

Е.А. Рассказова¹, А.Д. Зирияходжаев^{1,2,3}, А.Д. Каприн^{1,3}

Рецидивы и края резекции R1 в зависимости от гистологических характеристик и молекулярно-биологических типов рака молочной железы

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава РФ, Москва

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва

³ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Москва

В статье представлены данные литературы с оценкой гистологических особенностей, молекулярно-биологических типов рака молочной железы, а именно их влияние на риск развития рецидива или выявления R1. Рассмотрены объемы хирургического вмешательства и риск рецидива. Проанализированы возраст пациенток, гистологические характеристики (мультицентричность, мультифокальность), мутации на риск рецидива. Известно, что при выявлении рецидива рака молочной железы риск дальнейшего метастазирования растет, а соответственно уменьшается общая выживаемость. Проанализированы ранние и поздние рецидивы рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющие операции, края резекции молочной железы, гистологические формы рака молочной железы, рецидив, молекулярные типы опухолей

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает первое место в структуре онкологических заболеваний среди женской популяции. В 2019 г. доля РМЖ среди всех злокачественных новообразований среди женщин составила 18,3%, при этом удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в I–II стадии, из числа впервые выявленных в России — 71,8%, III стадии — 20,2%, за 2019 г. впервые выявлен РМЖ у 66 990 пациенток [1].

Благодаря скрининговым программам число начальных стадий РМЖ растет. Например, с помощью диагностических методов cancer in situ ductale (DCIS) выявляют в 5%, а при скрининге в 20%. В 68,6% выявленных скринингом РМЖ относились к I стадии по сравнению с 38,2% выявленных при обычном обследовании или наличии клинических симптомов [2].

Прогноз при РМЖ зависит от многих факторов, а именно от стадии, возраста пациенток, гистологических характеристик и молекулярно-биологических типов опухолевого узла, наличия отдаленных метастазов, наличие мутаций.

В статье проанализируем влияние гистологических форм на прогноз заболевания РМЖ. Инвазивный дольковый рак молочной железы (ИДР) составляет 10–15% всех новообразований молочной железы, является вторым по распространенности гистологическим типом после инвазивного протокового рака молочной железы (ИПР). Понимание биологии ИДР, которая отличается от ИПР с точки зрения клинической картины, ответ на лечение, времени и характера рецидивов, имеет важное значение для разработки новых схем лечения [3].

Adachi Y. и соавт. изучили с 2003 по 2012 гг. пациенток с люминальными типами ИПР (1661) и ИДР (105). Прогноз люминального ИДР был значительно хуже, чем люминального ИПР. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 91,9 и 88,4% для пациентов с люминальной формой ИПР и ИДР соответственно ($p=0,008$). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 97,6 и 93,1% для пациентов с люминальной формой ИПР и ИДР соответственно ($p=0,030$).

Положительные края резекции R1 чаще обнаруживают при люминальной форме ИДР, чем при ИПР ($p=0,016$). В данном исследовании многомерный анализ показал, что ИДР является важным фактором, связанным с более высоким риском рецидива РМЖ люминального типа, даже когда учитывают размер опухолевого узла, статус лимфатических узлов и гистологический тип [4].

Chamalidou C. и соавт. проанализировали с 1989 по 2006 гг. 17 481 пациенток РМЖ с диагнозом ИПР ($n=14 583$) и ИДР ($n=2898$). ИДР был связан с пожилым возрастом, более крупными опухолями, положительностью ER и хорошо дифференцированными опухолями. Авторы заметили улучшение выживаемости пациенток ИДР в течение первых пяти лет, коэффициент избыточной смертности составил 0,64 (ДИ 95% 0,53–0,77). Это сместилось к значительному снижению выживаемости через 10–15 лет после постановки диагноза (1,49, ДИ 95% 1,16–1,93).

