

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Хугаева Фатима Славиковна

**Исследование краев резекции при органосохраняющих операциях у больных
раком молочной железы**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Зикирходжаев Азизжон Дилшодович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 14 |
| 1.1 Эволюция в лечении рака молочной железы: от мастэктомии до органосохраняющих операций | 14 |
| 1.2 Органосохраняющие операции | 15 |
| 1.3 Онкопластические резекции | 18 |
| 1.4 Для выполнения ОСО определены показания и противопоказания | 19 |
| 1.5 Краев резекции молочной железы | 20 |
| 1.6 Современные методы маркировки краев резекции при выполнении ОСО и ОНР | 28 |
| 1.6.1 Срочное гистологическое исследование | 28 |
| 1.6.2 Срочное цитологическое исследование | 30 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 37 |
| 2.1 Общая характеристика клинического материала | 37 |
| 2.2 Характеристика больных, включенных в исследование | 37 |
| 2.3 Характеристика методов лечения | 42 |
| 2.4 Описание методик обследования пациентов | 46 |
| 2.4.1 Клинико-инструментальные методы исследования | 46 |
| 2.4.2 Установка локализационной иглы-проводника при непальпируемых опухолях | 47 |
| 2.5 Методики выполнения органосохраняющих и онкопластических резекций ... | 47 |
| 2.6 Методы интраоперационной оценки ширины краев резекций. Макроскопическое исследование | 55 |
| 2.6.1 Алгоритм макроскопической маркировки краев резекций | 57 |
| 2.7 Методы интраоперационной оценки ширины краев резекций. Цитологическое исследование | 60 |
| 2.8 Статистическая обработка данных | 65 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 68 |

| | |
|---|-----|
| 3.1 Анализ отдаленных результатов..... | 68 |
| 3.2 Анализ влияния клинико-морфологических факторов на частоту R1, рецидивирования, прогрессирования..... | 69 |
| 3.2.1 Показатели ширины ближнего к опухоли края резекции в исследуемых группах | 92 |
| 3.2.2 Оценка взаимосвязи возникновения рецидивов и исследуемых краев | 98 |
| 3.3 Оценка 3 и 5-летней безрецидивной и общей выживаемостей больных РМЖ при ОПР и ОСО..... | 99 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 102 |
| ВЫВОДЫ | 108 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 109 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 110 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 112 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и онкологической базы данных GLOBOCAN, в 2020 году в мире выявлено 2 261 419 (11,7%) новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [1, 98].

На сегодняшний день РМЖ занимает лидирующее место среди злокачественных новообразований у женщин во всем мире (24,5%) и является одной из наиболее важных медицинских и социально-экономических проблем. Распространенность РМЖ в 2021 году составила 509,2 случаев на 100 тысяч населения, что в 1,8 раза больше, по сравнению с 2011 годом. Стоит отметить, что выявляемость больных РМЖ на I стадии составила 27,7%, II – 44,8%, III – 19,0%, IV – 8,1% [33, 113]. Смертность от РМЖ в 2021 году составила 4,8%, что в 1,8 раза меньше по сравнению с 2011 годом – 8,7% [33, 113].

Эти данные свидетельствуют о своевременном скрининге, а также о возросшем качестве лечения больных с РМЖ, которое на сегодняшний день чаще носит комплексный характер, однако хирургический этап остается основным.

Современные методы диагностики позволяют выявить РМЖ на ранних стадиях и тем самым способствовать увеличению числа органосохраняющих операций (ОСО) и онкопластических резекций (ОПР).

Это стало возможным благодаря осознанию того, что увеличение объема хирургической операции не приводит к улучшению выживаемости больных, а выполнение в дальнейшем лучевой терапии на резецированную молочную железу снижает вероятность возникновения местного рецидива. Усовершенствование лекарственной терапии у больных РМЖ с учетом прогностических факторов сделало возможным выполнение ОСО у большего числа пациенток.

В настоящее время широкое внедрение в онкологическую практику получили ОПР при РМЖ. Данный термин подразумевает резекцию молочной железы при РМЖ с использованием методов пластической хирургии для

восстановления формы молочной железы, в большинстве случаев с одномоментной коррекцией контралатеральной молочной железы.

Для выполнения ОСО и ОПР основными критериями являются следующие показатели:

- соотношение диаметра опухолевого узла и размера молочной железы;
- гистологический тип опухоли;
- степень злокачественности опухолевого узла;
- морфологическая оценка чистоты краев резецируемого участка железы, а именно негативные края;
- возможность проведения послеоперационной лучевой терапии;
- возможность выполнения ОСО после НАПХТ при полной или частичной регрессии опухолевого узла.

Совокупность данных критериев определяет успех реализации хирургического лечения.

Известно, что одним из основных факторов развития местного рецидива после выполнения ОСО и ОПР у больных РМЖ является наличие опухолевых клеток в краях резекции [12]. При недостоверной интраоперационной оценке краев резекций частота позитивных краев резекции может достигать 20% –60% по данным различных исследований [35, 67].

Стандартной хирургической практикой является достижение «чистых» краев резекции путем повторного иссечения [11]. Таким образом, «чистота» краев резекции является главным показателем адекватности выполнения ОСО и ОПР [85].

Ширина края резекции – это расстояние от опухолевого узла до края резекции. При гистологическом исследовании возможны следующие заключения: края позитивные (tumor on ink) – опухолевые клетки обнаруживают в краях резекции; края негативные (no tumor on ink) – края негативные в пределах 1 мм и менее от края опухоли [22].

В отделении патоморфологии выполняют исследование ширины краев резекций, которая и определяет риск рецидива, для этого морфологи измеряют

расстояние от края опухолевого узла до границы ткани железы. Края резекции в препарате размечают или прошиванием, или специальными красителями. Маркировка дает возможность уточнить, в каком крае остались опухолевые клетки. Диапазон ширины резекции, дискутируемой разными авторами, колеблется от 1 до 10 мм [12, 134].

Определение минимально допустимого края резекции при выполнении ОСО и ОПР является областью споров и дискуссий среди специалистов по лечению РМЖ.

На базе Henrietta Banting Breast Centre было проведено ретроспективное исследование пациентов с РМЖ в период с 1987–1997 гг. Оно включало 1430 пациенток, которым была выполнена лампэктомия по поводу инвазивного РМЖ. Первая группа была представлена 1225 пациентками (группа А), после первичной резекции определялись «негативные края», вторая группа была представлена 152 пациентками (группа В), которым после первичной резекции проводили одну или несколько ререзекций, пока не добивались чистых краев или «негативных краев». Третья группа была представлена 53 пациентками (группа С), которые имели по результатам интраоперационного исследования «позитивные края» и повторная ререзекция им не выполнялась. При анализе собранных данных не было получено статистически достоверных различий между группами А и В, однако было выявлено повышение частоты местных рецидивов в группе С [34].

Дискутабельным остается число исследуемых краев резекции. Часто исследуют ближайший край резекции, есть данные об изучении краев с 6 сторон: кожный и фасциальный, верхний и нижний, латеральный и медиальный, а также с 9 сторон: верхний и нижний; латеральный и медиальный; фасциальный; верхне-медиальный и латеральный; нижне-медиальный и латеральный.

На сегодняшний день нет единого стандартного подхода к патоморфологической оценке хирургических краев резекции при РМЖ. Продолжает оставаться спорным вопрос о срочном интраоперационном цитологическом или гистологическом исследовании краев резекции или

необходимости только планового гистологического исследования краев резекции [31].

Главным преимуществом срочного интраоперационного цитологического исследования края резекции является простота. Взятия соскоба проводится из нескольких краев резекции, длительность составляет 10–15 минут, а при необходимости есть возможность выполнить повторную эксцизию. Стоит отметить, данное исследование по сравнению с другими методами имеет наиболее низкую цену [34].

Срочное интраоперационное гистологическое исследование краев резекции молочной железы проводят во время операции на замороженных срезах с окраской среза гематоксилином и эозином [12, 26]. Недостаток данного метода при наличии жировой ткани – сложность получения качественного препарата, а также длительность исследования (около 20–30 мин.). Как правило, микроскопическому исследованию не подвергают все края резекции, описывают один, наиболее близкий к опухоли край резекции. При необходимости повторного исследования время операции значительно удлиняется [9, 26].

Несмотря на развитие методов определения маркировки краев резекций при ОСО и ОПР, нет единого стандарта, который бы обладал высокой точностью и специфичностью, и мог использоваться в большинстве клиник.

Идеальная система исследования краев резекций должна быть быстрой, недорогой и простой в использовании, с высокой чувствительностью и специфичностью метода [22].

Цель исследования

Целью настоящего исследования является обеспечение онкологической безопасности при выполнении органосохраняющих операций и онкопластических резекций с учетом контроля «чистоты» краев резекций для улучшения показателей безрецидивной выживаемости у больных раком молочной железы.

Задачи исследования

1. Определить оптимальное количество исследуемых краев и ширину «чистого» края резекции при выполнении ОСО и ОПР.
2. Определить роль и место срочного цитологического исследования при выполнении ОСО и ОПР у больных РМЖ.
3. Сравнить результаты срочного цитологического и планового морфологического исследования краев резекций при ОСО и ОПР у больных РМЖ.
4. Оценить 3- и 5-летнюю безрецидивную выживаемость у больных РМЖ после органосохраняющего лечения с негативными и позитивными краями резекции.

Научная новизна

Определены оптимальные критерии ширины краев резекции, а именно расстояние от опухолевого узла до чистых краев, которое бы позволило достичь радикальности хирургического лечения.

Определена оптимальная безопасная ширина края резекции молочной железы при выполнении ОСО и ОПР.

Разработаны планшеты для правильной маркировки краев резекций удаленного сектора молочной железы.

Показана возможность выполнения срочного цитологического исследования краев резекций при РМЖ как альтернатива срочному морфологическому исследованию.

Показано влияние изученных нами прогностически значимых клиничко-морфологических факторов на безрецидивную, общую, бессобытийную выживаемости больных раком молочной железы при исследовании ширины краев резекций при выполнении ОСО и ОПР.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертационная работа может быть использована как пособие для врачей, работающих в практической онкологии. Необходимо учитывать, что на сегодняшний день результат лечения онкологических больных рассматривается как с позиции продолжительности безрецидивного периода наблюдения, так и с позиции качества жизни пациента. На основании проведенного исследования разработан алгоритм маркировки краев резекций, определены оптимальные края резекция при выполнении ОСО и ОПР.

Полученные результаты применимы в широкой практике, они позволяют расширить возможности лечения больных РМЖ и улучшить качество их жизни.

Основные положения настоящей диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Методология и методы исследования

В данной работе применялись клинические, патоморфологические, инструментальные и лабораторные методы исследования, а также методы фотографирования.

Объектом исследования явились пациентки которым была выполнена ОПР и ОСО. Сбор, обработка, анализ исходных данных проведен с использованием адекватных современных статистических методов и компьютерных программ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При выполнении ОСО и ОПР необходимо исследование 6 краев резекций.
2. Необходимо интраоперационная маркировка красителями и лигатурами удаленного сектора молочной железы.
3. Срочное цитологическое исследование при выполнении ОСО и ОПР может быть использовано в качестве метода интраоперационной оценки чистоты краев резекций.

4. Отсутствие опухолевых клеток в окрашенных краях улучшает трех- и пятилетнюю безрецидивную выживаемость.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждается проведением ретроспективного и проспективного когортного нерандомизированного контролируемого клинического исследования, позволившего получить объективную и воспроизводимую информацию, а также статистическими методами описания полученных результатов. Диссертационная работа выполнена на основе ретроспективного и проспективного анализа результатов комбинированного/комплексного лечения 350 пациенток, больных раком молочной железы, в период с марта 2015 по январь 2020 год, которым были выполнены ОПР и ОСО. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты научных исследований включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета.

Основные положения диссертационной работы были доложены и одобрены на научно-практических конференциях:

10 октября 2020 г. «Новые методы интраоперационного исследования краев резекции при выполнении органосохраняющих онкопластических резекций у больных раком молочной железы», Съезд онкологов Поволжья.

23 октября 2020 г. «Современные методы маркировки краев резекций при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы», 1

Национальный междисциплинарный конгресс «Времена года. Женское здоровье – от юного до серебряного и золотого возраста».

24 апреля 2020 г. XXXI Всероссийская школа по клинической маммологии, Москва, доклад «Интраоперационное исследование краев резекции при выполнении органосохраняющих и онкопластических резекций у больных РМЖ».

15 мая 2020 г. Всероссийская научно-практическая школа онкологов и радиологов – «Методика интраоперационного исследования краев резекции при выполнении органосохраняющих онкопластических резекций».

21 мая 2020 г. Всероссийская научно-практическая школа онкологов и радиологов, Ставрополь – «Методика интраоперационного исследования краев резекции при выполнении органосохраняющих операций».

19 июня 2020 г. «Новые методы интраоперационного исследования краев резекции при выполнении органосохраняющих онкопластических резекций у больных раком».

16 июля 2021 г. «Инновационные методы интраоперационного определения краев резекции при раке молочной железы», II Поволжский онкологический форум «Волжские Дали», Самара.

21 апреля 2021 г. «Методика интраоперационного исследования краев резекции при выполнении органосохраняющих онкопластических резекций», XXXIII Всероссийская школа по клинической маммологии.

05 февраля 2021 г. «Современные методы маркировки краев резекций при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы», IV научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкологии: клинические и организационные аспекты»

18 февраля 2022 г. «Срочное исследование при хирургическом лечении рака молочной железы», региональная научно-практическая конференция АОР в ЦФО, Иваново.

20 апреля 2022 г. «Методика интраоперационного исследования краев резекции при выполнении органосохраняющих и онкопластических резекций» XXXV – Всероссийская школа по клинической маммологии, 18-22 апреля 2022.

27 мая 2022 г. «Инновационные методы исследования краев резекции при органосохраняющих и онкопластических резекциях у больных раком молочной железы», Школа онкологов и радиологов, г. Нижний Новгород.

Личный вклад автора

Автором была сформулирована основная идея работы, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, показана степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи диссертации, сформирован подход к решению задач. Автором проанализированы результаты обследования и лечения 350 больных раком молочной железы, а также динамическое наблюдение за пациентами в течение 5 лет.

Самостоятельно выполнен анализ полученных результатов и их статистическая обработка, на основании чего автором сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По теме, методам научного исследования, а также предложенным научным положениям представленное диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в научных изданиях: 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 3 – иные публикации по теме диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 48 рисунками. Список литературы содержит 143 источника, из них 38 отечественных и 105 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эволюция в лечении рака молочной железы: от мастэктомии до органосохраняющих операций

За последние десятилетия в мире, в том числе и на территории РФ, отмечается тенденция к увеличению числа пациентов РМЖ в возрастной группе 30–45 лет. В связи с чем немаловажным является сохранение качества жизни пациентов после хирургического лечения [22].

История хирургии прошла долгий путь развития. Начиная с гильотинной мастэктомии, проведенной в 1296 г. Леонидисом, описанной в книге *Chirurgica Parva* («Малая хирургия»), во время которой большинство женщин, перенесших ампутацию молочной железы, погибали от инфекционных осложнений или кровотечений, до современной онкопластической хирургии.

С течением времени варианты хирургического лечения претерпевали различные модификации, так первый опыт выполнения туморэктомии датируют 1860 годом, а в 1882 году W. Halsted описал методику радикальной мастэктомии. Он был приверженцем отказа от органосохраняющей или реконструктивной хирургии, считая, что это приводит к «нарушению местного контроля», и что «при пластических операциях удаляется ограниченное количество кожи, что может принести пациента в жертву болезни» [23].

Позднее, в 1891–1894 гг., W. Meyer и W. Halsted описали модифицированный опыт выполнения радикальной мастэктомии, когда выполнялась одномоментная мастэктомия с грудными мышцами и лимфатическим узлами (ЛУ) 3 уровней.

Так, была представлена, а уже после введена в медицинскую практику операция по Холстеду–Мейеру, ставшая на долгие годы стандартом хирургического лечения больных РМЖ. Стоит отметить, что это была достаточно калечащая операция, приводившая зачастую к высокой смертности [6, 91].

Позднее, в 1898 г., D. Patey и W. Dyson был предложен модифицированный вариант мастэктомии, но выполненный в более щадящей форме. Метод был основан на сохранении большой грудной мышцы с удалением малой грудной мышцы, при этом также лимфодиссекция выполнялась в едином блоке [13].

В 1965 г. J. Madden дал начало еще одному важному этапу в хирургии РМЖ. Операция представляла собой удаление двух уровней ЛУ в едином блоке с молочной железой, но с сохранением большой и малой грудных мышц.

Приоритет выполнения радикальной мастэктомии сохранялся у хирургов до 60-х годов XX века. Однако эстетический результат после таких операций был неудовлетворительным: удаление обеих грудных мышц приводило к выраженной деформации грудной клетки, это сопровождалось отеками и нарушению двигательной активности верхней конечности на стороне операции, а далее формированию «крыловидной лопатки» [21].

В 1943 г. был проведен анализ радикальной мастэктомии по W. Halsted в статье C.D. Naagensen и A.P. Stout. Это позволило провести оценку уровня местных рецидивов при РМЖ и поражение ЛУ как фактора неблагоприятного прогноза [74].

Этот анализ показал, что лечение РМЖ должно носить комплексный характер и дал начало применению дополнительных методов лечения РМЖ: лучевой терапии (ЛТ), гормонотерапии (ГТ), химиотерапии (ХТ) [72].

1.2 Органосохраняющие операции

На протяжении последующих лет теория Холстеда утратила свою значимость, и большее количество хирургов по всему миру стали приверженцами так называемых органосохраняющих операций (ОСО). В связи с внедрением в 60–70-х годах ультразвукового исследования и маммографии в рутинную практику стало возможным диагностирование РМЖ на ранних стадиях, и, соответственно, появилась возможность выполнения ОСО [80].

В 70–80-е годы прошлого столетия ОСО выполняли в объеме квадрантэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией (I–III уровней) и последующим проведением ЛТ [24, 25, 136].

Внедрению такого объема операций послужил анализ результатов рандомизированных исследований. Одно из первых таких исследований датируется 1960-х гг. в Guy's Hospital в Лондоне, включавшее две группы пациентов, первой из которых выполнялась радикальная мастэктомия, во второй – выполнялась ОСО с последующей ЛТ. Данное исследование показало, что ОСО не повышает риск местного рецидива и улучшает качество жизни в целом [75].

Преимущество данной методики состояло в том, что операция выполнялась согласно всем онкологическим критериям. Но при этом была возможность добиться лучших эстетических результатов [1, 5, 29].

Главным критерием данного хирургического лечения являлось обязательное проведение ЛТ на оставшуюся часть молочной железы для максимального контроля локального рецидивирования.

В 1924 г. G. Keynes провел лечение 50 пациенток, больных РМЖ, а именно ЛТ радиевыми иглами. По окончании лечения он приходит к мысли, что для хороших отдаленных результатов нужно на первом этапе комплексного лечения резецировать первичную опухоль, используя «очень консервативную хирургию».

G. Keynes считал, что такое комбинированное лечение позволит выполнить адекватную по онкологическим канонам операцию и улучшит качество жизни пациенток. Но, к сожалению, на тот момент его практические исследования не получили достаточного признания в научном мире [24].

В 1973 году в г. Милане была проведена первая квадрантэктомия в Национальном институте по исследованию рака. Во время операции выполнялось иссечение опухолевого узла с подлежащей фасцией и кожей молочной железы на расстоянии 2–3 см от здоровых тканей, а также лимфодиссекцией 3 уровней ЛУ. Лампэктомия – наименьшая по объему операция, выполнена впервые в США в ходе исследований Национального проекта (NSABBP) [25].

В 1976 году впервые опубликована методика выполнения радикальной резекции. Она проводилась при локализации небольших (до 3,0 см) образований в латеральных отделах. Алгоритм операции представлял собой клиновидное иссечение 1/3 объема молочной железы, включающего опухолевый узел, единым блоком с кожей и фасцией большой грудной мышцы лимфодиссекцией 3 уровней ЛУ (по Berg).

В СССР в 1985 году были подведены итоги рандомизированного кооперированного исследования по оценке лечения больных с I–II стадиями РМЖ. При выполнении ОСО в сочетании с последующей ЛТ 5-летняя выживаемость составила 84% больных при хорошем эстетическом результате, 10-летняя – у 72% и 15-летняя – у 56% больных. Показатели общей и безрецидивной выживаемости были лучше, чем после выполнения радикальной мастэктомии. Процент местных рецидивов был одинаковым [136].

Интересное исследование в 1990 году опубликовал U. Veronesi. Больные РМЖ были разделены на две группы. Одна группа представлена пациентами (I–II стадия), которым выполнялась мастэктомия по Halsted. И вторая группа больных РМЖ с радикальной резекции молочной железы в комбинации с ЛТ, или лампэктомии с ЛТ. Показатели выживаемости практически не разнятся между собой [25].

Таким образом, к концу XX века в онкологии обозначилась тенденция к увеличению выполнения ОСО у больных РМЖ I–II стадий (pT1N0M0 и pT2N0M0) и, как следствие, отказ от калечащей хирургии [1].

К современной хирургии РМЖ предъявляют ряд требований и задач. Так, лечение должно выполняться согласно онкологическим критериям, но с обязательным достижением удовлетворительного эстетического результата.

Поэтому на сегодняшний день, благодаря ранней диагностике РМЖ, становится возможным реализация ОСО с последующим выполнением ЛТ, снижающим риск возникновения местного рецидива и не оказывающим значительное влияние на эстетический результат операции.

Совершенствование лекарственной терапии при РМЖ с учетом прогностических факторов привело к возможности применять ОСО у значительного числа пациенток [10, 31, 36, 97].

1.3 Онкопластические резекции

В настоящее время широкое распространение в онкологической практике получили онкопластические резекции (ОПР) при РМЖ. Это вариант хирургического лечения РМЖ, при котором выполняют резекцию молочной железы с использованием методов пластической хирургии. В некоторых случаях с выполнением одномоментной коррекции контралатеральной молочной железы [4, 22].

Впервые термин «онкопластическая хирургия» был предложен Werner Audrescht в Германии в 1990-х гг. Однако стоит отметить, что использование элементов пластической хирургии в лечении РМЖ описывается во Франции еще в 1980-х годах [37, 106].

Согласно классификации К.В. Clough, все ОПР подразделяют на 2 уровня сложности:

I уровень (step-by-step approach), при котором выполняется удаление от 10% до 20% железы с опухолевым узлом, с одномоментным укрытием образовавшегося дефекта мобилизованными glandулярными лоскутами;

II уровень включает удаление до 50% железы и использование техники ротационных лоскутов, редуционной маммопластики перемещенных аутологичных лоскутов [30, 37].

В нашей стране термин ОПР ранее не использовали, общепринятым названием операции считали радикальную резекцию молочной железы.

Однако в 2015 г. на II Российском конгрессе общества онкомамологов советом экспертов под руководством академика В.Ф. Семиглазова и профессора Г.М. Манихаса было принято решение о равнозначности и правомочности двух терминов применения названия операции (ОПР) в онкологических учреждениях

РФ [35]. Инициатором данного решения выступили хирурги МНИОИ им. П.А. Герцена [9].

В случае выполнения ОСО и ОПР важна интраоперационная оценка краев резекций. Однако следует отметить, что первостепенной задачей при выполнении хирургического этапа лечения у пациенток РМЖ является соблюдение всех онкологических критериев, и необходим тщательный индивидуальный подбор пациенток для возможности выполнения ОСО [57].

1.4 Для выполнения ОСО определены показания и противопоказания

Показания к ОСО и ОПР:

- РМЖ DCIS, cT1-2N0-1M0;
- желание больной РМЖ выполнить ОСО;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- соотношение размеров опухоли и молочной железы, позволяющее выполнить ОПР или ОСО [8, 10, 39, 40, 85, 96, 104].
- CR и PR после НАПХТ

Противопоказания к ОСО и ОПР:

- отечно-инфильтративный РМЖ;
- сателлиты на коже молочной железы;
- предшествующая лучевая терапия на грудную стенку;
- две или более опухоли в разных квадрантах одной молочной железы (относительное противопоказание);
- наличие мутации в гене BRCA-1, BRCA-2, CHEK-2 (относительное противопоказание);
- недостаточное соотношение размера опухолевого узла и размера молочной железы [37];
- стадия РМЖ cT3-4 и N1-3;
- отсутствие положительной динамики после неoadъювантной полихимиотерапии [42, 100].

По данным современной литературы, важнейшим фактором развития рецидива при выполнении ОСО и ОНР у больных РМЖ является состояние краев резекций [39, 70, 84, 85, 104, 96].

При выполнении ОСО, ОНР хирург проводит интраоперационное исследование и в случае положительных краев резекций производит повторное досечение интересующих краев [44, 115]. Важным фактором развития местного рецидива после выполнения ОСО и ОНР у больных РМЖ является наличие опухолевых клеток в краях резекции [35]. Стандартной является практика добиваться «чистых» краев резекции путем ререзекции [11, 44].

1.5 Края резекции молочной железы

Что же такое края резекций? Края резекции – это участки ткани молочной железы, находящиеся на границе с опухолью и разрезом. По данным морфологического исследования возможны следующие результаты: края позитивны – опухолевые клетки обнаруживают в краях резекции; края негативны – опухолевые клетки не обнаруживают в краях иссеченных тканей в пределах 1 мм от края опухоли [34, 134].

Сектор молочной железы с опухолевым узлом подготавливают для патоморфологического исследования таким образом, чтобы было возможным оценить расстояния от края опухолевого узла до границ удаленного препарата, т.е. ширина резекции, которая определяет риск развития рецидива [54].

Ширина исследуемых краев резекций, приводимая в различных источниках, варьирует от 1 до 10 мм. Необходимо помнить, что при широком иссечении краев резекций велика вероятность большого эстетического дефекта, а при неадекватном иссечении велик риск развития местного рецидива. Четких критериев алгоритма оценки краев резекций, точно так же как и точного количества срезов исследуемых краев, нет.

Одним из главных критериев оценки ширины краев резекций является маркировка. Досечены они могут быть методом перпендикулярного среза или

бритья (en face). Как правило, вариант забора краев не имеет связи с местным рецидивом [40, 58, 70, 80, 93, 94, 105].

По данным мировой литературы, существует различное количество исследуемых краев резекции: выборочная – selective cavity margin sampling technique (исследование до 6 краев резекции); которая используется и нами в МНИОИ им. П.А. Герцена [34, 95, 135].

Второй вариант – это complete cavity margin re-excision technique, метод полного удаления в виде оболочки в ткани иссеченного сектора с опухолевым узлом; «метод кольцевого иссечения ткани» в ткани удаленного сектора; методика четырехстороннего удаления краев резекций [69].

Отличаются и методики иссечения краев резекций. Одни хирурги придерживаются тактики иссечения сектора молочной железы с опухолевым узлом единым цилиндрическим блоком, начиная от подкожно-жировой клетчатки и заканчивая пекторальной фасцией. Поскольку выбранная методика препятствует возникновению местного рецидива в передней и задних краях резекций, даже при выявлении в этих областях при срочном цитологическом исследовании опухолевых клеток. Однако к взаимному консенсусу по этому вопросу специалисты так и не пришли [108].

В течение последних лет произошли различные изменения в вопросе об оптимальном размере краев резекций для снижения риска местного рецидива. Из 318 онкологов, участвовавших в опросе, 50% специалистов определили, что 0,8 см не считается оптимальной шириной при ОСО и рекомендована к ререзекции [140], 35% онкологов выполняют ререзекцию краев в случае расположения опухолевого узла в пределах 1 мм от переднего края раны, и 10% хирургов идут на ререзекцию в случае расположения опухолевого узла на расстоянии менее 1 мм от заднего края [117]. В то же время многие хирурги практикуют иссечение пекторальной фасции, а другие выступают против.

По данным рекомендаций (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)), возможно не проводить иссечение положительных краев, если к опухолевому узлу близки передний и задний край, а мышечная фасция и кожа были удалены.

На базе Henrietta Banting Breast Centre было проведено ретроспективное исследование пациентов с РМЖ в период с 1987–1997 гг. Оно включало 1430 пациенток, которым была выполнена лампэктомия по поводу инвазивного РМЖ. Первая группа была представлена 1225 пациентками (группа А), после первичной резекции определялись «негативные края». Вторая группа была представлена 152 пациентками (группа В), которым после первичной резекции проводили одну или несколько ререзекций, пока не добивались чистых краев или «негативных краев». Третья группа была представлена 53 пациентками (группа С), которые имели по результатам интраоперационного исследования «позитивные края», и повторная ререзекция им не выполнялась. При анализе данных не выявлено статистически достоверных различий между группами А и В, однако было выявлено повышение частоты местных рецидивов в группе С [9, 134].

В следующем большом ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни 535 пациенток, которым выполнено ОСО по поводу РМЖ с дальнейшей ЛТ. Целью исследования явилась оценка чистоты краев резекции РМЖ при выполнении ОСО. По результатам данного исследования за 6 лет был отмечен безрецидивный период у 97% пациенток с «негативными краями», 86% пациенток интраоперационное исследование краев резекций не проводилось. Риск развития местного рецидива у них составил 4%, учитывая то, что им была назначена системная терапия, а больные этой же группы, которые не получали системную терапию, – 16% – 29%. Из этого следует, что интраоперационное исследование краев резекции оптимизирует общий план лечения пациенток после ОСО и ОНР [111].

Американским обществом хирургов-маммологов был предложен алгоритм хирургической тактики проведения ОСО в зависимости от состояния краев резекции [59].

Авторы рекомендуют всем онкохирургам следовать рекомендациям NCCN (USA) и рекомендациям Соединенного Королевства (UK) и считают отсутствие окрашенных опухолевых клеток, определяющим достаточным размер в 1 мм, в качестве надежных критериев «чистоты» (негативности) хирургических краев

после выполнения органосохраняющих операций, и призывают отказаться от своих (местных) протоколов, определяющих допустимую величину хирургических краев.

По данным метаанализа и исследования J.M. Dixon, размер отрицательного края резекции в 1 мм является адекватным по ширине, но при условии последующей адъювантной терапии, ЛТ и/или гормонотерапии по показаниям [15, 28, 31].

Другое рандомизированное исследование, проведенное Mogrow и соавт. в период с 2005 по 2007 гг. и включавшее 1468 больных РМЖ с ОСО, показало, что в 38% случаев провели повторную операцию после лампэктомии; при этом ререзекция выполнена в 26%, а мастэктомия – в 12% случаев [126].

Другое исследование (n=2206) сообщает, что 23% больным РМЖ выполнено повторное иссечение после лампэктомии, учитывая тот факт, что у половины были отрицательные края [139].

Согласно исследованиям J.M. Dixon и соавт., в 2016 г. хирурги во время ОСО не удаляли кожный край в проекции опухоли и фасциальный край. Даже при условии, что ширина края резекции менее 1 мм и при срочном исследовании было выявлено наличие окрашенных опухолевых клеток в крае. В данное исследование было включено 1411 пациенток с РМЖ, которым была выполнена ОСО с дальнейшей ЛТ. Лишь у 57 пациенток (4,0%) была иссечена кожа или фасциальный край. Средний возраст пациенток – 58 лет, и варьировался от 20 до 89 лет. Данной группе пациенток в послеоперационном периоде дистанционная лучевая терапия дополнялась boost-терапией на ложе опухоли. При этом стоит отметить, что местные рецидивы при обнаружении опухолевых клеток в крае резекции развивались редко. В таких случаях проводилась ререзекция до получения «чистых» краев, а частота обнаружения опухолевых клеток при повторном иссечении не превышает 38% [11].

В рамках данного исследования, а также аналогичных исследованиях, основными факторами, достоверно влияющими на повышенный риск местного рецидива, явилась степень злокачественности G3, такой же результат и в других

исследованиях ($p=0,06$). Была выявлена динамика к увеличению частоты локальных рецидивов у пациенток с опухолями III степени злокачественности (G3) по сравнению с I и II степенями, но этим больным РМЖ не проводилась послеоперационная ЛТ.

Holland и соавт. выполнили иссечение краев резекций 264 больным с РМЖ, которым была выполнена радикальная операция. По данным клинко-инструментальных методов диагностики размер опухолевого узла в среднем был до 4 см, и лишь в 39% случаев размер узла совпадал с данными инструментальных методов исследования, а в 41% случаев составил 2 см [76].

Существуют иные факторы, помимо исследования края резекции, которые влияют на частоту возникновения рецидивов. Относительный риск (ОР) развития местного рецидива у пациентов с опухолями люминального типа или HER2 статуса был 0,49 (95%-ный доверительный интервал [ДИ] 0,33–0,73) по сравнению с пациентами с тройным негативным типом (ОР=0,33) [16, 94].

