

УДК 616.33-006.615.37

Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, В.Ю. Бодяка, О.Г. Ушенко*, Л.Я. Кушнерик*, І.Д. Постевка
ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці;
*Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

ОРГАНОЗБЕРІГАЛЬНІ ОПЕРАЦІЇ З ПРИВОДУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Представлений огляд літератури з проблем оцінки адекватності хірургічних країв за умов органозберігальних операцій з приводу раку молочної залози. Дозволені хірургічні краї шириною 1,0-2,0 мм при забарвленні поверхні препаратом. Одностаїнної думки щодо показань до проведення реексцизій немає.

Ключові слова: рак, молочна залоза, органозберігальні операції, хірургічні краї.

Органозберігальна хірургія раку молочної залози – незаперечний успіх онкомамології за останні 20 років. Краї резектованої молочної залози повинні бути вільними від пухлини – лампектомія повинна бути проведена в межах здорових тканин. Це є радикальною операцією сьогодення в більшості країн світу, при якій спостерігається тенденція до зменшення об’єму тканин, які видаляє хірург під час проведення органозберігальної операції.

У літературі існують значні суперечності щодо того, що саме вважати краями видаленого сегмента молочної залози вільними від пухлини, які дослідження є обов’язковими і необов’язковими під час проведення морфологічного дослідження препаратів, яка подальша тактика хірурга після патологічного дослідження видаленої частки залози. Власне ці питання стали основою даної оглядової роботи, враховуючи значні розбіжності в тактиці зарубіжних та вітчизняних онкологів. У роботі проаналізовано статті та реферати інтернет-статей. Слід вказати, що кількість наукових робіт і різних рекомендацій, присвячених проблемі хірургічних країв під час органозберігальних операцій, є величезною. Ми намагались представити читачеві інформаційні матеріали в

максимально стислому вигляді, уникаючи деталей і цілого ряду питань загальнобіологічного плану, а саме: мультифокальність пухлини та її діагностика, деталізація патологічного дослідження препаратів тощо. Ці питання будуть розглянуті нами в окремих оглядах літератури у майбутньому.

Наявність або відсутність злоякісних клітин у краях видаленої частки залоз носить назву хірургічних країв. Стан хірургічних країв є сурогатним маркером залишеного злоякісного процесу в залозі і має вирішальне значення для виникнення рецидиву хвороби.

Існують значні розбіжності стосовно того, що взагалі слід розуміти під хірургічними краями, “позитивними” краями та яка частота повторних ексцизій у хворих, яким проведені органозберігальні операції [1-11].

Хірурги оцінюють краї як “негативні”, якщо фарба, нанесена на препарат, не проникає до пухлини. Інші хірурги вважають за необхідну відстань між пухлиною і краєм препарату більш ніж 1,0 см. При цьому одна або інша група хірургів обґрунтовує свої рекомендації на підставі оцінки частоти повторних реексцизій [1-3, 7, 8, 12].

Якщо були видалені непропальповані утво-

рення, обов'язково треба провести рентгенологічне дослідження препарату або ультразвуковий аналіз видаленої тканини залози [13, 14].

Патологоанатом описує макроскопічні і мікроскопічні знахідки орієнтовно до топографії препарату. Відстань і об'єм уражень між пухлиною та кожною маркованою частиною препарату слід проводити відповідно до протоколів американського товариства патологів.

Для того щоб уникнути висічення залози в межах пухлини (позитивні краї), рекомендують наступні методики інтраопераційної ідентифікації:

1. Введення в пухлину металічних маркерів (дроту, спеціальних голок “якорів”). До речі, така голка була сконструйована нами п'ять років тому, одержано патент, однак голки не випускаються українською промисловістю, тому ми вимушені купувати зарубіжні аналоги.

2. Введення в пухлину радіоактивних “зернят” (в Україні ця методика недоступна).

3. Регулярне або вибіркоче “виривання” (shaving) порожнини, що залишилася після видалення препарату. Практично це є повторною реексцизією пухлини.

4. Методика гематом ультразвукового видалення пухлини під контролем ультразвукового датчика (в Україні методика недоступна).

5. Ультразвукове дослідження під час операції, яке проводить хірург.

6. Велика за об'ємом лампектомія (oncoplastic lumpectomy) фактично це редуруюча мамопластика.

Обов'язковим вважається експрес-гістологічне дослідження зафарбованих та заморожених зрізів препарату і цитологічних мазків-відбитків з країв препарату [10, 15-19]. Ці дослідження в українських клініках проводяться спорадично, хоча умови для проведення деяких з них існують. Відзначено, що на сьогодні бракує досліджень, які б порівнювали між собою ефективність названих методик.

