

Г.П. Олійниченко
Л.М. Захарцева
Н.Ф. Аникусько
Ю.А. Тимовская
В.Е. Чешук
О.Е. Лобанова
А.Г. Григоруку
Е.А. Пекур

Киевская городская
онкологическая больница

Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца МЗ Украины

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной
железы, органосохраняющая
операция, чистота края резекции,
безрецидивная выживаемость,
общая выживаемость.

ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРАЯ РЕЗЕКЦИИ ТКАНИ ПРИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Проанализированы данные интраоперационного исследования чистоты края резекции при органосохраняющих операциях (ОСО) у 397 больных раком молочной железы (основная группа), особенности лечебной тактики (в том числе хирургического вмешательства) в зависимости от полученных данных и отдаленные результаты лечения (срок наблюдения — 3–4 года). Последние сопоставлены с результатами лечения 203 пациенток (контрольная группа), которым были проведены ОСО без исследования края резекции ткани и соответствующей корректировки операции. Показано, что выживаемость пациенток в основной группе достоверно выше, чем в контрольной.

ВВЕДЕНИЕ

Хирургический метод лечения является одним из основных в комплексном лечении больных раком молочной железы (РМЖ). Постепенно, с развитием онкологии, хирургическое лечение при ранних стадиях РМЖ уменьшалось в объеме от радикальных и модифицированных мастэктомий до квадрантэктомий и туморэктomий. Вопрос сохранения молочной железы (МЖ) у данной категории больных всегда актуален, учитывая важность психосоциального фактора в их полноценной реабилитации. Первые положительные результаты проведения органосохраняющих операций (ОСО) с последующей лучевой терапией больных РМЖ были опубликованы еще в 1920 г. [25]. К 70-м годам XX ст. появился ряд научных работ, в которых было отмечено, что применение травматичных хирургических методов сопровождается осложнениями (постмастэктомический синдром) и эстетической инвалидностью; предполагалось, что щадящие ОСО будут обеспечивать такую же выживаемость, но без указанных осложнений [25]. Широкое внедрение маммографического скрининга позволило выявлять опухоли малого размера, что в свою очередь создало условия для более широкого использования ОСО. Совершенствование протоколов полихимиотерапии и гормональной терапии повысило эффективность лечения больных РМЖ и тем самым улучшило их выживаемость после ОСО. В настоящее время комплексная или комбинированная терапия с учетом прогностических факторов дает возможность успешно применять ОСО у большин-

ства пациенток [16, 24]. Этому способствует также контроль радикальности операции путем исследования краев резекции на наличие опухолевых клеток в них. Критериями индивидуализации являются, кроме возраста пациентки и стадии заболевания, также молекулярно-биологические характеристики опухоли, позволяющие оценить степень ее злокачественности и резистентность к терапии. Такой подход создает условия для более широкого применения ОСО без ухудшения показателей выживаемости [6, 9, 19].

При проведении ОСО ключевыми являются следующие критерии: соотношение диаметра опухоли и размера МЖ; состояние подмышечных лимфоузлов (ЛУ); гистологическая оценка чистоты краев резецируемого участка железы с опухолью; возможность проведения послеоперационной лучевой терапии; оценка необходимости того либо иного вида предоперационного лечения. Применение этих критериев позволяет расширить показания к ОСО (не только для I ст. РМЖ), обеспечивая при этом высокую безрецидивную и общую выживаемость [7, 12–14, 20]. Неoadьювантная химиотерапия позволяет провести радикальную ОСО за счет уменьшения размеров первичной опухоли. Важным условием сохранения радикализма операции является гистологический контроль отсутствия раковых клеток в краях резецируемого участка МЖ.

Противопоказаниями к ОСО у первичных больных, а также у больных, прошедших неoadьювантное лечение являются: диффузные формы РМЖ;

размер опухоли >5 см; отек кожи железы, вовлечение кожи в опухолевый рост; фиксация опухоли к грудной стенке; диффузная микрокальцинация ткани железы; мультицентричный рост опухоли; медицинские противопоказания к проведению лучевой терапии [3, 10, 15, 17].

Один из главных факторов развития местного рецидива после ОСО у больных РМЖ является состояние краев резекции [8, 18, 23]. Стандартом является хирургическая практика добиваться путем повторного иссечения чистых краев резекции [2]. Предполагается, что повторная резекция для достижения чистых краев у пациенток как молодого, так и пожилого возраста, столь же эффективна, как и моноблочное одномоментное удаление опухоли с окружающими тканями, однако этот факт изучен недостаточно. Ретроспективно из базы данных Henrietta Banting Breast Centre в 1987–1997 гг. выделено 1430 пациенток, которые перенесли лампэктомию по поводу инвазивного РМЖ: 1225 пациенток (группа А) имели «негативные края» при первичной резекции, 152 (группа В) перенесли одну или более резекций до достижения «негативных краев», у 53 (группа С) были «позитивные края» после хирургического вмешательства и ре-резекция им не была выполнена. При анализе безрецидивной выживаемости не было получено статистически достоверных различий между группами А и В, однако отмечена тенденция к повышению частоты местных рецидивов в группе С [1].

Интраоперационное исследование краев резекции при ОСО позволяет контролировать локальное распространение РМЖ [11, 20]. В исследовании [4] показано, что 92 больных (46%) с инвазивным РМЖ и 24 (38%) — РМЖ *in situ* (DCIS) имели «положительные края» при первичном интраоперационном анализе. Из них 58 больным (29%) с инвазивным РМЖ и 6 (9%) — с DCIS проведено повторное иссечение ткани МЖ для достижения «негативных краев» резекции, а 52 выполнена мастэктомия. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 99% при инвазивном раке и 100% при DCIS. В исследовании [21] ретроспективно проанализированы истории болезни 535 пациенток, которые перенесли ОСО по поводу РМЖ с последующим облучением. Безрецидивный период в течение 6 лет отмечен у 97% пациенток с «отрицательными краями» резекции и 86% у пациенток без изучения краев резекции. Риск развития местного рецидива у больных с «неопределенными краями» резекции, которые получали тамоксифен или химиотерапию и радиотерапию, составил 4%, а у больных этой же группы, которые не получали системную терапию, — 16–29%. Таким образом, интраоперационное исследование краев резекции позволяет оптимизировать и общий план лечения пациенток после ОСО.

Целью исследования была оценка практического значения определения чистоты краев резекции

РМЖ во время проведения ОСО для показателя выживаемости больных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 397 больных РМЖ, которым в Киевской городской онкологической больнице в 2003–2004 гг. выполнены ОСО с интраоперационным определением гистологической чистоты краев резекции (группа 1) и 203 больных с аналогичной операцией без такого определения (группа 2). Возраст больных в группе 1 — 25–85 лет (средний возраст — 53,04 года). Распределение пациенток по возрасту было следующим: до 35 лет — 20 (5%), 36–55 — 228 (57,5%), старше 56 — 149 (37,5%). В группу 2 вошли пациентки возрастом от 25 до 81 года (средний возраст — 56,6 года); до 35 лет — 18 (9%), 36–55 — 118 (58%), старше 56 — 67 (33%).

Распределение по клиническим стадиям РМЖ в группе 1: I ст. — 236 (59,5%), IIa ст. — 119 (30%), IIb ст. — 42 (10,5%); в группе 2: I ст. — 106 (52%), IIa ст. — 81 (40%), IIb ст. — 16 (8%). Таким образом, группы сопоставимы по возрасту и клиническим стадиям заболевания.

Больные группы 1 были разделены на 2 подгруппы: А — с чистыми краями резекции — 325 пациенток (81,9%), В — больные, у которых были выявлены опухолевые клетки в краях резекции, — 72 (18,1%). В подгруппе А всем больным выполнены ОСО; в подгруппе В — 50 (69,4%) мастэктомий, 22 (30,6%) больным проведена дополнительная резекция ткани МЖ до достижения чистых краев. Всего в группе 1 сделано 347 (87,4%) ОСО. В группе 2 всем больным выполнена ОСО. Все пациентки получали комплексное лечение согласно стандартам. 15 (3,8%) больных, которым были выполнены ОСО, отказались от послеоперационной лучевой терапии.

