

Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию

И.В.Колядина^{✉1}, И.В.Поддубная¹, О.А.Павликова¹, Д.В.Комов²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Предоперационная лекарственная терапия рака молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее перспективных и активно развивающихся направлений современной онкологии. Эффективное предоперационное системное лечение модифицирует последующий хирургический этап, способствует элиминации субклинических микрометастазов, оценке чувствительности карциномы к данному виду терапии. Однако основной целью является достижение полной морфологической регрессии как предиктора благоприятного прогноза течения заболевания. Доля пациенток, достигших полного ответа опухоли на проводимое эффективное предоперационное лекарственное лечение, неуклонно растет, что создает определенные сложности на всех этапах хирургического лечения ввиду потери макроскопического опухолевого очага. Маркировка первичной опухоли и качественная оценка статуса регионарных лимфатических узлов до начала лекарственной терапии, предоперационная разметка остаточной опухоли, планирование объема удаляемых тканей, оценка краев резекции и клипирование «ложа» удаленной опухоли для проведения адъювантной лучевой терапии с «бустом» являются непрерывной цепью современного мультидисциплинарного подхода в терапии РМЖ, необходимость внедрения которого в клиническую практику становится очевидным.

Ключевые слова: предоперационная лекарственная терапия рака молочной железы, маркировка первичной опухоли и лимфатических узлов, биопсия сторожевого лимфатического узла, оценка краев резекции, клипирование «ложа» удаленной опухоли для подведения «буста».

✉irinakolyadina@yandex.ru

Для цитирования: Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., Комов Д.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. Современная Онкология. 2016; 18 (1): 50–54.

Features of surgical treatment of patients with breast cancer receiving preoperative systemic therapy

I.V.Kolyadina^{✉1}, I.V.Poddubnaya¹, O.A.Pavlikova¹, D.V.Komov²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1;

²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

Preoperative systemic therapy of breast cancer is one of the most promising and rapidly developing areas of modern oncology. Effective preoperative systemic treatment modifies the subsequent surgical step, contributes to the elimination of subclinical micrometastases and carcinoma sensitivity assessment for this type of therapy. However, the main goal is to achieve complete morphological regression, as a predictor of favorable prognosis of the disease. The proportion of patients who achieved a complete tumor response to preoperative effective systemic therapy is steadily growing, which creates certain difficulties at all steps of surgical treatment due to loss of macroscopic tumor area. Placement of image-detectable marker into the primary tumor and assessment of the status of regional lymph nodes before the start of systemic therapy, preoperative demarcate the residual tumor, planning volume of removed tissue, evaluation of resection margins and clipping the tumor bed for adjuvant radiation therapy with boost is a continuous chain of modern multidisciplinary approach in the treatment of breast cancer, the need to implement in clinical practice becomes apparent.

Key words: preoperative systemic therapy of breast cancer, placement of image-detectable marker into the primary tumor and lymph nodes, sentinel lymph node biopsy, evaluation of resection margins, clipping the tumor bed for adjuvant radiation therapy with boost.

✉irinakolyadina@yandex.ru

For citation: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A., Komov D.V. Features of surgical treatment of patients with breast cancer receiving preoperative systemic therapy. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 50–54.

Неоадъювантная лекарственная терапия рака молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее динамично развивающихся направлений современной онкологии. Актуальность применения лекарственной терапии как иницилирующего этапа в комплекс-

ном лечении заболевания обусловлена высокой долей пациенток с РМЖ II–III стадии (68,5%) в нашей стране, а также глубокой научной основой и реальными практически результатами такого лечебного подхода [1, 2]. Доля пациенток с местнораспространенным РМЖ III стадии в

России высока (23,2%); необходимость применения неоадьювантной лекарственной терапии в данной клинической ситуации обусловлена первично-неоперабельным опухолевым процессом. Кроме того, у 45,3% женщин с РМЖ в нашей стране опухоль диагностируется на II стадии (T1-3N0-1); данные больные могут стать кандидатами для успешной предоперационной лекарственной терапии [1, 2].