Алгоритм патологічного дослідження видаленого препарату складається з таких етапів.

1. Забір цитологічних мазків-відбитків лікарем-цитологом в операційній з топографічними мітками взятих препаратів.

2. Забарвлення країв препаратів лікарем-патогістологом в операційній у шести ділянках – верхній, нижній, правій, лівій, передній та задній різними фарбами.

3. При непропальпованих пухлинах – мамографічне дослідження препарату.

4. Поперечні зрізи препарату з експрес-гісто-

логічним дослідженням.

5. Спеціальні оптичні додаткові методи дослідження нативних зрізів або всього препарату.

6. Патологічне дослідження препарату потребує спільної праці хірурга, цитолога і патогістолога в операційній на першому етапі – для маркування препарату. Відмітимо, що подібні дослідження можуть проводитись і в Україні.

“Позитивні краї”. Існують у хворих з інвазивним або раком молочної залози *in situ* – до зафарбованих країв препарату проникає пухлина (ink positive – буквально чорнило-позитивні краї), мають значно більший ризик рецидивів, ніж при негативних краях [5, 7, 8].

Ці фактори прямо впливають на виживання хворих. Дуже поважна група дослідників з Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) (2011) засвідчила, що з 4 місцевих рецидивів, які виникли впродовж 15 років після органозберігальної операції, врятувати життя вдається тільки одній жінці.

Реексцизії слід проводити у кожній хворій, в якій у зафарбованих краях препарату виявлено злоякісні клітини. Однак і тут одностайності в думках онкомамологів не існує. Деякі хірурги при виборі тактики враховують вік хворої, супутні хвороби, очікувану тривалість життя, характеристики пухлини, ад'ювантну терапію, яка буде призначена хворій. Розроблено спеціальний індекс країв (margin index), який враховує стан країв і поширення пухлини в краях, і може передбачити рецидив після операції [20].

Рекомендації National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2012) вказують на те, що раціонально проводити органозберігальні операції у певної групи хворих з “позитивними” краями за відсутності вираженого інтрадуктального компонента. У цих хворих раціонально використати вищі дози опромінення пучком до ложа пухлини (навіть чи в Україні існує можливість такої прицільної променевої терапії).

Реексцизія не рекомендується при “позитивних краях” на передній і задній стінках препарату, коли одночасно були видалені шкіра і підлегла фасція. Якщо реексцизію не було проведено при “позитивних краях”, то обґрунтування відмови від неї повинно бути задокументовано в протоколі операції.

“Негативні краї”. Краї препарату мають негативне забарвлення (пухлина не проникає в зафарбовані тканини) – у цьому випадку теж існують значні розбіжності в хірургічній тактиці [1, 2, 7, 11, 12].

Ще у 1970 році National Surgical Adjuvant

Brest and Bowel Project (NASBP) визначили “негативні краї” як такі, коли пухлина не проникає до зафарбованої частини препарату [21].

В розлозі метаналізі, який був проведений у 2010 році (21 дослідження, 14571 хворих), було виявлено 1026 місцевих рецидивів. Ризик рецидивів при “позитивних краях” перевищував 2,43 рази. Коли в цьому дослідженні порівняли краї в 1,0 мм і більше 1,0 мм, то не було виявлено різниці в місцевих рецидивах, якщо хворих опромінювали пучком променів або проводили ендокринну терапію [5].

В іншому метаналізі, який охоплював 4600 хворих, порівнювали краї розміром 2,0 мм і більше. Знову ж таки, вірогідної різниці в частоті місцевих рецидивів виявлено не було [6]. Рекомендації NCCN 2012 року засвідчують, що вільні краї завширшки 1,0 мм не є адекватними. Однак, якщо в цих краях є шкірні покриви або волокнисто-залозисті елементи грудної клітки (фасція), то реексцизія в таких випадках не показана, тому слід застосувати опромінення пучком високої енергії.

Доцільність реексцизії до кінця не є зрозумілою, якщо “негативні краї” мають довжину 1,0-2,0 мм у групі хворих, які одержують опромінення і системну терапію [7]. Реексцизія може бути проведена у цих хворих але не є обов’язковою.

Реексцизію можна проводити при “негативних краях” у наступних випадках:

1. На мамограмах видаленого препарату виявляють кальцифікати з підозрою на пухлину.
2. До негативно зафарбованих країв прилягають пухлинні маси великих розмірів.
3. При фрагментованих препаратах лампектомії, коли адекватне дослідження препарату не є можливим, в тому числі й фарбування його країв.

