

УДК 616-006.699

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112609>

Контроль краев резекции после неoadьювантной системной терапии при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы

П.В. Криворотько¹, Я.И. Бондарчук¹, Р.В. Донских¹, Е.К. Жильцова¹, Н.С. Амиров¹, С.С. Багненко¹, А.В. Черная¹, Р.С. Песоцкий¹, А.С. Емельянов¹, В.В. Мортада¹, Т.Т. Табагуа¹, Л.П. Гиголаева¹, С.С. Ерещенко¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹, К.Ю. Зернов¹, Д.А. Еналдиева¹, А.А. Бессонов², А.С. Артемьева¹, Е.А. Бусько^{1, 3}, В.В. Семиглазов^{1, 4}, Т.Ю. Семиглазова¹, В.Ф. Семиглазов¹, А.М. Беляев^{1, 5}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;

² Ленинградский областной клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Хирургическое лечение рака молочной железы играет важнейшую роль в комбинированном и комплексном лечении пациентов. «Чистота» исследуемых краев резецированной ткани молочной железы — основной показатель надежности органосохраняющей операции и один из главных факторов развития локального рецидива. Неoadьювантная (предоперационная) системная терапия позволяет оценить эффективность лечения *in vivo* и уменьшить размер первоначального образования, как при местно-распространенных, так и при операбельных формах рака молочной железы. Основным преимуществом данного лечения является возможность хирурга выполнить оперативное вмешательство по сохранению молочной железы для улучшения качества жизни пациента и эстетических результатов без ухудшения показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Цель исследования — изучить клинико-патологические характеристики и проанализировать органосохраняющее лечение больных раком молочной железы после неoadьювантной химиотерапии.

Материалы и методы. Проанализировано 156 органосохраняющих операций после неoadьювантной химиотерапии. Органосохраняющая резекция подразумевала радикальное удаление остаточного/резидуального опухолевого узла в пределах здоровых тканей молочной железы с достижением негативных краев резекции. При обнаружении патологически окрашенных инвазивных клеток или рака *in situ* в фиксированном в формалине препарате выполняли повторное хирургическое вмешательство.

Результаты. Из 156 исследуемых анатомических препаратов после органосохраняющих операций позитивный край обнаружен в 4 (2,56 %) случаях. У 4 пациенток такой край был представлен протоковой карциномой *in situ*. По результатам трепан-биопсии образований до неoadьювантной химиотерапии внутрипротоковый компонент не обнаружен. Наибольшая протяженность участка протоковой карциномы *in situ* — 2,2 мм. В 3 случаях расстояние до окрашенного края резекции микропрепарата составляло 1 мм. В результате повторного патоморфологического исследования доиссеченных краев после хирургического вмешательства рак *in situ* не обнаружен.

Выводы. Неoadьювантная системная терапия при раке молочной железы с частичным или полным ответом опухоли повышает долю выполнения органосохраняющих операций пациенткам, изначально подлежащим радикальной мастэктомии, но желающим сохранить ткань молочной железы.

Ключевые слова: органосохраняющая операция; рак молочной железы; края резекции; неoadьювантная химиотерапия.

Как цитировать:

Криворотько П.В., Бондарчук Я.И., Донских Р.В., Жильцова Е.К., Амиров Н.С., Багненко С.С., Черная А.В., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Мортада В.В., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Еналдиева Д.А., Бессонов А.А., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.Ф., Беляев А.М. Контроль краев резекции после неoadьювантной системной терапии при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 1. С. 87–95. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112609>

Рукопись получена: 17.11.2022

Рукопись одобрена: 10.02.2023

Опубликована: 31.03.2023



DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112609>

Control of resection margins after neoadjuvant systemic therapy in breast-conserving surgery in breast cancer patients

Petr V. Krivorotko¹, Yana I. Bondarchuk¹, Roman V. Donskikh¹, Elena K. Zhiltsova¹, Nikolay S. Amirov¹, Sergey S. Bagnenko¹, Antonina V. Chernaya¹, Roman S. Pesotskiy¹, Alexander S. Emelyanov¹, Viktoriia V. Mortada¹, Tengiz T. Tabagua¹, Larisa P. Gigolaeva¹, Sergey S. Yerechshenko¹, Alexander V. Komyakhov¹, Kirill S. Nikolaev¹, Konstantin Yu. Zernov¹, Diana A. Enaldieva¹, Alexander A. Bessonov², Anna S. Artemyeva¹, Ekaterina A. Busko^{1,3}, Vladislav V. Semiglazov^{1,4}, Tatyana Yu. Semiglazova¹, Vladimir F. Semiglazov¹, Alexey M. Belyaev^{1,5}

