

На правах рукописи

ГРИНЁВ

Иван Александрович

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

14.01.12. – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Манихас Алексей Георгиевич**

Официальные оппоненты:

Демидов Сергей Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Моисеенко Фёдор Владимирович

Доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущее научное учреждение:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ____ на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в Библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и на сайте <http://www.niioncologii.ru/ru/node/682>.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) 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 выявляется на I-II стадиях в 68,1% случаев (Каприн А.Д., 2016). При этих стадиях лечение начинается, как правило, с операции. Современной тенденцией является увеличение количества органосохраняющих операций. 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 (ОСО). 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 (Ganz P.A., 1999; Pelusi J, 2006).

Проведение современной неоадьювантной 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 (Dalberg K., 1997). Это особенно актуально для больных, которым после проведения неоадьювантной 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 (БСЛУ) у больных РМЖ с «сN0» является рутинной методикой. Однако оптимальные сроки выполнения БСЛУ при проведении неoadъювантной лекарственной терапии являются неопределенными. В многоцентровом исследовании SENTINA было убедительно показано, что выполнении данной методики целесообразно до неoadъювантной терапии (Kuehn T., 2013).

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, неoadъювантной 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, неoadъювантной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Задачи исследования

1. Определить эффективность проведения неoadъювантного 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, неоадьювантной 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, неоадьювантной системной терапии и органосохраняющего хирургического лечения с интраоперационной лучевой терапией. Впервые в РФ доказаны безопасность и эффективность использования интраоперационной лучевой терапии после неоадьювантного лекарственного лечения РМЖ.

Научно-практическая ценность работы

В результате проведенного исследования доказано преимущество предложенного метода по сравнению со стандартной терапией, включающей мастэктомию и адьювантное 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 неoadьювантной 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 мастэктомию.
3. Показатели безрецидивной и общей выживаемости между сравниваемыми группами сопоставимы.
4. Результаты биопсии сигнальных лимфатических узлов способны повлиять на выбор дальнейшей тактики лечения.

Апробация и публикации материалов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены на 10 съезде Российского общества онкомамологов (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.).

По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, 3 из которых в журналах 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 страницах 112 машинописи и состоит из введения, обзора литературы, двух глав, содержащих материалы и методы и результаты собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 работ отечественных и зарубежных авторов.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование являлось открытым, рандомизированным, включало 101 пациентку, поступившую в онкологическое (хирургическое) отделение № 1 СПбГБУЗ «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 неoadьювантной терапии. В случае клинико-рентгенологического ответа опухоли выполнялась секторальная резекция с интраоперационным облучением ± подмышечная лимфаденэктомия. В качестве контрольной группы были отобраны 50 пациенток, которым была выполнена мастэктомия (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Верифицированный на догоспитальном этапе диагноз «рак молочной железы cT2N0M0» (II 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.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, размеру первичной опухоли по данным маммографии и молекулярному подтипу (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту, размеру первичной опухоли по данным маммографии и молекулярному подтипу

Критерий сопоставимости		Группа пациенток				P
		Основная группа		Контрольная группа		
		абс. число (n=51)	%	абс. число (n=50)	%	
Возраст	Молодой (18-44 лет)	10	19,6	6	12,0	>0,05
	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	
Молекулярный подтип	Люминальный А	21	41,2	25	50,0	
	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	
Средний размер опухоли по данным маммографии, мм		30,4±7,2		31,6±5,6		

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.

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 фенотипа 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 $30,4 \pm 7,2$ мм, в контрольной – $31,6 \pm 5,6$ мм ($p > 0,05$).

Всем пациенткам на догоспитальном этапе выполнялись следующие обследования: оценка соматического статуса по шкале ECOG, сбор данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни, объективный осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях, флюорографическое или рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, ультразвуковое исследование подмышечных, подключичных и надключичных лимфатических узлов, двухсторонняя маммография, трепан – биопсия опухоли с последующей гистологической и иммуногистохимической верификацией.

