, включающий верхнемедиальную и нижнюю части — 1, комбинированный кожно-glandулярный лоскут — 1. Методика T-invers на нижней glandулярной ножке была применена в 16 случаях, на верхней ножке — 1.

У 11 (14,5%) больных при онкопластических резекциях одновременно была выполнена редукционная маммопластика с контралатеральной стороны.

Таблица 3. Распределение пациенток по методикам онкопластических резекций

	Число больных	%
Радикальная резекция	28	36,8
Z-методика треугольника	5	6,6
Модифицированная методика E. Hall-Findlay на верхнемедиальной glandулярной ножке	7	9,2
Комбинированная glandулярная ножка (верхнемедиальная и нижняя)	1	1,3
Комбинированный кожно-glandулярный лоскут	1	1,3
Методика T-invers на нижней glandулярной ножке	16	21,1
Методика T-invers на верхней glandулярной ножке	1	1,3
Методика Round-block	1	1,3
Методика Batwing	3	3,9
BSW-методика	7	9,2
Торакодорзальный лоскут	3	3,9
Торакоепигастральный лоскут	2	2,6
Методика M. Lejour	1	1,3
Итого	76	100

Результаты

Средний период наблюдения за больными составил — 34,8 мес. (95%, ДИ 30,6–38,9). На момент обследования у 41 (53,9%) больной были выявлены метастатически измененные лимфатические узлы, в 35 случаях (46,1%) признаков поражения регионарных лимфатических узлов обнаружено не было. Всем больным была проведена дистанционная лучевая терапия на область

сформированной молочной железы РОД 2,5 Гр., СОД 45-50 Гр.

У 3 больных обнаружены опухолевые клетки в краях резекции (R1), и им выполнены рerezекции краев в пределах здоровых тканей, что составило 3,9% от общего числа.

Ширина краев резекции $R \leq 1$ мм выявлена в 1,3% случаев, 1-2 мм — 0,2-5 мм — в 3,9%, 5-10 мм — в 17,1%, $R > 10$ мм — в 77,6% случаев. В течение всего периода наблюдения местный рецидив выявлен у 2 больных (2,6%), прогрессирование — в 1 случае (1,3%), 1 пациентка умерла (1,3%). Однако у 73 (96,1%) больных данных за рецидивирование и отдаленное метастазирование получено не было.

При плановом морфологическом исследовании у pT0 выявлен у 8 больных (10,5%), уpT1 — 53 (69,7%), уpT2 — 15 (19,7%). Положительный нодальный статус уpN1-3 был диагностирован у 18 больных (23,7%), уpN0 — 58 (76,3%).

При сравнении безрецидивной и общей выживаемости статистически значимой разницы при краях резекции R0 не обнаружено: 1, 3, 5-летняя безрецидивная выживаемость при R0 составила 90,7%; 1, 3, 5-летняя общая выживаемость — 98,6%.

Учитывая 1,3% (1) больных в группе с шириной края резекции менее 1 мм, группа с R0 была разделена на подгруппы с шириной краев резекции более и менее 5 мм. 1, 3, 5-летняя безрецидивная выживаемости при $R \leq 1$ мм составили 100%, 1, 3, 5-летняя общие выживаемости — 100%, однако данные статистически не достоверны. 1, 3, 5-летняя безрецидивные выживаемости при $R \geq 5$ мм составили 90,7%, 1, 3, 5-летняя общие выживаемости 98,6%, при $R=2-5$ мм — 1, 3, 5-летняя безрецидивные выживаемости составили 98,7%, а 1, 3, 5-летняя общие выживаемости — 100%.

Обсуждение

Представлены ретроспективные данные 76 больных РМЖ, которым выполнены ОСО после НАЛТ в отделении ОРПХ молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена. Результаты исследования продемонстрировали онкологическую безопасность ОСО относительно новых размеров опухоли после НАЛТ с последующей дистанционной лучевой терапией. Стандартный подход «отсутствия опухолевых клеток» в краях резекции продемонстрировал высокий процент 1, 3, 5-летней безрецидивной и общей видов выживаемости, частота развития рецидива составила 2,6%. Статистически значимой разницы в 1, 3, 5-летней безрецидивной и общей выживаемости не было отмечено при ширине краев резекции более и менее 5 мм.

На основании международных исследований Choi et al., Volders et al., D. Mauri et J. Miesg также не отмечена статистически значимая разница между безрецидивной и общей выживаемостью при ширине краев резекции более и менее 2 мм. Также статистически значимых различий в этих показателях не было отмечено при ширине краев более и менее 1 мм [10, 11, 12, 13].

Несколько других исследований, в рамках которых изучали влияние ширины краев резекций на прогноз у больных РМЖ после НАЛТ с последующей ОСО, показали неоднозначные результаты. Так например, по данным исследования Rouzieret et al., в которое было включено 257 пациентов (1985-1994 гг.), было установлено, что при краях резекции ≤ 2 мм отмечалось повышение риска развития местного рецидива, при этом возраст больных был ≤ 40 лет, размеры опухолевого узла ≥ 2 см. Авторами отмечено, что развитие местного рецидивирования является предикторным фактором для отдаленного метастазирования [14].

В когортном исследовании Chen et al., в которое включено 347 больных Онкологического центра Андерсена (США), авторами также не была отмечена статистически значимая разница в 5-летней безрецидивной выживаемости при ширине краев резекции более или менее 2 мм [15].