Більше того, існують дослідження, які вказують, що уникаючи реексцизій при “негативних краях”, можна зменшити частоту місцевих рецидивів у загальнонаціональних масштабах [7].

Слід згадати і такий відомий факт, що тільки одна третина “малих” раків молочної залози є однофокальними. Більшість пухлин мають багато фокусів. Цю патологію можна виявити сучасними методами ядернорезонансної томографії (що в Україні практично неможливо) [12].

Однак, ці екстрапухлинні вогнища добре контролюються ад’ювантною променевою, хіміо- та ендокринною терапією [8, 22-24].

Наступним дуже важливим для вітчизняних онкологів питанням є те, чи слід вважати рівень частоти реексцизій показником якості роботи он-

колога? Відповідь на це питання виявилось суперечливою [3, 7, 11].

Тільки в США частота реексцизій у окремих хірургів коливається від 0% до 70%, у Канаді – від 17% до 56%, в Англії – від 12% до 30% [11].

У той же час Європейське товариство мамологів (EUSOMA), національний консорціум раку грудної залози (NCBC) та інші організації оцінюють реексцизії як показники якості роботи [7, 11, 25-28].

Тут є ще один аргумент. Якщо оцінювати реексцизії як показник високої якості роботи, то треба визначити одноставну думку щодо порогу країв для реексцизій. По-друге, такий підхід може стимулювати хірургів до відмови від органозберігальних операцій у групах ризику і ширше застосовувати мастектомію [7] – синдром відрази до ризику (risk aversion).

У таких випадках хірурги будуть проводити операції більшого об’єму, погіршуючи косметичні результати.

Американське товариство хірургів молочної залози в цьому випадку рекомендує застосовувати й інші критерії – косметичні результати, задоволення хворих, частоту органозберігальних операцій тощо.

Стан щодо оцінки хірургічних країв під час проведення органозберігальних операцій в Україні вимагає поліпшення. У більшості клінік не проводиться навіть такий примітивний спосіб дослідження видалених препаратів, як фарбування їх країв. Цитологічні дослідження країв препаратів, топографічні експресгістологічні та гістохімічні дослідження проводяться спонтанно, нема жодної статистики щодо рівня реексцизій та віддалених результатів операцій. Ці недоліки пов’язані не тільки з недостатньою інформованістю вітчизняних мамологів-онкологів.

У своїй практиці ми застосовуємо крупнофракційне опромінення до операції і додаткове – після. Пухлину видаляємо разом зі шкірою та фасцією великого грудного м’яза. Препарат захоплюємо пальцями хірурга і пересікаємо тканини за пальцями, що надає краї в межах 1,0 см. Незважаючи на те, що ми практично не проводимо експрес-цитологічного та гістологічного дослідження, рецидиви спостерігаємо рідко. Що правда, косметичні наслідки таких реексцизій за невеликих розмірів молочних залоз бажають бути кращими. Однак за великих молочних залоз така тактика себе виправдовує.

Висновки і перспективи подальших досліджень. 1. Для забезпечення радикалізму органозберігальних операцій при раку молочної за-

лози (видалення пухлин у межах здорових тканин) запропоновані численні методики до-, інтра- та післяопераційної ідентифікації. 2. Існують тенденції до мінімізації вільних від пухлинного росту

країв препарату (1,0-2,0 мм). 3. Українським онкологам слід впроваджувати і розробляти сучасні методики ідентифікації країв при органозберігальних операціях.