Цели неоадьювантной системной терапии многогранны: у пациенток с местнораспространенными опухолями индукционное лекарственное лечение позволяет уменьшить объем опухолевой массы (первичной опухоли и регионарных метастазов) и выполнить радикальную операцию (мастэктомию) в качестве II этапа лечебного алгоритма. У больных с первично-операбельными стадиями (IIA-B и IIIA – T3N1M0) предоперационная лекарственная терапия позволяет уменьшить размеры первичной опухоли и выполнить последующее органосохраняющее лечение. Кроме того, применение лекарственной терапии на I этапе лечебного алгоритма при РМЖ II–III стадии позволяет элиминировать субклинические микрометастазы, оценить гетерогенность опухолевого клона и определить чувствительность карциномы к данному виду системного лечения, а в случае его неэффективности провести коррекцию в соответствии с данными о биологии опухоли. Важнейшей целью неоадьювантной лекарственной терапии является достижение полного эффекта – регресса первичной опухоли и регионарных метастазов как предиктора благоприятного прогноза течения заболевания. Именно достижение полного лекарственного патоморфоза при агрессивных биологических подтипах РМЖ ассоциируется с высокими показателями отдаленной выживаемости [2, 3].

Современное неоадьювантное лекарственное лечение планируется с учетом биологических характеристик опухоли, потенциальной чувствительности опухолевого клона к системной терапии, особенностей клинической ситуации и, что немаловажно, – предпочтений больных. Достижение полной морфологической регрессии опухоли стало возможным в рутинной практике благодаря персонализации лечебной стратегии с учетом характеристик опухоли (биологический подтип, маркеры пролиферации) и совершенствованию самой системной терапии (увеличение количества циклов химиотерапии, добавление таксанов в схемы лечения, применение таргетных агентов). Предоперационная лекарственная терапия модифицирует последующий хирургический этап лечения: больные с крупными размерами карцином (T2-3), изначально являющиеся кандидатами для радикальной мастэктомии, после эффективного системного лечения становятся претендентами для современной органосохраняющей операции. При этом достижение полного клинико-рентгенологического ответа опухоли создает определенные сложности на этапе планирования и выполнения органосохраняющей операции ввиду потери визуализации опухолевого очага. Целесообразной является разметка опухоли перед началом предоперационной лекарственной терапии с помощью рентгеноконтрастных маркеров с целью мониторинга зоны первичной опухоли для последующей ее визуализации на этапе планирования операции.

Маркировка первичной опухоли и регионарных метастазов перед проведением предоперационной лекарственной терапии является необходимой для эффективного контроля опухолевого очага и планирования дальнейшего хирургического этапа. Следует отметить, что установка рентгеноконтрастного маркера в первичную опухоль (± маркировка метастатически измененных регионарных лимфатических узлов – ЛУ) перед началом предоперационной лекарственной терапии является обязательной и включена в рекомендации ведущих онкологических сообществ (NCCN, ESMO, AGO). Полный клинико-рентгенологический ответ на проведенное лекарственное лечение и отсутствие остаточной опухоли создают сложности на всех этапах последующего хирургиче-

Рис. 1. Вид троакара-стилета с рентгеноконтрастным биологически инертным маркером для длительного мониторинга опухоли: а – титановый маркер; б – золотой маркер.

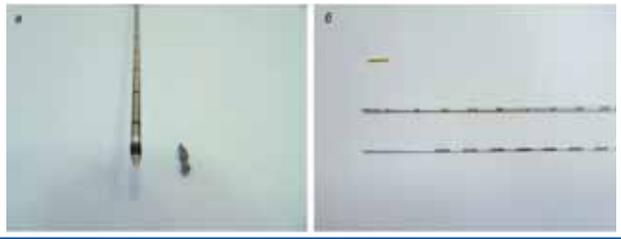


Рис. 2. Техника установки и контроля локализации маркера в опухоли: а – установка маркера под контролем УЗИ; б – контроль локализации маркера в опухоли (при УЗИ); в – контроль маркера при маммографии.



Рис. 3. Маркировка резидуальной опухоли МЖ: а – якорные иглы – гарпун со стилетами-проводниками; б – введение стилета в опухоль под контролем УЗИ; в – контроль локализации стилета; г – стилет удален, в ткани МЖ осталась якорная игла, введенная в опухоль.