¹ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

² Leningrad Regional Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Surgical treatment of breast cancer plays a major role in the combined and complex treatment of patients. The “purity” of the examined edges of the resected breast tissue is the main indicator of the reliability of the breast-conserving surgery and one of the main factors in the development of local recurrence. Neoadjuvant (preoperative) systemic therapy allows evaluating the effectiveness of therapy *in vivo* and reducing the size of the initial formation, both in locally advanced and resectable forms of breast cancer. The main advantage of this treatment is the ability for surgeons to perform breast-conserving surgery to improve patients quality of life and aesthetic outcomes without compromising disease-free and overall survival.

AIM: To study the clinical and pathological characteristics and analyze of the breast-conserving surgery in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS: 156 performed breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy were analyzed. Breast-conserving resection implied radical removal of the residual tumor node within healthy breast tissues with the achievement of negative resection margins. If pathologists detected stained invasive cells/cancer *in situ* in a formalin-fixed preparation, a second surgical intervention was performed.

RESULTS: Of the 156 studied anatomical preparations after breast-conserving surgery, a positive margin was found in 4 (2.56%) cases. In 4 patients, positive margin was represented by ductal carcinoma *in situ*. According to the results of trephine biopsy, no intraductal component was found before neoadjuvant chemotherapy. The greatest length of the ductal carcinoma *in situ* section is 2.2 mm. In 3 cases, the distance to the stained resection margin of the micropreparation was 1 mm. As a result of repeated pathomorphological examination of pre-cut margins after surgical intervention, cancer *in situ* was not found.

CONCLUSIONS: The ongoing neoadjuvant systemic therapy for breast cancer with a partial or complete response of the tumor increases the percentage of breast-conserving surgery performed in patients who initially belong to the group of radical mastectomy, but who want to save breast tissue.

Keywords: breast-conserving surgery; breast cancer; resection margins; neoadjuvant chemotherapy.

To cite this article:

Krivorotko PV, Bondarchuk Yal, Donskikh RV, Zhiltsova EK, Amirov NS, Bagnenko SS, Chernaya AV, Pesotskiy RS, Emelyanov AS, Mortada VV, Tabagua TT, Gigolaeva LP, Yerechshenko SS, Komyakhov AV, Nikolaev KS, Zernov KYu, Enaldieva DA, Bessonov AA, Artemyeva AS, Busko EA, Semiglazov VV, Semiglazova TYu, Semiglazov VF, Belyaev AM. Control of resection margins after neoadjuvant systemic therapy in breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(1):87–95. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112609>

Received: 17.11.2022

Accepted: 10.02.2023

Published: 31.03.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Хирургическое лечение рака молочной железы (РМЖ) играет основную роль в комбинированном и комплексном лечении пациентов. В последние годы произошла смена парадигмы в хирургическом подходе лечения больных РМЖ от мастэктомии радикального и калечащего характера в сторону органосохраняющего лечения, онкологическая безопасность которого подтверждена крупными проспективными рандомизированными исследованиями [1, 2].

В мире проведено большое количество исследований с основной целью — найти критерии, учитываемые при органосохраняющих операциях (ОСО). Ключевыми из этих критериев являются: соотношение диаметра опухоли и размера молочной железы, состояние подмышечных лимфоузлов, гистологическая оценка чистоты краев резецируемого участка железы с опухолью, возможность применения послеоперационной лучевой терапии, необходимость предоперационного системного лечения [3]. «Чистота» исследуемых краев резекции — основной показатель надежности и безопасности ОСО и один из главных факторов развития локального рецидива [4].

Неоадьювантная (предоперационная) системная терапия позволяет оценить эффективность терапии *in vivo* и уменьшить размер первоначального образования как при местно-распространенных, так и при операбельных формах РМЖ. Основным преимуществом данного лечения является возможность хирурга выполнить оперативное вмешательство по сохранению молочной железы для улучшения качества жизни пациентов и эстетических результатов в дальнейшем без ухудшения показателей безрецидивной и общей выживаемости [5, 6].