Через 20 лет относительные показатели выживаемости были аналогичными: 0,72 для ИДР и 0,73 для ИПР. Важные различия между ИПР и ИДР показали, что ИДР менее чувствителен к химиотерапии. В исследовании BIG 98-01, сравнивающим тамоксифен и летрозол в качестве адъювантной терапии, сделан вывод о том, что ингибитор ароматазы, летрозол, более эффективен при лечении ИДР, вероятно, из-за различной активности ER на уровне белка в опухолях ИДР по сравнению с ИПР.

Также более половины опухолей ИДР несут в себе изменения в ключевом пути PIK3/PTEN/Akt/mTOR, которые были выше по сравнению с ER-положительными ИПР. Анализ подгрупп исследования BOLERO-2 показал, что добавление ингибитора m-TOR афинитора к эндокринному лечению улучшает выживаемость без прогрессирования у пациентов с ИДР [5].

По данным К. Lu и соавт. при анализе гистологических типов РМЖ выделяют более чем 20 гистологических типов. Самая распространенная, составляя примерно 80% всех случаев — ИПР, далее ИДР, медуллярная карцинома, метапластическая карцинома и так далее. Доказано, что гистологический тип играет важную роль в прогнозе РМЖ. Например, было показано, что пациенты с медуллярной карциномой имеют лучший прогноз, тогда как метапластическая карцинома связана с худшим прогнозом. Следовательно, гистологическая классификация РМЖ имеет большое прогностическое значение и заслуживает дальнейшего исследования для изучения геномного фона каждого гистологического типа. Авторы решили проанализировать муцинозную карциному молочной железы. Муцинозная аденокарцинома — редкий гистологический тип РМЖ, характеризующийся большим количеством внеклеточного муцина, при этом типе опухоль состоит из аномальных клеток, которые «плавают» в лужах муцина, ключевого ингредиента слизистой, скользкой субстанции, известной как слизь. На его долю приходится 1–6% всех инвазивных форм РМЖ.

Муцинозный рак был разделен на две подгруппы: «чистый» тип состоит исключительно из опухолевой ткани с внеклеточной продукцией муцина, а «смешанный» тип определяется как опухоль, в которой 50–90% площади является муцинозной, а также смешанной с инфильтрирующей протоковой тканью.

Проанализированы пациенты РМЖ с 2010 по 2015 гг. — 186 497 больных, в том числе 4578 пациенток с муцинозным раком (MP) и 181 919 пациентов с ИПР. Пациенты с MP были значительно старше пациентов с ИПР (средний возраст на момент постановки диагноза 65 лет против 59, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с

MP опухоли были более низкой степени злокачественности (степень 1: 56,0% против 20,7%, $p < 0,001$), более низкая стадия N (N0: 90,9% против 69,3%, $p < 0,001$), более высокая доля случаев с положительным ER и PR-статусом (97,3% против 79,7%, $p < 0,001$; 90,0 против 69,7%, $p < 0,001$ соответственно) и меньшая доля случаев с положительным статусом HER2 (5,1% против 16,2%, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами ИПР. Более того, с точки зрения лечения пациенты с MP имели меньшую долю лучевой терапии, химиотерапии и мастэктомии (51,6% против 55,3%, $p < 0,001$; 12,6% против 43,6%, $p < 0,001$; 31,1% против 39,4%, $p < 0,001$ соответственно). В результате безрецидивная выживаемость была выше в группе MP, но общая выживаемость в обеих группах была одинакова [6].

Тройной негативный тип (ТНТ) — это особый молекулярно-биологический тип РМЖ, встречается в 15%, при этом обладает плохим прогнозом из-за частого сочетания с мутациями в генах BRCA1, а также с отсутствием таргетной терапии при данном типе. В.Д. Lehmann и соавт. классифицировали ТНТ на семь молекулярных подтипов: базальный 1, базальный 2, мезенхимальный, подобный мезенхимальным стволовым клеткам, иммуномодулирующий, люминальный андрогенный рецептор-подобный и неклассифицированный.