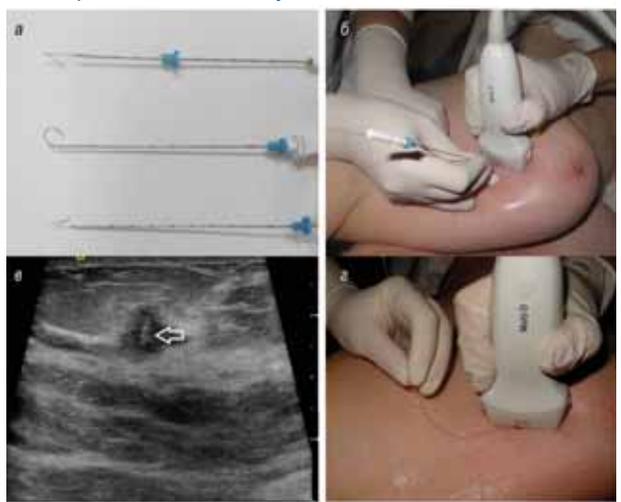


Рис. 4. Маркировка зоны первичной опухоли при полном морфологическом регрессе: а – рентгенологический контроль до начала предоперационной лекарственной терапии (маркер в опухоли); б – полный рентгенологический эффект (опухоль не определяется, виден только маркер); в – подготовка к рентгенологической разметке; г – маммограмма с маркером; д – подведение якорной иглы к зоне маркера; е – рентгенологический контроль установки якорной иглы в зону маркера.

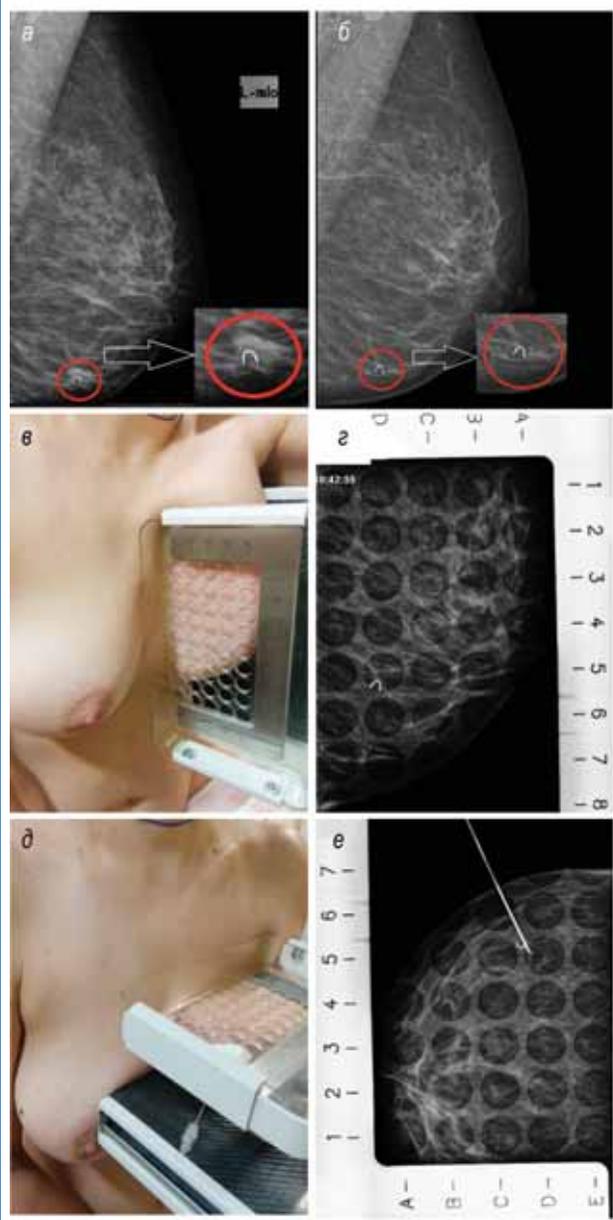
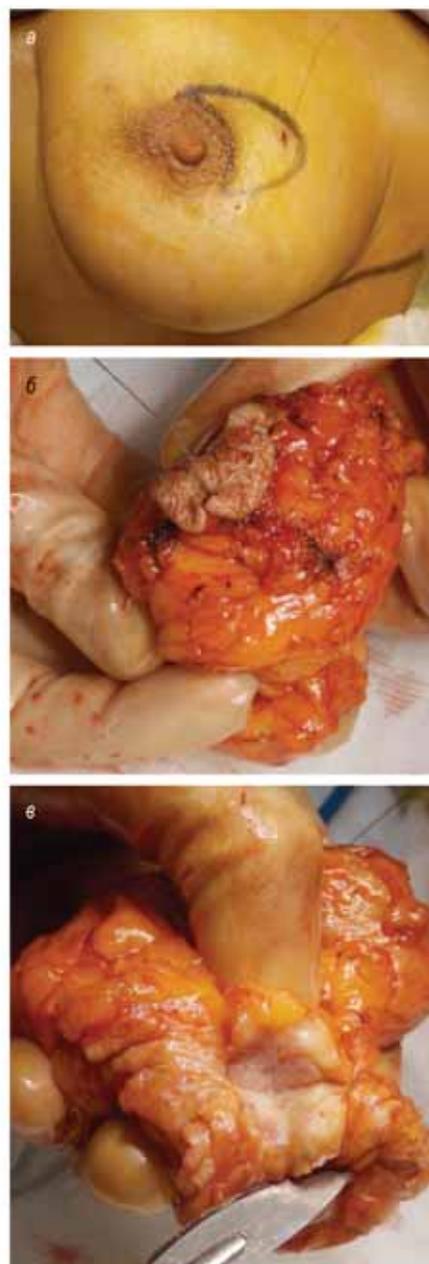


