

Опыт применения методики интраоперационной лучевой терапии после неоадьювантного системного лекарственного лечения и биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с клинической стадией T2N0M0

А.Г.Манихас^{1,2}, И.А.Гринева^{✉1,2}, А.С.Оганесян¹, С.И.Чикризов¹, Г.М.Манихас¹

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

✉ivan_grinev@mail.ru

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – лидирующее онкологическое заболевание в женской популяции. У части больных с клинической стадией T2N0M0 выполнение органосохраняющей операции невозможно из-за больших размеров первичной опухоли. Оптимальным хирургическим вмешательством в данной ситуации является мастэктомия. Однако удаление молочной железы – серьезная психологическая травма для пациенток, вызывающая выраженное снижение качества жизни. Попытка выполнения органосохраняющей операции является вполне логичной. В связи с этим изучается метод комплексного лечения РМЖ с использованием методик интраоперационной лучевой терапии, биопсии сигнального лимфатического узла и неоадьювантной системной лекарственной терапии.

Цель: улучшение результатов лечения раннего РМЖ с T2N0M0 путем внедрения в клиническую практику оригинального метода комплексного лечения.

Материалы и методы. В исследование была включена 101 пациентка, проходившая лечение в 1-м онкологическом отделении СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2014 по 2016 г. Основным критерием включения являлась клиническая стадия T2N0M0. Всем больным было показано хирургическое лечение в объеме мастэктомии (пациентки не являются кандидатами на органосохраняющее лечение). В основную группу попали пациентки (n=51), получившие лечение по исследуемой методике. В контрольную группу были рандомизированы 50 больных, которым была выполнена мастэктомия. В основной группе проводилась оценка поздней токсичности после радиохимиотерапии с использованием модифицированной шкалы LENT-SOMA. Оценка качества жизни проводилась по данным анкетирования опросником QLQ-C30 в обеих группах.

Результаты. С учетом клинко-рентгенологического ответа опухоли на неоадьювантную терапию 49 (96%) пациенткам основной группы удалось выполнить органосохраняющую операцию (туморэктомию с интраоперационным облучением). После системной терапии 10 (20%) женщинам выполнена подмышечная лимфаденэктомия. Качество жизни в основной группе оказалось достоверно выше. Выраженной поздней токсичности после применения интраоперационной и дистанционной лучевой терапии не отмечено.

Выводы. Разработанный метод комплексного лечения раннего РМЖ является эффективным и безопасным и, возможно, способен обеспечить такой же контроль за локорегионарным рецидивированием, как и радикальная модифицированная мастэктомия. Однако предложенный метод обеспечивает статистически значимое более высокое качество жизни.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, биопсия сигнальных лимфоузлов, неоадьювантная терапия.

Для цитирования: Манихас А.Г., Гринева И.А., Оганесян А.С. и др. Опыт применения методики интраоперационной лучевой терапии после неоадьювантного системного лекарственного лечения и биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с клинической стадией T2N0M0. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 16–21.

Original article

Experience of the usage intraoperative radiation therapy after neoadjuvant systemic drug treatment and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with clinical stage T2N0M0

A.G.Manikhas^{1,2}, I.A.Grinea^{✉1,2}, A.S.Oganessian¹, S.I.Chikrizov¹, G.M.Manikhas¹

¹Saint Petersburg City Oncology Clinic. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, 2-ia Berezovaia alleia, d. 3/5;

²I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

✉ivan_grinev@mail.ru

Abstract

Relevance. Breast cancer is the leading oncological disease among female population. In some cases, clinical stage T2N0M0 is contra-indication to breast-conserving surgery due to a big size of the primary tumor. Mastectomy is an optimal surgery in this situation. Howe-

ver, removal of the breast is a serious psychological trauma for the patient, causing quality of life decrease. Attempting to perform breast-conserving surgery is quite logical. Due to this we investigated a method of complex treatment of breast cancer using intraoperative radiation therapy, sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant systemic drug therapy.