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

1. Первый этап хирургического лечения. Биопсия сигнальных лимфатических узлов.

2. Неoadьювантная системная лекарственная терапия в зависимости от состояния сигнальных лимфоузлов, возраста пациентки и молекулярного подтипа опухоли.

Полихимиотерапия была назначена 32 пациенткам. 24 больные получили химиотерапию по схеме FAC, 2 – по схеме CMF, 1 – AT, 2 – DocCarb + AC , 2 – Docetaxel + FEC+ Trastuzumab, 1 – Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab. Количество курсов от 4 до 6. После каждого двух курсов больным выполнялась маммография и производилась объективная оценка на предмет возможности выполнения органосохраняющей операции.

Неoadьювантная 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 опухоли с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) аппаратом INTRABEAM. Пациенткам, не ответившим на предоперационную терапию, выполнялась мастэктомия по Madden.

4. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ).

5. Адьювантное лекарственное лечение планировалось в зависимости от клинического и патоморфологического ответа опухоли.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Туморэктомия с интраоперационным облучением удалось выполнить 49 (96%) из 51 пациентки. Средний размер опухоли до начала лечения составил $30,4 \pm 7,2$ мм, после проведения неoadьювантной системной терапии – $17,8 \pm 8,5$ мм ($p < 0,05$), по данным патоморфологического исследования – $12,5 \pm 7,0$ мм

(таблица 2). Из-за отсутствия клинико-рентгенологического ответа опухоли на проводимую терапию, двум пациенткам выполнена модифицированная радикальная мастэктомия.

Таблица 2 – Средние размеры опухоли по данным маммографии до и после неoadьювантной 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

Число сигнальных лимфоузлов составило от 1 до 10 (в среднем – 3). У 19 пациенток (37,3%) выявлены метастазы. 12 (23,5%) выполнена подмышечная лимфаденэктомия (ПЛАЭ), из них 10 (19,6%) произведена ОСО, 2 (3,9%) – мастэктомия. 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 2 пациенток после биопсии сигнальных лимфатических узлов отмечены осложнения: кровотечение в полость раны и нагноение раны. Купированы консервативно.

После туморэктомии с интраоперационной лучевой терапией 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 ИОЛТ.

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

Таблица 3 – Распределение больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза, варианта неoadъювантной 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	%	
Т-А (полный или почти полный лечебный эффект)	3	2	1	2	8	15,70
Т-В (субъективно лечебный эффект >50%)	8	5	6	0	19	37,25
Т-С (субъективно лечебный эффект <50%)	7	5	5	2	19	37,25
Т-Д (отсутствие лечебного эффекта)	0	2	2	1	5	9,80

* ПХТ – полихимиотерапия.

** ГТ – гормонотерапия.

Т-А – лечебный эффект отмечен у 8 больных (15,7%). Т-В – 19 пациенток (37,25%). Т-С – 19 (37,25%). У 5 (9,8%) пациенток лечебного патоморфоза не отмечено (Т-Д), из них 2 выполнена мастэктомия. У 3 отмечался клинико-рентгенологический эффект, им удалось выполнить ОСО. 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 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 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 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 (50,0%) пациенток, хорошие у 17 (44,7%), удовлетворительные – 2 (5,3%). Плохих результатов не выявлено (таблица 4).

