

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И КОСМЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ШКАЛА ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ОСТАТОЧНОГО ОЧАГА ИНВАЗИВНОГО РАКА

Б. Чикман, А. Халеви

Отделение хирургии Медицинского Центра Ассаф Арофе (Assaf Harofeh), Израиль

Статья посвящена прогностическим факторам рецидивов и метастазов рака молочной железы после лампэктомии. Используя наиболее информативные методы подсчета баллов, можно значительно повысить эффективность лечения рака молочной железы на ранних стадиях.

Ключевые слова: лампэктомия, факторы прогноза.

DILEMMA OF ONCOLOGIC SAFETY AND COSMETIC EFFECT OF ORGAN-KEEPING OPERATIONS WITH BREAST CANCER – THE SCALE OF THE ASSESSMENT OF THE PROBABILITY OF THE PRESENCE OF INVASIVE CANCER RESIDUAL FOCUS

B. Chikman, A. Halevy

Department of Surgery of Assaf Harofeh Medical Center, Israel

The article is dedicated to the prognostic factors for recurrence and occurrence of metastases of breast cancer after lumpectomy. The application of the most informative methods for the score (points) reckoning will provide for the considerable increase of the efficiency of early-stage breast cancer treatment.

Key words: lumpectomy, prognostic factors.

Современные подходы к лечению рака молочной железы включают операцию и консервативные методы терапии в соответствии с биологическими характеристиками опухоли. Хирургический этап лечения рака молочной железы остается основополагающим вмешательством, определяющим не только «онкологическую безопасность», но и косметический эффект и, опосредованно, психологическое состояние женщины на многие годы. Сегодня показания к мастэктомии существенно сужаются без ущерба для вероятности выздоровления больных, а вопросы эстетических результатов операций с сохранением молочных желез приобретают все большее значение. Однако и при сохранении молочной железы для косметического эффекта максимально сохраняется непораженная ткань молочной железы при адекватном удалении опухоли. Определение «адекватных краев резекции» после лампэктомии — предмет дебатов: в то время как некоторые авторы считают расстояние в 1 мм от края опухоли до линии резекции вполне достаточным [1, 2], другие полагают, что отступ от края должен быть не менее 2 мм. [3]. Некоторые клиники обосновывают необходимость 5-миллиметровых краев [4], а другие предлагают еще более широкое иссечение опухоли [5].

Размытость критериев адекватных краев иссечения [6] побуждает хирургов и онкологов направлять пациенток на повторное иссечение ткани молочной железы (re-lumpectomy), однако в большинстве случаев при гистологическом исследовании удаленных после повторной операции тканей остаточная опухоль не выявляется, и, соответственно, пациентки фактически подвергаются ненужному вмешательству (в ущерб косметическому эффекту). Частота подобных лишних операций обычно колеблется в диапазоне от 31% до 64% [7–13]. Большинство специалистов считает, что расстояние в 2 мм между линией разреза и краем опухоли — это порог, определяющий необходимую надежность иссечения новообразования [14].

В то же время помимо расстояния до краев разреза существуют другие факторы, определяющие вероятность остаточной опухоли после лампэктомии. Обычно эти факторы не принимаются во внимание, и решение о повторной операции принимается, главным образом, на основании близости краев разреза к опухоли. В нашем исследовании мы решили определить критерии: создать шкалу вероятности остаточной опухоли (Scoring System) для того, чтобы принять решение о необходимости

повторной операции (relumpectomy) у больных с близкими к опухоли краями разреза (<2 мм).

Материалы и методы

Это ретроспективное исследование, основанное на материалах лечения пациенток с инвазивным раком молочной железы в нашем медицинском центре в 1992–2006 годах. Пациентки с неинвазивным раком молочной железы (DCIS или LCIS) и больные раком молочной железы, получавшие предоперационное лечение, были исключены из исследования. Из 981 оперированной пациентки с сохранением молочной железы 387 (39,5%) подверглись повторной операции: резекции ложа опухоли (relumpectomy) или мастэктомии; 293 из них из-за наличия опухолевых клеток по линии разреза или из-за близости разреза (<2 мм) к краю опухоли. Эти 293 пациентки были отобраны для нашего исследования; 147/293 (50,2%) из них была выполнена повторная резекция и 146/293 (49,8%) — мастэктомия.

В анализ было включено восемнадцать параметров: возраст; гистологический тип опухоли; степень злокачественности (grade), размер опухоли; наличие опухолевых клеток в кровеносных или лимфатических сосудах; мультифокальность; хирургические края разреза; локализация опухоли перед операцией — fine needle localization (FNL); наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах; прорастание метастаза за пределы капсулы лимфатического узла; присутствие сопутствующей DCIS в опухоли или за ее пределами; наличие обширной (>25% от размера инвазивной опухоли) DCIS вне пределов инвазивной опухоли; некроз в первичной опухоли; эстрогеновые рецепторы (ЭР); прогестероновые рецепторы (ПР); Her2-neu; и Ki67.

Оценка краев резекции

Как правило, препараты после лампэктомии, повторной лампэктомии или мастэктомии оценивались хирургом, после чего хирургические края или края полости (в случае повторной резекции) прокрашивались. Препараты разрезали послойно толщиной в 1 см, поддерживая их ориентацию, и после этого помещали в буферизированный 4%-й формалин по крайней мере на 24 часа. При повторной резекции или мастэктомии, выполненных из-за вовлечения краев разреза в опухолевый процесс или небольшого расстояния края резекции к опухоли (<2 мм) границы полости тщательно обследовались с помощью 2–3 миллиметровых перпендикулярных к краям полости срезов. Границы истинного хирургического разреза маркировали путем прокрашивания чернилами или воздействия диатермическим ножом.

Классификация гистологических находок при повторной операции

Гистологические находки при повторной операции были подразделены на три категории: только DCIS, микрофокус инвазивного рака (<2 мм) и остаточная инвазивная карцинома (>2 мм).

Статистический анализ

Все данные подверглись одномерному и многомерному пошаговому логистическому регрессионному анализу для выявления фактора или факторов, связанных с наибольшей вероятностью обнаружить любой очаг остаточного инвазивного рака, за исключением DCIS. Факторы, которые были статистически достоверными при одномерном анализе, были включены в последующий пошаговый логистический регрессионный анализ. Полученная информация была использована для построения шкалы «Системы предсказания вероятности остаточного очага инвазивного рака». Показатели вероятности для каждого статистически значимого фактора округлялись, и это цифровое выражение использовалось для того, чтобы построить шкалу системы предсказания вероятности остаточного очага инвазивного рака и суммарной вероятности остаточной инвазивной опухоли индивидуально у каждой пациентки.

Статистический анализ был выполнен в Отделе статистики Тель-авивского университета с использованием компьютерной программы SPSS-15.

Результаты

У 155 из этих 293 пациенток (52,9%) расстояние до края резекции соответствовало <1 мм и у 138 больных — 1,0–1,99 мм. У 180/293 (61,4%) больных при гистологическом исследовании ткани, иссеченной при повторной операции, не выявлено остаточной болезни. Очаги DCIS были обнаружены только в 30/293 (10,2%) наблюдениях, а в 83/293 (28,3%) наблюдениях — остаточная инвазивная карцинома.

Из 18 изученных факторов статистический анализ выявил девять параметров, связанных с достоверно более высоким риском обнаружения остаточной инвазивной опухоли: хирургические края ($P < 0,001$); дольковый рак по сравнению с другими видами инвазивного рака ($P = 0,016$); третья степень злокачественности по сравнению с первой или второй степенью ($P = 0,04$); мультифокальность ($P < 0,001$); метастазы в подмышечных лимфатических узлах ($P < 0,001$); стандартная лампэктомия против лампэктомии с предварительной маркировкой опухоли якорной иглой ($P < 0,001$); наличие опухолевых клеток в кровеносных или лимфатических сосудах ($P < 0,001$); возраст < 50 лет ($P = 0,002$); и размер опухоли 3 см и более ($P < 0,001$).

Многомерный пошаговый логистический регрессионный анализ

Многомерный пошаговый логистический регрессионный анализ, проведенный на данных повторных операций нашей группы из 293 пациенток, позволил определить шесть параметров, связанных с наибольшей вероятностью остаточной инвазивной опухоли при повторной операции: хирургические края <1 мм; размер опухоли 3 см и более; метастазы в подмышечных лимфатических узлах; возраст <50 лет; стандартная лампэктомия (не — FNL лампэктомия) и мультифокальность (таблица 1).

