

ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ОРГАНОСОХРАННЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

PERFORMING BREAST-CONSERVING SURGERY (ONCOPLASTIC RESECTIONS) IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY

V. Tokaev
A. Zikiryahodzhaev
E. Troshenkov
E. Rasskazova
E. Glotov
Y. Kim
P. Kupriyanov
E. Nikitina
D. Malik

Summary. Neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) is increasingly used in breast cancer treatment. One of the main goals of NACT is to reduce the extent of local surgery. The aim of this study was to determine surgical outcomes for patients receiving breast-conserving therapy (BCT) after NAPCT, including margin status plus secondary surgeries, excision volumes, cosmetic outcomes and quality of life.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, breast-conserving surgery, radical mastectomy, breast cancer, pathological complete response.

Токаев Валерий Казбекович

Врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена
 tokaevvk1@mail.ru

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович

Д.м.н., Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена

Трошенков Евгений Алексеевич

К.м.н., Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена
 7783949@mail.ru

Рассказова Елена Александровна

К.м.н., н.с., Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена

Глотов Егор Сергеевич

Врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена
 egorglotovdoc@gmail.com

Ким Юрий Анатольевич

Врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена
 yurakim1987@gmail.com

Куприянов Петр Игоревич

Аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена

Никитина Екатерина Андреевна

К.м.н., Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена
 orhmnioi@mail.ru

Малик Денис Сергеевич

К.м.н., Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена
 denis-malik1@mail.ru

Аннотация. Неoadьювантная химиотерапия (НАПХТ) всё чаще применяются при лечении пациенток раком молочной железы. Одной из главных целей НАПХТ является уменьшить объем хирургического вмешательства. Целью данной работы стало изучение хирургических исходов хирургического лечения у пациенток, получивших НАПХТ перед выполнением органосохранных операций, включая такие показатели, как частота повторных операций, объем резекции, косметические результаты и качество жизни.

Ключевые слова: неoadьювантная химиотерапия, органосохранные операции, радикальная мастэктомия, рак молочной железы, полный патоморфологический ответ.

Неоадъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) — вид системной терапии, которую назначают до начала лечения. Первоначально НАПХТ применяли для лечения неоперабельного местнораспространенного рака молочной железы. Сегодня её проведение рекомендуют так же пациентам с операбельным раком молочной железы II и III стадии определенных молекулярных подтипов с целью уменьшения размера опухоли и выполнения органосохранных операций вместо радикальной мастэктомии [1, 2]. В зависимости от подтипа рака молочной железы, НАПХТ включает цитотоксическую химиотерапию / или таргетные препараты, такие как трастузумаб и пертузумаб [3].

Частота проведения НАПХТ до операции составляет 17,4–17,7% в США, 22,9% — в Китае, 35,2% в Южной Африке [4, 5, 6]. Чаще НАПХТ применяют у молодых пациентов [5, 7, 8].

Выживаемость и частота отдаленного прогрессирования заболевания после неоадъювантной химиотерапии аналогичны адъювантной химиотерапии, однако неоадъювантная химиотерапия ассоциируется с умеренно повышенным риском местных рецидивов [2]. Адъювантная системная терапия позволяет снизить риск рецидива заболевания и смерти вследствие потенциального разрушения микрометастазов опухолевого клона. Подбор адъювантной лекарственной терапии основывается на биологических особенностях опухолей, однако реальная эффективность выбранного режима в каждом конкретном случае неизвестна, поскольку первичный очаг удален и невозможно оценить эффективность противоопухолевого лечения [9]. Проведение неоадъювантной терапии решает эту задачу: перенос лекарственного лечения с послеоперационного этапа на предоперационный, позволяет использовать первичную опухоль в качестве «монитора» контроля результативности терапии [9].

Одним из методов прогнозирования эффекта НАПХТ является оценка чувствительности первичной культуры опухолевых клеток к цитостатикам *in vitro*. Но это технически сложно и дорого, и, кроме того, культивация *in vitro* может изменять характеристики клеток [10].