Таблица 4 – 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 4

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	%	абс. число	%
	19	50,0	17	44,7	2	5,3	0	0		

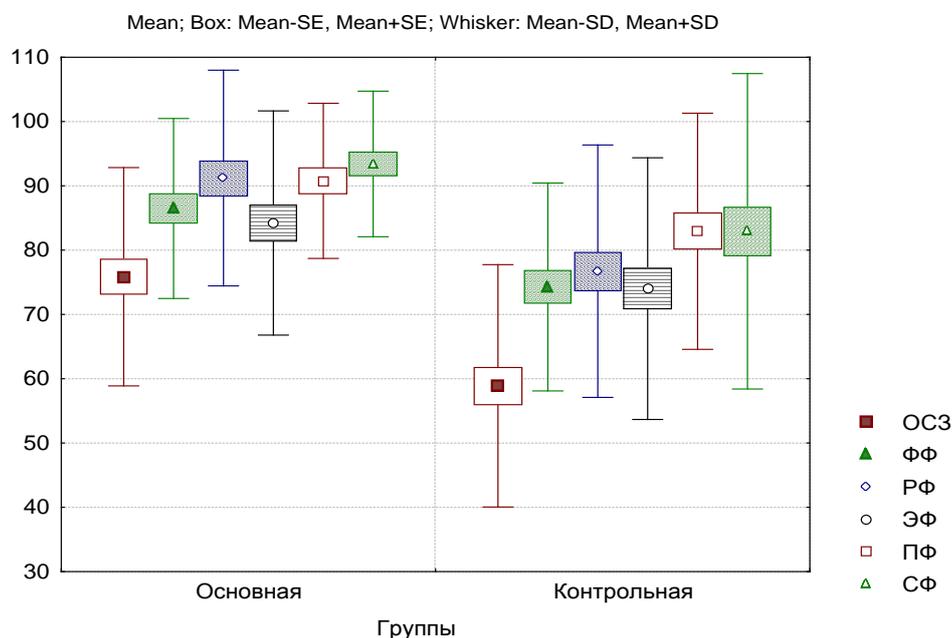
Для оценки качества жизни в нашем исследовании использовались следующие опросники: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L. Результаты анкетирования опросником EORTC QLQ-C30 представлены в таблице 5 и на рисунках 2, 3, 4.

Таблица 5 – 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
Физическое функционирование	86,5±2,3	74,3±2,5	0,001
Ролевое функционирование	91,2±2,7	76,7±3,0	0,001