Рис. 5. Хирургический этап лечения при наличии резидуальной опухоли: а – в остаточную опухоль введена якорная игла перед операцией; б – вид удаленного сектора с якорной иглой; в – контроль краев резекции от резидуальной опухоли.



ского лечения: на этапе предоперационной рентгенологической разметки отсутствует зона первичного опухолевого поражения; на этапе хирургического лечения теряются визуальные и пальпаторные ориентиры для адекватной оценки необходимого объема удаляемых тканей и определения границ резекции. Определенные сложности возникают и на этапе морфологической оценки лечебного патоморфоза ввиду отсутствия макроскопического опухолевого узла. Таким образом, рентгеноконтрастный маркер, установленный в зону опухолевого поражения до начала системной терапии, является необходимым ориентиром для всей мультидисциплинарной команды – рентгенолога, хирурга, морфолога.

В клинической практике маркировка зоны первичной опухоли перед началом предоперационной лекарственной терапии необходима у пациенток с T1-3N0-1 стадиями РМЖ, у которых в дальнейшем планируется органосохраняющая операция. Для введения маркера используется металлический стилет-проводник, содержащий в себе

рентгеноконтрастный и биологически инертный металлический маркер (золотой или титановый); рис. 1. Введение маркера в зону первичной опухоли проводится под контролем маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) в асептических условиях (рис. 2).

Оценка статуса регионарных ЛУ перед проведением системной химиотерапии необходима для адекватного стадирования РМЖ и в дальнейшем – оценки эффективности проведенного лекарственного лечения. Именно поэтому необходима верификация диагноза у пациенток с признаками поражения регионарного лимфоколлектора (пункционная или core-биопсия ЛУ при наличии подозрительной ультразвуковой картины). При отсутствии клинических признаков метастатического поражения наиболее оптимальным методом оценки статуса регионарного лимфоколлектора является биопсия сторожевого ЛУ, выполненная до начала системной терапии. Важно, что биопсия сторожевого ЛУ, выполненная после неoadьювантного лекарственного лечения, характеризу-