Эти данные свидетельствуют о том, что риск имеет зависимость между возникновением местного рецидива и иммуногистохимическим типом опухоли. Влияние иммуногистохимического типа опухоли на развитие местного рецидива достаточно высокое, статистически значимые различия в частоте отмечены среди образований размером до 1 см в зависимости от рецептора эстрогена (РЭ), рецептора прогестерона (РП) и статуса HER2 [16, 49, 113].

Еще одним фактором, влияющим на снижение частоты локального рецидива, является широкое применение адъювантной системной терапии.

В исследовании Е.М. Куланбаева было показано, что тамоксифен в течение 5 лет уменьшил ОР рецидива до 0,47 по сравнению с плацебо (ОР=0,63) [16, 65].

Принимая во внимание тот факт, что на протяжении долгого времени разные авторы не могут прийти к единому консенсусу по поводу вопроса о краях резекций, в 2013 г. было проведено совещание (ASTRO) и (SSO), которое ставило перед собой главную задачу: найти оптимальный вариант ширины краев резекций, чтобы минимизировать риск возникновения местного рецидива у больных РМЖ при ОСО.

В основу дискуссии был положен анализ 33 исследований, включавших 28162 пациентов с РМЖ и 1506 случаев возникновения локального рецидива, медиана наблюдения составила 79,2 месяцев. Стоит отметить, что частота возникновения локального рецидива – 5,3% [16].

При позитивных краях резекций риск локального рецидива был значительно выше (отношение шансов = 2,44) по сравнению с негативным краем резекции, также не наблюдалось никакой связи между увеличением ширины края резекции (1 мм, 2 мм, 5 мм) и снижением риска локального рецидива [128].

По данным анализа 19 исследований, включивших 13081 больных РМЖ, которым выполнено ОСО, выявлено, что при ширине краев резекции 1, 2 и 5 мм зафиксировано 753 случая рецидива, при медиане наблюдения – 8,7 лет. Статистическая связь между увеличением ширины края резекции и снижением частоты локального рецидива не выявлена ($p=0,90$) [125].

Риск рецидива в молочной железе, по данным авторов, не связан с гистологической структурой опухолевого узла, а именно с инвазивным специфицированным и неспецифицированным раком [38, 56].

Стоит отметить, что большинство классических инфильтрирующих дольковых карцином являются РЭ-положительными [112].

По данным исследования, включавшего 382 больных РМЖ с дольковой карциномой, достоверных различий в локальном рецидиве не наблюдалось при сравнении краев < 1 см и ≥ 1 см [79].

Таким образом, при «отсутствии опухолевых клеток в окрашенных краях» и классической дольковой карциноме ререзекцию можно не выполнять. Следует отметить, что при протоковом раке и наличие опухоли в крае резекции риск локального рецидива повышается [131].

Многие факторы, такие как возраст пациентки, тип опухоли, биологические особенности, имеют влияние на рецидив. Больные РМЖ, молодой возраст, ассоциировались с повышенным риском возникновения локального рецидива в более ранних исследованиях [64].

По данным современных исследований, частота возникновения локального рецидива у пациенток младше 40 лет схожа с показателями у возрастных пациенток благодаря своевременной диагностике и комплексному лечению [93, 122].

Однако стоит отметить, что наиболее высокий риск развития локального рецидива у больных РМЖ с тройным негативным типом при сравнении с другими иммуногистохимическими типами [94]. Показатели локального рецидива после ОСО в комбинации с ЛТ и мастэктомии у пациенток с тройным негативным типом достоверно не подтверждают этого предположения [16, 53, 78].

По данным исследования Pilewskie и соавт., уровень локального рецидива у 535 больных с тройным негативным типом РМЖ, которым была выполнена ОСО (+ ЛТ) выявили, что 5-летний риск локального рецидива при ширине края резекции ≤ 2 мм составил 4,7%, а у пациенток с более широким краем – 3,7% ($p=0,11$) [63].

В ноябре 2013 г. было опубликовано руководство по инвазивному РМЖ в Интернете и одновременно в *Annals of Surgical Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* и *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* в мае 2014 года [125].

В октябре 2014 года был проведен опрос членов американского общества хирургов по РМЖ, по данным которого только 1,3% из 777 респондентов регулярно выполняют резекцию при ширине < 2 мм [16, 48]. Опрос показал, что в целом количество повторных резекций в США снизилось с 19% до 13% [60]. По данным онкологического центра MD Anderson, остаточная опухоль > 2 см и наличие I–II клинической стадии являются статистически значимыми факторами локального рецидива после ОСО у больных РМЖ [135].

При уменьшении размеров опухолевого узла после НАПХТ у больных РМЖ с ответом (CR) или (PR) ширина края резекций не отличается от такового при первичном хирургическом лечении [22]. При выполнении ОСО и ОПР у больных РМЖ после проведенной НАПХТ является правильная разметка для маркировки опухолевого узла [16, 27].

В 2015 г. принято решение SSO, ASTRO и ASCO о разработке междисциплинарного консенсусного руководства, основанного на фактических данных. Задачей данного исследования явилось установить оптимальную ширину краев резекции и определить показания для ререзекции.

Был проведен ретроспективный анализ, включавший 254 пациентки с РМЖ, которым было выполнено органосохраняющее лечение (в 199 случаях операция была выполнена при инвазивной форме РМЖ, а в 55 – при карциноме *in situ*).

Всем пациенткам выполняют различные виды резекции с исследованием ширины краев резекции при необходимости (позитивный край резекции при плановом гистологическом исследовании), производят дополнительное иссечение позитивного края с маркировкой ближайшего края резекции [35, 129].

Это руководство опирается на метаанализ, который включал 7 883 пациенток в 20 исследованиях и 865 случаев локального рецидива. Медиана наблюдения составила 78,3 месяца, а частота локального рецидива – 8,3% [14].

По данным исследования, края резекции более 2–3 мм считают достаточными для радикальности хирургического лечения, в то время как края меньшей ширины считались позитивными, и таким пациенткам в последующем выполнялась ререзекция положительных краев или мастэктомия [19].

У 17 (27%) пациенток с первично-положительными краями резекции в дальнейшем производили мастэктомию, в то время как 46 (72%) пациенток подверглись повторному досечению краев резекции, которое было отрицательно по данным морфологического заключения у 41 пациентки. Медиана наблюдения составила 42 месяца, за этот период было отмечено 8 (3,5%) местных рецидивов. Первоначальный показатель положительного края резекции был одинаковым при протоковой карциноме *in situ* (DCIS) – 30% и инвазивной карциноме – 24% [129].

Таким образом, исследование оценивало только ширину краев резекции при плановом гистологическом исследовании без выполнения срочного цитологического исследования. Также в исследовании не приводилось никаких данных о том, какое количество краев резекции было исследовано авторами, а также нет описания методики маркировки краев резекции.

Частота повторных операций при ОСО и ОПР в современной литературе колеблется от 20% до 40% [143]. Причина такой изменчивости многофакторна, однако известно, что иссечение, резекция краев снижает частоту местных рецидивов и повторных операций [50, 92, 117, 119].

1.6 Современные методы маркировки краев резекции при выполнении ОСО и ОПР

На сегодняшний день в современной литературе представлены различные методики интраоперационной оценки чистоты краев резекции.

Широко распространенным методом исследования краев резекций долгое время являлось гистологическое исследование замороженных срезов. Однако, наряду с этим, на сегодняшний день существует альтернатива, такая как срочное цитологическое исследование, а также есть инструментальные методы интраоперационной маркировки краев резекций [51].

1.6.1 Срочное гистологическое исследование

Впервые термин Frozen Section (FS), который является неотъемлемой частью хирургии молочной железы, был использован Welch в 1891 году для диагностики доброкачественных опухолей молочной железы [68]. Подробная методика FS упоминалась Калленом и была адаптирована в качестве диагностического инструмента Уилсоном в клинике Майо в 1905 г. [141].

С момента своего появления метод FS неоднократно подвергался критике за ложноположительные и ложноотрицательные результаты диагностики. Тем не менее исследование, проведенное Розеном, подчеркнуло, что анализ FS является точным в диагностике инфильтрирующей протоковой карциномы [118].

Был проведен обзор литературы с метаанализом оценки интраоперационного края резекции при помощи замороженных срезов, по данным 65 статей, с полным анализом FS как при доброкачественных, так и при

злокачественных образованиях молочной железы. Цель исследования заключалась в оценке точности, частоты резекций и выживаемости при использовании FS в органосохраняющей хирургии при РМЖ. Были рассмотрены шестнадцать исследований, опубликованных в литературе, посвященных изучению точности метода. Собранные данные были объединены и сопоставлены. В 11 632 случаях для исследования ткани молочной железы выполнялось FS.

В 1,06% случаев были ложноотрицательные диагнозы, ложноположительные результаты – в 0,36% случаев [138]. Точность метода составила 97,28%, а чувствительность и специфичность – 98,3% [68].

Анализ FS является традиционным методом для интраоперационной оценки краев резекций при РМЖ [43].

Суть метода заключается в быстром анализе замороженных срезов сектора молочной железы. Таким образом, один край исследуют при оптимальной температуре, замораживают и нарезают на срезы. Затем срезы помещают на предметное стекло и фиксируют параформальдегидом для иммуногистохимического окрашивания. Затем для патологической оценки используют световую микроскопию срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Существенным преимуществом анализа окрашивания Н&Е замороженных срезов является то, что этот метод может определять наличие не только опухолевых клеток в исследуемом крае, а также диагностировать тип различных видов рака. Таким образом, дальнейшее хирургическое вмешательство может определяться тем, показывает ли морфологический анализ, что образец состоит из DCIS, инвазивной протоковой карциномы, или нормальной молочной железы [66].

Тем не менее данный метод не используют широко для интраоперационной оценки краев резекций при выполнении ОСО и ОНР.

Недостатки срочного гистологического исследования включают сложную подготовку образцов. Время патоморфологического анализа \approx 30 минут для

оценки одного края и поэтому приводит к увеличению длительности операции, что не позволяет оценить несколько краев резекций [43].

Замораживание тканей создает значительные артефакты, тем самым снижает достоверность результата. В замороженных срезах зачастую образуются кристаллы льда, что приводит к деформации материала и изменению архитектоники изучаемой ткани. Метод дорогой и требует дополнительного технического персонала для резки образцов [25].

Эти ограничения приводят к тому, что небольшую часть края образца замораживают и анализируют, в то время как большой процент ткани остается неоцененным. Срочное гистологическое исследование менее эффективно при DCIS и более крупных опухолях. Все вышеперечисленное ограничивает его универсальное применение.

1.6.2 Срочное цитологическое исследование

Является более простым, но не менее эффективным методом оценки краев резекций при ОСО и ОНР. При цитологическом анализе отпечатков исследуют все участки ткани, в отличие от одного края, который оценивается при анализе замороженных срезов.

Увеличение продолжительности операции в результате патоморфологической процедуры и повышенная нагрузка на патологоанатомов препятствуют более широкому применению этого метода в качестве установленного глобального стандарта интраоперационной диагностики.

Таким образом, хотя анализ замороженных срезов и цитология отпечатков являются наиболее надежными методами, доступными в настоящее время, только ограниченное число больниц в развитых странах фактически используют их для быстрой интраоперационной диагностики во время ОСО и ОНР.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2016 г. по 2019 г. интраоперационно было исследовано 5422 краев резекции от 2106 больных с РМЖ. Все пациенты находились на обследовании и лечении в отделении онкологии и

реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

В течение последних лет в интраоперационной маркировке краев резекций произошли большие изменения. Учитывая недостатки патоморфологического анализа, были разработаны новые технологии, преимущества которых заключаются в скорости, надежности, а также в диагностической точности. Описаны методы, основанные на компьютерной томографии, МРТ, спектроскопии и химических подходах.

В ведущих клиниках мира США, Европы больше предпочтения отдают инструментальным методам маркировки краев резекций, которые, по мнению авторов, могут стать альтернативой срочному и плановому цитологическим исследованиям [22]. Далее перечислим некоторые из них [44, 71, 127, 132].

Использование интраоперационного ультразвука (ИОУЗИ) в хирургии рака молочной железы является относительно новой концепцией при ОНР у больных с РМЖ [107]. Он был внедрен в клиническую практику как прибор для визуализации и локализации непальпируемых опухолей [88].

ИОУЗИ может снизить частоту положительных краев и повторной резекций у пациентов с РМЖ.

В ретроспективном анализе сравнения краев резекции у 73 пациентов с пальпируемыми опухолями, прооперированных под контролем ИОУЗИ, и у 124 пациентов, прооперированных под контролем пальпации [89]. Частота повторных иссечений была одинаковой для обеих групп: в группе под контролем УЗИ – 23% и в группе под контролем пальпации – 25%. Тем не менее частота ререзекции положительного края была значительно ниже у тех пациентов, которым была выполнена операция под ИОУЗИ, чем у тех, у кого была выполнена ОСО под контролем пальпации.

В исследовании COBALT Krekel и соавт. показали, что интраоперационное использование ИОУЗИ при пальпируемых опухолях напрямую связано с уменьшением «положительных» краев резекции на 15% [85].

Микрокомпьютерная томография (Микро-КТ) – это метод рентгенологической визуализации опухоли, имеет более высокое разрешение в масштабе микрометров. Данный метод позволяет определить края опухолевого узла в 3D-формате и отслеживать ход микрокальцинатов в удаленном секторе [99].

Технология Margin Probe является многообещающей, активно применяется в Израиле, США и Германии. Принцип работы основан на регистрации взаимодействия тканей с электромагнитным полем. Сверхчувствительный детектор определяет малейшую разницу между биоэлектрическими свойствами здоровых и пораженных тканей, таким образом, определяя положительные края резекций. Суммарное время исследования достигает 5 минут. Исследование, проводимое на 596 пациентах, где в 50% выполненных операций использовалось устройство Margin Probe, выявило значительное уменьшение количества необходимых ререзекций. Это исследование привело к утверждению FDA (США, 2013 г.) Margin Probe как устройства для маркировки краев резекций [81, 116, 121].

Флуоресцентная визуализация – это метод маркировки краев резекций при РМЖ, который основан на введении до операции флуорофора с дальнейшей интраоперационной визуализацией и исследованием удаленного сектора [114].

В Фучжоуской больнице для интраоперационной маркировки непальпируемых новообразований молочной железы был предложен метод использования углеродных наночастиц. Данный метод наиболее востребован для маркировки краев резекций у пациенток с маленьким размером молочных желез и непальпируемым образованием [22, 137].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это оптическая версия ультразвуковой визуализации, при которой вместо звуковой волны применяют световую волну во всем секторе. Применение ближнего инфракрасного света приводит к получению многомерного изображения образца в реальном времени. Положительный край с высоким разрешением описывается на глубине до 2 мм [83].

Свет ОКТ проникает через весь сектор и рассеивается обратно к детектору. Поскольку опухолевые клетки обычно имеют более высокое отношение ядер к цитоплазме, более высокую клеточную плотность и более высокую ядерную плотность, чем фиброзная и жировая ткань нормальных областей молочной железы, атипичные клетки обладают более высокими рассеивающими свойствами. Адипоциты визуализируются на глубине до 2 мм, а опухоль визуализируется на глубине от 200 до 1000 мкм.

В 2019 г. в было опубликовано исследование ученых в Японии, проводимое в период с марта 2017 года по март 2018 года в Университетской клинике Осаки, в Японии. Метод основан на обнаружении акролеина, который представляет собой вещество, выделяемое опухолевыми клетками и может быть визуализирован при флуоресцентной микроскопии. Ранее группа разработала азидный зонд, который взаимодействует с акролеином и затем светится, давая визуализацию концентрации акролеина в клетках [125].

Все вышеперечисленные методы интраоперационной маркировки краев резекций в большом количестве не сертифицированы на территории РФ, а также имеют высокую стоимость.

С 16 января 2020 г. на территории РФ зарегистрирована система цифровой рентгенографии образцов Faxitron BioVision (регистрационное удостоверение № РЗН2019/9515, выданное Faxitron Bioptics, LLS, 3440 East Britannia Drive, Suite 150 Tucson, Arizona, 85706, USA). Интраоперационная двухпозиционная цифровая секторография (ИДЦС) [20]. Данная методика занимает значительно меньшее время исследования, чем вышеописанные методики. Наиболее востребованным ИДЦС является при DCIS и при непальпируемых образованиях РМЖ. Методика представляет собой интраоперационное исследование удаленного сектора в камере портативной системы цифровой рентгенографии [20, 83, 86].

Одномоментно в 2 проекциях проводят серию снимков. Полученные результаты сравнивают с ранее сделанными маммографическими снимками. При выявлении положительного края резекции и/или скопления микрокальцинатов по

данным ИДЦС выполняется ререзекция в соответствии с ориентацией на снимке. Далее удаленный сектор и положительные края резекции направляют в патоморфологическое отделение для планового исследования [46, 69].

Важным является исследование опухолевых клеток в подсосковой зоне для снижения риска положительных краев в САК и тем самым выполнения основных онкологических критерий [90, 103].

Следует также отметить, что одним из неотъемлемых компонентов эстетического восприятия молочной железы при любой операции является реконструкция САК. Независимо от того, какой способ реконструкции выполнен, результат воссоздания САК направлен на нормальное его позиционирование, подбор оптимального размера. А самое главное, соблюдение всех онкологических критериев для исключения риска рецидива в данной зоне [102, 103].

Вначале развивали методы трансплантации ареолы. Активно использовалась пересадка кожи из области промежности. В 1980 году был предложен новый, менее травматичный метод реконструкции – нанесение ареолы с использованием медицинского татуажа. Этот способ не только сократил количество шрамов на теле женщины и время выполнения операции, но и снизил цену на реконструкцию САК [45].

По данным литературных источников, наиболее низкий риск (1,7%) вовлечения САК в опухолевый процесс отмечают в случае локализации опухоли в одном квадранте, характеризующемся низкой степенью злокачественности (nuclear grade) и HER2 отрицательным статусом. А при более высоком риске (66%) вовлечения САК в опухолевый процесс наблюдают при полном вовлечении молочной железы, при высокой степени злокачественности и HER2 – положительном статусе [110].

Остается дискуссионным вопросом относительно точности интраоперационной оценки поражения соска путем срочного гистологического исследования [77].

Наличие опухолевого роста в соске (DCIS, инвазивный протоковый рак, инвазивный дольковый рак) остается показанием к удалению САК. Однако в последнее время прослеживается тенденция к сохранению ареолы [109].

Если опухоль определяется близко к соску, в случае удаления соска с целью минимизации риска некроза кожи рекомендуется латеральный периареолярный разрез [101].

Недостаточно литературных данных для рекомендации применения лучевой терапии, а не иссечения положительного края резекции соска [133].

Наблюдение за положительным краем соска было предложено для пациентов, которые, как представляется, имеют небольшой объем опухолевого узла, но это не было достаточно хорошо изучено. Использование одной дозы интраоперационного излучения с электронами, ELIOT, к сосковому ареолярному комплексу было предложено в качестве стандартной практики, а не только для положительного края, чтобы уменьшить риск рецидива. Таким образом, иссечение соска с положительными краями резекций остается стандартом лечения. Первоначальные отчеты, как правило, включали пациентов, тщательно отобранных по консервативным критериям, чтобы свести к минимуму вероятность оккультного участия соска и включали описания хирургической техники и осложнений. В сомнительных случаях возможно удаление только соска с сохранением ареолы. Такую операцию предложили R.M. Simmons и соавт. как альтернативу мастэктомии [47].

Каждая работа является дискуссионной, так как возможны погрешности и ложноотрицательные, и ложноположительные результаты [52, 120].

Таким образом, важно разработать правильный алгоритм выполнения интраоперационной маркировки краев резекций. Система для улучшения интраоперационной маркировки краев резекций должна иметь чрезвычайно высокую чувствительность для точного обнаружения границ опухолевого узла. Специфичность не менее важна, так как избыточное удаление тканей молочной железы приводит к большему удалению тканей, тем самым снижая эстетический результат.

Разработка единого стандарта патоморфологической оценки операционного материала и его анализа в конечном итоге приведет к более четкому определению взаимосвязи между краями резекции и местными рецидивами. И в конечном итоге снизит количество ре-операций.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Работа выполнена на кафедре онкологии и рентгенорадиологии ГБОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Работа включала ретроспективный и проспективный анализ 350 пациенток, которые проходили лечение в отделении ОРПХ и которым было выполнено хирургическое лечение в объеме ОПР и ОСО в период с января 2015 г. по январь 2019 г.

2.2 Характеристика больных, включенных в исследование

Согласно цели и поставленным задачам, проведен анализ историй болезни, результатов обследования и лечения больных раком молочной железы, находившихся на лечении в МНИОИ им. П.А. – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Объектом исследования были пациенты с диагнозом рак молочной железы 0 стадии (сTisN0M0), I стадии (сT1N0M0), II A стадии (сT1N1M0, сT2N0M0), а также пациенты II B стадии (сT2N1M0, сT3N0M0), III A стадии (сT1N2M0), III C стадии (сT1N3M0) после НАПХТ.

Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от варианта выполненных резекций молочной железы:

группу 1 составили 200 пациенток, которым были выполнены органосохраняющие операции;

группу 2 составили 150 пациенток, которым были выполнены онкопластические операции.

Возраст пациенток колебался от 31 до 88 лет, в среднем на момент операции составил $44,0 \pm 1,4$ лет ($p=0,05$) (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение больных в соответствии с возрастом

| Возрастная группа | Количество | |
|-------------------|------------|-------|
| | Абс. | % |
| 30-39 лет | 28 | 8 |
| 40-49 лет | 70 | 20 |
| 50-59 лет | 102 | 29,1 |
| 60-69 лет | 106 | 30,2 |
| 70 лет и старше | 44 | 12,5 |
| Всего | 350 | 100,0 |

Как видно из таблицы, наибольшее количество пациенток 106 (30,2%), приходится на возрастную группу от 60 до 69 лет. Возраст самой молодой пациентки составил 30 лет, самой старшей – 88 лет.

Менструальная функция пациенток была сохранена в 95 случаях (27,1%).

Период наблюдения за пациентами составил 42 ± 20 месяцев, максимальный срок наблюдения – 85 месяцев, минимальный срок наблюдения – 1 месяц.

Рак правой молочной железы выявлен в 162 случаях (46,3%), левой молочной железы – в 188 случаях (53,7%).

Для классификации РМЖ в работе была использована международная классификация TNM (8-е издание, 2018 г.). Распределение больных в зависимости от стадии процесса представлено в Таблице 2.2. Самый высокий процент больных был при I A стадии – 203 пациентки (58,0%).

Таблица 2.2 – Распределение больных РМЖ по стадиям (TNM-8)

| Стадия по TNM | Количество больных | |
|---------------|--------------------|------|
| | Абс. | % |
| 0 стадия | 16 | 4,6 |
| I A стадия | 203 | 58,0 |
| I B стадия | 7 | 2,0 |

Продолжение Таблицы 2.2

| | | |
|--------------|-----|-------|
| II А стадия | 89 | 25,4 |
| II В стадия | 30 | 8,6 |
| III А стадия | 4 | 1,1 |
| III С стадия | 1 | 0,3 |
| Всего | 350 | 100,0 |

У 334 (95,4%) пациенток выявлен один опухолевый узел. Мультицентрическая форма роста опухоли была выявлена у 16 (4,5%) пациенток. Первично-множественный синхронный рак диагностирован у 8 (2,3%), первично-множественный метакронный рак – 15 (4,57%) пациенток.

Распределение пациенток по молекулярно-биологическому типу представлено на Рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Распределение пациенток по молекулярно-биологическому типу опухоли в исследуемых группах

Люминальный тип А диагностирован у 147 (42%), люминальный тип В, Her2/neu негативный – у 119 (34%), люминальный тип В, Her2 позитивный – у 22

(6,3%), нелюминальный тип Her2 – у 14 (4%) и тройной негативный тип – у 39 (11,1%), не определен – у 9 пациенток (2,6%).

При ОПР люминальный тип А диагностирован у 64 пациенток, люминальный тип В, Her2 негативный – у 48 (23,3%) пациенток, люминальный тип В, Her2 позитивный – 11 (16,3%) пациенток, тройной негативный тип – у 20 (7%) пациенток, нелюминальный тип Her2 – у 2 (4%), не определен – у 4 пациенток (2,6%).

При ОСО люминальный тип А диагностирован у 83 пациенток, люминальный тип В, Her2 негативный – у 71 (23,3%) пациенток, люминальный тип В, Her2 позитивный – 11 (16,3%), тройной негативный тип – у 19(7%), нелюминальный тип Her2 – у 11 (4%), не определен – у 5 пациенток (2,57%).

Сравнение распределения больных РМЖ по степени дифференцировки опухоли показало, что доли пациенток с низкодифференцированной опухолью встречались у 60 пациенток (17,1%) в группе ОПР – 20 пациенток (13,3%), в группе ОСО – 40 женщин (20%) соответственно (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Распределение пациенток 1 и 2 группы по степени дифференцировки опухоли

| Степень дифференцировки опухоли | Группа ОПР (n=150) | | Группа ОСО (n=200) | |
|---------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| G1 | 20 | 13,3 | 40 | 20 |
| G2 | 100 | 66,6 | 125 | 62,5 |
| G3 | 30 | 8,57 | 33 | 16,5 |
| Всего | 150 | 100% | 200 | 100% |

Опухоль умеренной степени дифференцировки (G2) была у 225 пациенток с РМЖ (65,1%): в группе ОПР – 100 пациенток (66,6%), в группе ОСО – 125 женщин (62,5%).

Опухоль высокой степени дифференцировки была выявлена в 63 случаях (17,7%): в группе ОПР – 30 пациенток (8,6%), в группе ОСО – 33 женщины

(16,5%) соответственно. В целом у большинства пациенток обеих групп степень дифференцировки опухоли составила G2.

Анализ особенностей локализации опухоли показал, что чаще всего РМЖ выявляют в верхне-наружном квадранте – в 114 случаях (32,5%); значительно реже у 47 (13,4%) пациенток – на границе верхних квадрантов; на границе нижних квадрантов – 42 (12%) случая. Локализация опухоли в верхне-внутреннем квадранте и на границе наружных квадрантов составила по 36 случаев (10,2%), в центральном квадранте – 29 (8,2), в нижне-наружном квадранте – 22 (6,2%) случая, в нижне-внутреннем – 19 (5,4%) случаев и только у пяти пациенток на границе внутренних квадрантов (1,4%) (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в квадрантах молочной железы

| Локализация | Вся выборка (n=350) | |
|-------------------------------|------------------------|-------|
| | Абс. | % |
| Верхне-наружный квадрант | 114 | 32,5 |
| Нижне-наружный квадрант | 22 | 6,2 |
| Верхне-внутренний квадрант | 36 | 10,2 |
| Нижне-внутренний квадрант | 19 | 5,4 |
| Центральная область | 29 | 8,2 |
| Граница верхних квадрантов | 47 | 13,4 |
| Граница внутренних квадрантов | 5 | 1,4 |
| Граница наружных квадрантов | 36 | 10,2 |
| Граница нижних квадрантов | 42 | 12 |
| Всего | 350 | 100,0 |

По данным морфологического исследования, как видно из Таблицы 2.5, в группах ОСО и ОПР наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак – у 290 больных (82,9%), инфильтративный дольковый рак – у 24 больных (6,9%), комбинированный – у 13 больных (3,7%), карцинома *in situ ductale* – у 14 (14,0%), слизистый рак – в 9 случаях (2,6%).

Таблица 2.5 – Распределение больных по гистологическому типу РМЖ в исследуемых группах

| Гистологический тип | Абс. | % |
|----------------------------|------|------|
| in situ | 14 | 4,0 |
| Инфильтративный дольковый | 24 | 6,9 |
| Инфильтративный протоковый | 290 | 82,9 |
| Слизистый | 9 | 2,6 |
| Комбинированный | 13 | 3,7 |

2.3 Характеристика методов лечения

Помимо хирургического лечения, в качестве комбинированного и комплексного лечения по поводу рака молочной железы пациентам дополнительно проводилась лекарственная и/или лучевая терапия (Рисунок 2.2).

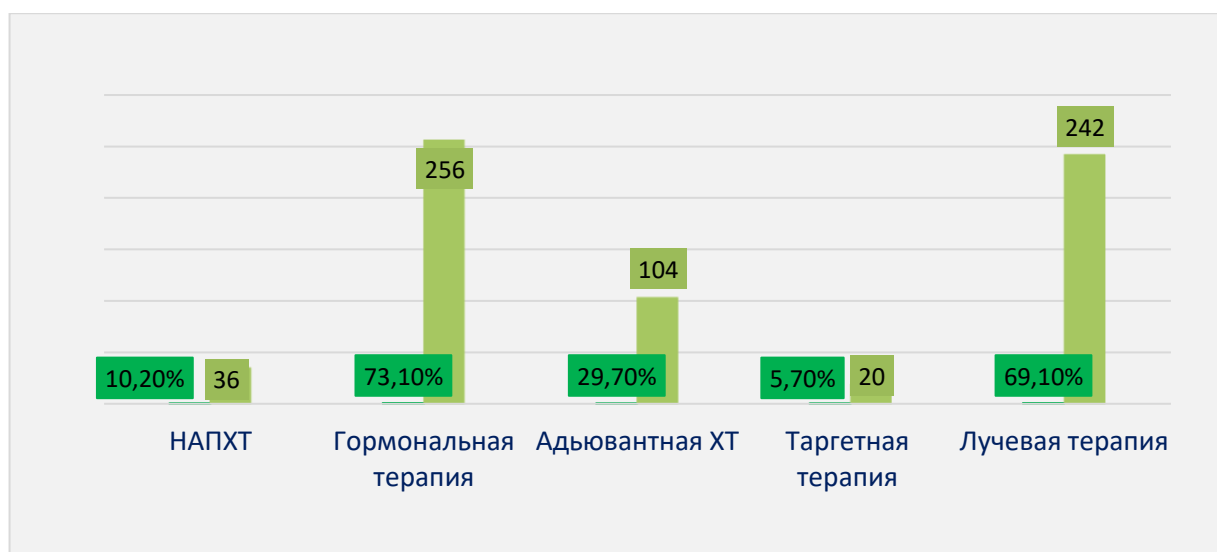


Рисунок 2.2 – Распределение больных в зависимости от проведенного лечения

Неoadьювантную полихимиотерапию (НАПХТ) получили 36 (10,2%) пациенток, при стадиях II В (сT2N1M0, сT3N0M0), III А (сT1N2M0), III С (сT1N3M0). В основном применялась схема химиотерапии 4АС+4Т/12Р, 4 курса по схеме доксорубицин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м² (курсы повторяются каждый 21 день); далее 4 курса доцетаксел 75–100 мг/м² (курсы повторяются

каждый 21 день) или 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м^2 , 4АС+4ТН (доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла + доцетаксел 75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели; общая длительность введения трастузумаба – 12 месяцев), при наличии кардиальной патологии 4ЕС+4ТН, 6 САФ(циклофосфамид 100 мг/м^2 внутрь 1–14 дни + доксорубицин 30 мг/м^2 в 1 и 8 дни, 5-фторурацил 500 мг/м^2 в 1 и 8 дни 1 раз в 4 нед. 6 циклов).

Адьювантную химиотерапию в качестве комплексного/комбинированного послеоперационного лечения РМЖ получили 102 пациентки (29,7%). Наиболее частая схема химиотерапии была также 4АС+4Т (или 12Р) 4АС-4Т/12Р: 4 курса по схеме доксорубицин 60 мг/м^2 и циклофосфан 600 мг/м^2 (курсы повторяют каждый 21 день); далее 4 курса доцетаксел $75\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ (курсы повторяют каждый 21 день) или 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м^2 , 4 ТС (доцетаксел 75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла), 6 FEC (фторурацил (500 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни) + доксорубицин (30 мг/м^2 в/в в 1 и 8 дни) + циклофосфамид (100 мг/м^2 в/м с 1 по 14 дни) 6 циклов), 6 DСН: доцетаксел 75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов (двойная блокада для her2neu-позитивных).

Таргетная терапия проводилась 20 (5,7%) пациенткам с положительным Her2 позитивным статусом. При неполном патоморфологическом ответе в основном применялась схема: трастузумаб–эмтанзин $3,6 \text{ мг/кг}$ в/в в 1 й день 1 раз в 3 нед., 14 циклов.

В зависимости от иммуногистохимического типа, а именно при положительной экспрессии прогестерона и эстрогенов, также в зависимости от возраста пациентки назначалась гормональная терапия. Так, она была реализована 256 пациенткам (73,1%). Для определения схемы гормональной терапии

необходимо определение гормонального статуса (анализ крови на женские половые гормоны ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон).