В отношении оптимальной ширины краев резекции при ОСО после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) консенсусная группа экспертов в Сан-Галлене (2017) рассмотрела вопрос, должна ли опухоль молочной железы после частичного или полного ответа на терапию быть удалена в пределах изначальных размеров узла до НАХТ, если планируется дальнейшая лучевая терапия с возможным адьювантным системным лечением по результатам патоморфологического исследования. Группа экспертов методом голосования определила, что объем забираемых тканей должен определяться «остаточным» образованием, и нет необходимости в удалении тканей молочной железы в зависимости от первоначальных размеров опухолевого узла до предоперационной химиотерапии. Однако в случае регресса опухоли по типу мультифокальных или разбросанных остаточных опухолевых узлов многие эксперты выступили за расширение границ забираемых хирургических краев резекции при ОСО [7].

В международном исследовании J.H. Volders и соавт. проанализированы результаты органосохраняющего

хирургического лечения больных РМЖ после НАХТ. Из 9901 больных 626 (6,3 %) на I этапе получили НАХТ, а 949 (10,2 %) — хирургическое лечение. Ширину краев резекции 1 мм и менее наблюдали у 111 больных после НАХТ, что составило 17,7 % от общего количества пациентов. Скорректированное отношение шансов у пациентов с позитивными краями резекции после НАХТ составило 2,94, что показывает в три раза более высокий риск по сравнению с показателем у пациентов, которым сначала выполнена ОСО. У пациентов с дольковой формой РМЖ (54,9 %) и больных, не ответивших на НАХТ (42,1 %), наблюдали чаще вовлеченные позитивные края резекции. В результате у 37 (16,5 %) пациентов выявлены позитивные края резекции после гистологического исследования, у 32 (14,3 %) — ширина краев резекции составила 1 мм и менее. На основании проведенного анализа авторы установили, что приоритетной целью для хирургов, планирующих ОСО после НАХТ, является достижение чистоты краев резекции, а удаление чрезмерных объемов тканей молочной железы не гарантирует чистоту краев резекции после патоморфологического исследования [8].

По результатам метаанализа S.Y. Wang и соавт. с включением 4660 пациентов рассмотрен вопрос относительно ширины краев резекции при дуктальной карциноме *in situ* у больных, получивших лечение по поводу карциномы *in situ* в объеме ОСО молочной железы и послеоперационной дистанционной лучевой терапии. Идентифицирована высокая вероятность развития местного рецидива у пациенток с выявленными позитивными краями резекции, а при отступе в 2 мм этот риск уменьшался. При ширине краев резекции от 2 мм до 5 мм не замечено существенной разницы в показателях безрецидивной и общей выживаемости [9].

Маркировка опухолевого узла до начала НАХТ играет важную роль в идентификации остаточной опухоли после терапии для правильного планирования ОСО с дальнейшим достижением чистоты краев резекции после гистологического исследования [10]. Татуажные метки наносят маркером на ткань молочной железы перед оперативным вмешательством под ультразвуковой навигацией для определения точных границ опухолевого узла, чтобы минимизировать объем удаляемой ткани вокруг остаточного образования с сохранением формы и объема молочной железы [11].

Частота полного патоморфологического ответа после НАХТ значительно увеличилась в течение последних лет, благодаря применению таргетной и неоадьювантной химиотерапии в группе больных HER2/неу-позитивным и трижды негативным подтипами РМЖ с 12 до 40,4 %, что способствует дезэскалации хирургического лечения [12].

Цель проспективного исследования — изучить клиничко-патологические характеристики и проанализировать органосохраняющее хирургическое лечение у больных РМЖ после НАХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ ОСО проведен в отделении опухолей и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова. В период с мая 2021 г. по настоящее время ОСО молочной железы после НАХТ была выполнена 156 больным.

Органосохраняющая резекция подразумевала радикальное удаление остаточного/резидуального опухолевого узла в пределах здоровых тканей молочной железы с достижением негативных краев резекции после планового гистологического исследования. Большинству пациентов нанесена татуажная разметка остаточной опухоли на коже под ультразвуковой навигацией для определения точных границ оперируемой области молочной железы. Проведен также интраоперационный рентгенологический контроль



Рис. 1. Интраоперационное применение рентгеновской секторографии на маммографическом аппарате Faxitron PathVision (металлическая клипса установлена перед неоадьювантной химиотерапией)

Fig. 1. Intraoperative use of X-ray sectorography on the Faxitron PathVision mammography device (metallic marker is placed before neoadjuvant chemotherapy)

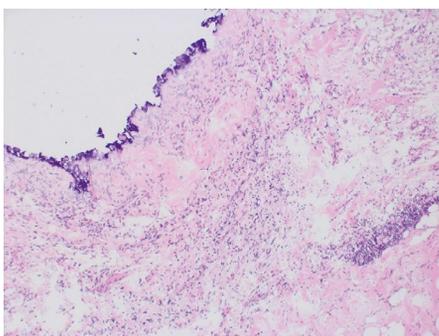


Рис. 2. Плановое гистологическое исследование (ложе опухоли в крае резекции)

Fig. 2. Planned histological examination (tumor bed in the resection margin)

удаленного макропрепарата с применением цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision). С помощью этой методики хирурги интраоперационно оценивали минимальное расстояние от опухоли до краев резекции и наличие микрокальцинатов в удаленном макропрепарате, а также контролировали наличие рентгенологических меток, установленных перед НАХТ (рис. 1).

По результатам планового патоморфологического исследования адекватная ширина краев резекции была определена в соответствии с руководством Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology и American Society of Clinical Oncology. Край резекции считали негативным при «отсутствии красящих веществ на опухоли» (no ink on tumor cells) для инвазивного РМЖ и наличие «запаса» в 2 мм для протоковой карциномы *in situ* (DCIS).

При обнаружении патологами окрашенных инвазивных клеток/рака *in situ* в фиксированном в формалине препарате (рис. 2) выполняли повторное хирургическое вмешательство (реиссечение соответствующего края резекции или мастэктомия, в том числе, с одномоментной реконструкцией). Все пациенты после ОСО независимо от характера хирургических краев подвергались послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил 48,4 года (медиана 44,6 года, стандартное отклонение — 9,6 года).

Размеры опухолевых узлов до НАХТ — от 4 до 45 мм (средний размер новообразования $16,1 \pm 1,5$ мм). I стадия заболевания обнаружена у 6,62 %, II стадия — у 76 % и III стадия — у 17 % женщин. С учетом иммуногистохимических характеристик, молекулярные подтипы были следующими: люминальный подтип А — у 19,8 % пациенток; люминальный подтип В (HER2-негативный) — у 28,8 %; люминальный подтип В (HER2-позитивный) — у 12,8 %; HER2-позитивный подтип нелюминальный — у 8,97 % и трижды негативный — у 29,5 %. Татуажная предоперационная разметка с ультразвуковой навигацией проведена 131 больным, рентгенологических меток до НАХТ выявлено 20.

Использование цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) ассоциировано с меньшей частотой повторных иссечений у пациенток после НАХТ (1,4 против 3,1 %), чем у больных, которым не выполнена данная методика, хотя разница этих показателей не достигала статистической значимости. Полный патоморфологический ответ (pCR) наблюдали в 62 (39,7 %) случаях — наибольший при HER2/неу-позитивном (54 %) и трижды негативном (44 %) РМЖ (таблица).

Из 156 исследуемых анатомических препаратов после ОСО позитивный край резекции (R1) обнаружен в 4 (2,56 %) случаях. Мультифокальность опухолевых узлов с выявленными R1 до НАХТ обнаружена в 2 случаях. У 4 пациенток R1 был представлен DCIS. По результатам

Таблица. Общие характеристики пациенток после органосохраняющих операций ($n = 156$)

Table. General characteristics of the patients after breast-conserving surgery ($n = 156$)

Параметр	Количество, n	Доля, %
Стадия		
• I	10	6,62
• II	115	76,1
• III	26	17,2
Морфология		
• неспецифицированный рак молочной железы	74	47,4
• дольковый рак молочной железы	3	1,92
• протоковая карцинома <i>in situ</i>	15	9,6
• редкие формы рака молочной железы	4	2,56
Биологический подтип		
• люминальный A	31	19,8
• люминальный B	45	28,8
• люминальный подтип B (HER2+)	20	12,8
• HER2-позитивный	14	8,97
• трижды негативный	46	29,5
Оценка по классификации Residual Cancer Burden		
• полный патоморфологический ответ	62	39,7
• I	25	16
• II	61	39,1
• III	8	5,12
Оценка по классификации Miller–Payne		
• 1	8	5,12
• 2	22	14,1
• 3	25	16
• 4	36	23
• 5	65	41,6
Маркировка		
• метка до неоадьювантной химиотерапии	20	12,8
• якорный проводник	3	1,92
• разметка с ультразвуковой навигацией	131	83,9
• не проведена	2	1,28
Использование Faxitron PathVision	60	38,5

трепан-биопсии образований до НАХТ внутрипротоковый компонент не обнаружен. Наибольшая протяженность участка DCIS — 2,2 мм. В 3 случаях расстояние до окрашенного края резекции микропрепарата составило 1 мм. В результате повторного патоморфологического исследования доиссеченных краев после хирургического вмешательства рак *in situ* не обнаружен. Татуажная предоперационная разметка с ультразвуковой навигацией нанесена 4 пациенткам с R1, интраоперационная рентгенологическая оценка проведена в 1 случае. Рентгенологических меток, установленных до НАХТ, не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Помощь больным РМЖ основана на адекватном хирургическом и эффективном неоадьювантном лечении, преимуществами которого являются отслеживание терапевтического эффекта различных схем лечения, достижение полного патоморфологического ответа, выполнение ОСО совместно с лучевой терапией и, соответственно, улучшение качества жизни больных при таких

же показателях безрецидивной и общей выживаемости, как при радикальной мастэктомии [13].

В систематический обзор G. Susan и соавт. (2018) включено 31 исследование, посвященное изучению клинических рекомендаций относительно оптимальной ширины краев резекций при ОСО, частоты выявления позитивных краев резекции после гистологического исследования, а также частоты повторных операций. При инвазивном РМЖ ($n = 59\,979$) согласно большинству рекомендаций позитивным считали край резекции, в котором обнаружены опухолевые клетки. По результатам анализируемых исследований, частота позитивных краев варьировала от 9 до 36 %, а частота выполняемых реопераций — от 77 до 99 %. При DCIS мнения экспертов относительно позитивных краев расходились между отсутствием DCIS в крае резекции, DCIS на расстоянии 2 мм и увеличением ширины краев резекции. При этом частота позитивного края резекции составила от 4 до 23 % ($n = 841$) [14]. По результатам настоящего исследования частота обнаружения DCIS после патоморфологического исследования остаточной опухоли составила 2,56 % ($n = 156$). Можно сделать

вывод о положительном опыте проведения ОСО у пациенток после НАХТ и отсутствии позитивных краев резекции, представленных инвазивным РМЖ.

Возможная необходимость последующей мастэктомии в случае обнаружения позитивных краев резекции, а также потеря онкологических и эстетических результатов после ОСО обуславливают необходимость поиска методик для интраоперационного исследования краев резекции. В настоящем исследовании продемонстрировано снижение количества повторных операций после ОСО у пациенток, получавших НАХТ с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) для интраоперационной рентгеновской оценки (1,4 против 3,1 %). Применение данной методики, по данным литературы, позволило снизить частоту повторных хирургических вмешательств более чем в два раза (с 12 до 5 %), и преимущество метода заключается в распознавании наличия микрокальцинатов в удаленном макропрепарате, что подразумевает наличие внутрипротокового компонента (DCIS) в остаточном опухолевом узле [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неoadъювантная системная терапия при РМЖ с частичным или полным ответом опухоли повышает долю выполнения ОСО пациенткам, изначально подлежащим радикальной мастэктомии, но желающим сохранить ткань молочной железы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, No. 16. P. 1233–1241. DOI: 10.1056/NEJMoa022152
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, No. 16. P. 1227–1232. DOI: 10.1056/NEJMoa020989
3. Зирияходжаев А.Д., Ермошечкова М.В. Состояние краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: *П.В. Криворотко, Я.И. Бондарчук, Е.К. Жильцова* — написание текста рукописи, обработка полученных данных и разработка дизайна исследования; *Р.В. Донских, Н.С. Амиров, Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов, В.В. Мортада* — анализ полученных данных и разработка дизайна исследования; *Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, С.С. Ерещенко, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов, Д.А. Еналдиева* — написание текста рукописи; *С.С. Базненко, А.В. Черная, Е.А. Бусько, Т.Ю. Семиглазова* — консультативная помощь; *А.С. Артемьева* — получение и анализ данных патоморфологического исследования; *А.А. Бессонов, В.В. Семиглазов, В.Ф. Семиглазов, А.М. Беляев* — обзор публикаций по теме статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Author contributions. All the authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

The greatest contribution is distributed as follows: *P.V. Krivorotko, Ya.I. Bondarchuk, E.K. Zhiltsova* — writing the text of the manuscript, data collection and developing the design of the study; *R.V. Donskikh, N.S. Amirov, R.S. Pesotskiy, A.S. Emelyanov, V.V. Mortada* — data analysis and study design development; *T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, S.S. Yerechshenko, A.V. Komychov, K.S. Nikolaev, K.Yu. Zernov, D.A. Enaldieva* — writing the article; *S.S. Bagnenko, A.V. Chernaya, E.A. Busko, T.Yu. Semiglazova* — advisory assistance; *A.S. Artemyeva* — acquisition and analysis of pathomorphological data; *A.A. Bessonov, V.V. Semiglazov, V.F. Semiglazov, A.M. Belyaev* — a review of publications on the topic of the article.

молочной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015. № 6(4). С. 65–73. DOI: 10.17116/onkolog20154665-73

4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Николаев К.С. и др. Контроль хирургических краев резекции при органосохраняющем лечении рака молочной железы // *Онкохирургия.* 2014. № 1. С. 58–63.

5. Boughey J.C., Peintinger F., Meric-Bernstam F. et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244, No. 3. P. 464–470. DOI: 10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c

6. Volders J.H., Negenborn V.L., Spronk P.E. et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy—a systematic review on surgical outcomes // *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. Vol. 168, No. 1. P. 1–12. DOI: 10.1007/s10549-017-4598-5
7. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, No. 8. P. 1700–1712. DOI: 10.1093/annonc/mdx308
8. Volders J.H., Haloua M.H., Krekel N.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery – Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 42, No. 7. P. 986–993. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.252
9. Wang S.Y., Chu H., Shamliyan T. et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma *in situ* // *J. Natl. Cancer Inst.* 2012. Vol. 104, No. 7. P. 507–516. DOI: 10.1093/jnci/djs142
10. Gobardhan P.D., de Wall L.L., van der Laan L. et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, No. 3. P. 668–673. DOI: 10.1093/annonc/mds475
11. Rubio I.T., Esgueva-Colmenarejo A., Espinosa-Bravo M. et al. Intraoperative ultrasound-guided lumpectomy versus mammographic wire localization for breast cancer patients after neoadjuvant treatment // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 23, No. 1. P. 38–43. DOI: 10.1245/s10434-015-4935-z
12. Haque W., Verma V., Hatch S. et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. Vol. 170, No. 3. P. 559–567. DOI: 10.1007/s10549-018-4801-3
13. Chen A.M., Meric-Bernstam F., Hunt K.K. et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, No. 12. P. 2303–2312. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.062
14. Brouwer de Koning S.G., Vrancken Peeters M.T.F.D., Józwiak K. et al. Tumor resection margin definitions in breast-conserving surgery: Systematic review and meta-analysis of the current literature // *Clin. Breast Cancer.* 2018. Vol. 18, No. 4. P. e595–e600. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.04.004
15. Muttalib M., Tisdall M., Scawn R. et al. Intra-operative specimen analysis using faxitron microradiography for excision of mammographically suspicious, non-palpable breast lesions // *Breast.* 2004. Vol. 13, No. 4. P. 307–315. DOI: 10.1016/j.breast.2004.02.005

REFERENCES

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233–1241. DOI: 10.1056/NEJMoa022152
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–1232. DOI: 10.1056/NEJMoa020989
3. Zikiryakhodzhaev AD, Ermoshchenkova MV, Volchenko NN, et al. Resection margin status during organ-sparing surgery for breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2015;4(6):65–73. (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog20154665-73
4. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Nikolaev KS, et al. The control of surgical margins for organ-preserving treatment of breast cancer. *Cancer Surgery.* 2014;(1):58–63. (In Russ.)
5. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg.* 2006;244(3):464–470. DOI: 10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c
6. Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy—a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):1–12. DOI: 10.1007/s10549-017-4598-5
7. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700–1712. DOI: 10.1093/annonc/mdx308
8. Volders JH, Haloua MH, Krekel NM, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery – Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(7):986–993. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.252
9. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):507–516. DOI: 10.1093/jnci/djs142
10. Gobardhan PD, de Wall LL, van der Laan L, et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(3):668–673. DOI: 10.1093/annonc/mds475
11. Rubio IT, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, et al. Intraoperative ultrasound-guided lumpectomy versus mammographic wire localization for breast cancer patients after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):38–43. DOI: 10.1245/s10434-015-4935-z
12. Haque W, Verma V, Hatch S, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):559–567. DOI: 10.1007/s10549-018-4801-3
13. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2303–2312. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.062
14. Brouwer de Koning SG, Vrancken Peeters MTFD, Józwiak K, et al. Tumor resection margin definitions in breast-conserving surgery: Systematic review and meta-analysis of the current literature. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(4):e595–e600. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.04.004
15. Muttalib M, Tisdall M, Scawn R, et al. Intra-operative specimen analysis using faxitron microradiography for excision of mammographically suspicious, non-palpable breast lesions. *Breast.* 2004;13(4):307–315. DOI: 10.1016/j.breast.2004.02.005

ОБ АВТОРАХ

Петр Владимирович Криворотко, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>;
Scopus Author ID: 36600762900; eLibrary SPIN: 2448-7506;
e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

* **Яна Игоревна Бондарчук**, аспирант;
адрес: Россия, 174644, Санкт-Петербург,
п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>;
eLibrary SPIN: 9546-3222;
e-mail: yana_bondarchuk_2015@mail.ru

Роман Владимирович Донских, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>;
eLibrary SPIN: 5111-8211; e-mail: Rdonskih@rambler.ru

Елена Константиновна Жильцова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>;
eLibrary SPIN: 3045-1704; e-mail: ziltsova@yandex.ru

Николай Сергеевич Амиров, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>;
eLibrary SPIN: 7793-4290; e-mail: amirovn17@gmail.com

Сергей Сергеевич Бягненко, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>;
ResearcherID: M-6471-2016; Scopus Author ID: 57222983473;
eLibrary SPIN: 4389-9374; e-mail: bagenko_ss@mail.ru

Антонина Викторовна Черная, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>;
eLibrary SPIN: 6498-1419; e-mail: dr.chernaya@mail.ru

Роман Сергеевич Песоцкий;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>;
e-mail: shipmeback@gmail.com

Александр Сергеевич Емельянов;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>;
eLibrary SPIN: 6312-4894; e-mail: ae28111992@yandex.ru

Виктория Владимировна Мортада, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>;
eLibrary SPIN: 3871-8774; e-mail: vika-gukova@mail.ru

Тенгиз Тенгизович Табагуа, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>;
eLibrary SPIN: 4466-6316; e-mail: tedo8308@mail.ru

Лариса Павловна Гиголаева, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>;
eLibrary SPIN: 3521-7448; e-mail: gigosha532@gmail.com

Сергей Сергеевич Ересченко, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>;
eLibrary SPIN: 5957-9137; e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

Александр Валерьевич Комяхов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>;
eLibrary SPIN: 8286-4406; e-mail: komyahov@yandex.ru

AUTHORS INFO

Petr V. Krivorotko, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>;
Scopus Author ID: 36600762900; eLibrary SPIN: 2448-7506;
e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

* **Yana I. Bondarchuk**, PhD student;
address: 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg,
197758, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>;
eLibrary SPIN: 9546-3222;
e-mail: yana_bondarchuk_2015@mail.ru

Roman V. Donskikh, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>;
eLibrary SPIN: 5111-8211; e-mail: Rdonskih@rambler.ru

Elena K. Zhiltsova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>;
eLibrary SPIN: 3045-1704; e-mail: ziltsova@yandex.ru

Nikolay S. Amirov, PhD student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>;
eLibrary SPIN: 7793-4290; e-mail: amirovn17@gmail.com

Sergey S. Bagenko, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>;
ResearcherID: M-6471-2016; Scopus Author ID: 57222983473;
eLibrary SPIN: 4389-9374; e-mail: bagenko_ss@mail.ru

Antonina V. Chernaya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>;
eLibrary SPIN: 6498-1419; e-mail: dr.chernaya@mail.ru

Roman S. Pesotsky;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>;
e-mail: shipmeback@gmail.com

Alexander S. Emelyanov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>;
eLibrary SPIN: 6312-4894; e-mail: ae28111992@yandex.ru

Viktoria V. Mortada, PhD student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>;
eLibrary SPIN: 3871-8774; e-mail: vika-gukova@mail.ru

Tengiz T. Tabagua, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>;
eLibrary SPIN: 4466-6316; e-mail: tedo8308@mail.ru

Larisa P. Gigolaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>;
eLibrary SPIN: 3521-7448; e-mail: gigosha532@gmail.com

Sergey S. Yerechshenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>;
eLibrary SPIN: 5957-9137; e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

Alexander V. Komyakhov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>;
eLibrary SPIN: 8286-4406; e-mail: komyahov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кирилл Станиславович Николаев, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>;
eLibrary SPIN: 5627-6696;
e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

Константин Юрьевич Зернов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>;
eLibrary SPIN: 9186-5705;
e-mail: konstantin_zernov@hotmail.com

Диана Артуровна Еналдиева, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>;
eLibrary SPIN: 2372-3622; e-mail: dianaenaldieva932@gmail.com

Александр Алексеевич Бессонов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7641>;
eLibrary SPIN: 3553-4670; e-mail: dr.bessonov@gmail.com

Анна Сергеевна Артемьева, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>;
eLibrary SPIN: 5760-5463; e-mail: oinochoya@gmail.com

Екатерина Александровна Бусько, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>;
ResearcherID: A-2084-2017; Scopus Author ID: 55458951100;
eLibrary SPIN: 7323-1083; e-mail: Katrn@mail.ru

Владислав Владимирович Семиглазов, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>;
Scopus Author ID: 7006310596; eLibrary SPIN: 6786-9577;
e-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

Татьяна Юрьевна Семиглазова, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>;
Scopus Author ID: 8562948700; eLibrary SPIN: 9773-3759;
e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Владимир Федорович Семиглазов, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>;
Scopus Author ID: 18838622600; eLibrary SPIN: 3874-9539;
e-mail: ssemiglazov@mail.ru

Алексей Михайлович Беляев, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>;
eLibrary SPIN: 9445-9473; e-mail: bam281060@yandex.ru

Kirill S. Nikolaev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>;
eLibrary SPIN: 5627-6696;
e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

Konstantin Yu. Zernov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>;
eLibrary SPIN: 9186-5705;
e-mail: konstantin_zernov@hotmail.com

Diana A. Enaldieva, PhD student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>;
eLibrary SPIN: 2372-3622; e-mail: dianaenaldieva932@gmail.com

Alexander A. Bessonov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7641>;
eLibrary SPIN: 3553-4670; e-mail: dr.bessonov@gmail.com

Anna S. Artemyeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>;
eLibrary SPIN: 5760-5463; e-mail: oinochoya@gmail.com

Ekaterina A. Busko, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>;
ResearcherID: A-2084-2017; Scopus Author ID: 55458951100;
eLibrary SPIN: 7323-1083; e-mail: Katrn@mail.ru

Vladislav V. Semiglazov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>;
Scopus Author ID: 7006310596; eLibrary SPIN: 6786-9577;
e-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

Tatiana Yu. Semiglazova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>;
Scopus Author ID: 8562948700; eLibrary SPIN: 9773-3759;
e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Vladimir F. Semiglazov, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Correspondence Member of the RAS;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>;
Scopus Author ID: 18838622600; eLibrary SPIN: 3874-9539;
e-mail: ssemiglazov@mail.ru

Alexsey M. Belyaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>;
eLibrary SPIN: 9445-9473; e-mail: bam281060@yandex.ru