Из-за отсутствия молекулярных мишеней химиотерапия является единственным доступным системным лечением ТНТ, и поэтому адъювантную химиотерапию рекомендуют для пациентов со стадией I (размер опухоли $> 0,5$ см) — III. Несколько крупных ретроспективных анализов отдельных клинических испытаний продемонстрировали, что лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, являются прогностическими факторами на ранней стадии ТНТ. Наличие и увеличение процента лимфоцитов связаны с лучшим ответом на неоадъювантную химиотерапию на основе антрациклинов и улучшают долгосрочную выживаемость у пациентов ТНТ, получавших адъювантную химиотерапию антрациклинами. Если ТНТ, связанный с мутацией BRCA, карбоплатин показал более высокую частоту ответа и выживаемость без прогрессирования по сравнению с доцетакселом.

В настоящее время разрабатывают многочисленные экспериментальные подходы, несколько обнадеживающих классов лекарств, таких как ингибиторы иммунных контрольных точек, PARPi, платиновые агенты и ингибиторы PIK3, исследуют в клинических испытаниях [7].

D.El. Zein и соавт. проанализировали метапластический РМЖ по сравнению с тройным негативным типом, число пациенток с метапластическим раком составило 46. Метапласти-

ческий рак был представлен на более поздней стадии, чем ТНТ ($p=0,014$), и имел более высокую вероятность рецидива (34% против 15,5%; $p=0,004$). Больше пациентов с метапластическим РМЖ умерло от болезни, чем ТНТ (29% против 16%; $p=0,05$). Таким образом, метапластический РМЖ коррелирует с высоким риском рецидива и смертностью [8].

А. Ignatov и соавт. проанализировали пациенток РМЖ с разными молекулярно-биологическими типами, период наблюдения составил 16 лет. Для 12 053 (82,5%) из 14 595 пациентов с первичным нематастатическим РМЖ была возможна классификация подтипов. Люминальный тип А имел самую высокую 10-летнюю выживаемость, за ним следовали тип В и В HER2 позитивный. Нелюминальный HER2 позитивный и ТНТ имели самую высокую частоту рецидивов в первые 5 лет, тогда как частота рецидивов для опухолей люминального типа А и В была изначально низкой, но оставалась постоянной даже после 10 лет наблюдения. Опухоли люминального типа А продемонстрировали самую низкую частоту отдаленных метастазов, преимущественно в кости. То же самое произошло с опухолями люминального типа В. Нелюминальный HER2 позитивный характеризовался повышенной частотой локорегиональных рецидивов и отдаленных метастазов в кости, печень и мозг. Люминальный тип В HER2 позитивный аналогичен опухолям нелюминального HER2 позитивного типа, за исключением локорегионального рецидива и метастазов в головной мозг. ТНТ имел более высокую частоту метастазов в легкие, кости и мозг, а также локорегиональных рецидивов [9].

М. Moosdorff и соавт. за пятилетнее наблюдение 34 453 пациенток РМЖ оценили влияние молекулярно-биологических типов на частоту рецидива. В целом, 5-летний рецидив как первое событие произошло в 3,0%. Этот риск варьировал для разных подтипов и был самым высоким для ТНТ (6,8%) и самым низким для опухолей люминального типа (2,2%). Через 1, 2, 3 и 4 года без событий средний риск рецидива до 5 лет после постановки диагноза снизился с 3,0 до 2,4, 1,6, 1,0 и 0,6%. Риск снизился во всех подтипах, эффект был наиболее выражен в подтипах с наивысшим исходным риском (нелюминальный HER2 позитивный и ТНТ типы) [10].

Остается актуальным вопрос рецидива и объема хирургического вмешательства у женщин молодого возраста. Безусловно, с психологической точки зрения сохранение молочной железы является актуальным для пациенток моложе 35 лет. В статье M.L. Quan проанализированы 1381 пациенток со средним сроком наблюде-

ния 11 лет, из которых 793 (57%) выполнили органосохраняющие операции. Из оставшихся пациенток мастэктомия выполнена у 53%. При наблюдении в 41% были выявлены отдаленные метастазы и рецидив, при этом 31% пациенток умерли. С учетом известных факторов, влияющих на результат, не было никакой связи между типом хирургического вмешательства и смертью от любой причины ($HR=0,98$, 95% CI=0,78, 1,25) или первым рецидивом ($HR=0,93$, 95% CI=0,75, 1,14). Наиболее часто встречались отдаленные метастазы (13% при ОСО, 25,3% при мастэктомии) и местный рецидив 12,4% после ОСО и 7,5% после мастэктомии [11].