ется высокой долей ложноотрицательных результатов (более 10%) [4]. Причем вероятность ложноотрицательного результата биопсии напрямую зависит от размера исходной первичной опухоли и ее биологического подтипа. Так, при отсутствии исходных клинических признаков поражения регионарного лимфоколлектора (cN0) у пациенток с размером карциномы T1a вероятность «пропустить» метастатический ЛУ после неoadъювантной лекарственной терапии составляет 0,7%; при размерах опухоли T1b – 1,5%; при T1c – 3%; при опухоли размером T2 – 7%, а при карциноме размером T3 достигает уже 18%. У больных ЛУ (cN+) вероятность ложноотрицательного результата биопсии сторожевого ЛУ после неoadъювантной системной терапии зависит от биологического подтипа РМЖ: при HER2+ карциномах составляет 8%, при тройном негативном раке – 15%, а у женщин с люминальными подтипами (ER+PR+HER2-) достигает 45% [5, 6]. Возможным решением данной проблемы является маркировка метастатически измененного ЛУ перед началом лекарственного лечения рентгеноконтрастным маркером под контролем УЗИ (методика аналогична маркировке первичной опухоли) для его последующей точной визуализации при проведении хирургического лечения. Результаты использования данной методики подробно изучены в крупном проспективном исследовании ACOSOG Z1071 (American College of Surgeons Oncology Group); маркировка опухолевого измененных ЛУ до начала лекарственного лечения позволила снизить вероятность ложноотрицательного результата биопсии сторожевого ЛУ в 2 раза (с 13,4 до 6,8%) [7]. В рутинной практике при отсутствии возможности оценки статуса регионарного лимфоколлектора до начала системной терапии целесообразно увеличить количество удаляемых сторожевых ЛУ или выполнить аксиллярную лимфодиссекцию (рекомендации NCCN и St. Gallen, 2015) [4, 8].

Определение зоны исходного опухолевого поражения при планировании хирургического этапа является важным. Выраженный или полный ответ опухоли на проведенное системное лечение создает определенные сложности на этапе планирования операции ввиду потери явного макроскопического ориентира для удаления необходимого объема тканей. При наличии резидуальной карциномы предпочтительна ее разметка под инструментальным контролем (УЗИ или маммографии) путем интраоперационного введения металлического проводника-стилета с содержащейся внутри якорной иглой (гарпуном). Для предупреждения повреждения опухолевого узла при его маркировке и предотвращения смещения якорной иглы за пределы опухоли наиболее целесообразными являются проведение проводника-стилета через всю толщу опухолевого узла и раскрытие якорной иглы за дистальным краем карциномы (рис. 3).

При полном регрессе опухоли единственным точным ориентиром для определения необходимой зоны резекции МЖ является рентгеноконтрастный маркер, установленный непосредственно в опухоль до начала лекарственной терапии. Разметка данной зоны осуществляется под рентгенологическим контролем; проводник-стилет с якорной иглой подводится непосредственно к рентгеноконтрастному маркеру под контролем маммографии (рис. 4).

Определение необходимого объема удаляемых тканей и границ резекции МЖ. Важными условиями современного органосохраняющего лечения являются «чистота» краев резекции (отсутствие инвазивного рака и рака in situ по краю резекции) и выполнение послеоперационной лучевой терапии на оставшуюся часть МЖ ± «буст» на ложе удаленной опухоли. Причем безопасность минимизации объема удаляемых тканей вокруг первичного опухолевого очага и отсутствие дополнительного выигрыша в показателях выживаемости при более широком иссечении тканей убедительно доказаны данными метаанализа [9]. Большинство мировых экспертов считают достаточным отсутствие опухолевых клеток в крае резекции (отсутствие красителя на инвазивной опухоли

Рис. 6. Хирургический этап лечения у пациентки с полным клинико-рентгенологическим ответом: а – удален сектор МЖ с якорной иглой, подведенной к зоне маркера; б – рентгенологический контроль удаленного сектора (виден маркер, введенный в опухоль до начала лекарственной терапии, и якорная игла, подведенная к нему); в – «ложе» удаленной опухоли.