Goal: the main goal is to improve the results of early breast cancer treatment, through the introduction into clinical practice of the original method of complex treatment.

Materials and methods. 101 patients treated in the State clinical oncology department of St. Petersburg in the period from 2014 to 2016 were included in the study. The main inclusion criteria was a clinical stage T2N0M0. All the patients are not the candidates for breast – conserving surgery. In the experience group were patients (n=51) who received treatment on the method studied. 50 patients were randomized to the control group, where the mastectomy was performed. In the experience group late toxicity was evaluated after radio-surgery using modified LENT-SOMA scale. Quality of life was assessed by questionnaire QLQ-C30 in both groups.

Results. 49 (96%) patients of the experience group were treated by breast-conserving surgery (lumpectomy with intraoperative radiation) due to clinical and radiological tumor response to neoadjuvant therapy. After systemic therapy 10 (20%) women were performed axillary lymph node dissection. Quality of life in the experience group was significantly higher. Late toxicity was not significant after application of intraoperative and whole breast radiotherapy.

Conclusion. The investigated method of a complex treatment of early breast cancer is safe and effective and is able to provide the same control of locoregional recurrence as modified radical mastectomy. However, the proposed method provides a statistically significant better quality of life.

Key words: intraoperative radiation therapy, sentinel lymph node biopsy, neoadjuvant therapy.

For citation: Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganessian A.S. et al. Experience of the usage intraoperative radiation therapy after neoadjuvant systemic drug treatment and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with clinical stage T2N0M0. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 16–21.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующим онкологическим заболеванием 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 выявляется на I–II стадиях в 68,1% случаев [1]. На данных стадиях лечение начинается, как правило, с операции. Современной тенденцией является снижение объема хирургического лечения при операбельных формах рака. Установлено, что различия в объеме удаляемой ткани молочной железы не влияют на общую выживаемость больных РМЖ при адекватном системном лекарственном лечении и назначении дистанционной лучевой терапии при органосохраняющих операциях (ОСО) [2]. 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 (Madden, Patey–Dyson) способна обеспечить максимальный местный контроль за заболеванием. Но качество жизни (КЖ) больных, перенесших мастэктомию, как это отмечалось во многих исследованиях, существенно ниже по сравнению с теми женщинами, которым выполнялись органосохраняющие или реконструктивно-пластические операции [3].

Проведение современной дооперационной (неоадьювантной) системной лекарственной терапии позволяет у части больных, которым показана мастэктомия, уменьшить размеры первичной опухоли, что может позволить хирургу выполнить ОСО [4, 5]. Данные по общей выживаемости больных, которым была назначена или неоадьювантная терапия, или адьювантная терапия, оказались схожими, что отмечено во многих исследованиях [6]. Однако, как известно, первичные размеры опухоли являются одним из наиболее важных факторов, влияющих на развитие местного рецидива, при органосохраняющих операциях [7, 8]. Также отмечено, что подавляющее число местных рецидивов возникает в области ложа первичной опухоли [9, 10]. Это особенно актуально для больных, которым после проведения неоадьювантной лекарственной терапии выполняется ОСО. Возможно, назначение дополнительной дозы облучения к ложу первичной опухоли позволит снизить риск местного рецидива у данной категории больных, что показано во многих исследованиях [11]. Так, например, заслуживает особого внимания исследование, проведенное G.Fastner и соавт. на небольшом числе больных. Между 2002 и 2007 г. 83 пациентки со II и III клинической стадией получили лечение, его результаты проанализированы в 2012 г. Боль-

ные получили от 3 до 6 курсов предоперационной химиотерапии, содержащих таксаны или антрациклины. В дальнейшем все пациентки подвергались ОСО и интраоперационной электронно-лучевой терапии в дозе 9 грей (Гр). Стандартную дистанционную лучевую терапию в суммарной дозе 51–57 Гр получила 81 больная (2 отказались от проведения, результаты их лечения не учитывались при анализе данных). При медиане наблюдения 59 мес уровень контроля за местным рецидивированием составил 98,5% [12].

Е.М.Слонимская и соавт. в собственном исследовании интраоперационной лучевой терапии в сочетании с дистанционной при органосохраняющем лечении больных РМЖ T1-2N0-1M0 показали, что за 5-летний период наблюдения рецидивы РМЖ в основной группе были диагностированы у 6 (2,38%) больных, а в контрольной группе (органосохраняющее лечение с последующей лучевой терапией без интраоперационной лучевой терапии – ИОЛТ) – у 13 (11%) больных ($p=0,001$). В 1-й 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 [11, 13].

Опыт 5-летней работы F.Wenz и соавт. показывает, что ИОЛТ в качестве «boost» с последующей дистанционной лучевой терапией приводит к низкой частоте местных рецидивов и низкой токсичности. В анализ 2002–2007 гг. включено 155 случаев РМЖ у 154 женщин. Средний возраст – 63 года (от 30 до 83 лет). Опухоли T1 и T2 выявлены у 100 и 55 пациенток соответственно; N0/N1/N2/N3 отмечен у 108/34/11/2 пациенток. Из этих больных всего 10 летальных исходов, 8 случаев отдаленного метастазирования и в 2 случаях рецидив; взятые вместе, результаты продемонстрировали общую выживаемость 87,0% в срок 5 лет и безрецидивную (в молочной железе) выживаемость 98,5%.

В Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) на базе 1-го хирургического отделения проведено собственное исследование, в которое были включены 259 больных РМЖ со стадией процесса T1-2N0M0 в период с 2009 по 2013 г. 130 пациенток получили органосохраняющее лечение со стандартной дистанционной лучевой терапией. ОСО выполнили 129 женщинам с ИОЛТ аппаратом INTRABEAM. Показатели безрецидивной выживаемости в группах оказались схожими [14–16].

Усовершенствование программ маммографического скрининга привело к увеличению числа пациенток с минимальной степенью распространенности опухолевого про-

Таблица 1. Распределение больных по возрастным группам

Возраст пациенток, лет	Группа пациенток			
	Основная (n=51)		Контрольная (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
18–44	10	20	6	12
45–59	21	41	20	40
60–74	19	37	23	46
Более 75	1	2	1	2

Таблица 2. Распределение пациенток по молекулярному подтипу опухоли

Молекулярные подтипы	Группа пациенток			
	Основная (n=51)		Контрольная (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Люминальный А	21	41	25	50
Люминальный В (Her2/neu – отрицательный)	22	43	18	36
Люминальный В (Her2/neu – положительный)	3	6	0	0
Her2/neu – положительный	0	0	3	6
Трижды негативный	5	10	4	8

цесса, локорегионарное распространение при котором в целом отмечается значительно реже. Подобный факт не мог повлиять на изменение идеологии хирургического лечения подмышечной области при РМЖ, развивающейся с тенденцией к менее агрессивным подходам, предполагающим биопсию сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ). Оптимальные сроки БСЛУ получавших неoadъювантную системную лекарственную терапию являются неопределенными. Исследование Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA) было разработано для определения сроков БСЛУ у больных, подвергшихся неoadъювантной химиотерапии. SENTINA – проспективное многоцентровое когортное исследование, проведенное в 103 учреждениях в Германии и Австрии. Из 1737 пациентов, получавших лечение, 1022 женщины подверглись БСЛУ перед неoadъювантной химиотерапией, при этом частота выявления сигнального узла составила 99,1%, а в группе больных, подвергнутых процедуре после системной терапии (n=592) – 80,1% и ложноотрицательный показатель – 14,2%, при этом частота ложноотрицательных результатов составила 24,3% (17 из 70) для женщин, у которых был удален 1 узел, и 18,5% (10 из 54) для тех, у кого при БСЛУ удалены 2 лимфоузла. Исследование сделало выводы, что БСЛУ является надежным диагностическим методом перед неoadъювантной химиотерапией. После системного лечения процедура имеет более низкую выявляемость сторожевого лимфоузла и высокий уровень ложноотрицательных ответов по сравнению с БСЛУ, выполненной перед неoadъювантной химиотерапией [17].

Материалы и методы

В наше исследование была включена 101 пациентка, проходившая лечение в 1-м онкологическом (онкомамологическом) отделении СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2014 по 2016 г. Основными критериями включения являлись гистологически и иммуногистохимически верифицированный РМЖ, клиническая стадия T2N0M0, отсутствие выраженной сопутствующей патологии. Всем больным было показано хирургическое лечение в объеме мастэктомии (пациентки не являются кандидатами на органосохраняющее лечение). РМЖ в анамнезе, центральная локализация опухоли, мультицентричный характер роста опухоли являлись критериями исключения. В основную группу попали пациентки (n=51), получившие лечение по исследуемой методике. В контрольную группу были рандомизированы 50 больных, которым была выполнена мастэктомия как традиционный метод лечения с учетом стадии заболевания и размеров опухоли. В

основной группе проводилась оценка поздней токсичности после радиохирургии с использованием модифицированной шкалы LENT-SOMA. Оценка КЖ проводилась по данным анкетирования опросником QLQ-C30 в обеих группах.

Характеристика исследованных групп

Группы были сопоставимы по молекулярному подтипу, возрасту и размеру опухоли до маммографии. Распределение пациенток по возрастным группам представлено в табл. 1.

Средний возраст больных в основной группе – 54,6±10,6 года, в контрольной – 57,5±9,5 года.

Все пациентки имели верифицированный РМЖ. Распределение по молекулярному подтипу опухоли представлено в табл. 2.

Средний размер опухоли, измеренный по максимальному диаметру, по данным маммографии до начала системной терапии в основной группе – 30,4±7,2 мм, в контрольной – 31,6±5,6 мм.

Основные этапы комплексного лечения

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

- I этап хирургического лечения. Биопсия сигнальных лимфатических узлов.** С целью проведения данной процедуры за 2–4 ч до выполнения операции внутривенно в проекции опухоли и перитуморально вводился радиофармпрепарат Технефит ^{99m}Tc. Для интраоперационного выявления сигнальных лимфоузлов использовался портативный гамма-датчик Gammafinder II.
- Неoadъювантная системная лекарственная терапия.** В зависимости от состояния сигнальных лимфоузлов, возраста пациентки и фенотипа опухоли определялся вариант лечения – полихимиотерапия или эндокринотерапия.
- II этап хирургического лечения.** По результатам ответа опухоли на проведенную терапию планировался II этап хирургического лечения. В случае если по клиническим и/или инструментальным данным возможно выполнение ОСО, пациентке выполнялась секторальная резекция (туморэктомия) опухоли с интраоперационной оценкой краев опухолевого ложа. Сеанс ИОЛТ проводился в операционной системе INTRABEAM. Длительность облучения составила 19–50 мин в зависимости от размера аппликатора, однократная подводимая доза – 20 Гр. Пациенткам, не ответившим на предоперационную терапию, выполнялась мастэктомия по Madden.
- Дистанционная лучевая терапия.** У тех пациенток, которым удалось выполнить секторальную резекцию с

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза, варианта неoadъювантной терапии и статуса сигнальных лимфатических узлов

Лечебный патоморфоз по D.Sataloff	ПХТ	ПХТ	ГТ	ГТ	Итого	
	N-	N+	N-	N+	абс.	%
T–A (полный или почти полный лечебный эффект)	3	2	1	2	8	16
T–B (субъективно лечебный эффект более 50%)	8	5	6	0	19	37
T–C (субъективно лечебный эффект менее 50%)	7	5	5	2	19	37
T–D (отсутствие лечебного эффекта)	0	2	2	1	5	10
Итого	18 (35%)	14 (27,5%)	14 (27,5%)	5 (10%)	51	100

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия, ГТ – гормонотерапия.

