

Аршба Э.А.¹, Топузов Э.Э.¹, Дашьян Г.А.², А.Х. Али¹,
Садыгова С.Н.¹, Приходько Е.В.¹, Агишев Т.Т.³, Цатинян Б.Г.¹, Ерещенко С.С.²

Целесообразность выполнения органосохраняющих операций при мультифокальном/мультицентричном раке молочной железы

1 ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерство здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург; 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; 3 - ГБУЗ «Ленинградский Областной Онкологический диспансер» г. Санкт-Петербург

Arshba E.A., Topuzov E.E., Dashyan G.A., A.Kh. Ali, Sadigova S.N., Prihodko E.V., Agishev T.T., Tsatinin B.G., Ereshenko S.S.

Expediency of performing organ-saving operations in multifocal / multicentric breast cancer

Резюме

Частота встречаемости мультифокальных (МФ) и мультицентричных (МЦ) карцином широко варьируется среди клинических исследований в зависимости от определений и методов морфологического исследования. Применение магнитно-резонансной томографии широко распространено в связи с возможностью точного распознавания дополнительных скрытых опухолей. Однако, ложноположительные поражения могут привести к некорректному выбору лечения. Таким образом, необходимо проведение дооперационных биопсий во избежание неоправданного хирургического вмешательства. Большинство исследований продемонстрировали более высокие показатели поражения лимфатических узлов при МФ/МЦ опухолях по сравнению с унифокальными. Однако, частота местного рецидива обычно ниже после проведения органосохраняющего лечения при МФ/МЦ опухолях. Предполагается, что органосохраняющее лечение является целесообразным при МФ/МЦ опухолях в случае с пациентами в возрасте 50-69 лет с небольшими опухолями и отсутствием обширной протоковой карциномы *in situ*. Согласно метаанализу, наблюдаются низкие показатели общей выживаемости при МФ/МЦ опухолях, однако данный факт остается под вопросом. Хирургическое вмешательство должно обеспечивать как должный косметический результат, так и гистологически чистые края резекции, что требует тщательного рентгенологического исследования и локализации поражений. Необходимо тщательно изучить особенности бустерного облучения, поскольку двойная доза облучения может привести к повышенной токсичности, в частности к развитию фиброза. В заключение, органосохраняющее лечение целесообразно в случае с определенной группой пациентов с МФ/МЦ опухолями, однако решение относительно выбора хирургического вмешательства должно приниматься в рамках междисциплинарного взаимодействия рентгенолога, хирургов и специалистов по лучевой терапии.

Ключевые слова: мастэктомия, органосохраняющая хирургия, мультифокальные опухоли, мультицентричные опухоли, лучевая терапия, местный рецидив, рак молочной железы, выживаемость.

Summary

The incidence of multifocal (MF) and multicentric (MC) carcinomas varies widely among clinical studies, depending on definitions and methods for pathological sampling. Magnetic resonance imaging is increasingly used because it can help identify additional and conventionally occult tumors with high sensitivity. However, false positive lesions might incorrectly influence treatment decisions. Therefore, preoperative biopsies must be performed to avoid unnecessary surgery. Most studies have shown higher lymph node involvement rates in MF/MC tumors than in unifocal tumors. However, the rate of local recurrences is usually low after breast conservative treatment (BCT) of MC/MF tumors. It has been suggested that BCT is a reasonable option for MC/MF tumors in women aged 50-69 years, with small tumors and absence of extensive ductal carcinoma *in situ*. A metaanalysis showed an apparent decreased overall survival in MC/MF tumors but data are controversial. Surgery should achieve both acceptable cosmetic results and negative margins, which requires thorough preoperative radiological workup and localization of lesions.

Boost radiotherapy techniques must be evaluated since double boosts might result in increased toxicity, namely fibrosis. In conclusion, BCT is feasible in selected patients with MC/MF but the choice of surgery must be discussed in a multidisciplinary team comprising at least radiologists, surgeons and radiotherapists.

Key words: Mastectomy; Breast conservative surgery; Multifocal tumors; Multicentric tumors; Radiotherapy; Local recurrence; Breast cancer; Survival

Введение

Мультицентричная (МЦ: по меньшей мере 2 инвазивные опухоли в 2 различных квадрантах) или мультифокальная (МФ: по меньшей мере 2 инвазивные опухоли в одном квадранте) карцинома может быть диагностирована перед проведением хирургического вмешательства или после морфологического исследования резецированных тканей молочной железы [88,86]. Распространенность данных опухолей варьируется от 4% до 75% [89,16,99,25,36,14,24,18]. Обширная вариабельность вызвана различиями в определениях и методиках морфологического исследования [98,19]. Вместе с совершенствованием предоперационных техник визуализации процент МФ и МЦ опухолей возрастает [94,75,37].

Органосохраняющие операции с последующей лучевой терапией широко применяются в качестве альтернативы мастэктомии при лечении рака молочной железы на ранней стадии [22,90], демонстрируя уровень местного рецидива не выше 15%-20% [22,90,30]. Диагностирование мультифокальности может влиять на лечение рака молочной железы, особенно на выбор объема хирургического вмешательства. МФ/МЦ рак молочной железы как правило является противопоказанием к выполнению органосохраняющего лечения в связи с повышенным риском развития местного рецидива [15,96,50,51]. Согласно некоторым исследованиям, уровень местного рецидива при МФ/МЦ раке молочной железы после органосохраняющей операции выше, чем при унифокальных опухолях, что может быть причиной исключения органосохраняющего лечения при МФ/МЦ раке молочной железы [50,95]. Кроме того, наблюдаются неудовлетворительные косметические результаты из-за обширных резекций [91]. Таким образом, многие хирурги продолжают отдавать предпочтение мастэктомии при МФ/МЦ раке молочной железы.

Напротив, имеются исчерпывающие данные, демонстрирующие низкие показатели местного рецидива после проведения органосохраняющего лечения при унифокальном раке молочной железы [22,90,21,20,9,31,39,57,76,80,72]. После 12-ти летнего наблюдения в рамках клинического исследования NSABP B-06 (исследование B-06 Национальной программы по адьювантной терапии рака молочной железы и толстой кишки), кумулятивная частота возникновения рецидива при ипсилатеральном раке молочной железы в группе пациентов, подвергавшихся лампэктомии и облучению, составил всего 10% [20].

Эффективность бустерного облучения для сокращения вероятности местного рецидива была доказана рандомизированным клиническим испытанием Бартерлинк (Barterlink) и др. [2] Однако, при МФ/МЦ раке молочной железы влияние бустерного облучения на возникновение

рецидива не было подробно рассмотрено. С хирургической точки зрения достижение гистологически чистых краев резекции и должного косметического результата при органосохраняющем лечении могут быть достигнуты при условии расположения очагов на достаточно близком расстоянии для резекции единым блоком [77].

Одним исследованием была отмечена важная взаимосвязь между положительными краями резекции и неэффективности органосохраняющего лечения в случае с МФ опухолями [48].

Данный обзор рассматривает органосохраняющее лечение с применением лучевой терапии для лечения МФ/МЦ рака молочной железы.

Определение МФ и МЦ опухолей

МЦ карциномы определяются наличием как минимум двух инвазивных опухолей в двух разных квадрантах молочной железы или в том же квадранте, но на расстоянии как минимум в 5 см друг от друга [88]. МФ карциномы определяются наличием нескольких инвазивных опухолей в одном квадранте молочной железы или в разных квадрантах, если дистанция между очагами составляет меньше 5 см.

Множественные опухоли определяются наличием синхронных, распознаваемых, инвазивных опухолей в одной молочной железе, состоящей из МЦ и МФ опухолей. Они могут быть обнаружены двумя различными способами: 1) предоперационная диагностика как минимум двух инвазивных опухолей на основе гистологических и/или рентгенологических результатов исследований; и 2) гистологическая диагностика, при которой патоморфологическое исследование резецированных образцов выявляет несколько очагов при изначальном предположении об унифокальности опухоли во время предоперационной диагностики.

Однако требуется рассмотрение различных случаев согласно локализации множественных опухолей в различных квадрантах молочной железы и расстоянию от сосково-ареолярного комплекса [67].

Распространенность МЦ и МФ опухолей

Согласно метаанализу Вера-Бадилльо (Vera-Badillo) и др. [89], включавшего 67557 пациентов, распространенность МЦ/МФ опухолей составляла 9,5% (6434). В клиническом испытании EORTC 10981-22023 AMAROS были рассмотрены МФ опухоли в одном квадранте, диагностированные после 2008 года и которые составляли 33% от общего числа случаев (342/1026) [16].

Однако, процентное соотношение МФ/МЦ опухолей в рассматриваемых клинических случаях варьируется от 5% до 44% [16,99,25,36,14] в зависимости от

Таблица 1. Заболеваемость мультифокальными / мультицентричными опухолями в литературе

Ссылка	Год	МФ/МЦ(n)	МФ/МЦ(%)
NIH <i>и др.</i> [31]	1986	342	9
Vlastos <i>и др.</i> [32]	2000	60	21
¹ Katz <i>и др.</i> [33]	2001	149	14
Andea <i>и др.</i> [32]	2002	101	18
¹ Pedersen <i>и др.</i> [34]	2004	158	17
EBCTCG [35]	2005	1187	6
Coombs <i>и др.</i> [35]	2005	94	11
¹ Litton <i>и др.</i> [36]	2007	58	19
¹ Joergensen <i>и др.</i> [37]	2008	945	13
¹ Cabioglu <i>и др.</i> [38]	2009	147	11
¹ Yerushalmi <i>и др.</i> [31]	2009	1554	6,1
¹ Weissenbacher <i>и др.</i> [39]	2010	288	5
¹ Tot <i>и др.</i> [39]	2011	148	30
Tot <i>и др.</i> [39]	2011	225	44
Rezo <i>и др.</i> [39]	2011	141	17
¹ Ustaaboglu <i>и др.</i> [40]	2012	107	15,4
¹ Lynch <i>и др.</i> [39]	2012	942	24
¹ Yerushalmi <i>и др.</i> [39]	2012	1187	6
¹ Chung <i>и др.</i> [39]	2012	164	14
Meretoja <i>и др.</i> [39]	2012	206	20,6
¹ Pekar <i>и др.</i> [39]	2013	153	34
Wolters <i>и др.</i> [39]	2013	1862	20,8
Lynch <i>и др.</i> [39]	2013	906	24
Hilton <i>и др.</i> [39]	2013	202	15
van der Heiden-van der Loo <i>и др.</i> [39]	2013	1729	13,1
Vera-Badillo <i>и др.</i> [3]	2014	6565	9,7

используемого определения, методики гистологического исследования образцов, полученных после мастэктомии и типа диагностической визуализации. (см. Таблицу 1)

Визуализация

Маммография и ультразвуковое исследование являются стандартными методами визуальной диагностики при раке молочной железы, которые также используются для определения выраженности заболевания в пределах молочной железы. В связи с высокой чувствительностью при диагностике и скрининге рака молочной железы, магнитно-резонансная томография (МРТ) широко применяется для предоперационного определения стадии заболевания. Некоторые многоцентровые исследования продемонстрировали, что при первично диагностированном раке молочной железы с помощью МРТ были обнаружены клинически неидентифицированные опухоли в 15%-27% случаев [53,52,38,46]. Кроме того, был идентифицирован синхронный рак в противоположной молочной железе в 3%-6% случаев при диагностированном одностороннем раке молочной железы. Однако, роль МРТ в лечении рака является спорным вопросом из-за большого количества доброкачественных опухолей, которые при обнаружении могут привести к некорректным

клиническим решениям [85,70]. В действительности, одним из основных ограничений МРТ молочных желез является то, что в доброкачественных опухолях может наблюдаться ложноположительное улучшение, приводя к относительно низкой специфичности [52]. При обнаружении подозрительных результатов необходимо проведение предоперационной биопсии во избежание широкого иссечения и мастэктомии, являющихся неоправданными [28].

Распространенность поражения лимфатических узлов при МФ/МЦ опухолях

Несмотря на то, что метаанализ Вера-Бардильо (Vera-Badillo) и др. [89] не показал различий между уровнем распространенности поражения лимфатических узлов, другие исследования отметили высокий уровень поражения лимфоузлов при МФ/МЦ по сравнению с унифокальными опухолями со средним показателем от 10% до 20%.

Исследования, рассматривающие статус лимфатических узлов, отметили поражение сторожевых лимфоузлов в 42%-59% случаев [16,28,66,60,5,47,84,79,1]. Основной гипотезой, объясняющей более высокий уро-

вень пораженности, является тот факт, что общий объем опухоли, включающий все МФ/МЦ поражения обычно представляется более важным показателем, чем при унифокальных опухолях. Однако при МФ/МЦ карциномах размер опухоли определяется с учетом самого большого индексного поражения вне зависимости от количества и объема других опухолей, которые не учитываются при расчете кумулятивного объема опухоли.

В клиническом испытании EORTC 10981-22023 AMAROS число случаев с поражением сторожевых лимфатических узлов при мультифокальных и унифокальных опухолях были следующими: макрометастазы – 61% (105/171) и 57% (109/192) соответственно, микрометастазы – 30% (52/171) и 29% (55/192) соответственно, изолированные опухолевые клетки – 8% (13/171) и 14% (27/192) соответственно ($P=0,05$) [16].

Частота местного рецидива при МФ/МЦ опухолях по сравнению с унифокальными

Частота местного рецидива при МЦ/МФ опухолях в случае органосохраняющего лечения остается низкой за исключением случаев в 3 самых ранних исследований (см. Таблицу 2) и сопоставима с показателями, полученными после органосохраняющего лечения унифокальных опухолей. Что касается последних, данный показатель зависит от критериев отбора в частности резекции до гистологически чистых краев, возраста более 35 и 40 лет, а также биологического подтипа опухоли.

Частота местного рецидива и уровень выживаемости при МФ/МЦ опухолях по сравнению с показателями при унифокальных опухолях в зависимости от стратегии лечения (органосохраняющего или радикального).

В исследовании Линча (Lynch) и др. [56], опубликованном в 2013 году, были определены уровни местного рецидива при унифокальных опухолях ($n=2816$) и при МЦ ($n=233$) или МФ опухолях ($n=673$), после выполнения 256 органосохраняющих операций, 466 мастэктомий без проведения лучевой терапии и 184 мастэктомий с последующим облучением (постмастэктомическая лучевая терапия - ПЛТ). После среднего периода последующего наблюдения, равного 52 месяцам, уровень местнорегионарного контроля составлял 99%, 96% и 98% при МФ, МЦ и унифокальных опухолях соответственно ($p=0,44$). Анализы по подгруппам выявили схожие результаты по трем опциям лечения (органосохраняющее лечение, мастэктомия без облучения и с ПЛТ). В мультивариативном анализе мультицентричность/мультифокальность не были ассоциированы с повышенным уровнем местнорегионарного рецидива. Был сделан вывод о том, что органосохраняющее лечение является целесообразным при МЦ/МФ карциномах молочной железы, а только наличие статуса МЦ/МФ не является показанием к ПЛТ.

В исследовании Йерушалми (Yerushalmi) и др. [99] частота местного рецидива была определена после последующего наблюдения средней продолжительностью в 7,9 лет, а также было проведено сравнение исхода после 11983 случаев органосохраняющего лечения (11683 – при унифокальных опухолях и 300 – при МЦ/МФ), а

также после 7771 мастэктомий (6884 – при унифокальных опухолях и 887 – при МЦ/МФ) [99]. Одна четверть пациентов с МЦ/МФ раком подвергалась органосохраняющему лечению (300/1187). Возраст пациентов с МЦ/МФ заболеванием, для которых органосохраняющее лечение было эффективным, составлял 50-69 лет; они не имели обширной карциномы *in situ* (протоковая карцинома *in situ*), а также имели опухоли меньшие по размеру. Кумулятивная частота 10-летнего местного рецидива составила: 1) 4,6% при органосохраняющем лечении (95% доверительный интервал (ДИ)): 4,1 - 5) при унифокальных опухолях по сравнению с 5,5% (95% ДИ: 2,6 - 9,9) при МЦ/МФ опухолях соответственно, $p=0,76$; 2) 5,8 % при мастэктомии (95% ДИ: 5,2 - 6,5) при унифокальных опухолях по сравнению с 6,5% (95% ДИ: 4,7 - 8,7) при МЦ/МФ опухолях, $P=0,77$). В мультивариантном анализе, МЦ/МФ не ассоциировалась значительным образом с рецидивом или низкими показателями выживаемости. В дополнительном парном исследовании уровни рецидива при унифокальных опухолях были сопоставимы с показателями при МЦ/МФ опухолях ($p=0,6$). Авторы пришли к выводу о том, что органосохраняющее лечение является целесообразным в отдельных случаях МЦ/МФ опухолей, в частности при возрасте 50-69 лет, небольшом размере опухолей (< 1 см), а также отсутствии обширной протоковой карциномы *in situ*.

Волтерс (Wolters) и др. [97] провели сравнение показателей безрецидивной выживаемости и общей выживаемости на примере 8935 пациентов с 7073 унифокальными (79,2%), 1398 мультифокальными (15,6%) и 464 мультицентричными опухолями (5,2%). Не было выявлено различий в показателях безрецидивной выживаемости: 1) при МФ опухолях (Т1/Т2, лечение в соответствии с методическими рекомендациями) при органосохраняющем лечении ($n=623$) по сравнению с мастэктомией ($n=319$): отношение рисков (ОР) = 1,25, (95% ДИ: 0,83-1,88), $p = 0,284$ и, 2) при МЦ опухолях после корректировки размера опухоли в случае отрицательных краев резекции, при органосохраняющем лечении ($n=60$) по сравнению с мастэктомией ($n=217$): ОР = 1,19, (95% ДИ: 0,48-2,97), $p=0,7$ и по сравнению с мастэктомией + ПЛТ, ОР = 1,23, (95% ДИ: 0,51-3,00), $p=0,64$.

Влияние МЦ/МЦ на показатели выживаемости по сравнению с унифокальностью вне зависимости от типа лечения (органосохраняющее или мастэктомия)

В парном исследовании 288 унифокальных и 288 МЦ/МФ опухолей наличие МЦ/МФ значительно ассоциировалось со сниженными показателями уровня общей выживаемости ($P=0,016$), повышенной частотой местного рецидива и метастазирования ($p=0,038$).

В исследовании Волтерса (Wolters) и др. [97] после корректировки возраста, степени злокачественности, статуса узлов разницы между уровнями безрецидивной и общей выживаемости при МЦ/МФ и унифокальных опухолях не было обнаружено: 1) при МЦ карциномах – отсутствие разницы в показателях безрецидивной выживаемости [ОР=0,88, (95% ДИ: 0,67-1,16), $p=0,35$] и общей выживаемости [ОР=1,08, (95% ДИ: 0,85-1,36), $p=0,54$] и;

Таблица 2 Частота местного рецидива при мультифокальном / мультиценстричном раке молочной железы [99,50,51,95,56,8,12,11,45,34,63,7,69,35,87,64]

Ссылка	Года	Пациенты	МФ or МЦ	Средний период наблюдения (мес)	Местный рецидив, %
Leopold <i>и др.</i> [32]	1989	10	МФ/МЦ	64	40
Kurtz <i>и др.</i> [31]	1990	61	МФ/МЦ	71	25
Wilson <i>и др.</i> [33]	1993	13	МФ	72	25
Hartsell <i>и др.</i> [71]	1994	27	МЦ	53	3.7
Nos <i>и др.</i> [72]	1999	56	МФ	60	11
Cho <i>и др.</i> [73]	2002	15	МФ/МЦ	76	0
Kaplan <i>и др.</i> [74]	2003	36	МФ/МЦ	45	3
Okumura <i>и др.</i> [75]	2004	34	МФ/МЦ	58	0
Oh <i>и др.</i> [90]	2006	97	МФ/МЦ	66	6
Gentilini <i>и др.</i> [76]	2008	476	МФ/МЦ	73	5
Lim <i>и др.</i> [97]	2009	147	МФ	59	2
Bauman <i>и др.</i> [98]	2010	22	МФ/МЦ	42	4.5
Chung <i>и др.</i> [96]	2012	164	МФ	112	6.1
Yerushalmi <i>и др.</i> [5]	2012	300	МФ/МЦ	95	5.51
Lynch <i>и др.</i> [63]	2013	256	МФ	52	1.95
Kadioglu <i>и др.</i> [99]	2014	237	МФ	46	5.2
Kadioglu <i>и др.</i> [99]	2014	36	МЦ	46	2

2) при МФ карциномах – отсутствие разницы в показателях безрецидивной выживаемости [OR=1,05, (95% ДИ: 0,89-1,24), p=0,597] и общей выживаемости [OR=0,92, (95% ДИ: 0,78-1,08), p=0,28].

В метаанализе Вера-Бадильо (Vera-Badillo) и др. [89] на примере 22 исследований и 67557 пациентов (6565 – МЦ/МФ и 62326 – унифокальных) было проведено сравнение влияния МФ/МЦ и унифокальных опухолей на выживаемость. В мультивариативном анализе МЦ/МФ была ассоциирована со сниженным уровнем общей выживаемости (OR=1,65, (95% ДИ: 1,07-2,52), p=0,02), однако разница не была статистически достоверной в случае с безрецидивной выживаемостью (OR=1,96, (95% ДИ: 0,94-4,12), p=0,07). Авторы пришли к выводу, что, вероятно, МЦ/МФ опухоли ассоциируются с менее благоприятным прогнозом, однако гетерогенность среди исследований не позволила точно определить реальный риск (только одно исследование, отличающееся от остальных, определило самую непродолжительную общую выживаемость) [8].

Хирургическое вмешательство и косметический результат

При МЦ/МФ карциномах локализация опухолей имеет особое значение при определении типа резекции, обеспечивая как должный косметический результат, так и гистологически чистые края резекции. Типы разрезов

и резекций определяются в соответствии с локализацией опухолей, размером молочной железы, степенью птоза, размера ареолы и расстояния до сосково-ареолярного комплекса. За последнее десятилетие с внедрением в практику онкопластических резекций хирургический подход при МЦ опухолях претерпел изменения. Онкопластическая хирургия является особенно целесообразной в данном случае, обеспечивая гистологически чистые края резекции и должный косметический результат по сравнению с традиционным органосохраняющим лечением [67]. Были предложены схематичные картографии различных случаев, а также техники резекции для большого количества онкопластических операций [13]. Данная стратегия была применена в исследовании, включающем 175 пациентов, которым была выполнена онкопластическая резекция, включая 27 пациентов (15,4%) с МФ опухолями [12]. Данное исследование подтвердило, что онкопластическая хирургия при раке молочной железы ассоциируется с низкой частотой повторных операций, меньшим риском задержки адьювантной терапии, а также положительным косметическим результатом. В другом исследовании Clough и др. [11] уровень положительных краев после онкопластических резекций при МФ раке составил 17,2% (10/58), что сопоставимо с показателями при унифокальных опухолях (10,6%: 23/217).

Рентгенологическое обследование и предоперационный контроль необходимы для проведения успешной

резекции для достижения гистологически чистых краев. Определение краев резекции на хирургических образцах, иногда имеющих сложные формы и локализации, должно быть выполнено точно, что требует взаимодействия хирургов и врачей-патоморфологов. Возможна необходимость проведения повторной резекции [27].

Бустерное облучение при МФ/МЦ опухолях

Были доказаны преимущества бустерного облучения ложи опухоли при инвазивном раке молочной железы после органосохраняющего лечения. Однако, продолжительное бустерное облучение, особенно двух полей молочной железы должно быть тщательно спланировано во избежание токсичности и побочных эффектов, таких как фиброз [45]. Необходимо проведение предоперационной консультации с рентгенологами.

Были продемонстрированы результаты 15 исследований, оценивающих эффективность лечения при множественном ипсилатеральном синхронном раке молочной железы после органосохраняющего лечения и последующим облучением всей молочной железы [98,50,51,95,8,3 4,63,7,42,65,26,43,100,62]. Большинство данных исследований включали больше пациентов с МФ заболеванием, чем с МЦ, а также пациентов, оперированных единым разрезом, что предполагало бустерное облучение одного поля. При проведении органосохраняющего лечения посредством лампэктомии при МЦ заболевании встает вопрос о безопасности облучения двух полей, в частности с точки зрения косметического результата [50,51,95,34,63]. Добавление бустерной дозы после облучения всей молочной железы дозой 50 Гр способствует увеличению вероятности развития сильного фиброза после 10 лет в 1,5% - 4,4% случаев и умеренного в 13%-26% случаев [18]. Повышение дозы бустерной радиации может увеличить риск неудовлетворительного косметического результата, который является целью органосохраняющего лечения. Данная проблема инициировала проведение дозиметрического исследования для оценки объема тканей, получающей повышенную дозу в случае с пациентами, проходящих лечение по традиционной схеме (50 Гр-вся молочная железа) и в случае с пациентами, подвергающихся бустерному облучению. Размер дозы составил 110% и 120% от предписанной дозы (V55 и V60) и V66 как 66 Гр была предписана в качестве дозы на объем об-

лучения. Добавление бустерной дозы облучения способствовало 14% увеличению объема молочной железы, получающей дозу больше, чем 55 Гр (с 19% до 33%), 10%-увеличение объема молочной железы, получающей дозу более, чем 60 Гр (с 15% до 5%) и увеличение получаемой дозы на 2 Гр по сравнению со средней дозой облучения при ипсилатеральном раке молочной железы. Клиническая значимость увеличения дозы остается неизвестной, однако считается уместной и предполагает дальнейшее изучение. Альтернативным методом может выступать интраоперационное бустерное облучение, позволяющее сохранению окружающих здоровых тканей.

Заключение

Органосохраняющее лечение является целесообразным в отдельных случаях МФ/МЦ опухолей. Необходимо проведение тщательного рентгенологического обследования всей молочной железы. Требуется междисциплинарное взаимодействие хирургов, рентгенологов и специалистов по лучевой терапии, особенно в случае отдаленных локализаций.

Отбор пациентов с низким уровнем рецидива должен быть произведен по следующим критериям [98,67,26]: 1) техническая реализация, допустимый косметический результат; 2) согласие пациента, информированного о возможном риске повторной резекции или мастэктомии в случае положительных краев резекции; 3) возраст > 40 лет или > 50 лет, отсутствие протоковой карциномы *in situ*; 4) размер самого крупного поражения < 20 мм и 5) реализуемость лучевой терапии, включая бустерное облучение. ■

Ариба Э.А., Топузов Э.Э., Дашян Г.А., А.Х. Али, Садыгова С.Н., Приходько Е.В., Агишев Т.Т., Цатинян Б.Г., Ерещенко С.С., ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерство здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Санкт-Петербург; ГБУЗ «Ленинградский Областной Онкологический диспансер»г. Санкт-Петербург. Автор, ответственный за переписку - Ариба Э.А., Санкт-Петербург, Пискаревский пр. д.47, к.13, esma.arshba@mail.ru, тел. +79818938969

Литература:

1. Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1383-1390 [PMID: 11920492]
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-1387 [PMID: 11794170]
3. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-3265 [PMID: 17577015]

4. Bauman L, Barth RJ, Rosenkranz KM. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? *Ann Surg Oncol* 2010; 17 Suppl 3: 325-329 [PMID: 20853054 DOI: 10.1245/s10434-010-1247-1]
5. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thörn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 1644-1648 [PMID: 11736980]
6. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, Tuzlali S, Igci A, Muslumanoglu M, Kecer M, Dagoglu T. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 67-74 [PMID: 19228505 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.09.001]
7. Cho LC, Senzer N, Peters GN. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. *Am J Surg* 2002; 183: 650-654 [PMID: 12095594]
8. Chung AP, Huynh K, Kidner T, Mirzadehgan P, Sim MS, Giuliano AE. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 137-146; discussion 146-147 [PMID: 22608402 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.006]
9. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, Basrur VR, Nair BD, McDermot RS, Wong CS. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683-689 [PMID: 1314910]
10. Clark RM, Wilkinson RH, Mahoney LJ, Reid JG, MacDonald WD. Breast cancer: a 21 year experience with conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 967-979 [PMID: 7107438]
11. Clough KB, Gouveia PF, Benyahi D, Massey EJ, Russ E, Sarfati I, Nos C. Positive Margins After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4247-4253 [PMID: 25893409 DOI: 10.1245/s10434-015-4514-3]
12. Clough KB, Ihrai T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C. Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *Br J Surg* 2012; 99: 1389-1395 [PMID: 22961518 DOI: 10.1002/bjs.8877]
13. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1375-1391 [PMID: 20140531 DOI: 10.1245/s10434-009-0792-y]
14. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7497-7502 [PMID: 16234516]
15. Danoff BF, Haller DG, Glick JH, Goodman RL. Conservative surgery and irradiation in the treatment of early breast cancer. *Ann Intern Med* 1985; 102: 634-642 [PMID: 3885817]
16. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Litière S, Werutsky G, Duez NJ, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle H, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Helen Westenberg A, Rutgers EJ. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2093-2100 [PMID: 23522754 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.017]
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717 [PMID: 15894097]
18. Eeles R, Knee G, Jhavar S, Mangion J, Ebbs S, Gui G, Thomas S, Coppen M, A'hern R, Gray S, Cooper C, Bartek J, Yarnold J. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 703-716 [PMID: 21080063 DOI: 10.1007/s10549-010-1230-3]
19. Egan RL. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. *Cancer* 1982; 49: 1123-1130 [PMID: 6277457]
20. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of followup in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-1461 [PMID: 7477145]
21. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 1994; 18: 63-69 [PMID: 8197778]
22. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822-828 [PMID: 2927449]
23. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, Vilcoq JR. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year followup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-725 [PMID: 2777661]
24. Fowble B, Yeh IT, Schultz DJ, Solin LJ, Rosato EF, Jardines L, Hoffman J, Eisenberg B, Weiss MC, Hanks G. The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 567-573 [PMID: 8226150]
25. Gallager HS, Martin JE. The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ

- sectioning. *Early observations. Cancer* 1969; 23: 855-873 [PMID: 5775976]
26. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Da Lima L, Caliskan M, Garcia-Etienne CA, Sosnovskikh I, Intra M, Mazzarol G, Musmeci S, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Viale G, Goldhirsch A, Veronesi U. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 577-583 [PMID: 18330695 DOI: 10.1007/s10549-008-9959-7]
 27. Gilles Houvenaeghel, Agnès Tallet, Aurélie Jalaguier-Coudray, Monique Cohen, Marie Bannier, Camille Jauffret-Fara, Eric Lambaudie. Is breast conservative surgery a reasonable option in multifocal or multicentric tumors? *World J Clin Oncol* 2016 April 10; 7(2): 234-242. ISSN 2218-4333.
 28. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 475-479 [PMID: 15135472]
 29. Haffty BG, Fischer D, Rose M, Beinfeld M, McKhann C. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991; 9: 997-1003 [PMID: 2033434]
 30. Haffty BG, Goldberg NB, Fischer D, McKhann C, Beinfeld M, Weissberg JB, Carter D, Gerald W. Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: local recurrence and prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 727-732 [PMID: 2777662]
 31. Haffty BG, Goldberg NB, Rose M, Heil B, Fischer D, Beinfeld M, McKhann C, Weissberg JB. Conservative surgery with radiation therapy in clinical stage I and II breast cancer. Results of a 20-year experience. *Arch Surg* 1989; 124: 1266-1270 [PMID: 2818177]
 32. Harris JR, Recht A, Amalric R, Calle R, Clark RM, Reid JG, Spitalier JM, Vilcoq JR, Hellman S. Time course and prognosis of local recurrence following primary radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 37-41 [PMID: 6699656]
 33. Harris JR, Recht A, Schnitt S, Connolly J, Silver B, Come S, Henderson IC. Current status of conservative surgery and radiotherapy as primary local treatment for early carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 245-255 [PMID: 3928002]
 34. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Cobleigh MA, Witt TR, Murthy AK. Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast-conserving therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 49-53 [PMID: 8083128]
 35. Hilton JF, Bouganim N, Dong B, Chapman JW, Arnaout A, O' Malley F, Gelmon KA, Yerushalmi R, Levine MN, Bramwell VH, Whelan TJ, Pritchard KI, Shepherd LE, Clemons M. Do alternative methods of measuring tumor size, including consideration of multicentric/multifocal disease, enhance prognostic information beyond TNM staging in women with early stage breast cancer: an analysis of the NCIC CTG MA.5 and MA.12 clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 143-151 [PMID: 24113743 DOI: 10.1007/s10549-013-2714-8]
 36. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-990 [PMID: 2990668]
 37. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and metaanalysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3248-3258 [PMID: 18474876 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2108]
 38. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013; 257: 249-255 [PMID: 23187751 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827a8d17]
 39. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E, Okunieff P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-911 [PMID: 7877647]
 40. Joergensen LE, Gunnarsdottir KA, Lanng C, Moeller S, Rasmussen BB. Multifocality as a prognostic factor in breast cancer patients registered in Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 1996-2001. *Breast* 2008; 17: 587-591 [PMID: 18691887 DOI: 10.1016/j.breast.2008.06.004]
 41. Kadioğlu H, Yücel S, Yıldız S, Bozkurt S, Ersoy YE, Sağlam E, Müslümanoğlu M. Feasibility of breast conserving surgery in multifocal breast cancers. *Am J Surg* 2014; 208: 457-464 [PMID: 24112680 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.008]
 42. Kaplan J, Giron G, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Estabrook A, Smith SR. Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 726-729 [PMID: 14585405]
 43. Kapoor NS, Chung A, Huynh K, Giuliano AE. Preliminary results: double lumpectomies for multicentric breast carcinoma. *Am Surg* 2012; 78: 1345-1348 [PMID: 23265123]
 44. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 735-742 [PMID: 11395242]
 45. Khan SA. The many questions that surround multicentric and multifocal breast cancer. *Breast J* 2010; 16: 219-221 [PMID: 20565466 DOI: 10.1111/j.1524-4741.2010.00929.x]
 46. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007; 244: 672-691 [PMID: 17709824]

47. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B, Bernik S, Mills C, Wallack M, Abdel-Dayem HM. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 7-10 [PMID: 12515869] Houvenaeghel G et al. Treatment of multifocal/multicentric breast tumors *WJCO*|www.wjgnet.com 241 April 10, 2016|Volume 7|Issue 2|
48. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, Collins JP, Miller JA, Gruen RL, Mann GB. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2542-2549 [PMID: 18618180 DOI: 10.1245/s10434-008-0054-4]
49. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, Hans D, Pollet JF, Bressac C, Spitalier JM. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-1917 [PMID: 2702564]
50. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, Spitalier JM. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg* 1990; 212: 38-44 [PMID: 2363602]
51. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, Harris JR. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 11-16 [PMID: 2536361]
52. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 901-910 [PMID: 12646427]
53. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, Van Zee KJ, Dershaw DD. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 333-341 [PMID: 12540428]
54. Lim W, Park EH, Choi SL, Seo JY, Kim HJ, Chang MA, Ku BK, Son B, Ahn SH. Breast conserving surgery for multifocal breast cancer. *Ann Surg* 2009; 249: 87-90 [PMID: 19106681 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818e41c0]
55. Litton JK, Eralp Y, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Uyei A, Hortobagyi GN, Arun B. Multifocal breast cancer in women ≥ 35 years old. *Cancer* 2007; 110: 1445-1450 [PMID: 17676585]
56. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, Hortobágyi GN, Gonzalez-Angulo AM, Valero V. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist* 2013; 18: 1167-1173 [PMID: 24136008 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0167]
57. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, Rosato FE, Moses ML, Haghbin M, Taylor J. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75: 2328-2336 [PMID: 7712444]
58. Mate TP, Carter D, Fischer DB, Hartman PV, McKhann C, Merino M, Prosnitz LR, Weissberg JB. A clinical and histopathologic Houvenaeghel G et al. Treatment of multifocal/multicentric breast tumors *WJCO*|www.wjgnet.com 240 April 10, 2016|Volume 7|Issue 2| analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and II breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 1995-2002 [PMID: 3019514]
59. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Boross G, Sejben I, Regitnig P, Luschin-Ebengreuth G, Žgajnar J, Perhavec A, Gazic B, Lázár G, Takács T, Vörös A, Saidan ZA, Nadeem RM, Castellano I, Sapino A, Bianchi S, Vezzosi V, Barranger E, Lousquy R, Arisio Houvenaeghel G et al. Treatment of multifocal/multicentric breast tumors *WJCO*|www.wjgnet.com 242 April 10, 2016|Volume 7|Issue 2| R, Foschini MP, Imoto S, Kamma H, Tvedskov TF, Kroman N, Jensen MB, Audisio RA, Cserni G. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1888-1896 [PMID: 23117131 DOI: 10.1093/jnci/djs455]
60. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Joensuu H. Sentinel node biopsy in breast cancer patients with large or multifocal tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1148-1155 [PMID: 19242761 DOI: 10.1245/s10434-009-0397-5]
61. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. September 9-11, 1985. *CA Cancer J Clin* 1985; 36: 42-47 [PMID: 3080207]
62. Neri A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L, Roviello F. "Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases". *BMC Surg* 2015; 15: 1 [PMID: 25586679 DOI: 10.1186/1471-2482-15-1]
63. Nos C, Bourgeois D, Darles C, Asselain B, Campana F, Zafrani B, Durand JC, Clough K. [Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study]. *Bull Cancer* 1999; 86: 184-188 [PMID: 10066949]
64. Oh JL, Dryden MJ, Woodward WA, Yu TK, Tereffe W, Strom EA, Perkins GH, Middleton L, Hunt KK, Giordano SH, Oswald MJ, Domain D, Buchholz TA. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4971-4975 [PMID: 17075114]
65. Okumura S, Mitsumori M, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, Nagata Y, Hiraoka M, Kokubo M, Mise K, Kodama H. Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 146-151 [PMID: 15093910]
66. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, Tuzlali S, Ilhan R, Igci A, Kecer M, Bozfakioğlu Y, Dagoglu T. Increased false negative rates in sentinel lymph node

- biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 237-244 [PMID: 12462384]
67. Patani N, Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast J* 2008; 16: 222-232 [PMID: 20565467 DOI: 10.1111/j.1524-4741.2010.00917.x]
 68. Pedersen L, Gunnarsdottir KA, Rasmussen BB, Moeller S, Lanng C. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. *Breast* 2004; 13: 188-193 [PMID: 15177420]
 69. Pekar G, Hofmeyer S, Tabár L, Tarján M, Chen TH, Yen AM, Chiu SY, Hellberg D, Gere M, Tot T. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections: long-term followup results by molecular phenotypes. *Cancer* 2013; 119: 1132-1139 [PMID: 23279980 DOI: 10.1002/cncr.27877]
 70. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, Diepstraten SC, Weits T, Westenend PJ, Stapper G, Fernandez-Gallardo MA, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R, Mali WP, Peeters PH. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 879-886 [PMID: 21195605 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.11.035]
 71. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, Silver B, Harris JR. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 255-261 [PMID: 2841261]
 72. Recht A. Selection of patients with early stage invasive breast cancer for treatment with conservative surgery and radiation therapy. *Semin Oncol* 1996; 23: 19-30 [PMID: 8614842]
 73. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast* 2011; 20: 259-263 [PMID: 21324695 DOI: 10.1016/j.breast.2011.01.005]
 74. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296-1316 [PMID: 20304629 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.015]
 75. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, Lattanzio V, Del Maschio A. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1149-1157 [PMID: 15385322]
 76. Sarrazin D, Lê M, Rouëssé J, Contesso G, Petit JY, Lacour J, Viguier J, Hill C. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984; 53: 1209-1213 [PMID: 6362840]
 77. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, Holland R, Hughes KS, Margolese R, Olivetto IA, Palazzo JP, Solin LJ. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006; 107: 242-250 [PMID: 16770785]
 78. Solin LJ, Fowble B, Martz KL, Goodman RL. Definitive irradiation for early stage breast cancer: The University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 235-242 [PMID: 3276652]
 79. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma--a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 371-385 [PMID: 21292433 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.01.011]
 80. Stehlin JS, de Ipolyi PD, Greeff PJ, Gutierrez AE, Hardy RJ, Dahiya SL. A ten year study of partial mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 191-198 [PMID: 3629435]
 81. Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 2217-2225 [PMID: 2553241]
 82. Tot T, Gere M, Pekár G, Tarján M, Hofmeyer S, Hellberg D, Lindquist D, Chen TH, Yen AM, Chiu SY, Tabár L. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol* 2011; 42: 1761-1769 [PMID: 21663941 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.02.002]
 83. Tot T, Pekár G. Multifocality in "basal-like" breast carcinomas and its influence on lymph node status. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1671-1677 [PMID: 21161724 DOI: 10.1245/s10434-010-1480-7]
 84. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS, Borgen PI, Montgomery LL. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 529-535 [PMID: 14522317]
 85. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, Hanby A, Brown J. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 563-571 [PMID: 20159292 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62070-5]
 86. Ustaalioglu BO, Bilici A, Kefeli U, Şeker M, Oncel M, Gezen C, Gumus M, Demirelli F. The importance of multifocal/multicentric tumor on the disease-free survival of breast cancer patients: single center experience. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 580-586 [PMID: 21926901 DOI: 10.1097/COC.0b013e31822d9cd6]
 87. van der Heiden-van der Loo M, Schaapveld M, Ho VK, Siesling S, Rutgers EJ, Peeters PH. Outcomes

- of a population-based series of early breast cancer patients with micrometastases and isolated tumour cells in axillary lymph nodes. *Ann Oncol* 2013; 24: 2794-2801 [PMID: 23864096 DOI: 10.1093/annonc/mdt243]
88. van la Parra RF, de Roos WK, Contant CM, Bavelaar-Croon CD, Barneveld PC, Bosscha K. A prospective validation study of sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: SMMaC trial. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1250-1255 [PMID: 24685336 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.11.004]
 89. Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Al-Mubarak M, AlHashem H, Tannock IF, Amir E. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146: 235-244 [PMID: 24928527 DOI: 10.1007/s10549-014-3018-3]
 90. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11 [PMID: 7015141]
 91. Veronesi U. NIH consensus meeting on early breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 843-844 [PMID: 2145909]
 92. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ, Newman LA, Aurora R, Alderfer J, Buzdar AU, Singletary SE. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 581-587 [PMID: 11005556]
 93. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, Rack B, Schindlbeck C, Friese K, Dian D. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-nodemastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 27-34 [PMID: 20454925 DOI: 10.1007/s10549-010-0917-9]
 94. Wilkinson LS, Given-Wilson R, Hall T, Potts H, Sharma AK, Smith E. Increasing the diagnosis of multifocal primary breast cancer by the use of bilateral whole-breast ultrasound. *Clin Radiol* 2005; 60: 573-578 [PMID: 15851045]
 95. Wilson LD, Beinfield M, McKhann CF, Haffty BG. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer* 1993; 72: 137-142 [PMID: 8389664]
 96. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 83-107 [PMID: 9522824]
 97. Wolters R, Wöckel A, Janni W, Novopashenny I, Ebner F, Kreienberg R, Wischnowsky M, Schwentner L. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 579-590 [PMID: 24258258 DOI: 10.1007/s10549-013-2772-y]
 98. Yerushalmi R, Kennecke H, Woods R, Olivotto IA, Speers C, Gelmon KA. Does multicentric/multifocal breast cancer differ from unifocal breast cancer? An analysis of survival and contralateral breast cancer incidence. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 365-370 [PMID: 19082705 DOI: 10.1007/s10549-008-0265-1]
 99. Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol* 2012; 23: 876-881 [PMID: 21810730 DOI: 10.1093/annonc/mdr326]
 100. Zervoudis S, Iatrakis G, Mares P, Boileau L, Grammatikakis I, Evangelinakis N, Daures JP, Leteuff I, Avgouleas A, Stefanos T, Navrozoglou I. Breast conserving surgery in multicentric breast cancer: preliminary data of our experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 530-534 [PMID: 25507421]