Valachis et al. (2018 г.) детерминировали потенциальные факторы риска для локального и локорегионального рецидивирования у больных РМЖ после НАЛТ с последующей ОСО. 10-летняя общая и безрецидивная выживаемости составили 6,5% и 10,3% соответственно. Таким образом, авторы отмечают, что ОСО после НАЛТ безопасны с онкологической точки зрения для большего процента больных РМЖ [16].

Также, согласно исследованию NSABPB-18, не было отмечено статистически значимой разницы в частоте развития рецидивов в группе ОСО после НАЛТ (7,9% против 5,8%, $p=0,23$). Сравнивали кумулятивный риск развития локорегионального рецидивирования у больных после НАЛТ, которым выполнены ОСО и РМЭ, что составило 10,3% и 12,3% соответственно. Авторами отмечено, что разница связана с проведением дистанционной лучевой терапии после ОСО, что способствует снижению риска рецидивирования [17].

Заключение

ОСО являются безопасным методом хирургического лечения с онкологической точки зрения и альтернативой РМЭ больным РМЖ после НАЛТ. Статистически значимая разница в показателях безрецидивной и общей выживаемости

при краях резекции более и менее 2 мм не выявлена. Подход «отсутствия опухолевых клеток в краях резекции» является безопасным с онкологической точки зрения при ОСО после НАЛТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). 2019:с. 250. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). 2019;с. 250(in Russian)].
2. Chen A.M. et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson cancer center experience // Journal of Clinical Oncology. 2004. № 12 (22). P. 2303–2312.
3. Boughey J.C. et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer // Annals of Surgery. 2006. Т. 244. № 3. P. 464–469.
4. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology—American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014;32(14):1507–15.
5. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer—bigger is not better. New Engl J Med. 2012;367(1):79–82.
6. Untch M, Huober J, Jackisch C, et al. Initial treatment of patients with primary breast cancer: evidence, controversies, consensus: spectrum of opinion of German specialists at the 15th International St. Gallen Breast Cancer Conference (Vienna 2017). Geburtshilfe Frauenheilkund. 2017; 77 (6):633–44.
7. Wang S, Zhang Y, Yang X, et al. Shrink pattern of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and its correlation with clinical pathological factors. World J Surg Oncol. 2013;11(1):166.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018;19(1):27–39.
9. K. Wimmer et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival // Annals of Surgical oncology. 2019; 1-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08089-x>.
10. Choi J. et al. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy // Annals of Surgical Oncology. 2018. № 12 (25). P. 3541–3547.
11. Volders J.H. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery –Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study // European Journal of Surgical Oncology. 2016. № 7 (42). P. 986–993.

12. Mauri D. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis // Journal of the National Cancer Institute. 2005. № 3 (97). P. 188–194.
13. Mieog J.S.D. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer // British Journal of Surgery. 2007. № 10 (94). P. 1189–1200.
14. Rouzier R. et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: Incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery // Journal of Clinical Oncology. 2001. № 18 (19). P. 3828–3835.
15. Chen A.M. et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson cancer center experience // Journal of Clinical Oncology. 2004. № 12 (22). P. 2303–2312.
16. Valachis A. et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis // Cancer. 2018. № 14 (124). P. 2923–2930.
17. Mamounas E.P. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27 // Journal of Clinical Oncology. 2012. № 32 (30). P. 3960–3966.

Поступила в редакцию 07.05.2020 г.

A.R. Bosieva¹, A.D. Zikiryakhodzhayev^{1,2},
M.V. Ermoshchenkova^{1,2}, N.N. Volchenko¹

The modern aspects of the breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer cT1-3N0-3M0

¹The Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen — branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia,
²State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
Moscow

Introduction. While the “no tumor on ink” approach is generally accepted for breast-conserving surgery (BCS) in patient with breast cancer, it remains unclear whether it is oncologically safe for BCS after neoadjuvant chemotherapy (NACT). The aim of the study is to investigate the optimal width of the resection edges in BCS after NALT and the influence on disease-free and overall survival in patients with breast cancer. **Materials and methods.** Retrospectively, the medical documentation of 76 patients with breast cancer, who were performed BCS after NACT, was studied. The distribution by stage of breast cancer was as follows: I St. -5 patients, II St. — 55, III St. — 16 (excluded IIIB St.). Invasive cancer of non-specific type was diagnosed in 81.6% of cases, in 6.5% — lobular cancer, in 1.3% — combined breast cancer. Radical breast resections in the classic version were performed in 28 cases, and oncoplastic resections in various modifications were performed in 48 Cases. **Results.** We present the retrospective data of 76 patients with breast cancer who underwent OSA after NALT in the Department of breast and skin cancer OF the Moscow Institute of medical research. P. A. Herzen. The results of our study demonstrated the oncological safety of OSO with respect to new sizes of tumor nodes after NALT followed by remote radiotherapy. The method of “absence of tumor cells” at the edges of resection demonstrated a high percentage of 1, 3, 5-year relapse — free and overall survival, the frequency of relapse was 2.6%. There was no statistically significant difference in 1, 3, 5-year relapse-free and overall survival when the width of the resection edges was more or less than 1 mm.

Conclusion. The results of numerous studies have demonstrated that the breast-conserving surgery is the safe method of surgical treatment from an oncological point of view and is an alternative for radical mastectomies for patients with the breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, breast-conserving surgery, oncoplastic breast surgery, resection margins