Как известно, выполнение ОСО и онкопластических резекций (ОПР) фактически не отличаются по частоте рецидива РМЖ. Так С. André в 2021 г. опубликовал статью о риске рецидива и варианте органосохраняющих операций, в 30% при выполнении ОСО выявляют плохие косметические результаты, а при выполнении ОПР косметические результаты выше. В Швеции проанализированы 4178 случаев РМЖ у 4135 женщин: 3720 случаев (89,0%) ОСО, 243 (5,8%) были простыми ОПР и 215 (5,1%) — комплексные ОПР. Общая средняя продолжительность последующего наблюдения составила 64 (диапазон 24–110) мес. Выявлен 61 местный рецидив: 57 (1,5%) после ОСО, один (0,4%) после простой ОПР и три (1,4%) после сложной ОПР ($p=0,368$). Для опухолей pT1 после ОСО выявлено 39 местных рецидивов (1,5%), но ни одного из них ни в одной из групп ОПР. Для опухолей pT2 было обнаружено 22 местных рецидива, 18 из которых возникли после ОСО (1,8%), один — после простой ОПР (1%) и три — после сложной ОПР (2,8%) ($p=0,678$). У пациенток с опухолями pT3 не было местных рецидивов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость не различалась: 98,4, 99,6 и 98,5% в группе ОПР, простой ОПР и сложной группе ОПР соответственно ($p=0,484$). Края периферической резекции были значимо наибольшими в группе сложной ОПР — медиана 10 (диапазон 0,1–45 мм) по сравнению с границами в группе ОСО — 9 (0,1–62) мм; $p=0,016$ и в группе простой ОПР — 7 (0,1–55) мм; $p=0,001$ с наиболее близкими границами. Частота повторного иссечения краев при R1 не различалась между группами ($p=0,680$): 197 из 3720 (5,3%) для ОСО, 16 из 243 (6,6%) для простой ОПР и 11 из 215 (5,1%) для сложных ОПР. К концу периода наблюдения 297 пациентов умерли: 262 (7,0%) в группе ОСО, 17 (7,0%) в группе простой ОПР и 18 (8,4%) в группе комплексной ОПР. Это привело к 5-летним показателям общей выживаемости 94,7, 93,1 и 92,6% в трех группах соответственно ($p=0,350$) [12].

Безусловно показатель краев резекции при выполнении ОСО является признаком радикальной операции. При этом края бывают положительными R1 и края негативные R0. R1 коррелируют с частотой рецидива РМЖ, именно морфологические критерии таким образом влияют на частоту рецидива. В мире были проведены многочисленные исследования о ширине краев резекции. В итоге общепринятыми на настоящее время являются следующие показатели: в случае инвазивного РМЖ достаточная ширина краев резекции при ОСО — это отсутствие чернил на опухоли, т. е. край резекции меньше 0,1 мм достаточен, а в случае cancer in situ — до края резекции должно быть более 2 мм, чтобы края были R0.

М. Pilewskie и соавт. доказали, что рецидив прежде всего связан с молекулярно-биологическими типами опухоли. Пять лет адьювантного приема тамоксифена снижает риск рецидива примерно на 50%, более новые эндокринные методы лечения, такие как использование ингибиторов ароматазы и более продолжительное лечение, обеспечивают дальнейшее снижение риска. Обычная цитотоксическая химиотерапия у женщин моложе 50 лет снижает относительный риск рецидива до 0,63 по сравнению с отсутствием лечения, а использование трастузумаба обеспечивает дальнейшее снижение относительного риска на 0,47. Например, у пациенток после ОСО при РМЖ 3-летняя частота рецидива составляла 7% до использования адьюванта трастузумаба и снизилась до 1% ($p=0,01$) сразу после приема трастузумаба. Поэтому с учетом биологии опухолевого узла стала уменьшаться граница от опухолевого узла до края резекции железы.