Оценку краев резекции проводили во время операции на замороженных срезах толщиной 5 микрон с окраской среза гематоксилин-эозином. На исследование брали ткань со всех поверхностей резекции с предварительной ее маркировкой. Замораживание и приготовление среза выполнялось в микротоме фирмы «Микрон» (Германия).

Срок наблюдения за пациентками составил от 3 до 4 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения в подгруппе 1А рецидив (Р) выявлен у 3 пациенток (0,92%) через 19,16 (95% ДИ 18,97–19,34) мес после квадрантэктомии; у 2 (0,6%) больных был выявлен метакхронный РМЖ через 12,48 (95% ДИ 12,46–12,5) мес после ОСО. Кроме того, в целом в группе 1 у 4 (1,0%) больных выявлен метакхронный рак других органов: у 2 — рак щитовидной железы, у 1 — рак яичника, у 1 — рак поджелудочной железы. У 16 (4,03%) больных отмечены отдаленные метастазы: в подгруппе 1А — у 14 (4,31%) больных, в подгруппе 1В — у 2 (2,78%). Безрецидивная выживаемость в целом в группе 1 со-

ставила 95,21%: в подгруппе 1А — 94,77% (95% ДИ 92,35–97,19), 1В — 97,22% (95% ДИ 93,42–100,0). Всего в группе 1 умерло от прогрессирования заболевания 6 (1,51%) больных: в подгруппе 1А — 5 (1,54%), в подгруппе 1В — 1 (1,39%). Общая выживаемость в группе 1 составила 98,49%: в подгруппе 1А — 98,46% (95% ДИ 97,12–99,80), 1В — 98,61% (95% ДИ 95,91–100,0) (табл. 1, 2).

Таблица 1
Прогрессирование болезни у больных контрольной и основной групп

Форма продолжения болезни	Группа 1 (n = 397)		Группа 2 (n = 203)	
	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)
Рецидивы	3	0,92 (0,00–11,72)	9	4,43 (0,00–17,87)
Метахронный РМЖ	2	0,6 (0,00–11,30)	0	0
Отдаленные метастазы	16	4,03 (0,00–13,67)	17	8,37 (0,00–21,53)

В группе 2 у 9 (4,43%) больных выявлены рецидивы заболевания и у 17 (8,37%) — отдаленные метастазы; 4 (1,97%, 95% ДИ 0,00–15,59) больных умерли от прогрессирования заболевания. Безрецидивная выживаемость составила — 87,3; общая выживаемость — 98,03% (см. табл. 1, 2).

Таблица 2
Выживаемость больных контрольной и основной групп

Выживаемость	Группа 1 (n = 397)		Группа 2 (n = 203)	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Безрецидивная выживаемость	95,21	93,11–97,31	87,30	82,72–91,88
Общая выживаемость	98,49	97,29–99,69	98,03	96,12–99,94

Анализ современных данных показывает, что ОСО успешно применяются в комплексной и комбинированной терапии больных РМЖ без ухудшения показателей выживаемости. Исследование краев резекции на наличие опухолевых клеток в них позволяет контролировать локальное распространение РМЖ, что повышает показатели безрецидивной выживаемости [5, 22]. Оценивая результаты нашего исследования, также можно сделать вывод о положительном опыте применения интраоперационного исследования чистоты краев резекции при ОСО. Рецидивы и отдаленное метастазирование чаще отмечали в контрольной группе (4,43 и 8,37% соответственно), чем в основной (0,92 и 4,03%). Более детальный анализ случаев, сопровождавшихся метастазами в регионарных ЛУ, показал, что среди них преобладает РМЖ с более низкой гистологической дифференцировкой, не имеющий рецепторов эстрогена и прогестерона; в этой подгруппе в 1,6 раза чаще была выявлена гиперэкспрессия Her-2/neu по сравнению с группой больных без метастазов. Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости в обеих группах показал улучшение показателей (на 7,91%) в группе с проведением оценки чистоты краев резекции; при сравнении показателей общей выживаемости не было отмечено статистически достоверных различий.

Выводы

1. При планировании и проведении ОСО недостаточно данных клинико-инструментальной диагностики; для точного выбора объема оператив-

ного вмешательства обязательным является проведение интраоперационного исследования чистоты краев резекции.

2. Интраоперационная оценка чистоты краев резекции при ОСО и проведение при необходимости ре-резекции до достижения чистых краев обеспечивают надежный локальный контроль радикальности операции, что приводит к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости, но не влияет на общую выживаемость больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, *et al.* The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J* 2006; **12** (4): 331–7.
- Balch GC, Mithani SK, Simpson JF, Kelley MC. Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy. *Am Surg* 2005; **71** (1): 27–8.
- Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, *et al.* Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; **82** (19): 1539–45.
- Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, *et al.* Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; **14** (4): 1458–71.
- Camp ER, McAuliffe PF, Gilroy JS, *et al.* Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic tumor clearance. *J Am Coll Surg* 2005; **201** (6): 855–61.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; **63** (1): 181–7.
- Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, *et al.* Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93** (2): 112–20.
- Gibson GR, Lesnikoski BA, Yoo J, *et al.* A comparison of ink-directed and traditional whole-cavity re-excision for breast lumpectomy specimens with positive margins. *Ann Surg Oncol* 2001; **8** (9): 693–704.
- Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006; **11** (6): 541–52.
- Jacquillat C, Weil M, Baillet F, *et al.* Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; **66** (1): 119–29.
- Kotwall C, Ranson M, Stiles A, Hamann MS. Relationship between initial margin status for invasive breast cancer and residual carcinoma after re-excision. *Am Surg* 2007; **73** (4): 337–43.
- Lee AK, Loda M, Mackarem G, *et al.* Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bN0M0): clinicopathologic features and outcome. *Cancer* 1997; **79** (4): 761–71.
- Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, *et al.* Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995; **76** (11): 2266–74.
- Lundin M, Holli K, *et al.* Selection criteria for the low-risk subgroup in T1N0M0 breast cancer: a nationwide cohort study. *Proc ASCO* 20 2001: 121.
- Makris A, Powles TJ, Ashley SE, *et al.* A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; **9** (11): 1179–84.

16. **Mamounas EP.** Can we approach zero relapse in breast cancer? *Oncologist* 2005; **10** (Suppl 2): 9–17.
17. **Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; **10** (1): 47–52.
18. **Obedian E, Haffty BG.** Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am* 2000; **6** (1): 28–33.
19. **Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al.** Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; **30A** (5): 645–52.
20. **Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, et al.** Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; **73** (2): 362–9.
21. **Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS.** Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57** (4): 979–85.
22. **Swanson GP, Rynearson K, Symmonds R.** Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol* 2002; **25** (5): 438–41.
23. **Tartter PI, Kaplan J, Bleiweiss I, et al.** Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 2000; **179** (2): 81–5.
24. **Winchester DP, Cox JD.** Standards for breast-conservation treatment. *CA Cancer J Clin* 1992; **42** (3): 134–62.
25. **Zurrida S, Costa A, Luini A, et al.** The Veronesi quadrantectomy an established procedure for the conservative treatment of early breast cancer. *Int J Surg Investigat* 2001; **6** (12): 423–31.

ROLE FOR HISTOLOGICAL EXAMINATION OF SURGICAL MARGIN STATUS IN THE ORGAN-CONSERVING TREATMENT BREAST CANCER

*G.P. Oliynichenko, L.M. Zakhartseva,
N.F. Anikus'ko, Y.A. Timovskaya, V.E. Cheshuk,
O.E. Lobanova, A.G. Grigoruk, E.A. Pekur*

Summary. *The paper presents findings of intraoperational assessment of surgical margin status in organ-preserving surgery (OPS) in 397 breast cancer patients (main group), and discusses the treatment tactics (including surgery) depending on the data collected and remote results of treatment (follow-up period of 3 to 4 years). The latter was compared with treatment results of 203 patients (control group) subjected to OPS without assessment of the cut edge and modification of the operation design based on this assessment. The survival rate in the main group is shown to be higher compared to the control group.*

Key Words: breast cancer, breast-conserving surgery, surgical margin status, relapse-free survival rate, overall survival rate.

Адрес для переписки:

Олійниченко Г.П.
03115, Киев, ул. Верховинная, 69
Киевская городская онкологическая больница