Таблица 4. Оценка поздней токсичности после радиохирургии с использованием модифицированной шкалы LENT-SOMA

	0		I		II		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фиброз	17	45	15	39	5	13	1	3	0	0
Ретракция	38	100								
Язва	38	100	0	0						
Гиперпигментация	20	53	17	45	1	3				
Боль	30	79	7	18	1	3				
Телеангиоэктазия	37	97	1	3						
Отек молочной железы	33	87	5	13						
Отек руки	33	87	5	13						

ИОЛТ, следующим этапом проводилась стандартная дистанционная лучевая терапия (суммарная очаговая доза – 50–55 Гр). Дистанционное облучение зон регионарного лимфотока проводилось в следующих случаях:

- поражение метастазами более 3 лимфатических узлов;
 - отказ от подмышечной лимфаденэктомии (ПЛАЭ) у пациенток с микрометастазами или с 1–2 макрометастазами в сигнальных лимфоузлах, если общее количество удаленных лимфатических узлов 3 и более.
5. **Адьювантное лекарственное лечение.** Планировалось в зависимости от клинического и патоморфологического ответа опухоли.

Результаты

В ходе исследования среднее количество удаленных сигнальных лимфоузлов составило 3. У 19 (37%) пациенток выявлены метастазы в лимфатических узлах. У 18 больных число пораженных лимфатических узлов составило 3 и менее, только у 1 пациентки выявлены метастазы в 4 лимфоузлах.

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, также купированное консервативно приемом антибиотиков и промыванием полости раны раствором антисептиков.

Схемы, назначенные больным в неoadъювантном режиме: 24 пациентки получили полихимиотерапию по схеме FAC, 2 – по схеме CMF, 1 – AT, 2 – DocCarb+AC, 2 – T+FEC + Trastuzumab, 1 – Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab. Количество курсов – от 4 до 6. После каждого двух курсов больным выполнялась маммография и производилась их объективная оценка на предмет возможности выполнения ОСО. Неoadъювантная эндокринотерапия была назначена 19 пациенткам. Каждые 3 мес больным проводились объективный осмотр и маммография. Длительность лечения – от 4 до 10 мес.

Удалось выполнить ОСО (туморэктомию с интраоперационным облучением) в связи с клинко-рентгенологическим ответом опухоли на проводимую терапию 49 (96%) пациенткам. Средний размер опухоли до начала лечения по данным маммографии составил 30,4±7,2 мм, после проведе-

ния неoadъювантной 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. Из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии 2 больным выполнена мастэктомия.

После системной терапии 10 (20%) из 49 женщин выполнена ПЛАЭ. У 7 (14%) пациенток было решено воздержаться от ПЛАЭ из-за поражения 1 сигнального лимфатического узла, выраженного клинко-рентгенологического ответа опухоли и удаления более 3 сигнальных лимфатических узлов при биопсии. У пациенток, подвергнутых ПЛАЭ, метастазы выявлены только у 1 (2%) больной, причем это был 1 микрометастаз из 10 удаленных лимфоузлов.

Средний размер опухоли по данным патоморфологического исследования составил 12,5±7,5 мм. (При тотальном лечебном патоморфозе размеры остаточной принимали за 0.) Лечебный патоморфоз оценивался по D.Sataloff. Данная классификация лечебного патоморфоза используется в рутинной практике СПб ГБУЗ ГКОД.

Распределение больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза, варианта неoadъювантной терапии и статуса сигнальных лимфатических узлов представлены в табл. 3.

У 5 пациенток лечебного патоморфоза не отмечено. Выполнена мастэктомия 2 больным. У 3 отмечался клинко-рентгенологический эффект, им удалось выполнить ОСО.

При медиане наблюдения 12 мес данных о местном рецидиве в основной группе не было получено.

Для оценки поздней токсичности после радиохирургии использовалась модифицированная шкала LENT-SOMA. Результаты представлены в табл. 4.

По шкале LENT-SOMA, модифицированной для РМЖ, оценены результаты 38 пациенток из 49. Оценка проводилась через 6 мес после окончания химиотерапии или лучевой терапии, в случае если пациентка получала эндокринотерапию. Результаты оценивали по клинической картине. В целом комбинация ИОЛТ с дистанционной лучевой терапией хорошо переносилась больными. Токсичность 3-й степени (фиброз) отмечена у 1 пациентки. У 18 пациенток отмечена

гиперпигментация, при этом 2-я степень выявлена у 1 больной. У 5 пациенток выявлен отек молочной железы 1-й степени. Язвы в области послеоперационного рубца не отмечены 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 1-й степени зарегистрирован у 5 пациенток, причем только у 2 из них была выполнена подмышечная лимфодиссекция. Наблюдаемая частота токсичности не зависела от возраста, стадии опухолевого процесса или системной терапии.

Для оценки КЖ в нашем исследовании использовался опросник EORTC QLQ-C30. Данные шкалы «Общее состояние здоровья» показывают, как пациентки сами оценивали свое здоровье и КЖ. В основной группе отмечены более высокие показатели КЖ, чем у пациенток контрольной группы (75,9±2,8 и 58,9±2,9 балла соответственно, $p < 0,001$). По результатам анкетирования среди функциональных шкал значения профилей «Ролевое функционирование» и «Физическое функционирование», которые отражают возможность заниматься повседневными делами и физическую активность больных, были достоверно выше в основной группе, чем в контрольной, как и «Познавательное функционирование», отвечающее за концентрацию внимания, интерес к окружающему и др. Показатель «Эмоционального функционирования» оказался достоверно выше в основной группе. Данный профиль включает в себя вопросы ощущения пациентками чувств подавленности, беспокойства, раздражения и напряженности. В познавательной и социальной сфере не было отмечено статистически значимых различий в группах. При анализе данных анкетирования по симптоматическим шкалам, выяснилось, что значительное увеличение показателей было выявлено по шкалам «Боль» и «Усталость» в контрольной группе. Также достоверные отличия

выявлены по шкалам «Одышка» и «Бессонница», которые в основной группе отмечались реже. Отличий по показателям «Снижение аппетита», «Констипация» и «Диарея» не было выявлено. «Финансовые затруднения» отмечались гораздо чаще в контрольной группе. Пациентки практически не предъявляли жалобы на тошноту и рвоту.

При анализе полученных результатов было отмечено, что исследуемый нами комплексный метод лечения РМЖ клинической стадии T2N0M0 не сопровождается выраженными нежелательными явлениями. В оценке поздней токсичности выраженных побочных эффектов также не было выявлено. Достоверно лучшие результаты по данным анкетирования опросником EORTC QLQ-C30 в основной группе говорят о важности сохранения молочной железы и аксиллярного лимфатического коллектора. 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. Оценка КЖ может использоваться как критерий эффективности лечения, прогноза заболевания, его значения могут служить для оптимального выбора терапии.

Выводы

Применение разработанной нами методики комплексного лечения локализованного РМЖ является эффективным и безопасным и, возможно, способно обеспечить такой же контроль за локорегионарным рецидивированием, как и радикальная модифицированная мастэктомия. Однако предложенный метод обеспечивает статистически значимое более высокое КЖ.

Литература/References

1. Мерабшвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы. *Вопр. онкологии.* 2013; 59 (3): 314–19. / Merabshvili V.M. Epidemiologia i vyzhivaemost' bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. *Vopr. onkologii.* 2013; 59 (3): 314–19. [in Russian]
2. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Манихас А.Г. Руководство по органосохраняющему лечению рака молочной железы. СПб: Аграф+, 2015. / Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Manikhas A.G. *Rukovodstvo po organosokhraniayemyu lecheniu raka molochnoi zhelezy.* SPb: Agraft+, 2015. [in Russian]
3. Falk Dabl CA, Reinertsen KV, Nesvold IL et al. A study of body image in long-term breast cancer survivors. *Cancer* 2010; 116: 3549–57.
4. Makris A, Poules TJ, Ashley SE et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1179–84.
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. 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. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483–93.
6. Семглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семглазова Т.Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. СПб: Аграф+, 2012. / Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Semiglazova T.Yu. i dr. *Neoad'iuvantnaya sistemnaya terapiya raka molochnoi zhelezy.* SPb: Agraft+, 2012. [in Russian]
7. Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist LE et al. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 73–86.
8. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19–27.
9. Boyages J, Recht A, Connolly JL et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiolther Oncol* 1990; 19: 29–41.
10. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radioterapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912–7.
11. Слонимская Е.М., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. Результаты органосохраняющих операций с интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапией у больных раком молочной железы T1-2N0-1M0. *Онкохирургия.* 2012; 4: 33–6. / Slonimskaya E.M., Musabaeva L.I., Lisin V.A. *Rezultaty organosokhraniayushchikh operatsii s intraoperatsionnoi elektronnoi i distantsionnoi gamma-terapiiey u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy T1-2N0-1M0.* *Onkokhirurgiia.* 2012; 4: 33–6. [in Russian]
12. 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. *Int J Cancer* 2015; 1194–200.
13. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Лисин В.А. и др. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2010; 55 (5): 42–7. / Musabaeva L.I., Zbogina Zh.A., Lisin V.A. i dr. *Intraoperatsionnaya elektronnaya i distantsionnaya gamma-terapiya v organosokhraniayushchem lechenii bol'nykh rakom molochnoi zhelezy.* *Med. radiologiya i radiats. bezopasnost'.* 2010; 55 (5): 42–7. [in Russian]
14. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Органосохраняющее лечение рака молочной железы с интраоперационной лучевой терапией. *Врач-аспирант.* 2016; 4 (77): 15–21. / Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganessian A.S. i dr. *Organosokhraniayushchee lechenie raka molochnoi zhelezy s intraoperatsionnoi luchевой terapiiey.* *Vrach-aspirant.* 2016; 4 (77): 15–21. [in Russian]
15. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Обоснование метода комплексного лечения локализованного рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии после неoadъювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов. *Вопр. онкологии.* 2016; 62 (6): 767–74. / Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganessian A.S. i dr. *Obosnovanie metoda kompleksnogo lecheniya lokalizovannogo raka molochnoi zhelezy s ispol'zovaniem metodiki intraoperatsionnoi luchевой terapii posle neoad'iuvantnoi sistemnoi lekarstvennoi terapii i biopsii sig-*

- nal'nykh limfaticheskikh uzlov. Vopr. onkologii. 2016; 62 (6): 767–74. [in Russian]*
16. Манихас А.Г., Оганесян А.С., Скворцов В.А. и др. Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Урал. мед. журн. 2014; 116 (2): 23–9. / Manikhas A.G., Oganessian A.S., Skvortsov V.A. i dr. *Sovremennye aspekty intraoperatsionnoi luchevoi terapii v lechenii raka molochnoi zhelezy. Ural. med. zhurn. 2014; 116 (2): 23–9. [in Russian]*
17. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (7): 609–18.

Сведения об авторах

Манихас Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием 1-го хирургического отд-ния СПб ГБУЗ ГКОД, доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Гринеv Иван Александрович – врач СПб ГБУЗ ГКОД, аспирант каф. онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: ivan_grinev@mail.ru

Оганесян Армен Степанович – врач СПб ГБУЗ ГКОД

Чикризов Сергей Иванович – канд. мед. наук, зав. радиологическим отд-нием СПб ГБУЗ ГКОД

Манихас Георгий Моисеевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, глав. врач СПб ГБУЗ ГКОД