Как в зарубежной, так и в отечественной литературе [11, 12] встречаются работы, посвященные динамике изменений иммуногистохимических характеристик рецидивных и метастатических опухолей молочной железы, в которых авторы отмечают диссонанс в иммунном фенотипе между первичной опухолью и ее рецидивом. Время наблюдения составило от 5 до 15 лет [13, 14]. В исследовательских работах [15, 16] прослежена динамика иммуногистохимических показателей рака молочной железы на фоне неоадъювантного лечения, где также за-

фиксировано изменение иммунофенотипа остаточной опухоли по сравнению с дооперационной диагностической биопсией. Смена фенотипа остается недостаточно изученным феноменом, её часто интерпретируют как свидетельство изменения биологии РМЖ на фоне терапии [17]. Из этого следует закономерный вывод о том, что рецидивные и метастатические опухоли, отличны от первичной опухоли, удаленной многие годы назад.

Так же для предсказания результатов лечения сейчас активно применяют анализ различных характеристик опухолевых клеток, включая генетические мутации [18], особенности профиля экспрессии белок-кодирующих [10, 19] или некодирующих РНК [20], профиль экспрессии рецепторов половых гормонов (PR, ER) или ростовых факторов (HER2), но все они позволяют получить результаты лишь вероятностного характера. Весьма перспективным в этом плане является поиск циркулирующих в крови маркеров чувствительности РМЖ к химиотерапии и разработка методов «жидкостной биопсии» (liquid biopsy) [21]. В течение последних лет циркулирующие везикулы, экзосомы, привлекают особый интерес как потенциальные маркеры различных характеристик опухолевого процесса [22]. И уже появляются единичные работы, в которых ведется поиск ассоциаций между составом экзосомальных мРНК и реакцией клеток на цитостатическую терапию [23]. В работе И. М. Коваленко и соавт. (2018) был предпринят анализ корреляций между составом экзосомальной мРНК и реакцией клеток РМЖ на химиотерапию в условиях клиники, в результате было показано, что концентрация экзосомальной формы miR-34a снижена у пациенток, условно «чувствительных» к НАПХТ; изменение уровня miR451, наоборот, имеет обратный характер [24]. Таким образом, в современной клинической практике «персонализация» вопроса о назначении и выборе оптимального режима неоадъювантной химиотерапии РМЖ становится все более и более актуальной.

Неоадъювантная химиотерапия позволяет на ранней стадии РМЖ оценить ответ на терапию и улучшает резектабельность опухоли, уменьшая опухоль [25]. Это позволяет проводить большее число органосохранных операций, при этом трети таких пациентов первоначально была показана мастэктомия [2].

Как уже говорилось ранее, органосохранная операция после проведения НАПХТ имеет две основные цели: лечебную и эстетическую, что подразумевает четкие резекционные края, для предотвращения локального распространения злокачественных клеток, с сохранением при этом достаточного количества здоровой ткани молочной железы, чтобы избежать косметических дефектов [26]. В случаях, когда соотношение размеров опухоли и молочной железы не позволяет выполнить

органосохраняющую операцию с хорошим косметическим эффектом, применяют элементы онкопластической хирургии (разные варианты мастопексии, редукционная пластика). Это позволяет сохранить или приобрести красивую форму молочной железы при уменьшении её объёма [27].

По данным мета-анализа, проведенного Volders et al., основываясь на современных данных, нет никаких доказательств, подтверждающих положительное влияние НАПХТ на чистые края и, следовательно, на сокращение реопераций [28]. Это может быть связано с различными факторами. Во-первых, было проведено недостаточное количество проспективных, контролируемых исследований, сообщающих о хирургических результатах. Во-вторых, предоперационная визуализация и оценка остаточного заболевания, по-видимому, являются более трудными после уменьшения опухоли. Как следствие, макроскопическая оценка локализации и размера остаточной опухоли периоперационно затруднена. Не подлежит сомнению, что маркировка опухоли перед НАПХТ имеет важное значение для достижения идентификации остаточной опухоли или опухолевого ложа и четких границ после органосохраняющих операций. Оценка современной литературы показывает, что оптимальный метод локализации непальпируемого образования после НАПХТ еще не установлен [5, 29, 30].