При сохранении менструального статуса назначают тамоксифен 20 мг внутрь 1 раз в день до 5 лет с последующим решением вопроса о продолжении гормональной терапии. При менопаузе – ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут. или анастрозол 1 мг/сут.) с последующим решением вопроса о продолжении гормональной терапии до 10 лет.

Лучевая терапия проводилась на резецированную молочную железу у 242 пациенток (69,1%): в группе ОСО – 131 пациентке, в группе ОНР – 111 пациенткам (Рисунок 2.3).

Лучевая терапия не проводилась в случаях: если возраст больной был 65 лет и старше, I стадия заболевания ($pT_1N_0M_0$), люминальный А тип опухоли, степень злокачественности G1 или G2 по протоколу. Разработка варианта лечения больных раком молочной железы I стадии ($pT_1N_0M_0$) старше 65 лет, утвержденного в МНИОИ им П.А. Герцена.

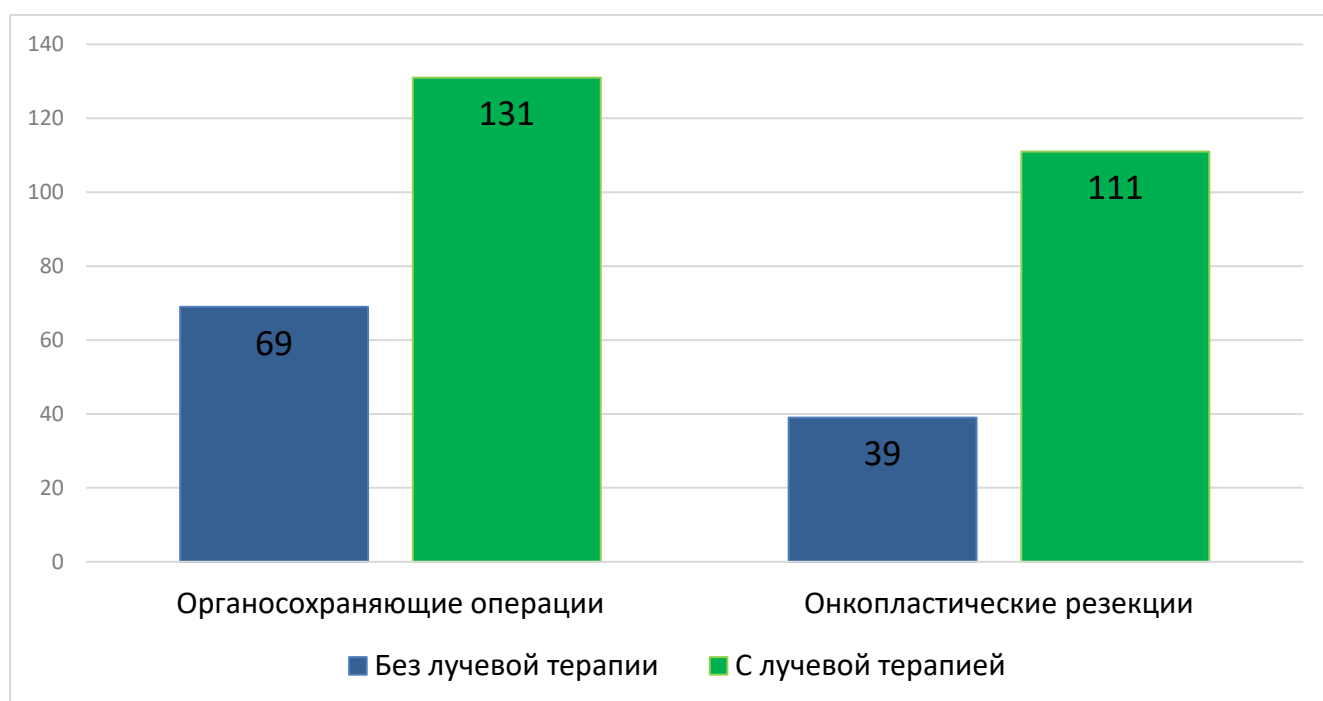


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов группах ОСО и ОНР в зависимости от выполнения лучевой терапии в послеоперационном периоде

ДЛТ на резецированную молочную железу РОД 2-2,5 Гр, СОД 50 Гр/экв, дополнительно на область ложа опухоли РОД 2,5 Гр, СОД 10 Гр., применялся традиционный режим фракционирования — 2,5 Гр ежедневно, на регионарные зоны РОД 2-2,5 Гр, СОД 45 Гр./экв.

В период с 2015 г. по 2018 г. лучевая терапия выполнялась на линейном ускорителе ONCOR. С 2019 г. в практическую деятельность ввели линейный ускоритель Elekta Synergy. Преимущество его заключалось в том, что это первый линейный ускоритель, в котором система 3D-визуализации внедрена в лечебный процесс (IGRT) (Рисунок 2.4).

Система была укомплектована средствами визуализации, которые позволяли задать точные контуры подлежащей лечению опухоли и соседствующих здоровых тканей, а также учесть их возможные движения во время фракций и между ними. Определение границ проводимой лучевой терапии на область резецированной молочной железы, а также зоны регионарного лимфооттока выполнялось согласно клиническим рекомендациям по оконтуриванию RTOG или DVCCG [62, 142].

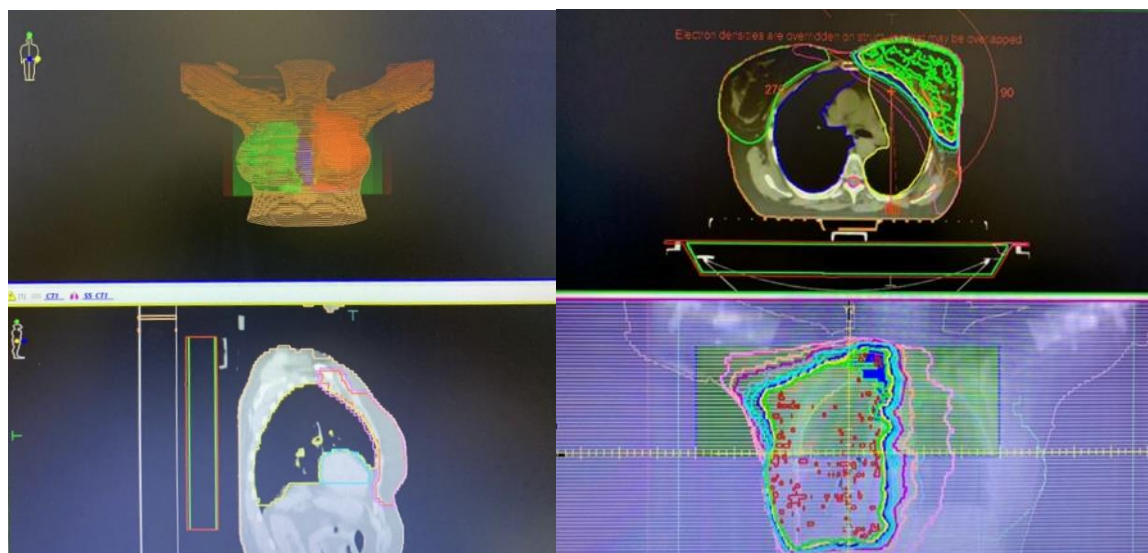


Рисунок 2.4 – Детализация и оконтуривание облучаемой зоны

2.4 Описание методик обследования пациентов

Всем больным проводилось обследование на различных этапах. На первом этапе до реализации хирургического лечения пациенткам выполняли обследования с целью стадирования диагноза и выработки тактики лечения. Далее через 3, 6 и 12 месяцев после операции. И в отдаленном периоде, через 16–36 месяцев, после реализации хирургического лечения, согласно рекомендациям.

Обследование больных в процессе осмотров включало следующие показатели:

- визуальное и физикальное обследование;
- УЗИ резецированной молочной железы, печени, забрюшинного пространства, малого таза (1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет после операции; 1 раз в 6 месяцев до трех лет наблюдения, далее 1 раз в год);
- маммографию: 1 раз в 6 месяцев в течение 2-х лет после операции, далее 1 раз в год;
- рентгенографию грудной клетки: 1 раз в 6 месяцев в течение первых 3-х лет и далее 1 раз в год;
- сцинтиграфию костей выполняют 1 раз в год.

2.4.1 Клинико-инструментальные методы исследования

При первичном обращении обследование больных включало: сбор анамнеза, осмотр молочных желез, пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях, пальпацию лимфатических узлов (подмышечных, подключичных и шейно-надключичных).

Тактика лечения определялась на консилиуме после изучения предоставленных результатов обследований, в обязательный перечень которых входило УЗИ молочных желез, маммография, core-биопсия первичной опухоли (с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием core-

биоптата), УЗИ регионарных зон, лабораторные исследования, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, КТ органов грудной клетки, остеосцинтиграфия, анализ на наличие генетических мутаций.

При мультифокальном или мультицентричном росте выполняли МРТ молочных желез с контрастированием.

2.4.2 Установка локализационной иглы-проводника при непальпируемых опухолях

При непальпируемых опухолях МЖ с целью маркировки зоны опухоли и точного определения границ удаляемого сектора, а также выбора тактики выполняемой резекции устанавливают металлический проводник (гарпун). Манипуляция проводилась под УЗ-навигацией при рентген-негативной опухоли. В МНИОИ им. П.А. Герцена использовался аппарат Hitachi Aloka Noblus (Hitachi, Япония). В остальных случаях установка локализационной иглы проводилась при помощи цифрового маммографа GE Senographe Essential (производитель: GE Healthcare, США).

Для предоперационной разметки использовали локализационную иглу–проводник Bard® DuaLok®.

2.5 Методики выполнения органосохраняющих и онкопластических резекций

Пациенткам, включенным в исследование, выполняли различные варианты органосохраняющего хирургического лечения. Больные были подразделены на две группы. В зависимости от локализации опухолевого узла в молочной железе выполнялась ОСО или ОПР.

Онкопластическая резекция молочной железы по S-методике выполняется при локализации опухоли в верхне-наружных квадрантах. Существует несколько

модификаций данной техники в зависимости от продолжения линий разрезов до S- или W-образных.

В обеих группах определены следующие показания к их выполнению (Рисунок 2.5).

Показания:

- а) стадия заболевания DCIS, IA, IIA, а также IIB, IIIA, после проведенной НАПХТ;
- б) медленный, умеренный темп роста опухоли;
- в) моноцентричный рост, мультифокальный рост;
- г) желание больной выполнить органосохранное лечение;
- д) отсутствие элементов опухоли в краях резекции при срочном интраоперационном исследовании;
- е) соотношение размеров опухоли и молочной железы, позволяющее выполнить радикальное хирургическое вмешательство;
- ж) большой и средний размер молочных желез;

Противопоказания:

- а) стадия заболевания LCIS, cT4N0-3M0-1;
- б) мультицентричный рост;
- в) положительный край резекции;
- г) наличие мутаций в генах BRCA1,2 (относительное противопоказание);
- д) маленький объем молочной железы;
- е) невозможность проведения адъювантной лучевой терапии;
- ж) отсутствие ответа на неoadъювантную терапию.

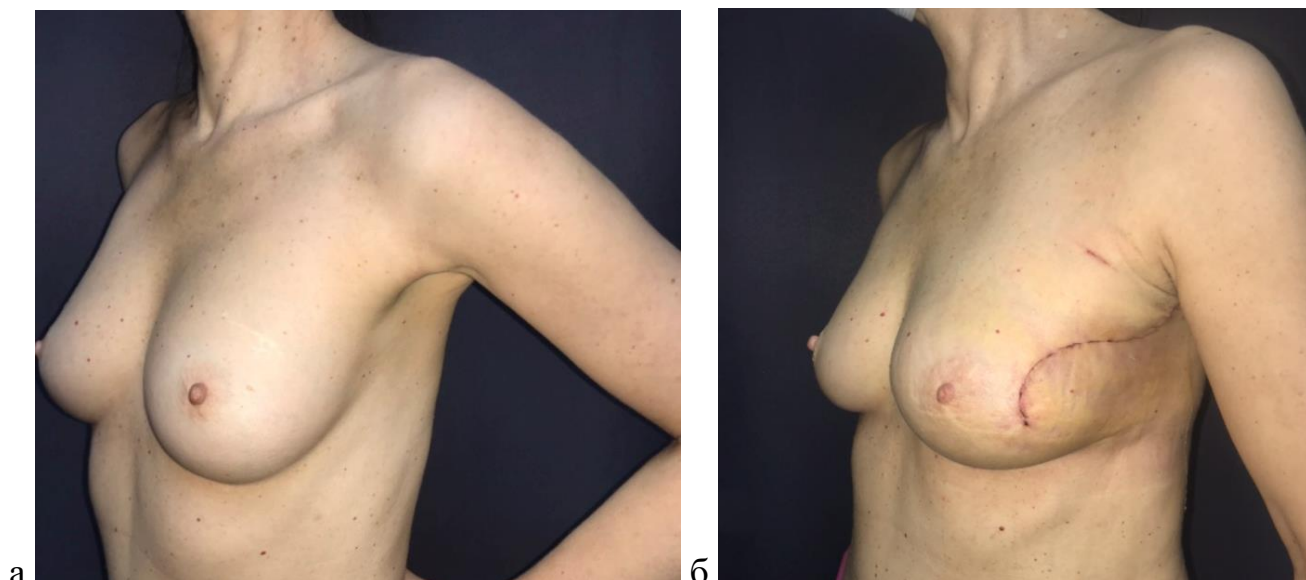


Рисунок 2.5 – Вид пациентки до (а) и после (б) органосохраняющей операции

На сегодняшний день известно большое количество методик онкопластических резекций при хирургическом лечении РМЖ.

Техника операции зависит от онкологической ситуации, формы молочных желез, особенностей состояния тканей. Преимущество онкопластических резекций заключается в возможности одномоментного удаления больших объемов ткани с опухолью и воссоздании формы молочной железы и ее эстетической коррекции (Рисунок 2.6).

В группе, состоящей из 150 пациенток, которым выполнялась ОПР, больший процент резекций представлен резекцией молочной железы по типу T-invers – 40 (27%) резекций, по типу E.Hall-Findlay – в 25 (17%) случаях, резекция по типу Batwing – в 22 (15%) случаях, Round-block был выполнен у 14 (9%) пациентов, Z-пластика выполнена у 29 (19%) пациенток, BSW-пластика выполнена у 8 (5%) пациенток, резекция торако-эпигастральным лоскутом выполнена у 8 (5%) пациенток. Резекция по методике Lejour выполнена у 3 (2%) пациенток, резекция по методу Grisotti – у 1 (1%) пациентки.

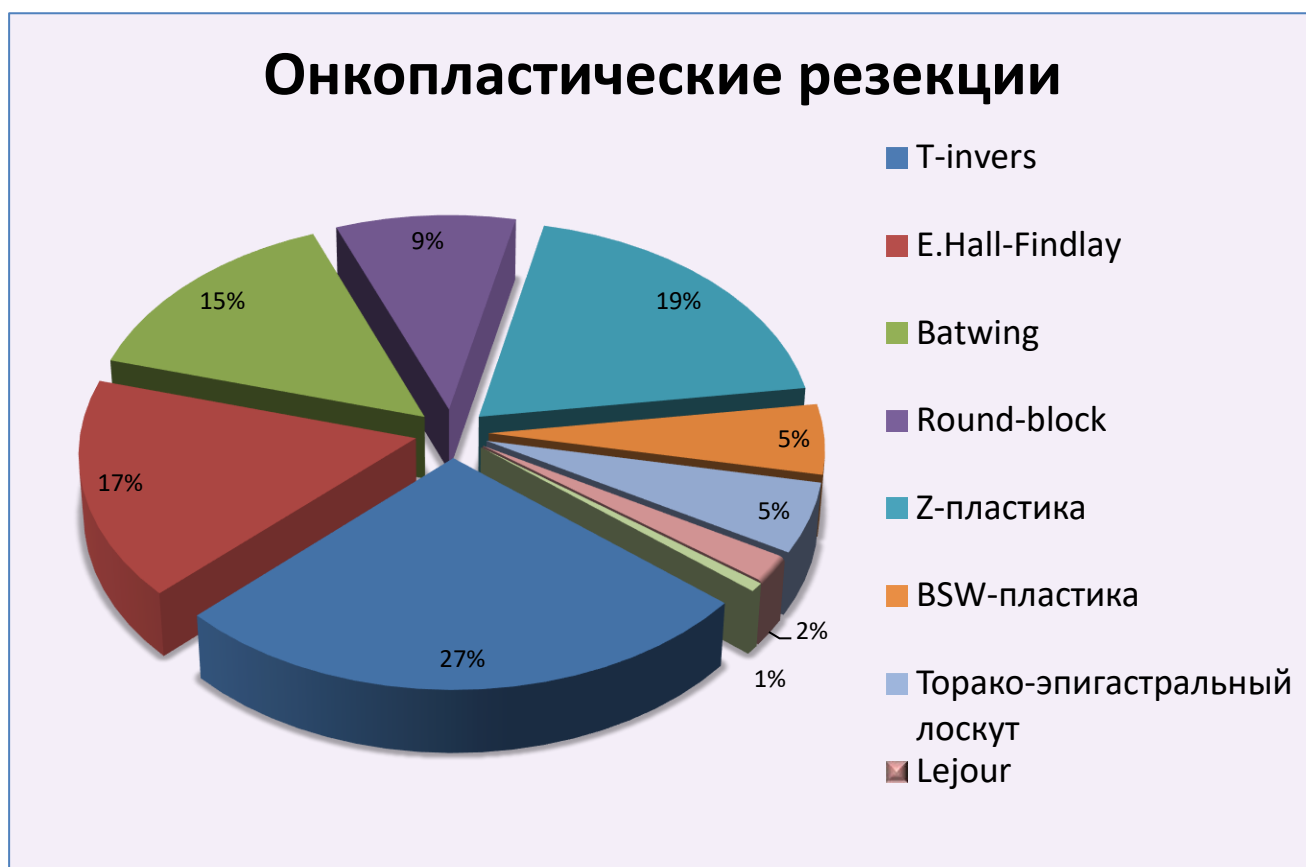


Рисунок 2.6 – Распределение больных РМЖ в зависимости от метода онкопластических операций (n=150)

Онкопластическая резекция молочной железы по типу T-invers. Изначально редуционная маммопластика с использованием нижней ножки заключалась в уменьшении размеров и улучшении формы молочных желез особенно при птозе. Данная операция заключается в удалении избытка железистой ткани и жировой клетчатки в нижних квадрантах молочной железы и перемещении САК в более высокое положение. В ходе данной операции можно также уменьшить размер ареолы. Редуционная маммопластика практически всегда сочетается с мастопексией (Рисунок 2.7).

Методика редуционной маммопластики по типу SPAIR (Short-scar Periareolar-Inferior pedicle Reduction) по Хаммонду предполагает использование нижней ножки. При данном методе все вмешательства по перемещению железы происходят в основном в верхнем и наружном отделах молочной железы, т.е. удаляется опухолевый узел с тканью железы по периферии питающей ножки в виде подковы, при которой удается обойтись без Т-образного рубца.

Показания:

- а) стадия заболевания cT1–2N0–1M0 (T3 после неoadъювантной полихимиотерапии), cTisN0M0 (DCIS);
- б) медленный, умеренный темп роста опухоли;
- в) моноцентричный рост;
- г) мультифокальный рост (относительное показание);
- д) желание больной выполнить органосохраняющее лечение;
- е) негативные края резекции;
- ж) локализация опухолевого образования в области нижне-наружного квадранта, нижне-внутреннего квадранта, на границе нижних квадрантов молочной железы;
- з) большой объем удаляемых тканей в нижних отделах молочной железы;
- и) большие молочные железы с выраженным птозом;
- к) птоз молочной железы (длина нижнего склона >10 см).

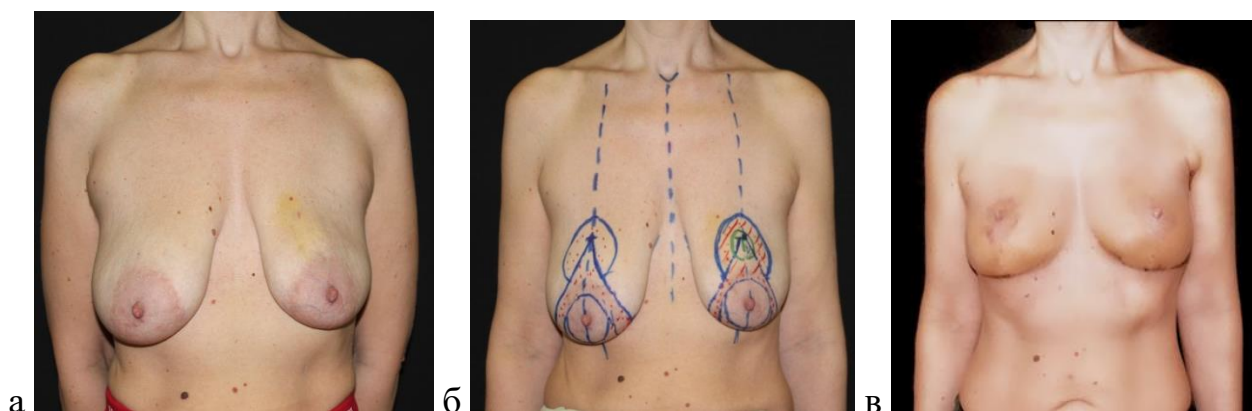


Рисунок 2.7 – Вид пациентки с резекцией молочной железы по типу T-invers: а) вид пациентки до операции; б) разметка; в) вид пациентки после операции

Онкопластическая резекция молочной железы в модификации Е. Hall-Findlay. В основе реконструкции молочной железы – использование дезэпидермизированной медиальной, верхне-медиальной или верхне-латеральной glandулярной ножки. Использование данного метода реконструкции оправдано наличием I–IV перфорантов внутренней грудной артерии, поверхностной ветви а.

thoracica lateralis, кровоснабжающих и обеспечивающих венозный отток от используемых glandулярных тканей (Рисунок 2.8).

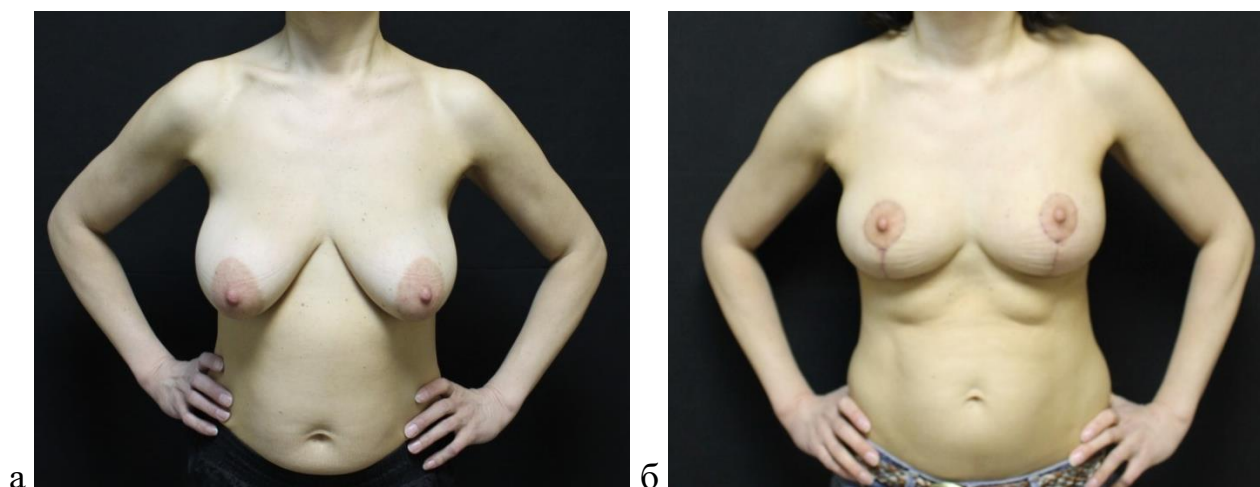


Рисунок 2.8 – Вид пациентки с резекций молочной железы по типу E. Hall-Findlay: а) вид пациентки до операции; б) вид пациентки после операции

Онкопластическая резекция молочной железы по типу round-block. Техника мастопексии «round block», применяемая в пластической хирургии, также может быть использована у пациенток с диагнозом РМЖ. Этот метод позволяет избежать видимых послеоперационных рубцов в области молочной железы. При такой операции САК может быть перемещен выше, а может значительно и не перемещаться.

Онкопластическая резекция молочной железы по методике Batwing. Данная резекция молочной железы с использованием техники Batwing, как правило, применяется при центральной локализации опухоли, а также при расположении опухоли в квадрантах молочной железы на границе с ареолой. Техника Batwing проста в использовании и имеет ряд преимуществ. Во-первых, с помощью данной техники хирург замещает дефект с использованием окружающих тканей без длинных перемещений лоскутов. Во-вторых, дефект, возникающий после резекции необходимого участка кожи, замещается нижним кожным лоскутом. В-третьих, операция применима в случаях необходимости удаления САК. При этом возможно сохранение полоски ареолы в крае нижнего

кожного лоскута, что может быть использовано при попытке восстановления САК (Рисунок 2.9).

Показания:

- а) стадия заболевания DCIS, cT1–2N0–1M0 (T3 после неoadъювантной полихимиотерапии);
- б) медленный, умеренный темп роста опухоли;
- в) моноцентричный рост;
- г) мультицентричный рост опухоли (относительные показания);
- д) желание пациентки выполнить органосохраняющую операцию;
- е) негативные края резекции;
- ж) центральная локализация опухоли;
- з) рак Педжета (изолированный);
- и) возможно при выполнении на всех размерах груди.

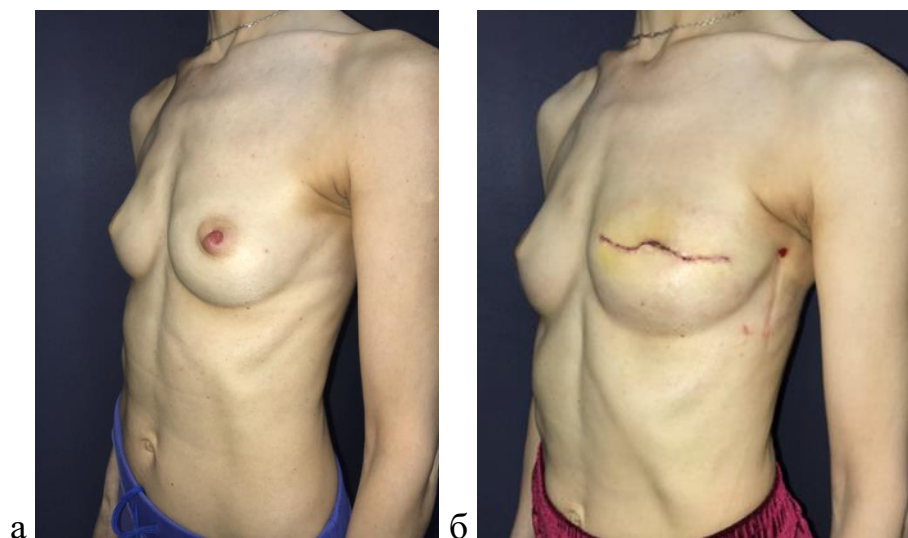


Рисунок 2.9 – Вид пациентки с резекцией по типу Batwing: а) вид пациентки до операции; б) вид пациентки после операции

Онкопластическая резекция молочной железы по методике Z-пластика. Выкраивается сектор с опухолью в центре в форме треугольника в верхних отделах железы, для чего проводят два разреза от ареолы под острым углом до верхней границы железы, где дополнительным разрезом соединяют данные линии в виде основания треугольника. Дефект закрывают путем скользящей ротации

дермогландулярной верхне-наружной части молочной железы. Для исключения деформации верхнего склона железы и перемещения вверх САК предлагается применение способа Burow, который называют также треугольником Burow–Bernard. Способ заключается в выкраивании второго треугольника в подмышечной области, который высвобождает и удлиняет перемещаемый в медиальную сторону дефекта скользящий кожный лоскут (Рисунок 2.10) [37].



Рисунок 2.10 – Вид пациентки с резекцией по типу Z-пластика: а) вид пациентки до операции; б) вид пациентки после операции

Онкопластическая резекция молочной железы с использованием торакоэпигастрального лоскута. Для пациенток с малым и средним объемом молочных желез при локализации опухоли в нижних квадрантах невозможно выполнить классическую органосохраняющую операцию даже в сочетании с пластическим компонентом связи с развитием дефицита объема и клювовидной деформации молочной железы. Перед оперативным вмешательством при доплерографии размечают перфорантные сосуды. Ширина лоскута определяется в основном возможностью закрытия донорского дефекта. Длина лоскута зависит от местоположения дефекта. Реконструктивный этап операции заключается в перемещении торакоэпигастрального лоскута и формировании окончательного вида молочной железы (Рисунок 2.11).

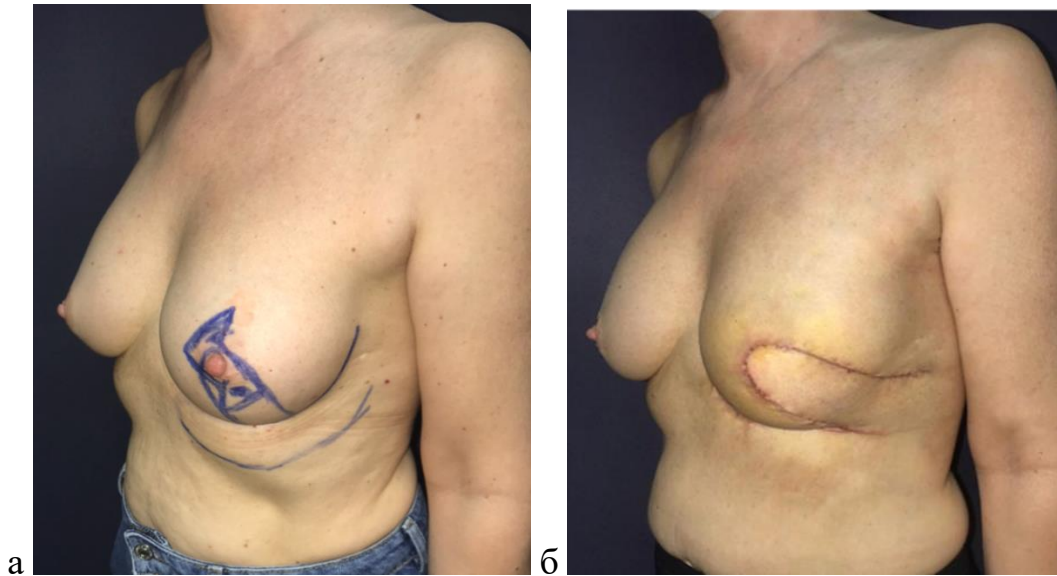


Рисунок 2.11 – Вид пациентки с резекцией с использованием торакоэпигастрального лоскута: а) вид пациентки до операции; б) вид пациентки после операции

2.6 Методы интраоперационной оценки ширины краев резекций.

Макроскопическое исследование

В МНИОИ им. П.А. Герцена интраоперационную маркировку краев резекций проводили двумя способами или их сочетанием.

Первый метод – это макроскопическое исследование краев резекций. На удаленном секторе каждый край окрашивали красителями в разные цвета. Для этого использовали туши, акриловые краски и специальные красители (Рисунок 2.12).



Рисунок 2.12 – Красители для окрашивания краев удаленного сектора молочной железы

Как правило, маркируют 6 краев резекций (медиальный, латеральный, верхний, нижний, фасциальный, кожный). Для этого нами был разработан трафарет, дубликат которого находился в отделении патоморфологии, и при ответе специалист-морфолог мог дать точный ответ по положительному краю резекции на удаленном секторе, ссылаясь на разметку трафарета (Рисунок 2.13).

