

Повышение радикализма органосохраняющих операций при раке молочной железы путем проведения интраоперационного гистологического исследования

С.М. Портной, О.А. Анурова, И.Ю. Коротких, Н.М. Портянко,
К.П. Лактионов, А.В. Масляев, А.В. Кузнецов, Д.В. Репетюк, С.М. Иванов, А.В. Карпов
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Сергей Михайлович Портной sportnoj@yahoo.com

Представлены отдаленные результаты органосохраняющих операций больных раком молочной железы Ia–IIIc стадии (n = 141). Во время операции выполнялось срочное гистологическое исследование сектора ткани молочной железы. В 34 % случаев вследствие интраоперационных морфологических находок объем операции был расширен до резекции железы или мастэктомии. Отмечена низкая частота местных рецидивов (0,6 % в год) и невысокая частота отсроченных операций.

Ключевые слова: гистологическое исследование, радикальная мастэктомия, лампэктомия, органосохраняющие операции, интраоперационное гистологическое исследование

Increasing the radicalism of organ-saving surgery for breast cancer by an intraoperative histological study

S.M. Portnoj, O.A. Anurova, I.Yu. Korotkikh, N.M. Portyanko,
K.P. Laktionov, A.V. Maslyayev, A.V. Kuznetsov, D.V. Repetyuk, S.M. Ivanov, A.V. Karpov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the long-term results of organ-saving surgery in 141 patients with stage Ia–IIIc breast cancer. Emergent histological examination of a breast tissue sector was made during the surgery. Due to intraoperative morphological findings, the surgical volume was extended to gland reresection or mastectomy in 34 % of cases. There were low rates of local recurrences (0.6 % per year) and delayed operations.

Key words: histological study, radical mastectomy, lumpectomy, organ-saving surgery, intraoperative histological study

Органосохраняющие операции в настоящее время прочно вошли в практику хирургии рака молочной железы (РМЖ). И с самого начала их применения появилась проблема обеспечения действительного радикализма такого вмешательства, т. е. достоверно полного удаления опухоли из ткани молочной железы (МЖ). Длительное время хирург в ходе выполнения подобных операций мог ориентироваться только на собственные визуальные и тактильные впечатления, что в итоге нередко приводило к повторным оперативным вмешательствам из-за выявления при плановом гистологическом исследовании злокачественного роста по линии резекции. С 2003 г. хирургическим отделением опухолей женской репродуктивной системы (зав. отделением проф. К.П. Лактионов) и лабораторией патоморфологии (зав. лабораторией проф. А.И. Карсладзе) НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН проводится исследование, в котором изучается значение срочного морфологического анализа ткани МЖ, проводимого непосредственно во время выполнения операции. Клиническое значение данной методики можно оценить уже сейчас, когда прослежены больные, оперированные на протяжении первых 5 лет исследования.

Цель исследования — оценка возможности повышения радикализма органосохраняющего хирургического

лечения РМЖ за счет коррекции объема оперативного вмешательства в соответствии с результатами интраоперационного гистологического исследования.

Материалы и методы

Анализируются результаты лечения 141 больной РМЖ Ia–IIIc стадии (T1–3N0–3M0; I стадия — 38, II стадия — 81, III стадия — 22), оперированных в хирургическом отделении опухолей женской репродуктивной системы НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 2003 по 2008 г. Всем этим пациенткам выполнялось интраоперационное гистологическое исследование: 21 больной проводилась предоперационная химиотерапия (ХТ), 1 — предоперационная гормонотерапия. При выполнении операций использовалась техника лампэктомии, если же требовалось удаление более значительной части МЖ, выполнялась онкопластическая резекция. Интраоперационно морфологически исследовалась удаленная ткань МЖ, включающая опухоль. Кроме уточнения гистологического типа новообразования оценивались наличие и протяженность внутрипротокового компонента, множественность зачатков опухолевого роста в пределах удаленного образца, а также определялось расстояние от границы опухоли до края резекции. У 48 (34 %) больных первоначальный план

органосохраняющей операции был модифицирован из-за интраоперационных морфологических находок: в 33 (23 %) случаях дополнительно иссекались пластинки ткани железы, в 15 (11 %) случаях была выполнена мастэктомия. Основанием для выполнения ререзекции было обнаружение по линии разреза инвазивной опухоли или протокового рака *in situ* на ограниченном участке, для мастэктомии — невозможность выполнения органосохраняющей операции с «чистыми» краями резекции и/или мультицентрического характера роста. Объем лимфаденэктомии включал I–III уровни во всех случаях. Все больные в дальнейшем получали адъювантное лечение, которое при выполнении органосохраняющей операции обязательно включало в себя лучевую терапию (ЛТ) на МЖ в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр ± буст на ложе опухоли в дозе 10–16 Гр. При поражении более 3 лимфатических узлов (ЛУ) лучевое воздействие осуществлялось также на все регионарные зоны в СОД 44–46 Гр.

Результаты и их обсуждение

При плановом изучении гистологических препаратов у 9 (7 %) пациентов в краях резекции были выявлены элементы опухолевого роста, не обнаруженные при интраоперационном исследовании. Двум из этих больных была в дальнейшем выполнена мастэктомия, 7 — проводилась ЛТ с использованием буста на ложе опухоли.

Средняя длительность прослеженности составила $46,0 \pm 2,0$ мес (от 3 до 8 лет). После органосохраняющих операций местный рецидив (за который принималось повторное развитие опухоли в любом отделе оперированной МЖ) развился у 3 больных (2,4 % или 0,6 % в год). Метастазы в регионарных зонах наблюдались у 2 больных (в обоих случаях — поражение надключичных ЛУ).

Расчетная 5-летняя безрецидивная выживаемость при раке I стадии — $89,8 \pm 5,7$ %; II стадии — $95,2 \pm 2,7$ %; III стадии — $78,7 \pm 9,5$ %. Расчетная 5-летняя общая выживаемость — $97,1 \pm 2,8$ %; $96,3 \pm 2,8$ % и 100 % соответственно.

В настоящее время органосохраняющие хирургические вмешательства при РМЖ, наряду с модифицированной радикальной мастэктомией, стали одним из общепринятых стандартов местного лечения. Однако в России до сих пор существуют проблемы с внедрением этого метода в практику: с одной стороны, необъяснимый консерватизм, когда органосохраняющие операции не выполняются вовсе, с другой — неумелое применение метода, сопровождающееся необычайно высокой частотой местных рецидивов (20,68 % за 3 года (М.Н. Добренский. Персональное сообщение. 2004 г.)). По рекомендациям Европейского общества мастологов (EUSOMA), частота местных рецидивов в МЖ после органосохраняющих операций не должна превышать 2 %

в год [1]. В РОНЦ РАМН органосохраняющие операции проводят с 1970-х годов, когда В.В. Вишнякова представила радикальную резекцию — органосохраняющую операцию при латеральных локализациях небольших (до 3 см) опухолей. Операция заключалась в клиновидном иссечении 1/3–1/4 объема МЖ, включающего опухоль, единым блоком с кожей, фасцией большой грудной мышцы и клетчаткой I–III уровней по Berg [2].

В настоящее время можно выделить 3 типа органосохраняющих операций.

1. Широкие клиновидные резекции: радикальная резекция [2], квадрантэктомия [3], сегментарная мастэктомия [4].

2. Лампэктомия — экономное иссечение участка железы, содержащего опухоль, с простейшими техническими решениями, повышающими косметичность.

3. Онкопластические резекции — вмешательства, в полной мере использующие технику пластических операций для восстановления формы и дефицита объема железы (в виде перевернутой буквы Т, перемещение лоскутов, β-пластика, эндопротезирование и др.). Для нас период выполнения онкопластических резекций начался с 1990-х годов, когда была предложена операция, использующая технику перевернутой буквы Т, при локализациях опухоли в нижних квадрантах [5, 6].

Основным и универсальным требованием к органосохраняющим операциям является онкологическая безопасность, что подразумевает минимизацию частоты местного рецидивирования и отсутствие провоцирования возникновения отдаленных метастазов. В целом для органосохраняющих операций характерна более высокая частота местных рецидивов, чем для радикальных мастэктомий. Более того, у больных, имевших местный рецидив, повышается вероятность диссеминации опухоли. Эти результаты могут трактоваться двояко: а) рецидивная опухоль сама является источником отдаленных метастазов; б) к началу лечения болезнь уже была диссеминирована, местный рецидив представляет собой только частное проявление активности опухолевого процесса. В последнем случае объем операции и проведение лучевой терапии не имеют решающего значения для выживаемости больных. Как писали В. Fisher et al., «...связь между местным рецидивом и отдаленным метастазированием не является причинной. Отдаленные метастазы возникают с равной частотой как у больных с органосохраняющей операцией, так и с мастэктомией. Местный рецидив — предсказатель риска, а не причина отдаленных метастазов» [7].