Продолжение таблицы 5

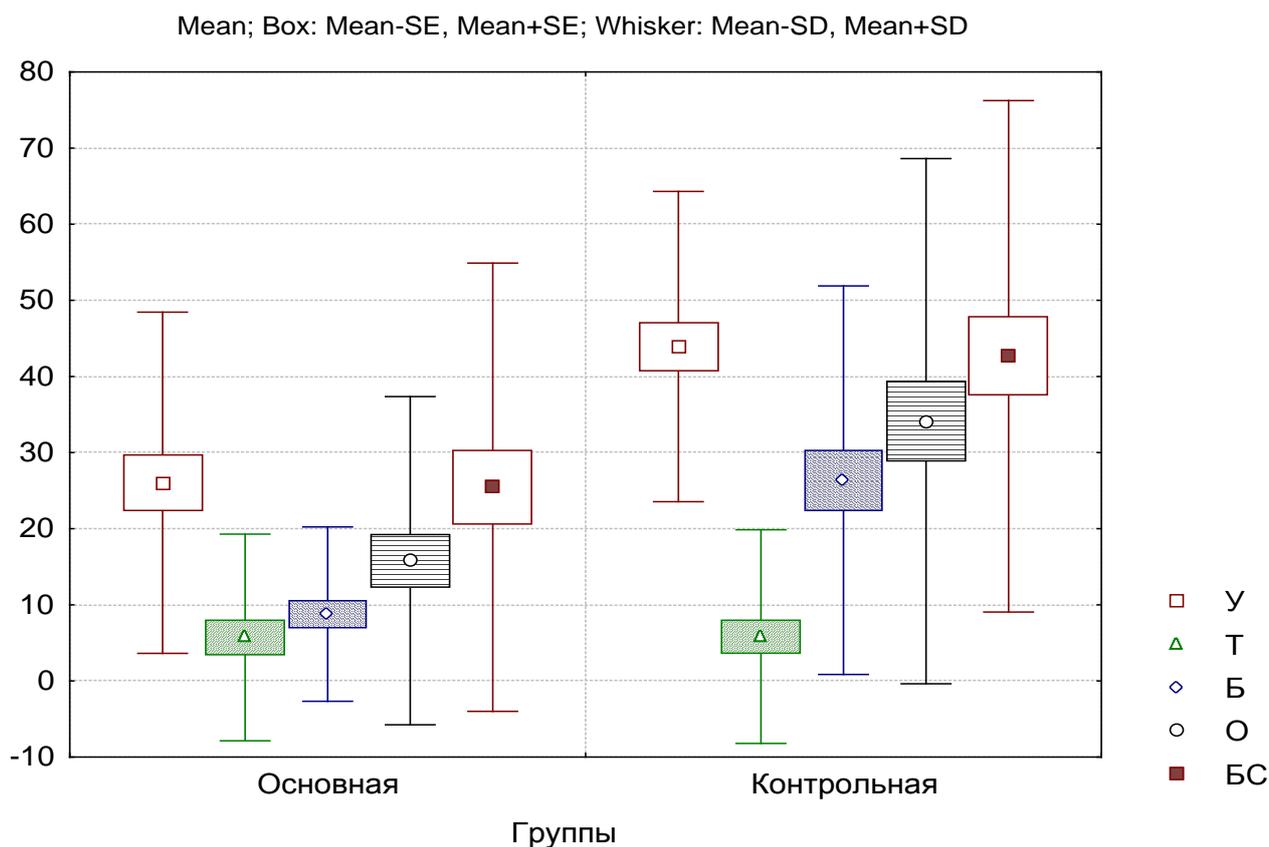
ЕОRTC QLQ-C30	Основная группа (баллы)	Контрольная группа (баллы)	Р
Эмоциональное функционирование	84,2±2,9	74,0±3,1	0,023
Познавательное функционирование	90,8±2,0	82,9±2,8	0,066
Социальное функционирование	93,4±1,8	82,9±3,7	0,074
Усталость	26,0±3,6	43,9±3,1	0,001
Тошнота/Рвота	5,7±2,2	5,8±2,1	0,989
Боль	8,8±1,9	26,4±3,9	0,001
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.