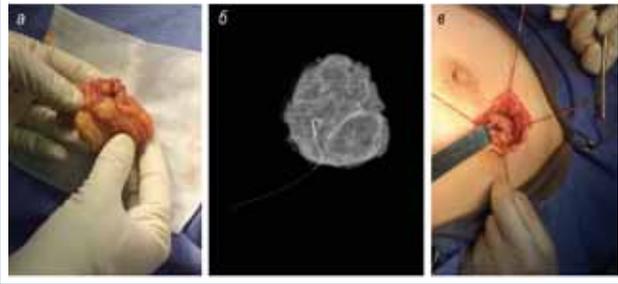
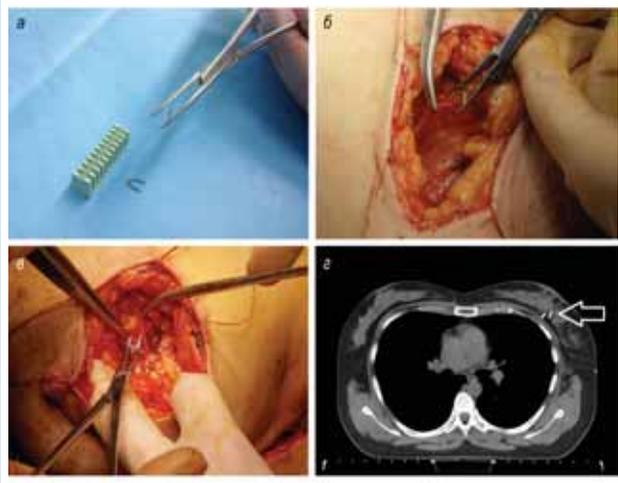


Рис. 7. Клипирование «ложа» удаленной опухоли: а – подготовка к клипированию; б – фиксация клипс к грудной мышце – «дну» раны; в – фиксация мышц к ткани МЖ, по контуру «ложа» удаленной опухоли; г – клипсы определяются при КТ-исследовании и служат ориентиром для оптимальной лучевой разметки.



или протоковой карциноме in situ – «no ink on invasive tumor or DCIS»). Причем данный подход правомочен в разных возрастных группах (включая молодых пациенток), а также при неблагоприятных биологических подтипах карциномы и массивном внутрипротоковом компоненте [4, 8, 10].

У женщин с РМЖ T1-3N0-1 стадий, получивших эффективную системную терапию на I этапе лечения, происходит полная или частичная регрессия первичного опухолевого очага; планирование объема удаляемых тканей в данном случае должно учитывать такое изменение размера карциномы. Учитывая доказанную безопасность удаления опухоли с минимальным захватом окружающих тканей, ведущие мировые сообщества рекомендуют соблюдать правило «no ink on invasive tumor or DCIS» и у пациенток, получивших эффективную предоперационную системную терапию. В этой ситуации границы резекции определяются именно резидуальной опухолью и ее размерами, но не исходным опухолевым очагом (рис. 5).

После неoadъювантной системной терапии эксперты считают нецелесообразным удалять всю зону исходной первичной опухоли в случае ее значимого уменьшения; самым точным ориентиром для выбора оптимального объема резекции являются маркер, установленный в опухоль до начала лекарственной терапии, и якорная игла-гарпун, подведенная к нему [8]. Важным моментом хирургического этапа терапии становится рентгенологический контроль удаленного сектора МЖ, при котором подтверждается удаление исходной зоны первичной опухоли по наличию маркера в ней (рис. 6).

Клипирование «ложа» удаленной опухоли. Лучевая терапия является обязательным компонентом совре-

менного органосохраняющего лечения; в ряде случаев дополняется подведением «буста» – дополнительного облучения «ложа» удаленной опухоли в дозе 10–16 Гр с целью улучшения локального контроля заболевания. Согласно международным рекомендациям «буст» при РМЖ проводится с целью улучшения локального контроля у больных моложе 50 лет, а у пациенток старше 50 лет – при наличии факторов высокого риска возникновения рецидивов (наличия сосудистой инвазии или выраженного внутрипротокового компонента, степени анаплазии G3, при «близких» или неисследованных краях резекции) [4, 8, 11, 12].