Вероятность (odds) каждого из вышеупомянутых параметров использовалась для формирования шкалы «Системы предсказания вероятности наличия остаточного очага инвазивного рака». Все параметры, по которым оценивается вероятность наличия остаточной опухоли, в соответствии с этой шкалой имеют числовые значения: мультифокальность — 8,5 пунктов, не маркированный тонкой иглой тип лампэктомии (не — FNL) — 3,5 пункта, размер опухоли 3 см и более — 3 пункта; хирургические края <1 миллиметра — 2,5 пункта, возраст <50 лет и наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах — по 2 пункта каждый.

Математический анализ данных показал, что суммарная шкала менее четырех пунктов была оптимальной границей, позволяющей достигнуть чувствительности >95% для того, чтобы исключить наличие остаточной инвазивной опухоли при повторной операции. Расчет, основанный на вышеупомянутых данных, показал, что при суммарной оценке <4 пунктов вероятность обнаружить любой вид остаточной инвазивной опухоли составляла 3,2%, увеличиваясь постепенно в соответствии

с увеличением по шкале до 90,8%, при суммарной оценке в 16 и более пунктов (таблица 2).

Обширные поля DCIS (>25% от объема инвазивной опухоли) за пределами инвазивной опухоли часто ассоциируются с вероятностью обнаружить остаточную опухоль. В нашем исследовании 35 из 293 больных были с подобной находкой и у 25 из них (71,4%) при повторной операции обнаружены признаки остаточной опухоли: у 10/35 (28,6%) — остаточная DCIS; у 7/35 (20,0%) — микрофокус инвазивного рака и у 8/35 (22,9%) — фокус инвазивного рака в 2 или более мм.

Обсуждение

В обзоре Singletary [14] на 22 417 больных раком молочной железы подробно показано соотношение между хирургическими краями и риском локального рецидива. Большинство работ указывают на взаимосвязь между рецидивом в молочной железе и близкими (<2 мм) хирургическими краями разреза [14]. В некоторых исследованиях показано, что локальный рецидив снижает общую выживаемость [15–17].

Таблица 1

Пошаговый логистический регрессионный анализ — обоснование шкалы оценки вероятности остаточной инвазивной опухоли после органосохраняющей операции при расстоянии границы разреза < 2 мм от края опухоли

Фактор	Статистическая достоверность (P)	Вероятность (Odds)	95% доверительный интервал – ДИ Нижняя граница	95% доверительный интервал – ДИ Верхняя граница	Оценка в «Шкале»
Метастазы в л/узлах	0,024	2,108	1,105	4,022	2,0
Возраст	0,019	2,193	1,139	4,226	2,0
Расстояние от разреза до края опухоли	0,008	2,422	1,260	4,653	2,5
Размер опухоли	0,002	3,021	1,491	6,122	3,0
Тип лампэктомии	0,002	3,639	1,619	8,178	3,5
Мультифокальность	<0,001	8,328	3,939	17,608	8,5

Таблица 2

Гистологические находки после повторной операции в соответствии со шкалой оценки вероятности остаточной инвазивной опухоли

Суммарная оценка по шкале	Без остаточной опухоли	Только внутрипротоковый рак (DCIS)	Микрофокус (<2 мм) инвазивного рака	Инвазивный рак (≥2 мм)
< 4	83/95 (87,3%)	9/95 (9,5%)	3/95 (3,2%)	0/95 (0%)
4,0–7,9	34/55 (61,8%)	9/55 (16,4%)	7/55 (12,7%)	5/55 (9,1%)
8,0–11,9	52/87 (59,8%)	6/87 (6,9%)	11/87 (12,6%)	18/87 (20,7%)
12,0–15,9	10/34 (29,4%)	5/34 (14,7%)	4/34 (11,8%)	15/34 (44,1%)
16,0 или более	1/22 (4,6%)	1/22 (4,6%)	5/22 (22,7%)	15/22 (68,1%)
ИТОГО	180/293 (61,5%)	30/293 (10,2%)	30/293 (10,2%)	53/293 (18,1%)

Противоречия в определении адекватности хирургического разреза

Хотя процент органосохраняющих операций при раке молочной железы постоянно увеличивается, до сих пор нет единого определения относительно того, что можно считать «безопасными краями» или «идеальные края». Кроме того, нужно принимать во внимание достоверность измерения расстояния между хирургическим разрезом и краем опухоли. К таким факторам можно отнести как эффект «блина» [18], так и искажение истинного расстояния краев во время контрольной маммографии удаленного препарата [19]. Кроме того, субъективная интерпретация краев разреза может варьировать при исследовании того же препарата различными специалистами-патологами, что также влияет на окончательные результаты [20].