Маркировка краев резекций молочной железы

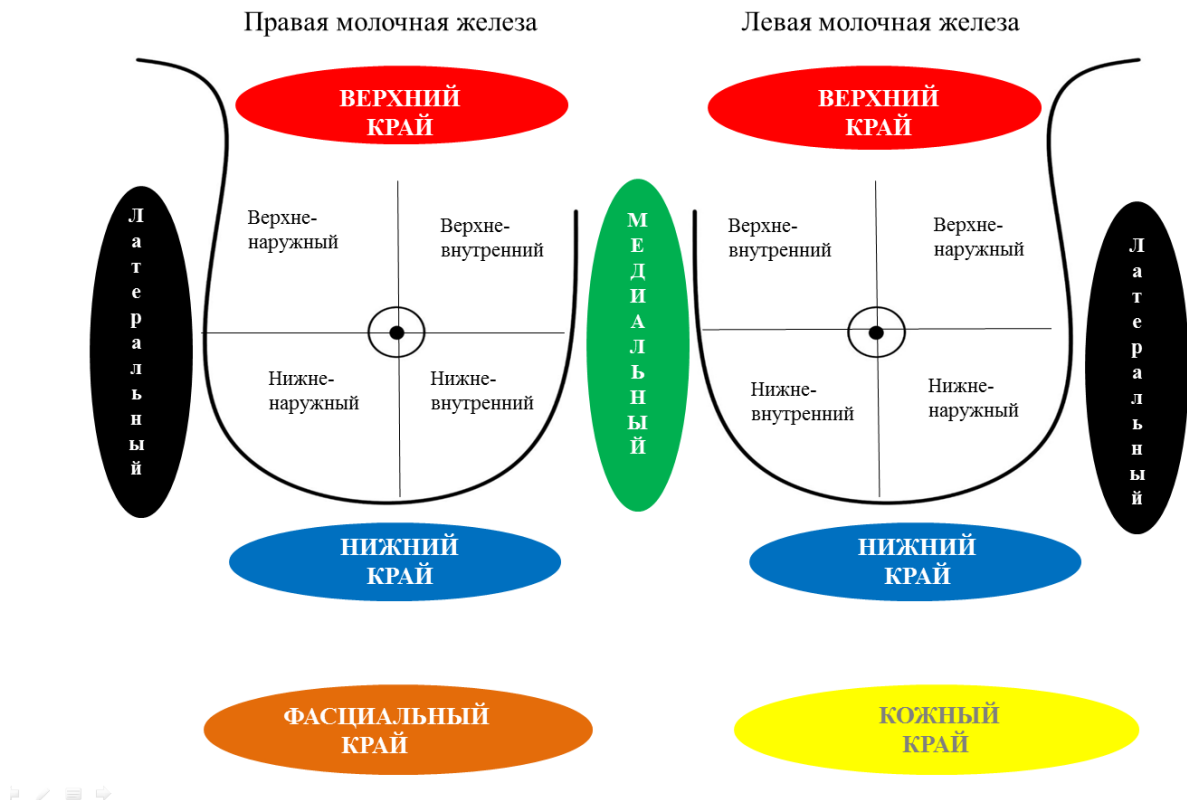


Рисунок 2.13 – Трафарет для цветовой маркировки краев резекции молочной железы

Второй метод маркировки краев резекции – это прошивание и маркировка лигатурами разной длины двух любых краев резекций с целью правильной ориентации удаленного сектора и дальнейшей интерпретации краев и с целью макроскопической оценки ширины краев резекции.

2.6.1 Алгоритм макроскопической маркировки краев резекций

Согласно предварительной предоперационной разметке рассекают кожу и подкожно-жировую клетчатку. Выделяют сектор молочной железы с опухолевым узлом, удаляют до фасции большой грудной мышцы (Рисунок 2.14).

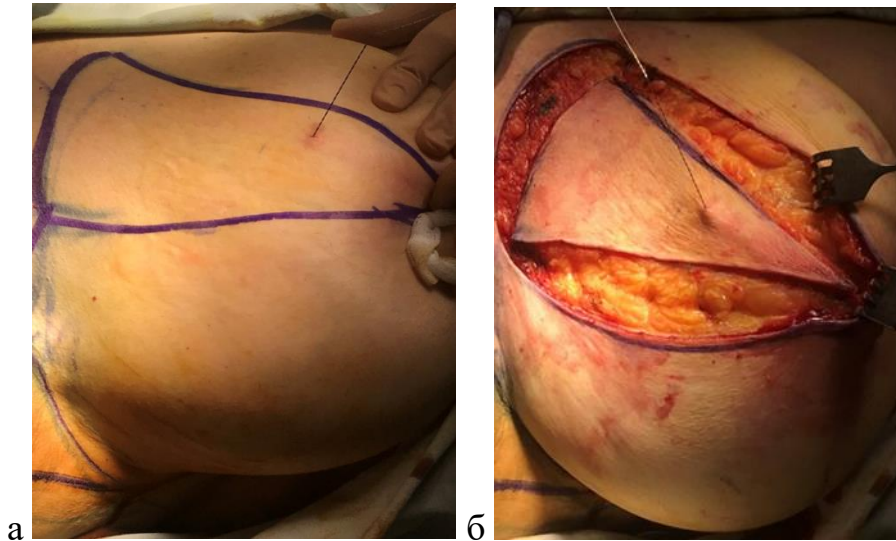


Рисунок 2.14 – Разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки соответственно предоперационной разметке: а) вид молочной железы с предоперационной разметкой; б) вид молочной железы с выделенным сектором

Далее выполняют непосредственно окрашивание сектора красками (Рисунок 2.15).

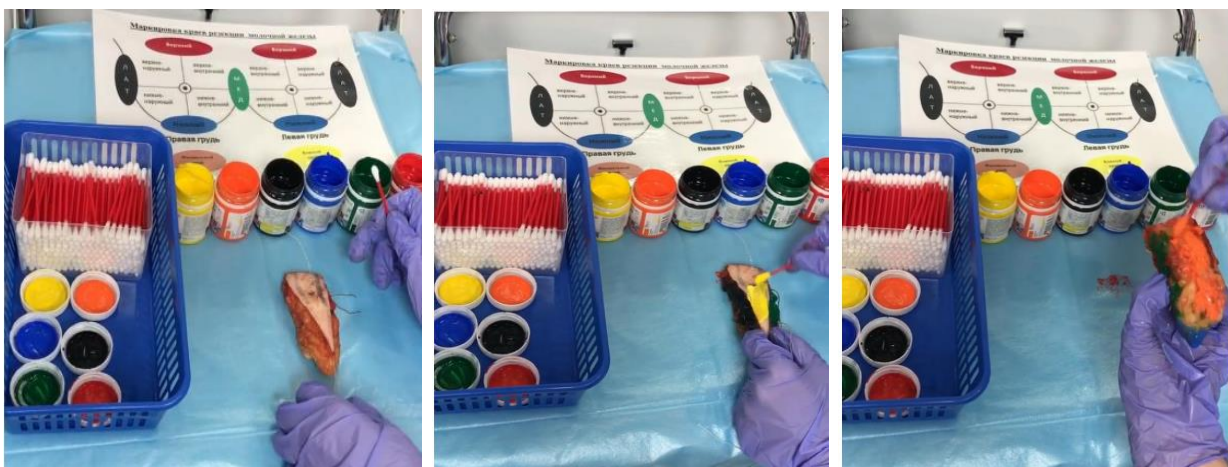


Рисунок 2.15 – Маркировка удаленного сектора молочной железы красителями в соответствии с разработанным трафаретом

Края удаленного сектора с опухолевым узлом маркируются согласно трафарету: верхний край – красный, нижний край – синий, медиальный край – зеленый, латеральный край – черный, кожный край – желтый, фасциальный край – оранжевый.

Для дополнительной маркировки два края резецированного сектора молочной железы прошивали лигатурами различной длины (Рисунок 2.16).



Рисунок 2.16 – Маркировка краев резекции молочной железы лигатурой и красителями

Удаленный сектор молочной железы доставляют в отделение патоморфологии, и морфолог описывает макроскопическое расстояние от опухолевого узла до 6 краев резекции в мм (Рисунок 2.17).

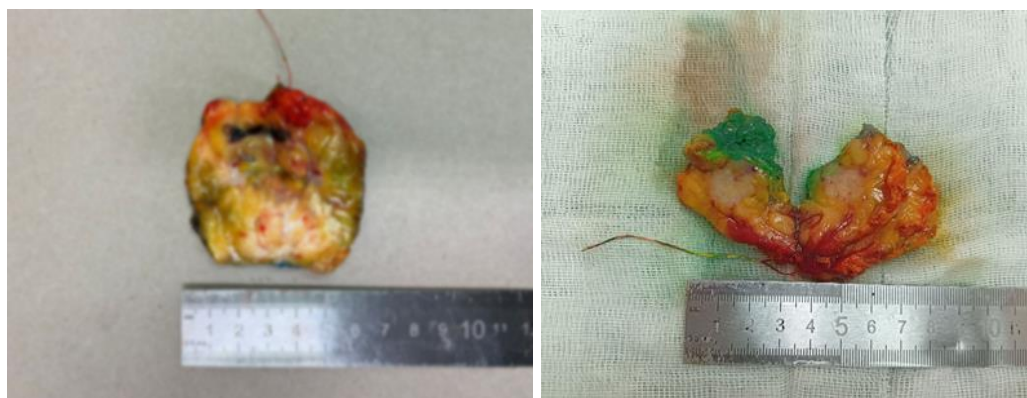


Рисунок 2.17 – Измерение расстояния от опухолевого узла до краев резекции молочной железы

Макроскопически описывали положительный край резекции, интраоперационно резецировали необходимый край с обязательным прошиванием лигатурой края, ближнего к опухолевому узлу, что позволяло при плановом исследовании повторно изучить интересующий край резекции, т.е. дальний край от опухолевого узла (Рисунок 2.18).

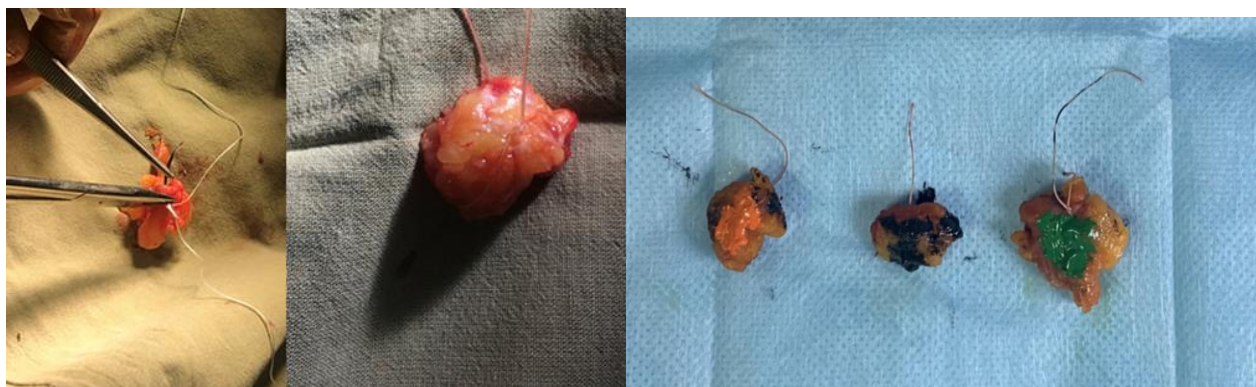


Рисунок 2.18 – Маркировка досеченных краев резекции молочной железы лигатурами

В случаях, когда сектор молочной железы с опухолевым узлом удаляют без кожного края, мы использовали дополнительный трафарет, на который фиксировали сектор и в таком виде доставляли в отделение патоморфологии (Рисунок 2.19) для точной ориентации удаленного сектора и адекватной оценки краев при отсутствии кожного края МЖ.

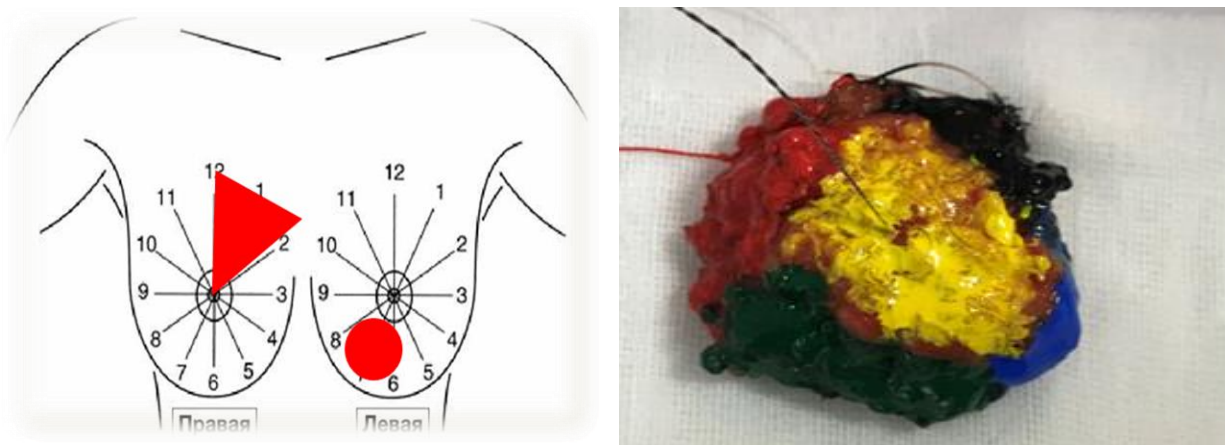


Рисунок 2.19 – Трафарет для транспортировки удаленного сектора молочной железы в отделение патоморфологии

2.7 Методы интраоперационной оценки ширины краев резекций.

Цитологическое исследование

Вторым обязательным этапом срочного интраоперационного исследования краев резекций является цитологическое исследование.

Суть метода заключается в том, что после удаления сектора молочной железы выполняют соскобы с 6 краев резекции молочной железы, а затем их направляют в отделение цитологии (Рисунок 2.20).

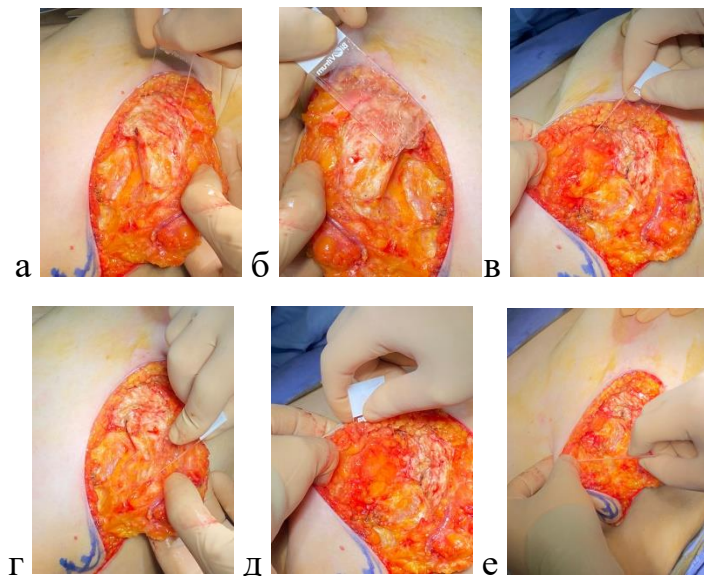


Рисунок 2.20 – Методика выполнения соскобов с 6 краев резекции для срочного цитологического исследования

В отделение онкоцитологии доставляют цитологические препараты мазков-отпечатков с краев резекции. Каждая из сторон маркируется специальными красителями. Для срочного окрашивания цитологических препаратов применяют набор для окраски Лейкодиф (Рисунок 2.21).



Рисунок 2.21 – Набор для окрашивания мазков крови Лейкодиф 200 (LDF 200)

Подготовка мазков-отпечатков. Доставленные стекла в течение 5 минут сохнут на воздухе. Мазок фиксируют погружением 5 раз на 1 секунду в реактив. После каждого погружения дают возможность стечь раствору, и его избыток устраняют о край сосуда (Рисунок 2.22).

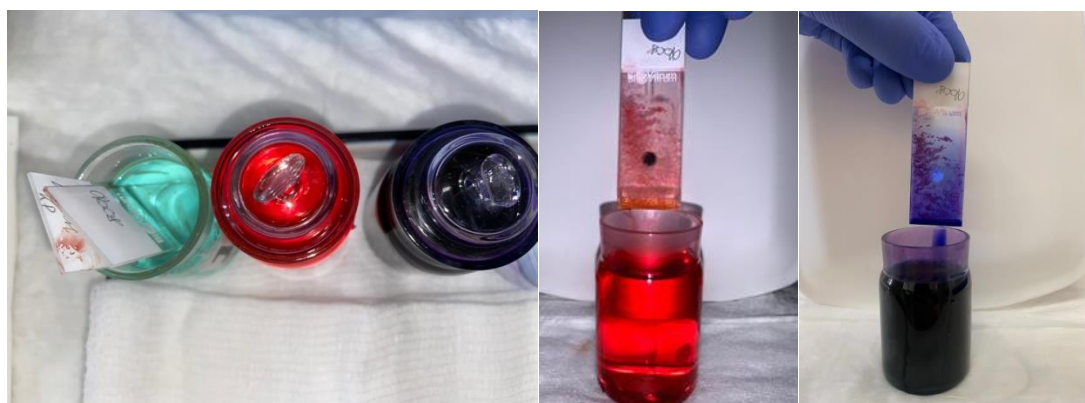


Рисунок 2.22 – Подготовка цитологических мазков отпечатков

Фиксированный мазок погружают 3 раза на 1 минуту в реактив. После каждого погружения дают возможность стечь раствору, и его избыток устраняют о край сосуда. Мазок погружают 6 раз на 1 секунду в реактив. После каждого погружения дают возможность стечь раствору, и его избыток устраняют о край сосуда. Стекла обрабатывают промывающим раствором и оставляют сушиться на воздухе (Рисунок 2.23).



Рисунок 2.23 – Мазки–отпечатки с краев операционного разреза после окраски Лейкодиф

Важным фактором является контроль интенсивности окрашивания, а именно регулировать число погружений, минимальное количество которых составляет 3 раза. Растворы устойчивы, но их следует предохранять от воздействия прямого солнечного света. Если окрашивание раствора отличается от стандарта, то следует заменить растворы. Обычно заменяют растворы 1 раз в неделю.

Далее материал направляют для микроскопического изучения. Срочное цитологическое исследование методом световой микроскопии выполняют в среднем за 10–12 минут (Рисунок 2.24).

Далее ответ по цитологическому исследованию 6 краев резекций сообщают в операционную, и хирурги при выявлении положительного края выполняют досечение положительного края, пока не достигнут негативные края, или выполняют мастэктомию.

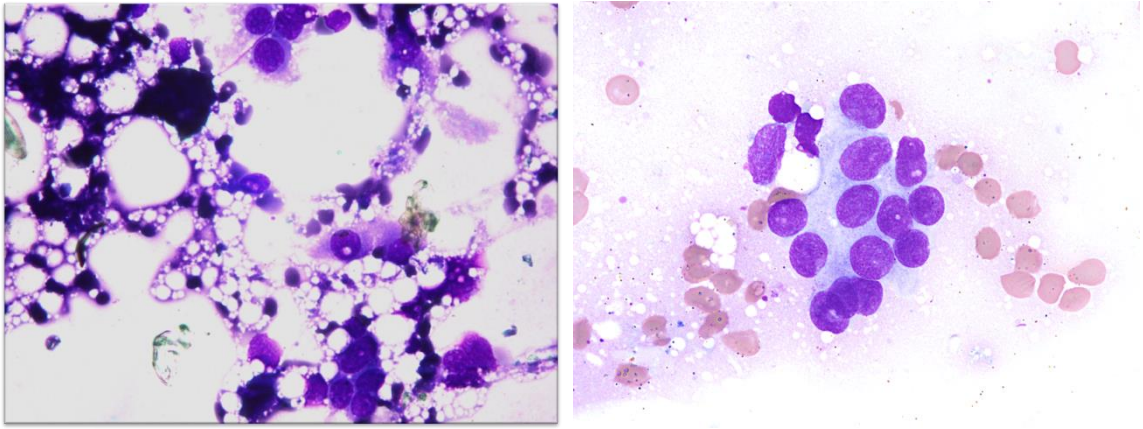


Рисунок 2.24 – Комплексы аденогенного рака в мазке–отпечатке с края резекции.
Окраска Лейкодиф, х400

По окончании двухэтапного интраоперационного исследования и достижения отрицательных краев резекций, в ложе удаленного опухолевого узла устанавливались рентгеноконтрастные клипсы для дальнейшей реализации буста лучевой терапии на ложе опухолевого узла (Рисунок 2.25).

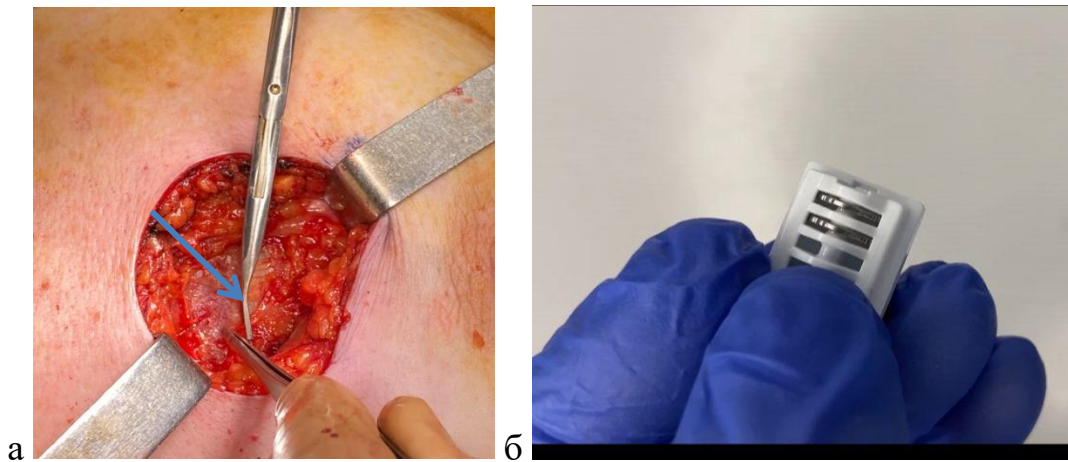


Рисунок 2.25 – Методика установки рентгеноконтрастных клипс в ложе удаленной опухоли: а) установка рентгеноконтрастных клипс;
б) рентгеноконтрастные клипсы

При непальпируемых образованиях молочной железы важным фактором являлась точная топографическая локализация опухоли для выполнения ОСО. В этом случае мы использовали предоперационную стереотаксическую разметку (Рисунок 2.26). Для маркировки зоны опухоли под контролем маммографии или УЗИ в зону опухоли устанавливается металлический проводник (гарпун) Bard®

DuaLok®, являющийся ориентиром для хирурга во время операции. Сектор удаляли и отправляли на рентгеновское исследование, а далее в патоморфологическое отделение.

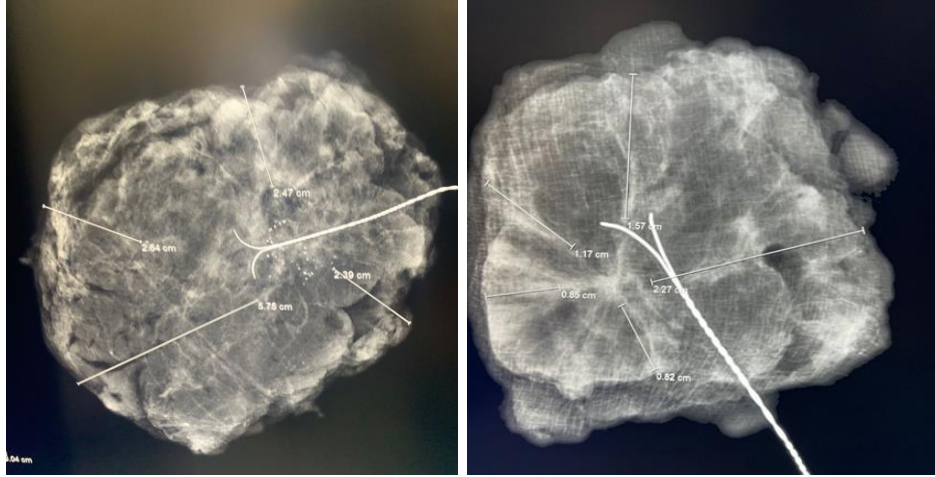


Рисунок 2.26 – Снимок молочной железы с металлическим проводником в ложе опухоли

Дальнейшее исследование опухолевого узла выполняли в отделении патоморфологии при плановом исследовании.

При плановом исследовании операционного материала в заключении должны быть указаны:

- 1) размер опухолевого узла;
- 2) состояние краев резекции (описание 6 маркированных краев с указанием точного расстояния до опухолевого узла);
- 3) гистологическое строение опухоли;
- 4) степень дифференцировки опухоли;
- 5) pT;
- 6) pN(sn) (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов);
- 7) наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии, экстракапсулярного распространения (в том числе и отрицательный результат);
- 8) степень патоморфологического ответа опухоли по шкале RCB (при проведении неoadьювантного лечения);

- 9) экспрессия PЭ/ПП, статус HER2 и Ki67, при необходимости (при неопределенном уровне HER2 – результаты молекулярно-генетического исследования (FISH исследования).

2.8 Статистическая обработка данных

Материал был обработан в МНИОИ им. П.А. Герцена совместно с научным сотрудником О.А. Александровым с помощью программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation).

Для оценки результатов диагностических манипуляций были рассчитаны следующие параметры:

Чувствительность – доля положительных результатов, которые были правильно идентифицированы как таковые:

$$Se = TP/(TP+FN) \times 100\%, \quad (2.1)$$

где TP – количество истинно положительных результатов; FN – количество ложноотрицательных результатов.

Специфичность метода – доля отрицательных результатов, которые были правильно идентифицированы как таковые:

$$Sp = TN/(TN+FP) \times 100\%, \quad (2.2)$$

где TN – количество истинно отрицательных результатов; FP – количество ложноположительных результатов.

Диагностическая точность метода – соотношение числа достоверно положительных и достоверно отрицательных заключений к общему числу окончательных диагнозов:

$$Ac = (TP+TN)/(TP+TN+FP+FN) \times 100\%. \quad (2.3)$$

Прогностичность положительного результата – пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста:

$$PVP = TP/(TP+FN) \times 100\%. \quad (2.4)$$

Прогностичность отрицательного результата – пропорция истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений.

$$PVN = TN/(TN+FP) \times 100\%. \quad (2.6)$$

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик: IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни.

Рассчитанные значения U-критерия Манна–Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественными характеристиками выборки, попадающими в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов

по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ отдаленных результатов

В данной главе проанализирована взаимосвязь R1, рецидива и возникновения прогрессирования в группах ОСО и ОПР в зависимости от ширины краев резекции, морфологического и молекулярного типа опухоли, мультицентричности, возраста пациенток, стадии.

Оценку оптимального количества исследуемых краев и ширину «чистого» края резекции провели на основании сравнения данных: срочного интраоперационного цитологического исследования и планового морфологического исследования в двух группах.

При исследовании результатов срочного и планового морфологического исследований при ОПР получены следующие данные: всего при срочном интраоперационном цитологическом исследовании установлено 10 истинно положительных, 6 ложнонегативных, 4 ложноположительных, 130 истинно отрицательных диагнозов.

Чувствительность цитологического метода составила 62,5%, специфичность – 97%, предиктор положительного ответа – 71%, предиктор негативного ответа – 95%, общая диагностическая точность методики – 93%. Такая чувствительность обусловлена тем, что затруднения при цитологической диагностике позитивных краев резекции можно объяснить неудачной техникой взятия мазков, т.к. макроскопические признаки опухоли не всегда совпадают с ее микроскопическими границами.

При исследовании результатов срочного и планового морфологического исследований при ОСО получены следующие данные: всего при срочном интраоперационном цитологическом исследовании установлено 11 истинно положительных, 10 ложнонегативных, 16 ложноположительных, 163 истинно отрицательных диагнозов.

Чувствительность цитологического метода составила 52%, специфичность – 91%, предиктор положительного ответа – 40%, предиктор негативного ответа – 94%, общая диагностическая точность методики – 87%.

Из 38 пациентов с R1 по данным планового морфологического исследования у 4 в последующем выявлен локальный рецидив.

Достоверные различия получены только при сравнении предиктора положительного ответа в группе ОНР, и этот показатель был значимо выше, $\chi^2(1) = 27,23$, $p = <0,001$, V Крамера = 0,52.

3.2 Анализ влияния клинико-морфологических факторов на частоту R1, рецидивирования, прогрессирования

Как видно из Таблицы 3.1, в двух группах по данным планового морфологического исследования положительные края резекции диагностированы в 38 случаях.

Таблица 3.1 – Частота позитивного края резекции, местного рецидива и прогрессирования в общей группе исследования (n=350)

| Показатели | Категории | Абс. | % |
|------------------|-----------|------|------|
| R1 | нет | 312 | 89,1 |
| | да | 38 | 10,9 |
| Рецидив | нет | 334 | 95,4 |
| | да | 16 | 4,6 |
| Прогрессирование | нет | 335 | 95,7 |
| | да | 15 | 4,3 |

Из них в качестве дальнейшей тактики лечения в 18 случаях выполнено повторное хирургическое вмешательство: 5 больным выполнена реэксцизия положительного края, в 13 случаях выполнена мастэктомия. В других 20 случаях R1 пациентам не было выполнено повторного хирургического лечения по причине их отказа, проведена лучевая терапия и далее гормональная терапия

соответственно индивидуальным рекомендациям. Динамическое наблюдение за пациентками продолжается.

Частота рецидивов составила 16 случаев (4,6%) в обеих группах исследования (Рисунок 3.1): в группе ОПР – 11 случаев, в группе ОСО – 5 случаев.

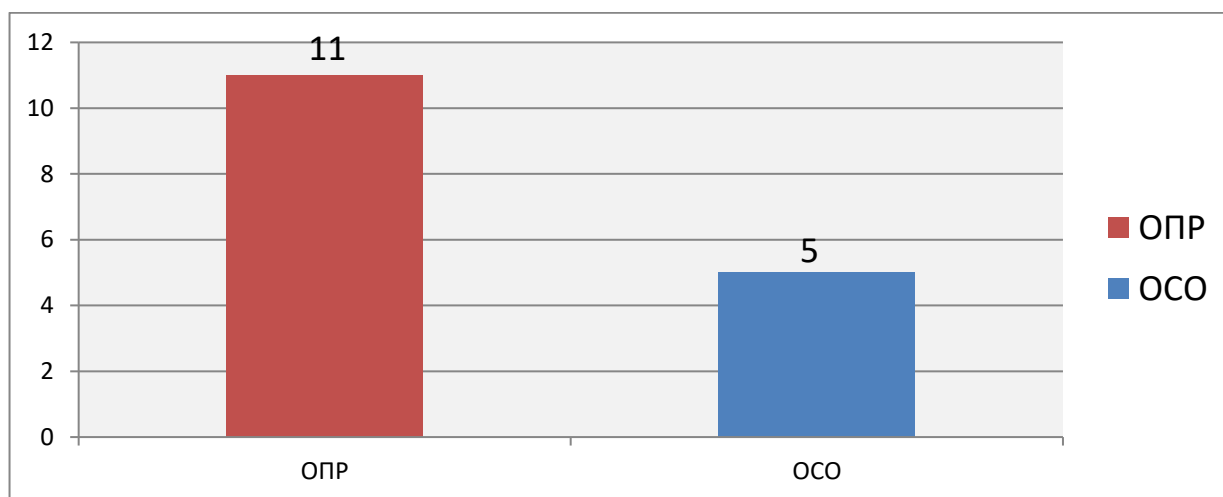


Рисунок 3.1 – Распределение больных с рецидивом РМЖ в группах ОСО и ОПР

Развитие прогрессирования было выявлено у 15 больных (4,3%): в 6 случаях в группе ОПР и 9 случаях в группе ОСО. Развитие прогрессирования в виде метастатического поражения костей скелета было в 6 случаях, в печень – в 6 случаях и в легкие – 3 случая.

Проанализировано влияние типа операции на частоту R1, рецидива и прогрессирования заболевания (Таблица 3.2). Так, R1 при ОСО встречались в 22 случаях (11,0%), при ОПР – в 16 случаях (10,7%).

Таблица 3.2 – Частота возникновения R1, рецидива и прогрессирования заболевания в исследуемых группах

| Показатель | Категории | Тип операции | | p |
|------------|-----------|------------------|------------------|-------|
| | | ОПР (n = 150) | ОСО (n = 200) | |
| R1 | R0 | 134 (89,3) | 178 (89,0) | 0,921 |
| | R1 | 16 (10,7) | 22 (11,0) | |

Продолжение Таблицы 3.2

| | | | | |
|------------------|-----|------------|------------|-------|
| Рецидив | нет | 139 (92,7) | 195 (97,5) | 0,039 |
| | да | 11 (7,3) | 5 (2,5) | |
| Прогрессирование | нет | 144 (96,0) | 191 (95,5) | 1 |
| | да | 6 (4,0) | 9 (4,5) | |

При выполнении ОПР частота возникновения местного рецидива встречалась значительно выше, чем при ОСО ($p = 0,039$). Риск возникновения рецидива в группе ОСО был ниже в 3,086 раза по сравнению с группой ОПР. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,324; 95% ДИ: 0,110 – 0,953).

Проанализировано влияние возникновения рецидива в зависимости от варианта вида резекции. При ОПР рецидив был выявлен в 7,3% случаев, при ОСО – в 2,5% случаев (Рисунок 3.2).

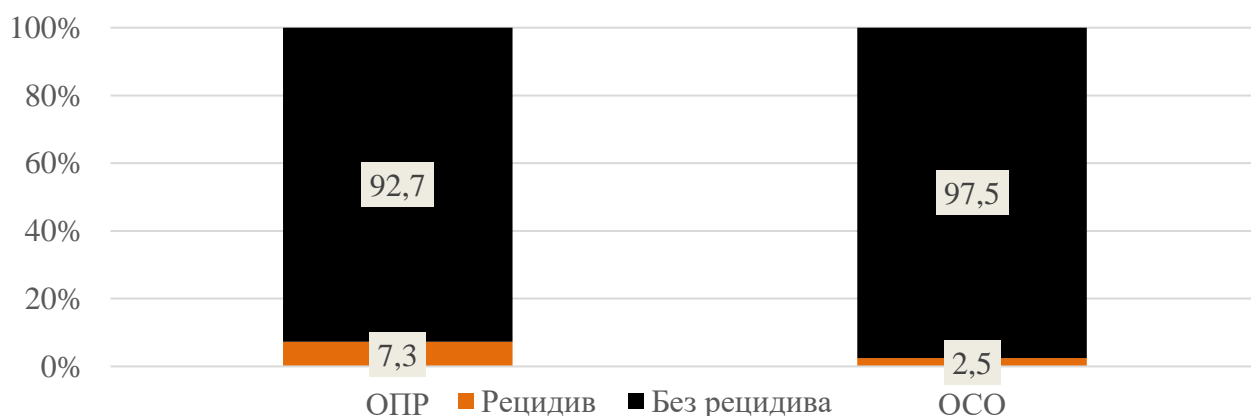


Рисунок 3.2 – Влияние типа операции на частоту развития рецидивов

Прогрессирование было выявлено у пациентов с ОПР в 6 случаях (4,0%) и 9 случаях (4,5%) при ОСО. Достоверной значимости влияния типа операции на прогрессирование заболевания не выявлено ($p \geq 0,05$).

Как видно из Таблицы 3.3, нами проанализировано влияние возраста на частоту возникновения R1, рецидивов и прогрессирования.

Таблица 3.3 – Влияние возраста на частоту возникновения R1, рецидивов, прогрессирования

| Показатель | Категории | Возраст | | | P |
|------------------|-----------|-----------|---------------------------------|-----------|-------|
| | | Me | Q ₁ – Q ₃ | n | |
| R1 | R0 | 57 | 48 – 65 | 312 | 0,540 |
| | R1 | 56 | 46 – 66 | 38 | |
| Рецидив | нет | 58 | 49 – 65 | 334 | 0,001 |
| | да | 44 | 40 – 55 | 16 | |
| Прогрессирование | нет | 58 | 48 – 65 | 335 | 0,005 |
| | да | 50 | 41 – 54 | 15 | |

В исследуемых группах выявлена достоверно значимая корреляция между частотой рецидива, прогрессирования и возрастом пациенток (Рисунок 3.3).

Медиана наблюдения возраста в группе пациенток с R1 составила 56 лет, в группе без R0 – 57 лет. Данные достоверно не различались ($p = 0,540$). Медиана наблюдения возраста у больных с рецидивом составила 44 года и была достоверно меньше, чем у больных с безрецидивным течением заболевания ($p = 0,001$).

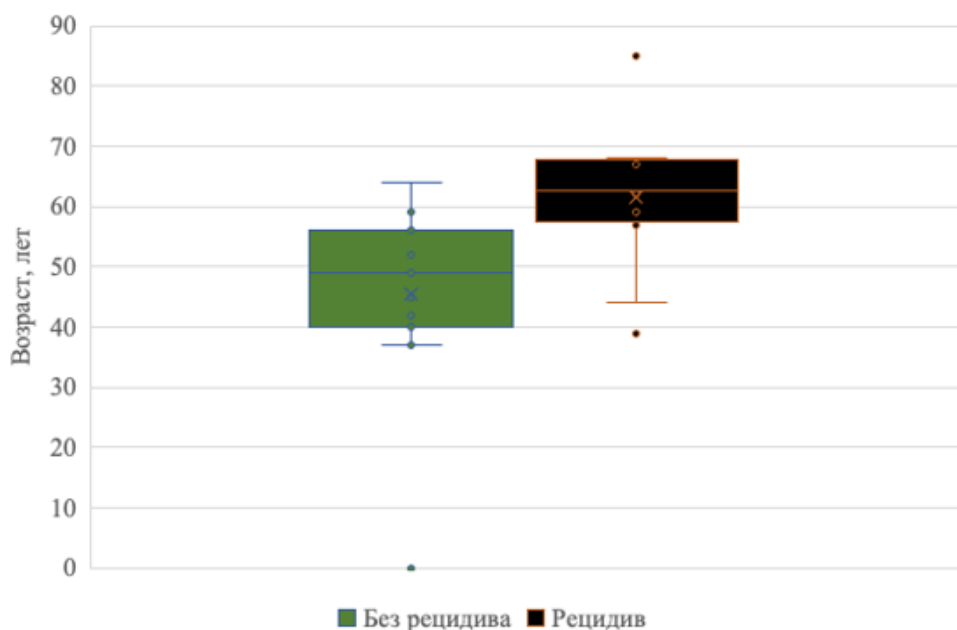


Рисунок 3.3 – Частота развития местного рецидива в зависимости от возраста больных в общей группе исследования

Была построена ROC-кривая, оценивающая влияние возраста на рецидив заболевания. Площадь под ROC-кривой составила $0,739 \pm 0,052$ с 95% ДИ: 0,636 – 0,842. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$).

Пороговое значение возраста составило 46 лет, при значениях выше данного показатель вероятности возникновения рецидива снижался. Специфичность модели составила 84% (Рисунок 3.4).

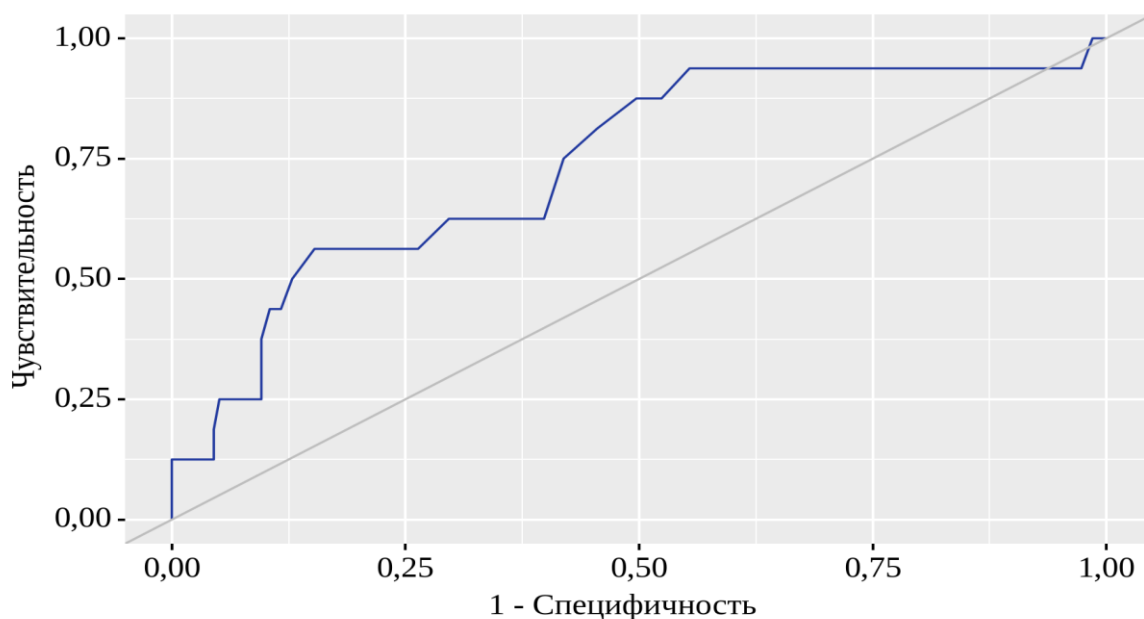


Рисунок 3.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость возраста и рецидива

Чувствительность и специфичность модели составили 56,2 и 84,7% соответственно (Рисунок 3.5).

Выявлена статистически значимая разница в исследуемых группах больных, у которых развилось прогрессирование заболевания, в зависимости от возраста (Рисунок 3.6). Таким образом, медиана возраста больных с прогрессированием составила 50 лет, без прогрессирования – 58 лет ($p = 0,005$).

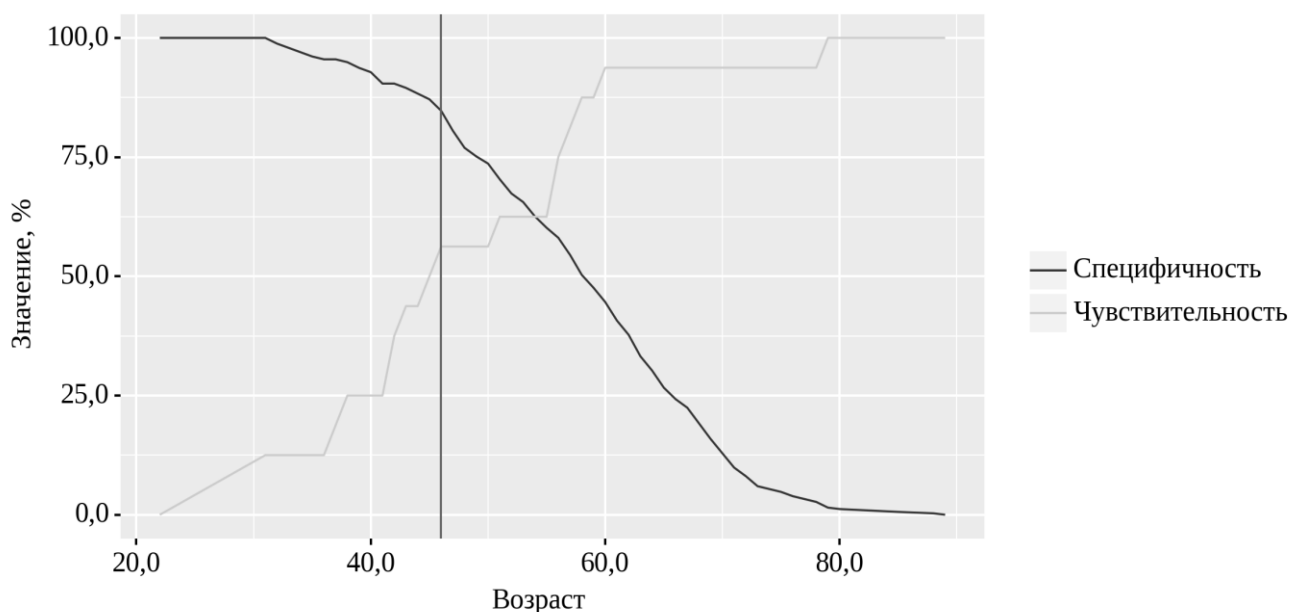


Рисунок 3.5 – Анализ чувствительности и специфичности модели, определение точки cut-off для связи возраста и рецидива

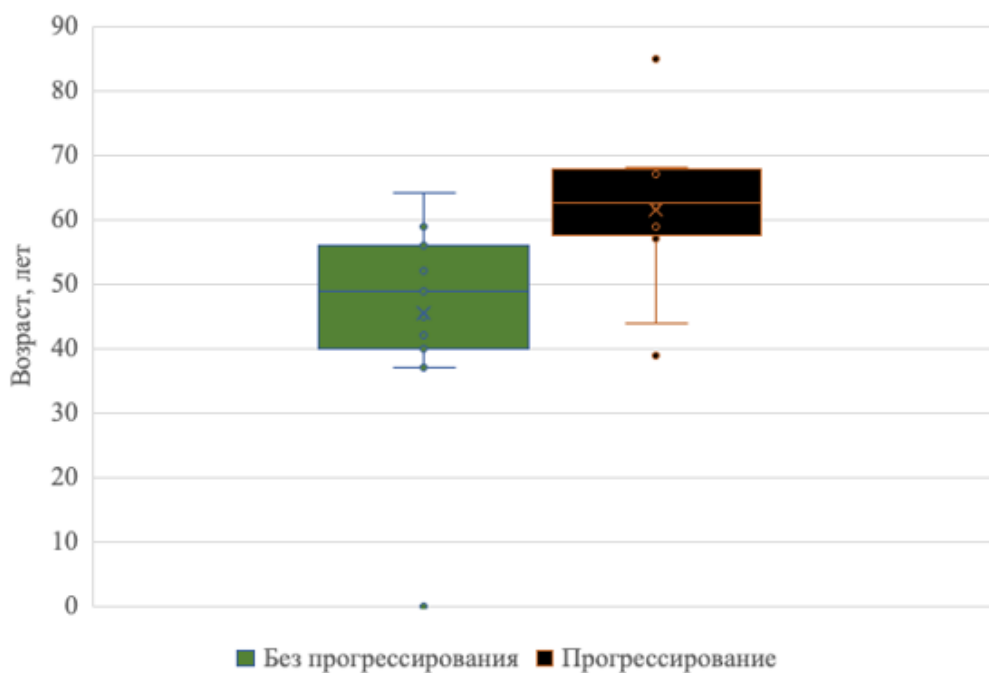


Рисунок 3.6 – Частота развития прогрессирования в зависимости от возраста больных в общей группе исследования

Была построена ROC-кривая, оценивающая влияние возраста на возникновение прогрессирования заболевания (Рисунок 3.7).

Площадь под ROC-кривой составила $0,712 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,600 – 0,825. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$).

Пороговое значение возраста в точке cut-off составило 60 лет (Рисунок 3.8). При возрасте выше данного значения вероятность прогрессирования возрастала. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3 и 44,5% соответственно.

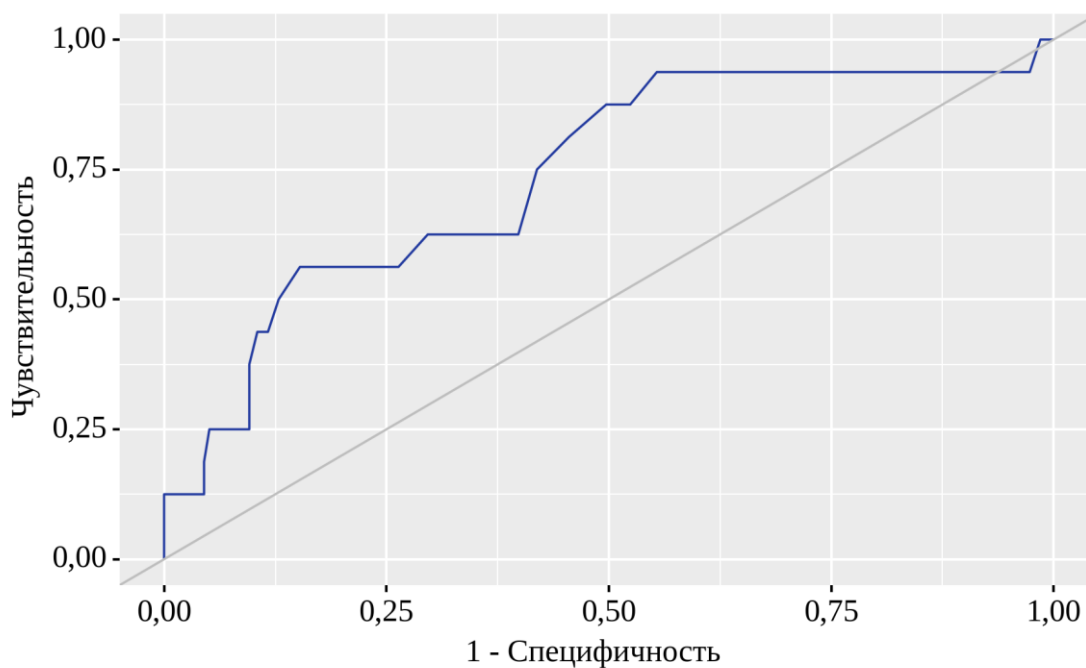


Рисунок 3.7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость возраста и развития прогрессирования

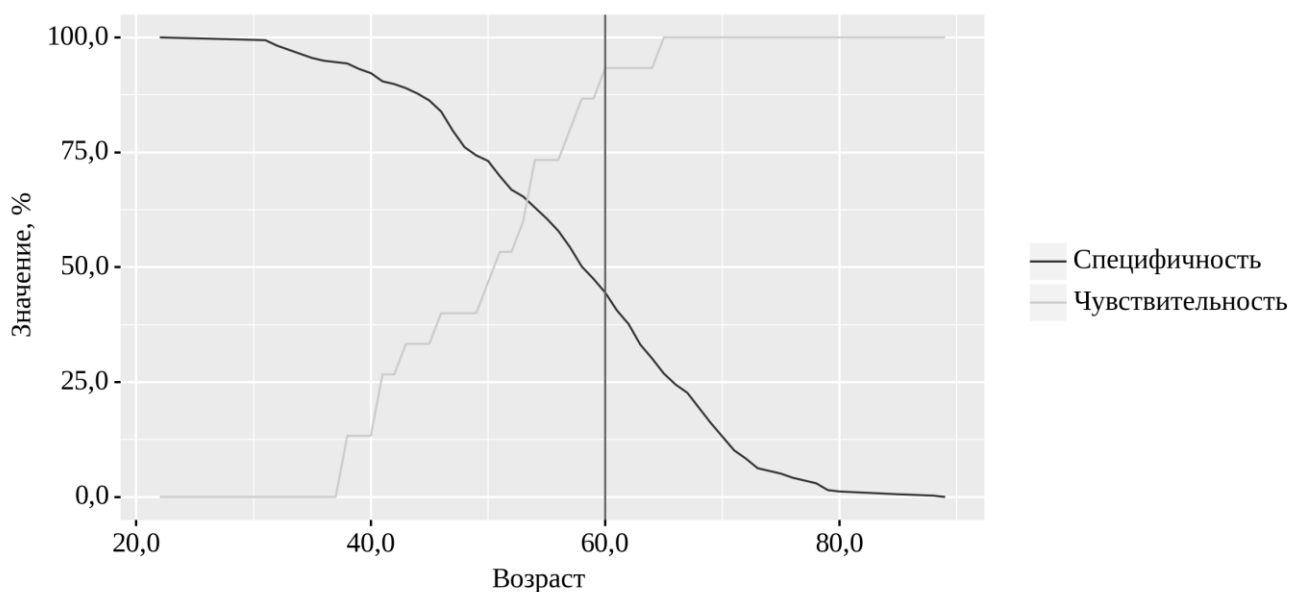


Рисунок 3.8 – Анализ чувствительности и специфичности модели, определение точки cut-off для связи возраста и прогрессирования РМЖ

Для классификации РМЖ в работе была использована международная классификация TNM (8-е издание, 2018 г.). Распределение больных в зависимости от стадии процесса представлено ниже (Таблицы 3.4 – 3.5).

Таблица 3.4 – Распределение больных по стадиям в группах ОПР и ОСО

| Показатели | Категории | Абс. | % |
|------------|-----------|------|------|
| Стадия | 0 | 16 | 4,6 |
| | IA | 203 | 58,0 |
| | IB | 7 | 2,0 |
| | IIA | 89 | 25,4 |
| | IIB | 30 | 8,6 |
| | IIIA | 4 | 1,1 |
| | IIIC | 1 | 0,3 |

Таблица 3.5 – Распределение больных по стадиям в зависимости от типа выполненной операции в исследуемых группах

| Показатель | Категории | Стадия | | | | | | | p |
|--------------|-----------|--------------|---------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--|
| | | 0 | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIC | |
| Тип операции | ОПР | 2 (12,5) | 85 (41,9) | 1 (14,3) | 48 (53,9) | 11 (36,7) | 3 (75,0) | 0 (0,0) | 0,015 p _{0-IA} = 0,047 |
| | ОСО | 14 (87,5) | 118 (58,1) | 6 (85,7) | 41 (46,1) | 19 (63,3) | 1 (25,0) | 1 (100,0) | |

Стадия pTis (87,5%) чаще встречалась преимущественно в группе ОСО, а II A стадия (53,9%) – в группе ОПР. Различия были статистически достоверны (p = 0,047) (Рисунок 3.9).

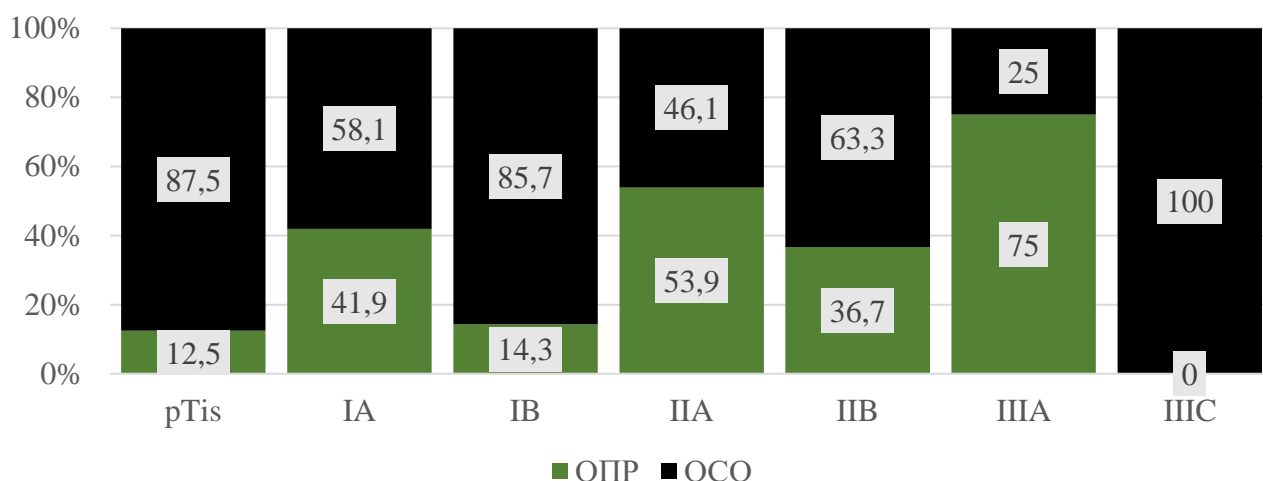


Рисунок 3.9 – Распределение больных с R1, рецидивом, прогрессированием заболевания в зависимости от стадии в исследуемых группах

Проанализировав распределение больных с R1, рецидивом, прогрессированием заболевания в зависимости от стадии в исследуемых группах (Таблица 3.6), R1 при стадии pTis(DCIS) выявлены у 3 больных (18,8%), I A стадии – у 25 больных (12,3%), II A стадия – у 7 больных (7,9%), II B стадия – у 2 больных (6,7%), при III C стадии – у 1 больной, что составило 100% в пределах данной стадии.

Таблица 3.6 – Анализ распределения больных с R1, рецидивом, прогрессированием заболевания в зависимости от стадии в исследуемых группах

| Показатель | Категории | Стадия | | | | | | | P |
|---------------|-----------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------|-------|
| | | 0 | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIC | |
| Радикальность | R0 | 13 (81,2) | 178 (87,7) | 7 (100,0) | 82 (92,1) | 28 (93,3) | 4 (100,0) | 0 (0,0) | 0,054 |
| | R1 | 3 (18,8) | 25 (12,3) | 0 (0,0) | 7 (7,9) | 2 (6,7) | 0 (0,0) | 1 (100,0) | |
| Рецидив | НЕТ | 14 (87,5) | 197 (97,0) | 6 (85,7) | 84 (94,4) | 28 (93,3) | 4 (100,0) | 1 (100,0) | 0,446 |
| | ДА | 2 (12,5) | 6 (3,0) | 1 (14,3) | 5 (5,6) | 2 (6,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |

Продолжение Таблицы 3.6

| | | | | | | | | | |
|------------------|------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| Прогрессирование | НЕТ | 16 (100,0) | 196 (96,6) | 7 (100,0) | 83 (93,3) | 28 (93,3) | 4 (100,0) | 1 (100,0) | 0,767 |
| | ДА | 0 (0,0) | 7 (3,4) | 0 (0,0) | 6 (6,7) | 2 (6,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |

Как видно из таблицы, данные достоверно не различались ($p = 0,054$), таким образом, частота распределения нерадикальных резекций не различалась между стадиями.

Достоверных различий получено не было, но больше всего нерадикальных резекций в рамках одной стадии было выполнено при pTis и Ia стадиях.

Рецидивы при Tis выявлены у 3 больных (12,5%), I A стадии – у 6 (3,0%) больных, I B стадии – у 1 больной, что составило 14,3% в пределах данной стадии, II A стадии – у 5 (5,6%) больных, II B стадии – у 2 (6,7%).

Данные достоверно не различались ($p = 0,446$), таким образом, частота распределения возникновения рецидивов не различалась между стадиями.

Мы проанализировали рецидивы при 0 ст., таким образом, положительные края резекции и рецидивы при стадии Tis(DCIS) выявлены в 6 случаях. До хирургического лечения МРТ не проводилось этим больным РМЖ. Хотя на сегодняшний день это стандартный метод оценки для распространения DCIS перед ОСО или ОПР. Таким образом, именно этот фактор предоперационной подготовки явился одной из причин возникновения рецидивов при 0 стадии.

Прогрессирование заболевания было выявлено в 7 случаях (3,4%) у больных при IA стадии; в 6 случаях (6,7%) при II A стадии; и в 2 случаях (6,7%) при II B стадии.

Данные достоверно не различались ($p = 0,446$), таким образом, частота распределения возникновения прогрессирования не различалась между стадиями РМЖ (Рисунок 3.10).

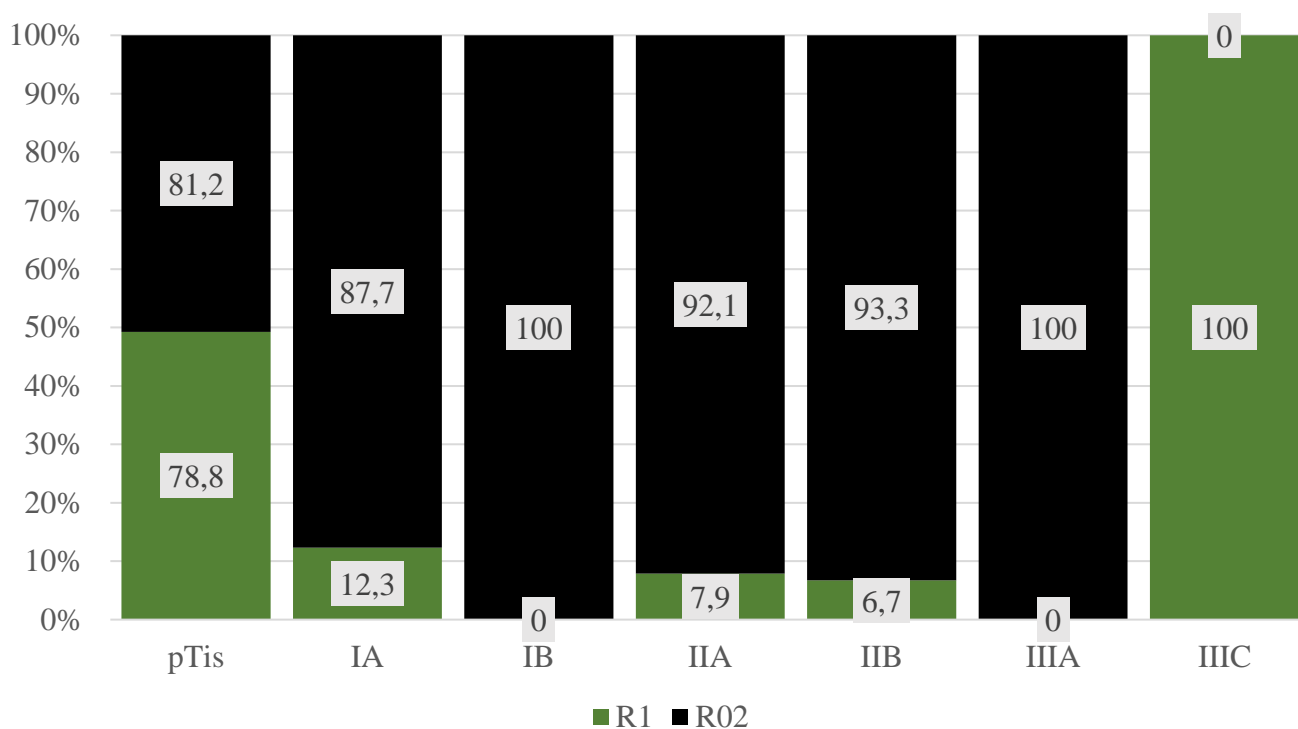


Рисунок 3.10 – Распределение возникновения R1 в зависимости от стадии заболевания в исследуемых группах

Проанализировано влияние стадии заболевания на частоту возникновения R1, рецидива, прогрессирования в исследуемых группах и представлено в таблицах ниже (Таблицы 3.7 – 3.9).

Таблица 3.7 – Распределение операций в объеме R1 в зависимости от типа операции и стадии

| Стадия | Категории | Тип операции | | p |
|--------|-----------|------------------|------------------|-------|
| | | ОПР (n = 150) | ОСО (n = 200) | |
| Tis | R0 | 1 (50,0) | 12 (85,7) | 0,350 |
| | R1 | 1 (50,0) | 2 (14,3) | |
| I | R0 | 74 (87,1) | 104 (88,1) | 0,818 |
| | R1 | 11 (12,9) | 14 (11,9) | |
| IB | R0 | 1 (100,0) | 6 (100,0) | - |
| | R1 | - | - | |
| IIA | R0 | 44 (91,7) | 38 (92,7) | 1 |
| | R1 | 4 (8,3) | 3 (7,3) | |
| IIB | R0 | 11 (100,0) | 17 (89,5) | 0,520 |
| | R1 | 0 (0,0) | 2 (10,5) | |

Продолжение Таблицы 3.7

| | | | | |
|-------|----|-----------|-----------|---|
| III А | R0 | 3 (100,0) | 1 (100,0) | - |
| | R1 | - | - | |
| III С | R0 | - | - | - |
| | R1 | - | 1 (100,0) | |

Так, при раке *in situ* (DCIS) положительный край выявлен в 2 (14,3%) случаях при ОСО и в 1 (50,0%) при ОПП ($p = 0,350$). При I А стадии в 11 (12,9%) случаях R1 выявлен при ОПП и 14 (11,9%) при ОСО ($p = 0,818$). При II А стадии R1 в 4 (8,3%) случаях при ОПП и 3 (7,3%) при ОСО ($p = 1$). При II В стадии R1 был выявлен у 2 (10,5%) пациентов в группе ОСО ($p = 0,520$). При III А стадии у 3 (100,0%) R1 в группе ОПП, у 1 (100,0%) R1 в группе ОСО.

Таким образом, отсутствует статистическая значимость выявления R1 в исследуемых группах в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 3.8 – Распределение рецидивов в зависимости от типа операции и стадии в исследуемых группах

| Стадия | Категории | Тип операции | | p |
|--------|-----------|------------------|------------------|-------|
| | | ОПП (n = 150) | ОСО (n = 200) | |
| 0 | нет | 2 (100,0) | 12 (85,7) | 1 |
| | да | 0 (0,0) | 2 (14,3) | |
| I | нет | 80 (94,1) | 117 (99,2) | 0,084 |
| | да | 5 (5,9) | 1 (0,8) | |
| I В | нет | 1 (100,0) | 5 (83,3) | 1 |
| | да | 0 (0,0) | 1 (16,7) | |
| II А | нет | 44 (91,7) | 40 (97,6) | 0,369 |
| | да | 4 (8,3) | 1 (2,4) | |
| II В | нет | 9 (81,8) | 19 (100,0) | 0,126 |
| | да | 2 (18,2) | 0 (0,0) | |
| III А | нет | 3 (100,0) | 1 (100,0) | - |
| | да | - | - | |
| III С | нет | - | 1 (100,0) | - |
| | да | - | - | |

Так, при раке *in situ* (DCIS) рецидив выявлен в 2 случаях (14,3%) при ОСО ($p = 1$). При I A стадии в 5 случаях (5,9%) рецидив выявлен при ОПР и 1 (0,8%) при ОСО ($p = 0,084$). При II A стадии рецидив в 4 (8,3%) случаях при ОПР и 1 (2,4%) при ОСО ($p = 0,369$). При II B стадии рецидив был выявлен у 2 (18,2%) пациентов в группе ОПР ($p = 0,126$).

Таким образом, отсутствует статистическая значимость выявления рецидива в исследуемых группах в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 3.9 – Распределение по развитию прогрессирования в зависимости от типа операции и стадии в исследуемых группах

| Стадия | Категории | Тип операции | | P |
|--------|-----------|------------------|------------------|-------|
| | | ОПР (n = 150) | ОСО (n = 200) | |
| 0 | нет | 2 (100,0) | 14 (100,0) | - |
| | да | - | - | |
| I | нет | 82 (96,5) | 114 (96,6) | 1 |
| | да | 3 (3,5) | 4 (3,4) | |
| I B | нет | 1 (100,0) | 6 (100,0) | - |
| | да | - | - | |
| II A | нет | 45 (93,8) | 38 (92,7) | 1 |
| | да | 3 (6,2) | 3 (7,3) | |
| II B | нет | 11 (100,0) | 17 (89,5) | 0,520 |
| | да | 0 (0,0) | 2 (10,5) | |
| III A | нет | 3 (100,0) | 1 (100,0) | - |
| | да | - | - | |
| III C | нет | - | 1 (100,0) | - |
| | да | - | - | |

Прогрессирование при IA стадии выявлено в 3 случаях (3,5%) при ОПР и 4 случаях (3,4%) при ОСО ($p = 1$). При II A стадии в 3 (6,2%) случаях при ОПР и 3 (7,3%) при ОСО ($p = 1$). При II B стадии прогрессирование было выявлено у 2 (10,5%) пациентов в группе ОСО ($p = 0,520$).

В целом не выявлено влияния типа операции на радикальность, рецидив и прогрессирование в зависимости от стадии заболевания.

Проанализировано распределение молекулярных типов в двух группах в зависимости от вида операции (Рисунок 3.11).

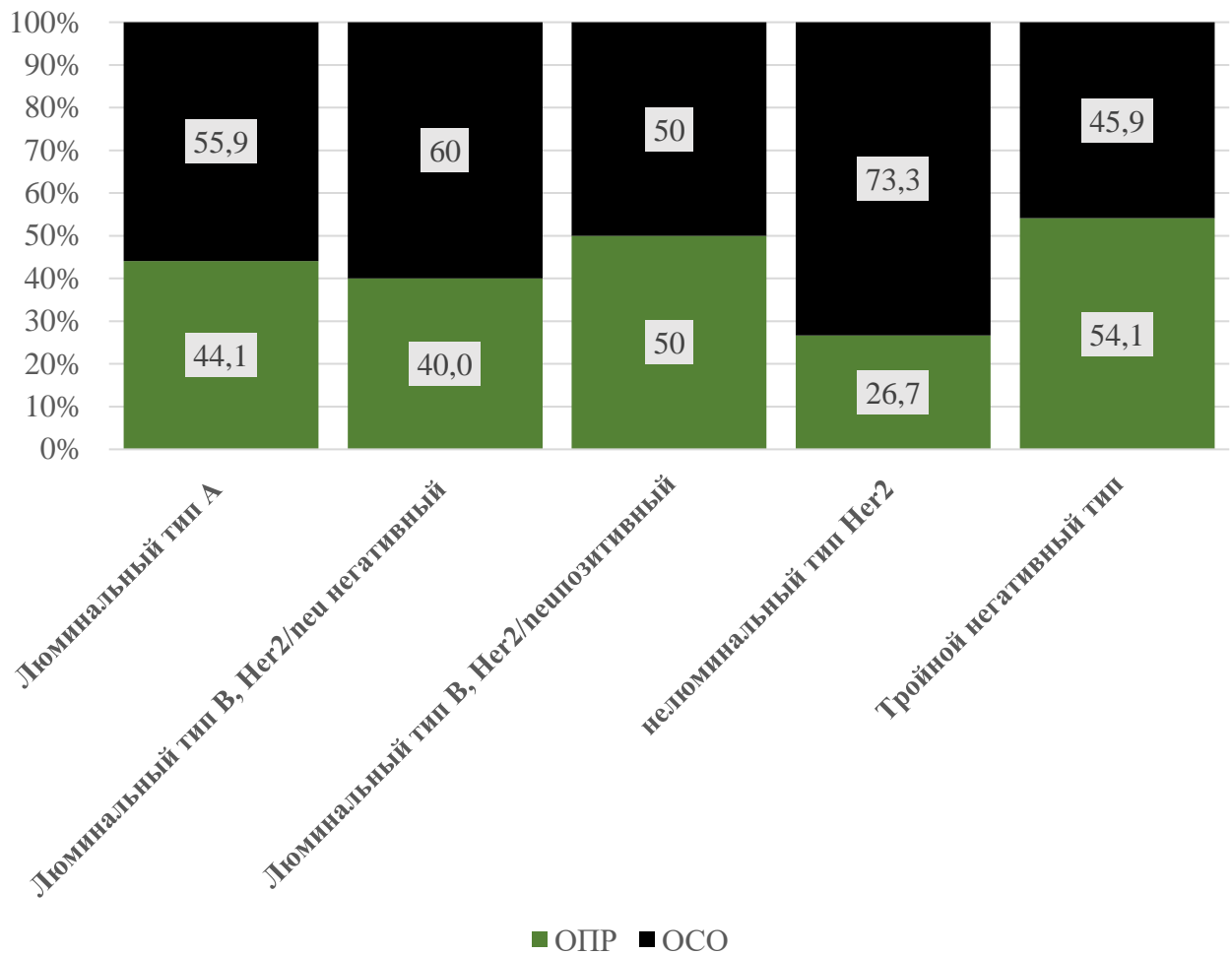


Рисунок 3.11 – Распределение молекулярного типа опухоли в исследуемых группах

При ОПР люминальный тип А встречался в 44,1%, люминальный тип В, Her2/neu негативный – в 40% случаев, люминальный тип В, Her2/neu позитивный – 50% случаев, нелюминальный тип Her2 – в 26,7%, тройной негативный тип – 54,1% случаев.

При ОСО люминальный тип А встречался в 55,9%, люминальный тип В, Her2/neu негативный – в 60% случаев, люминальный тип В, Her2/neu позитивный – 50% случаев, нелюминальный тип Her2 – в 73,3%, тройной негативный тип – 45,9% случаев.

Нами проанализировано влияние молекулярного типа опухоли на частоту выявления *R1*, рецидива и прогрессирования (Таблица 3.10).

Таким образом, *R1* встречался при люминальном типе А в 14 (9,7%) случаях, люминальном типе В, Her2/neu негативном – в 10 (8,3%) случаях, люминальный тип В, Her2/neu позитивном – в 4 (16,7%) случаях, нелюминальный тип Her2 – в 4 (26,7%) случаях, при тройном негативном типе – 4 (10,8%) случаях, РЭ+, РП+ – в 2 (28,6%) случаях ($p=0,222$), разница была статистически не значима.

Рецидивы выявлены при люминальном типе А в 2 (1,4%) случаях, люминальном типе В, Her2/neu негативном – в 3 (2,5%) случаях, люминальном типе В, Her2 позитивном – 3 (12,5%) случаях, нелюминальном типе Her2 – в 1 (6,7%) случае, при тройном негативном типе – в 5 (13,5%) случаях, РЭ+, РП+ – в 2 (28,6%) случаях.

Прогрессирование выявлено при люминальном типе А – в 3 (2,1%) случаях, люминальном типе В, Her2/neu негативном – в 4 (3,3%) случаях, люминальном типе В, Her2/neu позитивном – 2 (8,3%) случаях, нелюминальном типе Her2 – в 2 (13,3%) случаях, при тройном негативном типе – в 3 (8,1%) случаях, РЭ+, РП+ – в 1 (28,6%) случае.

При оценке влияния молекулярного типа опухоли на рецидив были получены достоверные различия ($p < 0,001$). Рецидивы встречались чаще при РЭ+, РП+, чем при люминальном типе А ($p < 0,001$). При люминальном типе В, Her2/neu негативном – в 3 случаях (2,5%) ($p < 0,001$). Однако при люминальном типе А реже, чем при тройном негативном типе ($p = 0,012$).

Таблица 3.10 – Влияние молекулярного типа опухоли на частоту *RI*, рецидива и прогрессирования в исследуемых группах

| Показатель | Категории | Молекулярный тип | | | | | | | P |
|------------------|-----------|---------------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|------------------------------|---|
| | | РЭ+,* РП+ (in situ) | A | B- | B+ | Нет данных | Нелюм. | Тройной негативный тип | |
| Радикальность | R0 | 5 (71,4) | 131 (90,3) | 110 (91,7) | 20 (83,3) | 2 (100,0) | 11 (73,3) | 33 (89,2) | 0,222 |
| | R1 | 2 (28,6) | 14 (9,7) | 10 (8,3) | 4 (16,7) | 0 (0,0) | 4 (26,7) | 4 (10,8) | |
| Рецидив | нет | 5 (71,4) | 143 (98,6) | 117 (97,5) | 21 (87,5) | 2 (100,0) | 14 (93,3) | 32 (86,5) | $< 0,001^*$ $p_{0-A} < 0,001$ $p_{0-B-} = 0,011$ $p_{A-Тройной} = 0,012$ |
| | да | 2 (28,6) | 2 (1,4) | 3 (2,5) | 3 (12,5) | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 5 (13,5) | |
| Прогрессирование | нет | 7 (100,0) | 142 (97,9) | 116 (96,7) | 22 (91,7) | 1 (50,0) | 13 (86,7) | 34 (91,9) | $0,007^*$ $p_{A-3} < 0,001$ $p_{B--in\ situ} = 0,019$ |
| | да | 0 (0,0) | 3 (2,1) | 4 (3,3) | 2 (8,3) | 1 (50,0) | 2 (13,3) | 3 (8,1) | |

Учитывая полученные ранее данные о большей частоте рецидивов в группе ОНР, проведен анализ влияния на этот показатель молекулярного типа опухоли.

Рецидивы выявлены при люминальном типе А в 2 случаях (1,4%), люминальном типе В, Her2/neu негативном – 3 случаях (2,5%), при люминальном типе В, Her2/neu позитивном – в 3 случаях (12,5%), нелюминальном типе Her2 позитивном типе – в 1 (6,7%) случае, при тройном негативном типе – в 5 (13,5%) случаях, при РЭ+, РП+ – в 2 случаях (28,6%) (Рисунок 3.12). Стоит отметить, что распределение больных с люминальным типом А и тройным негативным типом в обеих группах было равным ($p = 0,280$).

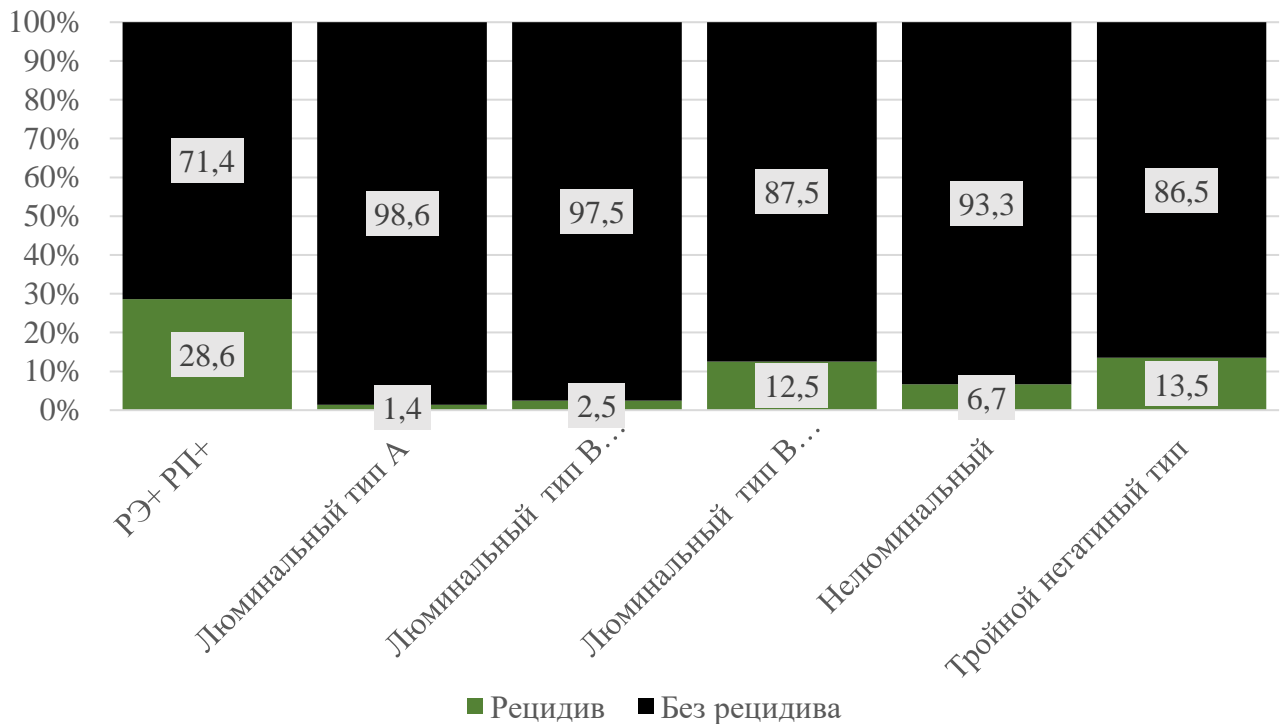


Рисунок 3.12 – Анализ частоты возникновения рецидива в зависимости от молекулярного типа

Была выявлена достоверная связь между большей частотой возникновения рецидива в группе ОНР и высоко агрессивным молекулярно-биологическим типом (тройной негативный тип) ($p = 0,05$) (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Частота возникновения рецидива в зависимости от типа операции при тройном негативном типе и люминальном типе А. Сравнительная характеристика

| Показатель | Категории | Тип операции | | p |
|------------|-----------|--------------------|------------|-------|
| | | ОПР | ОСО | |
| | | Тройной негативный | | |
| Рецидив | нет | 15 (75,0) | 17 (100,0) | 0,050 |
| | да | 5 (25,0) | 0 (0,0) | |
| | | Люминальный тип А | | |
| Рецидив | нет | 62 (96,9) | 81 (100,0) | 0,193 |
| | да | 2 (3,1) | 0 (0,0) | |

Как видно из таблицы, прогрессирование заболевания, выявлено при люминальном типе А в 3 случаях (2,1%), люминальном типе В, Her2/neu негативном – в 4 случаях (3,3%), люминальном типе В, Her2/neu позитивном – в 2 случаях (8,3%), нелюминальном типе Her2 – в 2 случаях (13,3%), тройном негативном типе – в 3 случаях (8,1%) (Рисунок 3.13).

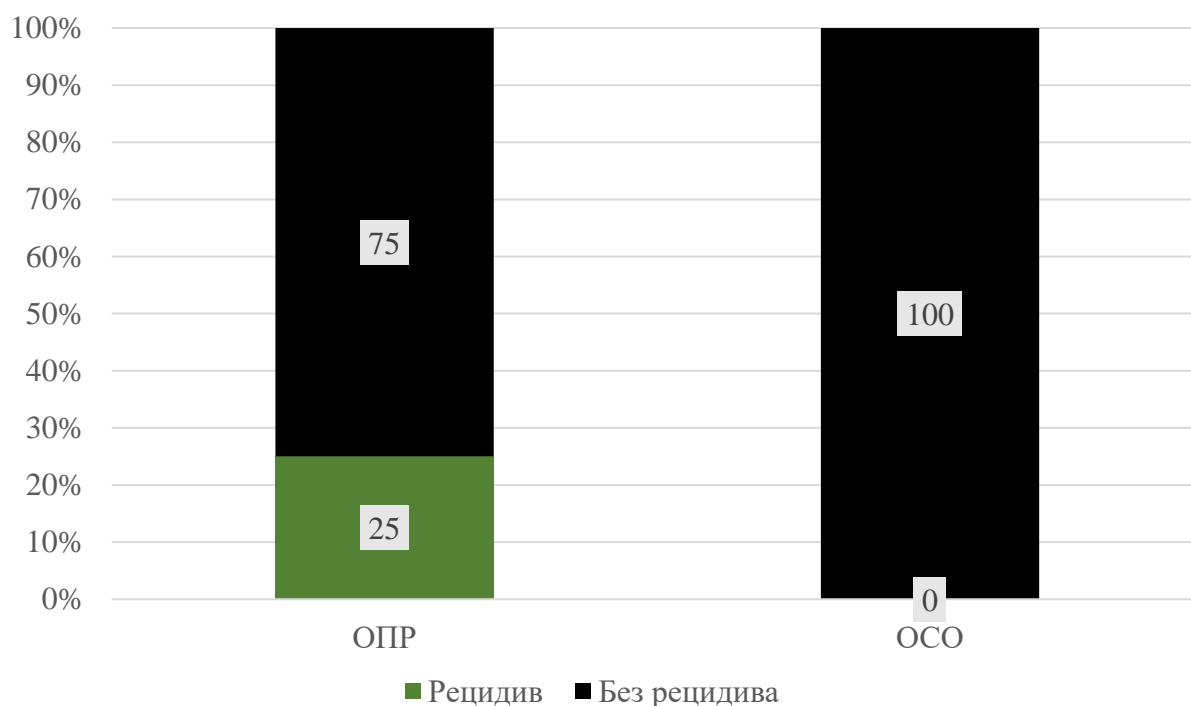


Рисунок 3.13 – Частота возникновения рецидива в зависимости от операции при тройном негативном типе

При анализе зависимости прогрессирования от молекулярного типа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,007$). Таким образом,

прогрессирование достоверно чаще отмечалось при нелюминальном Her2/neu позитивном типе (Рисунок 3.14).

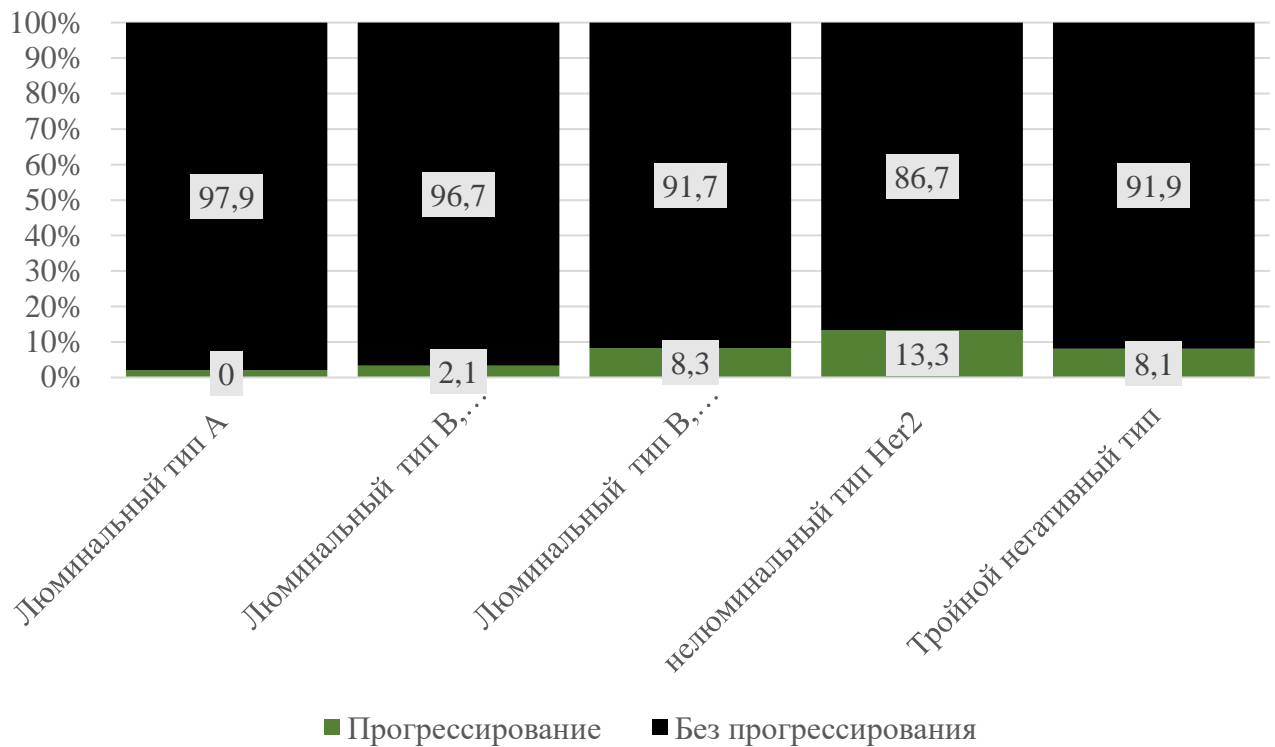


Рисунок 3.14 – Частота развития прогрессирования в зависимости от молекулярного типа

По данным морфологического исследования в группах ОСО и ОПР наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак – у 290 больных (82,9%), инфильтративный дольковый рак – у 24 больных (6,9%), комбинированный – у 13 больных (3,7%), карцинома in situ ductale – у 14 (14,0%), слизистый рак – в 9 случаях (2,6%) (Таблицы 3.12 – 3.13).

Таблица 3.12 – Распределение больных по гистологическому типу РМЖ в исследуемых группах

| Гистологический тип | Абс. | % |
|----------------------------|------|------|
| in situ | 14 | 4,0 |
| Инфильтративный дольковый | 24 | 6,9 |
| Инфильтративный протоковый | 290 | 82,9 |
| Слизистый | 9 | 2,6 |
| Комбинированный | 13 | 3,7 |

Таблица 3.13 – Распределение пациенток в зависимости от гистологического типа при положительном крае резекции

| Гистологический тип | Радикальность | | p |
|---------------------|---------------|-----------|-------|
| | R0 | R1 | |
| in situ | 13 (85,7) | 1 (14,3) | 0,163 |
| Инфильтративный | 18 (75,0) | 6 (25,0) | |
| Инфильтративный | 260 (89,7) | 30 (10,3) | |
| Слизистый | 9 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Комбинированный | 12 (100,0) | 1 (14,3) | |

Наиболее часто при R1 был выявлен инфильтративный протоковый рак – в 30 случаях (10,3%), инфильтративный дольковый рак – в 6 (25,0%) случаях, по 1 (14,3%) случаю при комбинированном и раке in situ.

Таким образом, гистологический тип опухоли не влиял на частоту радикальности выполненной операции. Однако при подгрупповом анализе было выявлено, что при инфильтративном протоковом раке частота R1 была достоверно выше ($p = 0,030$).

Вероятность возникновения R1 при инфильтративном протоковом раке была ниже в 2,889 раза по сравнению с дольковым, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,346; 95% ДИ: 0,128 – 0,939) (Рисунок 3.15).

Проанализировано распределение больных по гистологическому типу РМЖ в двух группах. По данным, приведенным в Таблице 3.14, наиболее часто рецидив был выявлен при инфильтративном протоковом раке – в 15 случаях (5,2%), 1 случай (14,3%) при раке in situ. Несмотря на большую частоту рецидива при инфильтративном протоковом раке, различия от инфильтративного долькового рака достоверно не различались ($p = 0,254$).

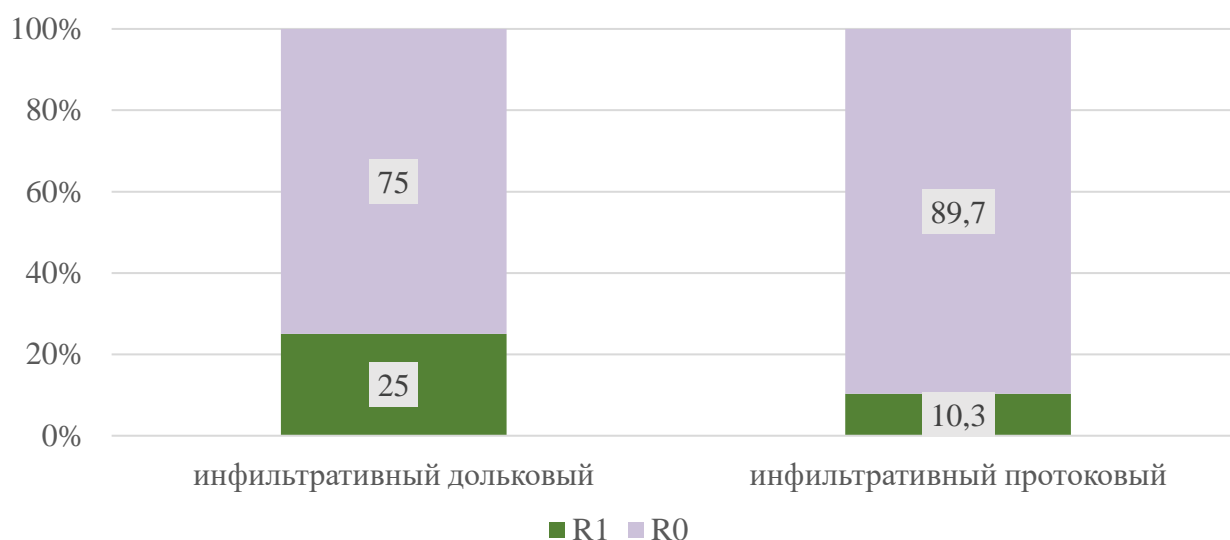


Рисунок 3.15 – Влияние гистологического типа опухоли на радикальность операции

Таблица 3.14 – Распределение пациенток в зависимости от гистологического типа при рецидивах

| Гистологический тип | Рецидив | | p |
|---------------------|------------|----------|-------|
| | нет | да | |
| In situ | 13 (85,7) | 1 (14,3) | 0,508 |
| Инфильтративный | 24 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Инфильтративный | 275 (94,8) | 15 (5,2) | |
| Слизистый | 9 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Смешанный | 13 (100,0) | 0 (0,0) | |

Проанализировано распределение больных по гистологическому типу РМЖ в двух группах. По данным приведенным в Таблице 3.15, наиболее часто прогрессирование было выявлено при инфильтративном протоковом раке – в 15 случаях (5,2%) ($p = 0,663$).

Таблица 3.15 – Распределение пациенток в зависимости от гистологического типа при прогрессировании

| Гистологический тип | Прогрессирование | | p |
|---------------------|------------------|---------|-------|
| | нет | да | |
| In situ | 14 (100,0) | 0 (0,0) | 0,663 |
| Инфильтративный | 24 (100,0) | 0 (0,0) | |

Продолжение Таблицы 3.15

| | | | |
|-----------------|------------|----------|--|
| Инфильтративный | 275 (94,8) | 15 (5,2) | |
| Слизистый | 9 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Смешанный | 13 (100,0) | 0 (0,0) | |

Самый высокий процент выявлен у пациенток со степенью G2 – 225 пациенток (64,7%). G1 была выявлена в 60 случаях (17,2%). G3 выявлена в 63 случаях (18,1%). У большинства пациенток обеих групп степень дифференцировки опухоли составила G2 (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Распределение пациенток в зависимости от степени дифференцировки опухоли при прогрессировании

| Grade | Абс. | % |
|-------|------|------|
| 1 | 60 | 17,2 |
| 2 | 225 | 64,7 |
| 3 | 63 | 18,1 |

По данным, приведенным в Таблице 3.17, R1 встречались преимущественно при G2 у 28 (12,4%) пациенток, G1 – в 4 (6,7%) и G3-опухоли – в 5 случаях (7,9%).

При G2 рецидивы встречались в 9 случаях (4,0%), G1 – 1 случай (1,7%) и G3 – в 5 (7,9%) случаях. У больных, у которых выявлено прогрессирование, наиболее часто встречаемая степень дифференцировки G2 – 11 случаев (4,9%), G1 – 1 случай (1,7%) и G3 – 3 случая (4,8%).

Таблица 3.17 – Влияние степени дифференцировки опухоли на R1, рецидив и прогрессирование

| Показатель | Категории | Grade | | | p |
|---------------|-----------|-----------|------------|-----------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | |
| Радикальность | R0 | 56 (93,3) | 197 (87,6) | 58 (92,1) | 0,324 |
| | R1 | 4 (6,7) | 28 (12,4) | 5 (7,9) | |
| Рецидив | нет | 59 (98,3) | 216 (96,0) | 58 (92,1) | 0,215 |
| | да | 1 (1,7) | 9 (4,0) | 5 (7,9) | |

Продолжение Таблицы 3.17

| | | | | | |
|------------------|-----|-----------|------------|-----------|-------|
| Прогрессирование | нет | 59 (98,3) | 214 (95,1) | 60 (95,2) | 0,541 |
| | да | 1 (1,7) | 11 (4,9) | 3 (4,8) | |

Отмечается прямая корреляционная связь между степенью дифференцировки РМЖ и риском рецидива, прогрессирования и R1, т.е. чем выше степень дифференцировки, тем ниже риск ($p = 0,215$) (Рисунок 3.16).

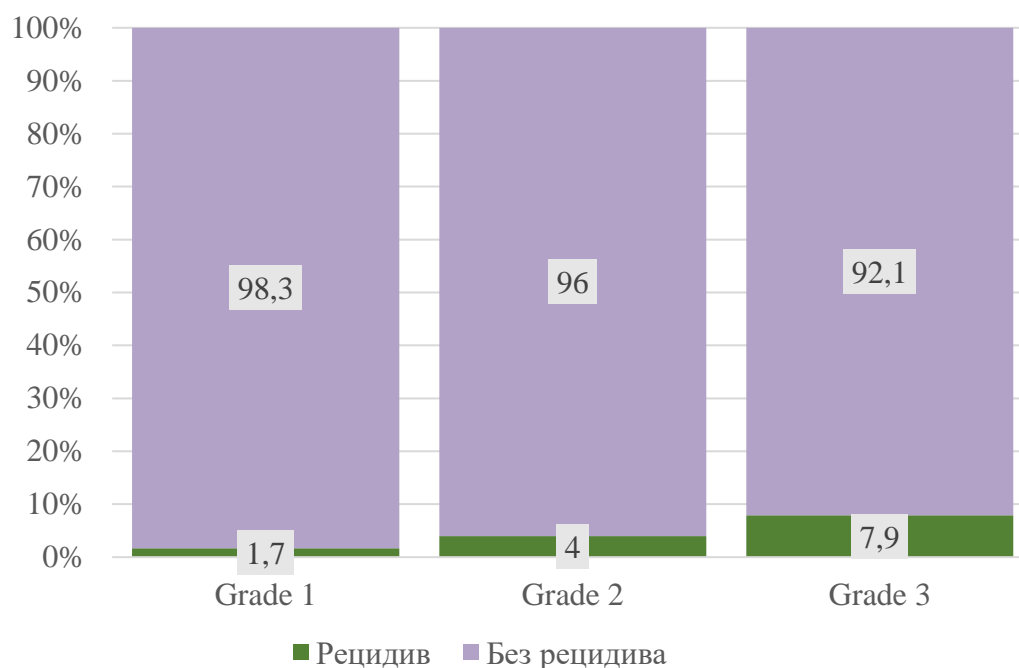


Рисунок 3.16 – Частота развития локального рецидива в общей группе исследования в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Нами проанализировано распределение пациентов в зависимости от выявления одного опухолевого узла или мультицентричности (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Распределение пациенток в группах ОПР И ОСО по мультицентричности

| Показатель | Категории | Абс. | % |
|--------------------|-----------|------|------|
| Мультицентричность | нет | 334 | 95,4 |
| | да | 16 | 4,6 |

Согласно Таблице 3.19, при мультицентрическом росте частота R1 составила 4 случая (25,0%) ($p=0,063$). При рецидиве и прогрессировании случаев мультицентрического или мультифакального роста опухоли не выявлено.

Таблица 3.19 – Влияние мультицентричности на выявление радикальности, рецидива и прогрессирования

| Показатель | Категории | Мультицентричность | | p |
|------------------|-----------|--------------------|------------|-------|
| | | Нет | да | |
| Радикальность | R0 | 300 (89,8) | 12 (75,0) | 0,063 |
| | R1 | 34 (10,2) | 4 (25,0) | |
| Рецидив | нет | 318 (95,2) | 16 (100,0) | 0,370 |
| | да | 16 (4,8) | 0 (0,0) | |
| Прогрессирование | нет | 319 (95,5) | 16 (100,0) | 0,386 |
| | да | 15 (4,5) | 0 (0,0) | |

3.2.1 Показатели ширины ближнего к опухоли края резекции в исследуемых группах

Нами выполнен анализ взаимосвязи ширины края резекции и риска возникновения местного рецидива, прогрессирования заболевания и нерадикально выполненной операции на основании планового морфологического исследования (R1) (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Взаимосвязь риска нерадикальной операции, рецидива и прогрессирования

| Показатели | Категории | Ширина края, мм | | | p |
|------------------|-----------|-----------------|---------------------------------|-----|-------|
| | | Me | Q ₁ – Q ₃ | n | |
| Радикальность | R0 | 5 | 3 – 10 | 232 | 0,173 |
| | R1 | 5 | 3 – 8 | 31 | |
| Рецидив | нет | 5 | 3 – 10 | 253 | 0,038 |
| | да | 4 | 2 – 6 | 10 | |
| Прогрессирование | нет | 5 | 3 – 10 | 251 | 0,349 |
| | да | 4 | 3 – 6 | 12 | |

Как видно из таблицы, при R1 у 31 пациентки ширина края резекции варьировалась от 3 до 8 мм, при этом медиана составила 5 мм. Однако в остальных 7 случаях оценить ширину края резекции было невозможно ввиду отсутствия данных.

Ширина края резекции у больных, у которых выявлен рецидив, варьировалась от 2 до 6 мм, медиана составила 4 мм. В остальных 6 случаях оценить ширину края резекции было невозможно ввиду отсутствия данных.

Развитие прогрессирования выявлено у 12 больных, ширина края резекции варьировалась от 3 до 6 мм, медиана составила 4 мм. В 3 случаях оценить ширину края резекции оказалось невозможным ввиду отсутствия данных.

Ширина края резекции статистически не влияла на частоту локального рецидива. Важно было достижение отсутствия чернил на опухоли ($p = 0,038$).

Чаще всего рецидивы наблюдали при ширине края 0–1 мм, при увеличении данного показателя частота рецидива снижалась (Рисунок 3.17).

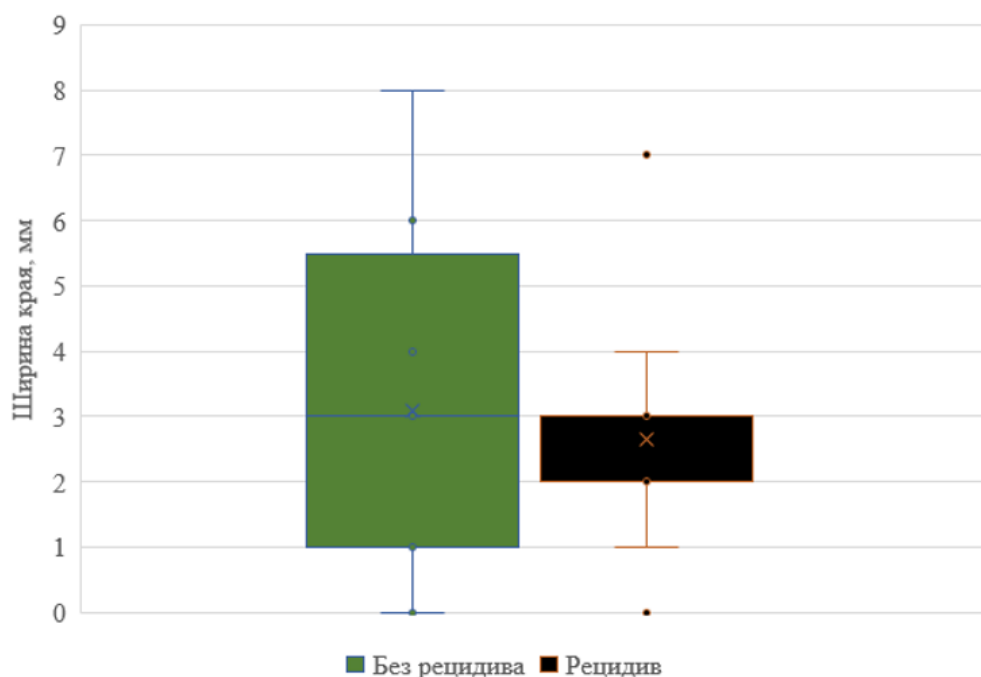


Рисунок 3.17 – Распределение ширины края резекции в зависимости от рецидива

Оценка ширины краев резекции при ОПР и ОСО у больных раком молочной железы представлена в Таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Распределение больных раком молочной железы в зависимости от ширины шести исследуемых краев резекции при R1, рецидивах и прогрессированиях

| Показатели | Категории | Ширина края | | | | | | p |
|------------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|-------|
| | | 0-1 | 1,1-3 | 3,1-5 | 5,1-10 | >10 | Нет данных | |
| R1 гистология | R0 | 16 (80,0) | 58 (86,6) | 52 (89,7) | 91 (88,3) | 15 (100,0) | 66 (91,7) | 0,481 |
| | R1 | 4 (20,0) | 9 (13,4) | 6 (10,3) | 12 (11,7) | 0 (0,0) | 7 (8,3) | |
| Рецидив | нет | 17 (85,0) | 65 (97,0) | 56 (96,6) | 100 (97,1) | 15 (100,0) | 68 (94,4) | 0,181 |
| | да | 3 (15,0) | 3(3,0) | 2 (3,4) | 3 (2,9) | 0 (0,0) | 5 (5,6) | |
| Прогрессирование | нет | 18 (90,0) | 64 (95,5) | 56 (96,6) | 98 (95,1) | 15 (100,0) | 69 (95,8) | 0,803 |
| | да | 2 (10,0) | 2 (4,5) | 2 (3,4) | 5 (4,9) | 0 (0,0) | 4 (4,2) | |

R1 выявлено при отступе 0–1 в 4 случаях (20,0%), при отступе 1,1–3 мм – в 9 случаях (13,4%), при отступе 3,1–5 мм – в 6 случаях (10,3%), при отступе от 5,1–10 мм – в 12 случаях (11,7%), не было данных о ширине края резекции в 7 случаях (8,3%).

Прогрессирование заболевания при ширине края резекции 0–1 выявлено в 2 случаях (10,0%), при отступе 1,1–3 мм – в 3 случаях (4,5%), при отступе 3,1–5 мм – в 2 случаях (3,4%), при отступе от 5,1–10 мм – в 5 случаях (4,9%), не было данных о ширине края резекции в 4 случаях (4,2%).

В зависимости от ширины краев резекции рецидивы распределились следующим образом: при минимальном отступе 0–1 мм выявлено в 3 случаях (15%), при отступе 1,1–3 мм – в 2 случаях (3%), при отступе 3,1–5 мм рецидивы выявлены в 2 случаях (3,4%), при отступе от 5,1–10 мм – в 3 случаях (2,9%), не было данных в 5 случаях (5,6%) (Рисунок 3.18).

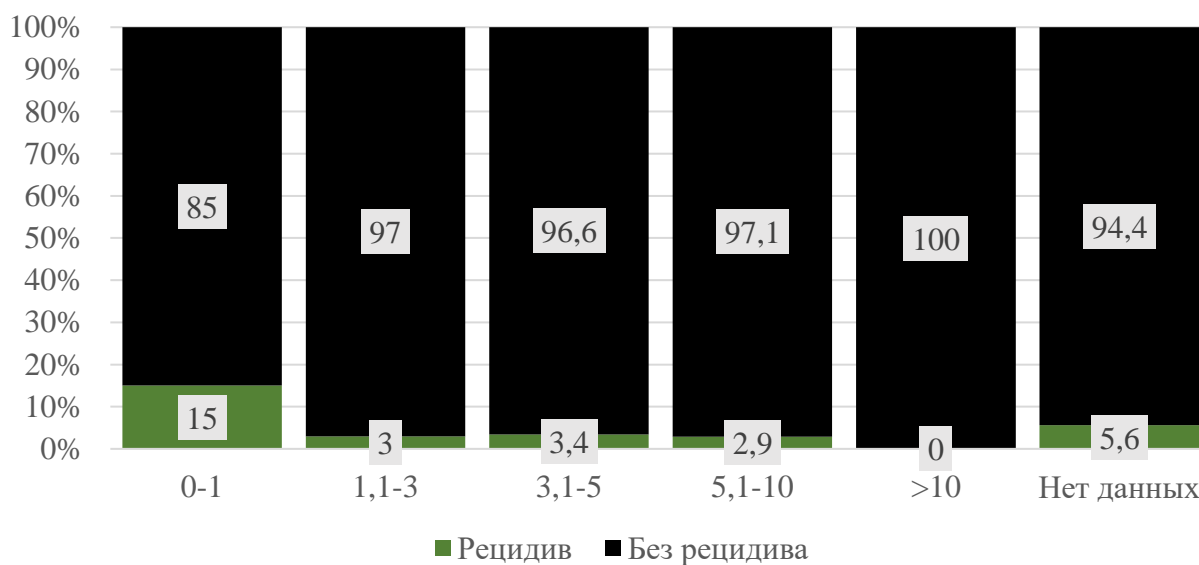


Рисунок 3.18 – Распределение рецидивов в зависимости от ширины краев резекции, по группам

Пороговое значение ширины края в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 9 мм. Вероятность рецидива была выше при значении ниже данной величины, или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 34,8% соответственно (Рисунок 3.19).

Статистически достоверных различий нет, так как при ширине края резекции 0–1 мм диагностировано 3 рецидива, а более 1 мм – 13 рецидивов, в связи с этим отсутствие краски на опухоли является оптимальным для достижения радикальности хирургического вмешательства.

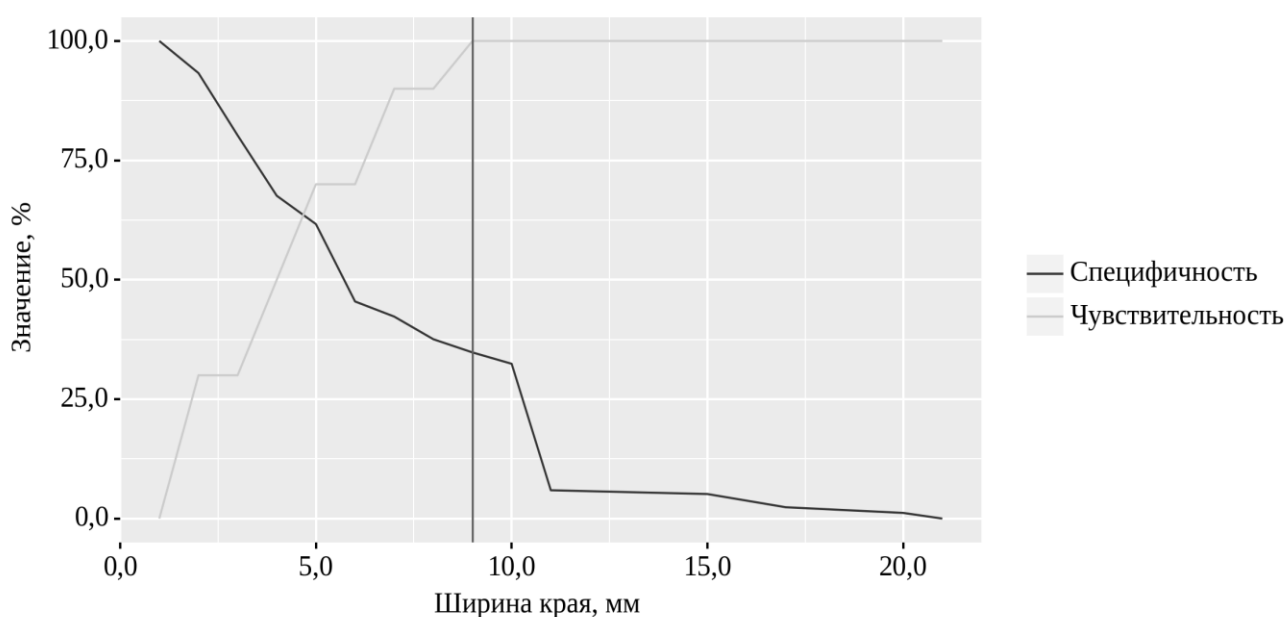


Рисунок 3.19 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ширины края резекции

В Таблице 3.22 проанализирована зависимость ширины краев резекций.

Таблица 3.22 – Распределение ширины резекции в зависимости от типа операции

| Показатель | Категории | Ширина края, мм | | | p |
|--------------|-----------|-----------------|---------------------------------|-----|-------|
| | | Me | Q ₁ – Q ₃ | n | |
| Тип операции | ОПР | 5 | 3 – 10 | 123 | 0,534 |
| | ОСО | 5 | 3 – 10 | 140 | |

Как видно из таблицы, при сопоставлении показателя типов выполненной операции между двумя группами ОПР, ОСО достоверных различий выявлено не было.

В группе, состоящей из 150 пациенток (Таблица 3.23), которым выполнялась ОПР, больший процент резекций представлен резекцией молочной железы по типу T-invers – 40 (26,7%) резекций, по типу E.Hall-Findlay – 25 (16,7%), по типу Batwing – 22 (14,7%), Round-block был выполнен у 14 (9,3%) пациенток, Z-пластика выполнена у 29 (19,3%) пациенток, BSW-пластика выполнена у 8 (5,3%) пациенток, резекция торако-эпигастральным лоскутом выполнена у 8 (5,3%) пациенток. Резекция по методике Lejour выполнена у 3 (2,0%) больных, резекция по методу Grisotti – у 1 (0,7%) пациентки.

Таблица 3.23 – Распределение пациенток в группе ОПР в зависимости от варианта операции

| Показатель | Категории | Абс. | % |
|------------|-----------------------|------|------|
| Пластика | Batwing | 22 | 14,7 |
| | BSW-пластика | 8 | 5,3 |
| | E.Hall-Findlay | 25 | 16,7 |
| | Grisotti | 1 | 0,7 |
| | Lejour | 3 | 2,0 |
| | Round-block | 14 | 9,3 |
| | T-invers | 40 | 26,7 |
| | Z-пластика | 29 | 19,3 |
| | Торако-эпигастральный | 8 | 5,3 |

Проведен анализ взаимосвязи возникновения рецидива в зависимости от проведенной ОПР (Таблица 3.24).

При резекции по типу T-invers рецидив был выявлен в 5 (12,5%) случаях, при резекции по типу E.Hall-Findlay – в 1 (4,0%) случае, при резекции по типу Batwing – в 1 (4,5%) случае, Round-block и рецидив был у 1 (7,1%) пациентки, Z-пластика ассоциирована у 1 (3,4%) пациентки, при резекции торако-эпигастральным лоскутом – у 2 (25,0%) пациенток выявлен рецидив. Рецидива не

выявлено при ОПП по методике Lejour, BSW-пластике и резекции по методу Grisotti у 1 (0,7%) пациентки.

Таблица 3.24 – Анализ частоты возникновения рецидива в зависимости от ОПП

| Пластика | Рецидив | | p |
|------------------------------|-----------|----------|--------------|
| | нет | да | |
| Batwing | 21 (95,5) | 1 (4,5) | 0,484 |
| BSW-пластика | 8 (100,0) | 0 (0,0) | |
| E.Hall-Findlay | 24 (96,0) | 1 (4,0) | |
| Grisotti | 1 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Lejour | 3 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Round-block | 13 (92,9) | 1 (7,1) | |
| T-invers | 35 (87,5) | 5 (12,5) | |
| Z-пластика | 28 (96,6) | 1 (3,4) | |
| Торако-эпигастральный лоскут | 6 (75,0) | 2 (25,0) | |

Достоверных различий между типом ОПП и частотой развития рецидива получено не было. Все варианты были равнозначны, но чаще рецидив наблюдали при пластике торако-эпигастральным лоскутом (25%), T-invers (12,5%). Однако разница статистически недостоверна ($p=0,484$).

3.2.2 Оценка взаимосвязи возникновения рецидивов и исследуемых краев

При анализе взаимосвязи количества исследуемых краев резекции при срочном цитологическом исследовании выявлено, что больший процент рецидивов был у больных, которым исследовался 1 край резекции.

Как видно на Рисунке 3.20, 6 случаев рецидивов было у пациентов, прооперированных в 2015 году. В следующих годах распределение следующее: в 2016 году – 4 случая, в 2017 году – 3 случая, в 2018 году – 2 случая и в 2019 году – 1 случай. Согласно этим данным доказано, что количество рецидивов обратно пропорционально зависит от количества исследуемых краев резекций.

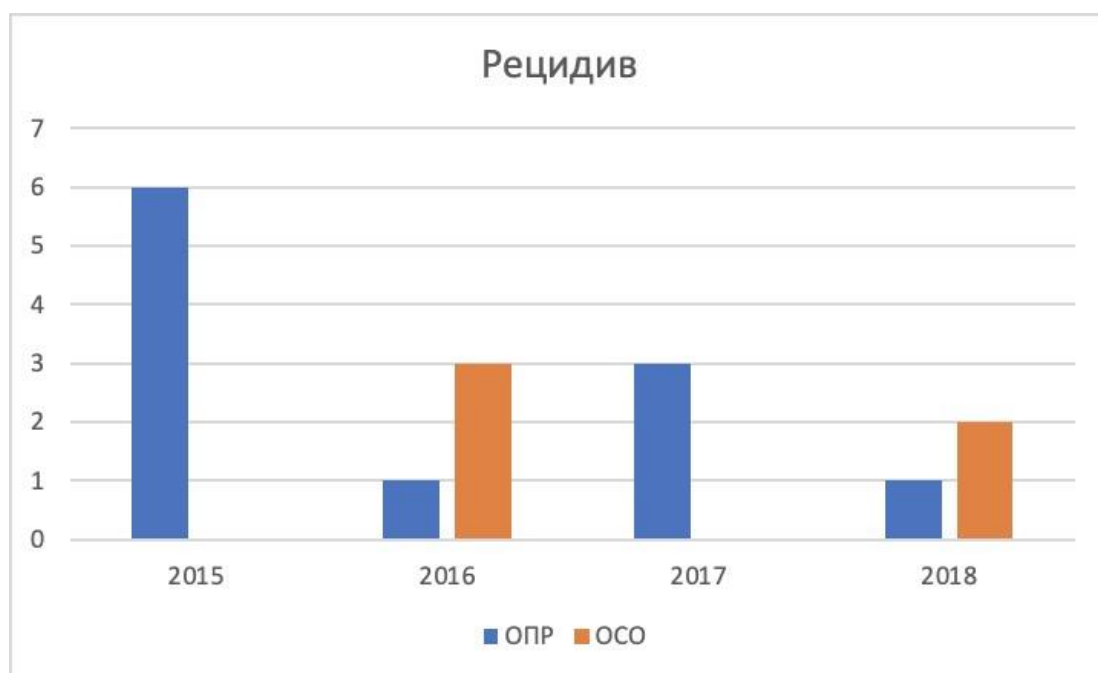


Рисунок 3.20 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ширины края резекции

3.3 Оценка 3- и 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных РМЖ при ОПР и ОСО

В качестве критериев для оценки эффективности проведенного лечения у больных РМЖ были выбраны показатели 3- и 5-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Медиана наблюдения составила 42 ± 20 месяцев (от 4 до 85 месяцев). Результаты прослежены для 332 (95%) больных. Безрецидивная выживаемость представлена в Таблице 3.25, на Рисунке 3.21.

3-летняя безрецидивная выживаемость составила 96%. При этом в группе ОПР – 94%, в группе ОСО – 97%. 5-летняя общая безрецидивная выживаемость составила 93%. При этом в группе ОПР – 88%, в группе ОСО – 96%. При сравнительном анализе между двумя исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия ($p = 0,023$).

Таблица 3.25 – Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах

| | Общая | ОПР (n = 150) | ОСО (n = 200) | p |
|----------|-------|------------------|------------------|-------|
| 3-летняя | 96% | 94% | 97% | 0,023 |
| 5-летняя | 93% | 88% | 96% | |

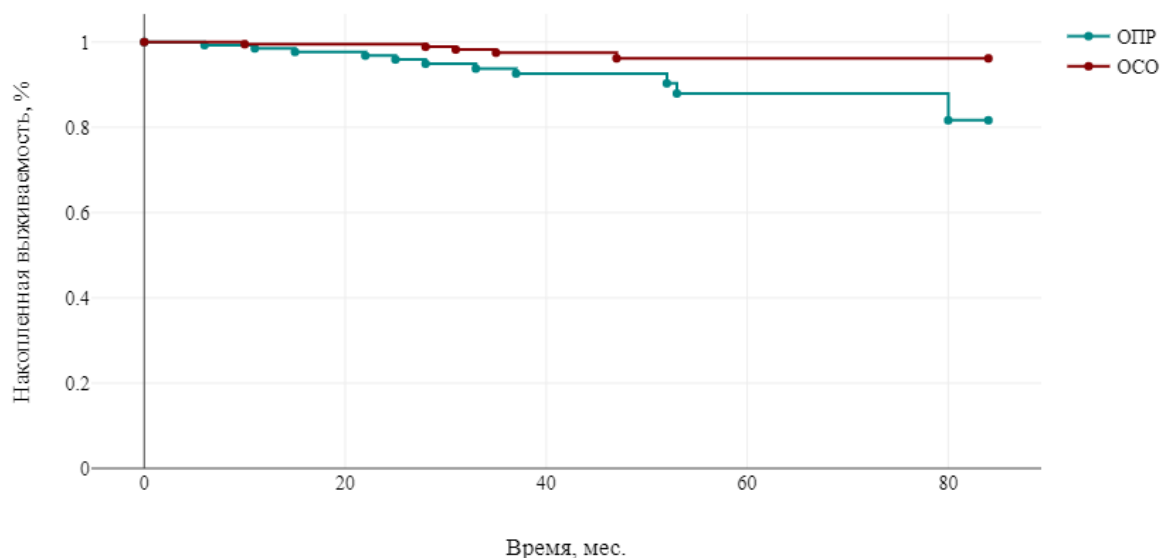


Рисунок 3.21 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа операции

Примечание: ОСО (I группа) – органосохраняющие операции, ОПР (II группа) – онкопластические резекции.

В группе ОПР 5-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно меньше, чем в группе ОСО (log-rank = 0,023).

Сведения об общей выживаемости представлены в Таблице 3.26, на Рисунке 3.22. Всего умерли: 1 пациент в группе ОПР и 2 пациента в группе ОСО.

Таблица 3.26 – Общая выживаемость

| | Общая | ОПР (n = 150) | ОСО (n = 200) | p |
|----------|-------|------------------|------------------|-------|
| 3-летняя | 99% | 99% | 99% | 1,000 |
| 5-летняя | 99% | 99% | 99% | |

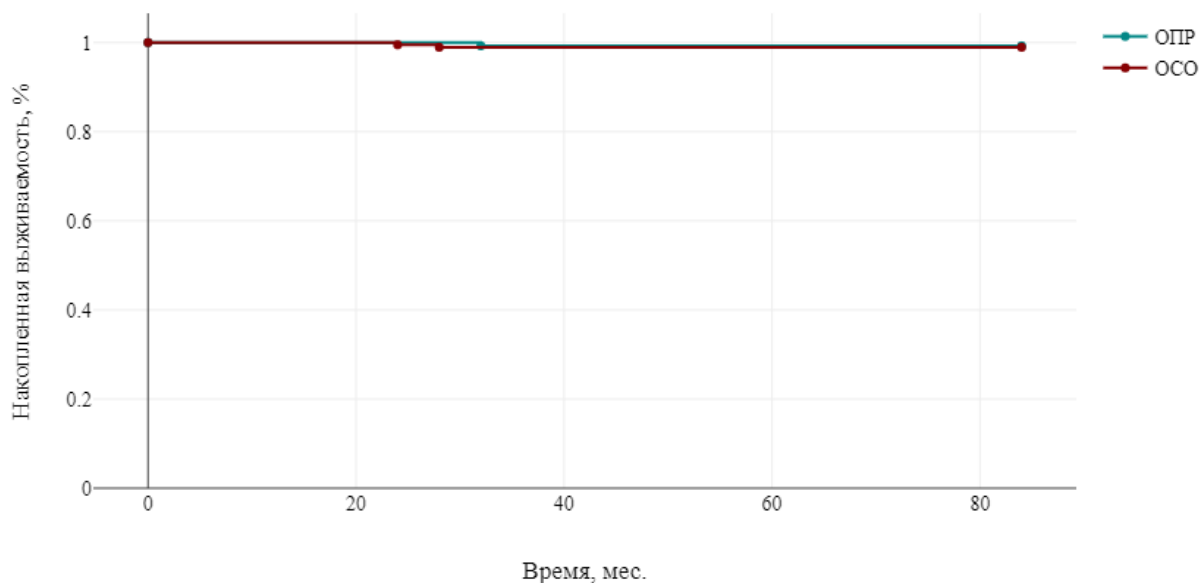


Рисунок 3.22 – Общая выживаемость в зависимости от типа операции

Примечание: ОСО (I группа) – органосохраняющие операции, ОПР (II группа) – онкопластические резекции.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что тип операции не влияет на общую выживаемость, но при ОПР 5-летняя безрецидивная выживаемость меньше, чем при ОСО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оглядываясь назад, на эволюцию хирургического лечения рака молочной железы, успехи, достигнутые на данном поприще, начиная от эпохи мастэктомий по Холстеду до современных дней являются значительными.

Возможности ранней диагностики РМЖ, а также сочетание ОСО с последующей лучевой терапией сделали возможным отказ от калечащей хирургии и явились стандартом хирургического лечения РМЖ.

Главным аспектом выполнения ОСО и ОНР является адекватное интраоперационное исследование краев резекции и достижение их отрицательного статуса и, как следствие, снижение частоты реопераций, исключения косметических, психологических и экономических потерь.

На сегодняшний день существует большое количество исследований, которые описывают особенности проведения ОСО и ОНР, но в данных работах нет стандартного, общепринятого подхода к интраоперационной патоморфологической оценке хирургических краев резекции.

Нами проведено проспективно-ретроспективное когортное нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, целью которого явилось обеспечение онкологической безопасности при выполнении органосохраняющих операций и онкопластических резекций, с учетом многофакторного клинико-морфологического анализа для улучшения показателей безрецидивной выживаемости у больных раком молочной железы.

В соответствии с установленными нами задачами набраны две клинические группы больных раком молочной железы, перенесших органосохраняющее хирургическое лечение: I группа – классические органосохраняющие операции и II группа – онкопластические резекции. При этом в группе ОСО в исследование включено 200 больных РМЖ. В группе ОНР – 150 больных РМЖ.

В течение периода наблюдения нами оценены онкологические результаты у пациенток обеих групп: частота рецидивирования, 3- и 5-летние показатели безрецидивной, общей выживаемости без прогрессирования. Изучены исходные

клинико-патоморфологические характеристики больных, включенных в исследование, и оценена корреляция показателей выживаемости с предполагаемыми прогностическими факторами.

Общая трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 96%. При этом в группе ОПР – 94%, в группе ОСО – 97%.

Общая пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 93%. При этом в группе ОПР – 88%, в группе ОСО – 96%.

При сравнительном анализе между двумя исследуемыми группами в группе ОПР 5-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно меньше, чем в группе ОСО ($\log\text{-rank} = 0,023$).

Местные рецидивы рака молочной железы выявлены в 4,6% случаев в обеих группах исследования. Была выявлена достоверная связь между большей частотой возникновения рецидива в группе ОПР и высоко агрессивным молекулярно-биологическим типом (тройной негативный тип) ($p = 0,05$).

Определено оптимальное количество исследуемых краев резекций при выполнении ОСО и ОПР.

Обозначена адекватная ширина «чистого» края резекции при выполнении ОСО и ОПР.

Доказана чувствительность и специфичность срочного цитологического исследования, так чувствительность метода при ОПР составила 62,5%, специфичность – 97%, предиктор положительного ответа – 71%, предиктор негативного ответа – 95%, общая диагностическая точность методики – 93%. При ОСО чувствительность метода составила 52%, специфичность – 91%, предиктор положительного ответа – 40%, предиктор негативного ответа – 94%, общая диагностическая точность методики – 87%.

Проведено сравнение результатов срочного и планового морфологического исследования краев резекций при ОСО и ОПР у больных РМЖ.

По данным мировой литературы, положительный край резекции после выполнения ОСО или ОПР приводит к повторной операции в 20% – 40% случаев [61].

Как нами описывалось ранее, наряду со всеми современными инструментальными методами интраоперационной маркировки краев резекций, наиболее широко применяемым в клинической практике стало макроскопическое исследование.

Мнения хирургов и патоморфологов по всему миру разделились по поводу срочного цитологического и срочного гистологического и инструментальных методов исследования. Каждый научный центр предлагает адаптированные под них методы маркировки краев резекций.

Несомненно, плановое гистологическое исследование является золотым стандартом в диагностике РМЖ. При обнаружении положительных краев резекции может потребоваться повторное хирургическое вмешательство. Это приводит к дополнительному стрессу для пациента, затратам для системы здравоохранения, потенциально неудовлетворительному косметическому эффекту и повышенному риску хирургической инфекции в результате повторного вмешательства.

Достижение отрицательного края резекции является важным фактором для снижения частоты возникновения местных рецидивов и повторных операций.

Срочное цитологическое исследование имеет ту же точность и прогностическую ценность, что и гистологическое исследование, но занимает меньше времени. Могут быть получены и ложные результаты вследствие термического повреждения краев коагуляцией. Точная интерпретация требует наличия специалиста, обученного правильному забору материала, т.к. непосредственно при цитологическом исследовании исследуют материал, в котором зачастую превалирует жировая ткань, которая делает материал неинформативным для оценки краев резекций [10].

Имеются различные точки зрения среди радиологов и хирургов-онкологов по ширине края резекции. В работе А. Taghian и соавт. приведены результаты исследования, в котором были изучены подходы к хирургическим краям резекции при ОСО среди 1137 радиологов.

У респондентов были отмечены существенные различия в определении понятий «негативный» и «близкий» края резекции. Также отмечены значительные различия в ответах среди врачей Северной Америки и Европы. Более 50% респондентов считают негативным краем резекции при ОСО расстояние более 1 мм от окрашенных чернилами краев операционного материала [26].

Имеются различные рекомендации для повторной эксцизии краев. Опубликованы результаты исследования S. Blair и соавт. с участием 351 хирурга-онколога в работе, анализирующей минимальную ширину краев резекции. 65% специалистов считает допустимой ширину краев резекции 2 мм или более, 35% приемлемой ширину края менее 2 мм [26].

В исследовании M. Azu и соавт. выявлены значительные различия в рекомендациях относительно безопасного края резекции [26].

В данных исследованиях освещены значительные изменения для допустимых краев резекций при ОСО и ОПР, как инвазивного рака, так и DCIS молочной железы [26].

Повторная резекция с целью достижения чистых краев у молодых, так и для пожилых пациентов столь же эффективна, как и одномоментное удаление опухоли с окружающими тканями, однако этот факт изучен недостаточно. Дискутабелен вопрос о необходимости ререзекции краев и показание к ЛТ в случае положительного края резекции (R1).

Срочное цитологическое исследование – это простой и быстрый метод интраоперационной оценки краев резекций, который позволяет исследовать все 6 краев резекции.

Его точность уступает точности FS, которое, однако, требует более длительного времени для интраоперационной оценки нескольких образцов.

На сегодняшний день исследования по оценке интраоперационного края описывают только цитологию отпечатков или использование замороженных срезов, но не оба метода вместе [87].

В проспективной работе, проводимой на базе Медицинского центра Beth Israel Deaconess (BIDMC), описывают опыт применения интраоперационной

сенсорной цитологии (ЮТРС) для оценки положительного края, явившейся причиной ререзекции.

Тридцати пациентам была выполнена реэксизия положительных краев с цитологическим исследованием этого края. Метод исследования заключался в отпечатке положительного края к предметному стеклу. Высушенные на воздухе образцы немедленно окрашивали методом Diff-Quik и исследовали цитопатологом под микроскопом.

Таким образом, было исследовано 68 краев. У 26 пациентов была инвазивная протоковая карцинома и/или протоковая карцинома *in situ*, у трех пациентов была инвазивная LCIS, и у одного пациента была комбинация инвазивной дольковой и протоковой карциномы. Выявлена корреляция между цитологическим и окончательным патоморфологическим исследованием, она составила 56/68, что составляет 82,4% случаев.

Данное исследование показало чувствительность 75%, специфичность 82,8%, положительное прогностическое значение 21,4% и отрицательное прогностическое значение 98,2% [87].

В 2018 году в систематическом обзоре и метаанализе, представленном Susan G. и соавт., изучены различные клинические рекомендации. Направлены на оценку относительно оптимальной ширины краев резекций, также прослежена их связь с частотой возникновения R1 и определен процент ререзекций [17].

Работа включала 31 исследование, результаты которых опубликованы в период с 2011 г. по 2016 г. Объектом обследования были 59979 больных РМЖ. Согласно приведенным данным, при инвазивном РМЖ позитивным обозначался край, в котором обнаруживали опухолевые клетки. Согласно анализируемым исследованиям, частота позитивных краев составляла от 9% до 36%, а частота ререзекций – от 77% до 99%.

При DCIS, который описывался у 841 больного, мнения экспертов относительно положительных краев разделились между отсутствием DCIS в крае резекции и отсутствием DCIS на расстоянии 2 мм и более края резекции. При этом частота позитивного края резекции составила от 4% до 23% [6].

В настоящее время отмечается общая тенденция к уменьшению объема резецированных тканей с соблюдением принципов онкологической безопасности, что улучшает качество жизни пациентов и не ухудшает прогноз заболевания, поэтому количество интраоперационных морфологических исследований возрастает.

Необходимость срочной интраоперационной морфологической диагностики в хирургии РМЖ несомненна, поскольку является эффективным методом, способствует адекватному проведению хирургического лечения, которое является залогом длительной безрецидивной выживаемости.

ВЫВОДЫ

1. При ОСО и ОПР следует исследовать минимально 6 краев резекций (медиальный, латеральный, верхний, нижний, фасциальный, кожный).

Отсутствие опухолевых клеток в краске является основным показателем онкологической безопасности при ОСО и ОПР при инвазивном РМЖ.

2. Срочное цитологическое исследование при выполнении ОСО и ОПР может быть использовано как метод интраоперационной оценки чистоты краев резекций. Чувствительность метода при ОПР составила 62,5%, специфичность – 97%, предиктор положительного ответа – 71%, предиктор негативного ответа – 95%, общая диагностическая точность методики – 93%. При ОСО чувствительность метода составила 52%, специфичность – 91%, предиктор положительного ответа – 40%, предиктор негативного ответа – 94%, общая диагностическая точность методики – 87% ($p > 0,05$).

3. Положительный край R1 в исследуемых группах составил 10,9%, при этом в 25% при инвазивном дольковом раке.

4. Местные рецидивы рака молочной железы выявлены в 4,6% случаев в обеих группах исследования. Была выявлена достоверная связь между большей частотой возникновения рецидива в группе ОПР и высоко агрессивным молекулярно-биологическим типом (тройной негативный тип) ($p = 0,05$).

5. Рецидивы рака молочной железы выявлены в 4,6%, при этом чаще до 45 лет ($5,0 \pm 2,81\%$), после 45 лет ($1,4 \pm 0,69\%$) ($p = 0,001$).

6. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 96%. При этом в группе ОПР – 94%, в группе ОСО – 97%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 93%. При этом в группе ОПР – 88%, в группе ОСО – 96%. При сравнительном анализе между двумя исследуемыми группами в группе ОПР 5-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно меньше, чем в группе ОСО ($\log\text{-rank} = 0,023$). Общая 5-летняя выживаемость в обеих группах составила 99%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ОСО и ОПР рекомендуется исследовать минимально 6 краев резекций (медиальный, латеральный, верхний, нижний, фасциальный, кожный).
2. При наличии опухолевых клеток в крае резекции (R1) возможно выполнить рerezекцию до чистого края, однако при обнаружении клеток инвазивного долькового рака рекомендуется выполнять мастэктомию или подкожную мастэктомию с одномоментной реконструкцией.
3. У больных при cTisN0M0, cT1N0M0 необходимо проведение тщательной предоперационной разметки при планировании ОПР и ОСО с предоперационной установкой локализационной иглы.
4. При дольковом раке молочной железы необходимо выполнение МРТ-исследования до реализации хирургического лечения.
5. Возможно выполнение срочного цитологического исследования краев резекций как альтернативы срочному морфологическому исследованию.
6. При выполнении ОСО и ОПР у больных РМЖ cTisN0M0, cT1N0M0 необходимо выполнение рентгенологического исследования удаленного сектора для оценки адекватности хирургического вмешательства.
7. Рекомендуется использование одинаковых планшетов в операционной и отделении патоморфологии с ориентацией удаленного сектора на них с целью точной маркировки и расположения удаленного сектора с опухолевым узлом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПХТ – адьювантная полихимиотерапия

БВ – безрецидивная выживаемость

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Гр – Грей (единица поглощенной дозы ионизирующего излучения в международной системе единиц)

ГТ – гормонотерапия

ЗНО – злокачественное новообразование

ИДЦС – интраоперационная двухпозиционная цифровая секторография

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

ЛАЭ – лимфаденэктомия

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

МЖ – молочная железа

МЭ – мастэктомия

НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОПР – онкопластические резекции

ОСЛ – органосохраняющее лечение

ОСО – органосохраняющие операции

ПММР – первично-множественный метахронный рак

ПМСР – первично-множественный синхронный рак

ПХТ – полихимиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

РМЭ – радикальная мастэктомия

РОД – разовая очаговая доза

РП – рецепторы к прогестерону

РЭ – рецепторы к эстрогену

САК – сосково-ареолярный комплекс

СОД – суммарная общая доза

ТТ – таргетная терапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ХТ – химиотерапия

FS – Frozen Section

Her2/neu – мембранный белок, тирозиновая протеинкиназа семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB

IARC – Международное агентство по исследованию рака

LV1 – лимфоваскулярная инвазия

R1 – положительный край резекции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багдасарова, Д. В. Реконструктивно-пластические операции с использованием эндопротеза в сочетании с лучевой терапией у больных первично-операбельным раком молочной железы: сT1-2No-1Mo: диссертация ... кандидата медицинских наук: 3.1.6. / Багдасарова Дарья Валерьевна; [Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2022. – 121 с. – Текст : непосредственный.
2. Балашова, Е. А. Оптимизация диагностики железодефицитных состояний у детей на амбулаторном этапе: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.08 / Балашова Елена Анатольевна; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Самара, 2020. – 262 с. – Текст : непосредственный.
3. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы / В. Семиглазов, Р. Палтуев, Т. Семиглазова [и др.]. – Текст : непосредственный // Врач. – 2012. – № 11. – С. 2-4.
4. Босиева, А. Р. Органосохраняющие операции после неoadьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.6. / Босиева Алана Руслановна; [Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2022. – 136 с. – Текст : непосредственный.
5. Вишнякова, В. В. Эффективность экономных резекций при раке молочной железы / В. В. Вишнякова. – Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. – 1990. – Т. 36, № 5. – С. 540-545.
6. Давыдов, М. И. Семинар по клинической маммологии / М. И. Давыдов, В. П. Летягин. – М.: АБВ-пресс, 2006. – 104 с. – ISBN 978-5-903018-13-0. – Текст : непосредственный.

7. Зикиряходжаев, А. Д. Клинические рекомендации ROOM онкопластические резекции при РМЖ / А. Д. Зикиряходжаев, М. В. Ермощенко. – Текст : непосредственный // Клинические рекомендации ROOM 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы. – 2018. – С. 197-220.
8. Зикиряходжаев, А. Д. Онкопластическая резекция молочной железы с одномоментной реконструкцией местными тканями (использование нижней glandулярной ножки по типу SPAIR Д. Хаммонда и методики Т-инверс) / А. Д. Зикиряходжаев, Е. А. Рассказова, Е. В. Тыщенко. – Текст : непосредственный // Research'n Practical Medicine Journal. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 39-45.
9. Зикиряходжаев, А. Д. Онкопластические резекции при раке молочной железы / А. Д. Зикиряходжаев, Е. А. Рассказова. – Текст : непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 80-84.
10. Зикиряходжаев, А. Д. Показания и технология определения краев резекции при органосохраняющих операциях при раке молочной железы / А. Д. Зикиряходжаев, Е. А. Рассказова. – Текст : непосредственный // Материалы Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы». – 2014. – Т. 22. – С. 24.
11. Значение гистологического исследования края резекции ткани при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы / П. Олейниченко, Л. М. Захарцева, Н. Ф. Аникусько [и др.]. – Текст : непосредственный // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 443-446.
12. Исследование краев резекции при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы / Ф. С. Хугаева, Е. А. Рассказова, В. В. Ефанов [и др.]. – Текст : непосредственный // Врач. – 2020. – № 12. – С. 41-46.
13. Клиническая маммология (практическое руководство) / И. А. Гладилина, Е. М. Погодина, Е. С. Герштейн [и др.]; ред. М. И. Давыдов, В. П. Летягин. – М.: АБВ-пресс, 2010. – 157 с. – Текст : непосредственный.
14. Контроль краев резекции в определении адекватности хирургического лечения «минимального» рака молочной железы / Ю. Л. Подберезина, В. Е. Синицын, Т. В. Алексеевская [и др.]. – Текст : непосредственный // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 3. – С. 9-15.

15. Криворотько, П. В. Хирургическое лечение. Изучение расстояния от иссекаемого края до опухоли и частота местного рецидива при органосохраняющем лечении инвазивного РМЖ / П. В. Криворотько, В. В. Семиглазов, К. Ю. Зернов. – Текст : непосредственный // Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. – Москва, 2017. – С. 13-24.

16. Куланбаев, Е. М. Значение края резекции в мультидисциплинарном подходе при лечении рака молочной железы / Е. М. Куланбаев, Э. К. Макимбетов. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 11-11.

17. Летягин, В. П. Эволюция хирургического лечения рака молочной железы / В. П. Летягин. – Текст : непосредственный // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 32-37.

18. Маммология: национальное руководство: краткое издание / Под редакцией А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой; [Российская ассоциация маммологов]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 375 с. – (Национальные руководства). ISBN 978-5-9704-6128-0. – Текст : непосредственный.

19. Местные рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения: место онкопластических резекций и факторы риска / А. Д. Зикиряходжаев, Е. А. Рассказова, Д. Ф. Омарова [и др.]. – Текст : непосредственный // Врач. – 2021. – Т. 32, № 8. – С. 5-10.

20. Методика оценки краев резекции при органосохраняющих операциях у пациенток с микрокальцинатами молочной железы / Н. А. Максимов, Х. С. Арсланов, Е. В. Шивилов [и др.]. – Текст : непосредственный // Радиология–практика. – 2020. – № 6. – С. 6-15.

21. Невожай, В. И. Хирургическое лечение рака молочной железы: история и современные тренды / В. И. Невожай, В. И. Апанасевич. – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 4 (66). – С. 11-13.

22. Новые методики определения краев резекций при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы / А. Д. Зикиряходжаев, Н. Н. Волченко, И. В. Решетов [и др.]. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 132-140.

23. Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы / Д. Омарова, А. Зикиряходжаев, Ф. Усов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 752-757.

24. Органосохраняющая хирургия рака молочной железы / А. И. Штанько, Е. В. Караяни, Н. Ф. Тимофеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3 (10). – С. 103-109.

25. Органосохраняющие подходы к хирургическому лечению рака молочной железы / И. В. Качанов, Ю. В. Оганесян, В. В. Кутуков [и др.]. – Текст : непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 84-88.

26. Оценка краев резекции при органосохраняющих операциях при раке молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, Е.А. Рассказова [и др.]. – Текст : непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 5. – С. 4-7.

27. Полный патоморфологический ответ после неoadьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы / А. Д. Зикиряходжаев, А. Р. Босиева, Д. В. Багдасарова [и др.]. – Текст : непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – № 1. – С. 23-27.

28. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы / В. Ф. Семиглазов, П. В. Криворотько, В. В. Семиглазов [и др.]. – Текст : непосредственный // Приложение к журналу «Медицинский совет». – 2017. – № 14. – 242 с.

29. Семиглазов, В. Ф. Органосохраняющее лечение рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов. – Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. – 1996. Т. 42, № 3. – С. 26-29.

30. Со2-лазер в диагностике границ резекции опухолевой ткани молочной железы / А. И. Беришвили, Т. М. Кочоян, А. К. Дмитриев [и др.]. – Текст : непосредственный // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 23-29.

31. Состояние краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы / А. Д. Зикиряходжаев, М. В. Ермощенко, Н. Н. Волченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 6. – С. 65-73.

32. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А. Д. Каприна [и др.]. – Москва: [б. и.], 2020. – 237 с. – ISBN 978-5-85502-255-1. – Текст : непосредственный.

33. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А. Д. Каприна [и др.]. – Москва: [б. и.], 2022. – 237 с. – ISBN 978-5-85502-275-9. – Текст : непосредственный.

34. Тактика лечения больных раком молочной железы после органосохраняющих операций при положительных краях резекции R1 / А. Зикиряходжаев, Н. Волченко, Е. Рассказова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 3. – С. 262-269.

35. Тукмаков, А. Ю. Онкопластические резекции молочной железы с использованием ротационных glandулярных лоскутов: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.12 / Тукмаков Артур Юрьевич; [Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2020. – 121 с. – Текст : непосредственный.

36. Хирургическое лечение первично операбельного рака молочной железы / С.М. Портной, С.Н. Блохин, К.П. Лактионов [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. Москва, 2010. – Т. 23. – С. 25.

37. Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции "искоренения" к эстетической хирургии / И.К. Воротников, В.П. Летагин, И.В.

Высоцкая [и др.]. – Текст : непосредственный // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 42-53.

38. Широких, И. М. Использование аутологичных, биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.12; 14.01.17 / Широких Ирина Михайловна; [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр радиологии]. – Москва, 2019. – 180 с. – Текст : непосредственный.

39. A comparison of ink-directed and traditional whole-cavity re-excision for breast lumpectomy specimens with positive margins / G. R. Gibson, B. A. Lesnikoski, J. Yoo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of Surgical Oncology*. – 2001. – Vol. 8. – P. 693-704.

40. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery / T. M. Allweis, Z. Kaufman, S. Lelcuk [et al.]. – Текст : непосредственный // *The American Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 196, № 4. – P. 483-489.

41. A randomized, controlled trial of cavity shave margins in breast cancer / A. B. Chagpar, B. K. Killelea, T. N. Tsangaris [et al.]. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 503-510.

42. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer / A. Makris, T. J. Powles, S. E. Ashley [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of Oncology*. – 1998. – Vol. 9, № 11. – P. 1179-1184.

43. Accuracy of frozen section in intraoperative margin assessment for breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis / M. T. Garcia, B. S. Mota, N. Cardoso [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. e0248768.

44. Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy / G. C. Balch, S. K.

Mithani, J. F. Simpson [et al.]. – Текст : непосредственный // The American surgeon. – 2005. – Vol. 71, № 1. – P. 22-28.

45. Allison, A. B. Carcinoma in a nipple preserved by heterotopic auto-implantation / A. B. Allison, Jr M. B. Howorth. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 1978. – Vol. 298, № 20. – P. 1132-1132.

46. An evaluation of intraoperative digital specimen mammography versus conventional specimen radiography for the excision of nonpalpable breast lesions / S. H. H. Kim, S. D. Cornacchi, B. Heller [et al.]. – Текст : непосредственный // The American Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 205, № 6. – P. 703-710.

47. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? / R. M. Simmons, M. Brennan, P. Christos [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of Surgical Oncology. – 2002. – Vol. 9. – P. 165-168.

48. Assessment of practice patterns following publication of the SSO–ASTRO consensus guideline on margins for breast-conserving therapy in stage I and II invasive breast cancer / S. M. DeSnyder, K. K. Hunt, B. D. Smith [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgical oncology. – 2015. – Vol. 22. – P. 3250-3256.

49. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor–positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20 / E. P. Mamounas, G. Tang, B. Fisher [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 10. – P. 1677-683.

50. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy / M. M. Moore, G. Borossa, J. Z. Imbrie [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgery. – 2000. – Vol. 231, № 6. – P. 877-882.

51. Balic, M. St. Gallen/Vienna 2019: a brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment / M. Balic. – Текст : непосредственный // Breast Care. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 103-110.

52. Brachtel, E. F. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens / E. F. Brachtel. –

Текст : непосредственный // Journal of clinical oncology. – 2009. – Vol. 27, № 30. – P. 4948-4954.

53. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer / Z. S. Zumsteg, M. Morrow, B. Arnold [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgical oncology. – 2013. – Vol. 20. – P. 3469-3476.

54. Cascade Reaction in Human Live Tissue Allows Clinically Applicable Diagnosis of Breast Cancer Morphology. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/advs.201801479> (дата обращения: 11.03.2022).

55. Cascade reaction in human live tissue allows clinically applicable diagnosis of breast cancer morphology / T. Tanei, A. R. Pradipta, K. Morimoto [et al.]. – Текст : непосредственный // Advanced Science. – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. 1801479.

56. Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC) / N. Biglia, F. Maggiorotto, V. Liberale [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 455-460.

57. Clough, K. B. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery / K. B. Clough, G. J. Kaufman. – Текст : непосредственный // Annals of surgical oncology. – 2010. – Vol. 17. – P. 1375-1391.

58. Comparison of intra-operative specimen mammography to standard specimen mammography for excision of non-palpable breast lesions: a randomized trial / C. L. Miller, S. B. Coopey, E. Rafferty [et al.]. – Текст : непосредственный // Breast cancer research and treatment. – 2016. – Vol. 155. – P. 513-519.

59. Consensus Guideline on Breast Cancer Lumpectomy Margins. – The American Society of Breast Surgeons, 2015. – P. 15-18. – Текст : непосредственный

60. Cost implications of the SSO-ASTRO consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stage I and II invasive breast

cancer / R. A. Greenup, J. Peppercorn, M. H. Worni [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 1512-1514.

61. Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO-ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breast-conserving therapy in the UK and Ireland / S. S. K. Tang, S. Kaptanis, J. B. Haddow [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 84. – P. 315-324.

62. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group / M. H. Nielsen, M. Berg, A. N. Pedersen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta oncologica*. – 2013. – Vol. 52, № 4. – P. 703-710.

63. Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy / M. Pilewskie, A. Ho, E. Orell [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 1209-1214

64. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials / S. Darby, P. McGale, C. Correa [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 378, № 9804. – P. 1707-1716.

65. 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 / M. Clarke, R. Collins, S. Darby [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9503. – P. 2087-2106.

66. Emerging technologies for real-time intraoperative margin assessment in future breast-conserving surgery / A. R. Pradipta, T. Tanei, K. Morimoto [et al.]. – Текст : непосредственный // *Advanced Science*. – 2020. – Vol. 7, № 9. – P. 1901519.

67. Evaluation of 2014 margin guidelines on re-excision and recurrence rates after breast conserving surgery: A multi-institution retrospective study / A. Kuritzky, C. Reyna, K. P. McGuire [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Breast*. – 2020. – Vol. 51. – P. 29-33.

68. Evolution of Frozen Section in Carcinoma Breast: Systematic Review / M. K. Rana, A. P. S. Rana, U. Sharma [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Breast Cancer. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–7.
69. Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer / M. Keskek, M. Kothari, B. Ardehali [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2004. – Vol. 30, № 10. – P. 1058-1064.
70. Fitzal, F. Recent developments in breast-conserving surgery for breast cancer patients / F. Fitzal, O. Riedl, R. Jakesz. – Текст : непосредственный // Langenbeck's archives of surgery. – 2009. – Vol. 394. – P. 591-609.
71. Fleming, F. J. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery / F. J. Fleming. – Текст : непосредственный // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2004. – Vol. 30, № 3. – P. 233-237.
72. Fletcher, G. H. History of irradiation in the primary management of apparently regionally confined breast cancer / G. H. Fletcher. м // International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 1985. – Vol. 11, № 12. – P. 2133-2142.
73. Goldstein, N. S. 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 / N. S. Goldstein, L. Kestin, F. Vicini. – Текст : непосредственный // American journal of clinical pathology. – 2003. – Vol. 120, № 4. – P. 500-527.
74. Haagensen, C. D. Carcinoma of the breast. II – Criteria of operability / C. D. Haagensen, A. P. Stout. – Текст : непосредственный // Annals of Surgery. – 1943. – Vol. 118, № 6. – P. 1032.
75. Hayward, J. L. The Guy's Hospital trials on breast conservation / J. L. Hayward. – Текст : непосредственный // Conservative management of breast cancer. – 1983. – P. 77-90.
76. Histologic multifocality of tis, T1–2 breast carcinomas implications for clinical trials of breast-conserving surgery / R. Holland, S. H. J. Veling, M. Mravunac [et al.] // Cancer. – 1985. – Vol. 56, № 5. – P. 979-990.

77. Improved frozen section examination of the retroareolar margin for prediction of nipple involvement in breast cancer / J. R. Piato, F. N. Aguiar, B. S. Mota [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 986-990.

78. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy / B. S. Abdulkarim, J. Cuartero, J. Hanson [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 21. – P. 2852.

79. Influence of margin status on outcomes in lobular carcinoma: experience of the European Institute of Oncology / V. Galimberti, P. Maisonneuve, N. Rotmensz [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgery. – 2011. – Vol. 253, № 3. – P. 580-584.

80. Ingleby, H. Comparative anatomy, pathology, and roentgenology of the breast / H. Ingleby, J. Gershon-Cohen. – University of Pennsylvania Press, 2016. – 472 p. – Текст : непосредственный.

81. Intraoperative assessment of surgical margins during breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ by use of radiofrequency spectroscopy / M. Thill, K. Röder, K. Diedrich [et al.]. – Текст : непосредственный // The Breast. – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 579-580.

82. Intraoperative breast specimen assessment in breast conserving surgery: comparison between standard mammography imaging and a remote radiological system / G. Mariscotti, M. Durando, L. J. Pavan [et al.]. – Текст : непосредственный // The British journal of radiology. – 2020. – Vol. 93, № 1109. – P. 20190785.

83. Intraoperative evaluation of breast tumor margins with optical coherence tomography / F. T. Nguyen, A. M. Zysk, E. J. Chaney [et al.]. – Текст : непосредственный // Cancer research. – 2009. – Vol. 69, № 22. – P. 8790-8796.

84. Intraoperative frozen section for margin assessment in breast conserving surgery / C. Dener, A. Inan, M. D. S. Sen [et al.]. – Текст : непосредственный // Scandinavian Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 98, № 1. – P. 34-40.

85. Intraoperative margin evaluation in breast-conservation surgery using margin probe technique / I. Melnik, I. Lifshitz, P. Weinshtein [et al.]. – Текст : непосредственный // Harefuah. – 2014. – Vol. 153, № 1. – P. 12-14.

86. Intraoperative specimen mammography for margin assessment in breast-conserving surgery / M. Jin, J. Y. Kim, T. H. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Breast Cancer. – 2019. – Vol. 22, № 4. – P. 635-640.

87. Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: a series of 400 procedures / F. D'Halluin, P. Tas, S. Rouquette [et al.]. – Текст : непосредственный // The Breast. – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 248-253.

88. Intraoperative ultrasound in breast cancer surgery – from localization of non-palpable tumors to objectively measurable excision / N. Colakovic, D. Zdravkovic, Z. Skuric [et al.]. – Текст : непосредственный // World journal of surgical oncology. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1-7.

89. Intraoperative ultrasound reduces the need for re-excision in breast-conserving surgery / H. Karanlik, I. Ozgur, D. Sahin [et al.]. – Текст : непосредственный // World journal of surgical oncology. – 2015. – Vol. 13. – P. 1-8.

90. Jensen, J. A. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years / J. A. Jensen, J. S. Orringer, A. E. Giuliano. – Текст : непосредственный // Annals of surgical oncology. – 2011. – Vol. 18. – P. 1665-1670.

91. Letyagin, V. P. Evolution of surgical treatment for breast cancer / V. P. Letyagin. – Текст : непосредственный // Tumors of female reproductive system. – 2014. – Vol. 1. – P. 32-36.

92. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy / M. S. Anscher, P. Jones, L. R. Prosnitz [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgery. – 1993. – Vol. 218, № 1. – P. 22-28.

93. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients / C. van Laar, M. J. van der Sangen, P. M. Poortmans [et al.]. –

Текст : непосредственный // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49, № 15. – P. 3093-3101.

94. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype / A. J. Lowery, M. R. Kell, R. W. Glynn [et al.]. – Текст : непосредственный // *Breast cancer research and treatment*. – 2012. – Vol. 133. – P. 831-841.

95. Lumpectomy cavity shaved margins do not impact re-excision rates in breast cancer patients / S. B. Coopey, J. M. Buckley, B. L. Smith [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2011. – Vol. 18. – P. 3036-3040.

96. Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer / P. I. Tartter, J. Kaplan, I. Bleiweiss [et al.]. – Текст : непосредственный // *The American journal of surgery*. – 2000. – Vol. 179, № 2. – P. 81-85.

97. Mamounas, E. P. Can we approach zero relapse in breast cancer? / E. P. Mamounas. – Текст : непосредственный // *The Oncologist*. – 2005. – Vol. 10, № S2. – P. 9-17.

98. Merino M. J. Breast / M. J. Merino. – Текст : непосредственный // *Gattuso's Differential Diagnosis in Surgical Pathology*. – 2021. – Vol. 419. – P. 721-762.

99. Micro-computed tomography (Micro-CT): a novel approach for intraoperative breast cancer specimen imaging / R. Tang, J. M. Buckley, L. Fernandez [et al.]. – Текст : непосредственный // *Breast cancer research and treatment*. – 2013. – Vol. 139. – P. 311-316.

100. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up / L. Mauriac, G. MacGrogan, A. Avril [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of Oncology*. – 1999. – Vol. 10, № 1. – P. 47-52.

101. Nipple pathology in total skin-sparing mastectomy: implications for immediate reconstruction / L. Wong, R. M. Wilson, W. K. Snapp [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of Plastic Surgery*. – 2016. – Vol. 76. – P. S340-S343.

102. Nipple-areola reconstruction: satisfaction and clinical determinants / M. A. Jabor, P. Shayani, D. R. Collins [et al.]. – Текст : непосредственный // Plastic and reconstructive surgery. – 2002. – Vol. 110, № 2. – P. 457-463.

103. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures / J. P. Crowe Jr, J. A. Kim, R. Yetman [et al.]. – Текст : непосредственный // Archives of Surgery. – 2004. – Vol. 139, № 2. – P. 148-150.

104. Obedian, E. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients / E. Obedian, B. G. Haffty. – Текст : непосредственный // The cancer journal from Scientific American. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 28-33.

105. Oncological and surgical outcomes after nipple-sparing mastectomy: do incisions matter? / C. A. Donovan, A. P. Harit, A. Chung [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 23. – P. 3226-3231.

106. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas / K. B. Clough, J. S. Lewis, B. Couturaud [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgery. – 2003. – Vol. 237, № 1. – P. 26-34.

107. Optimization of breast cancer excision by intraoperative ultrasound and marking needle-technique description and feasibility / N. S. Ivanovic, D. D. Zdravkovic, Z. Skuric [et al.]. – Текст : непосредственный // World Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 1-6.

108. Outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer patients: a systematic literature review / L. De La Cruz, S A. Blankenship, A. Chatterjee [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgical oncology. – 2016. – Vol. 23. – P. 3247-3258.

109. Positive nipple margins in nipple-sparing mastectomies: rates, management, and oncologic safety / R. Tang, S. B. Cooney, A. L. Merrill [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Surgeons. – 2016. – Vol. 222, № 6. – P. 1149-1155.

110. Predictors of nipple–areolar complex involvement by breast carcinoma: histopathologic analysis of 787 consecutive therapeutic mastectomy specimens / J.

Wang, X. Xiao, J. Wang, [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2012. – Vol. 19. – P. 1174-1180.

111. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation / M. C. Smitt, K. Nowels, R. W J. Carlson [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2003. – Vol. 57, № 4. – P. 979-985.

112. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy / R. M. Ciocca, T. Li, G. M. Freedman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2008. – Vol. 15. – P. 2263-2271.

113. Prognosis in women with small (T1mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes / G. Canello, P. Maisonneuve, N. Rotmensz [et al.]. – Текст : непосредственный // *Breast cancer research and treatment*. – 2011. – Vol. 127. – P. 713-720.

114. Real-time intraoperative detection of breast cancer using near-infrared fluorescence imaging and Methylene Blue / Q. R. Tummers, F. P. Verbeek, B. E. Schaafsma [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2014. – Vol. 40, № 7. – P. 850-858.

115. Relationship between initial margin status for invasive breast cancer and residual carcinoma after re-excision / C. Kotwall, M. Ranson, A. H. Stiles [et al.]. – Текст : непосредственный // *The American Surgeon*. – 2007. – Vol. 73, № 4. – P. 337-343.

116. Rivera, R. J. Analysis of the impact of intraoperative margin assessment with adjunctive use of MarginProbe versus standard of care on tissue volume removed / R. J. Rivera, D. R. Holmes, L. Tafra. – Текст : непосредственный // *International Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 868623.

117. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery / N. Cabioglu, K. K. Hunt, A. A. Sahin [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2007. – Vol. 14. – P. 1458-1471.

118. Rosen, P. P. Frozen section diagnosis of breast lesions. Recent experience with 556 consecutive biopsies / P. P. Rosen. – Текст : непосредственный // *Annals of Surgery*. – 1978. – Vol. 187, № 1. – P. 17-19.

119. Roukos, D. H. Perspectives and risks of breast-conservation therapy for breast cancer / D. H. Roukos, A. M. Kappas, N. J. Agnantis. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2003. – Vol. 10, № 7. – P. 718-721.

120. Rusby, J. E. Nipple-sparing mastectomy / J. E. Rusby, B. L. Smith, G. P. H. Gui. – Текст : непосредственный // *Journal of British Surgery*. – 2010. – Vol. 97, № 3. – P. 305-316.

121. Schnabel, F. PD02-04: A Randomized, Prospective, Multicenter Study of the Impact of Intraoperative Margin Assessment with Adjunctive Use of MarginProbe vs. Standard of Care / F. Schnabel, L. Taфра. – Текст : непосредственный // *Cancer Research*. – 2011. – Vol. 71, № 24_Supplement. – P. PD02-04-PD02-04.

122. Should women younger than 40 years of age with invasive breast cancer have a mastectomy?: 15-year outcomes in a population-based cohort / J. Q. Cao, P. T. Truong, I. A. Olivotto [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2014. – Vol. 90, № 3. – P. 509-517.

123. Significance of resection margin as a risk factor for local control of early-stage breast cancer / J. Gatek, D. Vrana, L. Lukesova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2013. – Vol. 157, № 3. – P. 209-213.

124. Smitt, M. C. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation / M. C. Smitt, K. W. Nowels. – Текст : непосредственный // *Cancer*. – 1995. – Vol. 76, № 2. – P. 259-267.

125. 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 / M. S. Moran, S. J. Schnitt, A. E. Giuliano [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2014. – Vol. 88, № 3. – P. 553-564.

126. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer / M. Morrow, R. Jagsi, A. R. Alderman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Jama*. – 2009. – Vol. 302, № 14. – P. 1551-1556.

127. Technical factors, surgeon case volume and positive margin rates after breast conservation surgery for early-stage breast cancer / P. J. Lovrics, S. D. Cornacchi, F. Farrokhyar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Canadian Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 53, № 5. – P. 305-312.

128. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis / N. Houssami, P. Macaskill, M. L. Marinovich [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 717-730.

129. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis / M. L. Marinovich, L. Azizi, P. Macaskill, [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2016. – Vol. 23. – P. 3811-3821.

130. The Effect of Positive Margins on Outcomes in Breast Cancer / C. S. Ling, U. M. Weisgerber-Kriegel, A. Njue [et al.]. – Текст : непосредственный // *Value in Health*. – 2013. – Vol. 16, № 7. – P. A394.

131. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy / S. J. Schnitt, A. Abner, R. Gelman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cancer*. – 1994. – Vol. 74, № 6. – P. 1746-1751.

132. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early-stage breast cancer / P. J. Lovrics, S. D. Cornacchi, F. Farrokhyar [et al.]. – Текст : непосредственный // *The American journal of surgery*. – 2009. – Vol. 197, № 6. – P. 740-746.

133. The role of radiation therapy after nipple-sparing mastectomy / C. Gomez, C. Shah, S. McCloskey [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of surgical oncology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 2237-2244.

134. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer / D. Aziz, E. Rawlinson, S. A. Narod [et al.]. – Текст : непосредственный // The breast journal. – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 331-337.

135. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue / A. Luini, J. Rososchansky, G. Gatti [et al.]. – Текст : непосредственный // Breast cancer research and treatment. – 2009. – Vol. 113. – P. 397-402.

136. The Veronesi quadrantectomy: an established procedure for the conservative treatment of early breast cancer / S. Zurrada, A. Costa, A. Luini [et al.]. – Текст : непосредственный // International journal of surgical investigation. – 2001. – Vol. 2, № 6. – P. 423-431.

137. Tracking nonpalpable breast cancer for breast-conserving surgery with carbon nanoparticles: implication in tumor location and lymph node dissection / Y. Jiang, N. Lin, S. Huang [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicine. – 2015. – Vol. 94, № 10. – P. 605.

138. Ultrasound-guided core needle biopsy of the breast: does frozen section give an accurate diagnosis? / E. Mueller-Holzner, T. Frede, M. Daniaux [et al.]. – Текст : непосредственный // Breast cancer research and treatment. – 2007. – Vol. 106. – P. 399-406.

139. Variability in reexcision following breast conservation surgery / L. E. McCahill, R. M. Single, E. J. Aiello Bowles [et al.]. – Текст : непосредственный // Jama. – 2012. – Vol. 307, № 5. – P. 467-475.

140. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates / M. Azu, P. Abrahamse, S. J. Katz [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgical oncology. – 2010. – Vol. 17. – P. 558-563.

141. Wilson, L. B. A method for the rapid preparation of fresh tissues for the microscope / L. B. Wilson. – Текст : непосредственный // Journal of the American Medical Association. – 1905. – Vol. 45, № 23. – P. 1737-1737.

142. Yang, T. J. Tumor bed delineation for external beam accelerated partial breast irradiation: a systematic review / T. J. Yang, R. Tao, P. H. M. Elkhuzen [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2013. – Vol. 108, № 2. – P. 181-189.

143. Zhao, R. Development and Validation of a Prediction Model for Positive Margins in Breast-Conserving Surgery / R. Zhao, J. Xing, J. Gao. – Текст : непосредственный // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1-8.