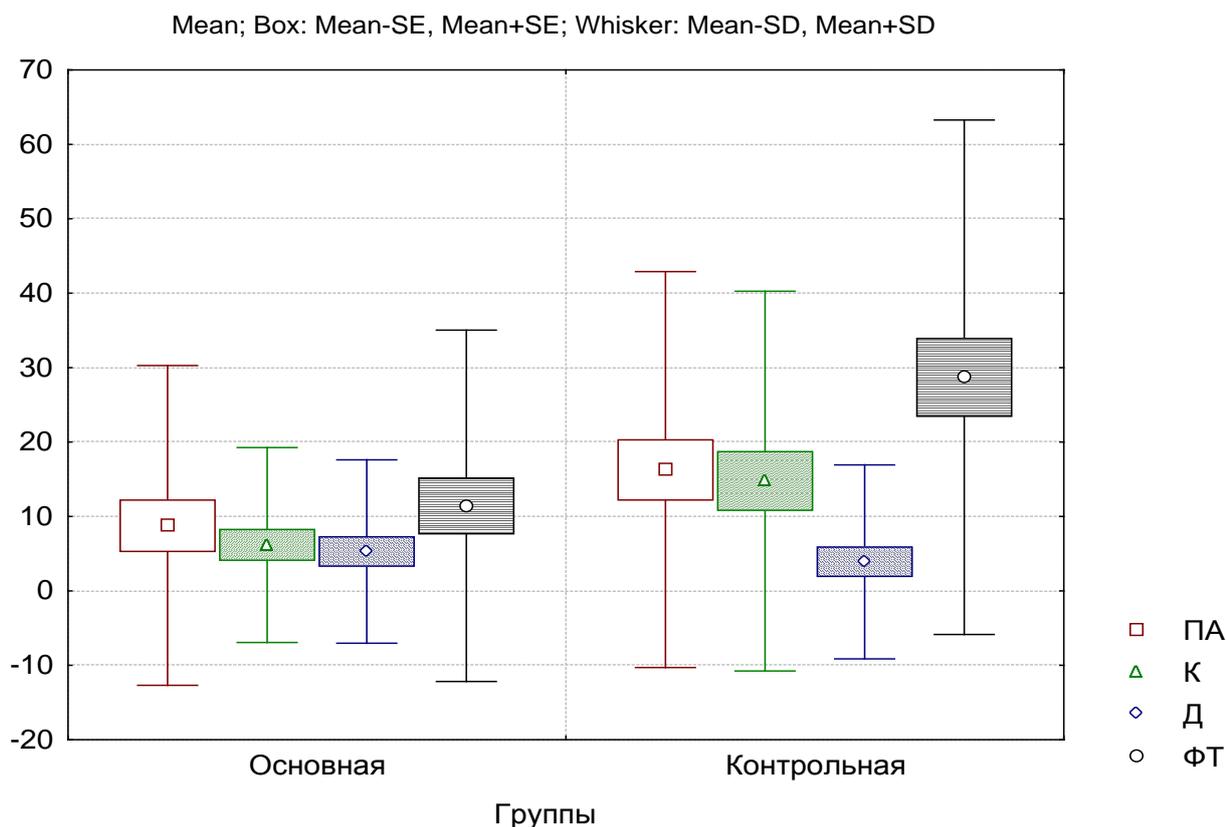
Рисунок 2 – Показатели функциональных шкал по данным опросника QLQ-C30 в исследуемых группах.

В основной группе по данным шкалы «Общее состояния здоровья» отмечены более высокие показатели, чем у пациентов контрольной группы ($75,9 \pm 2,8$ и $58,9 \pm 2,9$, соответственно, $p < 0,0001$). По данным анкетирования по функциональным шкалам значения профилей «Рольное функционирование» и «Физическое функционирование» результаты оказались гораздо выше в основной группе, чем в контрольной ($91,2 \pm 2,7$ и $76,7 \pm 3,0$, $p = 0,001$; $86,5 \pm 2,3$ и $74,3 \pm 2,5$, $p = 0,001$, соответственно). Показатель «Эмоционального функционирования» также оказался выше в основной группе ($84,2 \pm 2,9$ и $74,0 \pm 3,1$, $p = 0,023$). В познавательной и социальной сфере не было отмечено статистически значимых различий в группах ($90,8 \pm 2,0$ и $82,9 \pm 2,8$, $p = 0,066$; $93,4 \pm 1,8$ и $82,9 \pm 3,7$, $p = 0,074$, соответственно).



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

Рисунок 3 – Показатели симптоматических шкал по данным опросника QLQ-C30 в исследуемых группах.



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

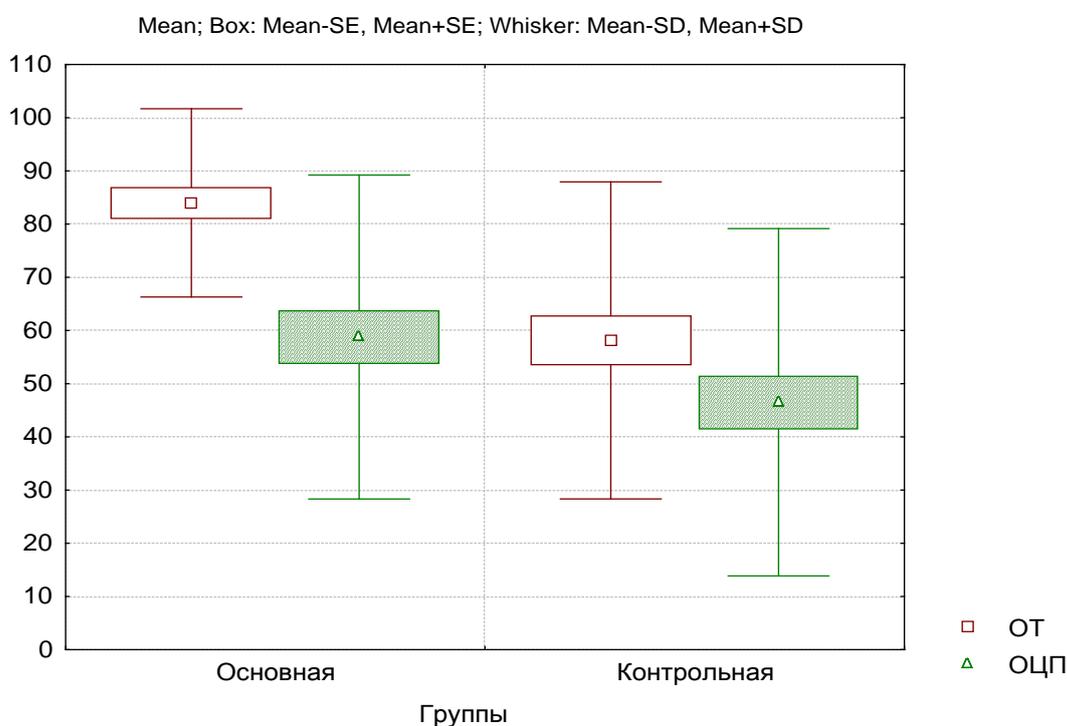
Рисунок 4 – Показатели симптоматических шкал по данным опросника QLQ-C30 в исследуемых группах.

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

Результаты анкетирования пациенток опросником EORTC QLQ-B23 у пациенток раком молочной железы представлены в таблице 6 и на рисунках 5, 6.

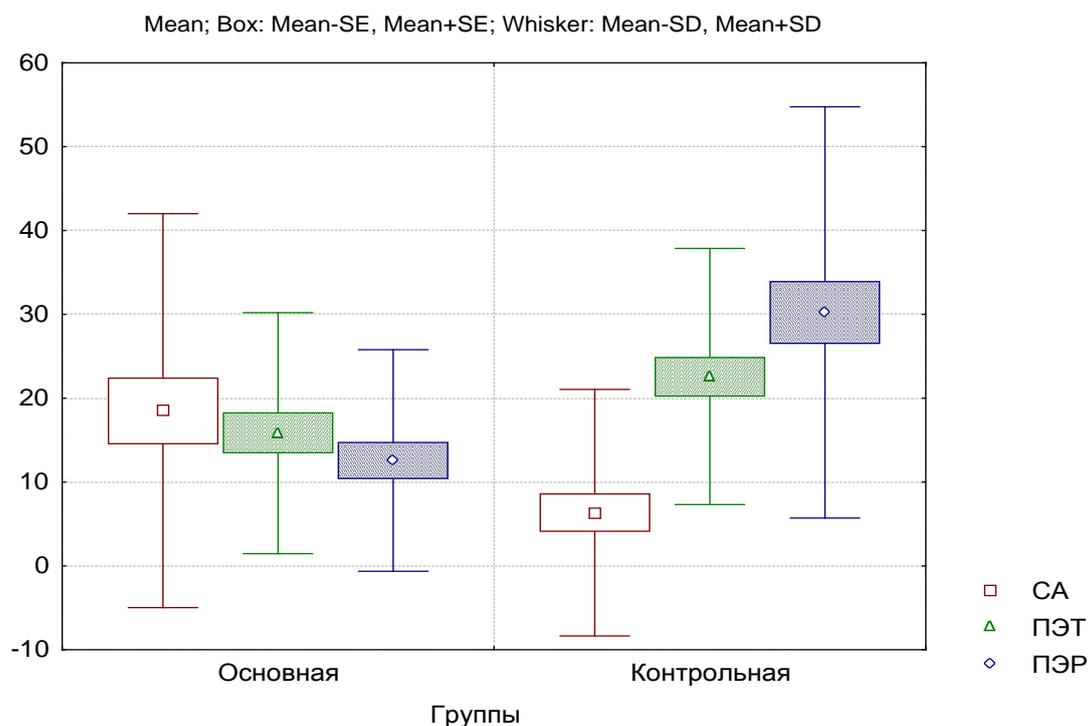
Таблица 6 – Показатели опросника EORTC QLQ-BR-23 у пациенток контрольной и основной групп

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



OT – образ тела; ОЦП – оценка будущих перспектив.

Рисунок 5 – 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 6 – 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 ($84,0 \pm 2,9$ и $58,1 \pm 4,5$, $p < 0,001$, $18,5 \pm 3,9$ и $6,4 \pm 2,3$, $p = 0,024$, соответственно). Существенной разницы при оценке будущих перспектив не отмечено ($58,8 \pm 4,9$ и $46,5 \pm 5,0$, $p = 0,084$). 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» ($15,8 \pm 2,4$ и $22,6 \pm 2,3$, $p = 0,041$). У пациенток, получивших лечение по исследуемой методике, отмечено достоверно меньшее число жалоб по профилю «Побочные эффекты со стороны руки» ($12,6 \pm 2,1$ и $30,2 \pm 3,7$, $p = 0,001$).

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 неоадьювантную терапию и выполнена мастэктомия, отмечен рецидив заболевания через 6 месяцев (появление отдаленных метастазов).

ВЫВОДЫ

1. Проведение неоадьювантного 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-летняя 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 неоадьювантной 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 у больных высокого риска.

Список научных работ по теме диссертации:

1. Манихас, А.Г. Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы / А.Г. Манихас, А.С. Оганесян, В.А. Скворцов, С.И. Чикризов, Л.А. Ли, Р.Н. Бабешкин, И.А. Гринев, О.И. Федорова, Г.М. Манихас // Уральский мед. журн. – 2014. – Т. 116, №2. – С. 23-29.

2. Манихас, А.Г. Органосохраняющее лечение рака молочной железы с интраоперационной лучевой терапией / А.Г. Манихас, И.А. Гринёв, А.С. Оганесян, С.И. Чикризоз // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 4, №77. – С. 15-21.
3. Манихас, А.Г. Обоснование метода комплексного лечения локализованного рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии после неoadъювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов / А.Г. Манихас, И.А. Гринёв, А.С. Оганесян, С.И. Чикризоз // Вопр. онкологии. – 2016. – Т. 62, №6. – С. 767-774.
4. Манихас, А.Г. Современный подход к комплексному лечению рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии / А.Г. Манихас, И.А. Гринев, А.С. Оганесян, С.И. Чикризоз, Л.А. Ли, Р.Н. Бабешкин, В.А. Скворцов, Г.М. Манихас // Сб. науч. тр., посвящ. 70-летию СПб ГБУЗ ГКОД. – СПб., 2016. – С. 208-209.
5. Manikhas, A. The modern approach of combination of breast cancer therapy using the intraoperative radiation therapy / A. Manikhas, I. Grinev, R. Babeshkin, L. Lee, A. Oganesyanyan, V. Skvortsov, A. Shemerovsky, G. Manikhas, I. Avramenko // European Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 57, suppl. 2, S47. – P.325.
6. Manikhas, A. Mid-term results of INTRABEAM intraoperative radiotherapy in St. Petersburg, Russia / A. Manikhas, A. Oganesyanyan, I. Grinev, S. Chekrizov, L. Li, R. Babeshkin, G. Manikhas. // J Clin Oncol. 2016. – Vol. 34, suppl. abstr. – e12535.