Список використаної літератури

1. Azu M. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? *Surgeon Attitudes and Correlates* / M. Azu, P. Abrahamse, S.J. Katz // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 558-563.
2. Blair S.L. Attaining negative margins in breast conservation operations: Is there a consensus among breast surgeons? / S.L. Blair, K. Thompson, J. Rococco // *J. Am. Coll. Surg.* – 2009. – Vol. 209. – P. 608-613.
3. McCahill L.E. Variability in reexcision following breast conservation surgery / L.E. McCahill, R.M. Single, E.J. Aiello Bowles // *JAMA* – 2012. – Vol. 307. – P. 467-475.
4. *Proceedings of the consensus conference on breast conservation* / G.F. Schwartz, U. Veronesi, K.B. Clough [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107. – P. 365-373.
5. Houssami N. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast conserving surgery / N. Houssami, P. Macaskill, M.L. Marinovich // *Eur. J. Cancer* – 2010. – Vol. 6. – P. 3219-3232.
6. Dunne C. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ / C. Dunne, J.P. Burke, M. Morrow // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1615-1620.
7. Morrow M. The challenge of developing quality measures for breast cancer surgery / M. Morrow, S.J. Katz // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 509-510.
8. Wapnir I.L. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS / I.L. Wapnir, J.J. Dignam, B. Fisher // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103. – P. 478-488.
9. Atkins J. Positive margin rates following breast-conserving surgery for stage I-III breast cancer: palpable versus nonpalpable tumors / J. Atkins, F. Al Mushawah, C.M. Appleton // *J. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 177. – P. 109-115.
10. McGhan L.J. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution / L.J. McGhan, S.C. McKeever, B.A. Pockaj // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 3096-3101.
11. Jeevan R. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics / R. Jeevan, D.A. Cromwell, M. Trivella // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. 4505.
12. Tot T. The role of large format histopathology in assessing subgross morphological prognostic parameters: a single institution report of 1000 consecutive breast cancer cases / T. Tot // *Int. J. Breast. Cancer.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 395-415.
13. Singletary S.E. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy / S.E. Singletary // *Am. J. Surg.* – 2002. – Vol. 184. – P. 383-393.
14. Taghian A. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey / A. Taghian, M. Mohiuddin, R. Jagsi // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241. – P. 629-639.
15. Caruso F. Therapeutic mammoplasties: full local control of breast cancer in one surgical stage with frozen section / F. Caruso, M. Ferrara, G. Castiglione // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 871-875.
16. Guidroz J.A. Sampling of secondary margins decreases the need for re-excision after partial mastectomy / J.A. Guidroz, G. Larrieux, J. Liao // *Surg.* – 2011. – Vol. 150. – P. 802-809.
17. Chakravorty A. How safe is oncoplastic breast conservation? Comparative analysis with standard breast conserving surgery / A. Chakravorty, A.K. Shrestha, N. Sanmugalingam // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 38. – P. 395-398.
18. Persing S. Variability in the quality of pathology reporting of margin status following breast cancer surgery / S. Persing, T.A. James, J. Mace // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 3061-3065.
19. Arentz C. Ten-year experience with hematoma-directed ultrasound-guided (HUG) breast lumpectomy / C. Arentz, K. Baxter, C. Boneti // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17 (suppl 3). – P. 378-383.
20. Margenthaler J.A. Margin index: a new method for prediction of residual disease after breast-conserving surgery / J.A. Margenthaler, F. Gao, V.S. Klimberg // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 2696-2701.
21. Fisher B. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer / B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1233-1241.
22. Halasz L.M. Improved outcomes of breast-conserving therapy for patients with ductal carcinoma in situ / L.M. Halasz, M. Sreedhara, Y.H. Chen // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82. – P. 581-586.
23. Mamounas E.P. Association Between the 21-Gene Recurrence Score Assay and Risk of Locoregional Recurrence in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-14 and NSABP B-20 / E.P. Mamounas, G. Tang, B. Fisher // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1677-1683.
24. Dignam J.J. Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer / J.J. Dignam, V.M. Dukicv,

S.J. Anderson // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 116. – P. 595-602. 25. Del Turco M.R. *Quality indicators in breast cancer care* / M.R. Del Turco, A. Ponti, U. Bick // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46. – P. 2344-2356. 26. Aiello Bowles E.J. *Improving quality of breast cancer surgery through development of a national breast cancer surgical outcomes (BRCASO) research database* / E.J. Aiello Bowles, H.S. Feigelson, T. Barney // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – P. 136. 27. Mook J. *Volume of excision and cosmesis with routine cavity shave margins technique* / J. Mook, R. Klein, A. Kobbermann // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 886-891. 28. Smith T.J. *Perioperative quality metrics for one step breast cancer surgery: a patient-centered approach* / T.J. Smith, J. Landercasper, J.D. Gundrum // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 102. – P. 34-38.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Представленный обзор литературы по оценке адекватности хирургических краев при выполнении органосохраняющих операций при раке молочных желез. Допустимы края 1,0-2,0 мм при окраске поверхности препарата. Единой тактики касательно реэксизии не существует.

Ключевые слова: рак, молочная железа, хирургические края.

ORGAN-PRESERVING SURGERY IN CASE OF BREAST CANCER

Abstract. The review of the literature on assessing the adequacy of surgical margins while performing organ-preserving surgery in case of breast cancer is presented. Permissible margins are 1.0-2.0 mm for staining of the surface of the sample. There is no universal tactics concerning re-excision.

Key words: cancer, mammary gland, surgical margins.

Higher State Educational Establishment of Ukraine
“Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Надійшла 11.04.2016 р.
Рецензент – проф. Гринчук Ф.В. (Чернівці)