Молодой возраст и ТНТ являются независимыми факторами риска рецидива, но имеющиеся данные указывают на то, что именно биология опухоли, а не степень хирургического удаления, связана с худшим исходом, поскольку показатели рецидива одинаковы среди женщин в этих случаях независимо от объема операции. При анализе пациенток с тройным негативным раком и исследовании ширины краев резекции и рецидива выявлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость между полями ≤ 2 мм и полями > 2 мм составила 4,7 и 3,7% соответственно; $p=0,11$.

В 2015 г. мультидисциплинарная консенсусная комиссия SSO-ASTRO-ASCO пришла к выводу, что края в 2 мм минимизируют риск рецидива по сравнению с меньшими отрицательными полями, но более широкие поля не снижают риск рецидива при cancer in situ. Два крупных исследования, проведенных в одном учреждении, сообщили об их опыте лечения cancer in situ с помощью ОСО, и оба обнаружили, что близкие границы (< 2 мм) не уступают

более широким отрицательным границам среди женщин, получавших лучевую терапию. С чем связаны большие размеры краев резекции при cancer in situ — это с распространением в пределах одного квадранта молочной железы, при этом 46% поражений имеют размер > 3 см и с данным обстоятельством ширина края резекции больше по сравнению с инвазивным РМЖ [13].

При изучении следующих гистологических особенностей остановимся на наличии мультицентричности или мультифокальности в молочной железе. Опухоли мультифокальные определяют как имеющие более одного очага опухоли в одном квадранте, тогда как опухоли мультицентричные относят к наличию более одного очага опухоли в разных квадрантах.

А. Ozturk и соавт., включившие в исследование 1865 пациентов с инвазивным РМЖ, 1493 (80,1%) из которых имели рак уницентричный, 330 (17,7%) имели мультифокальный и 42 (2,3%) имели мультицентричный рак, после сравнения групп друг с другом выявили, что мультифокальный и мультицентричный рак чаще возникал в раннем возрасте и что поражение лимфатических узлов было выше. В данной статье в 3-х группах не было выявлено различий в безрецидивной и общей выживаемости. При многофакторном анализе авторы выявили, что HER2-положительный и ТНТ оказали влияние на местный рецидив, а возраст, лимфоваскулярная инвазия, опухоль pT3, поражение лимфатических узлов и подтип ТНТ оказали влияние и на общую выживаемость [14]. Аналогичные данные приводят L. Djordjevic-Jovanovic и соавт., в исследовании которых локо-региональный рецидив был зарегистрирован у 29 (5,78%) пациенток в группе унифокального РМЖ и у 5 (6,02%) пациенток в группе мультифокальный/мультицентричный ($p=0,48$). Статистически значимых различий между двумя группами не было выявлено [15].

О влияние местных рецидивов на появление отдаленных метастазов и, как следствие, увеличение смертности продемонстрировано в исследовании М. Cowend и соавт. В многофакторном анализе гистологическая мультифокальность ($p=0,0076$), инвазия перитуморальных сосудов ($p=0,0215$) и молодой возраст ($p=0,0245$) были связаны с повышенным риском местных рецидивов, тогда как размер опухоли ($p=0,0013$) и молодой возраст ($p=0,003$) были связаны с повышенным риском отдаленных метастазов. Вероятность возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов примерно одинакова. Среднее время до отдаленных метастазов было короче после местного рецидива. Ранние сроки возникновения местных рецидивов не свидетельствовали о более высоком риске отдаленных метастазов. Риск рецидива от отдаленных

метастазов был в 4,4 раза выше после местного рецидива [16].

Таким образом, риск рецидива РМЖ связан с молодым возрастом, с размером опухолевого узла, с краями резекции, с молекулярно-биологическими типами, поражением регионарных лимфатических узлов, степенью злокачественности опухолевого узла [17, 18].

