


На правах рукописи



Хугаева Фатима Славиковна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Зикирходжаев Азизжон Дилшодович

Официальные оппоненты:

Исмагилов Артур Халитович – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины, профессор кафедры

Ходорович Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Клиника комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочных желез, заведующий клиникой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» июня 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её обоснованности

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)

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%. Смертность от РМЖ в 2021 году составила 4,8%, что в 1,8 раза меньше по сравнению с 2011 годом – 8,7% .

Эти данные свидетельствуют о своевременном скрининге, а также о возросшем качестве лечения больных 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. ОПР – это резекция молочной железы при РМЖ с использованием методов пластической хирургии для восстановления формы 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 и ОПР 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. При недостоверной интраоперационной оценке краев резекций частота позитивных краев резекции может достигать 20–60% по данным различных исследований.

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

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.

Края резекции в препарате размечают или прошиванием, или специальными красителями. Маркировка дает возможность уточнить, в каком крае остались опухолевые клетки. Дискутабельным остается число исследуемых краев резекции.

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.

Главным преимуществом срочного интраоперационного цитологического исследования края резекции является простота. Так как, длительность исследования 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

Срочное интраоперационное гистологическое исследование краев резекции молочной железы проводят во время операции на замороженных срезах. Недостаток данного метода при наличии жировой ткани – сложность получения качественного препарата, а также длительность исследования (около 20–30 мин.). Микроскопическому исследованию подвергают наиболее близкий к опухоли край резекции.

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

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 клинико-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 работы

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

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 данных проведен статистическими методами и компьютерными программами.

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», I 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 исследования 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.

Обсуждение диссертационной работы проведено 22 февраля 2023 г. (протокол № 2/2-2023г.) на научном заседании кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные результаты работы включены в учебную программу профильной кафедры онкологии, радиотерапии, и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт № 188 от 11.01.2023 г.

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.

Структура и объем 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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.

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.

Объектом исследования были пациенты с диагнозом РМЖ 0 (сTisN0M0), I (сT1N0M0), IIА (сT1N1M0, сT2N0M0), IIВ (сT2N1M0, сT3N0M0), III А (сT1N2M0), III С стадии (сT1N3M0).

Возраст пациенток колебался от 31 до 88 лет, в среднем на момент операции составил 44,0 ±1,4 лет

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, 2018г.).

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 непальпируемых опухолях МЖ, с целью маркировки зоны опухоли, устанавливают металлический проводник (гарпун). Манипуляция проводилась либо под УЗИ-навигацией. При рентген негативной опухоли. В МНИОИ им.П.А.Герцена использовался аппарат Hitachi Aloka Noblus (Hitachi, Япония).

Первый метод – это маркировка краев резекций, окрашивание красителями в разные цвета. Для этого использовали туши, акриловые краски и специальные красители.

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 1).

Маркировка краев резекций молочной железы



Рисунок 1 – 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 (Рисунок 2).

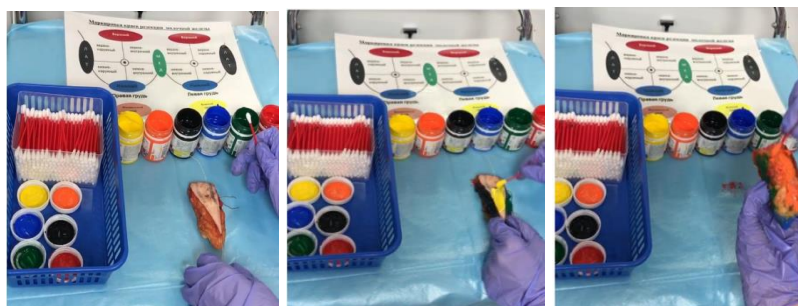


Рисунок 2 – Маркировка удаленного сектора молочной железы красителями, в соответствии с разработанным трафаретом

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 и окрашивание согласно разработанному трафарету (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Маркировка краев резекции молочной железы лигатурой и красителями

Морфолог описывает края сектора, а именно макроскопическое расстояние от опухолевого узла до 6 краев резекции в мм (Рисунок 4).

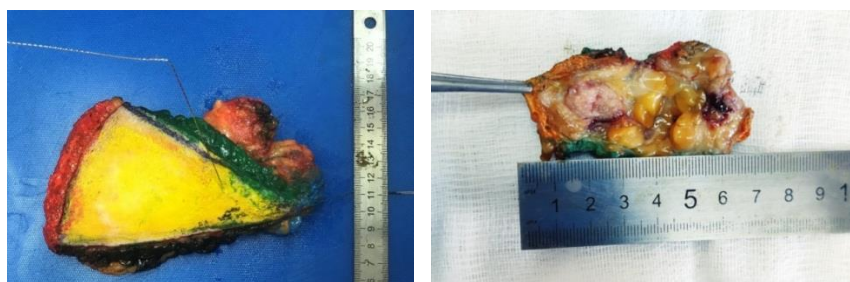


Рисунок 4 – Измерение расстояния от опухолевого узла до краев резекции молочной железы

При удалении сектора молочной железы с опухолевым узлом удаляют без кожного края, мы используем дополнительный трафарет, на который фиксировали сектор и доставляли в отделение патоморфологии (Рисунок 5). С целью точной ориентации удаленного сектора и адекватной оценки краев, при отсутствии кожного края МЖ.

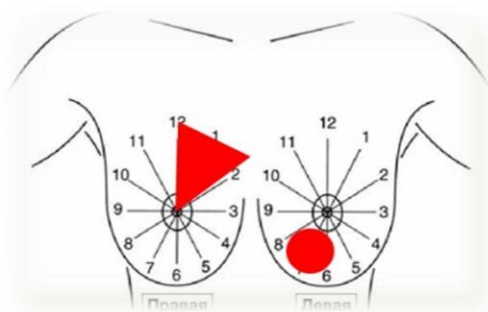
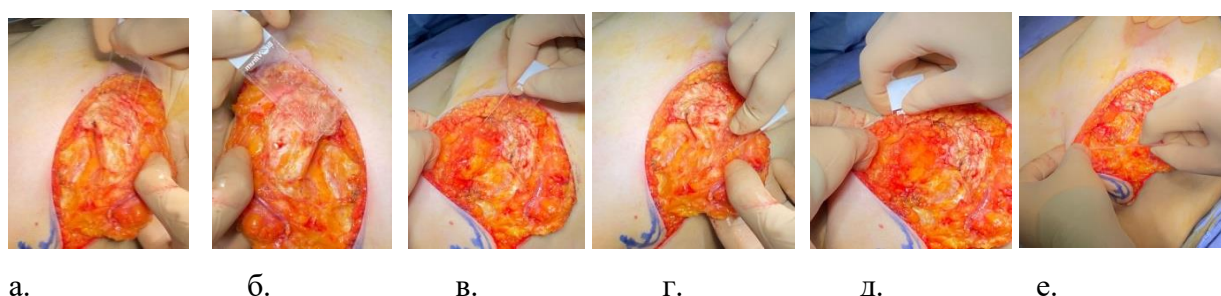


Рисунок 5 – Трафарет для транспортировки удаленного сектора молочной железы в отделение патоморфологии

Вторым этапом срочного интраоперационного исследования краев резекций, является цитологическое исследование, выполняют соскобы с 6 краев резекции молочной железы, а затем их направляют в отделение цитологии (Рисунок 6).



а. б. в. г. д. е.

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

В отделение онкоцитологии каждая из сторон маркируется специальными красителями. Для срочного окрашивания цитологических препаратов применяют набор для окраски Лейкодиф (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Набор для окрашивания мазков крови Лейкодиф 200 (LDF 200)

Подготовка мазков-отпечатков:

Доставленные стекла в течении 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 8).

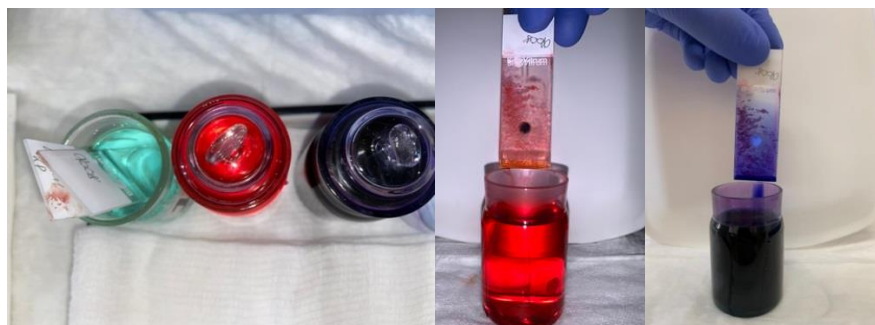


Рисунок 8 – Подготовка цитологических мазков отпечатков

Фиксированный мазок погружают 3 раза на 1 минуту в реактив. После каждого погружения дают возможность стечь раствору и его избыток. 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 9).



Рисунок 9 – Мазки-отпечатки с краёв операционного разреза после окраски лейкодиф

Важным фактором является контроль интенсивности окрашивания, а именно регулировать число погружений, минимальное количество, которых составляет 3 раза.

Срочное цитологическое исследование методом световой микроскопии выполняют в среднем за 10-12 минут (Рисунок 10).

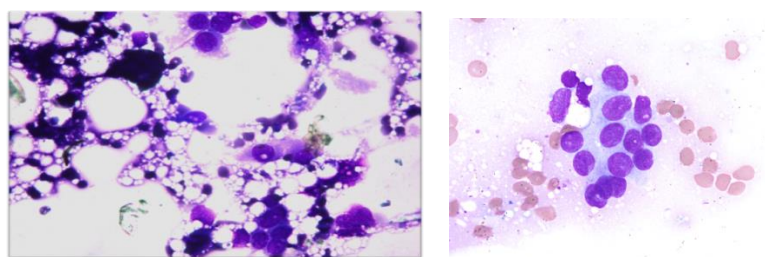


Рисунок 10 – Комплексы аденогенного рака в мазке-отпечатке с края резекции. Окраска Лейкодиф, х400

В ложе удаленного опухолевого узла устанавливают рентгенконтрастные клипсы, для дальнейшей реализации буста лучевой терапии на ложе опухолевого узла (Рисунок 11).

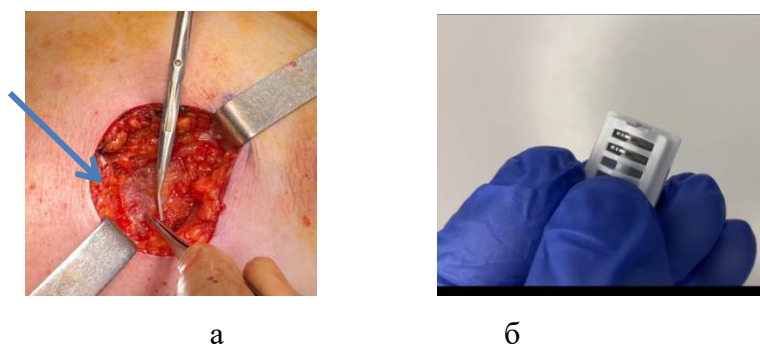


Рисунок 11 – Методика установки рентгенконтрастных клипс в ложе удаленной опухоли
а) установка рентгенконтрастных клипс; б) рентгенконтрастные клипсы

Для маркировки зоны опухоли под контролем маммографии или УЗИ при непальпируемом образовании, в зону опухоли устанавливают металлический проводник (гарпун) Bard® DuaLok®, являющийся ориентиром для хирурга во время операции. Сектор удаляли и отправляли на рентгеновское исследование (Рисунок 12).

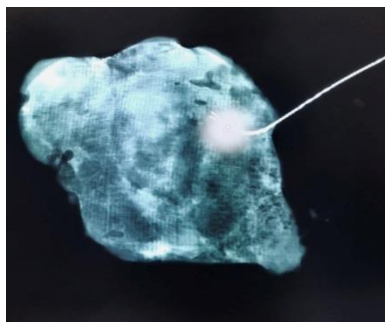


Рисунок 12 – Снимок молочной железы с металлическим проводником в ложе опухоли

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 краёв резекции можно объяснить неудачной техникой взятия мазков, т.к.: макроскопические признаки опухоли не всегда совпадают с её 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 рецидив. Как видно из таблицы 1, в двух группах, по данным планового морфологического исследования положительные края резекции диагностированы в 38 случаях.

Таблица 1 – Частота позитивного края резекции, местного рецидива и прогрессирования в общей группе исследования (n=350)

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

В качестве дальнейшей тактики лечения при R1 в 18 случаях выполнено повторное хирургическое вмешательство: 5 больным выполнена резекция положительного края, в 13 случаях выполнена мастэктомия, проведена лучевая терапия в 20 случаях. Частота рецидивов составила 16 (4,6%) случаев в обеих группах исследования. В группе ОПР 11 случаев и 5 случаев в группе ОСО.

Прогрессирование было выявлено у 15 (4,3%) больных. В 6 случаях в группе ОПР и 9 случаях в группе ОСО, метастатическое поражение костей скелета было в 6 случаях, в 6 случаях в печень и 3 в легкие.

Таблица 2 – Частота R1, рецидива и прогрессирования заболевания в исследуемых группах

Показатель	Категории	Тип операции		p
		ОПР (n = 150)	ОСО (n = 200)	
R1	<i>R0</i>	134 (89,3)	178 (89,0)	0,921
	<i>R1</i>	16 (10,7)	22 (11,0)	
Рецидив	<i>нет</i>	139 (92,7)	195 (97,5)	0,039
	<i>да</i>	11 (7,3)	5 (2,5)	
Прогрессирование	<i>нет</i>	144 (96,0)	191 (95,5)	1
	<i>да</i>	6 (4,0)	9 (4,5)	

Проанализировано типа операции и частота R1, рецидива и прогрессирования заболевания, как представлено в таблице 2. R1 при ОСО выявлено в 22 (11,0%) случаях, при ОПР в 16 случаях (10,7%).

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

Проанализировав распределение больных с R1, рецидивом, прогрессированием заболевания в зависимости от стадии в исследуемых группах R1 при стадии pTis(DCIS) выявлены у 3 больных (18,8%), IA стадии – у 25 больных (12,3%), IIA стадия – у 7 больных (7,9%), IIB стадия – у 2 больных (6,7%), при IIIС стадии – у 1 больной, что составило 100% в пределах данной стадии.

Рецидивы при Tis выявлены у 3 (12,5%), IA стадии – у 6 (3,0%), IВ стадии – у 1, что составило 14,3% в пределах данной стадии, IIA стадии – у 5 (5,6%), IIB стадии – у 2 (6,7%) больных ($p = 0,446$).

Прогрессирование заболевания было выявлено в 7 (3,4%) случаях, у больных при IA стадии, в 6 случаях (6,7%), при IIA стадии и в 2 случаях (6,7%), при IIB стадии ($p = 0,446$).

Распределение рецидивов в зависимости от типа операции и стадии в исследуемых группах. Так, при раке in situ (DCIS), рецидив выявлен в 2 случаях, при ОСО - 1. При IA стадии в 5 случаях (5,9%) рецидив выявлен при ОПР и 1 (0,8%) при ОСО ($p = 0,084$). При IIA стадии рецидив в 4 (8,3%) случаях при ОПР и 1 (2,4%) при ОСО ($p = 0,369$). При IIB 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. Распределение по развитию прогрессирования в зависимости от типа операции и стадии в исследуемых группах. Прогрессирование, при IA стадии выявлено в 3 случаях (3,5%) при ОПР и 4 случаях (3,4%) при ОСО ($p = 1$). При IIA стадии в 3 (6,2%) случаях при ОПР и 3 (7,3%) при ОСО ($p = 1$). При IIB стадии прогрессирование был выявлен у 2 (10,5%) пациентов в группе ОСО ($p = 0,520$).

Таблица 3 – 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 дольковый	18 (75,0)	6 (25,0)	
Инфильтративный протоковый	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 выявлен в 6 (25,0%) случаях, по 1 (14,3%) случаю при комбинированном и раке in situ. Однако, при подгрупповом анализе было выявлено, что при инфильтративном протоковом раке частота R1 была достоверно выше ($p = 0,030$) (Таблица 3).

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

Рецидив был выявлен при инфильтративном протоковом раке, в 15 случаях (5,2%), 3 случая (14,3%) при раке in situ.

Таблица 4 – Распределение пациенток в зависимости от степени дифференцировки опухоли при прогрессировании

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

Как видно из Таблицы 4, 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%).

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 случаев (1,7%) и G3 случаев (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 13).

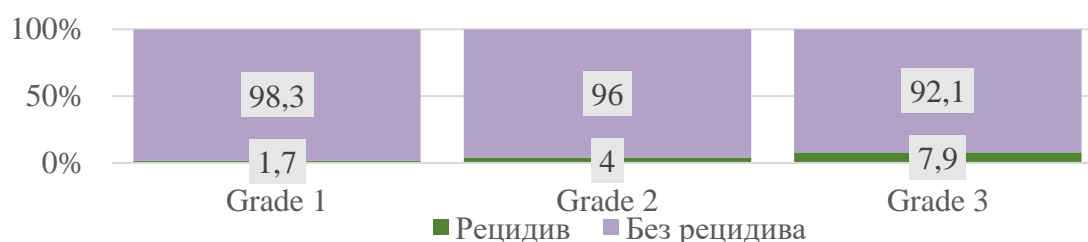


Рисунок 13 – Частота развития локального рецидива в общей группе исследования в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Нами выполнен анализ частоты ширины края резекции и риска возникновения рецидива, прогрессирования заболевания и нерадикально выполненной операции на основании планового морфологического исследования (R1) (Таблица 5).

Таблица 5 – Взаимосвязь риска нерадикальной операции, рецидива и прогрессирования

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

Как видно из таблицы 5, 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 варьировала от 2 до 6 мм, медиана составила 4мм. В 6 случаях оценить ширину края резекции было невозможно, ввиду отсутствия данных.

Прогрессирования выявлено у 12 больных, ширина края резекции варьировала от 3 до 6 мм, медиана составила 4 мм. В 3 случаях, ширина края резекции не определена, ввиду отсутствия данных. Ширина края резекции статистически не влияла на частоту локального рецидива ($p = 0,038$). Чаще всего рецидивы наблюдали при ширине края 0-1 мм, при увеличении данного показателя частота рецидива снижалась (Рисунок 14).

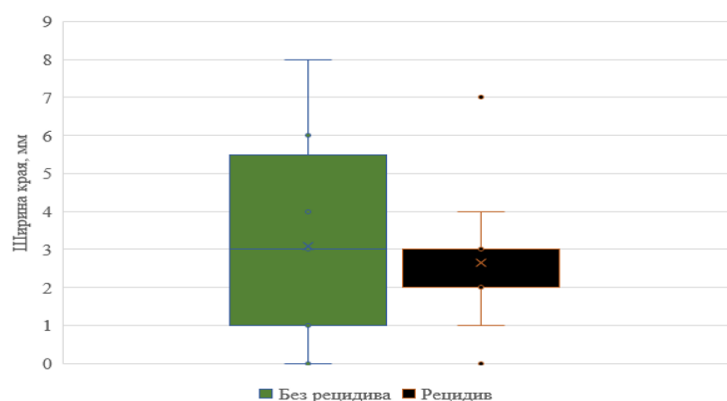


Рисунок 14 – Распределение ширины края резекции в зависимости от рецидива

R1 выявлено при отступе 0-1 в 4 случаях (20,0%), при отступе 1,1-3мм.в 9 случаях (13,4%), при отступе 3,1-5 в 6 случаях в 10,3%, при отступе от 5,1-10мм.- 12 случаев 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 1,1-3мм., 3 случаях (4,5%), при отступе 3,1-5- 2 случаях в 3,4%, при отступе от 5,1-10мм.,- 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 выявлено в 3 случаях 15% при отступе 1,1-3мм, в 2 случая 3%, при отступе 3,1-5мм - рецидивы выявлены в 2 случаях 3,4%, при отступе от 5,1-10мм, в 3 случаях 2,9%, не было данных в 5 случаях 5,6% (Рисунок 15).

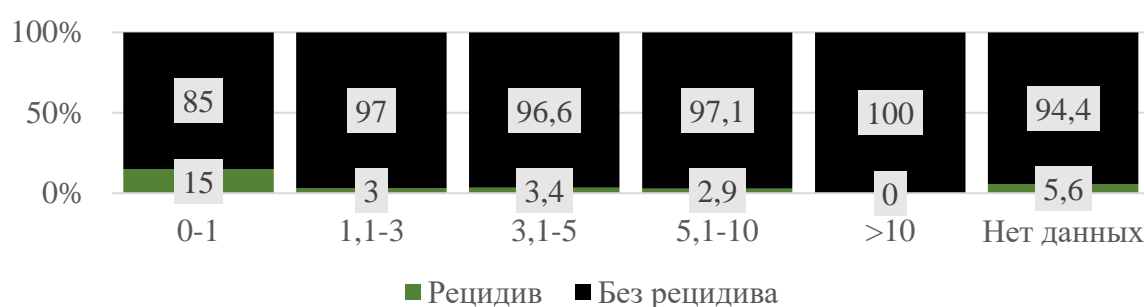


Рисунок 15 – Распределение рецидивов в зависимости от ширины краев резекции, по группам

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

Как видно на рисунке 16, 6 случаев рецидивов было у пациентов прооперированных в 2015 году. Далее, 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

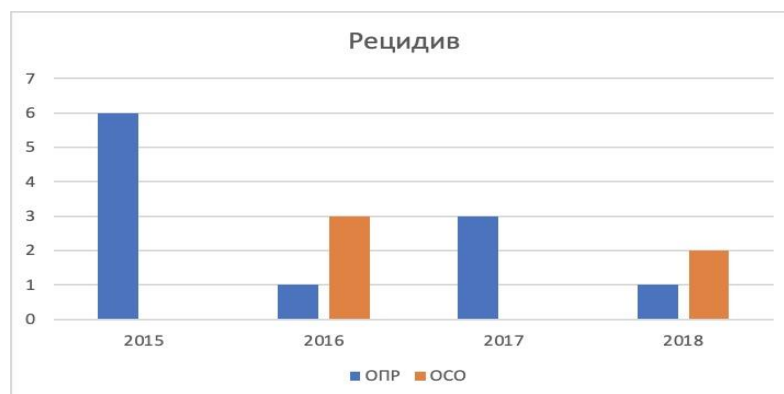


Рисунок 16. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ширины края резекции

Медиана наблюдения составила 42 ± 20 месяцев (от 4 до 85 месяцев). Результаты прослежены для 332 (95%) больных (Таблица 6, Рисунок 17).

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

Таблица 6 – Безрецидивная выживаемость. в исследуемых группах

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

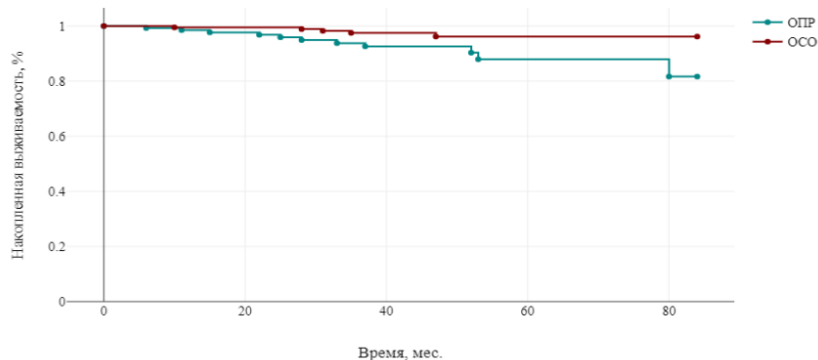


Рисунок 18 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа операции

Примечание: ОСО (I группа) – органосохраняющие операции ОНР (II группа) – онкопластические резекции

В группе ОНР 5-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно меньше чем в группе ОСО ($\log\text{-rank} = 0,023$) (Рисунок 19). Сведения об общей выживаемости представлены в Таблице 7, Рисунке 19. Всего умер 1 пациент в группе ОНР и 2 пациента в группе ОСО.

Таблица 7 – Общая выживаемость

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

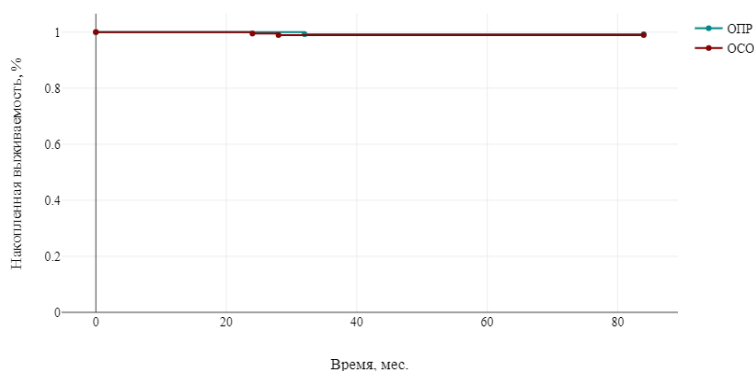


Рисунок 19 – Общая выживаемость в зависимости от типа операции

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.

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 % случаях, 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

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

При наличии опухолевых клеток в крае резекции (R1) возможно выполнить ререзекцию до чистого края, однако при обнаружении клеток инвазивного долькового рака рекомендуется выполнять мастэктомию или подкожную мастэктомию с одномоментной реконструкцией.

У больных при $cTisN0M0$, $cT1N0M0$ необходимо проведение тщательной предоперационной разметки при планировании ОПР и ОСО с предоперационной установкой локализационной иглы.

При дольковом раке молочной железы необходимо выполнение МРТ-исследования до реализации хирургического лечения.

Возможно выполнение срочного цитологического исследования краев резекций как альтернативы срочному морфологическому исследованию.

При выполнении ОСО и ОПР у больных РМЖ $cTisN0M0$, $cT1N0M0$ необходимо выполнение рентгенологического исследования удаленного сектора для оценки адекватности хирургического вмешательства.

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.

Выражаю огромную благодарность своему научному консультанту доктору медицинских наук, профессору Надежде Николаевне Волченко, за значимые замечания, ценные советы и рекомендации по оформлению диссертационной работы, оказавшие большое влияние на выполнение исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ф.С. Хугаева**, Е.А. Рассказова, В.В. Ефанов, А.В. Трегубова, Д.Р. Ортабаева, Д.Ф. Омарова, Н.Н. Волченко, И.В. Решетов, А.Д. Зикиряходжаев. / Исследование краев резекции при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы. // *Врач*. 2020. Т. 31. (12). С. 41-46.
2. **Ф.С. Хугаева**, А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, Е.А. Рассказова, Д.Р. Ортабаева, Д.Ф. Омарова, А.В. Трегубова. / Тактика лечения больных раком молочной железы после органосохраняющих операций при положительных краях резекции R1 // **Вопросы онкологии**. – 2020. Т. 66; (3). С. 262-269. [Scopus]
3. **Ф.С. Хугаева**, А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, И.В. Решетов, Е.А. Рассказова, А.В., Трегубова / Новые методики определения краев резекций при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы // **Акушерство и гинекология**. – 2020. № 6. С. 132-140. [Scopus]
4. **Ф.С. Хугаева**, А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова, Д.Ф. Омарова, Д.Р. Ортабаева, А.В. Трегубова, И.В. Решетов, А.Д. Каприн. / Местные рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения: место онкопластических резекций и факторы риска // **Врач**. 2021. Т. 32. (8). С. 5-10.
5. Исследование краев резекции при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы (стр.32-46). А.Д. Каприн, А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, Е.А. Рассказова, В.В. Ефанов, В.С. Суркова, **Ф.С. Хугаева** / Технологии диагностики и лечения рака молочной железы: учебно-методическое пособие. – Под ред. академика РАН А.Д. Каприна Обнинск: ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 98с. – (Серия «Библиотека врача-онколога»). – ISBN 978-5-901968-59-8
6. **Ф.С. Хугаева**, Д.Ф. Омарова, А.Д. Зикиряходжаев, Ф.Н. Усов, И.С. Дуадзе, А.Р. Босиева, П.И. Куприянов, И.В. Решетов, А.Д. Каприн Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы. // **Вопросы онкологии**. – 2022. Т. 68. № 6. С. 752-757. [Scopus]
7. **Ф.С. Хугаева**, А.Д. Зикиряходжаев, А.Р. Босиева, Д.В. Багдасарова, Н.Н. Волченко, А.А. Феденко, М.В. Старкова, И.С. Дуадзе, В.В. Ефанов, Ф.Н. Усов. Полный патоморфологический ответ после неoadьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена**. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 23-27. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПХТ – адъювантная 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 – неoadъювантная полихимиотерапия
ОВ – общая выживаемость
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОПР – онкопластические резекции
ОСЛ – органосохраняющее лечение
ОСО – органосохраняющие операции
ПММР – первично-множественный метастатический 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, тирозинкиназа семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB
IARC – Международное агентство по исследованию рака
LV1 – лимфоваскулярная инвазия
R1 – положительный край резекции