Частота регистрируемого полного патоморфологического ответа (pCR) после НАПХТ резко возросла в последние годы благодаря улучшениям в таргетной терапии [31]. В исследованиях, включенных в систематический обзор Volders et al. (2018), показатели pCR варьируются от 12 до 40,4%. [29, 30, 32–36]. Примечательно, что показатели pCR могут варьировать в зависимости от типов рака молочной железы. В 2005 году Rouzier et al. стратифицировал больных раком молочной железы на четыре молекулярных класса с использованием генетического профиля. Пациенты с базальным или c-erbB2+ раком молочной железы имели самый высокий уровень полного патоморфологического ответа. Возраст моложе 50 лет и ER-отрицательный статус были независимыми переменными с более высокой вероятностью pCR [37].

Основной целью каждого хирурга при выполнении органосохраняющих операций после НАПХТ является удаление опухоли с достижением чистых краев резекции. Вовлеченные края приводят к повторным реоперациям, и, соответственно, плохим косметическим результатам, дополнительным расходам и психологическому стрессу для пациента. При этом, стресс, связанный со вторичной хирургией, недооценен в хирургических исследованиях [39]. Например, Truin et al. описывают 30 вторичных мастэктомий у 466 пациентов с дольковым раком, перенесших органосохраняющую операцию после НАПХТ, что

составило 6,4% от общего числа больных [38]. Пациентки с инвазивной лобулярной карциномой имеют более низкие показатели полного ответа (pCR) и более высокие показатели реоперации из-за опухолевого роста в краях резекции, и, соответственно, должны быть проинформированы о возможных исходах [38].

Клинические исследования, касающиеся применения НАПХТ при раке молочной железы, в основном инициировались онкологами, что привело к некоторому игнорированию результатов хирургического вмешательства, поскольку рандомизированные контролируемые исследования о состоянии краев резекции и объемах иссечений на сегодняшний день отсутствуют [28].

Онкологические, так и хирургические исходы после НАПХТ должны оцениваться одинаково, так как последние сильно влияют на качество жизни пациенток [40]. Многие исследователи говорят о том, что НАПХТ может потенциально улучшить косметические результаты за счет уменьшения объема иссеченной ткани молочной железы у кандидатов на мастэктомию и органосохраняющие операции. Среди пациенток с опухолями T2 два исследования показали, что пациенты, получавшие НАПХТ, подвергались менее обширному удалению по сравнению с теми, кто подвергся первичной операции [41, 42]. В отличие от них, Tiezzi et al. сообщили о больших объемах резекции у пациентов после НАПХТ, хотя следует отметить, что эти опухоли были изначально больше [6]. Важно понимать, что большие объемы не обязательно приводят к меньшему количеству вовлеченных полей или меньшему количеству дополнительной терапии [36, 41, 43, 44].

Сохранение микроскопической остаточной опухоли после НАПХТ привела к дилемме, сколько ткани молочной железы следует удалять [2].

К сожалению, из-за ретроспективного и несопоставимого дизайна доступных в настоящее время одноцентровых когортных исследований, сделать общий вывод не представляется возможным [45, 46]. Почти во всех исследованиях сообщается об очень больших объемах удаления после НАПХТ, что, вероятно, приводит к плохим косметическим результатам у этих пациенток. Коэффициент резекции (КР), который представляет собой общий объем резекции, деленный на оптимальный объем резекции, служит показателем для оценки чрезмерной резекции ткани молочной железы. Только в одном исследовании сообщалось о соотношении резекции со средним КР в группах первичной хирургии и неoadъювантной терапии соответственно 3,3 и 2,0 ($p < 0,0001$). Это означает, что объемы эксцизии были в 2–3,3 раза больше, чем они должны быть [47].

С улучшением стратегий НАПХТ и растущими показателями pCR с хорошим прогнозом, косметические результаты становятся все более важными для пациенток РМЖ. К сожалению, в настоящее время отсутствуют какие-либо доказательства, подтверждающие улучшение косметических результатов после лечения опухоли с применением НАПХТ. Два одноцентровых ретроспективных исследования показали приемлемые результаты, но включали небольшие и тщательно отобранные исследовательские группы с большим риском систематической ошибки [35, 42]. Плохой косметический результат после лечения рака молочной железы оказывает сильное влияние на качество жизни пациенток, являясь ежедневным напоминанием о заболевании и периоде лечения. По этой причине тщательное консультирование пациенток относительно ожидаемых первичных и вторичных результатов лечения является обязательным [48].

Интересные данные приводит Martinovic et al. (2018), что при сравнении исходов операции у пациенток, перенесших органосохраняющие операции с предшествующей лучевой и химиотерапией, у первых процент осложнений был существенно выше — 23,1 против 13,5%. Ожидается, пациенты из группы лучевой терапии имели более низкий уровень удовлетворенности относительно эстетических результатов операции. Помимо формы и размеров груди при органосохраняющих операциях, пациенты, как правило, больше всего обеспокоены рубцами. При благоприятной локализации опухоли в группе НАПХТ, у большинства пациентов рубец находился вне линии декольте, что и улучшило впечатления об эстетических результатах операции [26].

На сегодняшний день одним из основных показателей к НАПХТ у пациенток РМЖ является уменьшение объема опухоли для достижения меньшей заболеваемости и улучшения косметических результатов.

В своём исследовании *Bu et al.* (2018) проводили анализ эффективности органосохраняющей операции с предшествующей НАПХТ (основная группа пациенток) в сравнении с радикальной резекцией рака молочной железы (контрольная группа пациенток). В группе наблюдения показатели выживаемости пациенток, проживающих от одного года до пяти лет, были выше, чем в контрольной группе. При сравнении рецидивов заболеваемости и частоты отдаленных метастазов между группой наблюдения (5,88 и 8,82%) и контрольной группой (11,76 и 8,82%) различия не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Качество жизни в группе наблюдения после проведенной терапии было достоверно лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В результате, авторы пришли к выводу, что органосохраняющие операции в сочетании с НАПХТ демонстрирует многообещающую клиническую ценность для улучшения качества жизни, снижения уровня смертности и частоты возникновения побочных реакций у пациенток РМЖ [49].

Таким образом, негативное влияние больших объемов резекции молочной железы на косметические результаты и частые плохие косметические результаты органосохраняющих операций без НАПХТ подтверждают предпринимаемые в настоящее время усилия по улучшению косметических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beugels J., Meijvogel J. L. W., Tuinder S. M. H., Tjan-Heijnen V. C. G., Heuts E. M., Piatkowski A. et al. The influence of neoadjuvant chemotherapy on complications of immediate DIEP flap breast reconstructions. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 176(2): 367–375.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39.
3. Chatterjee A, Erban JK. Neoadjuvant therapy for treatment of breast cancer: the way forward, or simply a convenient option for patients? *Gland Surg* 2017;6:119–24.
4. Bao X, Sun K, Tian X et al. Present and changing trends in surgical modalities and neoadjuvant chemotherapy administration for female breast cancer in Beijing, China: A 10-year (2006–2015) retrospective hospitalization summary report-based study. *Thorac Cancer.* 2018 Jun; 9(6): 707–717.
5. Ramos M, Díez JC, Ramos T, Ruano R, Sancho M, González-Orús JM. Intraoperative ultrasound in conservative surgery for non-palpable breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Surg.* 2014;12(6):572–577.
6. Tiezzi DG, Andrade JM, Marana HRC, Zola FE, Peria FM. Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(8):863–867.
7. Lim LY, Miao H, Lim JS et al Outcome after neoadjuvant chemotherapy in Asian breast cancer patients. *Cancer Med* 2017; 6: 173–85.
8. Mohiuddin JJ, Deal AM, Carey LA et al Neoadjuvant systemic therapy use for younger patients with breast cancer treated in different types of cancer centers across the United States. *J Am Coll Surg* 2016; 223: 717–28 e4.
9. Поддубная И. В., Колядина И. В. Неoadъювантная химиотерапия her2-положительного рака молочной железы. Практическое руководство. Москва, 2016: 92.
10. Singer C. F., Klinglmuller F., Stratmann R. et al. Response prediction to neoadjuvant chemotherapy: comparison between pre-therapeutic gene expression profiles and in vitro chemosensitivity assay. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66573.
11. Дружков О. Б., Гатауллин И. Г., Дружков М. О. Динамика иммунофенотипа рака молочной железы. *Казанский медицинский журнал*, 2012, 63(5): 731–734

12. Carlsson J, Nordgren H, Sjöström J, et al. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Br J Cancer*, 2004, 90(12): 2344–8.
13. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch*, 2011, 459(1): 1–10.
14. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-Institution analysis. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 101–8.
15. Башлык В. О., Семиглазов В. Ф., Кудайбергенова А. Г. и др. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadъювантной системной терапии. *Злокачественные опухоли*, 2016, 45-1(20): 136.
16. Башлык В. О., Хаджиматова Ш. М., Криворотько П. В. и др. Клеточная плотность и пролиферативная активность в промежуточных биоптатах рака молочной железы при неoadъювантной химиотерапии. *Злокачественные опухоли*, 2016, 45-1(20): 136.
17. Puztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist*, 2010, 15(11): 1164–8.
18. Almeida D., Gerhard R., Leita D. et al. Topoisomerase II-alfa gene as a predictive marker of response to anthracyclines in breast cancer // *Pathol. Res. Pract.* — 2014. — Vol. 210 (10). — P. 675–679.
19. Guler E. N. Gene Expression Profiling in Breast Cancer and Its Effect on Therapy Selection in Early-Stage Breast Cancer // *Eur. J. Breast. Health.* — 2017. — Vol. 13(4). — P. 168–174.
20. Al-Khanbashi M., Caramuta S., Alajmi A. M. et al. Tissue and Serum miRNA Profile in Locally Advanced Breast Cancer (LABC) in Response to Neo-Adjuvant Chemotherapy (NAC) Treatment. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0152032.
21. Bardia A., Haber D. A. Solidifying liquid biopsies: can circulating tumor cell monitoring guide treatment selection in breast cancer? *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (31): 3470–3471.
22. Whiteside T. L. The potential of tumor-derived exosomes for noninvasive cancer monitoring. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2015; 15 (10): 1293–1310.
23. Bahrami A., Aledavood A., Anvari K. et al. The prognostic and therapeutic application of microRNAs in breast cancer: Tissue and circulating microRNAs. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233 (2): 774–786.
24. Коваленко И. М., Самсонов П. Б., Штам Т. А. и др. Экзосомальные микро-РНК — потенциальный предиктивный маркер эффекта неoadъювантной терапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018; 6: 758–767.
25. Van de Wiel M, Dockx Y, Van den Wyngaert T, Stroobants S, Tjalma WA, Huizing MT. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: challenges and uncertainties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;210:144–156.
26. Martinovic A, Santrac N, Bozovic-Spasojevic I et al. Treatment outcome in patients with breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for breast carcinoma — a single institution experience. *JBUON*2018; 23(4): 883–890.
27. Исмагилов А. Х., Ванесян А. С., Хамитов А. Р., Камалетдинов И. Ф. Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2014. — № 4. — С. 37–45.
28. Volders J. H., Pauline V. L., Spronk E., Krekel N. A., Schoonmade L. J., Meijer S. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy—a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 168(1): 1–12.
29. Donker M, Drukker CA, Valdés Olmos RA. Guiding breast-conserving surgery in patients after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: a comparison of radioactive seed localization with the ROLL technique. *Ann Surg Oncol.* 2013.
30. Rubio IT, Esgueva-colmenarejo A, Espinosa-bravo M, Salazar JP, Miranda I, Peg V. Intraoperative ultrasound-guided lumpectomy versus mammographic wire localization for breast cancer patients after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol.* 2016
31. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9816):633–640.
32. Carrara GF, Scapulatempo-Neto C, Abrahão-Machado LF. Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up. *Clinics (Sao Paulo)* 2017;72(3):134–142.
33. Espinosa-Bravo M, Sao Avilés A, Esgueva A, et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(12):1038–1043.
34. Janssen NNY, Nijkamp J, Alderliesten T, et al. Radioactive seed localization in breast cancer treatment. *Br J Surg.* 2016;103(1):70–80.
35. Mazouni C, Naveau A, Kane A, et al. The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast.* 2013;22(6):1189–1193.
36. van Riet YEA, Maaskant AJG, Creemers GJ, et al. Identification of residual breast tumour localization after neo-adjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(2):164–169.
37. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678–85.
38. Truin W, Vugts G, Roumen RMH, et al. Differences in response and surgical management with neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular versus ductal breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):51–57.
39. Воротников И. К., Летягин В. П., Высоцкая И. В., Сельчук В. Ю., Буров Д. А., Павлов А. В. Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции «искоренения» к эстетической хирургии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018; 14 (2): 42–53.
40. Waljee JF, Hu ES, Ubel P, Smith DM, Newman L, Alderman AK. Effect of esthetic outcome after breast-conserving surgery on psychosocial functioning and quality of life. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3331–3337.
41. 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.

42. Karanlik H, Ozgur I, Cabioglu N, et al. Preoperative chemotherapy for T2 breast cancer is associated with improved surgical outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(9):1226–1233.
43. Haloua MH, Volders JH, Krekel NMA, et al. A nationwide pathology study on surgical margins and excision volumes after breast-conserving surgery: there is still much to be gained. *Breast*. 2016;25:14–21.
44. Komenaka IK, Hibbard ML, Hsu C-H, et al. Preoperative chemotherapy for operable breast cancer improves surgical outcomes in the community hospital setting. *Oncologist*. 2011;16(6):752–759.
45. Hennigs A, Hartmann B, Rauch G, et al. Long-term objective esthetic outcome after breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(2):345–351.
46. Hill-Kayser CE, Vachani C, Hampshire MK, Di Lullo GA, Metz JM. Cosmetic outcomes and complications reported by patients having undergone breast-conserving treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):839–844.
47. Valejo FAM, Tiezzi DG, Mandarano LRM, de Sousa CB, de Andrade JM. Volume of breast tissue excised during breast-conserving surgery in patients undergoing preoperative systemic therapy. *Rev Bras Ginecol e Obstet Rev da Fed Bras das Soc Ginecol e Obstet*. 2013;35(5):221–225.
48. Jagsi R, Li Y, Morrow M, et al. Patient-reported quality of life and satisfaction with cosmetic outcomes after breast conservation and mastectomy with and without reconstruction. *Ann Surg*. 2015;261(6):1198–1206.
49. Bu QA, Bu JH, Cui T, You FP, Yuan QZ. Observation and analysis of clinical efficacy of breast-conserving therapy integrated with neoadjuvant chemotherapy on Breast Cancer. *Pak J Pharm Sci*. 2018 Nov;31(6(Special)):2869–2872.

© Токаев Валерий Казбекович (tokaevvk1@mail.ru), Зикийраходжаев Азиз Дильшодович,
Трошенков Евгений Алексеевич (7783949@mail.ru), Рассказова Елена Александровна,
Глотов Егор Сергеевич (egorglotovdoc@gmail.com), Ким Юрий Анатольевич (yurakim1987@gmail.com),
Куприянов Петр Игоревич, Никитина Екатерина Андреевна (orphmnoi@mail.ru), Малик Денис Сергеевич (denis-malik1@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена