Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГРИНЁВ
Иван Александрович

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.01.12. – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Манихас Алексей Георгиевич
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

Глава 1 МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 12

1.1 Распространенность рака молочной железы в Российской Федерации 12

1.2 Методы лечения операбельного рака молочной железы 13

1.2.1 Хирургический метод лечения как основной при операбельном раке молочной железы 13

1.2.2 Обоснование использования методики интраоперационной лучевой терапии 14

1.2.3 Неоадъювантная системная лекарственная терапия 24

1.2.3.1 Определение тактики неоадъювантной системной терапии 25

1.2.3.2 Эффективность неоадъювантной химиотерапии 26

1.2.3.3 Эффективность неоадъювантной эндокринотерапии 27

1.2.3.4 Особенности определении краев резекции после неоадъювантной лекарственной терапии 28

1.3 Современный взгляд на концепцию сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы 29

1.3.1 Биопсия сигнальных лимфатических узлов 29

1.3.2 Особенности биопсии сигнальных лимфатических узлов при планировании неоадъювантной системной терапии 31

1.4 Качество жизни больных после хирургического лечения рака молочной железы 33

1.4.1 Понятие качества жизни 33
1.4.2 Особенности качества жизни больных раком молочной железы 33
1.4.3 Качество жизни больных раком молочной железы в зависимости от объема хирургического лечения 35
1.4.3.1 Различия в качестве жизни в зависимости от объема операции на молочной железы 35
1.4.3.2 Различия в качестве жизни в зависимости от объема операции на подмышечной области 37

Глава 2 ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 38
2.1 Методы диагностических исследований 40
2.2 Клинико-рентгенологическая характеристика больных 43
2.3 Методика лечения пациенток, включенных в исследование 46
2.4 Методика применения интраоперационной лучевой терапии 55
2.5 Методика оценки общего состояния онкологического больного 60
2.6 Методика оценки качества жизни 60
2.7 Методика оценки поздней токсичности и косметических результатов после радиохирургии 62
2.8 Методы статистической обработки 63

Глава 3 РЕЗУЛЬТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ И БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ 65
3.1 Результаты, полученные при биопсии сигнальных лимфатических узлов 65
3.2 Результаты хирургического лечения больных, подвергнутых органосохраняющей операции с интраоперационной лучевой терапией 66

3.3 Оценка поздней токсичности и косметических результатов после радиохирургии 69
3.4 Оценка качества жизни больных после проведенного лечения 71
3.5 Отдаленные результаты применения мультимодального подхода в лечении рака молочной железы cT2N0M0 79
3.6 Клинические примеры 80

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 83

ВЫВОДЫ 89

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 90

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ 91

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 92

ПРИЛОЖЕНИЯ 107
Приложение А (справочное). EORTC QLQ-C30 107
Приложение Б (справочное). EORTC QLQ - BR23 109
Приложение В (справочное). Опросник EQ-5D-5L (1 of 2) 111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости в женской популяции. При I-III стадиях лечение данного заболевания требует комплексного подхода, сочетающего в себе местное (хирургическое и/или лучевое) и системное лекарственное лечение. В настоящее время в Российской Федерации РМЖ железы выявляется на I-II стадиях в 68,1% случаев [3, 8]. При этих стадиях лечение начинается, как правило, с операции. Современной тенденцией является снижения объема хирургического лечения при операбельных формах рака. Установлено, что различия в объёме удаляемой ткани молочной железы, не влияют на общую выживаемость больных раком молочной железы при соблюдении адекватного системного лекарственного лечения и назначении дистанционной лучевой терапии при органосохраняющих операциях. При больших размерах опухоли в соотношении с размерами молочной железы выполнение ОСО часто невозможно из-за высокого риска местного рецидива и/или заранее предполагаемого неудовлетворительного косметического результата. У этой категории больных радикальная мастэктомия в ее различных модификациях (по Маддену, Пейти-Дайсону) способна обеспечить максимальный местный контроль заболевания. Но качество жизни больных, перенёсших мастэктомию, как это отмечалось во многих исследованиях, существенно ниже по сравнению с теми женщинами, которым выполнялись органосохраняющие или реконструктивно-пластические операции [66, 99, 119].

Проведение современной неоадъювантной системной лекарственной терапии позволяет у части больных, которым показана мастэктомия, уменьшить размеры первичной опухоли, что расширяет возможности к выполнению ОСО.

Отмечено, что подавляющее число местных рецидивов возникает в области ложа первичной опухоли [26, 42]. Это особенно актуально для больных, которым

после проведения неоадъювантной лекарственной терапии выполняются органосохраняющие операции. По данным некоторых авторов, назначение дополнительной дозы облучения к ложу первичной опухоли позволяет снизить риск местного рецидива у данной категории больных.

Во многих странах биопсия сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ с «cN0» является рутинной методикой. Однако оптимальные сроки выполнения БСЛУ при проведении неоадъювантной лекарственной терапии являются неопределенными. В многоцентровом исследовании SENTINA было убедительно показано, что использование данной методики целесообразно до неоадъювантной терапии [82].

Таким образом, наиболее актуальным направлением в лечении данной патологии является внедрение в клиническую практику мультимодального подхода, включающего последовательное использование современных достижений лечения: биопсии сигнальных лимфатических узлов, неоадъювантной лекарственной терапии и интраоперационного лучевого воздействия с целью снижения риска местного рецидивирования. Разработка и внедрение данного метода позволяет индивидуализировать лечение, улучшить качество жизни и обеспечивает надежный местный контроль заболевания у больных РМЖ.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения рака молочной железы за счет использования мультимодального подхода, включающего применение интраоперационной лучевой терапии, неоадъювантной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Задачи исследования

1. Определить эффективность проведения неоадъювантного системного лекарственного лечения и его влияние на последующий объем хирургического

вмешательства, с учетом результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов, молекулярного подтипа опухоли и возраста пациентки.

2. Оценить безопасность применения интраоперационной лучевой терапии.
3. Сравнить качество жизни пациенток после радикальной мастэктомии и лечения по предлагаемой методике.
4. Оценить косметические результаты у больных после органосохраняющих операций с предшествующим комплексным лечением.
5. Оценить отдаленные результаты применения мультимодального подхода, включающего последовательное использование биопсии сигнальных лимфатических узлов, неоадъювантной лекарственной терапии и органосохраняющей операции с интраоперационной лучевой терапией.

Научная новизна

В данной научной работе разработан новый эффективный комплексный метод лечения рака молочной железы: совместное последовательное использование биопсии сигнальных лимфоузлов, неоадъювантной системной терапии и органосохраняющего хирургического лечения с интраоперационной лучевой терапией. Впервые в РФ доказаны безопасность и эффективность использования интраоперационной лучевой терапии после неоадъювантного лекарственного лечения РМЖ.

Научно-практическая ценность работы

В результате проведенного исследования доказано преимущество предложенного метода по сравнению со стандартной терапией, включающей мастэктомию и адъювантное лекарственное лечение при раке молочной железы cT2N0M0. Использование интраоперационной лучевой терапии является безопасным методом и способно обеспечить надежный местный контроль заболевания. Предложенный подход позволяет индивидуализировать лечение

с учетом наличия поражения сигнальных лимфатических узлов и ответа опухоли на системное лечение. Качество жизни пациенток, которым удалось выполнить ОСО, значительно выше, чем при выполнении мастэктомии. На основании результатов проведенного клинико-экспериментального исследования разработан и внедрен в практику онкологического (хирургического) отделения №1 СПбГБУЗ ГКОД метод мультимодального лечения РМЖ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Органосохраняющие операции с интраоперационной лучевой терапией после неоадъювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов характеризуются удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами.
2. Органосохраняющие операции с интраоперационной лучевой терапией по показателям качества жизни и косметическим результатам превосходят мастэктомии.
3. Показатели безрецидивной и общей выживаемости между сравниваемыми группами сопоставимы.
4. Результаты биопсии сигнальных лимфатических узлов способны повлиять на выбор дальнейшей тактики лечения.

Апробация диссертационного материала

Основные результаты диссертационной работы представлены на 10 съезде Российского общества онкомаммологов (РООМ), на международных конференциях EBCC10, ASCO 2016, SG-BCC 2017, на конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (2017г.), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 70-летию организации СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» – «Современные достижения в практической онкологии» (2016г).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, проанализирована информация о результатах лечения больных злокачественными новообразованиями молочных желез с применением интраоперационной лучевой терапии. Произведена оценка результатов радиохирургии с использованием модифицированной для рака молочной железы шкалы LENT-SOMA, глобальной косметической шкалы и анкетирование больных опросниками QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D-5L. Автор участвовал в 100% анализируемых хирургических вмешательств.

Внедрение результатов работы

В настоящее время разработанные методики, изложенные в диссертации, применяются в практической работе 1 онкологического (хирургического) отделения № 1 СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» и обучении слушателей кафедры онкологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 112 страницах машинописи и состоит из введения, глав, содержащих обзор литературы, материалы и методы с результатами собственных исследований и обсуждение полученных данных, выводов,

практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 работ отечественных и зарубежных авторов.

Диссертационная работа иллюстрирована 16 рисунками (включая фотографии и графики) и 14 таблицами.

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю:

доктору медицинских наук

Манихасу Алексею Георгиевичу.

Глава 1
МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (обзор литературы)

1.1 Распространенность рака молочной железы в Российской Федерации

Рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женского населения. За 2014 г. заболеваемость РМЖ составила 48,85 на 100 тыс. населения [3].

За период 2004-2014 гг. распространенность РМЖ неуклонно растет в Российской Федерации. Так, если в 2004 г. показатель составил 286,2 на 100 тыс., а в 2014 г. – 411,1 на 100 тыс. Это связано не только с увеличением заболеваемости раком, но и с увеличением общей и безрецидивной выживаемости, что связано в большей степени с достижениями лекарственной терапии [3]. В связи с успешным внедрением программ маммографического скрининга растет выявляемость рака молочной железы на локализованных стадиях. По данным 2014 г. в Российской Федерации у 68,1% больных заболевание выявляется на I-II стадиях [8]. При этом 44,5 % приходится на II стадию.

1.2 Методы лечения операбельного рака молочной железы

1.2.1 Хирургический метод лечения как основной при операбельном раке молочной железы

Основным методом лечения операбельных форм рака остается хирургическое. На современном этапе одной из задач данного варианта терапии рака молочной железы является уменьшения объема оперативного вмешательства без снижения радикализма. Данные многих проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты, эффективность органосохраняющих операцией, дополненных лучевой и адекватной системной терапией, с радикальной мастэктомии при ранних стадиях рака молочной железы продемонстрировали, что показатели безметастатической и общей выживаемости в обеих группах больных оказались схожими [15, 57]. Так, например, в одном из наиболее крупных клинических исследований – NSABP B-06 пациентки были рандомизированы в 3 группы: мастэктомия (n=589), органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией (n=628) и только ОСО (n=634) [61]. За 20-летний период наблюдения риск местного рецидива равнялся 14% в группе органосохраняющей операции и лучевой терапии против 39% в группе только органосохраняющей операции [57]. Было отмечено явное нарастание частоты развития местных рецидивов после органосохраняющих операций при опухолях размером более 2 см по сравнению с меньшим размером (12% против 7%, p=0,02). Однако в группе, где проводилась послеоперационная лучевая терапия, не наблюдалось зависимости частоты рецидивов от размера опухоли [55, 58]. Во всех трех группах не отмечалось существенных отличий в показателях выживаемости.

В настоящее время все большему числу женщин выполняются ОСО, во многом благодаря увеличению ранней выявляемости рака на I стадии. Однако органосохраняющие операции выполняются в России только у 15-20% больных

РМЖ. Это соотносится с удельным весом I стадии РМЖ [15]. У больных II стадией выполнение ОСО часто невозможно из-за больших размеров опухоли, небольшой молочной железы. Неоадъювантная лекарственная терапия способна уменьшить объем первичной опухоли при операбельных формах рака и фактически перевести клиническую стадию T2 в T1, что в англоязычной литературе называется «downstage», т.е. уменьшение стадии. У части больных это увеличивает возможность выполнения органосохраннных операций [71, 109]. Также благодаря данному типу лечения возможно определение чувствительности первичной опухоли к проводимой терапии, ранняя оценка эффективности лечения и получение информации о биологии заболевания. По результатам оценки эффективности получение возможности адекватного планирования адъювантного лечения.

1.2.2 Обоснование использования методики интраоперационной лучевой терапии

Известно, что размер первичной опухоли является одним из основных прогностически значимых факторов возникновения местного рецидива РМЖ после органосохраняющего лечения. У больных с размерами опухоли до 2 см, отмечается низкий риск развития местного рецидива при выполнении органосохраняющей операции, дополненной послеоперационной лучевой терапией и адекватной лекарственной адъювантной терапией. Вероятность местного рецидивирования при размерах опухоли 1 см и менее в случаях выполнения только ОСО (без адъювантного лечения (химиогормонотерапия, облучение)) составляет не более 10% за 10 лет и 12% в течение 20 лет. С другой стороны, больные РМЖ (pTIcN0M0) и размерами опухоли от 1 см до 2 см имеют приблизительно 25-30% кумулятивный риск развития местного рецидива в сохраненной молочной железе в течение 10 лет, а при РМЖ pT2N0M0 (опухоли

от 2 см до 5 см) подобный риск составляет 30-35% [12, 56]. Больные раком молочной железы размером 2 см или менее, имеют низкий риск развития местных рецидивов в течение первых 5 лет после органосохраняющей операции при условии использования послеоперационной лучевой терапии и современного адъювантного лечения.

При анализе связи размеров опухоли с риском развития рецидива проводилось нескольких ретроспективных исследований [26, 42, 60, 61, 63, 83, 127]. В одном из них выявлена связь между размерами опухоли и риском местного рецидивирования [127]. В этой работе Veronesi и соавторы проанализировали результаты лечения 2 233 пациенток, подвергнутых квадрантэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией и последующей дистанционной лучевой терапией. По результатам ежегодный риск составил порядка 1% в течение первых 10 лет после операции. У 119 пациенток отмечен местный рецидив, при этом информация о размерах опухоли была у 106. Частота местного рецидивирования при размере опухоли более 2 см, от 0,6 до 2,0 см и менее 0,5 см составила 6,5%, 4,9% и 4% соответственно. Как при многофакторном, так и при однофакторном анализе при опухолях размером более 2,0 см зарегистрирован более высокий риск развития местного рецидива, чем при опухолях менее 0,5 см в диаметре (p=0,0183).

Патоморфологический анализ показал, что наибольшая плотность опухолевых клеток (до 90% микроскопических остатков) наблюдается в районе 4 см вокруг макроскопического края опухоли [52, 71]. Как следствие, после органосохраняющей операции ложе опухоли представляет собой область, где вероятность местного рецидива наиболее высока. Также отмечено, что до 85% всех рецидивов рака молочной железы случается в пределах ложа первичной опухоли, это заставляет уделить особое внимание данной зоне риска.

Важной информацией, посвященной ложу опухоли при РМЖ, являются результаты патоморфологических исследований, проведенных Holland с коллегами, опубликованных в 1980-х. Holland провел гистологическое исследование серии послеоперационных материалов, полученных после

мастэктомии. Исследование опухолей диаметром менее 2 см и 4 см показало уменьшение частоты остаточных фокусов опухоли [71] при увеличении расстояния от опухоли. Микроскопические фокусы были выявлены приблизительно в 60% всех опухолей, при этом две трети из них были обнаружены в пределах 3 см от опухоли. Схожие результаты продемонстрированы в более новом исследовании, где остаточные клетки опухоли были обнаружены в 39% послеоперационных материалов после МЭ вне 2 см от первичной опухоли и только в 22% на расстоянии более 3 см [72].

Отмечено, что около 80-100% ранних рецидивов РМЖ образуются в квадранте первичной опухоли [34, 41, 83, 106, 128]. Однако трехмерный анализ целой молочной железы после МЭ [120] показал наличие в 63% молочных железах фокусов рака, не выявленных до хирургического вмешательства, и приблизительно 80% из них находились вдали от пораженного квадранта. Эти распространенные и не выявленные мультифокальные или мультцентрические клетки рака, вероятно, длительно будут бездействовать или имеют достаточно низкий риск появления клинической опухоли [120]. Это утверждение подпитывается фактом, что, хотя по результатам аутопсий злокачественные опухоли в молочных железах находят с достаточно высокой частотой (20% молодых женщин до 39 лет и 33% у женщин 50-55 лет) [96], частота клинического РМЖ в популяции значительно меньше.

Опираясь на вышеизложенные патологоанатомические находки, является достаточно логичным некоторым больным РМЖ подведение дополнительной дозы радиации на ложе удаленной опухоли («boost»). В случае внешнего подведения дополнительного облучения проводится разовая очаговая доза 2-2,5 Гр 5-8 фракций (СОД – 12,5-16 Гр.) Многими исследователями была доказана эффективность такого варианта «boost». Так, еще в 1997 г. P.C. Romestaing и соавторы провели сравнения результатов лечения 1 024 пациенток. Всем больным после ОСО проводилась стандартная дистанционная лучевая терапия (50 Гр за 20 фракций). 521 больной на ложе опухоли был подведен «boost» 10 Гр за 4 фракции. Спустя 5 лет местный рецидив

был отмечен в 4,5% в группе без дополнительного облучения и в 3,6% в группе с «boost» (p=0,044) [104].

В исследовании EORTC 22881/10882 было показано, что подведение дополнительного «boost» к ложе опухоли в дозе 16 Грей значительно сокращает частоту развития местного рецидива (p=0,0006; HR – 0,47). Для пациентов моложе 50 лет и больных инвазивными протоковыми карциномами высокой степени злокачественности облучение ложа опухоли снижает частоту локального рецидивирования с 19,4% до 11,4% (p=0,0046; HR – 0,51) и с 18,9% до 8,6% (p=0,01; HR – 0,42), соответственно [23]. 5 569 женщин приняли участие в исследовании с 1989 по 1996 год. Цель исследования – оценить влияние «boost» лучевой терапии при раннем раке молочной железы после органосохраняющей хирургии. Медиана наблюдения составила 10 лет.

В настоящее время «boost» облучение при раке молочной железы стало рутинной процедурой во многих центрах, хотя было установлено, что «boost» – облучение, создаваемое снаружи, не попадает по таргетному объему в 24-88% случаев [30, 102]. Общепринято считать, что дополнительная «boost» лучевая терапия снижает риск местного рецидива. Однако в литературе сообщается и об увеличении риска побочных эффектов. Bartelink et al. [25] продемонстрировал увеличение фиброза от среднетяжелой степени до тяжелой: с примерно 10% через 3 года у пациентов без «boost» облучения до 25% после boost облучения. У тех пациентов, которым не проводилась boost терапия частота оставалась относительно постоянной через 3 года, в то время как у тех пациентов, которым выполнялась «boost» лучевая терапия, частота среднетяжелого и тяжелого фиброза возросла до 30% через 10 лет.

По причине топографического промаха и увеличения частоты фиброза после наружного «boost» облучения стало разумным доставлять дозу облучение в полость опухоли в процессе операции, когда ложе опухоли максимально доступно, а источником радиации в операционной служит мобильная установка. Стерилизовать данную область совместными усилиями хирургического и лучевого лечения означает сократить количество фокусов инвазивной опухоли,

а также создать микроокружение, которое не способствует росту и инвазии опухоли [29].

Таким образом, дополнительное облучение ложи опухоли может уменьшить процент местных рецидивов [23]. В связи с этим изучается применение различных методик и техник интраоперационной лучевой терапии. Также следует отметить, что существует малое количество литературы, посвященное проведению данной методики при выполнении ОСО после неоадъювантной лекарственной терапии. В русскоязычной литературе данный аспект не рассмотрен. Можно предположить, что интерес к ложу первичной опухоли после системной терапии должен быть еще более пристальным из-за больших размеров первичной опухоли.

Результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований, изучающих применение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) в органосохраняющей хирургии (TARGIT-A и ELIOT), были опубликованы после 14 лет с момента их запуска. Исследование III фазы TARGIT-A началось в марте 2000 года, 3 451 пациентки приняли участие в исследовании с клинически T1-T2 ≤3,5 см, N0-1 инвазивными опухолями. Пациентки с дольковым раком или с выраженным внутрипротоковым компонентом не включались в исследование. Подходящим пациенткам были выполнены органосохраняющие операции, затем больные делились на две группы: получившие сеанс интраоперационной лучевой терапии (с использованием аппарата интраоперационной лучевой терапии INTRABEAM) и контрольная группа, получившая стандартную дистанционную лучевую терапию. Был использован «риск-адаптированный подход» для ИОЛТ, означающий, что если по результатам окончательного гистологического ответа были выявлены факторы заранее неблагоприятного прогноза, ДЛТ проводили после операции. В этих случаях ИОЛТ расценивался как дополнительный «boost» к ложу опухоли [5]. Целью интраоперационного облучения с использованием рентгеновской установки низкого напряжения (кВ) (используемой в аппарате INTRABEAM) является максимальная обработка ложа опухоли на глубину 1-2 см [29].

В группе ИОЛТ были выделены две подгруппы. Первой (около 70% пациенток) сеанс интраоперационной лучевой терапии был проведен одновременно с удалением первичной опухоли. В англоязычной литературе эта группа названа «prepathology». Пациентки второй группы «postpathology» получили ИОЛТ после туморэктомии, после окончательного патоморфологического исследования удаленной опухоли.

При медиане наблюдения 29 месяцев 5-летний риск местного рецидива составил 1,3% в группе ДЛТ и 3,3% – ИОЛТ (p=0,042). В подгруппе prepathology 5-летний риск составил 2,1%, а подгруппе postpathology 5,7%. Показатели общего рецидивирования (в ипсилатеральной и контралатеральной молочной железе, в подмышечной области и по отдаленным метастазам) были хуже при ИОЛТ в сравнении с ДЛТ: 69 случаев на 48 (p=0,053). В подгруппах postpathology и prepathology у пациентов было больше местных рецидивов, чем при проведении дистанционной лучевой терапии, хотя разница не была статистически значимой. Около 21% пациентов в подгруппе prepathology, получили также курс ДЛТ, так как по результатам окончательного патоморфологического ответа выявлены факторы высокого риска рецидива. Отмечено, что у пациентов, подвергнутых ИОЛТ с последующей ДЛТ, риск местного рецидива был в 3 раза меньше, чем при проведении только ИОЛТ (0,9 против 2,7%). Однако это разница не была статистически значимой, при этом показатель p не был определен. По данным за 2014 год только у 1 222 пациентов (35%) отслежены 5-летние результаты, 611 (18%) из них получили ИОЛТ. Окончательные результаты ожидаются [90, 114].

В этом исследовании отмечено, что смертность от рака молочной железы была схожа в обеих группах: при интраоперационной лучевой терапии (2,6%) против ДЛТ (1,9%), p=0,56. При ИОЛТ отмечено значительно меньшее число смертей, вызванных с не связанными с раком молочной железы заболеваниями, 1,4% (N=17) против 3,5% (N=35) p=0,0086. Это было связано с меньшим количеством смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и других видов рака. 9% в группе интраоперационной лучевой терапии по сравнению с 5,3% для ДЛТ, p=0,099.

Набор пациентов в исследование ELIOT начат в ноябре 2000 года. Это было проспективное одноцентровое рандомизированное исследование III фазы. Цель исследования – сравнение одного сеанса интраоперационной лучевой терапии (доза 21 Грей) с использованием методики ELIOT (интраоперационная лучевая терапия электронами) со стандартной лучевой терапией. Всего 1 305 женщин было рандомизировано в исследование, в возрасте от 48 до 75 лет с гистологически верифицированным инвазивным раком T1-T2 ≤2,5 см, подходящие для выполнения органосохраняющей операции. Смешанные опухоли (дольковый с протоковым), неинвазивные опухоли не включались в исследование. Пациентки с дольковыми карциномами включались в исследование. Набор больных в исследование закончился в декабре 2007 года. Частота местного рецидивирования составила 4,4% в группе ELIOT (95% CI: 2,7-6,1) и 0,4% в группе стандартной ДЛТ (95% CI: 0,0-1,0) (p=0,0001) [113]. Медиана наблюдения составила 5,8 лет. Также оказалось, что нет значимой разницы в 5-летней общей выживаемости в группах: 96,8% (95% CI: 95,3-98,3) в группе ELIOT и 96,9% (95% CI: 95,5-98,3) в контрольной группе (p=0,59) [113].

В исследовании ELIOT участвовало более 10% пациенток с плохим прогнозом (большие размеры опухоли, положительные лимфатические узлы), что может объяснить большой процент местного рецидивирования в группе пациенток, получивших интраоперационную лучевую терапию. В многофакторном анализе карциномы более 2 см, низкодифференцированные, более четырех положительных узлов и тройной негативный фенотип ассоциировался с удвоением риска местного рецидивирования. У пациенток в группе с низким риском частота местного рецидивирования составила 1,5% (p<0,0001).

После того как Американское общество по радиационной онкологии (ASTRO) и Groupe Europèen de Curietherapie Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (GEC-ESTRO) опубликовали свои рекомендации в 2009 году, можно сказать, что у пациентов низкого риска местного рецидива, согласно рекомендациям ASTRO и GEC-ESTRO, применение интраоперационной лучевой терапии может в конечном итоге

продемонстрировать долгосрочную эффективность и безопасность, сопоставимую с применением стандартной дистанционной лучевой терапии. Исследование ELIOT, предварительные данные исследования TARGIT-A показали, что ИОЛТ не уступает стандартной ДЛТ у строго отобранных пациентов [87, 88].

Применение интраоперацонной лучевой терапии ложа опухоли как метода контроля за местным рецидивированием является вполне логичным. Однако, учитывая результаты исследований TARGIT-A и ELIOT, применение методики носит достаточно ограниченный характер. Но использование интраоперационной лучевой терапии в сочетании со стандартной ДЛТ, возможно, способно обеспечить надежный контроль за местным рецидивированием. Интраоперационное облучение в качестве дополнительного «boost» может снизить риск «географических промахов», связанных с трудностями при определении границ ложа опухоли, как в случае внешнего частичного облучения, через несколько недель после операции.

Заслуживает особого внимания исследование, проведенное G. Fastner и соавторами на небольшом количестве больных. 83 пациентки с клинической стадией II и III были получили лечение между 2002 и 2007 годами, результаты проанализированы в 2012 году. Пациентки получили от 3 до 6 курсов предоперационной химиотерапии, содержащих таксаны или антрациклины. В дальнейшем все пациентки подвергались органосохраняющей хирургии и интраоперационной электронно лучевой терапии (IOERT) в дозе 9 Грей. Стандартную дистанционную лучевую терапию в суммарной дозе 51-57 Грей получила 81 больная (2 отказались от проведения, результаты их лечения не учитывались при анализе данных). При медиане наблюдения 59 месяцев, уровень контроля за местным рецидивированием составил 98,5% [51].

Е.М. Слонимская и соавторы в собственном исследовании интраоперационной лучевой терапии в сочетании с дистанционной при органосохраняющем лечении больных РМЖ T1-2N0-1M0 показали, что за пятилетний период рецидивы рака молочной железы в основной группе были диагностированы у 6 (2,38%) больных, а в контрольной группе

(органосохраняющее лечение с последующей лучевой терапией без ИОЛТ) – у 13 (11%) больных (p=0,001). В первой группе, по сравнению с контрольной, достигнуты достоверно значимые результаты: уменьшение частоты местных рецидивов, увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости. При этом в основной группе не отмечалось серьезных лучевых осложнений и повреждений нормальных тканей в оставшейся части молочной железы, получен хороший косметический эффект [9, 16].

Опыт пятилетней работы F. Wenz et al. показывает, что ИОЛТ в качестве «boost» с последующей дистанционной лучевой терапией приводит к низкой частоте местных рецидивов и низкой токсичности. В анализ 2002-2007 годов включены 155 случаев рака молочной железы у 154 женщин. Средний возраст 63 года (в пределах 30-83 года). Опухоли T1 и T2 выявлены у 100 и 55 пациентов соответственно; N0/N1/N2/N3 отмечен у 108/34/11/2 пациентов. Из этих пациентов всего было 10 летальных исходов, 8 случаев отдаленного метастазирования и в 2 отмечен местный рецидив. Взятые вместе, результаты продемонстрировали общую выживаемость 87,0% в срок 5 лет и безрецидивную (в молочной железе) выживаемость 98,5% [132].

В Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) на базе I хирургического отделения проведено собственное исследование, в которое было включено 259 больных раком молочной железы со стадией процесса T1-2N0M0. В ретроспективный этап исследования было отобрано 130 пациенток, ранее получавших комбинированное органосохраняющее лечение со стандартной дистанционной лучевой терапией с 2009 по 2013 г. В проспективном этапе участвовало 129 женщин (основная группа), которые получили органосохраняющее лечение с интраоперационной лучевой терапией аппаратом INTRABEAM с 2011 по 2013 г. Показатели безрецидивной выживаемости в группе пациенток, получивших органосохраняющее лечение с интраоперационной лучевой терапией, оказались не хуже в группе больных, подвергнутых ОСО со стандартной дистанционной лучевой терапией. У пациентов основной группы отмечены хорошие эстетические результаты, высокая

удовлетворенность результатами лечения. Отмечено уменьшение койка-дня в основной группе [6].

Согласно рекомендациям NCCN и ASTRO от 2017 года дополнительное облучение ложа опухоли может быть предложено пациентам с высоким риском местного рецидива в дозе 10-16 Гр за 4-8 фракций. Однако изолированно методика может быть применена только у пациентов низкого риска рецидива: 50 лет и старше с протоковым раком размерами менее 2 см, ER-позитивным, BRCA-негативным и без лимфоваскулярной инвазии [95].

Согласно рекомендациям Общества радиационных онкологов Франции подведение «boost» к ложу удалённой опухоли показано каждой больной после органосохраняющих операций. Авторы данных рекомендаций предлагают с осторожностью относиться к его подведению у больных пожилого возраста и с выраженной сопутствующей патологией [17, 28].

Ожидаются результаты двух крупных международных исследований TARGIT-B и HIOB, сравнивающих эффективность применения ИОЛТ в качестве «boost». Результаты исследования TARGIT-B еще не опубликованы. В исследование HIOB включено 645 пациентов, результаты лечения 481 проанализированы. Комбинированная лучевая терапия хорошо переносилась, выраженные острые лучевые реакции практически не наблюдались, поздние лучевые реакции незначительны. При медиане периода наблюдения 12,6 месяцев (диапазон 0,5-37 месяцев) у 3 больных отмечены отдаленные метастазы, 2 умерли, местных рецидивов отмечено не было. Пока исследователи делают выводы, что переносимость комбинированной терапии превосходна, острые и поздние лучевые реакции незначительны, однако период наблюдения недостаточен, чтобы говорит о статистической значимости. Что касается косметического результата и надежности контроля местного рецидива, то необходимо длительное наблюдение [132].

В течение последнего десятилетия стало очевидным, что задержки начала адьювантной лучевой терапии после органосохраняющих операций при раке молочной железы могут значительно повлиять на частоту местного

рецидивирования. Объединенный анализ восьми ретроспективных клинических исследований, включавших 6 393 пациентов, продемонстрировал достоверно меньшую частоту рецидива через 5 лет у тех пациентов, которым проводилась лучевая терапия в первые 8 недель (5,8%) в сравнении с пациентами, пролеченными через 9-16 недель после операции (9,1%) [73]. Современный мета-анализ выявил относительный риск локального рецидива равный 1,11 на месяц ожидания [39]. Подобные временные факторы приписываются к пролиферации клеток опухоли, увеличивая количество клеток, которые следует уничтожить облучением. Следовательно, преимущество ИОЛТ в однократной дозе во время операции состоит в том, что пролиферация резидуальных клеток опухоли в промежутке между операцией и адьювантной дистанционной лучевой терапией исключается.

1.2.3 Неоадъювантная системная лекарственная терапия

Системная терапия может уменьшить риск рецидива у больных с ранними стадиями рака молочной железы, воздействуя на раковые клетки, циркулирующие в системном кровотоке. Как правило, назначение системной терапии до или после операции обеспечивает равные преимущества с точки зрения безрецидивной выживаемости и общей выживаемости для пациентов с ранней стадией рака молочной железы [13, 37, 91]. Неоадъювантная терапия может перевести неоперабельную форму опухоли в резектабельную, а также может уменьшить объем хирургического вмешательства, необходимого для достижения адекватной резекции, без ущерба радикализму. Многочисленные рандомизированные и нерандомизированные перспективные исследования убедительно показали, что неоадъювантная терапия способна позволить хирургу выполнить ОСО у тщательно подобранных пациенток, для которых мастэктомия была первоначально предпочтительным вариантом для местного лечения опухоли

[27, 54, 91, 107, 108, 115, 117]. Частота местного рецидивирования отмечается также на приемлемо низком уровне у пациентов, получавших неоадъювантное лечение с последующими органосохраняющими операциями и лучевой терапией [93, 94, 123].

1.2.3.1 Определение тактики неоадъювантной системной терапии

Выбор неоадъювантной терапии зависит от биологического подтипа опухоли, состояния лимфатических узлов, возраста больной. Панель экспертов St. Gallen 2015 не поддерживает неоадъювантную химиотерапию при люминальном А РМЖ, однако допускает данный вариант лечения с целью выполнения в дальнейшем ОСО. При люминальном подтипе В мнения экспертов разделились. Менее половины членов Панели (45,9%) рекомендовали цитотаксическую химиотерапию в большинстве случаев. При HER2-положительном РМЖ II стадии большинство членов Панели поддерживает двойную анти-HER2 терапию трастузумабом и пертузумабом в сочетании с таксансодержащей химиотерапией. Больным трижды негативным РМЖ, как считает большинство экспертов Панели, необходимо назначение антрациклин / таксансодержащей химиотерапии. Использование высокодозной химиотерапии алкилирующими агентами или применение препаратов платины не поддерживается. Эксперты считают, что неоадъювантная эндокринотерапия без цитотоксической химиотерапии является приемлемым вариантом лечения постменопаузальных больных с люминальным А подтипом РМЖ. Неоадъювантная эндокринотерапия у женщин в постменопаузе с люминальным А подтипом РМЖ является более длительным видом лечения по сравнению с химиотерапией. Панель считает, что такое лечение должно быть продолжено до 4-8 месяцев или хотя бы до максимального ответа [14].

1.2.3.2 Эффективность неоадъювантной химиотерапии

В NSABP-B18 исследовании 1 523 женщины с пальпируемым, гистологически верифицированным раком молочной железы были рандомизированы в две группы, получившие четыре цикла предоперационной или послеоперационной полихимиотерапии по схеме AC [54, 103, 133]. Хирургическое вмешательство включало лампэктомию с подмышечной лимфодиссекцией (с послеоперационной лучевой терапией) или модифицированную радикальную мастэктомию. 16-летние результаты исследования не показали статистически значимых различий в общей выживаемости, безрецидивной выживаемости или безрецидивном интервале между адъювантной и неоадъювантной химиотерапией в группах [103]. Наблюдалась тенденция в пользу неоадъювантной химиотерапии для улучшения общей выживаемости и безрецидивной выживаемости у женщин моложе 50 лет. В зависимости от типа выполняемых операций частота лампэктомии была больше в группе получавших неоадъювантную терапию (60% против 67%, p=0,002). У женщин с опухолями ≥5,1 см, количество лампэктомий увеличилось на 175%.

В Breast Cancer Cooperative Group 10902 Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) было включено 698 пациентов с T1c-T4b, N0-1, M0, рандомизированных на получение четырех циклов по схеме FEC в пред- или послеоперационном периоде [42]. При медиане наблюдения 56 месяцев не было никакого существенного различия в плане выживаемости, выживаемости без прогрессирования и времени до локорегионарного рецидива (p=0,38, p=0,27 и p=0,61 соответственно). В группе неоадъювантной химиотерапии у 23% удалось отказаться от планируемой мастэктомии в пользу органосохраняющих операций.

Данные небольших клинических исследований свидетельствуют о том, что высокие показатели различных маркеров опухолевой пролиферации (III степень гистологической злокачественности, уровень экспрессии Ki-67 20% и более) ассоциируются с большей вероятностью полного патоморфологического регресса опухоли в ответ на неоадъювантную химиотерапию [100]. Во многих

исследованиях высокая степень гистологической злокачественности ассоциировалась с большей частотой полных морфологических регрессов (pCR) после различных режимов неоадъювантной химиотерапии [22].

1.2.3.3 Эффективность неоадъювантной эндокринотерапии

Неоадъювантная эндокринотерапия может явиться удачным решением при планировании объема хирургического лечения. Наиболее очевидным преимуществом является возможность снижения стадии заболевания и планирование органосохраняющего лечения. В исследовании II фазы 239 пациентки в постменопаузе с стадиями IIA - IIIB ЭР+ РМЖ были рандомизированы на получение неоадъювантной терапии: Анастрозол 1 мг/сут (N=61) или Экземестан 25 мг/сут (N=60) в течение 3 месяцев или доксорубицин 60 мг/м^2, паклитаксел 200 мг/м^2 (четыре 3-недельного цикла). Эндокринное лечение хорошо переносилось больными, была отмечена тенденция в отношении более высокой частоты ответа на лечение и выполнения органосохраняющих операций в группе больных с высокой экспрессией эстрогеновых рецепторов. Анализ частоты выполнения ОСО продемонстрировал незначительную тенденцию в повышении частоты выполнения органосохраняющих операций у больных с клинической стадией T2, 70 лет и старше после проведения неоадъювантной гормонотерапии. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группах значимо не различались (71,0% в группе эндокринотерапии и 67,7% – химиотерапии (p>0,5)). Наибольшее число нежелательных явлений отмечено в группе пациенток, получавших химиотерапию. Исследование показало, что эндокринотерапия ингибиторами ароматазы дает такую частоту объективного ответа на лечение, 5-летнюю безрецидивную выживаемость, частоту выполнения органосохраняющих операций, как и химиотерапия у постменопаузальныых больных с ЭР – положительными опухолями [111].

В исследование GEICAM/2006-03 было рандомизировано 97 пациенток ЭР+/ПР+/Her2\neu−отр. опухолями для получения неоадъювантной терапии Экземестаном в течение 24 недель или химиотерапии (четыре трехнедельных циклов Эпирубицин 90 мг/м^2 и Циклофосфамид 600 мг/м^2 с последующими четырьмя 3-недельными циклами Доцетаксела 100 мг/м^2), не выявлено статистически значимой разницы между двумя группами с точки зрения клинических ответов (48% и 66% соответственно; p=0,075). Наблюдалась тенденция к худшему ответу опухоли в группе терапии Экземестаном у пременопаузальных больных и повышенной экспрессия Ki67 [89].

Многими исследованиями была показана большая эффективность ингибиторов ароматазы по сравнению с Тамоксифеном при проведении неадъювантной терапии. Отмечалась более высокая частота выполнения органосохраняющих операций среди больных, получающих ингибиторы [36, 110, 117]. В исследовании ACOSOG-Z1031 проспективно сравнивалось применение Экземестана, Летрозола и Анастрозола при проведении неоадъювантной терапии. Рандомизировано 377 женщин в постменопаузе с клиническими стадия II-III, получивших один из трех ингибиторов ароматазы в течение четырех месяцев до операции. Не было отмечено статистически значимых различий в клиническом ответе опухоли (Экземестан 62,9%; Летрозол 74,8%; Анастрозол 69,1%) или хирургических результатах. Результаты данного исследования позволяют предположить, что эффективность трех доступных ингибиторов ароматазы в значительной степени эквивалентна [47].

1.2.3.4 Особенности определении краев резекции после неоадъювантной лекарственной терапии

Одним из спорных вопросов органосохраняющей хирургии является оценка края резекции. Необходимо стремиться к «чистому» краю, что подтверждается всеми исследованиями посвященными этой проблеме. Однако малое число работ

посвящено этому вопросу именно после неоадъювантной системной терапии. Заслуживает внимания исследование, проведенное Volders et al. Включено 9 901 пациент, 626 (6,3%) получили НАХТ. После первичной операции 949 (10,2%) пациентов имели положительные края по сравнению с 152 (24,3%) после НАХТ. Близкие края (≤1 мм) отмечены у 111 (17,7%) пациентов после химиотерапии. Анализ данных показал, что после предоперационной химиотерапии риск получить позитивный край резекции в три раза выше сравнению с первичной операцией. Большие объемы резекции (>60 мл) наблюдались у 224 (36%) пациентов после НАХТ, из которых у 37 (16,5%) отмечены позитивные края, а у 32 (14,3%) близкие к опухоли края. Исследователями был сделан вывод: основная цель хирурга, выполняющего ОСО после НАХТ, – это достижение «чистого» края резекции, что не выполняется у одного из четырех пациентов. Чрезмерные объемы резекции после НАХТ не гарантируют свободного от опухоли края. В группе особенного риска находятся пациенты с дольковым раком и отсутствием патоморфологического ответа на лечение [130].

1.3 Современный взгляд на концепцию сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

1.3.1 Биопсия сигнальных лимфатических узлов

Как отмечалось, одной из задач современного хирургического лечения рака молочной железы является уменьшения объема оперативного вмешательства без снижения радикализма. Концепция биопсии сигнальных лимфоузлов разрабатывалась с целью определения состояния подмышечных лимфоузлов без удаления большей части клетчатки подмышечной области.

Первые работы в разработке и внедрении данной методики относятся к 90-м годам прошлого века, когда J. Morton в 1992 году [112] разработал технику

окрашивания лимфатических узлов при меланоме с использованием красителя, а D.N. Krag в 1993 году [80] опубликовал доклад, освещающий применение радиоизотопной техники при биопсии сигнального лимфоузла.

Отсутствие метастазов в сигнальных лимфоузлах теоретически свидетельствует о нормальном статусе остальных лимфоузлов регионального коллектора, исключая необходимость выполнять полную подмышечно-подключичную лимфаденэктомию. С момента появления органосохраняющих операций биопсия сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы – второе наиболее значимое достижение в хирургическом лечении. Появление этой методики привело к уменьшению частоты осложнений, которые нередко возникают после подмышечно-подключичной лимфаденэктомии, сокращению времени госпитализации и стоимости лечения, более точному определению показаний к назначению адъювантной терапии.

Существует несколько методов идентификации сигнальных лимфатических узлов. Можно использовать контраст, или радиоизотоп, или их комбинацию. В настоящее время считается, что контрастно-визуальный и изотоп-ассоциированный метод дополняют друг друга и идентификация сигнальных лимфатических узлов более успешна при комбинации методов. В соответствии с рекомендациями панели экспертов St. Gallen БСЛУ является стандартом оперативного лечения при операбельных и относительно операбельных формах рака молочной железы с клинически негативными лимфатическими узлами (cT1-3N0M0). На современном этапе считается, что при наличии 1 или 2 позитивных лимфоузлов подмышечную лимфаденэктомию можно не выполнять. В исследовании IBCSG 23-01 не было выявлено заметной пользы при выполнении лимфаденэктомии у пациентов с микрометастазами в одном и более лимфоузлах [65, 70].

После публикации результатов испытания ACOSOG Z0011 все большее признание получает отказ от подмышечной лифаденэктомии у пациенток с одним или двумя макрометастазами в сигнальных лимфатических узлах при выполнении органосохраняющих операций с последующей дистанционной лучевой терапией [47].

Исследования OTOSAR и AMAROS [46, 64], оценивавшие значение дистанционной лучевой терапии как альтернативу подмышечной лимфодиссекции у пациенток с макрометастазами в 1-2 сигнальных лимфатических узлах, не показали достоверных отличий в частоте рецидивов в аксиллярной области. Также в этих испытаниях не выявлено ухудшения показателей общей выживаемости при отказе от полной диссекции лимфоузлов.

1.3.2 Особенности биопсии сигнальных лимфатических узлов при планировании неоадъювантной системной терапии

Методика биопсии сигнального лимфатического узла применяется в сочетании с оперативным вмешательством на первичной опухоли. Возможно ли применение методики после неоадъювантной лекарственной терапии? Оптимальные сроки БСЛУ у больных, получавших неоадъювантную химиотерапию являются неопределенными. Исследование SENTINA было разработано для определения сроков БСЛУ у пациенток, подвергшихся неоадъювантной химиотерапии. SENTINA – проспективное, многоцентровое когортное исследование, проведенное в 103 учреждениях в Германии и Австрии. Женщины, больные раком молочной железы, которым была запланирована неоадъювантная химиотерапия, включались в исследование и распределялись в одну из четырех групп. Пациентки с клинически негативными лимфатическими узлами (cN0) подвергались БСЛУ до системной химиотерапии (группа А). При выявлении метастазов (pN1) распределялись в группу В, и им выполнялась биопсия сигнального лимфатического узла после НАХТ. Пациентки с клинически позитивными лимфатическими узлами (cN+), получали системную химиотерапию. Те больные, у которых после лечения отмечался клинически полный ответ по лимфатическим узлам (ycN0), распределялись в группу С, им выполнялась БСЛУ и подмышечная лимфаденэктомия. Только те пациенты, у

которых после НАХТ определялись позитивные лимфатические узлы, подвергались подмышечной лимфаденэктомии без биопсии сигнального лимфатического узла (группа D). Первичной конечной точкой являлась частота ложно-отрицательных ответов после неоадъювантной химиотерапии для пациентов, которые перешли из cN1 в ycN0 (группа C). Вторичные конечные точки – сравнение частоты выявления сентинельных лимфатических узлов до и после неоадъювантной химиотерапии, а также частоты ложно-отрицательных ответов и выявляемости сигнального лимфатического узла после БСЛУ. Из 1 737 пациентов, получавших лечение, 1 022 женщины подверглись БСЛУ перед неоадъювантной химиотерапией (группы A и B), при этом частота выявления сентинельного узла составила 99,1% (95% ДИ – 98,3-99,6; 1 013 из 1 022). В группе C частота составила 80,1% (95% ДИ 76,6-83,2; 474 из 592) и ложно-отрицательный показатель составил 14,2% (95% ДИ 9,9-19,4; 32 из 226). В группе C частота ложно-отрицательных результатов составила 24,3% (17 из 70) для женщин, у которых был удален один узел и 18,5% (10 из 54) для тех, у кого при БСЛУ удалены два лимфоузла. Исследователи сделали выводы, что БСЛУ является надежным диагностическим методом перед неоадъювантной химиотерапии. После системного лечения процедура имеет более низкую выявляемость сторожевого лимфоузла и высокий уровень ложно-отрицательных ответов по сравнению с БСЛУ, выполненной перед неоадъювантной химиотерапией [82].

Результаты исследования GEICAM 2005-07 являются схожими с исследованием SENTINA. Также было отмечено, что БСЛУ, проведенная после неоадъювантной терапии обладает гораздо меньшей чувствительностью, по сравнению с данной процедурой, выполненной во время первичной операции или до предоперационной системной лекарственной терапии [101].

Однако существуют и другие исследования, показывающие, что выполнение биопсии сигнального лимфатического узла после НАХТ является достаточно надежным методом. Однако в большинстве этих исследований оценено небольшое количество пациентов, либо оценивалась чувствительность

метода при позитивных и верифицированных до системной терапии сигнальных лимфоузлах (cN+). При анализе этих исследований отмечено, что частота ложноотрицательных ответов выше, чем при проведении БСЛУ при первичной операции (от 10% до 28% по данным различных авторов). Частота ложноотрицательных ответов не должна превышать 5%, что является существующим положением EORTC [15, 20, 33, 45, 67, 76, 86, 98].

1.4 Качество жизни больных после хирургического лечения рака молочной железы

1.4.1 Понятие качества жизни

Понятие качества жизни является интегральным, позволяющим проводить глубокий анализ психологических, физиологических, эмоциональных и социальных проблем человека. При этом конечная задача – достижение более эффективной жизни пациентов наряду с сохранением ими работоспособности и хорошего самочувствия. В целом, это объективный показатель, который основан на субъективном восприятии, характеризующий разницу между ожиданиями пациента и его достижениями. Чем меньше выражены эти различия, тем выше КЖ [121].

1.4.2 Особенности качества жизни больных раком молочной железы

Особенность психологического состояния пациенток РМЖ обусловлена тем, что наряду с потенциально смертельным заболеванием есть проблемы косметического характера, так как молочная железа является символом

женственности и красоты. Психологические проблемы связаны с чувством утраты женской сексуальности и привлекательности и зачастую приводят к депрессивным расстройствам [2], усугубляемым осознанием опасности для жизни. Все это создает состояние постоянного эмоционального перенапряжения, приводящего к психосоциальной дезориентации. Эти факторы реализуются не только под влиянием стрессовых ситуаций, приводящих к нервным срывам. Психогения продолжает сказываться и на дальнейшем течении заболевания [68]. У пациенток, страдающих раком молочной железы, отмечается снижение уровня положительных эмоций, эмоционального статуса, самооценки, мечтательности, повышение уровня физических жалоб, подавленности, нарастает неудовлетворенность образом тела. Все это проявляется как так называемое психологическое содействие болезни [81]. Повышенная возбудимость и раздражительность часто приводят к приему транквилизаторов. Зачастую происходят значительные изменения в экономической и профессиональной сфере, отмечаются финансовые трудности, что усугубляет депрессивное состояние. Только у незначительного числа пациенток не происходит изменений в этом плане [85]. На современном этапе при ранних стадиях рака молочной железы существует возможность выбора объема хирургического вмешательства, равнозначного по своему лечебному эффекту. Традиционно основным критерием сравнения различных операций являлся показатель общей выживаемости. Значительно позже стали рассматриваться такие критерии эффективности лечения, как удовлетворенность косметическим результатом, качество жизни и оценка образа собственного тела [31].

Качество жизни является важной конечной точкой в концепции лечения рака и в оценке всего периода лечения. Понятно, что КЖ пациентов с раком молочной железы ниже, чем у пациентов без рака. Целью всех участников лечебной концепции должен стать поиск улучшения качества жизни пациента. Поэтому необходимо оценить качество жизни пациента и определить возможные пути влияния на качество жизни. Совсем мало изучено влияние на КЖ поздней токсичности после рентгенотерапии и операции, в особенности после лечения

с использованием интраоперационной лучевой терапии во время органосохраняющей операции у пациентов с ранним раком молочной железы.

1.4.3 Качество жизни больных раком молочной железы в зависимости от объема хирургического лечения

1.4.3.1 Различия в качестве жизни в зависимости от объема операции на молочной железе

С учетом увеличения раннего выявления и повышение эффективности лечения до 89% пациентов с локализованным раком молочной железы теперь могут прожить в течение 5 лет после постановки диагноза [50]. Однако пациенты с раком молочной железы страдают психологически и в сексуальной сфере после перенесенной операции, многие пациенты недовольны своей внешностью и испытывают неуверенность в себе [66, 99]. Такие выводы свидетельствуют о важности максимального повышения качества жизни. Различные исследования оценивали различия в качестве жизни в соответствии с объемом хирургического лечения рака молочной железы. Во многих случаях органосохраняющее лечение представило более высокий уровень удовлетворенности по отношению к своей внешности, а также в сексуальной жизни [24]. Тем не менее есть также исследования, в которых пациенты, перенесшие ОСО, не имели никакой разницы в КЖ по сравнению с пациентами, перенесшими мастэктомию [97].

Для оценки качества жизни онкологических больных используются различные опросники. EORTC QLQ-C30 предложен Европейской организацией по исследованию и лечению рака. Он включает в себя оценку общего состояния здоровья/КЖ и несколько элементов функциональных шкал, оценивающих физические, эмоциональные, когнитивные и социальные функции. Более специфичной шкалой, предложенной этим обществом, является EORTC QLQ-

BR23. Используется для повышения чувствительности и специфичности измерения КЖ пациентов с раком молочной железы. Он состоит из 23 вопросов, оценивающих самовосприятие образа тела, сексуальную активность и будущие перспективы, а также симптомы, связанные с лечением [19, 53, 77, 118, 135].

В 2011-2012 годах в Южной Корее проведено исследование, оценивающее качество жизни пациенток, перенесших органосохраняющие операции, мастэктомию и мастэктомию с последующей реконструкцией. Использовались вышеперечисленные опросники. Исследование показало, что тип первичной операции играет важную роль в качестве жизни. В общей сложности 407 женщин были включены в анализ; 254 (62,4%) выполнены ОСО, 122 (30%) – мастэктомия и 31 (7,6%) – мастэктомия с реконструкцией. Средний срок от операции до обследования составил 49 месяцев (24-104 месяцев) [119].

Что касается эмоциональной сферы пациентов в группах ОСО и МЭ, у больных отмечены лучшие результаты, чем в группе МЭ с реконструкцией (ОСО – 83,3; МЭ – 78,1; МЭ с реконструкцией – 70,0; p=0,014). С точки зрения социальной функции пациенты в ОСО группе имели гораздо более высокие результаты, чем пациенты двух других групп (ОСО – 87,9; МЭ – 81,1; МЭ с реконструкцией – 78,0; p=0,038). Финансовые трудности отмечались у пациентов МЭ и МЭ с реконструкцией в большей степени, чем у пациентов группы ОСО (ОСО – 12,4; МЭ – 23,0; МЭ с реконструкцией – 25,7; p=0,009). По данным QLQ-BR23 у пациентов с ОСО отмечены более высокие результаты, касающиеся самовосприятия образа тела, и никакой разницы между МЭ и МЭ с реконострукцией не найдено (ОСО – 80,6; МЭ – 54,7; МЭ с реконструкцией – 52,9; p<0,001). Жалобы на функциональность руки больше отмечались в группе МЭ, чем при ОСО и МЭ с реконструкцией.

Женщины в группе ОСО имели лучшие результаты в эмоциональной и социальной функции, в самовосприятии образа тела, в функциональности верхней конечности и чувстве собственного достоинства. Лучшее самовосприятие образа тела является наибольшим преимуществом ОСО. Телесный образ тесно связан

с самоидентификацией, чувством собственного достоинства, привлекательностью, сексуальной функцией и социальными отношениями [49].

1.4.3.2 Различия в качестве жизни в зависимости от объема операции на подмышечной области

Многочисленными исследованиями было показано, что у пациенток с операбельным раком молочной железы, перенесшим биопсию сигнальных лимфатических узлов, качество жизни выше, чем у больных, подвергнутым подмышечной лимфаденэктомии [32, 79, 131]. Исследования GIVOM и ALMANAC не показали никакого отрицательного влияния БСЛУ на психическую или эмоциональную функции. Авторы этих исследований пришел к выводу, что БСЛУ дает лучшее качество жизни, без увеличения тревожности [44, 59]. Метаанализ крупного исследования Wang et al. [131] показал, что статистически значимых различий между группами (БСЛУ и ПЛАЭ) обнаружено не было ни в общей выживаемости, ни в выживаемости без признаков заболевания и рецидивов в регионарных лимфатических узлах (ипсилатеральная подмышечная область). Никаких признаков существенной статистической неоднородности не было. У больных после БСЛУ уровень лимфедемы был значительно меньше через шесть месяцев после операции, чувства онемения или парестезии через шесть месяцев после операции практически не отмечалось. Процент инфекционных осложнений и подмышечных сером в течение первые 30 дней был статистически ниже в группе биопсии сторожевого лимфоузла по сравнению с группой подмышечной лимфаденэктомии.

Глава 2
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование являлось открытым, рандомизированным, включало 101 пациентку, поступившую в 1 онкохирургическое (маммологическое) отделение СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2014 по 2016 год. Всем больным выполнены оперативные вмешательства. В основную группу вошла 51 пациентка, которым выполнена биопсия сигнальных лимфатических узлов с последующим проведением неоадъювантной терапии. В случае клинико-рентгенологического ответа опухоли выполнялась секторальная резекция с интраоперационным облучением ± подмышечная лимфаденэктомия. 50 пациенток составили контрольную группу, им была выполнена мастэктомия (рисунок 1).

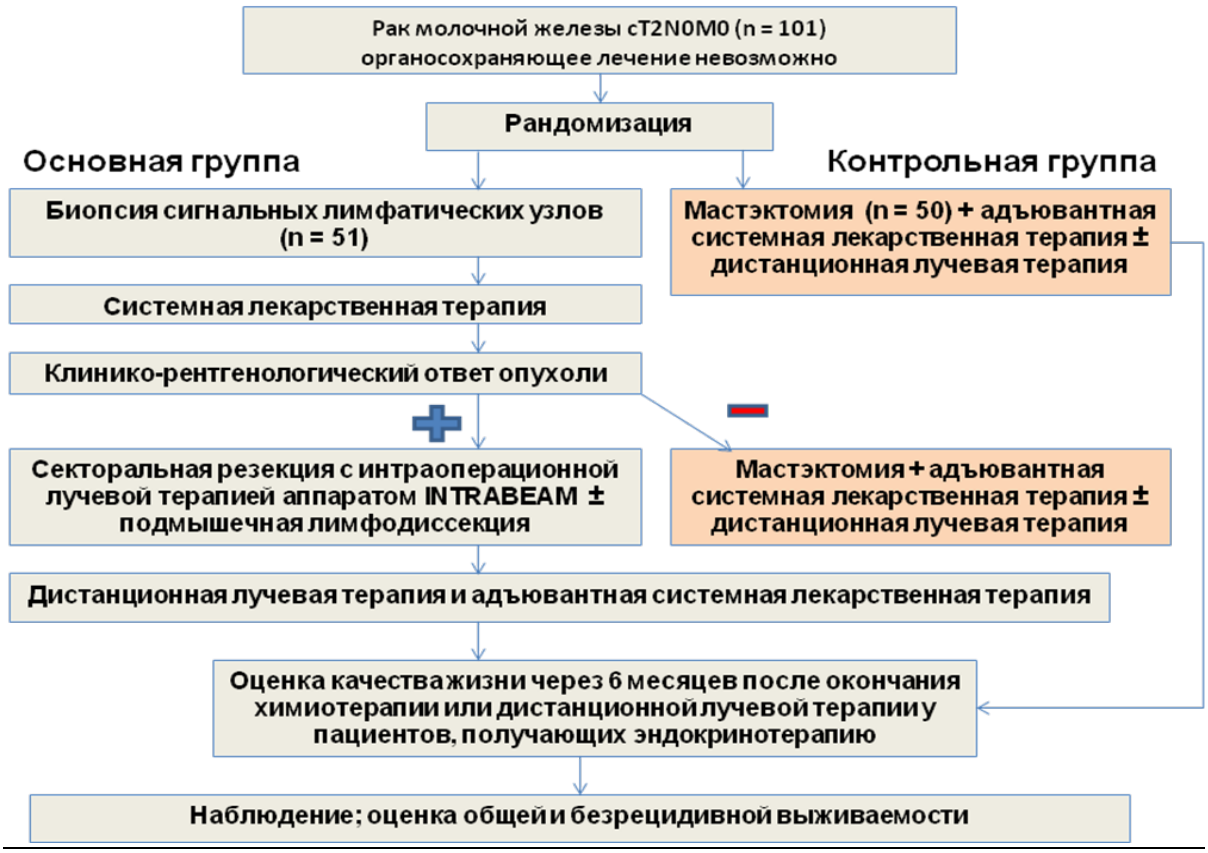


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Верифицированный на догоспитальном этапе диагноз «рак молочной железы cT2N0M0» (IIA стадия).
2. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе.
3. Пациентки первично не являются кандидатами на органосохраняющее лечение, показано хирургическое лечение в объеме мастэктомии.
4. Отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований.
5. Пациентки с центральной локализацией опухоли и мультицентричным раком не включаются в исследование.
6. Соматический статус по шкале ECOG – 0-1.

Стадия опухолевого процесса определялась по международной классификации TNM, редакция 7. Статус «N» устанавливался по данным объективного осмотра и ультразвукового исследования регионарных лимфатических узлов. Всем больным выполнялось иммуногистохимическое исследование с определением рецепторов к эстрогену, прогестерону, с определением Her2/neu и ki67.

Для процедуры рандомизации был выбран фиксированный простой метод рандомизации, осуществлявшийся открытым способом. При применении данного метода рандомизации пациент распределялся в ту или иную группу на основании случайных чисел, сгенерированных с помощью компьютерной программы STATISTICA, версия 10. Простая методика рандомизации предполагала равновероятное распределение испытуемых в группы, то есть вероятность попадания в группу лечения равна вероятности попадания в группу контроля и равна 50%. Применение процедуры рандомизации в целом обеспечивало более надежную статистическую основу количественной оценки различий между исследуемыми группами пациентов и способствовала более равномерному распределению прогностических факторов (известных и неизвестных).

2.1 Методы диагностических исследований

Всем пациенткам на догоспитальном этапе выполнялись следующие обследования:

1. Оценка соматического статуса по шкале ECOG.
2. Сбор данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни.
3. Клинический анализ крови для определения гемоглобина, числа эритроцитов, числа тромбоцитов, числа лейкоцитов, лейкоцитарной формулы с подсчетом нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов, произведено определение скорости оседания эритроцитов – клинический анализ крови. Анализ выполнялся на анализаторах Beckman DXH – 800, Coulter lh 500.
4. Биохимический анализ крови для определения уровня белка общего, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, билирубина общего, глюкозы. Анализ выполнялся на анализаторе Beckman AU – 680.
5. Общий анализ мочи. Анализ выполнялся на анализаторе Aution MAX – AX 4030.
6. Регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях. Исследование выполнялись в районных поликлиниках во время сдачи необходимых обследований пациентки для госпитализации.
7. Флюорографическое или рентгенографическое исследование органов грудной клетки. Исследования выполнялись в районных поликлиниках во время сдачи необходимых обследований пациентки для госпитализации.
8. Объективный осмотр.
9. Ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза. Исследования выполнялись в районных поликлиниках во время сдачи необходимых обследований пациентки для госпитализации.
10. Ультразвуковое исследование подмышечных, подключичных и надключичных лимфатических узлов. Выполнялось на отделении функциональной диагностики на аппарате Siemens Acuson S2000.

11. Двухсторонняя маммография. Исследование выполнялось в районных поликлиниках во время сдачи необходимых обследований пациентки для госпитализации.
12. Трепан-биопсия опухоли с последующей гистологической и иммуногистохимической верификацией опухоли. Выполнялась на амбулаторном этапе. В асептических условиях под местной анестезией Sol. Lidocaini 1% к опухоли подводилась трепанационная игла (кегль – 14) и выполнялась биопсия. Число столбиков ткани опухоли, необходимых для полноценного гистологического и иммуногистохимического исследования, равнялось 3-6. После контроля гемостаза на рану молочной железы накладывалась асептическая повязка.

Гистологическое исследование проводилось в патолого-анатомическом отделении СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Материал, полученный при трепан-биопсии опухоли, биопсии сигнальных лимфатических узлов и послеоперационный материал фиксировался в 10% растворе формалина и доставлялся в патологоанатомическое отделение. В среднем продолжительность этапа фиксации составляла 24 часа. Затем препараты промывали в проточной воде от формалина, производили вырезку ткани опухоли и фоновых участков ткани молочной железы, делали проводку в изопропиловых спиртах, затем заливали парафином (парафиновый метод заливки). Полученный материал выдерживали 24 часа при температуре 37º С для полного и равномерного пропитывания образца парафином. Затем из полученного парафинового блока выполнялись срезы на микротоме. Толщина составляла не более чем 10-15 мкм. Срезы наносились на предметные стекла и окрашивались гематоксилином и эозином. Приготовленные таким образом гистологические препараты исследовались микроскопически: обзорный осмотр проводился под 5-10 кратным увеличением, а прицельный – 25-40 кратным.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось из парафинового блока, содержащего ткань опухоли молочной железы. Микротомом Leica SM 2000 R были выполнены срезы толщиной 4 микрона, расправлены на водяной

бане Гистобат LEICA HI1210. Полученный материал наносился на стекла с поли-L-лизиновым покрытием, высушивался в течение одного часа при температуре 35° С. В дальнейшем срезы депарафинировались, отмывались и обезвоживались и промывались в дистиллированной воде. Затем срезы подвергались демаскировке антигенов в цитратном буфере фирмы DAKO на водяной бане при температуре 95% в течение 40 минут. После остывания стекол до комнатной температуры, они промывались в Трис-буфере в течение 10 минут. Затем срезы обводились парафиновым карандашом, повторно опускались в Трис-буфер на 10 минут и обрабатывались в течение 20 минут 3% перекисью водорода. Затем срезы снова промывались с Трис-буфере, где оставались в течение ночи в холодильнике при +4° С.

Под воздействием лекарственной терапии в ткани первичной опухоли могут происходить изменения. Лечебный патоморфоз – это стойкие и типовые изменения морфологических и клинических проявлений опухоли под воздействием терапии. В нашем клиническом исследовании степень лечебного патоморфоза оценивалась согласно классификации D.M. Sataloff et al. (1995) [105].

В ткани молочной железы:

- T-A – полный или почти полный лечебный эффект, свидетельствующий о наличии минимальной остаточной опухоли (рассеянные опухолевые клетки на площади <5% ложа опухоли при обязательной оценке всей опухолевой поверхности или оценке >15 полей зрения). Клетки могут быть рассеяны или сгруппированы;
- T-B – субъективно лечебный эффект >50%;
- T-C – субъективно лечебный эффект <50%;
- T-D – отсутствие лечебного эффекта.

В лимфатических узлах:

- N-A – отсутствие признаков метастатического поражения лимфоузлов, выраженный лечебный эффект;

• N-B – отсутствие признаков метастатического поражения лимфоузлов и лечебного эффекта;

• N-C – наличие признаков метастатического поражения лимфоузлов, лечебный эффект не выражен;

• N-D – метастазы в лимфоузлах без признаков лечебного патоморфоза.

2.2 Клинико-рентгенологическая характеристика больных

Исследуемые группы были сопоставимы по основным прогностическим факторам: возрасту, размеру первичной опухоли по данным маммографии и молекулярному подтипу.

Средний возраст больных в группе основной группе 54,6±10,6 лет, в контрольной – 57,5±9,5 лет (p>0,05) Распределение пациенток по возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по возрастным группам

Возрастная группа	Группа пациенток			
	Основная группа		Контрольная группа	
	абс. число (n=51)	%	абс. число (n=50)	%
Молодой (18-44 лет)	10	19,6	6	12,0
Средний (45-59 года)	21	41,2	20	40,0
Пожилой (60-74 года)	19	37,3	23	46,0
Старческий (более 75 лет)	1	1,9	1	2,0

В основную группу было включено 10 (19,6%) пациенток молодого возраста (18-44 года), 21 (41,2%) среднего (45-60 лет), 19 (37,3%) пожилого возраста (60-74 лет) и 1 (1,9%) пациентка старше 75 лет (76 лет). При этом медиана возраста составила 56 лет.

В контрольную группу было включено соответственно 6 (12%) пациенток молодого возраста, 20 (40%) – среднего, 23 (46%) – пожилого возраста, 1 (2%) пациентка старше 75 лет (76 лет).

В основную группу было включено 20 (39,2%) больных в пременопаузе, остальные 31 (60,8%) находились в стойкой менопаузе.

В контрольной группе пациенток в пременопаузе было 17 (34%), и 33 (66%) постменопаузальных пациенток.

Распределение по молекулярному подтипу опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациенток по молекулярному подтипу опухоли

Молекулярный подтип	Группа пациенток				P
	Основная группа		Контрольная Группа		
	абс. число (n=51)	%	абс. число (n=50)	%	
Люминальный А	21	41,2	25	50,0	>0,05
Люминальный В (Her2/neu – отрицательный)	22	43,1	18	36,0	
Люминальный В (Her2/neu – позитивный)	3	5,9	0	0	
Her2/neu – позитивный	0	0	3	6,0	
Трижды негативный	5	9,8	4	8,0	

У 21 (41,2%) пациентки основной группы был верифицирован люминальный А подтип опухоли, у 25 (49,0%) – люминальный В (у 3 (5,9%) из них Her2/neu – позитивный вариант опухоли), и у 5 (9,8%) – трижды негативный рак, Her2/neu – позитивного подтипа не было ни у одной больной.

У 25 (50%) пациенток контрольной группы был подтвержден люминальный А подтип опухоли, у 18 (36%) – люминальный В (у 1 (2%) – Her2/neu – позитивный вариант опухоли), у 3 (6%) – Her2/neu – позитивный вариант опухоли у 4 (8%) пациенток – трижды негативный.

Средний размер опухоли, измеренный по максимальному диаметру по данным маммографии до начала системной терапии, в основной группе составил 30,4±7,2 мм, в контрольной – 31,6±5,6 мм (p>0,05). Распределение пациенток по локализации опухолевого процесса в молочной железе представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных по локализации опухолевого процесса

Локализация (квадрант)	Группа пациенток			
	Основная Группа		Контрольная группа	
	абс. число (n=51)	%	абс. число (n=50)	%
Верхне-наружный	8	15,7	9	18,0
Нижне-наружный	3	5,9	5	10,0
Верхне-внутренний	17	33,3	14	28,0
Нижне-внутренний	7	13,7	5	10,0
Граница верхних	12	23,5	9	18,0
Граница нижних	3	5,9	5	10,0
Граница внутренних	0	0	1	2,0
Граница наружных	1	1,9	2	4,0

При анализе локализации опухоли в молочной железе у пациенток исследуемых групп были получены следующие результаты: наибольшее число образований локализовалось в верхних квадрантах молочных желез — 37 (72,5%) в основной группе и 32 (64%) в контрольной. В нижних — 13 (25,5%) и 15 (30%) соответственно. У 1 (2%) пациентки контрольной группы опухоль располагалась на границе внутренних квадрантов. На границе наружных квадрантов опухоль располагалась у 1 больной (2%) в группе контроля, у 2 (4%) в основной.

2.3 Методика лечения пациенток, включенных в исследование

После проведения комплексного дооперационного обследования пациенткам основной группы выполнялись следующие лечебно-диагностические этапы:

1. Первый этап хирургического лечения. Биопсия сигнальных лимфатических узлов. Пациенткам до начала неоадъювантной лекарственной терапии выполнялась БСЛУ подмышечной области. С целью проведения данной процедуры за 2-4 часа до выполнения операции подкожно в проекции опухоли и перитуморально вводился радиофармпрепарат Технефит 99mTc. РФП готовился на основе стандартного набора «Технефит 99mTc» и элюата 99 mTc из генератора технеция-99m. Изотоп 99mTc имеет период полураспада 6,04 часа, при распаде 99mTc испускает гамма-кванты с энергией 140 КэВ и выходом 90%. Для визуализации путей лимфооттока из лимфатических узлов «Технефит 99mTc» активностью 75-200 МБк вводился перитуморально и подкожно. Через 30 минут после введения радиоактивного коллоида проводилось исследование на комплексе изотопной диагностики (КИД) аппарата Электрон с параллельным коллиматором для низких энергий. Окно дискриминатора устанавливалось на значении энергетического пика 99mTc 140 кэВ с шириной 25-30%. Основной вид анализа получаемой информации – визуальная оценка сцинтиграмм. При анализе

сцинтиграфических изображений определялись зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также в ряде случаев очаги накопления препарата, соответствующие регионарному лимфатическому коллектору. Сигнальные лимфатические узлы должны соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

1. Единственный лимфатический узел, накапливающий радиоколлоид.
2. Первый визуализированный лимфатический узел.
3. Лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

В тех случаях, когда контрастирования сигнальных лимфатических узлов не происходило, выполнялись повторные исследования на ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ через 2, 6 часов. Затем в условиях операционной с помощью гамма-датчика Gammafinder II выявлялись сигнальные лимфоузлы (рисунки 2, 3).

Рисунок 2 – Идентификация сигнальных лимфатических узлов портативным датчиком Gammafinder II.

Рисунок 3 – Выделение сигнального лимфатического узла.

После ревизии рана в подмышечной области зашивалась наглухо с оставлением перчаточного выпускника, который удалялся на следующий день. При спокойном протекании раннего послеоперационного периода больная выписывалась на следующий день после операции.

После проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов больным повторно через 1-2 недели выполнялась билатеральная маммография в условиях отделения лучевой диагностики СПбГКОД. Процедура выполнялась на аппарате Siemens Mammomat 3000 NOVA (Германия) в двух проекциях: прямой и косой. Повторно оценивались размеры опухолевого узла и его плотность.

Также до начала системной лекарственной терапии всем пациенткам к эпицентру опухоли устанавливалась локализационная метка UltraCor 17 Gauge Breast Biopsy Marker фирмы Bard. Процедура выполнялась под контролем УЗИ. Необходимость в данной манипуляции обусловлена тем, что после проведения неоадъювантного лечения возможен полный клинико-рентгенологический ответ опухоли. Однако это не исключает остаточную опухоль в молочной железе. Маркирование опухоли в таких случаях позволяет избежать выполнения мастэктомии при невозможности визуализации опухолевого узла на маммографии

и ультразвуковом исследовании. Необходимо отметить, что подобная ситуация сложилась всего в двух случаях.

2. Неоадьювантная системная лекарственная терапия. В зависимости от состояния сигнальных лимфоузлов, возраста пациентки и молекулярного подтипа опухоли пациенткам назначалась неоадъювантная системная лекарственная терапия.

Распределение больных по возрасту, состоянию лимфатических узлов, молекулярному подтипу опухоли и виду проведенной неоадъювантной терапии представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных по возрасту и виду проведенной неоадъювантной терапии

Возраст	Полихимиотерапия		Эндокринотерапия	
	абс. число	%	абс. число	%
18-44 лет	10	19,6	0	0
45-59 года	17	33,3	4	7,8
Пременопауза	2	3,9	1	1,9
Постменопауза	15	29,4	3	5,9
60-74 года	5	9,8	14	27,5
Более 75 лет	0	0	1	1,9
Итого	32	62,7	19	37,3

Все 10 пациенток (19,6%) молодого возраста получили полихимиотерапию. Больные среднего возраста, в основном, также были подвергнуты химиотерапии (17 (33,3%)), лишь 4 (7,8%) получали ингибиторы ароматазы. Обратная ситуация наблюдалась в группе пациенток пожилого возраста, где 14 (27,5%) пациенткам была назначена эндокринотерапия и 5 (9,8%) – полихимиотерапия. В основную группу была включена лишь 1 (1,9%) пациентка старческой возрастной группы, которая получала эндокринотерапию.

Распределение больных по состоянию сигнальных лимфатических узлов и варианту неоадъювантной системной лекарственной терапии представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных по состоянию лимфатических узлов, виду проведенной неоадъювантной терапии

Состояние сигнальных лимфатических узлов	Полихимиотерапия		Эндокринотерапия	
	абс. число	%	абс. число	%
N+	13	25,5	6	11,8
N-	19	37,2	13	25,5
Итого:	32	62,7	19	37,3

Полихимиотерапия была назначена 13 (25,5%) пациенткам с пораженными метастазами сигнальными лимфоузлами, 6 (11,8%) – эндокринотерапия. В группе пациенток с «N -» – 19 (37,2%) больных получили полихимиотерапию, 13 (25,5%) – эндокринотерапию.

На выбор системной терапии оказывал влияние молекулярный подтип опухоли, что находит свое отражение в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных по молекулярному подтипу опухоли и виду проведенной неоадъювантной терапии

Молекулярный подтип	Полихимиотерапия		Эндокринотерапия	
	абс. число	%	абс. число	%
Люминальный А	8	15,7	13	25,5
Люминальный В (Her2/neu – отрицательный)	16	31,3	6	11,8
Люминальный В (Her2/neu – положительный)	3	5,9	0	0

Продолжение таблицы 6

Молекулярный подтип	Полихимиотерапия		Эндокринотерапия	
	абс. число	%	абс. число	%
Трижды негативный	5	9,8	0	0
Итого	32	62,7	19	37,3

Большему числу пациенток с люминальным А подтипом опухоли была назначена эндокринотерапия (13 (25,5%) и 8 (15,7%) больных соответственно). 19 (37,3%) пациенткам с люминальным подтипом В проведена полихимиотерапия, 6 (11,8%) получили ингибиторы ароматазы. Все (5 (9,8%)) пациенток с трижды негативным раком получили полихимиотерапию.

Распределение больных по состоянию сигнальных лимфатических узлов, молекулярному подтипу опухоли, возрасту больных и вида проведенной неоадъювантной терапии находит свое отражение в таблице 7.

Таблица 7 – Распределения больных по прогностическим факторам и виду неоадъювантной терапии

Прогностические факторы	Полихимиотерапия		Эндокринотерапия	
	абс. число	%	абс. число	%
Пременопауза (при любом состоянии сигнальных лимфоузлов и молекулярном подтипе опухоли) + все трижды негативные опухоли	19	37,3	0	0
Средний возраст, постменопауза, люминальный А, любой статус N	0	0	4	7,8
Средний возраст, люминальный В, любой статус N	10	19,6	0	0

Продолжение таблицы 7

Прогностические факторы	Полихимиотерапия		Эндокринотерапия	
	абс. число	%	абс. число	%
Пожилой возраст, люминальный подтип, N-	1	1,9	10	19,6
Пожилой возраст, люминальный подтип, N+	2	3,9	4	7,8
Старческий возраст, люминальный подтип опухоли, «N-»	0	0	1	1,9
Всего:	32	62,7	19	37,3

Таким образом, всем пременопаузальным больным, пациенткам с трижды негативным раком и всем пациенткам среднего возраста с люминальным В подтипом опухоли была проведена полихимиотерапия (29 (56,9%) пациенток). Всем пациенткам средней возрастной группы (4 (7,8%)) в постменопаузе с люминальным подтипом А и 10 (19,6%) из 11 больных пожилого возраста с люминальными типами рака назначалась эндокринотерапия. 1 (1,9%) пациентке пожилого возраста с люминальным подтипом В была назначена полихимиотерапия из-за невысокого уровня эстрогеновых рецепторов и отсутствием рецепторов к прогестерону. 2 (3,9%) пожилым пациенткам с люминальным типом опухоли и положительными сигнальными лимфатическими узлами проводилась полихимиотерапия, 4 (7,8%) – эндокринотерапия. Единственной пациентке старческого возраста с гормонозависимым раком молочной железы проводилась эндокринотерапия ингибиторами ароматазы.

Больные получали полихимиотерапию по различным схемам, в качестве эндокринотерапии назначался ингибитор ароматазы Экземестан (таблица 8).

Таблица 8 – Схемы полихимиотерапии и ингибиторы ароматазы, назначенные в неоадъювантном режиме

Схема	Количество больных	
Полихимиотерапия	абс. число	%
FAC	24	47,0
CMF	2	3,92
AT	1	1,96
DocCarb + AC	2	3,92
Docetaxel + FEC+ Trastuzumab	2	3,92
Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1	1,96
Ингибиторы ароматазы	абс. число	%
Экземестан	19	37,30
Итого:	51	100

Полихимиотерапию по схеме FAC получили 24 больные, 2 – по схеме CMF, 1 – AT, 2 – DocCarb + AC, 2 – Docetaxel + FEC+ Trastuzumab, 1 – Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab. Количество курсов от 4 до 6. После каждых двух курсов больным выполнялась маммография и производилась объективная оценка на предмет возможности выполнения органосохраняющей операции на мультидисциплинарной комиссии.

Неоадъювантная эндокринотерапия была назначена 19 больным. Пациентки получали ингибитор ароматазы Экземестан. Каждые 3 месяца выполнялся объективный осмотр и маммография. Длительность гормонотерапии составила от 4 до 10 месяцев.

3. Второй этап хирургического лечения. При клинико-рентгенологическом ответе опухоли выполнялась секторальная резекция (туморэктомия) опухоли с интраоперационной оценкой краев опухолевого ложа. Если в крае резекции выявлялись опухолевые клетки, тогда выполнялась реиссечение опухолевого ложа. В случае достижения «чистых» краев резекции выполнялся сеанс

интраоперационной лучевой терапии аппаратом INTRABEAM. Длительность облучения составила 19-50 минут, в зависимости от размера аппликатора, однократная подводимая доза во всех случаях – 20 Гр. При положительных лимфатических узлах по данным первого этапа хирургического лечения, выполнялась подмышечно-подключичная лимфаденэктомия из отдельного разреза в аксиллярной области. Пациенткам, не ответившим на предоперационную терапию, выполнялась мастэктомия по Madden.

4. Дистанционная лучевая терапия. У тех пациенток, которым удалось выполнить секторальную резекцию с интраоперационной лучевой терапией, следующим этапом проводилась стандартная дистанционная лучевая терапия (СОД – 50 Гр). Дистанционное облучение зон регионарного лимфооттока проводилось в следующих случаях:

- Поражение метастазами более 3 лимфатических узлов.
- Отказе от подмышечной лимфаденэктомии у пациенток с микрометастазами или с 1-2 макрометастазами в сигнальных лимфоузлах, если общее число удаленных лимфатических узлов 3 и более.

Дистанционная лучевая терапия на зону регионарного метастазирования проводилась в дозе 46-48 Гр. ДЛТ проводилась в кабинетах мегавольтной терапии, оснащенных ускорителем Philips SL-75 и ускорителем Electra, на отделении лучевой терапии СПбГБУЗ ГКОД.

5. Адъювантное лекарственное лечение. Планировалось в зависимости от клинического и патоморфологического ответа опухоли.

Пациенткам контрольной группы выполнялась мастэктомия по Madden, с последующей адъювантной лекарственной и дистанционной лучевой терапией согласно рекомендациям Российского общества онкомаммологов (РООМ) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

2.4 Методика применения интраоперационной лучевой терапии

В СПбГБУЗ ГКОД интраоперационная лучевая терапия аппаратом INTRABEAM успешно применяется в комплексном лечении больных с операбельными формами рака молочной железы с 2011 г.

Сеанс интраоперационной лучевой терапии проводился в операционной системой INTRABEAM, которая состоит из пользовательского терминала (графический интерфейс между пользователем и консолью управления), консоли управления, которая контролирует работу источника рентгеновских лучей (XRS 4), оборудования контроля качества, балансировочной стойки и набора сферических аппликаторов от 1,5 до 5,0 см. Облучение проводилось фотонами низкой энергии от точечного источника, который создает почти изотропные поля низкоэнергетических фотонов.

Источник XRS 4 состоит из трех основных элементов. Первый – электронная пушка, испускающая электроны. Второй – ускоритель, ускоряющий электроны (при напряжении 50 кВ). Третьими элементом являются две пары магнитов, направляющих электроны через поле трубки.

Электронная пушка – обычная миниатюрная пушка с термоионным катодом из бария оксида. Она работает в режиме ограниченной эмиссии, с изменениями тока на волокне катода и как следствие температуры. Режим дает возможность подключить решетку управления к катоду. Отрицательный потенциал ускорения на катоде позволяет заземлить трубку. За пушкой следуют несколько анодов, которые, образуют ускоритель и разгоняют луч до конечной энергии (30, 40 или 50 кэВ). Электронный поток проходит через дефлекторы, направляющие электроны через зонд на золотую мишень. Зонд содержит две секции. Первая проходит через дефлекторы. Вторая заканчивается бериллиевым рентгеновским окном, внутри которого находится золотая мишень. Мишень покрывает полусферический кончик окна и продолжается в цилиндрическую секцию. Зонд покрыт снаружи пленкой из нитрида титана для биосовместимости.

Для проверки доставленной пациенту дозы XRS 4 имеет встроенный монитор радиации (IRM). Во время контроля качества, проводимого перед каждой процедурой интраоперационной терапии, проводится проверка мощности источника (IRM) с использованием ионной камеры. Помимо этого значение IRM проверяется во время терапии пациента. При возникновении расхождения в показаниях (менее ±10%) между значением, определенным перед лечением, и значением, полученным в процессе лечения, время терапии будет автоматически скорректировано для подачи необходимой лечебной дозы.

Для использования системы INTRABEAM при лечении рака молочной железы необходимы сферические аппликаторы и балансировочная стойка. Аппликаторы существуют в различных размерах от 1,5 см до 5,0 см, адаптированы к XRS 4 с источником, расположенным в центре сферы. Сферы изготавливаются из биосовместимого полиэфирамида, у которого плотность колеблется от 1,27 до 1,51 г/см^3, а точка плавления – 350° С, допускающая стерилизацию. Сферы твердотельные, кроме полости (диаметр 5,6 мм) для зонда. Стенка аппликатора диаметром 5 см имеет толщину 22,2 мм. Аппликаторы <3,5 см оснащены дополнительным алюминиевым слоем внутри полости, усиливающим жесткость спектра фотонов.

Проведение интраоперационной лучевой терапии при органосохраняющих операциях на молочной железе предполагало выполнение нескольких основных этапов:

1. Разметка опухоли. Всем пациентам до начала операции выполнялось ультразвуковое исследование пораженной молочной железы. Проекция опухолевого образования на коже отмечалась маркером. При невозможности визуализации образования, под рентгенологическим контролем к локализационной метке устанавливался металлический проводник – («hook»).

2. Секторальная резекция (туморэктомия). Выполнялось иссечение опухоли в пределах здоровых тканей (рисунок 4).

Рисунок 4 – Иссечение опухоли в пределах здоровых тканей.

Если в крае резекции выявлялись опухолевые клетки, тогда выполнялась реиссечение опухолевого ложа. Только в случае достижения «чистых» краев резекции выполнялся сеанс интраоперационной лучевой терапии аппаратом INTRABEAM.

После удаления опухоли молочной железы края раны были представлены подкожно-жировой клетчаткой и тканью самого органа, а иногда дном является большая грудная мышца. У астеничных женщин, кроме естественного барьера, при опухолях левой молочной железы применялся факультативный барьер – диск Perspex под аппликатор на поверхности грудной мышцы для экранирования сердца. При облучении правой железы обычно специальное экранирование не требовалось. Быстрое снижение дозы в тканях вокруг аппликатора и анатомическое строение грудной стенки гарантировало минимальную экспозицию окружающих тканей, таких как сердце, легкие, при раке молочной железы. Проведение же интраоперационого облучения в первую очередь должно было быть направлено на ткани, которые непосредственно прилежали к иссеченному сектору с опухолью. Именно с этой целью формировалось поле облучения. Для этого накладывался обвивной кисетный шов по всему периметру раны без кожных покровов. Отступ от кожи зависел от глубины локализации опухоли.

Важнейшим этапом, проводимым непосредственно перед введением аппликатора в полость раны (к ложу первичной опухоли), являлся тщательный гемостаз. Даже незначительное просачивание из капилляров могло вызвать относительно большое скопление крови за время сеанса интраоперационной лучевой терапии, что могло изменить геометрию полости вокруг аппликатора. В свою очередь это могло изменить дозу, которую должны были получить облучаемые ткани. Также повышение температуры в полости раны на 1-2°С во время ИОЛТ могло спровоцировать кровотечение. Этими факторами объяснялось необходимость тщательного гемостаза.

Источник рентгеновского излучения аппарата INTRABEAM и система – носитель полностью заворачивался в стерильный одноразовый пластиковый чехол с отверстием для аппликатора. Перед окончательной установкой аппликатора в полости раны формировался кисетный шов через паренхиму молочной железы. При этом необходимо было защитить кожный покров так, чтобы он находился на не менее чем 1 см от поверхности аппликатора.

Далее в рану устанавливался аппликатор, размер которого подбирался в зависимости от объема выполненной резекции и площади поля облучения (рисунок 5).

Рисунок 5 – Измерение размера полости раны
с целью выбора размера аппликатора.

Кисетный шов фиксировался на шейке аппликатора, этим создавая максимально интимное прилежание поля облучения и сферической поверхности аппликатора. Для исключения лучевых ожогов кожи, края последней отводился лигатурами и дополнительно изолировался марлевыми турундами. До начала сеанса ИОЛТ рана экранировалась снаружи.

Окончательный вид операционного поля после установки аппарат INTRABEAM и наружного экранирования представлен на рисунке 6.

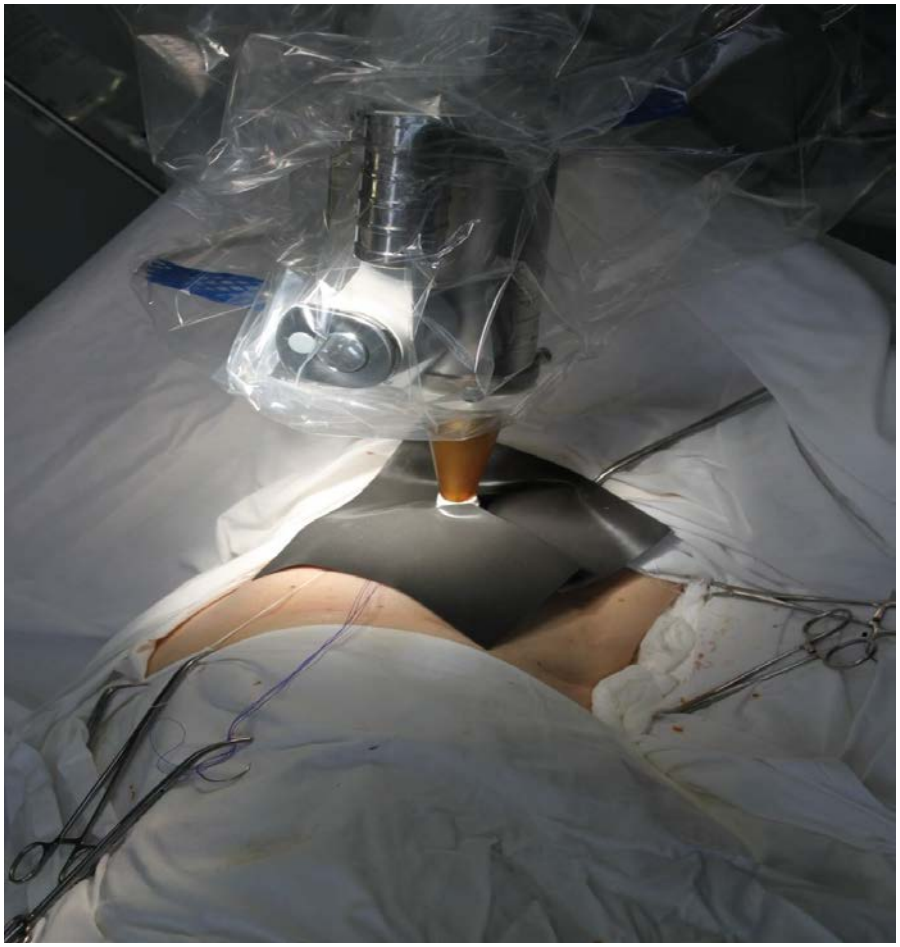


Рисунок 6 – Окончательный вид операционного поля после установки и фиксации аппликатора и наружного экранирования.

Сеанс интраоперационной лучевой терапии длился по времени 19-50 минут, в зависимости от размера аппликатора. На время проведения облучения медицинский персонал покидал операционную. Контроль над состоянием пациентки осуществляется при помощи аппаратуры слежения.

2.5 Методика оценки общего состояния онкологического больного

Общее состояние онкологического больного (Performance status) оценивалось по шкале ECOG (0–4 балла).

0 – Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского).

1 – Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского).

2 – Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского).

3 – Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского).

4 – Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского).

2.6 Методика оценки качества жизни

Для оценки качества жизни в нашем исследовании использовались следующие опросники: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L (Приложения А-В). КЖ – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Оценка КЖ, сделанная самим пациентом, дает субъективную оценку его общего состояния, психологического статуса, эффективности проводимого лечения, позволяет дифференцированно

определить влияние заболевания и проводимого лечения на состояние пациента. Данные о КЖ, наряду с традиционным медицинским заключением, сделанным врачом, позволяют составить полную клиническую картину болезни. На конференции Национального Института Рака США (NCI) и Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) в 1990 г. заявлено, что КЖ – второй по значимости критерий оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный «опухолевый ответ».

По данным литературы, оценка КЖ может использоваться как критерий эффективности лечения, для прогноза заболевания, его значения могут служить для оптимального выбора терапии и ее коррекции [118, 119].

Опросник EORTC QLQ-C30 версия 3.0 включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, эмоциональное функционировании, когнитивное функционирование, социальное функционирование; 3 шкал симптоматики: слабость, тошнота/рвота и боль; шкалы общего качества жизни; 6 одиночных пунктов: одышка, нарушение сна, анорексия, констипация, диарея, финансовые затруднения.

Важным компонентом стратегии развития QLQ-C30 явилось использование дополнительных вопросников-модулей, которые при использовании в сочетании с QLQ-C30 могут предоставить более подробную информацию, необходимую для оценки КЖ с различными заболеваниями. Модуль для рака молочной железы – QLQ-BR23. Он предназначен для использования у пациентов с различными стадиями заболевания и вариантами лечения (Sprangers и соавт., 1996). Модуль состоит из 23 вопросов и состоит из 4 функциональных шкал: образ тела, сексуальная активность, сексуальное удовлетворение, оценка будущих перспектив; 4 шкал симптоматики: побочные эффекты системной терапии, побочные эффекты со стороны молочной железы, руки, потеря волос. Модуль был опробован в крупном исследовании EORTC Protocol 15931 с участием 12 стран.

Опросник EQ-5D-5L состоит из двух частей. В первой части 5 разделов, описывающих проблемы, связанные с перемещением пациента в пространстве,

уходом за собой, выполнением повседневной деятельности, выполнением работы, определяет наличие дискомфорта или боли, а также отдельных психологических проблем. Вторая часть опросника – это 20-сантиметровая градуированная линейка, на которой «0» означает самое плохое, а «100» – самое хорошее состояние здоровья.

По данным литературы, оценка качества жизни может использоваться в качестве критерия эффективности лечения, для оценки прогноза заболевания, а его значения могут служить для оптимального выбора терапии и ее коррекции.

Оценка качества жизни проводилось всем пациенткам, принявшим участие в исследовании. Временной интервал опроса для пациенток, получающих адъювантную эндокринотерапию – 6 месяцев после второго этапа хирургического лечения; для больных, подвергнутых послеоперационной химиотерапии – спустя 6 месяцев после окончания системной терапии.

2.7 Методика оценки поздней токсичности и косметических результатов после радиохирургии

Использовалась модифицированная шкала LENT-SOMA и глобальная косметическая шкала. Шкала LENT-SOMA позволяет оценить такие изменения молочной железы после комбинированного использования лучевой терапии и оперативного лечения, как фиброз послеоперационной раны, ретракция кожи, наличие либо отсутствие язвенного дефекта кожи, телеангиоэктазий, гиперпигментацию, боль в области хирургического вмешательства, отек руки и молочной железы.

Глобальная косметическая оценка является довольно субъективным методом оценки эстетических результатов. Степень оценки: 1 – превосходная, 2 – хорошая, 3 – удовлетворительная, 4 – плохая.

Модифицированная для рака молочной железы шкала LENT-SOMA и глобальная косметическая шкала представлены на рисунке 7.

Критерии	Модифицированная шкала LENT-SOMA				
Степень	**0°**	**I°**	**II°**	**III°**	**IV°**
Фиброз	Нет	Едва ощутимый/ увеличение плотности	Четкое уплотнение	Значительное уплотнение	
Ретракция	Отсутствует	Имеется			
Язва	Отсутствует	Имеется			
Гиперпигментация	Отсутствует	Временная/легкая	Постоянная/ распространенная		
Боль	Отсутствует	Редко, минимальная	Иногда, терпимая	Постоянная, сильная	Всегда, мучительная
Телеангиоэктазии	Отсутствует	Имеется			
Отек груди	Отсутствует	Асимптоматичный	Симптомы	Вторичная дисфункция	
Отек руки	Отсутствует	Легкий (2-4 см)	Выраженный (4-6 см)	Массивный (>6 см)	Ангиосаркома
Критерии	**Глобальная косметическая шкала**				
Степень	**-**	**1**	**2**	**3**	**4**
Косметика	-	Превосходная	Хорошая	Удовлет.	Плохая

Рисунок 7 – Модифицированная шкала LENT-SOMA
и глобальная косметическая шкала.

2.8 Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере на основе специально созданной базы данных.

Для анализа полученных в процессе исследования клинических данных использовалась система STATISTICA for Windows (версия 10), которая является интегрированной средой обработки данных и осуществляет все расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие, измеренные данные, при этом все пропуски исключаются из расчетов и не учитываются при формировании выводов [1].

Сравнение изучаемых количественных параметров (возраст, размеры первичной опухоли по данным маммографии, показатели качества жизни больных по данным анкетирования опросниками QLQ-C30 и QLQ-BR23) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA [1, 10]. Описательные статистики количественных признаков включали в себя оценку среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, ошибки среднего значения, медиану и квартили, а также минимум и максимум.

Статистический анализ качественных показателей (молекулярный подтип первичной опухоли, показатели качества жизни по результатам анкетирования опросником EQ-5D-5L) проводился на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности, с применением критерия согласия Пирсона χ^2 и точного метода Фишера [1, 10].

Для визуализации структуры исходных данных и полученных результатов их анализа мы использовали графические возможности системы Statstica for Windows и модуль построения диаграмм системы Microsoft Office. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Используемые системой методы статистического анализа не требуют специального контроля достаточности количества наблюдений, все допустимые оценки и заключения делаются при автоматическом учете фактически имеющихся данных.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p<0,05$ [10]. При этом устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий нами формулировался тогда, когда мы имели сходные по сути результаты по всему набору применявшихся критериев.

Глава 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ И БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

3.1 Результаты, полученные при биопсии сигнальных лимфатических узлов

В ходе исследования число удаленных сигнальных лимфоузлов составило от 1 до 10 (в среднем – 3). У 19 пациенток (37,3%) выявлены метастазы. Только у 1 (1,9%) пациентки 4 (из 5) лимфатических узла оказались вторично измененными, в остальных случаях отмечено поражение менее 4 лимфоузлов. У 2 (3,9%) больных выявлены микрометастазы.

Из-за отсутствия клинико-рентгенологического ответа опухоли на проводимую терапию, 2 пациенткам выполнена модифицированная радикальная мастэктомия по Madden. 10 из 49 женщинам, которые отреагировали на системное лечение и удалось выполнить ОСО, была выполнена подмышечная лимфаденэктомия. У 7 (13,7%) пациенток было решено воздержаться от ПЛАЭ. Это были пациентки с микрометастазами или с 1 макрометастазом в сигнальных лимфоузлах, при общем числе удаленных лимфатических узлов 3 и более. У пациенток, подвергнутых ОСО с ПЛАЭ, метастазы выявлены только у 1 (1,9%) больной, причем это был 1 микрометастаз.

Дистанционная лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока назначалась 8 (15,7 %) больным.

В раннем послеоперационном периоде у 1 пациентки после биопсии сигнальных лимфатических узлов отмечено кровотечение в полость раны, купированное консервативно. Еще в 1 случае возникло нагноение послеоперационной раны, оно также купировано консервативно приемом антибиотиков и промыванием полости раны раствором антисептиков.

3.2 Результаты хирургического лечения больных, подвергнутых органосохраняющей операции с интраоперационной лучевой терапией

Органосохраняющую операцию (туморэктомию с интраоперационным облучением) в связи с клинико-рентгенологическим ответом опухоли на проводимую терапию удалось выполнить 49 (96%) пациенткам. Средний размер опухоли до начала лечения по данным маммографии составил 30,4±7,2 мм, после проведения неоадъювантной системной терапии – 17,8±8,5 мм ($p<0,05$). Объективная клиническая оценка размеров опухоли с использованием линейки была затруднена из-за появления у части больных отека кожи и ткани молочной железы, связанного с биопсией сигнальных лимфатических узлов. Однако при оценке возможности проведения ОСО учитывались как маммографические, так и клинические данные. 2 больным из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии выполнена мастэктомия.

Средний размер опухоли по данным патоморфологического исследования составил 12,5±7,0 мм (при тотальном лечебном патоморфозе размеры остаточной решено принимать за 0) (таблица 9). Лечебный патоморфоз оценивался по D.M. Sataloff (1995). Данная классификация используется в рутинной практике СПбГБУЗ ГКОД.

Таблица 9 – Средние размеры опухоли по данным маммографии до и после неоадъювантной терапии, патоморфологического исследования

Размер опухоли, мм		
Маммография, до лечения	Маммография, после лечения	Патоморфологическое исследование
30,4±7,2	17,8±8,5	12,5±7,0

Распределение больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза, варианта неоадъювантной терапии и статуса сигнальных лимфатических узлов представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза, варианта неоадъювантной терапии и статуса сигнальных лимфатических узлов

Лечебный патоморфоз по D.M. Sataloff	ПХТ*	ПХТ	ГТ**	ГТ		
	Статус сигнальных лимфатических узлов					
	N-	N+	N-	N+		
	Количество больных (абс. число)				Итого:	
					абс. число	%
T-A (полный или почти полный лечебный эффект)	3	2	1	2	8	15,70
T-B (субъективно лечебный эффект >50%)	8	5	6	0	19	37,25
T-C (субъективно лечебный эффект <50%)	7	5	5	2	19	37,25
T-D (отсутствие лечебного эффекта)	0	2	2	1	5	9,80

* ПХТ – полихимиотерапия.

** ГТ – гормонотерапия.

- T-A – полный или почти полный лечебный эффект отмечен у 8 больных (15,7%).

- T-B – субъективно лечебный эффект >50% выявлен у 19 пациенток (37,25%).
- T-C – субъективно лечебный эффект <50% отмечен у 19 больных (37,25%).
- T-D – отсутствие лечебного эффекта (9,8%). У 5 пациенток лечебного патоморфоза не отмечено, двум выполнена мастэктомия. У 3 отмечался клинико-рентгенологический эффект, им удалось выполнить ОСО. Из 49 пациенток, ответивших на неоадъювантную терапию, метастазы в сигнальных лимфатических узлах выявлены у 17 (34,7%). При этом нами отмечено, что у 4 из них отмечен тотальный патоморфоз, патоморфоз более 50% у 5. С учетом небольшой группы пациентов не представляется возможным делать достоверные выводы, однако складывается впечатление, что у пациенток с пораженными метастазами сигнальными лимфатическими узлами терапевтический паторморфоз на проводимую неоадъювантную терапия оказывается более выраженным. Вероятнее всего это связано с более агрессивными биологическими свойствами опухоли.

По данным окончательного патоморфологического заключения у 3 больных отмечены «позитивные» края резекции. В 1 случае выявлен фокус инвазивного рака 2 мм в диаметре. Необходимо отметить, что у пациентки отмечен выраженный клинико-рентгенологический ответ опухоли на неоадъювантную полихимиотерапию, лечебный патоморфоз более 50% (T-B по D.M. Sataloff), люминальный B подтип. От предложенной мастэктомии пациентка категорически отказалась. У 2 больных в одном из краев резекции выявлены фокусы DCIS. Принято решение не увеличивать объем операции.

Ранних послеоперационных осложнений со стороны раны не выявлено. Отмечалось формирование сером, требующих эвакуации. Данное осложнение нельзя считать клинически значимым, так как оно отмечается и при ОСО без интраоперационной лучевой терапии. По результатам исследования, проведенного в СПБГБУЗ ГКОД [7], длительность эвакуации сером в группе больных с ОСО с ИОЛТ (без последующей дистанционной лучевой терапии) была достоверно выше, чем в группе ОСО и ДЛТ. Отмечена схожая тенденция и в нашем исследовании.

3.3 Оценка поздней токсичности и косметических результатов после радиохирургии

При оценке поздней токсичности по шкале LENT-SOMA модифицированной для рака молочной железы и эстетические результаты по глобальной косметической шкале учитывались данные 38 пациентов из 49. Оценка проводилась спустя 6 месяцев после окончания химиотерапии или лучевой терапии, в случае если пациентка получала эндокринотерапию. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Оценка поздней токсичности и косметических результатов после радиохирургии

Шкала LENT-SOMA										
Нежелательное явление	Степень выраженности									
	0		I		II		III		IV	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Фиброз	17	44,7	15	39,5	5	13,2	1	2,6	–	
Ретракция	38	100	–		–		–		–	
Язва	38	100	–		–		–		–	
Гиперпигментация	20	52,6	17	44,7	1	2,6	–		–	
Боль	30	78,9	7	18,4	1	2,6	–		–	
Телеангиоэктазия	37	97,4	1	2,6	–		–		–	

Продолжение таблицы 11

Шкала LENT-SOMA										
Нежелательное явление	Степень выраженности									
	0		I		II		III		IV	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Отек молочной железы	33	86,8	5	13,2	–		–		–	
Отек руки	33	86,8	5	13,2	–		–		–	
Глобальная косметическая шкала										
Результат	Превосходный		Хороший		Удовлетвор.		Плохой			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
	19	50,0	17	44,7	2	5,3	0	0		

Средний размер используемого аппликатора – 4,0 см, продолжительность интраоперационного облучения во всех случаях составила 20 минут. Результаты оценивали по клинической картине. В целом, комбинация ИОЛТ с ДЛТ хорошо переносилась больными. Токсичность III степени (фиброз) отмечена у 1 пациентки. У 18 пациенток отмечена гиперпигментация, при этом II степени выявлена у 1 больной. У 5 пациенток выявлен отек груди I степени. Язвы в области послеоперационного рубца не отмечено ни у одной пациентки. С учетом того, что объем удаляемой ткани при выполнении туморэктомии в исследовании был мал, ретракции молочной железы также не отмечалось. Телеангиоэктазии выявлены лишь в 1 случае. Отек верхней конечности I степени зарегистрирован

у 5 пациенток, причем только у 2 из них была выполнена подмышечная лимфоаденэктомия. Наблюдаемая частота токсичности не зависела от возраста, распространенности опухолевого процесса или варианта системной терапии.

Превосходные косметические результаты отмечены у 19 (50%) пациенток, хорошие у 17 (44,7%), удовлетворительные – 2 (5,3%). Плохих результатов не выявлено.

3.4 Оценка качества жизни больных после проведенного лечения

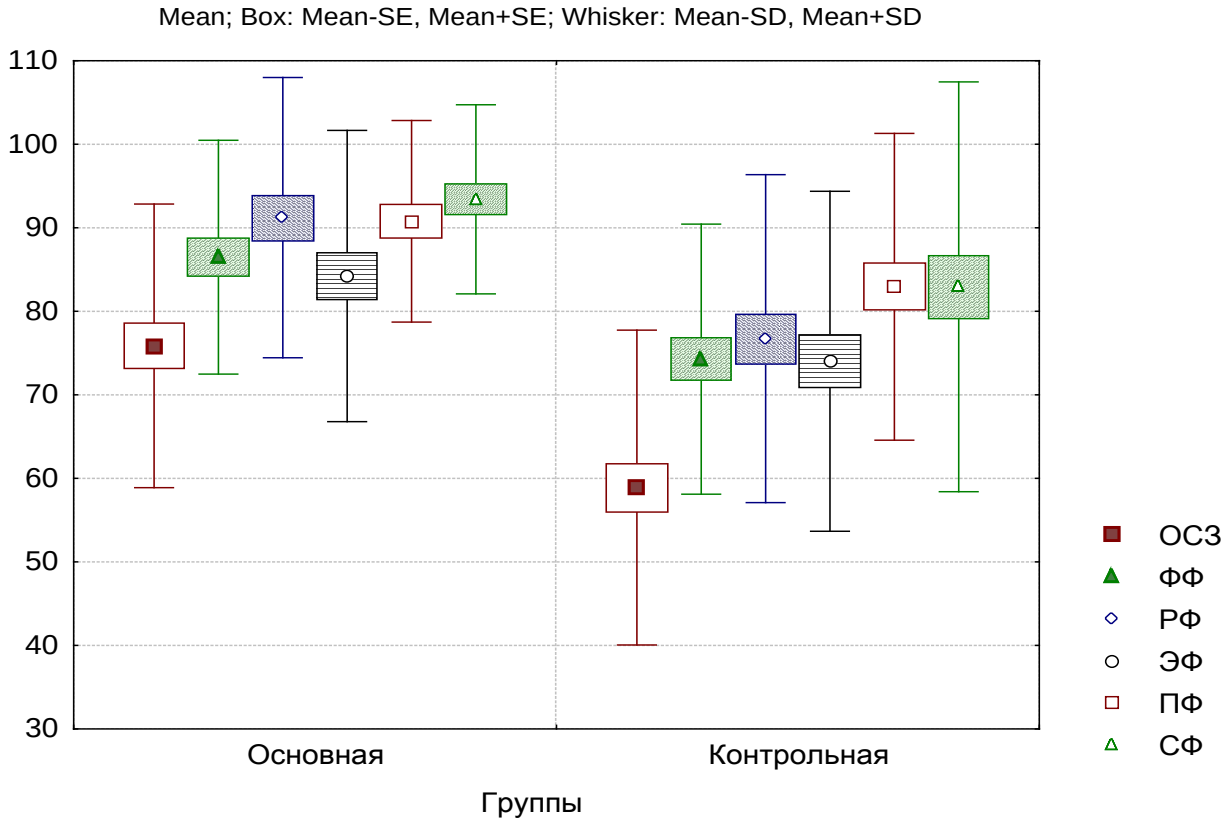
Для оценки качества жизни в нашем исследовании использовались следующие опросники: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L. Результаты анкетирования опросником EORTC QLQ-C30 представлены в таблице 12 и на рисунке 8, 9, 10.

Таблица 12 – Показатели опросника EORTC QLQ-C30 у пациенток контрольной и основной групп

EORTC QLQ-C30	Основная группа (баллы)	Контрольная группа (баллы)	P
Общее состояние здоровья	75,9±2,8	58,9±2,9	0,000
Физическое функционирование	86,5±2,3	74,3±2,5	0,001
Ролевое функционирование	91,2±2,7	76,7±3,0	0,001
Эмоциональное функционирование	84,2±2,9	74,0±3,1	0,023
Познавательное функционирование	90,8±2,0	82,9±2,8	0,066
Социальное функционирование	93,4±1,8	82,9±3,7	0,074
Усталость	26,0±3,6	43,9±3,1	0,001
Тошнота/Рвота	5,7±2,2	5,8±2,1	0,989
Боль	8,8±1,9	26,4±3,9	0,001

Продолжение таблицы 12

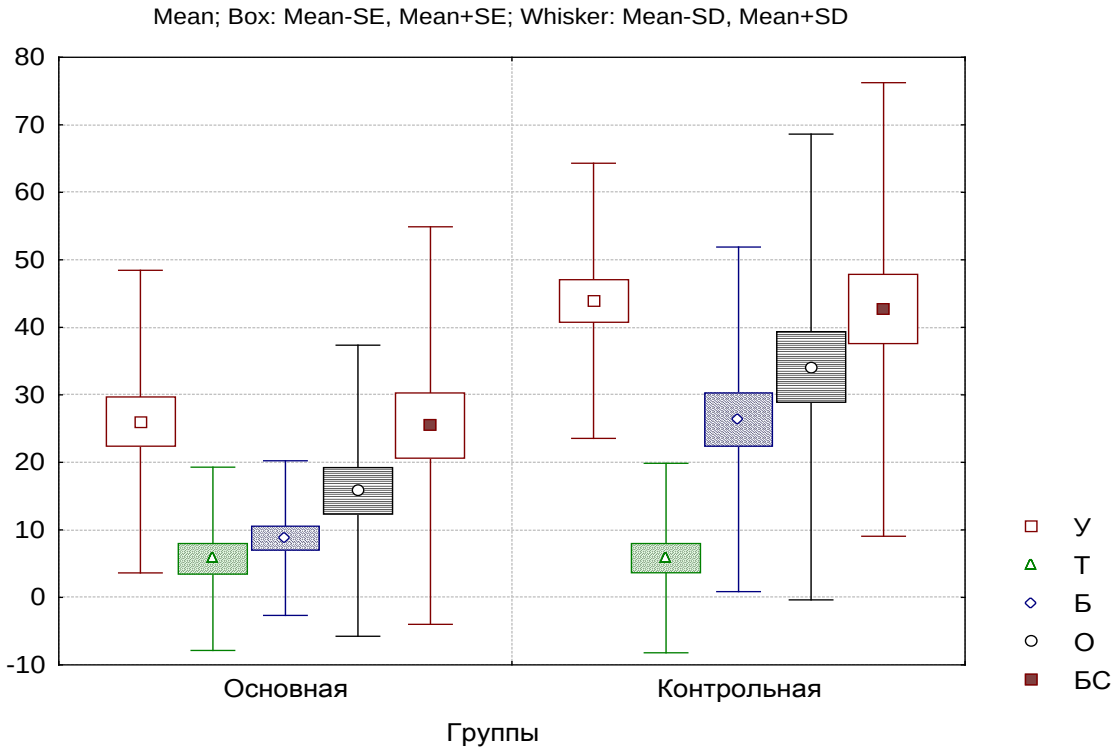
EORTC QLQ-C30	Основная группа (баллы)	Контрольная группа (баллы)	P
Одышка	15,8±3,5	34,1±5,3	0,025
Бессонница	25,4±4,8	42,6±5,1	0,029
Снижение аппетита	8,8±3,5	16,3±4,1	0,206
Констипация	6,1±2,1	14,7±3,9	0,281
Диарея	5,3±2,0	3,9±2,0	0,636
Финансовые трудности	11,4±3,8	28,7±5,3	0,031



ОСЗ – общее состояние здоровья; ФФ – физическое функционирование; РФ – ролевое функционирование; ЭФ – эмоциональное функционирование; ПФ – познавательное функционирование; СФ – социальное функционирование.

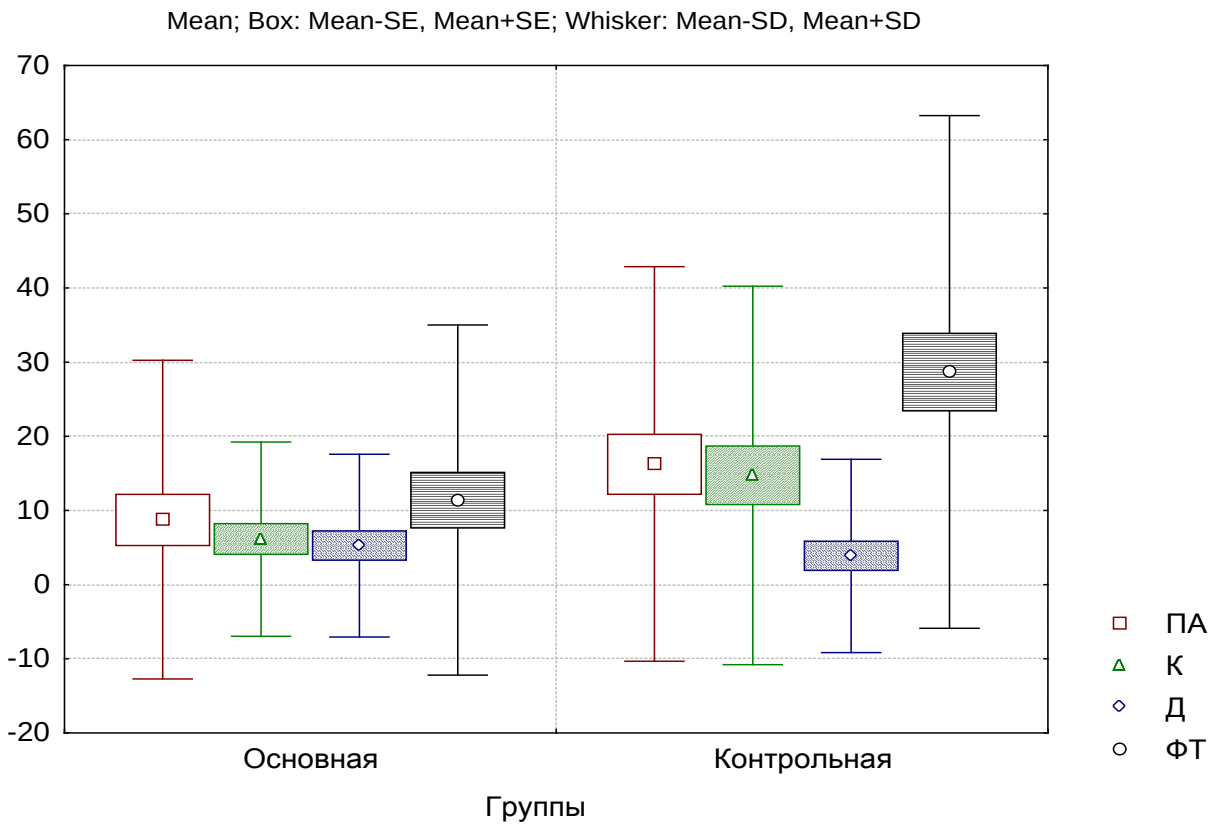
Рисунок 8 – Показатели функциональных шкал по данным опросника QLQ-C30 в исследуемых группах.

Шкала «Общее состояния здоровья» – показывает, как пациенты сами оценивают свое здоровье и качество жизни. В основном группе отмечены более высокие показатели, чем у пациентов контрольной группы (75,9±2,8 и 58,9±2,9, соответственно, p<0,0001). По данным анкетирования по функциональным шкалам значения профилей «Ролевое функционирование» и «Физическое функционирование», которые отражают возможность заниматься повседневными делами и физическую активность больного, результаты оказались гораздо выше в основной группе, чем в контрольной (91,2±2,7 и 76,7±3,0, p=0,001; 86,5±2,3 и 74,3±2,5, p=0,001, соответственно). Показатель «Эмоционального функционирования» также оказался выше в основной группе (84,2±2,9 и 74,0±3,1, p=0,023). Данный профиль включает в себя вопросы об ощущении пациентами чувств подавленности, беспокойства, раздражения и напряженности. В познавательной и социальной сфере не было отмечено статистически значимых различий в группах (90,8±2,0 и 82,9±2,8, p=0,066; 93,4±1,8 и 82,9±3,7, p=0,074, соответственно).



У – усталость; Т – тошнота/рвота; Б – боль; О – одышка; БС – бессонница.

Рисунок 9 – Показатели симптоматических шкал по данным опросника QLQ-C30 в исследуемых группах.



ПА – потеря аппетита; К – констипация; Д – диарея; О – одышка; ФТ – финансовые трудности.

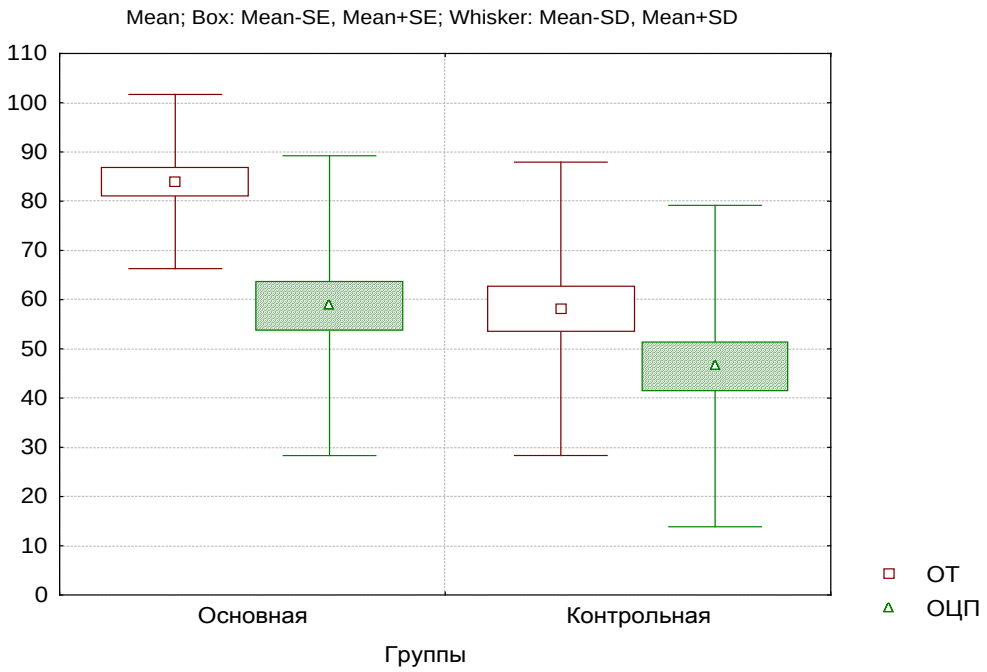
Рисунок 10 – Показатели симптоматических шкал по данным опросника QLQ-C30 в исследуемых группах.

Анализируя данные анкетирования по симптоматическим шкалам, выяснилось, что значительно более высокие показатели зарегистрированы по профилям «Боль» и «Усталость» в контрольной группе (8,8±1,9 и 26,4±3,9, p=0,001; 26,0±3,6 и 43,9±3,1, p=0,001, соответственно). Также достоверные отличия выявлены по шкалам «Одышка» и «Бессонница» (15,8±3,5 и 34,1±5,3, p=0,025; 25,4±4,8 и 42,6±5,1, p=0,029, соответственно), которые в основной группе отмечались реже. Отличий по показателям «Снижения аппетита», «Констипация» и «Диарея» не выявлено (8,8±3,5 и 16,3±4,1, p=0,206; 6,1±2,1 и 14,7±3,9, p=0,281; 5,3±2,0 и 3,9±2,0, p=0,636, соответственно). «Финансовые затруднения» отмечались гораздо чаще в контрольной группе (11,4±3,8 и 28,7±5,3, p=0,031). Пациентки практически не предъявляли жалобы на тошноту и рвоту (5,7±2,2 и 5,8±2,1, p=0,989).

Результаты анкетирования пациенток опросником EORTC QLQ-B23 у пациенток раком молочной железы представлены в таблице 13 и рисунках 11, 12.

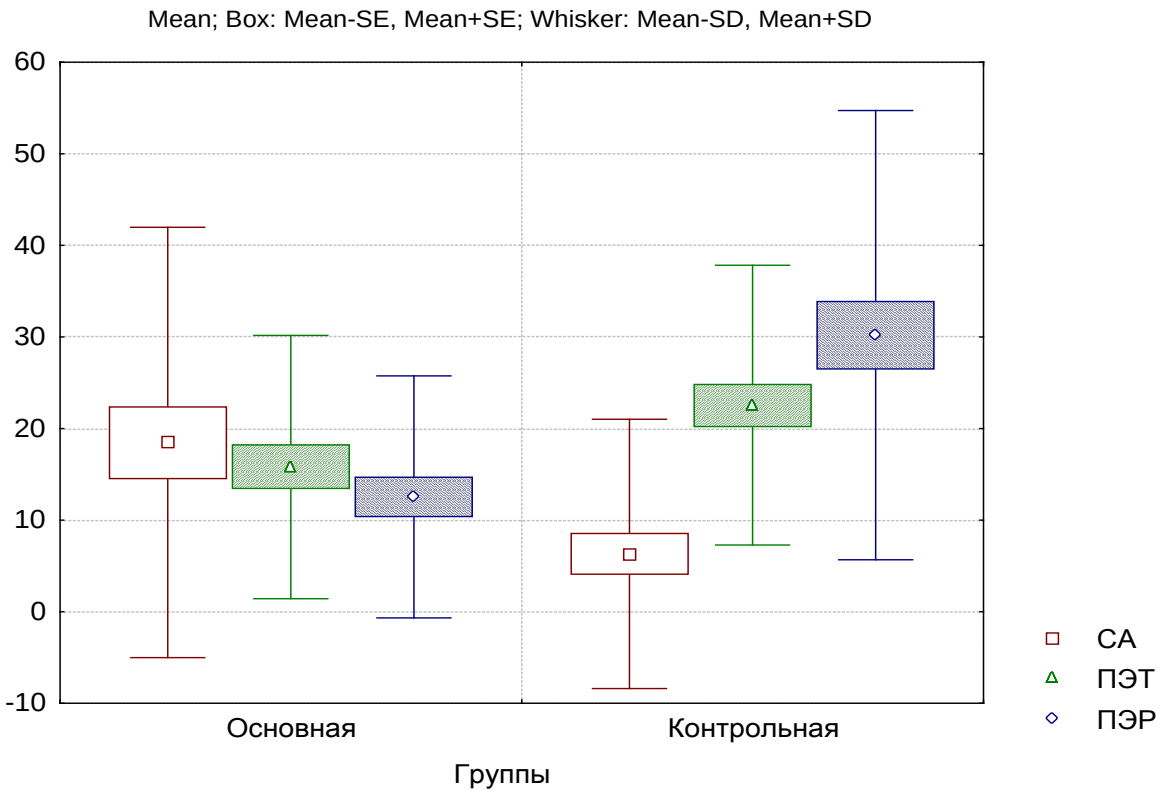
Таблица 13 – Показатели опросника EORTC QLQ-BR-23 у пациенток контрольной и основной групп

EORTC QLQ-B23	Основная группа (баллы)	Контрольная группа (баллы)	P
Образ тела	84,0±2,9	58,1±4,5	<0,001
Сексуальная активность	18,5±3,9	6,4±2,3	0,024
Оценка будущих перспектив	58,8±4,9	46,5±5,0	0,084
Побочные эффекты системной терапии	15,8±2,4	22,6±2,3	0,041
Побочные эффекты со стороны руки	12,6±2,1	30,2±3,7	0,001



ОТ – образ тела; ОЦП – оценка будущих перспектив.

Рисунок 11 – Показатели шкал по данным опросника QLQ-BR-23 в исследуемых группах.



СА – сексуальная активность; ПЭТ – побочные эффекты системной терапии; ПЭР – побочные эффекты со стороны руки.

Рисунок 12 – Показатели шкал по данным опросника QLQ-BR-23 в исследуемых группах.

По результатам анкетирования по функциональным шкалам отмечены достоверно более высокие показатели по шкалам «Образ тела» и «Сексуальная активность» в основной группе, по сравнению с контрольной (84,0±2,9 и 58,1±4,5, p<0,001, 18,5±3,9 и 6,4±2,3, p=0,024, соответственно). Существенной разницы при оценке будущих перспектив не отмечено (58,8±4,9 и 46,5±5,0, p=0,084). При том что пациентки не получали химиотерапию в течение 6 месяцев в момент анкетирования, в основной группе отмечались достоверно лучшие результаты по данным шкалы «Побочные эффекты системной терапии» (15,8±2,4 и 22,6±2,3, p=0,041). У пациенток, получивших лечение по исследуемой методике, отмечено достоверно меньшее число жалоб по профилю «Побочные эффекты со стороны руки» (12,6±2,1 и 30,2±3,7, p=0,001). Результаты анкетирования по шкалам «Побочные эффекты со стороны молочной железы не оценивались» в связи

с удалением молочной железы в контрольной группе. Также не оценивались результаты по профилям «Потеря волос» и «Сексуальное удовлетворение» из-за малого числа опрошенных, ответивших на вопросы данных шкал. Необходимо отметить, что алопеции у пациенток при объективном осмотре через 6 месяцев после окончания системной цитотоксической терапии не выявлено.

Результаты анкетирования опросником EQ-5D-5L представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели опросника EQ-5D-5L у пациенток контрольной и основной групп

Вопрос опросника	Основная группа		Контрольная группа		P
Уход за собой	абс. число	%	абс. число	%	
Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием.	37	97	27	63	<0,001
Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием	1	3	12	28	
Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием	0	0	4	9	
Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием	0	0	0	0	
Я не в состоянии сам(-а) мыться или одеваться	0	0	0	0	
Привычная повседневная деятельность					
Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда	25	66	15	35	<0,05
Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднена	12	31	18	42	

Продолжение таблицы 14

Вопрос опросника	Основная группа		Контрольная группа		P
Уход за собой	абс. число	%	абс. число	%	
Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднена	1	3	8	18	<0,05
Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднена	0	0	2	5	
Боль/дискомфорт					
Я не испытываю боль или дискомфорт	22	58	13	30	<0,01
Я испытываю небольшую боль или дискомфорт	14	37	16	37	
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт	2	5	11	26	
Я испытываю сильную боль или дискомфорт	0	0	3	7	
Тревога/депрессия					
Я не испытываю тревогу или депрессию	21	55	12	28	<0,05
Я испытываю небольшую тревогу или депрессию	11	29	18	42	
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию	6	16	12	28	
Я испытываю сильную тревогу или депрессию	0	0	1	2	
Оценка по визуально-аналоговой шкале (%)	82,4 ± 2,0		65,7 ± 2,9		<0,001

Данные шкалы «Подвижность» не представляли практического интереса в нашем исследовании, так как связаны с трудностями пациенток при ходьбе, и не оценивались. По результатам анкетирования пациентки основной группы имели достоверно меньше затруднений в уходе за собой, в занятии повседневной деятельностью, реже испытывали боль или дискомфорт, тревогу или депрессию.

Важные результаты получены при оценке результатов по оценке пациентами собственного состояния по визуально-аналоговой шкале. В основной группе результаты оказались достоверно выше (82,4±12,0 и 65,7±19,0).

3.5 Отдаленные результаты применения мультимодального подхода в лечении рака молочной железы cT2N0M0

Продолжительность жизни является одним из важнейших критериев эффективности лечения онкологических больных. Мы провели сравнительную оценку наблюдаемой (общей) и безрецидивной выживаемости в группах пациентов после органосохраняющего лечения и мастэктомии.

Наблюдаемая выживаемость рассчитывалась от даты операции до даты смерти (вне зависимости от причины). Причины смерти классифицировались как связанные с раком, когда у пациента был диагностирован местный рецидив или отдаленное метастазирование и не связанный, когда у пациента на момент смерти не было выявлено ни локального рецидива, ни отдаленных метастазов.

Одногодичная наблюдаемая выживаемость у пациентов после органосохраняющих операций с интраоперационной лучевой терапией составила 100%, после мастэктомий 98%. Учитывались данные пациенток основной группы, которым удалось выполнить ОСО. У 1 больной контрольной группы выявлен рецидив заболевания – множественные метастазы в головной мозг и печень. Смерть зарегистрирована в течение первого года наблюдения от дальнейшего прогрессирования основного заболевания на фоне проводимой системной терапии. У 1 больной основной группы, у которой не отмечено клинико-рентгенологического ответа на проводимую неоадъювантную терапию и выполнена мастэктомия отмечен рецидив заболевания через 6 месяцев (появление отдаленных метастазов).

3.6 Клинические примеры

Примеры пациенток, подвергнутых секторальной резекции с интраоперационной лучевой терапией.

Пример 1.

Пациентка Б., 61 год. Обратилась в СПбГБУЗ ГКОД в октябре 2014 г. Поставлен диагноз: рак левой молочной железы cT2N0M0. Молекулярный подтип опухоли: люминальный А (Эр – 280; Пр – 280; Her2/neu – 0; Ki67 – 14%). В ходе БСЛУ удалены 3 узла. По данным патоморфологического исследования метастазов рака не выявлено. Принимала Экземестан в течение 4 месяцев. Отмечен выраженный клинико-рентгенологический регресс опухолевого узла. В связи с этим выполнена секторальная резекция с интраоперационной лучевой терапией аппаратом INTRABEAM. Гистологическое исследование послеоперационного материала: инвазивный дольковый рак 1.4*0.9 см, Gr2, терапевтический эффект менее 50% (по D.M. Sataloff) Исследованные края резекции без опухоли. Размеры опухоли по данным Маммографии: до лечения – 37 мм, после – 16 мм. Внешний вид пациентки спустя 1,5 года после операции представлен на рисунках 13, 14.

Рисунок 13 – Пациентка Б., 1 год 6 месяцев после операции (вид сбоку).

Рисунок 14 – Пациентка Б., 1 год 6 месяцев после операции (вид спереди).

Пример 2.

Пациентка Д., 60 лет. Обратилась в СПбГБУЗ ГКОД в ноябре 2014 г. Поставлен диагноз: рак правой молочной железы cT2N0M0. Молекулярный подтип опухоли: люминальный В (Эр – 280; Пр – 60; Her2/neu – +1; ki67 – 26%). В ходе биопсии сигнальных лимфатических узлов удалены 2 узла. По данным патоморфологического исследования метастазов рака не выявлено. Принимала Экземестан в течение 10 месяцев. Отмечен выраженный клинико-рентгенологический регресс опухолевого узла. В связи с этим выполнена секторальная резекция с интраоперационной лучевой терапией аппаратом INTRABEAM. Гистологическое исследование послеоперационного материала: инвазивный дольковый рак 1.0*1.8*1.5 см, Gr2, терапевтический эффект 50% (по D.M. Sataloff) Исследованные края резекции без опухоли. Размеры опухоли по данным Маммографии: до лечения – 27 мм, после – 17 мм. Динамика размеров опухоли до и после лечения представлены на рисунках 15, 16.

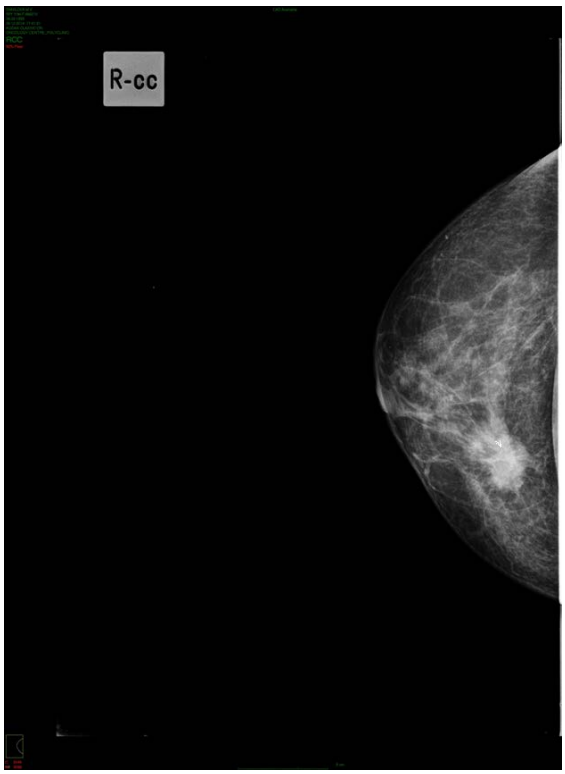


Рисунок 15 – Пациентка Д.

Оценка размеров опухоли по данным Маммографии до начала лечения.

Рисунок 16 – Пациентка Д.

Оценка опухоли по данным Маммографии после 10 месяцев приема Экземестана.

Глава 4
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современная терапия операбельного РМЖ включает в себя применение лекарственного, хирургического и лучевого лечения, вклад которых в улучшение общей и безрецидивной выживаемости различный. Это во многом определяется молекулярным подтипом опухоли, стадией заболевания, гистологической формой опухоли, возрастом больной и т.д. Однако понимание того, что именно комплексный подход позволяет обеспечить наилучшие результаты, не вызывает сомнений [15].

Современной тенденцией является курс на органосохраняющее лечение, принятый во многих странах Западной Европы и США. Это во многом реализуется благодаря успехам маммографического скрининга и увеличению выявляемости заболевания на ранних стадиях. При этом даже в случаях, когда первоначально показана мастэктомия, назначается неоадъювантное системное лекарственное лечение с целью уменьшения размеров опухоли для последующей органосохраняющей операции и лучевой терапии на оставшуюся ткань молочной железы [15]. Однако ложе первичной опухоли у данной категории больных является зоной повышенного риска местного рецидива. Одним из подходов к снижению локального рецидива предусматривается проведения акселлерированной парциальной лучевой терапии молочной железы (accelerated partial breast irradiation (APBI), при которой лучевая терапия направляется достаточно ограниченно: на область молочной железы, непосредственно прилежающую к ложу первичной опухоли [75]. Во многих онкологических центрах по всему миру подведение дополнительной дозы облучения с последующим дистанционным облучением является рутинной процедурой. Более обосновано подведение дополнительной дозы интраоперационно, когда источник радиации подводится непосредственно в полость раны. Одним из устройств, позволяющим выполнить данную методику, является аппарат INTRABEAM,

с успехом применяемый во многих странах в лечении раннего рака молочной железы.

Согласно рекомендациям ASTRO и GEC-ESTRO, применение интраоперационной лучевой терапии может в конечном итоге продемонстрировать долгосрочную эффективность и безопасность, сопоставимую с применением стандартной дистанционной лучевой терапии. Исследование ELIOT, предварительные данные исследования TARGIT-A показали, что ИОЛТ не уступает стандартной ДЛТ у строго отобранных пациентов [87, 88]. По рекомендациям NCCN и ASTRO от 2017 года изолированно частичное облучение молочной железы может быть применено только у пациентов низкого риска рецидива: 50 лет и старше с протоковым раком размерами менее 2 см, ER-позитивным, BRCA-негативным и без лимфоваскулярной инвазии [95]. Дополнительное облучение ложа опухоли может быть предложено пациентам с высоким риском местного рецидива.

Так в основную группу нашей научно-исследовательской работы была включена 51 больная с размерами опухоли более 20 мм (средний размер опухоли 30,4±7,2 мм), из них 10 (19,6%) пациенток молодого возраста и у 19 (37,3%) выявлены метастазы в сигнальных лимфатических узлах. Всем больным проводилась неоадъювантная системная лекарственная терапия. Таким образом, подведение дополнительной дозы облучения в связи с повышенным риском рецидирования являлось вполне логичным при органосохраняющем лечении. Актуально, что на данный момент в доступной литературе не существует научных работ, посвященных совместному применению ИОЛТ и ДЛТ после неоадъювантной системной терапии.

Безопасность применения интраоперационной лучевой терапии аппаратом INTRABEAM доказана отсутствием ранних лучевых реакций у пациенток. Оценка поздних лучевых реакций после комбинированного лечения (ИОЛТ и ДЛТ) выполнялась модифицированной для рака молочной железы шкалой LENT-SOMA. При анализе полученных результатов токсичность III степени (фиброз) отмечена только у 1 пациентки. У 18 пациенток отмечена гиперпигментация, при

этом II степени выявлена у 1 больной. Язв и ретракции молочной железы не отмечалось. Наблюдаемая частота токсичности не зависела от возраста, распространенности опухолевого процесса или варианта системной терапии. Схожие данные, касающиеся безопасности совместного применения ИОЛТ и ДЛТ, продемонстрированы в работе F. Wenz et al. В анализ 2002-2007 годов включены 155 случаев рака молочной железы у 154 женщин. Средний возраст 63 года (в пределах 30-83 года). Опухоли T1 и T2 выявлены у 100 и 55 пациентов соответственно; N0/N1/N2/N3 отмечен у 108/34/11/2 пациентов. Из этих пациентов всего было 10 летальных исходов, 8 случаев отдаленного метастазирования и в 2 случаях местный рецидив, взятые вместе, результаты продемонстрировали общую выживаемость 87,0% в срок 5 лет и безрецидивную (в молочной железы) выживаемость 98,5% [132]. В нашей работе наблюдаемая 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 100% (у пациенток, которым удалось выполнить органосохраняющую операцию).

Усовершенствование программ маммографического скрининга привело к увеличению числа пациенток с минимальной степенью распространенности опухолевого процесса. Подобный факт не мог не повлиять на изменение идеологии хирургического лечения подмышечной области при раке молочной железы, развивающейся с тенденцией к менее агрессивным подходам, предполагающим биопсию сигнальных лимфатических узлов [4]. На современном этапе БСЛУ является стандартной процедурой при cN0 в большинстве развитых стран. Вопрос о времени проведения процедуры при планировании неоадъювантной терапии является до конца нерешенным. Однако с учетом данных наиболее крупного исследования, посвященного этой проблеме – SENTINA, можно убедительно говорить, о целесообразности БСЛУ до системной терапии [82].

В ходе исследования среднее число удаленных сигнальных лимфоузлов составило 3. У 19 пациенток (37,3%) выявлены метастазы. При этом у 2 пациенток отмечено поражение 3 и более сигнальных лимфатических узлов метастазами рака. У 7 (13,7%) пациенток было решено воздержаться от

подмышечной лимфаденэктомии. Это были пациентки с микрометастазами или с 1 макрометастазами в сигнальных лимфоузлах, при общем числе удаленных лимфатических узлов 3 и более. 10 из 49 женщинам, которые отреагировали на системное лечение и которым удалось выполнить ОСО, была выполнена ПЛАЭ. У этих больных, метастазы выявлены только у 1 (2%) больной, причем это был 1 микрометастаз. Анализируя полученную информацию, возможно было отказаться от подмышечной лимфаденэктомии у большего числа пациенток. Так, согласно рекомендациям панели экспертов St. Gallen при наличии 1 или 2 позитивных лимфоузлов подмышечную лимфаденэктомию можно не выполнять. В исследовании IBCSG 23-01 не было выявлено заметной пользы при выполнении лимфаденэктомии у пациентов с микрометастазами в одном и более лимфоузлах [65, 70]. Признание получает отказ от ПЛАЭ у пациенток с одним или двумя макрометастазами в сигнальных лимфатических узлах при выполнении органосохраняющих операций с последующей дистанционной лучевой терапией после публикации результатов испытания ACOSOG Z0011 [47]. Похожие данные получены в исследованиях OTOSAR и AMAROS [46, 64].

Средний размер опухоли по данным патоморфологического ответа составил 12,5 мм. Успешный подбор варианта, режима и длительности неоадъювантной терапии позволил добиться столь выраженного уменьшения размеров первичной опухоли – 58,9% от среднего размера до начала системной терапии. Всем пременопаузальным больным, пациенткам с трижды негативным раком и всем пациенткам среднего возраста с люминальным В подтипом опухоли была проведена полихимиотерапия (29 (56,9%) пациенток). Пациенткам средней возрастной группы (4 (7,8%)) в постменопаузе с люминальным подтипом А и 10 (19,6%) из 11 пожилого возраста с люминальными подтипами А и В назначалась эндокринотерапия. 1 (1,9%) пациентке пожилого возраста с люминальным подтипом В была назначена полихимиотерапия из-за невысокого уровня эстрогеновых рецепторов и отсутствием рецепторов к прогестерону. 2 (3,9%) пожилым пациенткам с люминальным подтипом опухоли и положительными сигнальными лимфатическими узлами проводилась полихимиотерапия, 4 (7,8%) –

эндокринотерапия. При выборе варианта гормонотерапии было отдано предпочтение ингибиторам ароматазы, так как многими исследованиями была показана большая эффективность ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном при проведении неадъювантной терапии. Отмечалась более высокая частота выполнения органосохраняющих операций среди больных, получающих ингибиторы [36, 110, 117].

Существует значительное число работ, посвященных изучению качества жизни при выполнении органосохраняющих операций и мастэктомии при раке молочной железы, в которых было убедительно показано преимущества ОСО. Нами было изучено качество жизни по опросникам QLQ-C30, QLQ-BR23 и EQ-5D-5L. По данным большинства функциональных и симптоматических шкал выявлены достоверно более высокие показатели в группе ОСО.

Представляется, что наиболее ценные сведения получены при анализе результатов оценки собственного состояния по визуально-аналоговой шкале (EQ-5D-5L) и «Общего состояния здоровья» QLQ-C30. Разница в показателях здесь наиболее существенна (82,4 и 65,7, 75,9 и 58,9 в основной и контрольной группах соответственно, $p<0,001$).

Оценка КЖ, сделанная самим пациентом, дает субъективную оценку его общего состояния и позволяет дифференцированно определить влияние заболевания и проводимого лечения на состояние пациента. На современном этапе считается, что качество жизни – более значимый критерий оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный «опухолевый ответ». Снижение показателей качества жизни по большинству шкал говорит о важности сохранения молочной железы. С учетом того, что медиана возраста в основной группе составила 56 лет, удаление молочной железы является серьезной психологической травмой не только для пациенток молодого возраста.

Лучшие показатели КЖ в основной группе связаны не только с успешным снижением объема вмешательства на молочной железе, но и сохранением подмышечно-подключичного коллектора у большинства пациенток – 39 (76,5%).

Также и многочисленными исследованиями было показано, что у пациенток с операбельным раком молочной железы, перенесшим биопсию сигнальных лимфатических узлов, качество жизни выше, чем у больных, подвергнутым подмышечной лимфаденэктомии [32, 79, 131]. Исследования GIVOM и ALMANAC не показали никакого отрицательного влияния БСЛУ на психическую или эмоциональную функции. Авторы этих исследований пришли к выводу, что БСЛУ дает лучшее качество жизни, без увеличения тревожности [44, 59].

Превосходные и хорошие эстетические результаты по результатам глобальной косметической шкалы (50 % и 44,7 %, соответственно) в большинстве случаев были связаны с небольшим объемом удаляемой ткани. По данным литературы во многих случаях органосохраняющее лечение представило более высокий уровень удовлетворенности по отношению к своей внешности, а также в сексуальной жизни [24]. Достижение высоких эстетических результатов обеспечивает лучшее самовосприятие образа тела. Телесный образ тесно связан с самоидентификацией, чувством собственного достоинства, привлекательностью, сексуальной функцией и социальными отношениями [49].

ВЫВОДЫ

1. Проведение неоадъювантного системного лекарственного лечения в зависимости от возраста больной, состояния сигнальных лимфатических узлов и молекулярного подтипа опухоли эффективно. У 96% (ДИ 89,1%-99,6%) пациенток удалось избежать мастэктомии и выполнить органосохраняющую операцию.

2. Применение интраоперационной лучевой терапии сопровождается минимальным количеством осложнений. Ранних послеоперационных осложнений не отмечено. При оценке по шкале LENT-SOMA токсичность III степени (фиброз) зарегистрирована в 2,6% случаев, язв и ретракций не выявлено.

3. Качество жизни пациенток, которым удалось выполнить органосохраняющую операцию, выше, чем после мастэктомии, по показателям общего состояния здоровья, ролевого, физического и эмоционального функционирования ($p<0,05$). Отмечены более высокие показатели по профилям «Боль», «Усталость», «Одышка», «Бессонница» и «Финансовые затруднения», «Образ тела» и «Сексуальная активность», меньшее число жалоб по профилю «Побочные эффекты со стороны руки» в основной группе ($p<0,05$).

4. По субъективной оценке косметические результаты после органосохраняющих операций в большинстве случаев характеризуются как превосходные и хорошие (в 50,0% и 44,7% случаев, соответственно) по данным глобальной косметической шкалы.

5. Наблюдаемая 1-годичная выживаемость в группе больных, подвергнутых органосохраняющему лечению, сопоставима с выживаемостью после мастэктомий (100% и 98%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных раком молочной железы cT2N0M0, которые на момент постановки диагноза не являются кандидатами для органосохраняющего лечения, в качестве эффективного метода комплексного лечения целесообразно использовать разработанную методику лечения. Данный подход подразумевает последовательное выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов с последующим проведением неоадъювантной системной лекарственной терапии и органосохраняющих операций с интраоперационной лучевой терапией аппаратом INTRABEAM. Использование данного метода позволяет достоверно улучшить качество жизни пациенток, определить чувствительность опухоли к проводимой системной терапии и у большего числа больных отказаться от подмышечной лимфаденэктомии. Предполагается, что применение интраоперационной лучевой терапии является безопасным и эффективным методом снижения вероятности развития местного рецидива РМЖ у больных высокого риска.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АХТ – Адъювантная химиотерапия

БСЛУ – Биопсия сигнальных лимфатических узлов

ГТ – Гормонотерапия

ДЛТ – Дистанционная лучевая терапия

ИОЛТ – Интраоперационная лучевая терапия

КЖ – Качество жизни

МЭ – Мастэктомия

НАХТ – Неоадъювантная химиотерапия

ОВ – Общая выживаемость

ОСО – Органосохраняющая операция

ПЛАЭ – Подмышечная лимфаденэктомия

ПР – Прогестероновые рецепторы

РМЖ – Рак молочной железы

РМЭ – Радикальная мастэктомия

РФП – Радиофармпрепарат

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ХТ – Химиотерапия

ЭР – Эстрогеновые рецепторы

HER2/neu – (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
– Рецептор эпидермального фактора роста

Ki67 – Ядерный антиген, экспрессируемый в пролиферативной фазе клеточного цикла (фазы G1, S, G2, M) и отсутствующий в фазе G0. Регуляторный белок.

NCCN – (National Comprehensive Cancer Network)
– Национальная всеобщая онкологическая сеть (США)

pCR – Полный патоморфологический регресс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / В.П. Боровиков. – М.: «Горячая линия-Телеком», 2013. – 288 с.
2. Золтан, Я. Реконструкция женской молочной железы / Я. Золтан. – Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии, 1989. – 204 с.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
4. Летягин, В.П. Эволюция хирургического лечения рака молочной железы / В.П. Летягин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 33-36.
5. Манихас, А.Г. Обоснование метода комплексного лечения локализованного рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии после неоадъювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов / А.Г. Манихас, И.А. Гринёв, А.С. Оганесян // Вопр. онкологии. – 2016. – Т. 6, № 62. – С. 767-774.
6. Манихас, А.Г. Органосохраняющее лечение рака молочной железы с интраоперационной лучевой терапией / А.Г. Манихас, И.А. Гринёв, А.С. Оганесян // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 77, № 4. – С. 15-21.
7. Манихас, А.Г. Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы / А.Г. Манихас, А.С. Оганесян, В.А. Скворцов // Уральский мед. журн. – 2014. – Т. 2, № 116. – С. 23-29.
8. Мерабишвили, В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы / В.М. Мерабишвили // Вопр. Онкологии. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 314-319.
9. Мусабаева, Л.И. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы /

Л.И. Мусабаева, Ж.А. Жогина, В.А. Лисин // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2010. – Т. 5, № 55. – С. 42-47.

10. Новицкий, А.В. Прогностическое значение общего качества жизни у больных злокачественными лимфомами [Электронный ресурс] / А.В. Новицкий, Ю.А. Сухонос, С.В. Петленко // Онкология. – 2009. – Т. 10. – Режим доступа: http://www.medline.ru/public/pdf/10_012.pdf.
11. Реброва, О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / О.В. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 380 с.
12. Семиглазов, В.Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семоглазов, А.Е. Клетцель. – СПб., 2006. – 350 с.
13. Семиглазов, В.Ф. Неоадъювантная системная терапия рака молочной железы : рук. для врачей / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Манихас, Т.Ю. Семиглазова. – СПб.: Аграф+, 2012. – С. 19-25.
14. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению / В.Ф. Семиглазов // Практ. онкология. – 2015. – Т. 16, № 2. – Р. 49-52.
15. Семиглазов, В.Ф. Руководство по органосохраняющему лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Г. Манихас. – СПб.: Аграф +, 2015. – 96 с.
16. Слонимская, Е.М. Результаты органосохраняющих операций с интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапией у больных раком молочной T1-2NO-1MO / Е.М. Слонимская, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин // Онкохирургия. – 2012. – № 4. – С. 33-36.
17. Трофимова, О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы : дис … д-ра мед. наук: 14.01.12 / Трофимова Оксана Петровна. – М., 2015. – 258 с.
18. Чучалин, А.Г. Качество жизни больных: влияние бронхиальной астмы и аллергического ринита / А.Г. Чучалин, Н.Ю. Сенкевич // Терапевт. арх. – 1998. – № 9. – С. 53-57.
19. Aaronson, N.K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in

oncology / N.K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman // J Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. – P. 365-376.

20. Ahram, H. Reliability of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients / H. Ahram, M. Hyeong-Gon, K. Jisun // J Breast Cancer. – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 378-385.
21. Al-Hilli, Z. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer / Z. Al-Hilli, J.C. Boughey // Chin Clin Oncol. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 37.
22. Amat, S. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy / S. Amat, T. Petit, M. Wilt // Eur J Cancer. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 205-211.
23. Antonini, N. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882 / N. Antonini, H. Jones, J.C. Horiot // Radiotherapy and Oncology. – 2007. – Vol. 82, № 3. – P. 265-271.
24. Arndt, V. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study / V. Arndt, C. Stegmaier, H. Ziegler // J Cancer Res Clin Oncol. – 2008. – Vol. 134. – P. 1311-1318.
25. Bartelink, H. 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 / H. Bartelink, J.C. Horiot, P. Poortmans // ICO. – 2007. – Vol. 25. – P. 3259-3326.
26. Bartelink, H. The impact of tumor size and histology on local control after breast-conser-ving therapy / H. Bartelink, J.H. Borger, J.A. van Dongen // Radiother Oncol. – 1988. – Vol. 11. – P. 297-303.
27. Belembaogo, E. Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers / E. Belembaogo, V. Feillel, P. Chollet // Eur J Cancer. – 1992. – Vol. 28A. – P. 896-900.

28. Belkacémi, Y. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice / Y. Belkacémi // European Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 79, № 2. – P. 91-102.
29. Belletti, B. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding / B. Belletti, J.S. Vaidya, S. D'Andrea // Clin Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 1325-1332.
30. Benda, R.K. Breast boost: are we missing the target / R.K. Benda, G. Yasuda, A. Sethi // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 905-909.
31. Bernhard, J. Factors affecting baseline quality of life in two international adjuvant breast cancer trials. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) / J. Bernhard, C. Thorny, A.S. Coates // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78, № 5. – P. 686-693.
32. Boguševičius, A. Quality of life after sentinel lymph node biopsy versus complete axillary lymph node dissection in early breast cancer: a 3-year follow-up study/ A. Boguševičius, D. Čepulienė // Medicina (Kaunas). – 2013. – Vol. 49, № 3. – P. 111-117.
33. Boileau, J.F. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study / J.F. Boileau, B. Poirier, M. Basik // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 258-264.
34. Boyages, J. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy / J. Boyages, A. Recht, J.L. Connolly // Radio-ther Oncol. – 1990. – Vol. 19. – P. 29-41.
35. Caiman, K.C. Quality of life in cancer patients – an hypothesis / K.C. Caiman // J. Me. Ethics. – 1984. – Vol. 10. – P. 124-127.
36. Cataliotti, L. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» Compared to Tamoxifen (PROACT) trial / L. Cataliotti, A.U. Buzdar, S. Noguchi // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 2095-2103.
37. Cesar, A. Neoadjuvant Therapy for Early-Stage Breast Cancer: Current Practice, Controversies, and Future Directions. Review Article / A. Cesar, C. Melissa,

C.M. Ashley // Oncology Journal, Breast Cancer. – 2015. – Vol. 29, № 11. – P. 828-838.

38. Chen, A.M. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience / A.M. Chen, F. Meric-Bernstam, K.K. Hunt // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 2303-2312.
39. Chen, Z. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature / Z. Chen, W. King, R. Pearcy // Radiother Oncol. – 2008. – Vol. 87. – P. 3-16.
40. Clark, R.M. Breast cancer: a 21 year experience with conservative surgery and radiation / R.M. Clark, R.H. Wilkinson, L.J. Mahiney // Int I Radiat Oncol Biol Phys. – 1982. – Vol. 8. – P. 967-979.
41. Clark, R.M. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer / R.M. Clark, P.B. McCulloch, M.N. Levine // J Natl Cancer. – 1992. – Vol. 84. – P. 683-689.
42. Dalberg, K. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences / K. Dalberg, A. Mattsson, L.E. Rutqvist // Breast Cancer ResTreat. – 1997. – Vol. 43. – P. 73-86.
43. D'Angelo-Donovan, D.D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a history and current clinical recommendations / D.D. D'Angelo-Donovan, D. Dickson-Witmer, N.J. Petrelli // Surg Oncol. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 196-200.
44. Del, B.P. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial / B.P. Del, G. Zavagno, P. Burelli // Eur J Surg Oncol. – 2008. – Vol. 34. – P. 508-513.
45. Diego, E.J. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes / E.J. Diego, P.F. McAuliffe, A. Soran // Ann Surg Oncol. – 2016. – Vol. 23, № 5. – P. 1549-1553.
46. Donker, M. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre,

open-label, phase 3 non-inferiority trial / M. Donker, G. van Tienhoven, M.E. Straver // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15. – P. 1303-1310.

47. Ellis, M.J. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031/ M.J. Ellis, V.J. Suman, J. Hoog // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2342-2349.
48. Esposito, E. Intraoperative radiotherapy in elderly patients with breast cancer: Is there a clinical applicability? Review of the current evidence / E. Esposito, R. Compagna, M. Rinaldo // Int J Surg. – 2016. – Suppl. 1. – P. 88-91.
49. Falk Dahl, C.A. A study of body image in long-term breast cancer survivors / C.A. Falk Dahl, K.V. Reinertsen, I.L. Nesvold // Cancer. – 2010. – Vol. 116. – P. 3549-3557.
50. Fann, J.R. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment / J.R. Fann, A.M. Thomas-Rich, W.J. Katon // Gen Hosp Psychiatry. – 2008. – Vol. 30. – P. 112-126.
51. Fastner, G. IOERT as anticipated tumor bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer -results of a case series after 5-year follow-up / G. Fastner, R. Reitsamer, I. Ziegler // International Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. 1193-1201.
52. Faverly, D.R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements / D.R. Faverly, J.H. Hendriks, R. Holland // Cancer. – 2001. – Vol. 91. – P. 647-659.
53. Fayers, P.M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual / P.M. Fayers, N.K. Aaronson, K. Bjordal. – 3rd edn. – Brussels: EORTC Quality of Life Group, 2008. – 427 p.
54. Fisher, B. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / B. Fisher, A. Brown, E. Mamounas // J Clin Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2483-2493.

55. Fisher, B. Lumpectomy for breast cancer: An update of the NSABP experience / B. Fisher // J natl canceri. – 1992. – Vol. 41. – P. 7-13.
56. Fisher, B. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy / B. Fisher, S. Anderson, E. Fisher // Lancet. – 1991. – Vol. 338, № 8763. – P. 327-331.
57. Fisher, B. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer / B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1233-1241.
58. Fisher, E. Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Procotol 6) / E. Fisher, R. Sass, B. Fisher // Cancer. – 1986. – Vol. 57. – P. 1717-1724.
59. Fleissig, A. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer / A. Fleissig // Breast Cancer Res Treat. – 2006. – Vol. 95. – P. 279-293.
60. Fourquet, A. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up / A. Fourquet, F. Campana, B. Zafrani // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1989. – Vol. 17. – P. 719-725.
61. Fowble, B. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment / B. Fowble, L.J. Solin, D.J. Schultz // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1990. – Vol. 19. – P. 833-842.
62. Fowble, B.L. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer / B.L. Fowble, L.J. Solin, D.J. Schultz // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1991. – Vol. 21. – P. 269-277.
63. Fredriksson, I. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women / I. Fredriksson, G. Liljegren, L.-G. Arnesson // Eur J Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 1537-1544.

64. Galimberti, V. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial / V. Galimberti, B.F. Cole, S. Zurrida // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 297-305.
65. Galimberti, V. Feasibility of sentinel node biopsy in breast cancer after neoadjuvant treatment / V. Galimberti // The Breast. – 2015. – Vol. 24. – P. 9.
66. Ganz, P.A. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis / P.A. Ganz, K.A. Desmond, T.R. Belin // J Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 2371-2380.
67. Ge, W.K. Sentinel lymph node biopsy does not apply to all axillary lymph node-positive breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy / W.K. Ge, B. Yang, W.S. Zuo // Thorac Cancer. – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 550-555.
68. Hanson, F.M. Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: the influence of disease phase / F.M. Hanson, V.J. Suman, T.A. Rummans // Psychooncology. – 2000. – Vol. 9, № 3. – P. 221-231.
69. Heather, A.J. Impact of Pathological Characteristics on Local Relapse After Breast-Conserving Therapy: A Subgroup Analysis of the EORTC Boost Versus No Boost Trial / A.J. Heather, A. Ninja, A.M. Augustinus // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 30. – P. 4939-4947.
70. Hieken, T.J. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases: commentary on the IBCSG 23-01 Trial / T.J. Hieken, J.C. Boughey // Gland Surg. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 128-132.
71. Holland, R. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast-conserving surgery / R. Holland, S. Veling, M. Mravunac // Cancer. – 1985. – Vol. 56, № 5. – P. 979-990.
72. Holland, R. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast / R. Holland, J. Connolly, R. Gelmann // J Clin Oncol. – 1990. – Vol. 8. – P. 113-118.

73. Huang, J. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review / J. Huang, L. Barbera, M. Brouwers // J Vlin Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 555-563.
74. Kaasa, S. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy / S. Kaasa, K. Bjordal, N. Aaronson // Eur J Cancer. – 1995. – Vol. 31A, № 13-14. – P. 2260-2263.
75. Kaidar-Person, O. Is current evidence about intraopertive partial breast irradiation sufficient for broad implementation in clinical practice? / O. Kaidar-Person, J. Yarnold, B. Offersen // Eur J Surg Oncol. – 2014. – Vol. 40. – P. 791-793.
76. Kida, K. A prospective feasibility study of sentinel node biopsy by modified Indigocarmine blue dye methods after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer / K. Kida, T. Ishikawa, A. Yamada // Eur J Surg Oncol. – 2015. – Vol. 41, № 4. – P. 566-570.
77. King, M.T. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 / M.T. King // Qual Life Res. – 1996. – Vol. 5. – P. 555-567.
78. Kling, K.M. Breast conservation after induction chemotherapy for locally advanced breast cancer / K.M. Kling, N. Ostrzega, P. Schmit // Am Surg. – 1997. – Vol. 63. – P. 861-864.
79. Kootstra, J. Quality of life after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in stage I/II breastcancer patients: a prospective longitudinal study / J. Kootstra, J.E. Hoekstra-Weebers, H. Rietman // Ann Surg Oncol. – 2008. – Vol. 15. – P. 2533-2541.
80. Krag, D.N. Second Milan Breast Cancer Conference / D.N. Krag. – Milan, 2000. – P. 14-16.
81. Kreitler, S. The psychological profile of women attending breast-screening tests II Soc / S. Kreitler, S. Chaitchik, H. Kreitler // Sci.Med. – 1990. – Vol. 31, № 10. – P. 1177-1185.

82. Kuehn, T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study / T. Kuehn, I. Bauerfeind, T. Fehm // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 609-618.
83. Kurtz, J.M. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis / J.M. Kurtz, R. Amalric, H. Brandone // Cancer. – 1989. – Vol. 63. – P. 1912-1917.
84. Kurtz, J.M. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy / J.M. Kurtz, J. Jacquemier, R. Amalric // Cancer. – 1990. – Vol. 65. – P. 1867-1878.
85. Latalski, M. Rozpoznanie raka sutka u kobiet-implikacje psychospoleczne (Social consequences of breast cancer in women suffering from the disease) / M. Latalski, Г.В. Kulik, H. Skorzynska // Wiad. Lek. – 2001. – Vol. 54, № 7-8. – P. 391-398.
86. Lee, H.D. Prospective evaluation of the feasibility of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with negative axillary conversion after neoadjuvant chemotherapy / H.D. Lee, S.G. Ahn, S.A. Lee // Cancer Res Treat. – 2015. – Vol. 47, № 1. – P. 26-33.
87. Leonardi, M.C. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection / M.C. Leonardi // Radiother Oncol. – 2013. – Vol. 106. – P. 21-27.
88. Leonardi, M.C. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology / M.C. Leonardi // Int J Radiat Oncol. – 2012. – Vol. 83. – P. 806-813.
89. Li, J.J. Endocrine therapy as adjuvant or neoadjuvant therapy for breast cancer: selecting the best agents, the timing and duration of treatment / J.J. Li, Z.M. Shao // Chin Clin Oncol. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 40.
90. Mackenzie, P. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial / P. Mackenzie, A. Fyles, C. Chung // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 1717.

91. Makris, A. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer / A. Makris, T.J. Powles, S.E. Ashley // Ann Oncol. – 1998. – Vol. 9. – P. 1179-1184.
92. Mauri, D. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis / D. Mauri, N. Pavlidis, J.P. Ioannidis // J Natl Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 188-194.
93. Mieog, J.S. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer / J.S. Mieog, J.A. van der Hage, C.J. van de Velde // Br J Surg. – 2007. – Vol. 94. – P. 1189-1200.
94. Min, S.Y. Locoregional recurrence of breast cancer in patients treated with breast conservation surgery and radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy / S.Y. Min, S.J. Lee, K.H. Shin // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2011. – Vol. 81. – P. 697-705.
95. NCCN (2017) [Electronic resource]. – Available at: https://www.nccn.org/ professionals/ physician_gls/pdf/breast.pdf. (accessed 6 April 2017).
96. Nielsen, M. Breast cancer and atypia amoung young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies / M. Nielsen, J.L. Thomsen, S. Primdahl // Br J Cancer. – 1987. – Vol. 56. – P. 814-819.
97. Ohsumi, S. Quality of life of breast cancer patients and types of surgery for breast cancer-current status and unresolved issues / S. Ohsumi, K. Shimozuma, K. Kuroi // Breast Cancer. – 2007. – Vol. 14. – P. 66-73.
98. Patten, D.K. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Are the current false negative rates acceptable? / D.K. Patten, K.E. Zacharioudakis, H. Chauhan // Breast. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 318-320.
99. Pelusi, J. Sexuality and body image. Research on breast cancer survivors documents altered body image and sexuality / J. Pelusi // Am J Nurs. – 2006. – Vol. 106. – P. 32-38.
100. Petit, T. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in Sbreast cancer patients

treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy / T. Petit, M. Wilt, M. Velten // Eur J Cancer. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 205-211.

101. Piñero-Madrona, A. Selective sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results of the GEICAM 2005-07 study / A. Piñero-Madrona, M.J. Escudero-Barea, F. Fernández-Robayna // Cir Esp. – 2015. – Vol. 93, № 1. – P. 23-29.
102. Poortmans, P. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial / P. Poortmans, H. Bartelink, J.C. Horiot // Radiother Oncol. – 2004. – Vol. 72. – P. 25-33.
103. Rastogi, P. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27 / P. Rastogi, S.J. Anderson, H.D. Bear // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 778-785.
104. Romestaing, P. Role of radiotherapy in the management of adenocarcinoma of the breast accessible to conservative surgery / P. Romestaing, J.J. Mazeron, R. Coquard // Cancer Radiother. – 1997. – Vol. 1, № 1. – P. 14-28.
105. Sataloff, D. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome / D. Sataloff, B. Mason, A. Prestipino // J Am Coll Surg. – 1995. – Vol. 180. – P. 297-306.
106. Schnitt, S.J. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy / S.J. Schnitt, J.L. Connolly, J.R. Harris // Cancer. – 1984. – Vol. 53. – P. 1049-1057.
107. Scholl, S.M. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6 / S.M. Scholl, A. Fourquet, B. Asselain // Eur J Cancer. – 1994. – Vol. 30A. – P. 645-652.
108. Schwartz, G.F. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast / G.F. Schwartz, C.A. Birchansky, L.T. Komarnicky // Cancer. – 1994. – Vol. 73. – P. 362-369.

109. Semiglazov, V.F. Breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy for breast cancer / V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, O.L. Petrenko // Vopr Onkol. – 2015. – Vol. 61, № 3. – P. 381-386.
110. Semiglazov, V.F. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4, N1-2, M0) / V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, V.G. Ivanov // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, abstr. – P. 530.
111. Semiglazov, V.F. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer / V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 244-254.
112. Silva, O.E. Breast Cancer: A practical guide surgical treatment / O.E. Silva, S. Zurrida. – Elsevier Saunders, 2005. – P. 172-174.
113. Silverstein, M.J. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1 – ELIOT / M.J. Silverstein // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21. – P. 3787-3792.
114. Silverstein, M.J. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2 – TARGIT / M.J. Silverstein, G. Fastner, S. Maluta // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21, № 12. – P. 3793-3799.
115. Singletary, S.E. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma / S.E. Singletary, M.D. McNeese, G.N. Hortobagyi // Cancer. – 1992. – Vol. 69. – P. 2849-2852.
116. Smith, I.E. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial / I.E. Smith, M. Dowsett, S.R. Ebbs // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 5108-5116.
117. Smith, I.E. Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer / I.E. Smith, A.L. Jones, M.E. O'Brien // Eur J Cancer. – 1993. – Vol. 29A. – P. 1796-1799.

118. Sprangers, M.A. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality of life questionnaire module: first results from a three-country field study / M.A. Sprangers, M. Groenvold, J.I. Arraras // J Clin Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 2756-2768.
119. Sun, Y. Comparison of quality of life based on surgical technique in patients with breast cancer / Y. Sun, S.W. Kim, C.Y. Heo // Jpn J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 44, № 1. – P. 22-27.
120. Vaidya, J.S. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications / J.S. VaidyaS, J.J. Vyas, R.F. Chinoy // Br I Cancer. – 1996. – Vol. 74. – P. 820-824.
121. Vaidya, J.S. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial / J.S. Vaidya, F. Wenz, M. Bulsara // Lancet. 2014. – Vol. 383, № 9917. – P. 603-613.
122. Valente, S.A. TARGIT-R (Retrospective): North American Experience with Intraoperative Radiation Using Low-Kilovoltage X-Rays for Breast Cancer / S.A. Valente, R.D. Tendulkar, S. Cherian // Ann Surg Oncol. – 2016. – Vol. 23, № 9. – P. 2809-2815.
123. Van der Hage, J.A. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 / J.A. Van der Hage, C.J. van de Velde, J.P. Julien // J Clin Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 4224-4237.
124. Van Dongen, J.A. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial / J.A. Van Dongen, A.C. Voogd, I.S. Fentiman // J. Natl. Cancer. Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1143-1150.
125. Veronesi, U. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons / U. Veronesi // Breast Cancer Res Treat. – 2010. – Vol. 124. – P. 141-151.

126. Veronesi, U. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial / U. Veronesi // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – P. 1269-1277.
127. Veronesi, U. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events / U. Veronesi, E. Marubini, M. Del Vecchio // J Natl Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – P. 19-27.
128. Veronesi, U. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast / U. Veronesi, A. Luini, M. Del Vecchio // N ENgl I Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1587-1591.
129. Veronesi, U. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breastconserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer / U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1217-1232.
130. Volders, J.H. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery – Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study / J.H. Volders, M.H. Haloua, N.M. Krekel // Eur J Surg Oncol. – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 986-993.
131. Wang, Z. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis / Z. Wang, L.C. Wu, J.Q. Chen // Breast Cancer Res Treat. – 2011. – Vol. 129. – P. 675-689.
132. Wenz, F. Accelerated Partial Breast Irradiation in Clinical Practice / F. Wenz, F. Sedlmayer, C. Herskind // Breast Care. – 2015. – Vol. 10. – P. 247-252.
133. Wolmark, N. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / N. Wolmark, J. Wang, E. Mamounas // J Natl Cancer Inst Monogr. – 2001. – Vol. 30. – P. 96-102.
134. Yarnold, J. Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial / J. Yarnold, B. Offersen, I. Olivotto // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 1717-1718.
135. Yun, Y.H. Validation of the Korean version of the EORTC QLQ-C30 / Y.H. Yun,Y.S. Park, E.S. Lee // Qual Life Res. – 2004. – Vol. 13. – P. 863-868.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А
(справочное)

EORTC QLQ-C30

(version 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

Дату рождения (день, месяц, год):

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):

	Не было	Слегка	Сущест-венно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
В течение последней недели**:**	Не было	Слегка	Сущест-венно	Очень сильно
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1 1	2 2	3 3	4 4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1 1	2 2	3 3	4 4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4

10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14. Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15. Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16. Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17. Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18. Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19. Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4
20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4
21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4
22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4
25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни?	1 1	2 2	3 3	4 4
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1 1	2 22	3 3	4 4
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1 1	2 2	3 3	4 4

При ответе на последующие вопросы**,** пожалуйста**,** обведите кружком номер ответа в интервале от **1** до **7,** который наиболее точно отражает Вашу ситуацию**.**

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?

1	3	4	5	6	7
Очень плохое					Отличное

30. Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отличное

Приложение Б

(справочное)

EORTC QLQ - BR23

Больные иногда сообщают о наличии перечисленных ниже симптомов или проблем. Пожалуйста укажите, в какой степени эти симптомы или проблемы проявлялись у Вас на протяжении последней недели.

В течение последней недели:

		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
31.	Была ли у Вас сухость во рту?	1	2	3	4
32.	Отличался ли вкус пищи и напитков от обычного?	1	2	3	4
33.	Была ли боль в глазах, раздражение или слезотечение?	1	2	3	4
34.	Была ли потеря волос?	1	2	3	4
35.	Отвечайте на этот вопрос только если была потеря волос: Были ли Вы огорчены потерей волос?	1	2	3	4
36.	Чувствовали ли вы болезненность или недомогание?	1	2	3	4
37.	Были ли у Вас горячие приливы?	1	2	3	4
38.	Были ли у Вас головные боли?	1	2	3	4
39.	Ощутили ли Вы себя физически менее привлекательной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
40.	Чувствовали ли Вы себя менее женственной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
41.	Было ли Вам трудно смотреть на себя обнаженную?	1	2	3	4
42.	Вызывало ли у Вас чувство неудовлетворения Ваше тело?	1	2	3	4
43.	Были ли Вы обеспокоены в отношении своего здоровья в будущем?	1	2	3	4

На протяжении последних четырех недель :

		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
44.	Насколько Вы были заинтересованы в сексе?	1	2	3	4

45.	Насколько Вы были сексуально активны? (при наличии полового акта или без него)	1	2	3	4
46.	Отвечайте на этот вопрос только если Вы были сексуально активны: Насколько секс принес вам наслаждение?	1	2	3	4
47.	Была ли у Вас боль в руке или плече?	1	2	3	4
48.	Была ли рука или кисть отечной?	1	2	3	4
49.	Было ли Вам трудно поднимать руку или отводить ее в сторону?	1	2	3	4
50.	Была ли у Вас боль в области пораженной молочной железы?	1	2	3	4
51.	Была ли область пораженной молочной железы отечной?	1	2	3	4
52.	Была ли область пораженной молочной железы гиперчувствительной?	1	2	3	4
53.	Были ли у Вас проблемы с кожей на пораженной молочной железе или около нее (зуд, сухость, шелушение)?	1	2	3	4

Приложение В

(справочное)

Опросник EQ-5D-5L (1 of 2)

В каждом разделе отметьте галочкой ОДИН квадратик, который наилучшим образом отражает состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ.

Подвижность

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
- Я испытываю небольшие трудности при ходьбе
- Я испытываю умеренные трудности при ходьбе
- Я испытываю большие трудности при ходьбе
- Я не в состоянии ходить

Уход за собой

- Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием
- Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам(-а) мыться или одеваться

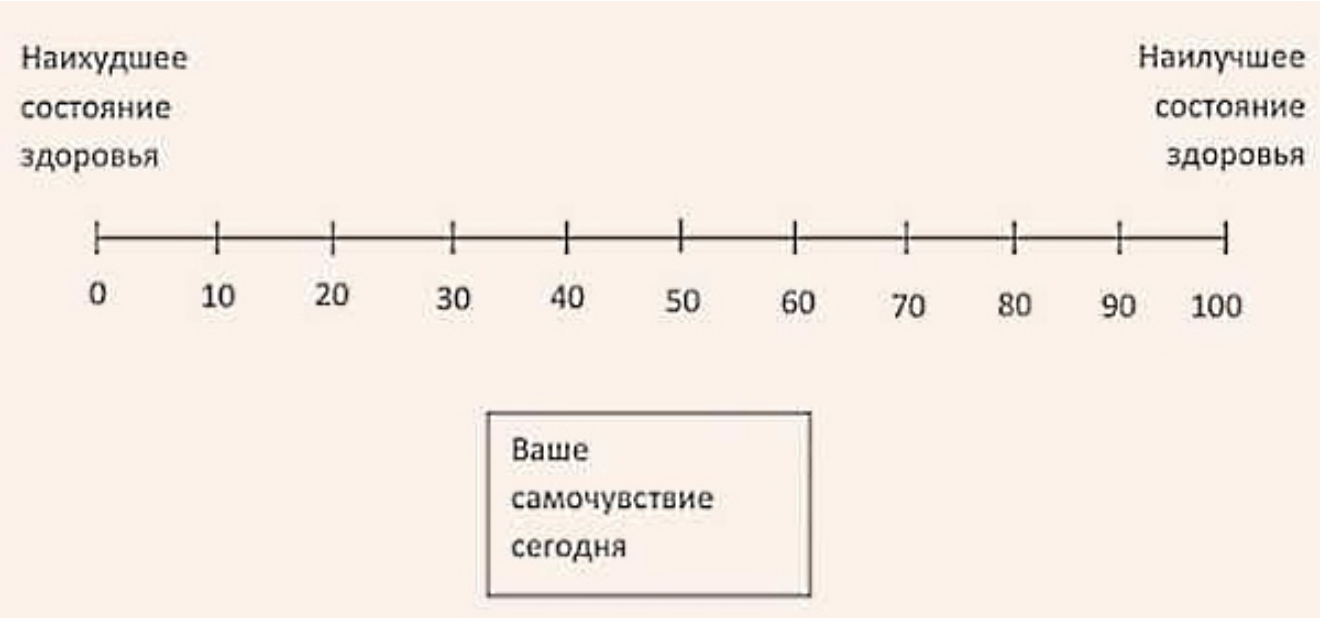
Привычная повседневная деятельность

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
- Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднена
- Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднена
- Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднена
- Я не в состоянии заниматься привычной повседневной деятельностью

Боль/дискомфорт

- Я не испытываю боль или дискомфорт
- Я испытываю небольшую боль или дискомфорт
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт
- Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт

Тревога/депрессия

- Я не испытываю тревогу или депрессию
- Я испытываю небольшую тревогу или депрессию
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю сильную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Визуально аналоговая шкала (ВАШ) вашего самочувствия.