Несомненно, данное заключение справедливо только при адекватном выполнении операций, что подразумевает отсутствие элементов опухоли в краях иссеченного образца ткани, т. е. «негативные» края резекции. Вероятность развития местного рецидива в МЖ при «позитивных» краях резекции в 3,8 раза вы-

ше, чем при «негативных» [8]. F. Meric et al. [9] было показано, что так называемые «позитивные» края резекции являются не только фактором, повышающим вероятность местного рецидива. У больных с «позитивными» краями в 3,7 раза выше вероятность развития отдаленных метастазов и в 3,9 раза — вероятность смерти от РМЖ, по сравнению с больными, не имеющими элементов опухоли по краю резекции.

Отсутствие опухоли по ходу операционного разреза — важнейший показатель адекватности органосохраняющей операции [1, 10]. И именно для достижения «чистых» краев резекции принято выполнять повторные операции (ререзекции или мастэктомии) в тех случаях, когда при плановом гистологическом исследовании получены данные о наличии элементов инвазивного рака или внутрим протокового компонента опухоли по краю удаленного препарата. Частота таких повторных операций может достигать 1/3 (39%) [11].

В нашей работе удалось продемонстрировать выработанные положительные моменты применения интраоперационного гистологического исследования при выполнении органосохраняющих оперативных вмешательств. Практически вышеназванная треть больных нуждалась в изменении первоначально запланированного объема операции и срочное гистологическое исследование непосредственно в ходе операции может обеспечить эту возможность безотлагательно. Таким образом, применение интраоперационного гистологического исследования позволяет реже прибегать к отсроченным оперативным вмешательствам и добиться невысокой частоты местных рецидивов.

Сходные результаты были получены в работе T.P. Olson et al. [12]: больным была произведена ламп-

эктомия со срочным гистологическим исследованием краев удаленного препарата ($n = 290$), из них 70 (~1/4) пациенткам по результатам этого анализа во время операции была выполнена дополнительная резекция. По результатам планового гистологического исследования отсроченную ререзекцию МЖ выполнили 16 больным и еще 17 — мастэктомию. При средней длительности прослеженности 53 мес местный рецидив наблюдали у 6 больных (2,7% или 0,6% в год).

В литературе нами обнаружено и описание еще более низкой частоты местного рецидивирования — 5-летняя выживаемость без местного рецидива 99%, или частота рецидива 0,2% в год [13]. Авторы этого исследования также отмечают очевидную пользу интраоперационного гистологического исследования краев резекции; по их данным, расширение объема операции было необходимо в 1/4 случаев.

Тенденция к более высоким показателям выживаемости у больных РМЖ II и III стадий в нашем материале может быть объяснена тем, что органосохраняющие операции выполнялись больным с хорошим ответом на предоперационную терапию, т. е. имеющим относительно благоприятный прогноз.

Заключение

Интраоперационное гистологическое исследование удаленной ткани МЖ в 34% изученных случаев потребовало расширения объема оперативного вмешательства с целью максимально полноценного удаления первичной опухоли. Это позволило добиться снижения частоты как местных рецидивов, так и необходимости выполнения повторных отсроченных операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rutgers E.J. Th. for the EUSOMA Consensus Group. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:447–53.
2. Вишнякова В.В. О возможности уменьшения объема оперативного вмешательства в радикальном лечении рака молочной железы. *Вестник АМН СССР* 1976;2:57–61.
3. Veronesi U., Saccozzi R., Del V.M. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6–11.
4. Fisher B., Bauer M., Margolese R. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665–73.
5. Блохин С.Н., Портной С.М. Способ хирургического лечения рака молочной железы по С.Н. Блохину и С.М. Портному. Патент РФ № 2092112. Зарегистрирован 10.10.1997. Приоритет с 7.10.93.
6. Portnoj S.M., Blokhin S.N., Laktionov K.P. et al. May be, the best breast conserving operation (BCO). XVIth Int Cancer Congr. New Delhi, 1994, PSBR 2–12.
7. Fisher B., Anderson S., Fisher E. et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *The Lancet* 1991;338(8763):327–31.
8. Leong C., Boyages J., Jayasinghe U.W. et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(9):1823–32.
9. Meric F., Mirza N.Q., Vlastos G. et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97(4):926–33.
10. Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J.R. Locoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer* 2010;116:1184–91.
11. Mirza N.Q., Vlastos G., Meric F. et al. Predictors of Locoregional Recurrence Among Patients With Early-Stage Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Therapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:256–65.
12. Olson T.P., Harter J., Muñoz A. et al. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2953–60.
13. Cabioglu N., Hunt K.K., Sahin A.A. et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14(4):1458–71.