Другие, кроме близких краев, факторы, связанные с вероятностью остаточной опухоли

Близкие хирургические края — не единственный фактор, связанный с более высокой вероятностью обнаружить остаточную опухоль при повторной операции. Другие факторы, такие как: размер опухоли [11, 21–23], метастазы в подмышечных лимфатических узлах [21, 24], метод обнаружения рака молочной железы [21], степень злокачественности [11], возраст больных [3, 4], выраженность сопутствующего DCIS компонента [3, 24, 25] и мультифокальность [26], также ассоциировались с остаточной опухолью при повторной операции. Однако в повседневной практике эти дополнительные факторы риска существования остаточной опухоли после лампэктомии редко принимаются во внимание, и решение о повторной операции базируется исключительно на близости хирургических краев [27].

Повторное иссечение после лампэктомии

Из 981 больных, оперированных в объеме лампэктомии по поводу инвазивного рака молочной железы, 387 (39,5%) пациенток подверглись повторной операции, причем 293 из них из-за малого расстояния между краем опухоли и линией резекции (<2 мм). Только у 113 из 293 (38,6%) больных была обнаружена остаточная опухоль. Следовательно, 61,4% из наших пациенток подверглись ненужному повторному хирургическому вмешательству. Частота повторных операций после лампэктомии обычно колеблется от 30% до 50% [28, 29], в то время как остаточная опухоль в препаратах после повторной операции определяется с частотой от 36% [7, 8] до 69% [12]. Единственным критерием, определяющим решение о повторной операции, продолжает оставаться фактор близости хирургического разреза от края опухоли.

В нашем исследовании, если отсутствует обширный DCIS вокруг первичной опухоли, его очаги при

повторной операции были редки и обнаруживались, главным образом, в ложе иссеченной опухоли или в окружающих протоках. Такие «остаточные опухоли» могут быть элиминированы послеоперационным облучением [30].

Шкала оценки вероятности остаточного очага инвазивного рака

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы попытаться создать простую, удобную в работе шкалу, которая позволила бы хирургу определить вероятность обнаружить остаточную инвазивную опухоль и выделить категорию больных с низкой вероятностью такой опухоли: это позволит избежать ненужного повторного хирургического вмешательства, особенно в группе больных с близкими краями раны. «Шкала» позволяет врачу вычислить риск или шанс обнаружить остаточный инвазивный рак. Пораженные подмышечные лимфатические узлы по «шкале» имеют оценку в 2,0 пункта, возраст < 50 лет — 2,0 пункта, края < 1 мм — 2,5 пункта, тип лампэктомии (FNL-/FNL+), размер опухоли 3 см и более — 3,5 пункта и мультифокальность — 8,5 пунктов.

Чем больше число пунктов, тем выше вероятность остаточной инвазивной опухоли при повторной операции. У больных при суммарной оценке <4 пунктов вероятность инвазивного рака в 2 мм или более составляет 0%, вероятность микрофокуса (<2 мм) инвазивного рака — 3,2%. С увеличением суммарной оценки вероятность подобных находок постепенно увеличивается, достигая 68,1% и 22,7%, соответственно, при суммарной оценке в 16 пунктов и более.

Выводы

Данные, полученные нами, могут предсказать вероятность остаточной инвазивной опухоли у больных после лампэктомии и позволяют определить показания к повторной операции. Для пациенток с мультифокальным раком и для больных с обширным DCIS-компонентом вокруг первичной опухоли показано более широкое иссечение.

Для остальных пациенток с краями иссечения <2 мм, «шкала оценки вероятности остаточного очага инвазивного рака», основанная на шести различных параметрах, может предсказать вероятность обнаружить остаточную инвазивную опухоль. Ни один изолированный фактор из пяти — возраст, метастазы в лимфатических узлах, близкие края, размер опухоли и тип биопсии — не становится поводом для повторной операции. Любая комбинация из двух или более факторов ассоциируются с суммарной оценкой > 4 пунктов, и, соответственно, с риском остаточного инвазивного рака. Предложенная «шкала» легко применима и практична, но окончательное решение о повторной операции остается в компетенции врача и пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Park C.C., Mitsumori M., Nixon A., et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol.* 2000; 18:1668–1675.
2. Tarter P.I., Kaplan J., Bleiweiss I., et al. Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg.* 2000;179:81–85.
3. Wazer D.E., Schmidt-Ullrich R.K., Ruthazer R., et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:885–891.
4. Dillon M.F., Hill A.D.K., Quinn C.M., et al. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:333–339.
5. Veronesi U. How important is the assessment of resection margins in conservative surgery for breast cancer? *Cancer.* 1994;74:1660–1661.
6. Taghian A., Mohiuddin M., Jagsi R., et al. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy. Results of Survey. *Ann Surg.* 2005;241:629–639.
7. Smitt M.C., Nowels K., Carlson R.W., et al. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:979–985.
8. Hollenbeck S.T., Cellini C., Christos P., et al. Breast cancer in patients with residual invasive carcinoma is more accurately staged with additive tumor size assessment. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11:59–64.
9. Solin L.J., Fowble B., Martz K. et al. Results of reexcisional biopsy of the primary tumor in preparation for definitive irradiation of patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986; 12:721–725.
10. Millar A.R., Brandao G., Prihoda T.J., et al. Positive margins following surgical resection of breast carcinoma: analyses of pathological correlates. *J Surg Oncol.* 2004;86:134–140.
11. Cellini C., Hollenbeck S.T., Christos P. et al. Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:915–920.
12. Wiley E.L., Diaz L.K., Badve S., et al. Effect of time interval on residual disease in breast cancer. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27:194–198.
13. Caughran J.L., Vicini F.A., Kestin L.L. et al.: Optimal use of re-excision in patients diagnosed with early-stage breast cancer by excisional biopsy treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3020–3027.
14. Singletary S.E. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg.* 2002; 184:383–393.
15. Punglia R.S., Morrow M., Winer E.P. et al. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356:2399–2405.
16. Clarke M., Collins R., Darby S., et al. 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. *Lancet.* 2005; 366:2087–2106.
17. Vinh-Hung V., Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy. Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:115–121.
18. Graham R.A., Homer M.J., Katz J., et al. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg.* 2002; 184:89–93.
19. Clingan R, Griffin M, Phillips J, et al. Potential margin distortion in breast tissue by specimen mammography. *Arch Surg.* 2003; 138:1371–1374.
20. Gould E.W., Robinson P.G. The pathologist's examination of the «lumpectomy» — the pathologists' view of surgical margins. *Semin Surg Oncol.* 1992;8:129–135.
21. Jardines L., Fowble B., Schultz D., et al. Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. *Surgery.* 1995;118:803–809.
22. Gwin J.L., Eisenberg B.L., Hoffman J.P., et al. Incidence of gross, microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg.* 1993;218:729–734.
23. Kurniawan E.D., Wong M.H., Windle I., et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:2542–2549
24. Landheer MLEA, Klinkenberg JHG, Pasker-de Jong PCM, et al. Residual disease after excision of non-palpable breast tumours: analysis of tumour characteristics. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30:824–828.
25. Holland R., Connolly J., Gelman R., et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited resection correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J. Clin Oncol.* 1990; 8:113–118.
26. Sabel M.S., Rogers K., Griffith K., et al. Residual disease after re-excision lumpectomy for close margins. *J. Surg Oncol.* 2009; 99:99–103
27. Morrow M., Strom E.A., Bassett L.W., et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52:277–300.
28. Spilsbury K., Semmens J.B., Saunders C.M., et al. Subsequent surgery after initial breast conserving surgery: a population based study. *ANZ J Surg.* 2005; 75:260–264.
29. 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; 9:256–265.
30. Heimann R., Powers C., Halpem H.J., et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer.* 1996; 78:1722–1730.