Рецидивы делят на ранние с периодом возникновения до 5 лет и поздние — более 5 лет наблюдения среди пациенток РМЖ. В случае гормонозависимого РМЖ риск позднего рецидива можно снизить за счет гормонотерапии. Продление 5-летней терапии тамоксифеном с 5-летней терапией тамоксифеном или ингибитором ароматазы снижает риск позднего рецидива на 2–5%, а при продлении только ингибиторов ароматазы данные очень противоречивы [19].

При таком агрессивном молекулярно-биологическом типе как ТНТ для профилактики рецидива и отдаленного метастазирования необходимо применять лекарственную терапию даже при I стадии РМЖ. R.A. Leon-Ferre и соавт. на 605 пациентках с ТНТ РМЖ доказали данный постулат. 423 (70%) пациентки получили адъювантную химиотерапию. Медиана наблюдения за выживаемостью составила 10,6 лет. Среди системно нелеченных пациентов (n=182) 5-летняя общая выживаемость составила 69,9% (95% ДИ 60,7–80,5) [T1a: 82,5% (95% ДИ 62,8–100), T1b: 67,5% (95% ДИ 51,9–100) и T1c: 67,3% (95% ДИ 54,9–82,6)] по сравнению с 77,8% (95% ДИ 68,3–83,6) для T1N0, получавших системное лечение [20].

Выполнение органосохраняющих операций у больных РМЖ является методом реабилитации, улучшает качество жизни и не ухудшает безрецидивную и общую выживаемость, так как на прогноз не влияет объем вмешательства на железе и лимфоузлах, а влияет стадия заболевания, возраст пациентки, гистологические характеристики и молекулярно-биологический тип опухолевого узла. Для снижения риска рецидивов необходимы дальнейшие изучения закономерностей разных молекулярно-биологических типов, время появления рецидивов, а также разработка эффективных вариантов лечения рецидивов.

Вклад авторов:

Рассказова Е.А. — анализ литературных данных, написание текста рукописи;

Зикирходжаев А.Д. — редактирование рукописи;

Каприн А.Д. — редактирование рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Москва, 2020 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020 (In Russ.)].
- Corradini AG, Cremonini A, Cattani MG et al. Which type of cancer is detected in breast screening programs? Review of the literature with focus on the most frequent histological features // *Pathologica*. 2021;113(2):85–94. doi:10.32074/1591-951X-123
- Desmedt Ch, Zoppoli G, Sotiriou Ch, Salgado R. Transcriptomic and genomic features of invasive lobular breast cancer // *Seminars in Cancer Biology*. 2017;44:98–105. doi:10.1016/j.semcancer.2017.03.007
- Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H et al. Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma // *BMC Cancer*. 2016;16:248. doi:10.1186/s12885-016-2275-4
- Chamalidou C, Fohlin H, Albertsson P et al. Survival patterns of invasive lobular and invasive ductal breast cancer in a large population-based cohort with two decades of follow up // *Breast*. 2021;59:294–300. doi:10.1016/j.breast.2021.07.011
- Lu K, Wang X, Zhang W et al. Clinicopathological and genomic features of breast mucinous carcinoma // *Breast*. 2020;53:130–137. doi:10.1016/j.breast.2020.07.010
- Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer // *The Oncologist*. 2016;21(Issue 9):1050–1062 doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067
- Zein DE, Hughes M, Kumar Sh et al. Metaplastic Carcinoma of the Breast Is More Aggressive Than Triple-negative Breast Cancer: A Study From a Single Institution and Review of Literature // *Clin Breast Cancer*. 2017;17(5):382–391. doi:10.1016/j.clbc.2017.04.009
- Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(7):1347–1355. doi:10.1007/s00432-018-2644-2
- Moosdorff M, Vane MLG, Van Nijnatten TJA et al. Conditional local recurrence risk: the effect of event-free years in different subtypes of breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):863–870. doi:10.1007/s10549-020-06040-3
- Quan ML, Paszat LF, Fernandes KA et al. The effect of surgery type on survival and recurrence in very young women with breast cancer // *J Surg Oncol*. 2017;115(2):122–130. doi:10.1002/jso.24489
- André C, Holsti C, Svenner A et al. Recurrence and survival after standard versus oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer // *BJS Open*. 2021;5(Issue 1). doi:10.1093/bjsopen/zraa013
- Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? // *Cancer*. 2018;124(7):1335–1341. doi:10.1002/cncr.31221
- Ozturk A, Ilgun S, Ucuncu M et al. The effect of multifocal and multicentric tumours on local recurrence and survival outcomes in breast cancer // *J BUON*. 2021;26(1):196–203.
- Djordjevic-Jovanovic L, Karanikolic A, Bojic T et al. Characteristics and outcomes of patients with multifocal/multicentric and unifocal breast cancer // *J BUON*. 2017;22(3):652–657.
- Cowend M, Jacquemier J, Nonvenaeghel G. Local and distant recurrence after conservative management of «very low risk» breast cancer are dependent events: a 10 year

- follow-up // *Int. J. Rad. Oncol. Phys.* 1998;41(5):801–807. doi: 10.1016/s0360-3016 (98) 00144-8
17. Криворотко П.В., Семглазов В.В., Канаев С.В и др. Риск местного рецидива после органосохраняющих операций на молочной железе // *Вопросы онкологии.* 2011;57(4):627–635 [Krivorotko PV, Semiglavov VV, Kanaev SV et al. The risk of local relapse after organ-preserving operations on the mammary gland // *Voprosy onkologii.* 2011;57(4):627–635 (In Russ.)].
 18. Надыров Э.А. Прогностическое значение клинико-морфологических и иммуногистохимических показателей при раке молочной железы // *Проблемы здоровья и экологии.* 2008;18(4):56–59 [Nadyrov E.A. Prognostic value of clinical-morphological and immunohistochemical parameters in breast cancer // *Problemy zdorovya i ekologii.* 2008;18(4):56–59 (In Russ.)].
 19. Bense RD, Qiu Si-Qi, Vries EGE et al. Considering the biology of late recurrences in selecting patients for extended endocrine therapy in breast cancer // *Cancer Treat Rev.* 2018;70:118–126. doi:10.1016/j.ctrv.2018.07.015
 20. Leon-Ferre RA, Polley M-Y, Liu H et al. Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):89–99. doi:10.1007/s10549-017-4499-7

Поступила в редакцию 10.01.2022 г.

*E.A. Rasskazova¹, A.D. Zikiryakhodzhaev^{1, 2, 3},
A.D. Kaprin^{1, 3}*

Recurrences and edges of R1 resection depending on histological characteristics and molecular biological types of breast cancer

¹ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, (RUDN University), Russia

Abstract: the article presents literature data with an assessment of histological features, molecular biological types of breast cancer, namely their impact on the risk of relapse or detection of R1. The volume of surgical intervention and the risk of relapse are considered. The age of the patients, histological characteristics (multicentricity, multifocality), mutations on the risk of relapse were analyzed. It is known that when a recurrence of breast cancer is detected, the risk of further metastasis increases, and the overall survival rate decreases accordingly. The early and late recurrences of breast cancer were analyzed.

Key words: breast cancer, organ-preserving operations, breast resection margins, histological forms of breast cancer, relapse, molecular types of tumor

Сведения об авторах

Рассказова Елена Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125254, Москва, 2 Боткинский проезд, 3, rasskaz2@yandex.ru

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, д-р мед. наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125254, Москва, 2 Боткинский проезд, 3; доцент кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, azizz@mail.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, профессор, д-р мед. наук директор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125254, Москва, 2 Боткинский проезд, 3; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, kaprin@mail.ru

Rasskazova E.A., Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic surgery of the breast and skin P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy Proezd Str., Moscow, 125254, Russia, rasskaz2@yandex.ru

Zikiryakhodzhaev A.D., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the breast and skin P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy Proezd Str., Moscow, 125254, Russia; associate Professor at the Department of Oncology, Radiology and Plastic Surgery of the Institute of Clinical Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8–2 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiology Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russia, azizz@mail.ru

Kaprin A.D., academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, director at the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy Proezd Str., Moscow, 125254, Russia; head of the department of urology and operative Nephrology with the course of oncology of the faculty of medicine Peoples' Friendship University of Russia, (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russia, kaprin@mail.ru