У женщин, получивших неoadъювантное лекарственное лечение, лучевая терапия проводится по тем же принципам, что и у больных, первично оперированных [4, 8, 11, 12]. Даже при достижении полного морфологического регресса опухоли лучевая терапия на всю оставшуюся часть МЖ настоятельно рекомендована. При неполном морфологическом ответе на проведенное лекарственное лечение у больных моложе 50 лет, а также при наличии факторов высокого риска рецидива целесообразно не только облучение оставшейся части МЖ, но и проведение «буста» на ложе удаленной резидуальной опухоли [4, 8, 11, 12].

Ранее ориентирами для определения границ «ложа» удаленной опухоли при планировании лучевой воздействия служили серомы, определяемые на КТ-срезах, которые вызывали определенные сложности у женщин, получающих адъювантную химиотерапию в течение 4–6 мес в связи с рассасыванием серомы со временем. В настоящее время границы для подведения «буста» стали определять с помощью рентгеноконтрастных титановых клипс, устанавливаемых хирургами во время операции по контуру

удаленной первичной или резидуальной опухоли [12]. Титан, применяемый для изготовления клипс, является биологически инертным металлом с нулевой памятью формы (не размыкается после сжатия) и не обладает феноменом ферромагнетизма (намагничивания). Методика клипирования «ложа» удаленной опухоли широко используется в Европе, США и других странах (UK protocol Coles, 2009); рекомендована установка до 5 клипс в медиальном, латеральном, краниальном, каудальном и наиболее глубоком крае «ложа» удаленной опухоли [12]. Клипсы фиксируются с помощью зажима-клипатора к грудной мышце или непосредственно к ткани МЖ по контуру «ложа» удаленной опухоли (рис. 7).

Методика клипирования «ложа» удаленной опухоли позволяет максимально точно определить границы необходимого «буста», что обеспечивает высокий локальный контроль заболевания.

Таким образом, современная неoadъювантная системная терапия, основанная на биологических характеристиках РМЖ, значимо модернизировала последующий хирургический этап лечения. Достижение полной морфологической регрессии опухоли стало рутинным в клинической практике благодаря персонализированному подходу, что требует активного применения интервенционных технологий на всех этапах лечебного алгоритма. Маркировка первичной опухоли и качественная оценка статуса регионарных ЛУ до начала лекарственной терапии, предоперационная разметка остаточной опухоли, планирование объема удаляемых тканей, оценка краев резекции и клипирование «ложа» удаленной опухоли являются непрерывной цепью современного мультидисциплинарного подхода в терапии РМЖ, необходимость внедрения которого в клиническую практику становится очевидным.

Литература/References

- Каприн АД. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. АДКаприн, ВВСтаринского, ГВПетровой. М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2014. / *Kaprin AD. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2013 godu. Pod red. ADKaprina, VVStarinskogo, GV.Petrovoi. M: MNIIOI im. PA.Gertsena, 2014. [in Russian]*
- Туляндин СА. Системная терапия операбельного рака молочной железы. *Практ. онкология*. 2002; 3 (1): 29–37. / *Tiulandin SA. Sistemnaia terapiia operabel'nogo raka molochnoi zhelezy. Prakt. onkologiya. 2002; 3 (1): 29–37. [in Russian]*
- Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей [Электронный ресурс]. М, 2015; с. 99–115. www.rosoncoveb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf/ / *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukholei [Elektronnyi resurs]. M, 2015; s. 99–115. www.rosoncoveb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf [in Russian]*
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Layeequr Rabman R, Crawford SL, Siwawa P. Management of axilla in breast cancer – The saga continues. *Breast* 2015; 24 (4): 343–53. Doi: 10.1016/j.breast.2015.03.010.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310 (14): 1455–61. Doi: 10.1001/jama.2013.278932.
- Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263 (4): 802–7. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001375.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–46. Doi: 10.1093/annonc/mdv221.
- Houssami N, Morrow M. Margins in breast conservation: a clinician's perspective and what the literature tells us. *J Surg Oncol* 2014; 110: 2–7.
- Moran MS, Schmitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1507–15.
- <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2015>
- Breast cancer/Dutch Guideline, version 2.0, 2012/www.oncoline.nl/breastcancer

Сведения об авторах

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

Павликова Ольга Аркадьевна – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

Комов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд.-нием диагностики опухолей ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина