

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

ЧЖАН ЛЭ

**ВЫБОР ОБЪЁМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Петровский Александр Валерьевич

МОСКВА – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Введение	11
1.2. Влияние мультицентрического роста на прогноз заболевания.....	16
1.3 Вопросы стадирования мультицентрического рака молочной железы	21
1.4 Частота поражения регионарных лимфатических узлов при мультифокальном раке молочной железы.....	23
1.5 Эффективность и безопасность органосохраняющего лечения при мультицентрическом РМЖ	26
1.6 Проблема опухолевой гетерогенности при мультицентрических формах рака молочной железы	31
1.7 Качество жизни пациенток после различных вариантов хирургического лечения	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Критерии включения в исследование.....	40
2.2. Критерии исключения	41
2.3. Сведения об этической экспертизе проведения исследования и регистрация исследования	42
2.4. Дизайн исследования.....	42
2.5. Конечные точки и оцениваемые показатели	43
2.5.1. Первичная конечная точка.....	43
2.5.2. Вторичные конечные точки	43
2.5.3. Статистический анализ данных.....	44
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	45
3.1. Демографические характеристики больных	45

3.2 Первичная конечная точка	50
3.3 Вторичные конечные точки	52
3.3.1. Общая выживаемость пациенток	52
3.3.2 Результаты однофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на выживаемость без прогрессирования.....	54
3.3.3 Результаты многофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на выживаемость без прогрессирования.....	57
3.3.4 Результаты однофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на общую выживаемость	60
3.3.5 Результаты многофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на общую выживаемость	62
3.3.6 Частота развития осложнений лечения, осложнения хирургических вмешательств.....	64
3.3.7 Качество жизни пациенток	67
3.4. Изучение проблемы внутриопухолевой гетерогенности при мультицентрическом раке молочной железы	74
3.4.1 Результаты изучения проблемы внутриопухолевой гетерогенности при анализе данных полученных при выполнении core-биопсии опухоли	75
3.4.2 Результаты изучения проблемы гетерогенности опухолевого роста у пациенток с мультицентрическим РМЖ при исследовании послеоперационного материала	76
3.5 Частота развития локальных рецидивов в зависимости от вида хирургического лечения	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ.....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	90

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Рекомендации Российского общества клинической онкологии по определению суррогатных молекулярно-генетических подтипов РМЖ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Опросный лист EORTC QLQ – BR23	104
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 Опросный лист EORTC QLQ – C30 (версия 3, на русском языке).....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень её разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) – абсолютный лидер в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В 2017 году в Российской Федерации было зарегистрировано 70569 новых случаев развития РМЖ, что соответствует доле в 21,1% от числа всех выявленных злокачественных новообразований у женщин. При этом за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 22,7%, однако, несмотря на рост заболеваемости, показатель смертности постепенно снижается. В 2017 года было отмечено 22098 случаев смерти, за прошедшие 10 лет снижение смертности составило 17,7%. Не вызывает сомнений, что это было достигнуто за счет внедрения новых методов диагностики и лечения данного заболевания. [89; 90]

Частота встречаемости мультифокального или мультицентрического (далее обозначается как «мультицентрический рак») РМЖ неизвестна, разные авторы репортируют частоту встречаемости от 4% до 63% [26; 29; 31; 45; 54; 69]. Результаты систематически проведенного анализа опубликованных данных отечественной и зарубежной литературы, проведенный в рамках данной диссертационной работы, позволяет предположить, что истинная частота встречаемости мультицентрического РМЖ составляет около 8,4%. Данные расчеты были произведены в соответствии с данными, представленными в международной литературе (подробно приведены и обсуждены ниже в соответствующем разделе данной диссертационной работы).

Изучению влияния мультицентрического роста при РМЖ на прогноз течения заболевания было посвящено множество ретроспективных исследований. Большинство работ показали негативное влияние наличия мультицентрического роста на отдаленные результаты лечения данного заболевания с точки зрения риска рецидива опухоли и общей выживаемости пациенток. В частности, данная категория пациенток характеризуется более высокими рисками возникновения локорегионарных рецидивов заболевания [55], [63], [48]. В то же время, остается до конца неизученным вопрос о влиянии выполнения органосохраняющих

вмешательств на отдаленные результаты лечения пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом РМЖ.

Кроме того, по мере увеличения продолжительности жизни больных с различными подтипами рака молочной железы, все более актуальным становятся вопросы, связанные не только непосредственно со спасением жизней пациенток путем эрадикации злокачественной опухоли, но и поддержания высокого качества жизни больных после завершения противоопухолевого лечения. Все вышеперечисленные аспекты послужили проведению данной диссертационной работы.

Цель исследования

Улучшение отдаленных результатов лечения и повышение качества жизни онкологических пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста РМЖ.

Задачи исследования

1. Провести анализ выживаемости без прогрессирования пациенток при использовании различных методов хирургического лечения больных мультицентрическим РМЖ.
2. Провести анализ общей пациенток при использовании различных методов хирургического лечения больных мультицентрическим раком молочной железы.
3. Определить характер и частоту хирургических осложнений у пациенток с мультицентрическим РМЖ.
4. Определить частоту локальных рецидивов при различных объемах хирургического лечения больных мультицентрическим раком молочной железы.
5. Провести анализ качества жизни при различных методах хирургического лечения больных мультицентрическим раком молочной железы.
6. Провести анализ проблемы опухолевой гетерогенности при мультицентрическом РМЖ и оценить её потенциальное влияние на тактику лекарственной терапии

Научная новизна

Впервые в России продемонстрировано, что выполнение органосохраняющих и реконструктивных вмешательств при мультицентрических формах рака молочной железы не ухудшает онкологические результаты лечения по сравнению с использованием общепринятого подхода – выполнением радикальной мастэктомии. Показано отсутствие достоверных различий в отдаленных результатах лечения пациенток при использовании различных хирургических методов как с точки зрения локальной безопасности вмешательств, так и с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости больных мультицентрическим РМЖ.

При этом выполнение органосохраняющих и/или реконструктивных вмешательств было ассоциировано с достоверным улучшением показателей качества жизни пациенток, что крайне важно в контексте молодого возраста пациенток и ожидаемой длительной продолжительности жизни этой категории пациенток. В рамках данной диссертационной работы впервые в России проведен анализ качества жизни пациенток с мультицентрическими формами РМЖ в зависимости от вида хирургического лечения

Выявлено, что у значительной части пациенток при проведении иммуногистохимического исследования послеоперационного материала определяется гетерогенность фенотипа между различными очагами опухолевого роста. Это подчеркивает целесообразность и крайнюю важность проведения иммуногистохимического исследования на всех очагах инвазивного опухолевого роста при мультицентрических формах РМЖ для оптимизации лекарственного лечения как в качестве неоадьювантной (выполнение биопсии всех опухолевых узлов) так и адьювантной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведенного исследования было установлено, что при мультицентрическом раке молочной железы выполнение органосохраняющих и реконструктивных вариантов хирургического лечения ассоциировано с хорошими функциональными и онкологическими результатами лечения. Выполнение

одномоментной реконструкции не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения пациенток, вне зависимости от выбранного метода хирургического лечения отмечаются идентичные отдаленные результаты лечения.. Вышеописанные вмешательства не приводят к повышению риска развития местного рецидива заболевания. Вместе с тем, подтверждено, что улучшение косметических результатов лечения, наблюдаемое в группах выполнения органосохраняющих вмешательств и мастэктомии с проведением реконструкции молочной железы, ассоциировано с выраженным улучшением качества жизни онкологических пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста. На основании вышеуказанного можно сделать обоснованный вывод о том, что выбор органосохраняющих методов хирургического лечения может быть рекомендован к использованию в рамках рутинной практики мультицентрических форм рака молочной железы.

Методология и методы исследования

Расчет общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проводился при помощи метода Каплана-Майера, сравнение достоверности различий осуществлялось при помощи log-rank теста. Для сравнения бинаминальных факторов в сформированных группах исследования был использован критерий χ^2 (Chi square). Заданным порогом статистической значимости для первичной и вторичной конечных точек было выбрано значение $p < 0,05$. Для сравнения количественных признаков был использован критерий Манн-Уитни. Однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования были проведены при помощи метода логистической регрессии, регрессии Кокса. Результаты однофакторного анализа были использованы для отбора факторов для проведения многофакторного анализа. Для указанных целей в качестве порога статистической значимости был выбран уровень значения $p \leq 0,1$. Однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования были проведены при помощи метода логистической регрессии. Для проведения статистического анализа были использованы пакеты программного обеспечения STATISTICA ver. 12 (Stat Soft. Inc., Tulsa OK, USA), IBM SPSS Statistics for

Windows, версия 20.0. (IBM Corp. Released 2011), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010), GraphPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

Положения, выносимые на защиту

При мультицентрических формах РМЖ выполнение органосохраняющих оперативных вмешательств не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения пациенток, вследствие чего данная форма опухолевого роста не может считаться противопоказанием к выполнению органосохраняющих операций.

Выполнение радикальных резекций или радикальной мастэктомии в сочетании с реконструктивными вмешательствами ассоциировано с достоверным улучшением качества жизни пациенток с мультицентрическим ростом РМЖ.

Выполнение биопсии всех макроскопических очагов опухолевого роста при мультицентрическом РМЖ позволяет получить наиболее точную информацию о фенотипе опухоли и повышает частоту корректного назначения последующей адъювантной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Число больных, включенных в исследование, использование современных методов оценки эффективности лечения, углубленный анализ результатов лечения, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными.

По теме диссертации опубликовано 3 научных работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России.

Диссертационная работа апробирована на научной конференции с участием отделения радиохирургии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты исследования

внедрены и используются в ежедневной работе отделения хирургических методов лечения №15, НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – абсолютный лидер в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В 2017 году в Российской Федерации было зарегистрировано 70569 новых случаев развития РМЖ, что соответствует доле в 21,1% от числа всех выявленных злокачественных новообразований у женщин. При этом за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 22,7%, однако, несмотря на рост заболеваемости, показатель смертности постепенно снижается. В 2017 года было отмечено 22098 случаев смерти, за прошедшие 10 лет снижение смертности составило 17,7%. Не вызывает сомнений, что это было достигнуто за счет внедрения новых методов диагностики и лечения данного заболевания [89; 90].

Мультицентрический РМЖ можно определить, как очаги опухолевого роста в ткани молочной железы, находящиеся на расстоянии друг от друга и разделенные гистологически неизменной нормальной тканью молочной железы [28]. В современной литературе встречаются различные определения многофокусного роста РМЖ, некоторые авторы предпочитают их разделять на два различных подтипа [31]:

- Мультицентрический РМЖ: одновременное наличие двух или более узлов опухолевого роста в разных квадрантах молочной железы [65];
- Мультифокальный РМЖ: одновременное наличие двух или более узлов опухолевого роста в одном квадранте молочной железы [31; 65].

При этом в настоящее время эта точка зрения не является общепринятой и для целей настоящей диссертационной работы мы не проводили вышеуказанного разграничения. Частота встречаемости мультифокального или мультицентрического (далее обозначается как «мультицентрический рак») РМЖ неизвестна, разные авторы репортируют частоту встречаемости от 4% до 63% [26; 29; 31; 45; 54; 69]. Подобный разброс в оценках является следствием различных подходов к классификации заболевания, методов обследования и классификации фокусов неинвазивного роста РМЖ (*in situ*). Так, по данным исследования

Houssami и соавт. включение МРТ в состав предоперационного исследования пациенток приводило к выявлению «дополнительных» очагов опухолевого роста у 16% пациенток [45]. Не вызывает сомнений, что по мере улучшения оснащения лечебных учреждений, широкого внедрения в клиническую практику современных методов обследования, проблема лечения мультицентрической формы РМЖ будет становиться все более актуальной.

Многими авторами мультицентрические формы РМЖ до сих пор считается противопоказанным для проведения органосохраняющих вариантов лечения из-за повышенного риска локального рецидива, что может привести к повышению риска прогрессирования заболевания и снижению общей выживаемости [53; 61; 83]. В то же самое время, характерной особенностью мультицентрического РМЖ является то, что он значительно чаще развивается у пациенток молодого возраста, что подчеркивает важность выработки показаний к проведению органосохраняющих и/или реконструктивных вмешательств при этой форме заболевания.

Имеющиеся данные указывают на перспективность изучения возможностей выполнения органосохраняющих и реконструктивных вмешательств при мультицентрических формах РМЖ.

В соответствии с данными, представленными в таблице 1, суммарно в проведенный анализ было включено 161628 пациенток, мультицентрический опухолевый рост был выявлен у 8,4% пациенток. Расчет совокупного показателя был проведен с использованием 95% доверительных интервалов.

Таблица 1 - Частота встречаемости мультицентрического рака молочной железы

	N	Мультицентрический рост	95% ДИ
Fish EB и соавт., 1998 [33]	678	107 (16%)	13,0%-18,5%
Wilson L и соавт., 1993 [83]	1060	13 (1,2%)	0,5%-1,8%

Coombs NJ и соавт., 2005 [26]	848	54 (11,1%)	9,0-13,2%
Fisher B и соавт., 1975 [34]	904	121 (13,4%)	11,2-15,6%
Boetes и соавт., 1995 [1]	61	12 (19,7%)	9,7-29,7%
Orel и соавт., 1996 [8]	176	19 (10,8%)	6,2-15,4%
Schnall и соавт., 2005 [71]	426	56 (13,2%)	10,0-16,4%
Schelfout и соавт., 2004 [70]	170	33 (19,4%)	13,5-25,3%
Hlawatsch и соавт., 2002 [44]	104	27 (25,9%)	16,6-33,2%
Fushimi и соавт., 2018 [37]	734	136 (18,5%)	15,7-21,3%
Neri и соавт., 2015 [63]	1158	191 (16,5%)	14,4-18,7%
Egan и соавт., 1982 [29]	118	72 (61%)	52,2-69,8%
Kurtz и соавт., 1990 [53]	586	61 (10,4%)	7,9-12,8%
Joergensen и соавт., 2008 [48]	7196	945 (13,1%)	12,3-13,8%
Lynch и соавт. 2012 [58]	3924	942 (24%)	22,6-25,3%
Viale G и соавт., 2004 [80]	4351	411 (9,4%)	8,5-10,3%
van der Heiden и соавт., 2013 [41]	13199	1729 (13,1%)	12.52-13.68%
Hilton и соавт., 2013 [43]	1347	202 (15%)	13.09-16.91%

Wolters и соавт., 2013 [36]	8952	1862 (20,8%)	19.96-21.64%
Рекар и соавт., 2013 [67]	450	153 (34,0%)	29.62-38.38%
Meretoja и соавт., 2012 [60]	1000	206 (20,6%)	18.09-23.11%
Chung и соавт., 2012 [25]	1172	164 (14,0%)	12.01-15.99%
Yerushalmi и соавт., 2012 [86]	19784	1187 (6,0%)	5.67-6.33%
Vandorpe и соавт., 2011 [79]	4292	462 (10,7%)	9,8-11,7%
Ustaalioglu и соавт., 2012 [77]	695	107 (15,4%)	12.72-18.08%
Gentilini O и соавт., 2009 [38]	8100	476 (5,9%)	5,4-6,4%
Desmedt и соавт., 2012 [3]	5811	1410 (24%)	23,1-25,4%
Rezo и соавт., 2011 [68]	830	141 (17,0%)	14.44-19.56%
Tot и соавт., 2011 [74]	512	225 (44%)	39.7-48.3%
Tot и соавт., 2011 [73]	494	148 (30%)	25.96-34.04%
Weiseenbacher и соавт., 2010 [82]	5691	288 (5,1%)	4,5-5,6%
Yerushalmi и соавт., 2009 [85]	25476	1554 (6,1%)	5.81-6.39%

Cabioglu и соавт., 2009 [18]	1337	147 (11,0%)	9.32-12.68%
Litton и соавт., 2007 [56]	306	58 (19%)	14.6-23.4%
ЕВСТСГ [27]	19784	1187 (6,0%)	5.67-6.33%
Pedersen и соавт., 2004 [66]	930	158 (17,0%)	14.59-19.41%
Andea и соавт., 2002 [12]	562	101 (18,0%)	14.82-21.18%
Katz и соавт., 2001 [51]	1065	149 (14%)	11.92-16.08%
Vlastos и соавт., 2000 [81]	286	60 (21,0%)	16.28-25.72%
НИН и соавт., 1986 [62]	3800	342 (9,0%)	8.09-9.91%
Chua В и соавт, 2001 [24]	501	82 (16,4%)	13,1-19,6
Borros М и соавт., 2015 [15]	806	155 (19,2%)	16,5-21,9%
Choi Y и соавт., 2012 [22]	485	110 (22,7%)	18,9-26,4%
Karakas и соавт., 2017 [5]	3890	323 (8,3%)	7,4-9,2%
Chu J и соавт., 2018 [23]	5758	1014 (17,6%)	16,7-18,6%
Tot и соавт., 2009 [75]	519	184 (35,5%)	31,3-39,6%
Yoshihara E и соавт., 2013 [87]	1300	171 (13,2%)	11,3-15,0%
<u>Суммарно:</u>	<u>161628</u>	<u>8,4%</u>	

1.2. Влияние мультицентрического роста на прогноз заболевания

Изучению воздействия мультицентрического рака молочной железы на прогноз течения заболевания было посвящено множество ретроспективных исследований. Большинство работ показали негативное влияние наличия мультицентрического роста на отдаленные результаты лечения РМЖ с точки зрения риска рецидива опухоли и общей выживаемости пациенток.

Kurtz J и соавт. в 1989 году опубликовали собственный опыт лечения мультицентрического рака молочной железы. В исследование было включено 586 пациенток, у 61 (10,4%) пациентки был выявлен мультицентрический опухолевый рост. Медиана наблюдения составила 71 мес. По результатам исследования развитие местного рецидива заболевания было отмечено у 15 (25%) пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом по сравнению с 56 (11%) среди пациенток с унифокальным опухолевым ростом ($p < 0,005$) [53].

Него А и соавт. в 2015 году представили результаты ретроспективного исследования, включившего 1158 пациенток с I-III стадиями РМЖ. Пациентки с мультицентрическим РМЖ были более пременопаузального возраста (30,3% по сравнению с 19,6% в группе унифокального РМЖ; $p < 0,001$). Поражение регионарных лимфатических узлов чаще отмечалось при мультифокальном РМЖ (63% по сравнению с 35%). Гиперэкспрессия HER2-neu была выявлена у 31,7% пациенток и 21,4% пациенток соответственно, экспрессия рецепторов эстрогена/прогестерона – у 58%/65,2% и 68,5%/71,6% пациенток соответственно. Медиана наблюдения составила 88 мес. По результатам исследования было выявлено, что расчетная медиана канцер-специфической выживаемости без прогрессирования составила 204 мес. среди пациенток с унифокальным РМЖ по сравнению с 154 мес. в группе больных с мультифокальным опухолевым ростом ($p < 0,001$). При проведении многофакторного анализа наличие мультифокального РМЖ сохраняло статистическую значимость (ОР 1,64; 95% ДИ 1,05-2,57; $p = 0,029$) [63].

При этом, некоторые исследования не продемонстрировали негативного влияния мультицентрического роста РМЖ на прогноз течения заболевания.

Fushimi A. и соавт. в 2018 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, включившего 734 пациентки. У 136 (18,5%) пациенток был выявлен мультицентрический рост РМЖ. Достоверных различий между группами пациенток с точки зрения возраста ($p = 0,316$), менопаузальным статусом ($0,062$), частотой поражения регионарных лимфатических узлов ($p = 0,667$) и суррогатным биологическим подтипом опухоли ($p = 0,117$) выявлено не было. В то же время, у пациенток с унифокальным ростом РМЖ чаще (32,6%) по сравнению с пациентками с мультицентрическим вариантом опухолевого роста (19,8%) встречались pT2-3 стадии первичной опухоли ($p = 0,03$). Медиана наблюдения составила 83 мес. [37]. Авторами исследования не было продемонстрировано достоверных различий в отдаленных результатах лечения с точки зрения выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости пациенток ($p = 0,204$)

Наиболее крупное исследование, посвященное изучению прогностической роли мультифокального роста опухоли при РМЖ, было опубликовано Joergnensen L. и соавт. в 2008 году. В анализ было включено 7196 пациенток, проходивших лечение по поводу РМЖ в период с 1996 по 2001 год и включенных в регистр Датской Национальной Онкологической Кооперативной группы (Danish Breast Cancer Cooperative Group, DBCG). Указанный регистр включает в себя информацию о 95% пациенток, проходивших лечение на территории Дании, что обеспечивает высокую репрезентативность данных. У 945 (13,1%) пациенток был выявлен мультицентрический рост РМЖ, для оценки его прогностического влияния авторы провели сравнительный анализ отдаленных результатов лечения между указанной подгруппой пациенток и пациентками с унифокальным опухолевым ростом [48].

Среди пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом достоверно чаще встречались опухоли размером ≥ 50 мм (7,1% по сравнению с 3,3% в группе с унифокальным ростом; $p < 0,05$), чаще встречалось поражение регионарных лимфатических узлов (59,4% и 33,6% соответственно; $p < 0,05$); достоверно большее количество пациенток было в пременопаузе (32,2% и 27,1%

соответственно; $p < 0,05$). В то же время, в подгруппе больных с мультицентрическим РМЖ чаще выявлялась экспрессии рецепторов стероидных гормонов (75,2% по сравнению с 70%; $p < 0,05$). К сожалению, авторы не приводят данных по частоте выявления различных биологических подтипов РМЖ, частоте выявления гиперэкспрессии HER2-neu и уровне индекса пролиферативной активности Ki-67 [48]. По результатам исследования при проведении многофакторного анализа было выявлено, что наличие мультицентрического роста РМЖ достоверно ассоциировано с увеличением риска прогрессирования опухолевого процесса – показатель 5-летней ВБП составил 62,4% в группе мультицентрического РМЖ по сравнению с 86% в группе с унифокальным опухолевым ростом (ОР 1,16; 95% ДИ 1,03-1,31; $p = 0,013$). В то же время с точки зрения общей выживаемости не было выявлено достоверных различий в отдаленных результатах лечения между группами исследования (ОР 1,05; 95% ДИ 0,93-1,20; $p = 0,43$) [48].

Lim W. и соавт. в 2009 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного изучению влияния мультицентрического роста РМЖ на отдаленные результаты лечения пациенток. В исследование включались пациентки с 0-III стадиями заболевания (Т стадия ≤ 2 и N стадия ≤ 1), участие пациенток, получивших на первом этапе лечения неoadъювантную химиотерапию не допускалось. Под мультицентрическим ростом авторы понимали наличие 2 или более очагов опухолевого роста в одном квадранте молочной железы. Суммарно в исследование было включено 478 пациенток с мультицентрическим ростом РМЖ; 147 пациенткам было проведено органосохраняющее лечение, 331 пациентке – радикальная мастэктомия. В качестве контрольной группы исследования были использованы данные о лечении 903 пациенток с унифокальным РМЖ. По результатам исследования среди пациенток с мультицентрическим РМЖ показатель 5-летней ВБП составил 89,1% по сравнению с 91,9% в группе мастэктомии ($p = 0,451$); среди пациенток с унифокальным РМЖ данные показатели составили 90,1% и 91,02% соответственно. Авторами не было выявлено достоверных различия ($p > 0,05$) в выживаемости пациенток между

группами мультицентрического и унифокального роста вне зависимости от метода хирургического лечения. Частота развития местного рецидива в группах мультицентрического и унифокального РМЖ составила 6/478 (1,25%) и 12/930 (12,9%) соответственно ($p = 0,445$) [55].

Lynch S и соавт. в 2012 году опубликовали ретроспективное исследование, включившего изучение результатов лечения 3924 пациенток, у 942 (24%) из них был выявлен мультицентрический РМЖ. Авторы проводили отдельную оценку результатов лечения пациенток с «мультифокальным» и «мультицентрическим» РМЖ. Первый определялся как наличие двух отдельных опухолей в одном квадранте молочной железы, последний – двух инвазивных опухолей в разных квадрантах молочной железы. Если пациентка имела признаки и мультифокального и мультицентрического роста, заболевания классифицировалось как мультицентрическое. Пациентки, у которых вторая опухоль была представлена только компонентом *in situ* исключались из анализа [58].

Наличие мультицентрического роста заболевания было ассоциировано с более высокой T стадией (T2: 26% по сравнению с 21,6% в группе унифокального роста; T3: 7,4% и 2,3%; $p < 0,001$ для обоих сравнений), более частым вовлечением лимфатических узлов (43,1% и 27,3%; $p < 0,001$), наличием лимфоваскулярной инвазии (26,2% и 19,3%), а также высокой степенью злокачественности (G3: 44% и 38,2% соответственно; $p < 0,001$). Медиана наблюдения составила 51 мес. [58].

Развитие рецидива заболевания у 190 (4,8%) пациенток: 137 (4,6%) пациенток в группе унифокального опухолевого роста, 33 (4,7%) в группе мультифокального роста и 20 (8,1%) в группе мультицентрического РМЖ. Авторами были выявлены достоверные различия в 5-летней безрецидивной выживаемости между группами пациенток с унифокальным и мультицентрическим РМЖ (95% и 90% соответственно, $p = 0,02$), но не между унифокальным и мультифокальным опухолевым ростом (95% и 95% соответственно; $p = 0,9$). При проведении совместного анализа группы

мультифокального и мультицентрического РМЖ не было выявлено тенденции к ухудшению отдаленных результатов лечения по сравнению с пациентками с унифокальным опухолевым ростом, показатель 5-летней ВБП составил 94,8% и 93,7% ($p = 0,34$), 5-летней ОВ – 93% и 92% соответственно ($p = 0,78$) [58].

В 2017 году Karakas Y и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в рамках которого были проанализированы результаты лечения 3890, у 323 (8,3%) из которых был выявлен мультицентрический РМЖ. Среди пациенток с унифокальным РМЖ и мультицентрическим ростом РМЖ показатель 10-летней ОВ составил 75% и 74% соответственно ($p = 0,965$), а 10-летней ВБП – 66% и 61% соответственно ($p = 0,817$) [5].

В 2018 году Chu J и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, проведенного в Корее и включившего 5758 пациенток с РМЖ, у 1014 (17,6%) был выявлен мультицентрический РМЖ. У значительно большего количества пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом определялось поражение регионарных лимфатических узлов ($p < 0,001$). По результатам исследования показатель 5-летней ВБП составил 88,2% среди пациенток с унифокальным РМЖ по сравнению с 85,2% в группе мультицентрического РМЖ ($p = 0,016$). Аналогичная картина (91,3% и 87,4%; $p = 0,033$) была выявлена при проведении подгруппового анализа среди пациенток с I стадией заболевания. При проведении многофакторного анализа было подтверждено негативное влияние мультицентрического опухолевого роста на ВБП пациенток (ОР 1,23; 95% ДИ 1,14-1,55; $p < 0,001$) [23].

В 2019 году Fang M и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, посвященного изучению прогностической роли мультицентрического опухолевого роста при РМЖ. Авторами было выявлено 8 ретроспективных клинических исследований, в которых суммарно приняло участие 18664 пациентки, из них у 1008 пациенток определялся мультицентрический опухолевый рост, у 17656 – унифокальный опухолевый рост. По результатам проведенного совокупного анализа было выявлено, что риск развития местного рецидива заболевания у пациенток с мультицентрическими формами РМЖ

достоверно выше, по сравнению с пациентками с унифокальным опухолевым ростом (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,39-4,19; $p = 0,002$). Эти данные подчеркивают, что эта категория пациенток может нуждаться в более тщательном наблюдении. В то же время, авторы данной работы не смогли провести мета-анализ с точки зрения влияния мультицентрического роста на наиболее ВБП и ОВ пациенток, так как только два исследователя приводят сравнительные данные по этим показателям лечения [31].

Таким образом, имеющаяся доказательная база показывает, что пациентки с мультицентрическими формами роста РМЖ в целом характеризуются более высоким риском развития местных рецидивов опухолевого процесса. В то же время, влияние на ОВ и ВБП пациенток мультицентрического роста остается изученным недостаточно, однако данные, доказывающие ухудшение ОВ или ВБП пациенток на фоне многофокусного опухолевого роста в настоящее время отсутствуют. Требуется проведение дальнейших исследований, посвященных данному вопросу.

1.3 Вопросы стадирования мультицентрического рака молочной железы

При мультицентрическом РМЖ для определения стадии опухолевого процесса используется максимальный размер опухолевого очага, размеры и количество остальных очагов игнорируются при определении индекса T стадии заболевания. В то же время, многие авторы выражают несогласие с указанным подходом к стадированию – и высказывают мнение, что для истинной оценки распространенности первичной опухоли при мультицентрическом РМЖ следует учитывать суммарный размер всех имеющихся очагов инвазивного роста [26]. Данная часть обзора литературы посвящена оценке правомочности и возможной роли данного подхода к стадированию мультицентрического РМЖ в клинической практике

В 2002 году Andea A и соавт. опубликовали результаты исследования, включившего 570 пациенток, мультицентрический опухолевый рост был выявлен у 101 пациентки. При использовании «традиционного» метода стадирования опухолевого процесса авторы отметили значимо более частое поражение

регионарные лимфатических узлов у пациенток с мультицентрическим РМЖ по сравнению с унифокальной формой заболевания: при T1 стадии – 60% и 35,2% соответственно ($p = 0,002$), при T2 – 76,1% и 59,6% ($p = 0,03$). При использовании для стадирования первичной опухоли совокупного размера опухолевых очагов частота поражения регионарных лимфатических узлов была сопоставимой – T1 – 33,0% и 35,2% ($p = 0,9$), при T2 – 72,2% и 59,6% ($p = 0,08$) [12]. В то же время, результаты исследования Tressera F и соавт., опубликованного в 2007 году ($n = 299$ пациенток (122 – мультицентрический РМЖ)) не подтвердили эту гипотезу [76].

Coombs N и соавт. в 2005 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, включившего 848 пациенток; исследование было посвящено прогностической роли суммарного размера опухолевых очагов при мультицентрическом РМЖ. Из 848 включенных пациенток у 94 (11,1%) был выявлен многофокусный рост РМЖ. Авторы использовали два подхода для оценки стадии первичной опухоли: 1) стандартный подход с учетом размеров только наибольшего очага опухоли; 2) экспериментальный подход с оценкой суммарного размера всех опухолевых очагов. В качестве первичной конечной точки исследователями была выбрана частота поражения регионарных лимфатических узлов, которое было выявлено у 52,1% пациенток с мультицентрическим РМЖ по сравнению с 37,5% пациенток с унифокальным опухолевым ростом ($p = 0,007$) при отсутствии достоверных различий в частоте встречаемости различных стадий первичной опухоли. При проведении многофакторного анализа с коррекцией стадии первичной опухоли в зависимости от суммарного размера очагов различия в частоте поражения регионарных лимфатических узлов нивелировались [26].

Karakas Y и соавт. в 2017 году представили результаты ретроспективного исследования, посвященного изучению вопроса оптимального стадирования мультицентрического РМЖ. В исследование было включено 3890 пациенток из них у 323 (8,3%) был выявлен мультицентрический РМЖ. Определение стадии первичной опухоли (T) проводилось при помощи двух альтернативных подходов:

с использованием размера только наибольшего очага опухолевого роста или с помощью определения суммарного размера всех опухолевых очагов. Среди пациенток с унифокальным ростом и мультицентрическим ростом РМЖ показатель 10-летней ОВ составил 75% и 74% соответственно ($p = 0,965$), а 10-летней ВВП – 66% и 61% соответственно ($p = 0,817$). Среди пациенток с мультицентрическим ростом РМЖ применение модифицированного подхода к стадированию первичной опухоли привело к повышению стадии заболевания у 45 (14%) пациенток. Тем не менее, это не показало значимого прогностического значения – например, у пациенток с унифокальным РМЖ и I стадией заболевания показатель 3-летней ВВП составил 97,2%, 91,6% - при II стадии заболевания по сравнению со 100% у пациенток с мультифокальным РМЖ, чья стадия «повысилась» до II по результатам измененной оценки первичной опухоли. Авторы исследования сделали вывод, что измерение суммарного размера очагов не имеет практического значения для стадирования опухолевого процесса [5].

Отметим, что вышеприведенные и несмотря на результаты вышеприведенных исследований, стандартным и общепринятым подходом к стадированию мультицентрического РМЖ является подход, основанный на измерении размеров наибольшего очага опухолевого роста. Размеры меньших очагов не принимаются во внимание при определении стадии заболевания – и это представляется оправданным с точки зрения имеющейся доказательной базы. При этом стоит отметить, что данные о суммарном размере опухолевых очагов потенциально могут быть использованы для прогнозирования наличия поражения регионарных лимфатических узлов.

1.4 Частота поражения регионарных лимфатических узлов при мультифокальном раке молочной железы

В 2002 году Andea A и соавт. опубликовали результаты исследования, включившего 570 пациенток, у 101 был выявлен мультицентрический РМЖ. По результатам исследования у 54,5% и 69,3% пациенток с унифокальным и мультицентрическим РМЖ было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов ($p = 0,007$), что свидетельствует о достоверном повышении

риска лимфогенных метастазов при мультицентрическом РМЖ [12]. Viale и соавт. в 2005 году опубликовали результаты крупного ретроспективного исследования, включившего 4351 пациента, из них у 411 (9,4%) был выявлен мультифокальный опухолевый рост. Авторами было изучено влияние различных факторов на частоту поражения регионарных лимфатических узлов.

По результатам многофакторного анализа было установлено, что наличие мультицентрического роста рака молочной железы достоверно ассоциировано с увеличением риска вовлечения в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов (ОР 1,78; 95% ДИ 1,41-2,24; $p = < 0,0001$) [80]. Аналогичные данные в 2009 году представили Tot T и соавт. – в исследовании, включившем 481 пациентку из которых у 182 был мультицентрический РМЖ, было отмечено метастатическое поражение регионарных ЛУ у 46% пациенток с мультицентрическим РМЖ по сравнению с 20% пациенток у унифокальным опухолевым ростом ($p < 0,0001$) [75]. Yoshihara E и соавт. в 2013 году опубликовали в 2013 году результаты исследования, включившего 1300 пациенток, у 171 (13,2%) был выявлен мультицентрический опухолевый рост. По результатам проведения мультифакторного анализа наличие множественных фокусов РМЖ было ассоциировано с повышением риска поражения регионарных лимфатических узлов (ОР 1,39; 95% ДИ 1,17-1,67; $p = 0,139$) [87].

Fish и соавт., опубликовавшие результаты своего исследования в 1998 году, сообщили о тенденции к увеличению частоты поражения регионарных лимфатических узлов у пациенток с мультицентрическим РМЖ – при унифокальном росте РМЖ частота их вовлечения в опухолевый процесс составила 49% по сравнению с 62% среди пациенток с мультицентрическим РМЖ ($p = 0,07$). Только одна группа авторов (Tressera и соавт., 2007) сообщила об отсутствии выявленной взаимосвязи между мультицентрическим РМЖ и частотой поражения регионарных лимфатических узлов ($p > 0,10$).

Результаты вышеперечисленных исследований суммированы в таблице 2. Как видно из представленных данных, большинство авторов продемонстрировало значительное увеличение риска метастатического поражения локорегионарных

лимфатических узлов при мультицентрическом опухолевом росте РМЖ, что подтверждает прогностическую значимость этой особенности опухолевого роста в отношении риска лимфогенного распространения опухолевых клеток. Только один автор (Tresserra и соавт., 2007) не отметили взаимосвязи между данным вариантом опухолевого роста и частотой встречаемости метастазов в лимфатических узлах [76].

Таблица 2 - Частота поражения регионарных лимфатических узлов при унифокальном и мультицентрическом РМЖ

Исследование	N (N _{мультицентр.})	уРМЖ	мРМЖ	p
Viale и соавт., 2005 [80]	4351 (411)	31,8%	47,0%	< 0,0001
Fish и соавт., 1998 [33]	678 (107)	49%	62%	0,07
Chua и соавт., 2001 [24]	501 (82)	38%	61%	< 0,0001
Coombs и соавт., 2005 [26]	848 (94)	37,5%	52,1%	0,007
Tresserra и соавт., 2007 [76]	299 (122)	43%	49%	>0,10
Tot T и соавт., 2009 [75]	481 (182)	20%	46%	<0,0001
Andea A и соавт., 2002 [12]	570 (101)	54,5%	69,3%	0,007

1.5 Эффективность и безопасность органосохраняющего лечения при мультицентрическом РМЖ

Leopold K и соавт. в 1989 году сообщили о негативных отдаленных результатах проведения органосохраняющего лечения у пациенток с мультицентрическим РМЖ. В рамках проведенного исследования были проанализированы результаты лечения 10 пациенток с мультицентрическим ростом, в качестве контрольной группы были использованы данные о лечении 707 пациенток с унифокальным РМЖ, проходивших органосохраняющее лечение в клинике в течение аналогичного периода времени. С медианой наблюдения 64 мес. у 4 (40%) пациенток с мультицентрическим РМЖ, прошедших органосохраняющее лечение и 77 (11%) пациенток с унифокальным опухолевым ростом ($p = 0,019$) было отмечено прогрессирование заболевания, у 3 из 4 пациенток с мультицентрическим РМЖ был отмечен местный рецидив заболевания. Авторы исследования сделали вывод, что наличие 2 и более очагов опухолевого роста в молочной железе ассоциировано с высоким риском прогрессирования заболевания при использовании органосохраняющих вариантов хирургического лечения и данный метод не может быть рекомендован для рутинного использования [7]. Тем не менее, с учетом периода времени проведения данной работы, стоит отметить отсутствие возможности для адекватной предоперационной визуализации и отсутствие корректной контрольной группы в данном исследовании. Кроме того, самими авторами работы отмечается, что рутинная оценка краев резекции опухоли не проводилось. Следовательно – неизвестно, в каком проценте случаев удалось достичь адекватного состояния краев резекции и как часто развитие рецидивов наблюдалось в этой категории пациенток.

В упомянутом выше исследовании Kurtz J и соавт. (1989), включившем 586 пациенток с РМЖ из которых у 61 (10,4%) пациентки был выявлен мультицентрический опухолевый рост, были получены схожие результаты – при проведении органосохраняющего лечения у 15 (25%) пациенток с мультицентрическим РМЖ по сравнению с 56 (11%) пациенток с унифокальным

опухолевым ростом было отмечено развитие рецидива заболевания ($p < 0,005$). Медиана наблюдения составила 71 мес. По результатам исследования развитие местного рецидива заболевания было отмечено у 15 (25%) пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом по сравнению с 56 (11%) среди пациенток с унифокальным опухолевым ростом ($p < 0,005$). При этом авторами было выявлено, что подавляющее большинство случаев местных рецидивов заболевания (14 из 15 (93,3%)) было отмечено у пациенток с неопределенными ($n = 11$) или позитивными ($n = 3$) краями резекции. Только у 1 пациентки с негативными краями резекции был отмечен местный рецидив заболевания. Это позволяет сделать вывод, что тщательная оценка краев резекции критически важна для достижения хороших отдаленных результатов лечения пациенток [53].

В 1993 году Wilson и соавт. опубликовали результаты органосохраняющего лечения 1060 пациенток из которых у 13 (1,2%) был выявлен мультицентрический рост РМЖ. Медиана наблюдения за пациентками составила 71 мес. По результатам исследования у 3 (23%) пациенток с мультицентрическим РМЖ был выявлен местный рецидив опухолевого процесса по сравнению с 118 (12%) пациентками с унифокальным РМЖ. При этом у 10 пациенток с мультицентрическим РМЖ состояние краев резекции было неизвестным, у 1 пациентки был выявлен позитивный край резекции, что потребовало повторного выполнения хирургического вмешательства (ререзекции). Кроме того, обращает на себя внимание крайне низкая частота выявления мультицентрического РМЖ в этом исследовании [83].

Hartsell W и соавт. в 1994 году опубликовали результаты лечения 27 пациенток с мультицентрическим РМЖ, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение. У всех больных была проведена послеоперационная оценка краев резекции, у 4 (14,8%) был выявлен микроскопический опухолевый рост в краях резекции. С медианой наблюдения 53 мес. только у 1 (3,7%) пациентки был отмечен местный рецидив заболевания. У 2 (7,4%) пациенток было отмечено системное прогрессирование заболевания без признаков местного рецидива. Показатель 4-летней ВВП составил 89%. К

сожалению, авторами исследования не было сформировано какой-либо группы сравнения [40].

Cho и соавт. в 2002 году опубликовали результаты применения органосохраняющего лечения у 15 пациенток с мультицентрическим РМЖ. Протоколом лечения предусматривалась обязательная оценка краев резекции опухоли и их размер должен был составлять ≥ 2 мм. С медианой наблюдения в 76 мес. 14 (93%) пациенток были живы и не имели признаков развития рецидивов заболевания. У 1 (7%) пациентки было отмечено системное прогрессирование заболевания с множественными отдаленными метастазами, развития местного рецидива отмечено не было [21].

Karlan и соавт. в 2003 году опубликовали результаты лечения 54 пациенток с мультицентрическим РМЖ, 36 пациенткам было выполнено органосохраняющее лечение, 19 пациенткам – мастэктомия. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Всем пациенткам проводилась патоморфологическая оценка состояния краев резекции опухоли. Среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и мастэктомию не было выявлено различий в 5-летней локальной безрецидивной выживаемости (97% и 100% соответственно; $p = 0,54$) и 5-летней ВБП (97% и 95% соответственно; $p = 0,20$). Среди достоинств этой работы отметим, что авторы работы использовали более методологически корректный подход к формированию контрольной группы для исследования – в отличие от четырех исследований, приведенных выше, сравнение осуществлялось с пациентками, которым была выполнена радикальная мастэктомия по поводу мультицентрического РМЖ, а не органосохраняющее лечение по поводу унифокального РМЖ [50].

Okumura S и соавт. в 2004 году опубликовали результаты наблюдения за 34 пациентками с мультицентрическим РМЖ, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение, результаты лечения этой группы пациентов сравнивались в группой контроля в которую включались пациентки с унифокальным РМЖ, прошедшим органосохраняющее лечение. У 6 (18%)

пациенток в группе мультицентрического РМЖ были отмечены позитивные края резекции, у 2 (6%) пациенток состояние краев резекции было неизвестно. Медиана наблюдения составила 58 мес. Различий в отдаленных результатах лечения отмечено не было. Ни у одной пациентки в группе мультицентрического РМЖ не было отмечено развития местных рецидивов заболевания. По результатам исследования показатель 5-летней ВБП составил 93% в группе мультицентрического РМЖ и 90% в группе унифокального опухолевого роста ($p > 0,05$) [64].

Одно из наиболее крупных исследований было опубликовано Gentilini O и соавт. в 2009 году. В рамках этого ретроспективного исследования был проанализирован опыт выполнения органосохраняющего лечения РМЖ Европейского Института Онкологии, в работу было включено 8100 пациенток из которых у 476 (5,9%) больных был выявлен мультицентрический РМЖ. Медиана наблюдения составила 73 мес. Только у 1 пациентки были обнаружены положительные края резекции. По результатам исследования развитие местных рецидивов заболевания было зарегистрировано у 26 (5,4%) пациенток [38].

Korpiker C и соавт. в 2019 году опубликовали результаты одноцентрового исследования, посвященного оценке отдаленных результатов органосохраняющего хирургического лечения пациенток с мультицентрическим РМЖ. Стоит особо отметить, что в данную работу включались только те пациентки, у которых размер первичной опухоли был ≥ 50 мм или отмечалось наличие массивного протокового *in situ* компонента. В исследование было включено 39 пациенток, медиана размера первичной опухоли составила 75 мм, 17 (43,6%) пациенток прошли неоадьювантную химиотерапию. Все пациентки проходили адьювантную лучевую терапию. Авторами не было отмечено развития серьезных осложнений лечения (потребовавших повторных хирургических вмешательств, например, для удаления гематом, дренирования абсцессов и т.д.). Среди прочих осложнений был отмечен 1 (2,6%) случай развития послеоперационной серомы (пункция) и 2 (5,1%) случая расхождения послеоперационного шва. Показатель 1-летней ВБП составил 100%. Авторами

также были отмечены высокие показатели качества жизни пациенток, что также подчеркивает целесообразность выполнения органосохраняющих вмешательств при мультицентрических формах роста РМЖ [6].

Результаты вышеприведенных исследований представлены в таблице 3. Как видно из данных, приведенных в таблице, результаты современных работ демонстрируют приемлемый уровень онкологической радикальности органосохраняющих вмешательств при мультицентрических формах РМЖ. Наибольшие высокие показатели частоты развития местных рецидивов отмечались в работах, датированных концом 1980-х и началом 1990-х годов, чьи авторы либо не проводили рутинной оценки состояния краев резекции удаленных очагов опухолевого роста либо демонстрировали крайне высокие показатели их микроскопического вовлечения. Это представляется неприемлемым с точки зрения онкологического радикализма и, по всей вероятности, послужило негативному восприятию отдаленных результатов лечения пациенток с мультицентрическими формами РМЖ после выполнения органосохраняющих вмешательств.

Таблица 3 - Результаты выполнения органосохраняющих вмешательств при мультицентрическом раке молочной железы

Автор	Год	N	Риск прогрессирования заболевания	
			Местный рецидив	Отдаленные метастазы
Koppiker [6]	2019	39	0 (0%)	0 (0%)
Gentilini [38]	2009	476	26 (5,4%)	Нет данных
Okumura [64]	2004	34	0 (0%)	5-летняя ВВП: 93%
Kaplan [50]	2003	54	1 (3%)	5-летняя ВВП: 97%
Cho [21]	2002	15	0 (0%)	1 (7%)
Hartsell [40]	1994	27	1 (3,7%)	2 (7,4%)
Wilson [83]	1993	13	3 (23%)	Нет данных
Kurtz[53]	1989	61	15 (25%)	Нет данных

Возможность тщательной оценки краев резекции удаленных очагов опухоли является критически важным условием для достижения хороших отдаленных результатов лечения данного заболевания.

1.6 Проблема опухолевой гетерогенности при мультицентрических формах рака молочной железы

Дополнительная проблема выбора оптимальной лечебной тактики при мультицентрических формах роста РМЖ является проблема внутриопухолевой гетерогенности, при которой разные опухолевые узлы, расположенные в пределах одной молочной железы, могут отличаться по своим молекулярно-генетическим свойствам и суррогатным биологическим подтипам. Это может оказывать существенное влияние на выбор тактики неoadъювантной и адъювантной лекарственной терапии для таких пациенток. К примеру, выявление более «агрессивных» подтипов РМЖ в одном из очагов опухолевого роста – тройного негативного или HER2-позитивного – будет диктовать целесообразность более интенсивных схем лечения, с возможным добавлением молекулярно-направленных препаратов, таких как трастузумаб и его производные или платиновых агентов. Кроме того, различия в уровне пролиферативной активности и степени злокачественности опухоли могут склонить чашу весов в пользу назначения адъювантной химиотерапии и при «чистых» люминальных подтипах РМЖ [9; 11; 57].

Duan Y и соавт. в 2016 году опубликовали результаты исследования, включившего 146 пациенток с мультицентрическим РМЖ. Внутриопухолевая гетерогенность с точки зрения гистологического подтипа и степени злокачественности опухоли была выявлена у 16 (11,0%) и 10 (6,8%) пациенток соответственно. Дополнительно авторами исследования было проведено изучение дискордантности суррогатных молекулярных подтипов опухолевых очагов, которая была зарегистрирована у 24 (16,4%) пациенток. Различий в 5-летней безрецидивной выживаемости у пациенток гетерогенных по степени злокачественности и/или гистологического подтипу опухоли по сравнению с

пациентками не имевшими таковой выявлено не было, показатель 5-летней выживаемости 75,0% и 77,3% соответственно ($p = 0.808$) [4].

В тоже время, фенотипическая гетерогенность опухоли была ассоциировано со значительным снижением безрецидивной выживаемости – показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 78,7% среди пациенток без гетерогенности по сравнению с 58,3% среди больных с гетерогенным опухолевым ростом ($p = 0,037$). Эта категория пациенток характеризовалась значительно более высоким риском развития рецидива опухолевого процесса (ОР 2,130; 95% ДИ 1,027-4,420; $p = 0.042$). Авторы исследования отмечают, что проведение иммуногистохимического исследования «дополнительных» очагов опухолевого роста оказало значимое влияние на принятие решений о терапевтической тактике у 16 (11,0%) пациенток [4].

Boros M и соавт. в 2012 году опубликовали результаты изучения опухолевых образцов 418 пациенток с мультифокальным опухолевым ростом РМЖ. Различия в степени злокачественности опухоли были отмечены в 12,1% случаев. К сожалению, авторы исследования не ставили своей задачей оценку опухолевой гетерогенности с точки зрения суррогатных биологических подтипов опухоли, данные по иммуногистохимическим методам исследования не представлены. Вследствие этого невозможно оценить частоту встречаемости различных вариантов опухоли в изученных образцах [14].

Rekar G и соавт. в 2013 году опубликовали результаты исследования, включившего 110 пациенток с диагнозом мультицентрического РМЖ. Внутриопухолевая гетерогенность с точки зрения гистологического типа опухоли была зарегистрирована у 16 (14,6%) из 110 пациенток, с точки зрения степени злокачественности – у 6 (5,5%) пациенток. Гетерогенность суррогатного молекулярно-генетического подтипа была отмечена у 14 (12,7%) пациенток [67].

Пациентки с фенотипической гетерогенностью характеризовались большим риском прогрессирования опухолевого процесса по сравнению с пациентками без опухолевой гетерогенностью (ОР 2,88; 95% ДИ 1,08-7,65; $p = 0,034$), также было отмечено уменьшение общей выживаемости пациенток ($p = 0,016$). В то же время,

достоверных различий в выживаемости пациенток с гетерогенностью гистологического подтипа или степени злокачественности отмечено не было ($p = 0,82$). У 4 пациенток результаты фенотипирования «дополнительных» опухолевых очагов оказали значимое влияние на назначение последующей адъювантной терапии (1 пациентки – очаг HER2+ опухолевого роста при отсутствии гиперэкспрессии HER2-neu в наиболее крупном очаге; 2 пациентки – очаги тройного негативного подтипа на фоне люминального фенотипа в наиболее крупном очаге; 1 пациентка – люминальный очаг на фоне роста тройной негативной опухоли) [67].

Uthamalingam P и соавт. сообщили о выявлении гистологической гетерогенности у 16 (32,65%) из 49 пациенток с мультицентрическим РМЖ. К сожалению, авторы не привели в своей публикации подробных конкретизирующих данных о том, чем именно были обусловлены выявленные случаи гетерогенности (степень злокачественности, гистологический подтип и/или различия в фенотипе различных очагов опухолевого роста) [78].

Chou и соавт. в 2015 году представили результаты исследования, посвященного изучению проблемы дискордантности HER2 статуса опухоли у пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом РМЖ. В исследование было включено 172 пациентки у которых была проведена флюоресцентная *in situ* гибридизация для оценки наличия амплификации гена *HER2-neu*. Дискордантность была отмечена всего у 8 (5%) пациенток. Авторами также была отмечена корреляция дискордантности наличия амплификации HER2-neu и дискордантности с точки зрения рецепторного статуса опухоли [2].

Kanumuri и соавт. в 2015 году опубликовали результаты исследования, посвященного изучению проблемы опухолевой гетерогенности у пациенток с мультицентрическим РМЖ. В исследование было включено 264 пациентки с мультицентрическим РМЖ. Интратуморальная гетерогенность была зарегистрирована у 12 пациенток – по гистологическому строению опухоли, у 50 (18,9%) пациенток – по степени злокачественности опухоли, у 21 (8,0%)

пациентки была зарегистрирована дискордантность по иммунофенотипическим свойствам опухоли (рецепторному статусу и/или экспрессии HER2-neu) [49].

Desmedt С и соавт. в 2015 году опубликовали результаты исследования, посвященного проблеме генетической гетерогенности опухолевого роста при мультицентрическом РМЖ. Интересной особенностью этой работы стало то, что в обсуждаемое исследование включались только те пациентки, у которых не было выявлено различий с точки зрения степени злокачественности, наличия рецепторов эстрогена, а также экспрессии HER2-neu. Авторы провели масштабное исследование экспрессии 360 генов в опухолевых образцах 36 пациенток методом секвенирования генома [3].

Результаты данной работы продемонстрировали, что у 24 (67%) пациенток различные очаги опухолевого роста характеризовались идентичным спектром молекулярно-генетических нарушений, в том числе у 18 из 24 пациенток было отмечено полное совпадение геномных альтераций с точки зрения наличия «драйверных» онкогенных мутаций, что доказывает общее происхождение этих очагов в процессе опухолевого роста и прогрессии. В то же самое время, у 12 (33%) пациенток, несмотря на сходные гистопатологические свойства, было выявлено расхождение мутационных профилей в разных очагах опухолевого роста, в том числе – с точки зрения «драйверных» онкогенных мутаций. Это позволяет предположить, что эти опухоли развивались самостоятельно из различных клеток-предшественников [3].

Buggi F. и соавт. в 2012 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного изучению интратуморальной гетерогенности мультицентрического РМЖ. В исследование было включено 113 пациенток с мультицентрическим ростом данного заболевания, было проведено иммуногистохимическое исследование всех выявленных у пациенток очагов опухоли, при этом из исследования исключались пациентки у которых было отмечено расхождение между различными очагами по гистологическому подтипу. Авторами исследования была выявлена гетерогенность опухоли в 33 случаях, в том числе в 5 (4,4%) случаях была выявлена дискордантность по экспрессии

рецепторов эстрогена, в 18 (15,9%) – по экспрессии рецепторов прогестерона, в 11 (9,7%) случаев – по наличию гиперэкспрессии HER2-neu или амплификации одноименного гена. Кроме того, в 21 (18,6%) случае было отмечено расхождение степени злокачественности опухоли, в 17 (15,0%) – различия в уровне индекса пролиферативной активности Ki-67 [17].

1.7 Качество жизни пациенток после различных вариантов хирургического лечения

По мере увеличения продолжительности жизни пациенток с различными биологическими подтипами рака молочной железы, все более актуальным становятся вопросы, связанные не только непосредственно со спасением жизней пациенток путем эрадикации злокачественной опухоли, но и поддержания высокого качества жизни больных после завершения противоопухолевого лечения. Не вызывает сомнений, что разные варианты хирургического лечения могут оказывать различное влияние на качество жизни онкологических пациенток. К сожалению, в доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, посвященных целенаправленному изучению данной проблемы у больных с мультицентрическим РМЖ, вследствие этого мы решили проанализировать работы, проведенные в популяции пациенток с унифокальными формами РМЖ, предполагая, что, по крайней мере для групп радикальной мастэктомии или мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы фактор мультицентричности не будет иметь определяющего влияния на качество жизни пациенток.

Howes В и соавт. в 2016 году опубликовали результаты исследования, посвященного оценке качества жизни пациенток с РМЖ, прошедших органосохраняющее лечение или радикальную мастэктомию в сочетании с реконструкцией молочной железы или без нее. В исследование было включено 400 пациенток. Для оценки качества жизни были использованы опросные листы BREAST-Q. В данном исследовании пациентки, которые были выполнены реконструктивные вмешательства характеризовались наилучшими показателями качества жизни с точки зрения удовлетворенностью своим внешним видом и

сексуальной жизнью по сравнению с пациентками, которым были выполнены органосохраняющие вмешательства или радикальная мастэктомия. В то же время, пациентки после органосохраняющих вмешательств характеризовались лучшими показателями качества жизни по сравнению с группой радикальной мастэктомии с точки зрения удовлетворенности больных своим внешним видом ($p < 0,001$) [46].

Shi H et al в 2011 году опубликовали результаты проспективного исследования, посвященного изучению качества жизни пациенток после различных видов хирургического лечения по поводу рака молочной железы. Для оценки результатов лечения были использованы опросные листы EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. В исследование было включено 132 пациентки. Авторами работы был выявлен дисбаланс между группами исследования с точки зрения возраста пациенток ($p = 0,01$), стадии опухолевого процесса ($p = 0,03$) [72].

Szutowicz-Wydra В и соавт. в 2016 году опубликовали результаты исследования, посвященного изучению качества жизни пациенток после различных видов хирургического лечения по поводу рака молочной железы. Для оценки результатов лечения были использованы опросные листы EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. Авторами не было выявлено значимых различий между группами исследования с точки зрения качества жизни пациенток, однако была зафиксирована тенденция к улучшению восприятия своего тела пациентками после органосохраняющих вмешательств [10].

Janz N и соавт. в 2005 году опубликовали результаты исследования с аналогичным дизайном ($n = 1348$). При сравнении органосохраняющих вмешательств и радикальной мастэктомии авторами были выявлены клинически и статистически значимые различия в виде улучшения показателей восприятия пациентками собственного тела (82 пункта по сравнению с 75 пунктами; $p < 0,001$), в то же время было отмечено некоторое ухудшение показателей с точки зрения социального функционирования (78 и 85 пунктов; $p < 0,001$). При сравнении группы радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии были получены противоречивые результаты – выявлено некоторое ухудшения

восприятия пациентками внешнего вида собственного тела (68 и 75 пунктов; $p < 0,001$), социального функционирования (76 и 85 пунктов; $p < 0,001$) [47].

Heneghan Н и соавт. в 2011 году опубликовали работу, посвященную сравнительной оценке качества жизни пациенток после мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы или после органосохраняющих вмешательств. В исследование было включено 339 пациенток, 179 больным была выполнена мастэктомия с реконструкцией, 160 – органосохраняющее лечение. Для оценки качества жизни был использован опросный лист EORTC QLQ-B23. Достоверных различий между группой мастэктомии с реконструкцией и органосохраняющего лечения с точки зрения шкалы симптомов ($13,8 \pm 12,0$ и $14,1 \pm 11,4$, соответственно; $p = 0,852$), шкалы общего самочувствия ($76,3 \pm 18,5$ и $77,1 \pm 19,9$; $p = 0,797$) отмечено не было, при этом была выявлена некоторая к улучшению по шкале общего состояния на фоне выполнения органосохраняющих вмешательств – $78.1 (\pm 13,4)$ и $80,2 (\pm 12,6)$ соответственно ($p = 0,083$) [42].

В 2020 году Zehra S и соавт. опубликовали результаты мета-анализа 16 исследований, в общей сложности включившего 16 исследований (далее обозначается индексом k), посвященных сравнению качества жизни пациенток после выполнения различных видов хирургического лечения по поводу рака молочной железы. В рамках изучаемых исследований 1458 пациенткам была выполнена радикальная мастэктомия, 1474 пациенткам – радикальная мастэктомия в сочетании с реконструкцией молочной железы, 2612 пациенткам – органосохраняющее лечение по поводу рака молочной железы [88].

Авторами мета-анализа было продемонстрировано, что выполнение радикальной мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы ассоциировано со значительным улучшением качества жизни со стороны общих показателей физического здоровья ($k = 12$; размер эффекта – $0,14$; 95% ДИ $0,04-0,24$) и восприятия пациентками внешнего вида своего тела ($k = 12$; размер эффекта – $0,50$; 95% ДИ $0,10-0,89$) по сравнению с выполнением только радикальной мастэктомии; с точки зрения социальных аспектов жизни ($k = 13$; размер эффекта – $0,15$; 95% ДИ $0,07-0,37$), эмоционального состояния ($k = 13$;

размер эффекта – $-0,08$; 95% ДИ $0,41-0,25$) и сексуальной жизни ($k = 11$; размер эффекта – $0,28$; 95% ДИ $0,02-0,57$) группы были сопоставимы. При сравнении влияния на показатели качества жизни выполнения органосохраняющих вмешательств и радикальной мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы каких-либо достоверных различий в результатах лечения выявлено не было, хотя была зарегистрирована стойкая тенденция к снижению эмоционального состояния пациенток после реконструктивных операций ($k = 9$; размер эффекта – $-0,53$; 95% ДИ $-1,10-0,04$; $p = 0,06$) [88].

Таким образом, выполнение органосохраняющих и реконструктивных вмешательств является крайне важным направлением при лечении пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста РМЖ, так как использование этих подходов обеспечивает наилучшие показатели качества жизни онкологических пациенток.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная диссертационная работа была выполнена в отделении радиохирургии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. Включение 190 пациенток в исследование проводилось как ретроспективно, так и проспективно. Ретроспективно включались пациентки, прошедшие хирургическое лечение в отделении радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу мультицентрического рака молочной железы в период с 2007 г. по 2017 г. Проспективно в данное исследование включались пациентки, проходившие хирургическое лечение в том же отделении в период с 2017 г. по 2019 г.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали лечение в условиях хирургических отделений НИИ Клинической Онкологии им. Академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Суммарно в исследование было включено 190 пациенток. Стадирование пациенток осуществлялось в соответствии с принципами классификации TNM American Joint Cancer Committee (AJCC): при установке T стадии заболевания принимался во внимание только размер наибольшего (по данным послеоперационного патоморфологического исследования или клинического/инструментального обследования – для пациенток, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия) опухолевого узла. Размеры и количество дополнительных очагов опухолевого роста не влияли на итоговую стадию опухолевого процесса, но дополнительно фиксировались в регистрационной карте пациента в базе данных, созданной для целей проведения настоящего исследования.

Всем пациенткам включенным в исследование проводилось определение гистологического подтипа и степени злокачественности опухоли, наличия экспрессии PЭ, PП, уровня пролиферативной активности (Ki-67), наличия гиперэкспрессии HER2-neu. Проводились морфологические исследования как биопсийного образца, полученного перед началом лечения, так и послеоперационного материала. Всем включенным в исследование пациенткам

проводилось (если не было выполнено ранее) иммуногистохимическое исследование ≥ 2 очагов опухолевого роста, за исключением *in situ* компонента опухоли.

Определение суррогатных молекулярных подтипов опухоли проводилось в соответствии с рекомендациями RUSSCO 2018 года (Приложение 1). Пороговым уровнем для значения индекса Ki-67 было выбрано значение $\geq 20\%$, при уровне Ki-67 выше указанного порогового значения пролиферативная активность опухоли считалась высокой, при более низких значениях – низкой. Определение уровня Ki-67 использовалось для определения суррогатного молекулярно-генетического подтипа опухоли. Определение наличия гиперэкспрессии HER2-neu осуществлялось в соответствии с международными рекомендациями по проведению данного вида тестирования [39]. Проводилось иммуногистохимическое тестирование с использованием моноклональных антител. При уровне экспрессии HER2-neu 0 или 1+ экспрессия считалась негативной и дальнейшее тестирование не проводилось. При уровне экспрессии 3+ пациентки считались HER2-позитивными и дальнейшее тестирование не проводилось. Экспрессия HER2-neu 2+ считалась неоднозначной и требовала проведения исследования амплификации одноименного гена с использованием гибридизации *in situ*.

Оценка частоты и характера хирургических осложнений проводилась всем больным, включенным в данную диссертационную работу. Оценка выраженности хирургических осложнений проводилась в соответствии с общепринятой классификацией Clavien-Dindo, которая представлена в Приложении 3 к настоящей диссертационной работе.

2.1. Критерии включения в исследование

Критериями включения в данное исследование были:

1. Пациентки в возрасте от 18 до 75 лет;
2. Гистологически верифицированный рак молочной железы;

3. TNM стадия заболевания T₁₋₄N₀₋₁M₀. Для пациенток с местнораспространенными стадиями опухолевого процесса обязательно проведение индукционной химиотерапии перед включением в исследование;

4. Общий статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов;

5. Мультицентрический рак молочной железы, определяемый как наличие двух и более узловых образований в ткани молочной железы определяемых клинически или по данным радиологических методов обследования;

6. Отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии, включая, но не ограничиваясь: тяжелая сердечная недостаточность (III-IV степени по классификации NYHA), декомпенсированная ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет в стадии отсутствия компенсации, неконтролируемая артериальная гипертензия;

7. Согласие пациентки на участие в исследовании (только для проспективной группы исследования);

2.2. Критерии исключения

Основными критериями исключения из исследования были:

1. Ранее проведенная химиотерапия лучевая терапия (за исключением условий, описанных выше);

2. Общий статус по шкале ECOG >2 баллов;

3. Наличие противопоказаний к выполнению органосохраняющего лечения, включая невозможность выполнения вмешательства с приемлемым косметическим результатом, наличие выраженной местной распространенности процесса (включая, но не ограничиваясь наличие отека кожи, T4 стадия первичной опухоли);

4. Воспалительная форма РМЖ;

5. Наличие отдаленных метастазов по данным инструментальных методов обследования;

6. Наличие декомпенсированной сопутствующей патологии;

7. Наличие любых других состояний, которые в соответствии с мнением исследователя могли бы помешать участию пациенток в данном исследовании;

2.3. Сведения об этической экспертизе проведения исследования и регистрация исследования

До начала данного исследования было получено одобрение Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и локального этического комитета того же учреждения. В силу преимущественного ретроспективного дизайна регистрация данного исследования в соответствующих базах данных не проводилась.

2.4. Дизайн исследования

В исследование включались пациентки, проходившие лечение в различных отделениях НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2007 г. по 2017 г. В исследовании могли принимать участие пациентки, соответствующие всем вышеописанным критериям включения и исключения. Включение больных осуществлялось как ретроспективно, так и проспективно. В исследование включались только пациентки, соответствующие всем критериям включения в исследование, участие пациенток соответствующих хотя бы одному критерию исключения не допускалось.

Включенным в исследование пациенткам выполнялось органосохраняющее лечение в объеме радикальной резекции выявленных очагов опухолевого роста или радикальной мастэктомии ± реконструкции молочной железы. Дизайном исследования не предполагалось специфических ограничений в отношении возможности проведения неоадьювантной и/или адьювантной химиотерапии, эндокринотерапии или таргетной терапии. Лекарственное лечение и лучевая терапия проводились в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы в зависимости от стадии и суррогатного молекулярно-генетического подтипа заболевания.

Оценка качества жизни пациенток проводилась через 12 или более мес. с момента выполнения оперативного вмешательства. Для оценки качества жизни использовались валидированные опросные листы EORTC QoL30, а также QoL-B23, которые пациентам предлагалось заполнить самостоятельно после предварительного проведения краткого инструктажа по правилам заполнения опросников.

2.5. Конечные точки и оцениваемые показатели

2.5.1. Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой исследования была 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая определялась как время от момента выполнения хирургического лечения до момента выявления прогрессирования заболевания или смерти пациентки по любой причине. В соответствии с принципом “intention-to treat”, оценка ВБП проводилась для всех пациенток, включенных в исследование.

2.5.2. Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки исследования включали:

1. Частоту развития местных рецидивов заболевания. Под развитием местного рецидива понималось развитие рецидивной опухоли в рубце удаленной молочной железы или в зоне ранее выполненной резекции, появление верифицированного поражения кожи в той же области или появление метастатического поражения регионарных лимфатических узлов на стороне выполненного хирургического лечения. Все остальные варианты прогрессирования заболевания относились к отдаленным;

2. Общую выживаемость (ОВ) пациенток, которая определялась как время от момента выполнения хирургического лечения до смерти пациентки по любой причине;

3. Частота развития хирургических осложнений в различных подгруппах исследования (группа органо-сохраняющего лечения, группа мастэктомии, группа мастэктомии + одномоментной реконструкции).

4. Качество жизни пациенток, оцененное в соответствии со стандартными валидированными шкалами стандартных опросников EORTC QoL30, а также EORTC QoL-B23.

5. Частота выявления дискордантности в иммунофенотипе опухоли между различными очагами при выполнении множественной core-биопсии на предоперационном этапе;

6. Частота выявления дискордантности в иммунофенотипе опухоли между различными очагами при выполнении послеоперационного гистологического исследования опухолевых очагов;

2.5.3. Статистический анализ данных

Расчет общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проводился при помощи метода Каплана-Майера, сравнение достоверности различий осуществлялось при помощи log-rank теста. Для сравнения количественных признаков факторов в сформированных группах исследования был использован критерий χ^2 (Chi square). Заданным порогом статистической значимости для первичной и вторичной конечных точек было выбрано значение $p < 0,05$. Для сравнения выраженности седации был использован критерий Манн-Уитни. Однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования были проведены при помощи метода логистической регрессии, регрессии Кокса. Результаты однофакторного анализа были использованы для отбора факторов для проведения многофакторного анализа. Для указанных целей в качестве порога статистической значимости был выбран уровень значения $p \leq 0,1$. Для проведения статистического анализа нами были использованы следующие пакеты программного обеспечения:

- STATISTICA ver. 12 (Stat Soft. Inc., Tulsa OK, USA);
- IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0. (IBM Corp. Released 2011);
- Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010);
- MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software Bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014);
- GraphPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Демографические характеристики больных

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали лечение в условиях отделения радиохирургии НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Суммарно в проспективную часть исследования было включено 190 пациенток. Стадирование пациенток осуществлялось в соответствии с принципами классификации TNM American Joint Cancer Committee (AJCC): при установке T стадии заболевания принимался во внимание только размер наибольшего (по данным послеоперационного патоморфологического исследования или клинического обследования – для пациенток, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия) опухолевого узла. Размеры и количество дополнительных очагов опухолевого роста не влияли на итоговую стадию опухолевого процесса, но дополнительно фиксировались в регистрационной карте пациента в базе данных исследования.

Пороговым уровнем для значения индекса Ki-67 было выбрано значение $\geq 20\%$, при уровне Ki-67 выше указанного порогового значения пролиферативная активность опухоли считалась высокой, при более низких значениях – низкой. Определение уровня Ki-67 использовалось для определения суррогатного молекулярно-генетического подтипа опухоли. Медианным значением уровня Ki-67 было 27%.

Основные характеристики больных проанализированы в таблицах 4-6. Всего в исследование было включено 190 пациенток. Медиана возраста больных составила 51 (27-76) год. У 3 (1,6%) пациенток был выявлен только неинвазивный рак (*in situ*), указанные пациентки были также включены в анализ.

Обращает на себя внимание, что в группах пациенток, которым была выполнена радикальная мастэктомия (\pm реконструкция удаленной молочной железы) чаще встречались пациентки с T3 и T4 стадиями первичной опухоли по сравнению с группой органосохранного лечения ($p = 0,03$ для сравнения группы органосохраняющего лечения и радикальных мастэктомий).

Таблица 4 - Демографические характеристики пациенток, принимавших участие в исследовании – распределение по стадиям и возрасту

	Всего	PMЭ	ОСЛ	PMЭ + реконструкция	P**
Кол-во пациенток	190	94	56	40	>0.05
Возраст (лет)	51 (27-76)	50 (28-76)	49 (27-73)	48 (31-73)	>0.05
Стадия T:					0.03
Tis	3 (1.6%)	0 (0%)	2 (3,5%)	1 (2,5%)	
T1	59 (31.1%)	24 (25,5%)	20 (35,7%)	15 (37,5%)	
T2	97 (51.1%)	48 (51,1%)	30 (53,6%)	19 (47,5%)	
T3	7 (3.7%)	0 (0%)	4 (7,1%)	3 (7,5%)	
T4	24 (12.5%)	22 (23,4%)	0 (0%)	2 (5,0%)	
Стадия N:					>0.05
N0	73 (38,4%)	26 (27,6%)	32 (57,2%)	15 (37,5%)	
N1	57 (30,0%)	36 (38,3%)	14 (25,0%)	7 (17,5%)	
N2	16 (8,4%)	10 (10,6%)	4 (7,1%)	2 (5,0%)	
N3	30 (15,8%)	22 (23,4%)	6 (10,7%)	2 (5,0%)	
Стадия M:					>0.05
M0	190 (100%)	94 (100%)	56 (100%)	40 (100%)	
Стадия					>0.05
0 (in situ)	3 (1,6%)	0 (0%)	2 (3,5%)	1 (2,5%)	
I	40 (21,1%)	12 (12,7%)	18 (32,1%)	10 (25,0%)	
II	89 (46,8%)	44 (46,8%)	22 (39,4%)	23 (57,5%)	
III	58 (30,5%)	38 (40,5%)	14 (25,0%)	6 (15,0%)	
Количество очагов					>0.05
2	139 (73,2%)	78 (83,0%)	36 (64,3%)	25 (62,5%)	
3	35 (18,4%)	12 (12,7%)	12 (21,4%)	11 (27,5%)	
≥4	16 (8,4%)	4 (4,3%)	8 (14,3%)	4 (10,0%)	

ОСЛ – органосохраняющее лечение; **сравнение между группами радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии с реконструкцией по сравнению группой ОСЛ, при отсутствии достоверных различий указывалось значение $p > 0.05$.

Однако в целом различия в частоте встречаемости III и I-I стадий

заболевания между вышеуказанными группами не имели статистической достоверности ($p = 0,125$). Это и отсутствие статистически значимого дисбаланса с точки зрения других факторов прогноза позволяет сделать вывод, что сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам.

Наиболее частым морфологическим вариантом опухоли во всех группах исследования был инвазивный рак неспецифического типа (66,4%). У большинства пациенток (150 (78,9%)) были люминальные HER2-негативные опухоли, в то время как «агрессивные» (HER2-гиперэкспрессирующие, тройные негативные опухоли) были у 40 (21,1%) пациенток. Нами не было выявлено значимого дисбаланса между группами исследования с точки зрения иммунофенотипических характеристик злокачественных новообразований включенных пациенток. Отметим, что у всех пациенток в группе органосохраняющего лечения была проведена оценка состояния краев резекции опухоли, у 56 (100%) пациенток было констатировано отсутствие опухолевого роста во всех краях резекции. У 29 (51,8%) пациенток оценка краев резекции была проведена интраоперационно методом срочного патоморфологического исследования (frozen section).

Таблица 5 - Демографические характеристики пациенток, принимавших участие в исследовании – распределение по морфологическим особенностям

	Всего	PMЭ	ОСЛ	PMЭ + реконструкция	P**
Кол-во пациенток	190	94	56	40	>0.05
Гистологический вариант:					>0.05
Рак НСТ	126 (66,4%)	58 (61,7%)	38 (67,9%)	30 (75,0%)	
Дольковый рак	37 (19,4%)	20 (21,3%)	14 (25,0%)	3 (7,5%)	
Другие варианты	27 (14,2%)	16 (17,0%)	4 (7,1%)	7 (17,5%)	

Ст. злокачественности					>0.05
Grade 1	23 (12,1%)	8 (8,5%)	10 (17,9%)	5 (5,0%)	
Grade 2	95 (50,0%)	38 (61,8%)	34 (60,7%)	23 (57,5%)	
Grade 3	37 (19,4%)	16 (17,0%)	10 (17,9%)	11 (27,5%)	
Неизвестно	18 (9,5%)	12 (12,7%)	2 (3,5%)	2 (5,0%)	
Подтип опухоли****:					>0.05
Люм. А	61 (32,1%)	30 (31,9%)	18 (32,2%)	13 (32,5%)	
Люм. В (HER2-)	89 (46,8%)	42 (44,7%)	28 (50,0%)	19 (47,5%)	
Люм. В (HER2+)	19 (10,0%)	10 (10,6%)	6 (10,7%)	3 (7,5%)	
HER2+;	8 (4,2%)	4 (4,2%)	2 (3,5%)	2 (5,0%)	
Тройной негативный	13 (6,8%)	8 (8,5%)	2 (3,5%)	3 (7,5%)	
Срочное ПГИ					<0,01
Да	31 (16,3%)	1 (1,1%)	29 (51,8%)	1 (2,5%)	
Нет	159 (83,7%)	93 (89,9%)	27 (48,2%)	39 (97,5%)	
Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

*гиперэкспрессия (3+) при проведении иммуногистохимического исследования или выявление амплификации гена HER2-neu при выполнении *in situ* гибридизации; ОСЛ – органосохраняющее лечение;

**сравнение между группами радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии с реконструкцией по сравнению группой ОСЛ, при отсутствии достоверных различий указывалось значение $p > 0.05$;

***результаты послеоперационного иммуногистохимического исследования наиболее крупного опухолевого очага (результаты иммуногистохимических исследований «дополнительных» очагов описаны в соответствующем разделе диссертации); ПГИ – патогистологическое исследование

Отметим, что у значительно большего количества пациенток в группе органосохраняющего лечения была проведена адъювантная лучевая терапия после хирургического лечения ($p = 0,0001$), что объясняется стандартной практикой её проведения после таких вмешательств. У 1 пациентки в группе органосохраняющего хирургического лечения адъювантная лучевая терапия не была проведена, несмотря на наличие показаний к её назначению по причине категорического отказа пациентки от её прохождения. Адъювантная

химиотерапия была проведена 59 (31,1%) пациенток, неоадьювантная химиотерапия – 62 (32,1%) пациенток.

Таблица 6 - Демографические характеристики пациенток, принимавших участие в исследовании – проведенное лечение

	Всего	PMЭ	ОСЛ	PMЭ + реконструкция	P**
Кол-во пациенток	190	94	56	40	>0.05
Лучевая терапия					0,0001
Да	148 (77,8%)	70 (74,4%)	54 (96,4%)	24 (60%)	
Нет	41 (21,7%)	24 (25,6%)	2 (3,6%)	15 (37,5%)	
Неизвестно	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	
Неoadьювантная химиотерапия					>0.05
Да	61 (32,1%)	30 (31,9%)	15 (26,8%)	16 (40%)	
Нет	(67,9%)	64 (68,1%)	41 (73,2%)	24 (60%)	
Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Адьювантная химиотерапия					>0.05
Да	59 (31,1%)	27 (28,7%)	17 (30,3%)	15 (37,5%)	
Нет	131 (68,9%)	67 (71,3%)	39 (69,7%)	25 (62,5%)	
Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Эндокринотерапия					>0.05
Да	168 (88,4%)	82 (87,3%)	50 (89,3%)	36 (90%)	
Нет	22 (11,6%)	12 (12,7%)	6 (10,7%)	4 (10%)	
Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

ОСЛ – органосохраняющее лечение; **сравнение между группами радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии с реконструкцией по сравнению группой ОСЛ, при отсутствии достоверных различий указывалось значение $p > 0.05$

Мы не проводили сбор информации по схемам лекарственной терапии, использованным для лечения пациенток, включенным в исследование, а также о непосредственной эффективности предоперационной терапии так как это не было предусмотрено целями и задачами данной диссертационной работы. Медиана

длительности наблюдения за включенными в исследование пациентками составила 72 (7-116) мес.

3.2 Первичная конечная точка

Как отмечалось выше, первичной конечной точкой настоящего исследования была 3-летняя ВБП. По результатам исследования указанный показатель составил 97,9% в группе органосохраняющего лечения, 90,2% - среди пациенток, перенесших радикальную мастэктомию ± реконструкцию молочной железы (ОР 0,66; 95% ДИ 0,34-1,30; $p = 0,19$). Медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп пациенток. Кривые Каплана-Майера по ВБП пациенток представлены на рисунке 1.

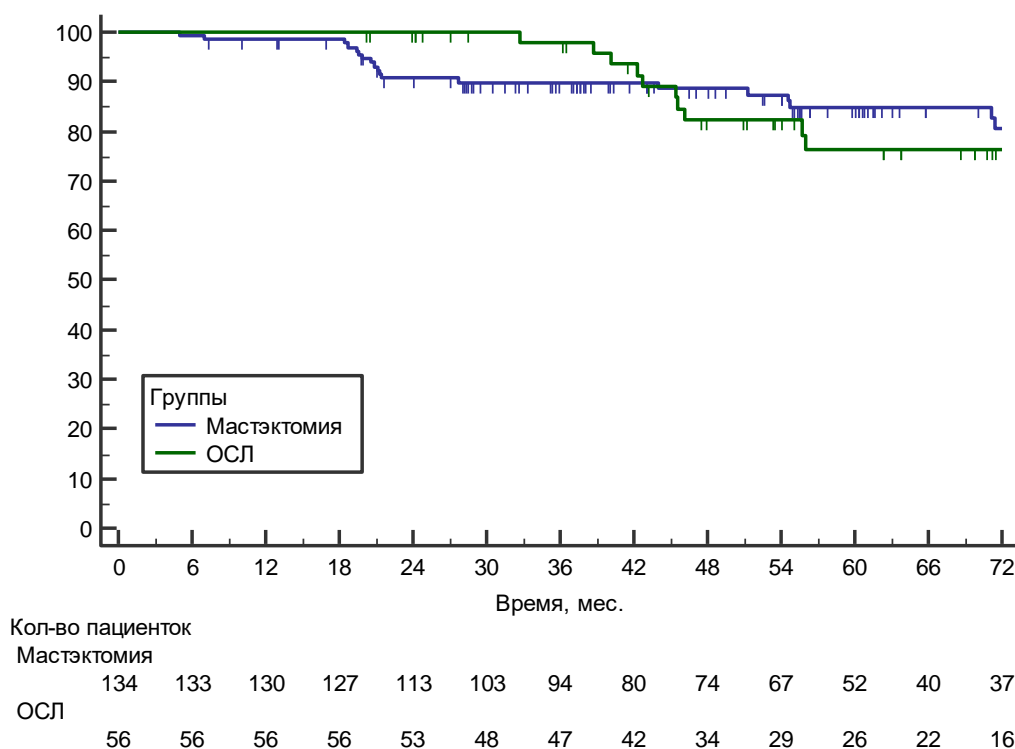


Рисунок 1 - Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и среди пациенток, которым была выполнена мастэктомию ±реконструктивная операция

Выявленные различия в отдаленных результатах лечения пациенток не достигли статистической значимости, хотя была отмечена минимальная

тенденция к увеличению ВБП в группе пациенток, прошедших органосохраняющее лечение. Полученные данные позволяют сделать вывод о равной эффективности выполнения радикальной мастэктомии и органосохраняющих вмешательств при мультицентрических формах рака молочной железы.

При проведении анализа результатов исследования и оценки ВБП в зависимости от конкретного вида хирургического лечения было выявлено, что показатель 3-летней ВБП составил 88,2% в группе радикальной мастэктомии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,37-1,51), 94,7% в группе мастэктомии + выполнения реконструктивных вмешательств (ОР 0,38; 95% ДИ 0,14-1,20) по сравнению с 97,9% в группе органосохраняющего лечения ($p = 0,24$). Все приведенные статистические данные получены при сравнении группы выполнения органосохраняющих вмешательств по сравнению с группой радикальной мастэктомии/радикальной мастэктомии + реконструктивных операций. Кривые Каплана-Майера представлены на рисунке 2. Как и при проведении предыдущего анализа медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп исследования. В общей популяции исследования показатель 3-летней ВБП составил 92,4%. Вышеприведенные данные также свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в отдаленных результатах лечения пациенток при минимальной тенденции к улучшению ВБП в группе пациенток, которым были выполнены органосохраняющие варианты хирургического лечения.

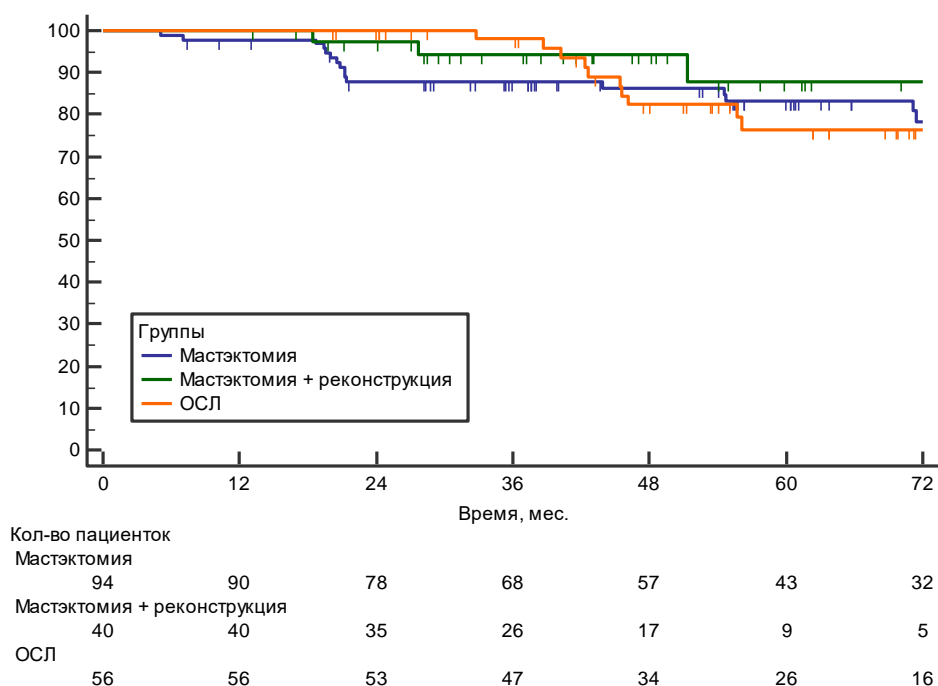


Рисунок 2 - Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение, среди пациенток, которым была выполнена мастэктомия и мастэктомия + реконструктивная операция

Таким образом, можно сделать вывод о том, что выполнение органосохраняющих вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ не приводит к ухудшению выживаемости пациенток и может быть рекомендовано к применению в качестве стандартного метода хирургического лечения при условии соблюдения принципов онкологического радикализма. Первичная конечная точка исследования была достигнута.

3.3 Вторичные конечные точки

3.3.1. Общая выживаемость пациенток

Ключевой вторичной конечной точкой данного исследования была общая выживаемость (ОВ) пациенток. Данный показатель определялся и рассчитывался как время от момента выполнения хирургического лечения до смерти пациентки от любой причины. В соответствии с принципом intention-to-treat в расчет ОВ были включены все пациентки, принимавшие участие в исследовании (N = 190).

Среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и мастэктомии ±реконструкцию показатель 3-летней ОБ составил 100% и 92,3% соответственно (ОР 0,96; 95% ДИ 0,40-2,28; $p = 0,93$). Кривые Каплана-Майера по ОБ пациенток представлены на рисунке 3. По результатам исследования медиана ОБ не была достигнута ни в одной из указанных подгрупп пациенток. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий в отдаленных результатах лечения пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста РМЖ при проведении органосохраняющих вариантов хирургического лечения и радикальной мастэктомии с точки зрения ОБ пациенток.

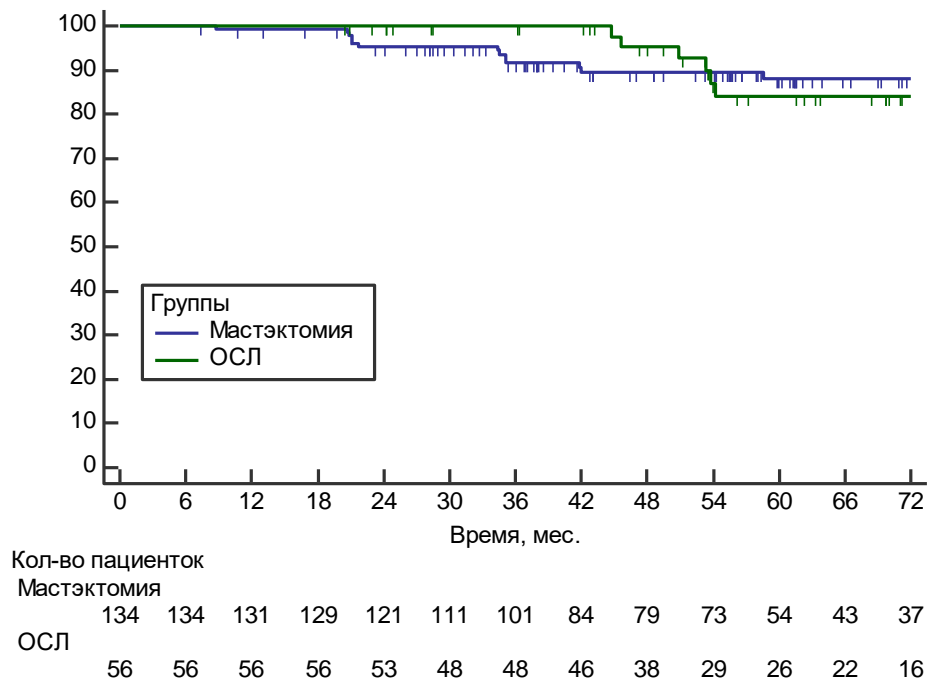


Рисунок 3 - Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и среди пациенток, которым была выполнена мастэктомия ±реконструктивная операция

При проведении анализа эффективности лечения во всех подгруппах исследования нами также не было выявлено достоверных различий в ОБ пациенток. Показатель 3-летней ОБ в группе органосохраняющего лечения, группе радикальной мастэктомии и группе мастэктомии и реконструкции молочной железы составил 100%, 100% (ОР 1,11; 95% ДИ 0,44-2,78) и 89,4%

соответственно (ОР 0,50; 95% ДИ 0,14-1,72). В общей популяции исследования показатель 3-летней ОВ составил 94,4%. Таким образом, среди пациенток с мультицентрическими формами роста РМЖ были отмечены хорошие отдаленные онкологические результаты лечения вне зависимости от вида проведенного хирургического лечения. Использование органосохраняющих методик лечения не было ассоциировано с повышением риска прогрессирования заболевания или смерти пациенток. Кривые Каплана-Майера представлены на рисунке 4.

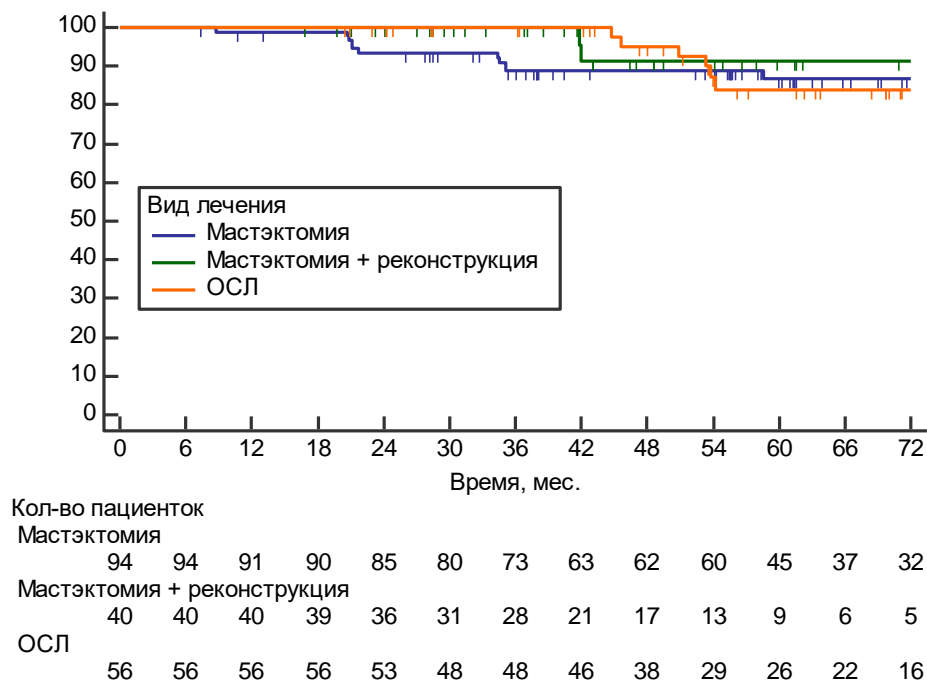


Рисунок 4 - Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение, среди пациенток, которым была выполнена мастэктомия и мастэктомия + реконструктивная операция

3.3.2 Результаты однофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на выживаемость без прогрессирования

Для оценки роли различных демографических и клинико-морфологических факторов на отдаленные результаты лечения мы провели однофакторный регрессионный анализ по изучению их влияния на ВБП пациенток. Результаты анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты однофакторного анализа по влиянию различных факторов на выживаемость без прогрессирования

Фактор	ОР ¹	95% ДИ	p
<u>Стадия заболевания</u>			
N ⁺ ²	1,97	0,96-4,03	<u>0,065</u>
Стадия III ³	4,44	2,27-8,65	<u><0,001</u>
pT3-4	2,47	1,01-6,05	<u>0,047</u>
<u>Проведенное лечение</u>			
ОСЛ ⁴	0,66	0,34-1,30	0,19
Лучевая терапия	2,46	0,87-6,94	<u>0,08</u>
НАХТ	2,99	1,58-5,64	<u>0,001</u>
Эндокринотерапия	0,48	0,20-1,14	<u>0,098</u>
Адьювантная ХТ	0,89	0,45-1,78	0,74
<u>Биомаркеры</u>			
HER2 ⁺ ⁵	0,77	0,52-2,36	0,776
РЭ+	0,69	0,29-1,64	0,398
РП+	1,1	0,45-2,29	0,983
Ki-67 ≤20%	0,77	0,40-1,47	0,424
Ki-67 >27%	1,92	0,99-3,69	<u>0,052</u>
<u>Фенотип</u>			
Люминальный А	0,94	0,52-2,03	0,935
Люминальный В	1,11	0,59-2,10	0,735
Люминальный А или В	0,52	0,22-0,53	0,15
Люминальный В HER2+	0,72	0,26-2,05	0,546
елюминальный HER2+	1,28	0,53-3,07	0,576

Продолжение таблицы 7

Тройной негативный	3,26	1,14-3,27	<u>0,027</u>
--------------------	------	-----------	---------------------

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОСЛ – органосохраняющее лечение; НАХТ – неоадьювантная химиотерапия; ХТ – химиотерапия; $1OR > 1$ соответствует повышению вероятности события (прогрессирования заболевания или смерти) на фоне наличия фактора; 2по сравнению с пациентками без поражения лимфатических узлов; 3по сравнению с пациентками с I-II стадиями заболевания; 4по сравнению с мастэктомией ± реконструкцией; 5пациентки с гиперэкспрессией (3+) HER2-neu по данным иммуногистохимического исследования или с амплификацией по FISH.

При заданном значении статистической значимости $p < 0,1$ в однофакторном анализе свою значимость продемонстрировали такие факторы, как III стадия заболевания (OR 4,44; 95% ДИ 2,27-8,65; $p < 0,001$), поражение регионарных лимфатических узлов (OR 1,97; 95% ДИ 0,96-4,03; $p = 0,065$), проведение лучевой терапии (OR 2,46; 95% ДИ 0,87-6,94; $p = 0,08$), проведение неоадьювантной химиотерапии (OR 2,99; 95% ДИ 1,58-5,64; $p = 0,001$), эндокринотерапия (OR 0,48; 95% ДИ 0,20-1,14; $p = 0,098$), уровень пролиферативной активности $>$ медианного уровня (OR 1,92; 95% ДИ 0,99-3,69; $p = 0,052$), а также тройной негативный подтип РМЖ (OR 3,26; 95% ДИ 1,14-3,27; $p = 0,027$) и наличие pT3-4 стадии первичной опухоли (OR 2,47; 95% ДИ 1,01-6,05). Оценка T стадии опухоли, как описано в разделе «Материалы и методы», проводилось в соответствии с размерами наибольшего очага опухолевого роста.

Безусловный интерес при анализе отдаленных результатов лечения у пациенток с РМЖ после органосохраняющего лечения представляет собой проблема возможных позитивных краев резекции, что может повышать риски местного рецидива опухоли. С этой точки зрения пациенток в исследуемой группе можно поделить на две категории:

- Пациентки, которым было выполнено срочное патоморфологическое исследование: было проведено у 29 пациенток в группе органосохраняющего лечения. По результатам проведенного анализа у 3

(5,4%) пациенток в данной группе был выявлен рост опухолевых клеток в крае резекции по результатам срочного патоморфологического исследования. У всех пациенток было выполнено дополнительное интраоперационное иссечение ложа опухоли. По результатам ререзекции у 2 пациенток были достигнуты негативные края резекции, еще у 1 пациентки потребовалось выполнение мастэктомии в связи с невозможностью выполнения вмешательства в онкологически адекватном объеме (пациентка включена в анализ в группу мастэктомии с последующей реконструкцией).

- Пациентки, которым не выполнялось срочное патоморфологическое исследование: у 2 пациенток были выявлены позитивные края резекции по результатам планового гистологического исследования. Обоим пациенткам в последующем были выполнены повторные хирургические вмешательства (радикальная мастэктомия в 1 случае – с последующей реконструкцией, в 1 случае – ререзекция молочной железы). Эти пациентки включены в анализ в соответствующие группы исследования. В последующем, у 1 пациентки развился рецидив заболевания.

Таким образом, малое количество событий препятствует проведению формального статистического анализа для уточнения влияния позитивных краев резекции опухоли на отдаленные результаты лечения. Анализ методом Каплана-Майера и построение кривых, соответственно, не выполнялись.

3.3.3 Результаты многофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на выживаемость без прогрессирования

На основании вышеприведенных результатов однофакторного анализа нами был проведен многофакторный анализ для уточнения роли каждого из факторов, продемонстрировавших свою значимость. В многофакторный анализ включались только те факторы, чье значение уровня значимости соответствовало $\leq 0,10$. Таким образом, в многофакторный анализ вошли: III стадия заболевания, поражение регионарных лимфатических узлов, проведение неoadъювантной химиотерапии, проведение лучевой терапии, проведение эндокринотерапии,

уровень индекса пролиферативной активности Ki-67 \leq медианного значения ($\leq 27\%$). Уровень значимости всех вышеперечисленных факторов обсужден выше. В анализ дополнительно был включен тип хирургического лечения для уточнения влияния вышеперечисленных факторов на отдаленные результаты лечения у пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и мастэктомию \pm реконструкцию молочной железы. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты многофакторного анализа по влиянию различных факторов на выживаемость без прогрессирования

Фактор	ОР ¹	95% ДИ	p
Стадия III ²	3,67	1,58-8,49	<u>0,002</u>
pT3-4	0,90	0,29-2,82	0,860
N+ ³	1,19	0,45-3,17	0,719
ОСЛ ⁴	0,60	0,31-1,16	0,132
Лучевая терапия	1,35	0,46-1,67	0,584
НАХТ	1,45	0,64-3,07	0,394
Эндокринотерапия	0,73	0,17-3,19	0,677
Ki-67 $\leq 27\%$	0,66	0,37-1,32	0,237
Тройной негативный	5,12	0,90-29,07	0,065

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОСЛ – органосохраняющее лечение; НАХТ – неоадьювантная химиотерапия; ХТ – химиотерапия; ¹ОР >1 соответствует повышению вероятности события (прогрессирования заболевания или смерти) на фоне наличия фактора; ²по сравнению с пациентками с I-II стадиями заболевания; ³по сравнению с пациентками без поражения регионарных лимфатических узлов; ⁴по сравнению с мастэктомией \pm реконструкцией.

Как видно из Таблицы 8, практически все факторы, практически все факторы, продемонстрировавшие значимость при проведении однофакторного анализа, утратили достоверное влияние на результаты лечения при проведении многофакторного анализа результатов лечения пациенток. Единственным

фактором, сохранившим выраженное влияние на ВБП пациенток осталось наличие III стадии РМЖ (ОР 3,67; 95% ДИ 1,58-8,49; $p = 0,002$) (Рисунок 5). Выбранный вариант хирургического лечения не оказывал достоверного влияния на результаты лечения пациенток. Одновременно с этим, нами не было выявлено достоверных различий в исходах в зависимости от фенотипа опухоли, проведения неоадьювантной химиотерапии, эндокринотерапии и лучевой терапии. Нами была отмечена тенденция к ухудшению ВБП у пациенток с тройным негативным РМЖ по сравнению с пациентками с другими суррогатными подтипами заболевания (ОР 5,12; 95% ДТ 0,90-29,07; $p = 0,065$), однако эти различия не достигли статистической значимости при проведении многофакторного анализа результатов.

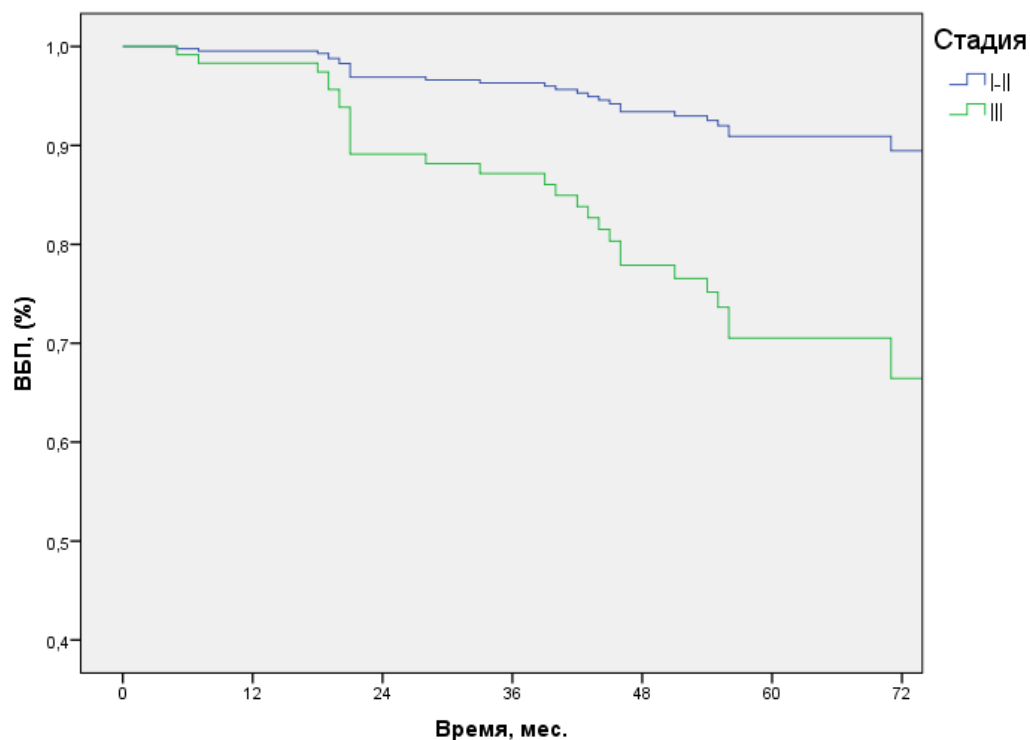


Рисунок 5 - Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования пациенток с мультицентрическим раком молочной железы в зависимости от стадии заболевания – I-II vs III стадия (многофакторный анализ)

С учетом выявления высокой негативной прогностической значимости проведения неоадьювантной химиотерапии в однофакторном анализе (ОР 2,99; 95% ДИ 1,58-5,64; $p = 0,001$) (Рисунок 6) и отсутствия значимости в

многофакторном анализе мы решили подробнее изучить влияние этого фактора на прогноз пациенток с мультицентрическим РМЖ. При проведении анализа нами было выявлено, что этот фактор тесно связан с наличием III стадии заболевания ($p < 0,01$), наличием поражения регионарных лимфатических узлов ($p = 0,04$) и ассоциирован с наличием тройного негативного или HER2-позитивного фенотипов опухоли. Как было отмечено в таблице 6, результаты многофакторного анализа не подтвердили значимости данного фактора (Рисунок 6).

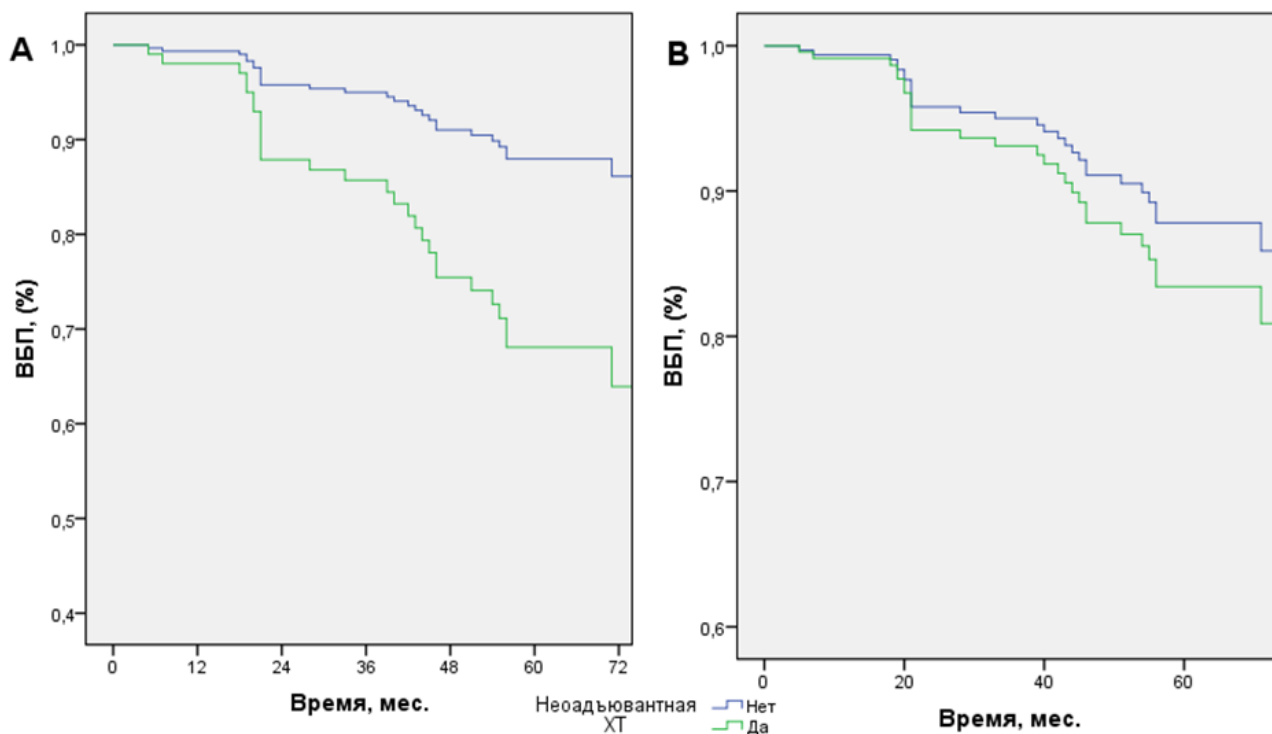


Рисунок 6 - Кривые Каплана-Майера по оценке влияния проведения неoadъювантной химиотерапии на выживаемость без прогрессирования (А) в однофакторном и (В) многофакторном анализах

3.3.4 Результаты однофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на общую выживаемость

Для оценки роли различных демографических и клинико-морфологических факторов на отдаленные результаты лечения мы провели однофакторный регрессионный анализ по изучению их влияния на ОВ пациенток. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 9. По результатам проведения однофакторного анализа для дальнейшего изучения были отобраны следующие факторы: наличие поражения регионарных лимфатических узлов (ОР 2,90; 95%

ДИ 0,98-8,55; $p = 0,053$), III стадия заболевания (ОР 4,57; 95% ДИ 1,87-11,16; $p = 0,001$), проведение лучевой терапии (ОР 3,32; 95% ДИ 0,78-14,2; $p = 0,09$), проведение неoadъювантной химиотерапии (ОР 2,89; 95% ДИ 1,27-6,63; $p = 0,012$). Роль всех вышеперечисленных факторов была в дальнейшем оценена в многофакторном анализе, чьи результаты представлены ниже. Отметим, что в целом перечень включенных факторов соответствовал факторам, выявленным при проведении однофакторного анализа ВВП.

Таблица 9 - Результаты однофакторного анализа по влиянию различных факторов на общую выживаемость

Фактор	ОР ¹	95% ДИ	p
<u>Стадия заболевания</u>			
N+ ²	2,90	0,98-8,55	<u>0,053</u>
Стадия III ³	4,57	1,87-11,16	<u>0,001</u>
<u>Проведенное лечение</u>			
ОСЛ ⁴	1,04	0,44-2,47	0,934
Лучевая терапия	3,32	0,78-14,2	<u>0,09</u>
НАХТ	2,89	1,27-6,63	<u>0,012</u>
Эндокринотерапия	0,67	0,20-2,28	0,526
Адъювантная ХТ	0,87	0,37-2,13	0,762
<u>Биомаркеры</u>			
HER2+ ⁵	1,81	0,74-4,42	0,194
РЭ+	0,88	0,26-2,97	0,840
РП+	1,04	0,35-3,07	0,943
Ki-67 ≤20%	0,74	0,32-1,76	0,501
Ki-67 >27%	1,82	0,77-4,31	0,172
<u>Фенотип</u>			
Люминальный А	0,71	0,28-1,80	0,467
Люминальный В	1,41	0,62-1,41	0,413
Люминальный А или В	0,77	0,23-2,59	0,671

Люминальный В HER2+	0,65	0,15-2,79	0,565
Нелюминальный HER2+	1,94	0,45-8,29	0,371
Тройной негативный	1,32	0,18-9,80	0,786

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОСЛ – органосохраняющее лечение; НАХТ – неоадьювантная химиотерапия; ХТ – химиотерапия; ¹ОР >1 соответствует повышению вероятности события (прогрессирования заболевания или смерти) на фоне наличия фактора; ²по сравнению с пациентками без поражения лимфатических узлов; ³по сравнению с пациентками с I-II стадиями заболевания; ⁴по сравнению с мастэктомией ± реконструкцией; ⁵пациентки с гиперэкспрессией (3+) HER2-neu по данным иммуногистохимического исследования или с амплификацией по FISH

3.3.5 Результаты многофакторного подгруппового анализа по влиянию различных факторов на общую выживаемость

На основании принципов, аналогичным описанным при проведении многофакторного анализа для ВВП пациенток, нами был проведен многофакторный анализ для уточнения роли каждого из факторов, продемонстрировавших свою значимость в отношении ОВ пациенток. В многофакторный анализ по ОВ вошли следующие факторы: III стадия заболевания, поражение регионарных лимфатических узлов, проведение неоадьювантной химиотерапии, проведение лучевой терапии, Уровень значимости всех вышеперечисленных факторов обсужден выше. В анализ дополнительно был включен тип хирургического лечения для уточнения влияния вышеперечисленных факторов на отдаленные результаты лечения у пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и мастэктомию ± реконструкцию молочной железы. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 10.

Как и при проведении многофакторного анализа ВВП пациенток, только наличие III стадии РМЖ было достоверно ассоциировано с результатами лечения пациенток (ОР 3,01; 95% ДИ 1,02-9,41; $p = 0,048$) (Рисунок 7). Значимость остальных проанализированных факторов подтверждена не была. Нами также не

было выявлено каких-либо различий в ОВ пациенток в зависимости от вида хирургического лечения (ОР 0,92; 95% ДИ 0,36-2,38; $p = 0,876$).

Таблица 10 - Результаты многофакторного анализа по влиянию различных факторов на общую выживаемость пациенток с мультицентрическим РМЖ

Фактор	ОР ¹	95% ДИ	p
Стадия III ²	3,010	1,02-9,41	<u>0,048</u>
N+ ³	1,34	0,37-4,90	0,655
ОСЛ ⁴	0,92	0,36-2,38	0,876
Лучевая терапия	1,96	0,43-8,87	0,378
НАХТ	1,36	0,50-3,65	0,543

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОСЛ – органосохраняющее лечение; НАХТ – неоадьювантная химиотерапия; ¹ОР >1 соответствует повышению вероятности события (прогрессирования заболевания или смерти) на фоне наличия фактора; ²по сравнению с пациентками с I-II стадиями заболевания; ³по сравнению с пациентками без поражения регионарных лимфатических узлов; ⁴по сравнению с мастэктомией ± реконструкцией.

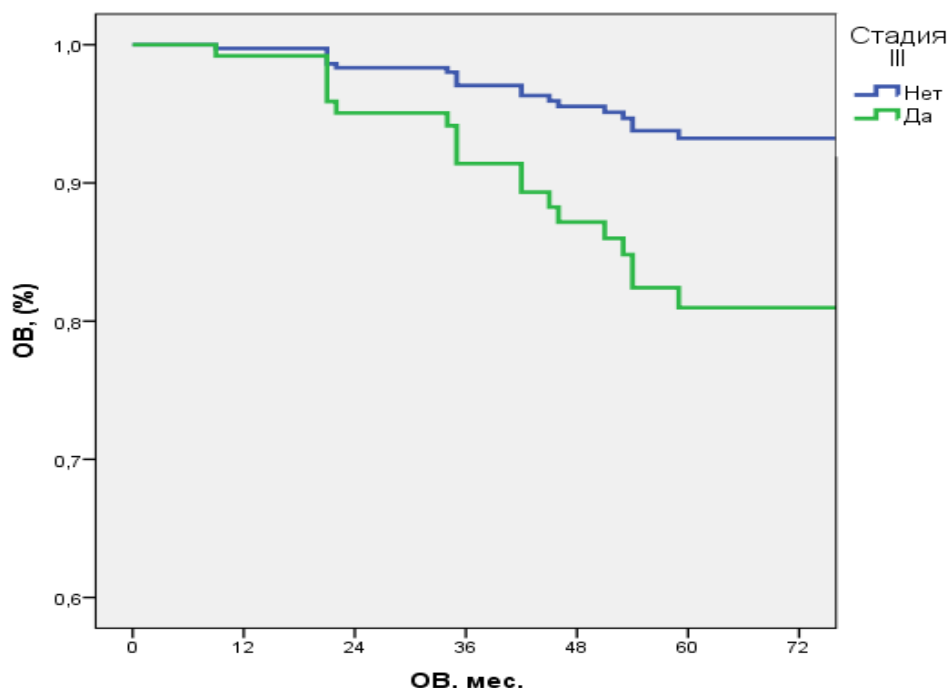


Рисунок 7 - Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток с мультицентрическим раком молочной железы в зависимости от стадии заболевания – I-II vs III стадия (многофакторный анализ)

Кривые Каплана-Майера по ОВ пациенток в зависимости от выполнения органосохраняющего лечения представлены на рисунке 8. Это позволяет устранить потенциальный дисбаланс с точки зрения большей частоты встречаемости Т3 и Т4 стадий заболевания, описанного в разделе «Демографические характеристики пациентов» данной диссертационной работы.

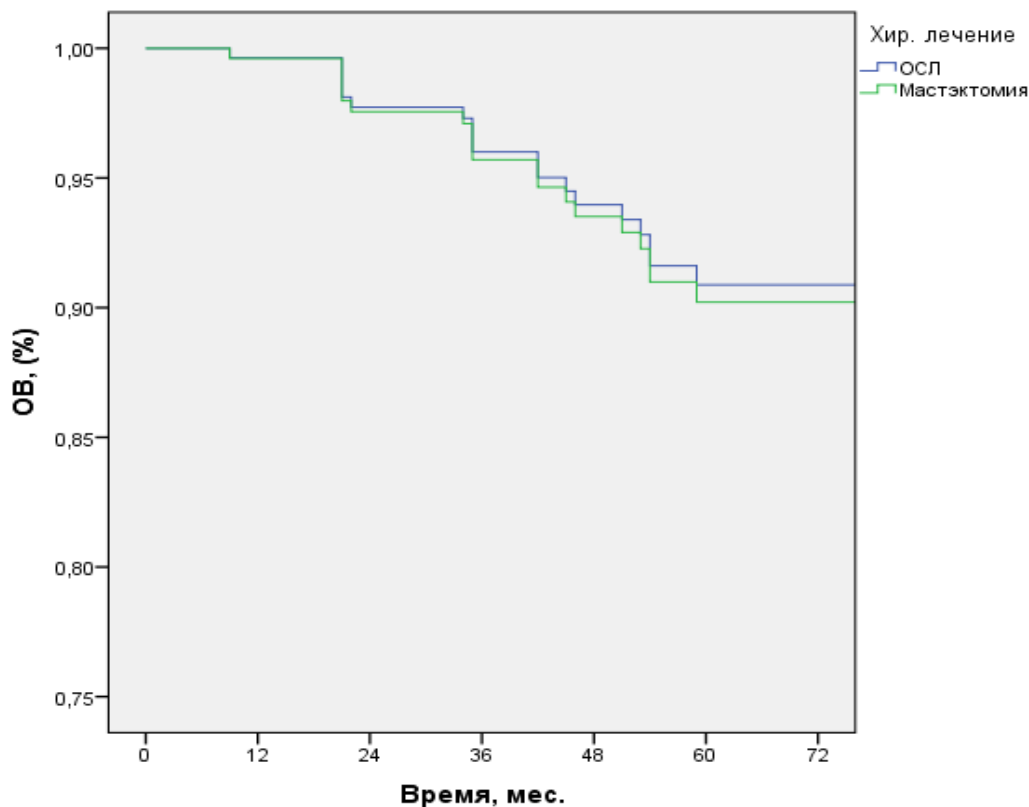


Рисунок 8 - Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток с мультицентрическим раком молочной железы в зависимости от вида хирургического лечения (многофакторный анализ)

3.3.6 Частота развития осложнений лечения, осложнения хирургических вмешательств

Как упоминалось выше в разделе «Материалы и методы» оценка выраженности хирургических осложнений проводилась в соответствии с классификацией Clavien-Dindo, которая представлена в Приложении 3 к настоящей диссертационной работе. Суммарно развитие послеоперационных осложнений было отмечено у 8 (14,2%) пациенток в группе органосохраняющего

лечения, 13 (14,4%) пациенток в группе радикальной мастэктомии и 9 (22,5%) пациенток в группе мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

3.3.6.1 Инфекционные осложнения

Развитие инфекционных осложнений у пациенток, которым было выполнено органосохраняющее лечение, было отмечено у 4 (7,1%) пациенток, в том числе у 1 (1,7%) – IIIа степени по классификации Clavien-Dindo – инфекция послеоперационной раны, вызванная мультирезистентным штаммом *S. aureus*, с развитием абсцесса подкожно-жировой клетчатки, потребовавшая выполнения дренирования и проведения двух линий антибактериальной терапии. Еще у 3 (5,4%) пациенток выраженность инфекционных осложнений не превысила II степени.

В группе радикальной мастэктомии инфекционные осложнения были отмечены у 5 (5,5%) пациенток, у 4 (4,4%) больных их выраженность не превышала II степени, у 1 (1,1%) пациентки была зарегистрирована инфицированная лимфокиста в подмышечной области, что потребовало выполнения её дренирования с целью эвакуации воспалительного экссудата. В группе пациенток, которым была выполнена мастэктомия в сочетании с реконструкцией, инфекционные осложнения были зарегистрированы у 4 (10,0%) пациенток, только в 1 (2,5%) случае – III степени (инфекция импланта, потребовавшая его удаления). Ни у одной пациентки, принявшей участие в данном исследовании, не было отмечено развития инфекционных осложнений IV и V степени.

3.3.6.2 Расхождение швов

Расхождение послеоперационных швов было зарегистрировано у 2 (3,6%) пациенток в группе органосохраняющего лечения, в обоих случаях – незначительное расхождение послеоперационного шва I степени. В группе радикальной мастэктомии было зарегистрировано 2 (2,2%) случая расхождения послеоперационных швов I степени, в группе мастэктомии с выполнением

реконструкции – 1 (2,5%) случай, также I степени тяжести по классификации Clavien-Dindo.

3.3.6.3 Осложнения, связанные с нарушением лимфооттока, формирование сером

У 12 (6,3% от общей популяции исследования) пациенток, включенных в данную диссертационную работу, было отмечено развитие сером: 5 пациенток (5,5%) – в группе радикальной мастэктомии, 3 (7,5%) – в группе мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы, 4 (7,1%) – в группе органосохраняющего лечения. В связи с необходимостью выполнения аспирации все эти случаи были расценены как осложнения IIIa степени по классификации Clavien-Dindo.

3.3.6.4 Жировой некроз молочной железы, некрозы кожи

У 2 пациенток, включенных в исследование, было отмечено развитие некроза кожи молочной железы (1 пациентка (1,1%) – в группе радикальной мастэктомии, 1 (2,5%) – в группе мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы). В связи с необходимостью оперативного вмешательства оба данных случая были расценены как осложнения III степени по классификации Clavien-Dindo. В группе органосохраняющего лечения подобных осложнений зарегистрировано не было.

У 1 (1,7%) пациентки в группе органосохраняющего лечения был зарегистрирован жировой некроз молочной железы III степени через 18 мес. после выполнения хирургического лечения. Диагноз был подтвержден гистологически (Рисунок 9). Данная пациентка также получила дистанционную лучевую терапию с «бустом» на ложе удаленной опухоли. Данной пациентке была выполнена резекция пораженного участка. В группе радикальной мастэктомии и мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы данных осложнений зарегистрировано не было.

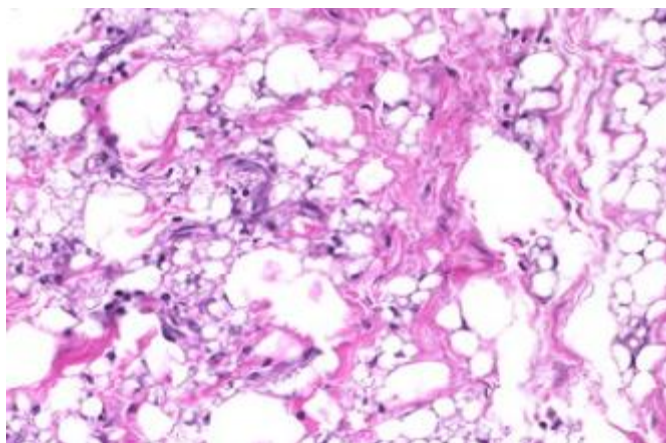


Рисунок 9 - Некроз подкожно-жировой клетчатки молочной железы у пациентки после выполнения органосохраняющего лечения

3.3.7 Качество жизни пациенток

Качество жизни пациенток, принимавших участие в исследовании, оценивалось с помощью шкал EORTC, представленных в Приложении 1 и Приложении 2 к данной диссертационной работе. С учетом характера данного исследования сбор данных о качестве жизни пациенток был проведен одномоментно, через ≥ 12 мес. после выполнения хирургического лечения. Данный срок был выбран в связи с тем, что другие авторы продемонстрировали устойчивость различий в показателях качества жизни пациенток с РМЖ через ≥ 1 год с момента проведения хирургического лечения [13; 30].

Как было описано в разделе «Материалы и методы», мы провели оценку качества жизни пациенток в разных группах исследования в зависимости от вида хирургического лечения (органосохраняющее лечение vs радикальная мастэктомия, радикальная мастэктомия + реконструкция молочной железы vs только радикальная мастэктомия). Прямое сравнение качества жизни пациенток в группах органосохраняющего лечения и радикальной мастэктомии не проводилось в силу того, что это не входило в цели настоящего диссертационного исследования.

Контакт с пациентками с целью оценки качества жизни и приглашением приехать на визит в центр осуществлялся в ходе рутинных визитов в центр или при помощи телефонного звонка. Суммарно сбор данных по качеству жизни был

успешно проведен у 147 (77,3%) пациенткам из 190 больных, составивших популяцию данного исследования. В таблице 11 суммирована информация о сборе данных о качестве жизни пациенток. У 43 пациенток (22,7%) сбор данных о качестве жизни проведен не был в силу различных причин. Наиболее частыми причинами невозможности получения данных о текущем качестве жизни были:

- Невозможность телефонного контакта с пациенткой 7 (16,3%);
- Отказ пациенток от визита в центр в силу различных причин или действия обстоятельств непреодолимой силы 15 (34,8%);
- Невозможность контакта с пациенткой по причине её смерти 24 (55,8%);

Таблица 11 - Сбор данных о качестве жизни пациенток

Группа	Статус пациентки		
	Живы		Умерли
	Заполнен опросник	Не заполнен опросник	
Мастэктомия (n = 94)	67 (71,3%)	13 (13,8%)	14 (14,9%)
Мастэктомия + реконструкция (n = 40)	36 (90%)	2 (5%)	2 (5%)
Органосохраняющее лечение (n = 56)	44 (78,6%)	4 (7,1%)	8 (14,3%)
Всего (n = 190)	147 (77,3%)	19 (10%)	24 (12,7%)

Таким образом, в группе радикальной мастэктомии опросники по оценке качества жизни успешно заполнили 67 (71,3%) пациенток, в группе радикальной мастэктомии + реконструкции – 36 (90,0%) пациенток, в группе органосохраняющего лечения – 44 (78,6%) пациенток. Все пациентки, принявшие участие в данной части диссертационной работы заполнили опросные листы EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. Оценка результатов заполнения опросных листов проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями EORTC по изучению качества жизни пациенток [32].

Результаты анализа опросных листов для оценки качества жизни пациенток представлены в таблице 12 (представлены данные по опросному листу EORTC

QLQ-C30) и таблице 13 (данные по результатам заполнения опросного листа EORTC QLQ-BR23).

Таблица 12 - Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-C30 в зависимости от вида хирургического лечения

	PMЭ	PMЭ + рек.	ОСЛ	p*
Шкала оценки функционального состояния пациенток				
Общее состояние	68,9 (2,2)	72,1 (3,2)	74,5 (3,4)	<0,05
Физическое состояние	80,1 (2,4)	82,1 (2,7)	81,8 (2,9)	>0,05
Ролевая функция	85,0 (2,5)	87,1 (2,6)	86,3 (3,0)	>0,05
Эмоциональное состояние	75,2 (3,0)	80,7 (2,8)	81,2 (2,8)	<0,05
Когнитивная функция	82,2 (3,1)	79,9 (2,1)	80,1 (3,2)	>0,05
Социальная функция	78,2 (2,5)	79,1 (3,4)	83,5 (2,9)	>0,05 ¹
				<0,05 ²
Шкала оценки выраженности симптомов				
Общая слабость	24,3 (3,4)	24,0 (3,0)	24,8 (3,3)	>0,05
Тошнота/рвота	3,2 (2,1)	3,7 (2,5)	3,2 (2,0)	>0,05
Боль	10,5 (2,2)	12,1 (2,9)	11,2 (2,4)	>0,05
Одышка	12,1 (2,8)	12,0 (2,2)	11,0 (2,5)	>0,05
Бессонница	14,9 (3,1)	15,5 (3,0)	15,7 (3,3)	>0,05
Потеря аппетита	6,1 (2,3)	6,4 (2,6)	6,5 (2,0)	>0,05
Запоры	15,1 (2,5)	15,8 (3,1)	16,7 (3,0)	>0,05
Диарея	5,2 (2,1)	5,7 (2,5)	6,0 (2,1)	>0,05
Финансовые трудности	14,7 (3,1)	13,8 (2,7)	14,2 (2,6)	>0,05

PMЭ – радикальная мастэктомия, PMЭ + рек. – радикальная мастэктомия + реконструкция, ОСЛ – органосохраняющее лечение; *значение p указывалось для обоих сравнений (¹радикальная мастэктомия + реконструкция молочной железы vs только радикальная мастэктомия, ²органосохраняющее лечение vs радикальная мастэктомия), если значимые различия были получены только при одном сравнении указывалось два значения p;

Таблица 13 - Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-BR23 в зависимости от вида хирургического лечения

	PMЭ	PMЭ + рек.	ОСЛ	p*
Шкала оценки функционального состояния пациенток				
Восприятие своего тела	55,5 (3,3)	61,1 (2,9)	80,9 (3,2)	<0,01
Сексуальная функция	74,2 (2,2)	76,1 (3,1)	75,5 (3,3)	>0,05
Удовольствие от половой жизни	68,4 (2,0)	69,2 (2,5)	68,2 (2,4)	>0,05
Восприятие будущего	44,0 (2,8)	43,4 (3,0)	42,1 (3,1)	>0,05
Шкала оценки выраженности симптомов				
Побочные эффекты системной терапии	19,1 (1,8)	18,7 (2,1)	19,8 (2,0)	>0,05
Со стороны молочной железы	11,3 (2,7)	10,5 (2,5)	9,0 (3,0)	>0,05
Со стороны верхней конечности	25,7 (3,0)	14,1 (2,9)	13,2 (3,3)	<0,01
Расстройство из-за алопеции	27,6 (2,3)	28,1 (3,2)	27,3 (2,7)	>0,05

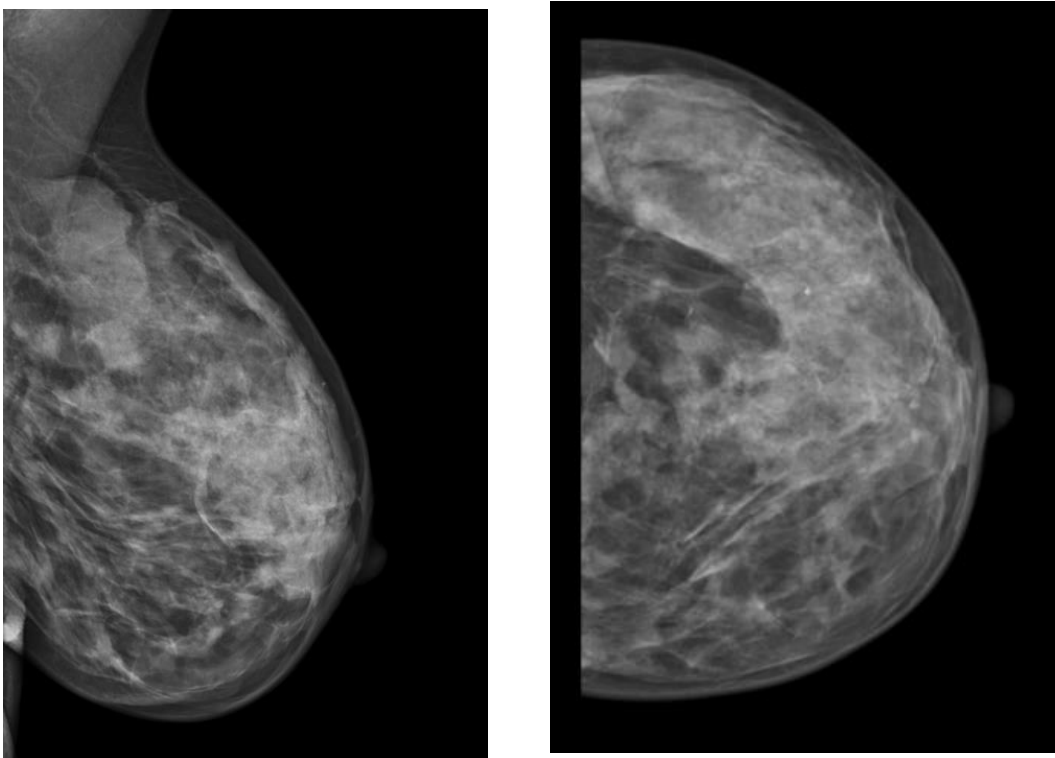
PMЭ – радикальная мастэктомия, PMЭ + рек. – радикальная мастэктомия + реконструкция, ОСЛ – органосохраняющее лечение; *значение p указывалось для обоих сравнений (радикальная мастэктомия + реконструкция молочной железы vs только радикальная мастэктомия, органосохраняющее лечение vs радикальная мастэктомия); *если значимые различия были получены только при одном сравнении указывалось два значения p.

Как видно из представленных в таблицах 12 и 13 данных, выполнение органосохраняющего лечения и реконструктивных вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ является предпочтительным по показателям качества жизни пациенток, в первую очередь – с точки зрения общего восприятия собственного здоровья ($p < 0,05$) и эмоционального состояния ($p < 0,05$). Не отмечается достоверных различия между группами органосохраняющего лечения и мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

Клинический случай №1

Пациентка Х., 1966 г.р. Возраст 52 года,

В 2018 г. самостоятельно обнаружила образование в левой молочной железе. По данным ММГ и УЗИ молочных желез в верхне-наружном квадранте левой молочной железы определяется узловое образование с нечеткими контурами размерами 2,8x1,9 см, в нижне-внутреннем квадранте – аналогичное образование 1,4-1,2 см. Патологически измененные лимфоузлы не визуализируются. Рентгенологические изображения левой молочной железы пациентки Х до начала лечения представлены на рисунках 10,11.



Рисунки 10, 11 – Маммограммы в косой (1) и прямой (2) проекциях

Выполнена core-биопсия обоих опухолевых узлов. При гистологическом исследовании оба опухолевых узла представлены инвазивным раком неспецифического типа 2 степени злокачественности. При иммуногистохимическом исследовании: рецепторов эстрогенов (ER) - 7 баллов: PS-5, IS-2; рецепторов прогестерона (PR)- 0 баллов: PS-0, IS-0; гиперэкспрессия Her2/neu выявлена (реакция 3+), индекс пролиферации Ki67 равен 60% опухолевых клеток в одном узле и 40% во втором узле (высокая пролиферативная активность). Заключение. Инфильтративный рак NST,

люминальный В, Her2/neu позитивный молекулярно-генетический подтип. При дообследовании данных за отдаленное метастазирование не обнаружено. При проведении молекулярно-генетического исследования мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено. Таким образом, у больной диагностирован рак левой молочной железы cT2N0M0, стадия ПА (мультицентрическая форма).

Далее в неoadьювантном режиме проведено 6 курсов химиотерапии в режиме доцетаксел 75 мг/м^2 + карбоплатин AUC6 + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг/кг , каждые 3 недели, с положительным эффектом (уменьшение опухолевых узлов).

Размер и форма молочных желез пациентки X до хирургического лечения представлены на рисунке 12.

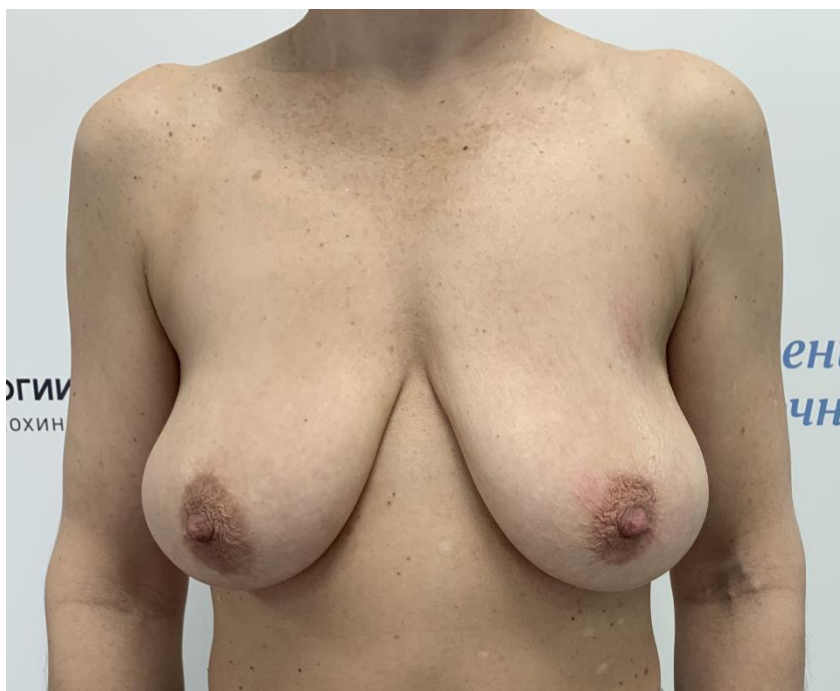


Рисунок 12 – Вид пациентки до операции

Выполнена резекция левой молочной железы по типу Т-инверс, биопсия сторожевых лимфоузлов, симметризирующая редукционная мастопексия справа.

Размер и форма молочных желез пациентки X через 30 дней после операции представлены на рисунках 13, 14.



Рисунок 13, 14 – Вид пациентки через 30 дней после операции

По данным послеоперационного гистологического исследования: в ткани молочной железы обнаружены участки «свежего» фиброза (ложе опухоли) размерами 1,2x0,4 и 1,1x0,6 см. Сосудистая, периневральная инвазия не обнаружены. Пять лимфатических узлов без признаков опухолевого роста. Лечебный патоморфоз: RCB – 0, RCB Class – pCR.

Адьювантно проведена терапия трастузумабом (суммарно до года), ДЛТ на левую молочную железу РД 2,67 Гр, СД 40,05 Гр. Пациентка продолжает прием анастрозола 1 мг в сутки. При контрольном обследовании в сентябре 2021 года данных за прогрессирование не получено.

При оценке качества жизни через 18 месяцев после хирургического лечения получены следующие результаты (Таблицы 14, 15)

Таблица 14 - Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-C30 пациентки X

Шкала оценки функционального состояния пациентки	
Общее состояние	76
Физическое состояние	83
Ролевая функция	87
Эмоциональное состояние	82
Когнитивная функция	83
Социальная функция	84

Шкала оценки выраженности симптомов	
Общая слабость	26
Тошнота/рвота	1
Боль	8
Одышка	10
Бессонница	17
Потеря аппетита	7
Запоры	15
Диарея	6
Финансовые трудности	16

Таблица 15 - Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-BR23 пациентки X

Шкала оценки функционального состояния пациентки	
Восприятие своего тела	82
Сексуальная функция	65
Удовольствие от половой жизни	64
Восприятие будущего	45
Шкала оценки выраженности симптомов	
Побочные эффекты системной терапии	20
Со стороны молочной железы	7
Со стороны верхней конечности	10
Расстройство из-за алопеции	26

3.4. Изучение проблемы внутриопухолевой гетерогенности при мультицентрическом раке молочной железы

Наличие внутриопухолевой гетерогенности может оказать существенное влияние на принятие терапевтических решений при мультицентрическом раке

молочной железы. В связи с тем, что данные крупномасштабных исследований, посвященной данной проблеме, отсутствуют, нами было решено провести собственный анализ распространенности и характера гетерогенности опухолевого роста в российской популяции пациенток с диагнозом мультицентрического РМЖ. Для проведения этой части диссертационной работы мы использовали данные гистологических и иммуногистохимических исследований материала предоперационных биопсий опухолевых очагов, а также результаты доступных морфологических исследований послеоперационного материала.

После проведения хирургического лечения все очаги опухолевого роста, за исключением очагов неинвазивного рака (*in situ*) и очагов с полным лечебным патоморфозом, подвергались иммуногистохимическому исследованию. В базу данных, созданную для целей исследования, заносилась информация обо всех исследованных очагах в случае, если выявлялась дискордантность между очагами с точки зрения фенотипа опухоли (наличие vs отсутствие рецепторов эстрогена или прогестерона, наличие vs отсутствие гиперэкспрессии/амплификации HER2-*neu*, высокий vs низкий уровень пролиферативной активности опухоли (Ki-67)).

3.4.1 Результаты изучения проблемы внутриопухолевой гетерогенности при анализе данных полученных при выполнении core-биопсии опухоли

Core-биопсия хотя бы 1 опухолевого очага до начала специфического противоопухолевого лечения была выполнена 164 (86,3%) пациенткам; а биопсия ≥ 2 очагов – 30 (15,7%) пациенткам. Всем пациенткам в данной части исследования проведение всех морфологических и иммуногистохимических методов исследования опухолевой ткани выполнялось до начала проведения специфического противоопухолевого лечения. По результатам выполнения исследования, среди последних, у 5 (16,6%) пациенток было отмечено расхождение в оцененной степени злокачественности опухоли, у 2 (6,6%) пациенток – в гистологической форме опухолевых узлов. При этом у 7 (23,3%) пациенток была выявлена дискордантность между результатами определения иммунофенотипа в наиболее крупном опухолевом очаге и «дополнительных» очагах опухолевого роста, в том числе:

- В 3 (9,9%) случаях было отмечено значимое различие в уровне пролиферативной активности опухоли (Ki-67);
- В 2 (6,6%) случаях выявлен тройной негативный фенотип в опухоли меньшего размера при наличии экспрессии рецепторов эстрогена в более крупном опухолевом узле;
- В 1 случае в опухоли меньшего размера выявлена амплификация HER2-neu при отсутствии экспрессии одноименного белка (1+) в наиболее крупном опухолевом узле;
- В 1 случае в опухоли меньшего размера выявлена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона (люминальный подтип) на фоне тройного негативного варианта опухоли в наиболее крупном опухолевом узле.

Выявленные вышеперечисленные альтерации фенотипа и гетерогенность опухолевых очагов, выявленные при выполнении core-биопсии, оказали влияние на тактику лечения пациенток в 3 (9,9%) случаях – пациенткам с тройным негативным фенотипом противоопухолевое лечение было начато с проведения неoadьювантной химиотерапии, а пациентка с наличием люминальной «вторичной» опухоли в последствии получила адьювантную эндокринотерапию.

3.4.2 Результаты изучения проблемы гетерогенности опухолевого роста у пациенток с мультицентрическим РМЖ при исследовании послеоперационного материала

Всем пациенткам, (n = 190) принимавшим участие в данном исследовании, были проведены гистологическое и последующее иммуногистохимическое исследования материала ≥ 2 опухолевых узлов, удаленных в ходе оперативного вмешательства, для уточнения морфоиммунофенотипа опухолевой ткани и оценки наличия гетерогенности. Ретроспективное определение иммунофенотипа дополнительных очагов инвазивного опухолевого роста в послеоперационном гистологическом материале было выполнено у 47 (24,7%) пациенток, у остальных 143 (75,3%) пациенток проведение всех морфологических и иммуногистохимических методов исследования опухолевой ткани выполнялось

до начала проведения каких-либо методов специфического противоопухолевого лечения.

Результаты проведенного исследования показали, что у 27 (14,2%) пациенток отмечалась гетерогенность с точки зрения степени злокачественности опухоли, у 11 (5,8%) – гетерогенность по гистологическому строению очагов опухолевого роста. При оценке результатов выполненных иммуногистохимических исследований и изучении наличия дискордантности между материалом «первичной опухоли» (наиболее крупный опухолевый очаг) и «дополнительных» очагов мультицентрического роста было выявлено:

- В 13 (6,8%) случаях было отмечено значимое различие в уровне пролиферативной активности опухоли (Ki-67);
- В 7 (3,7%) случаях выявлен тройной негативный фенотип в опухоли меньшего размера при наличии экспрессии рецепторов эстрогена в более крупном опухолевом узле;
- В 9 (4,7%) случаях в опухоли меньшего размера выявлена амплификация HER2-neu при отсутствии экспрессии одноименного белка (1+) в наиболее крупном опухолевом узле;
- В 11 (5,8%) случаях в опухоли меньшего размера выявлена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона (люминальный подтип) на фоне тройного негативного варианта опухоли в наиболее крупном опухолевом узле.

Таким образом, у 40 (21,0%) пациенток была выявлена внутриопухолевая гетерогенность с точки зрения иммунофенотипа. Вышеперечисленные результаты говорят о том, что при лечении пациенток с мультицентрическими формами РМЖ критически важным является проведение тщательного морфологического и иммуногистохимического изучения удаленного опухолевого материала, так как это напрямую влияет на последующие шаги в определении лечебной тактики. В частности, в рамках нашей выборки выполнение полного спектра морфологических исследований всех удаленных опухолевых узлов, с учетом

ретроспективного определения статуса очагов, могло оказать следующее влияние на лечение 25 (13,1%) пациенток:

- При лечении 11 (5,8%) пациенток могла быть назначена адъювантная эндокринотерапия с учетом наличия люминальных черт в одном из очагов опухолевого роста;
- В 9 (4,7%) случаях имелись показания к назначению адъювантной анти-HER2 терапии;
- У 6 (3,1%) пациенток могло быть принято решение о проведении адъювантной химиотерапии вследствие выявления высокой степени злокачественности и высокой пролиферативной активности и/или тройного негативного фенотипа в «дополнительном» очаге опухолевого роста.

Отдельно отметим, что при проведении данной части исследования результаты ранее проведенных морфологических исследований материалов, полученных при выполнении core-биопсии были подтверждены в 4 (80%) случаях из 5 при оценке степени злокачественности опухоли и в 2 (100%) случаях из 2 при оценке гистологического строения опухоли. Результаты гетерогенности с точки зрения иммунофенотипа опухоли были подтверждены в 4 (57,1%) случаях из 7; в трех вышеописанных случаях расхождения за счет различного уровня пролиферативной активности опухоли расхождений отмечено не было.

3.5 Частота развития локальных рецидивов в зависимости от вида хирургического лечения

Для целей данной части диссертационной работы под развитием местного рецидива понималось выявление опухолевого роста в той же молочной железе или появление метастатической лимфаденопатии на стороне ранее выявленной опухоли или вновь появившееся вовлечение кожи или мягких тканей в опухолевый процесс. С вышеуказанной медианой наблюдения развитие локальных рецидивов опухолевого процесса было отмечено у 3 (3,3%) пациенток в группе выполнения радикальной мастэктомии, 2 (5,0%) пациенток в группе выполнения мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы и 3 (5,3%) пациенток – при выполнении органосохраняющих вмешательств. Различия

между группами органосохраняющего лечения ($p = 0,54$) и группой радикальной мастэктомии, группой мастэктомии в сочетании с выполнением реконструкции молочной железы и группой радикальной мастэктомии ($p = 0,64$) не имели статистической значимости.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Один из классиков современной онкомаммологии, Fisher В. еще в 1975 году писал, что «один из наиболее важных препятствий к внедрению “лампэктомии” в клиническую практику и принятия его как потенциально излечивающего метода является то, что многие опухоли молочной железы могут быть мультицентрическими, а ткань пораженной молочной железы содержать в себе фокусы невыявленного опухолевого роста» [34]. То есть, автор данного выражения предполагал, что выполнение резекции молочной железы, в противоположность выполнению радикальной мастэктомии, может ухудшать отдаленные результаты лечения пациенток вследствие того, что останутся неудаляемыми occultные фокусы опухолевого роста, которые не были выявлены при ранее проведенном клиническом обследовании пациентки, но в последующем могут стать источником рецидива заболевания и последующего прогрессирования опухолевого процесса. Если бы данное утверждение было истинным, отказ от выполнения радикальной мастэктомии мог бы предопределять неблагоприятный прогноз для многих пациентов с диагнозом РМЖ – и в первую очередь – для больных с мультицентрическим опухолевым ростом.

Это опасение и по сей день оказывает существенное влияние на умы практикующих врачей-онкологов, вынуждая прибегать к выполнению мастэктомии тем женщинам, которым могла бы быть выполнена органосохраняющая операция – до сих пор в литературе можно встретить дебаты о возможности выполнения такого вида лечения пациенткам с мультицентрическими формами роста РМЖ. Результаты опроса, проведенного в Великобритании и включившего 176 практикующих врачей-онкологов, занимающихся хирургическим лечением РМЖ, показали, что подавляющее большинство (85%) специалистов считают мастэктомию наиболее подходящим вариантом хирургического лечения для пациенток с мультицентрическим РМЖ [84].

Результаты нашего исследования показали, что на сегодняшнем уровне развития онкохирургии эти опасения безосновательны – выполнение

органосохраняющего лечения не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения у пациенток с мультицентрическими формами роста РМЖ. Нами было показано, что выполнение органосохраняющих вмешательств эквивалентно выполнению радикальной мастэктомии с точки зрения ВВП и, что еще более важно – ОВ пациенток с мультицентрическими формами роста РМЖ. По нашей информации настоящая диссертационная работа является наиболее крупным исследованием, посвященной данной проблеме, выполненным в Российской Федерации.

При оценке демографических характеристик пациенток в сформированных группах исследования нами был выполнен некоторый дисбаланс с точки зрения значительно большего количества больных с Т3 и Т4 стадиями опухолевого процесса ($p = 0,03$), что является естественным, исходя из того факта, что органосохраняющие варианты лечения практически не выполняются при Т4 стадии заболевания – действующие клинические рекомендации не предполагают такой возможности [11]. По этой причине, только у 4 пациенток с Т3 и Т4 стадиями первичной опухоли было выполнено органосохраняющее лечение. В то же время, имеющаяся доказательная база показывает безопасность выполнения органосохраняющего хирургического лечения при Т3 стадии первичной опухоли. Sance W и соавт. в 2002 году опубликовали результаты исследования, включившего результаты лечения 62 пациенток с местнораспространенным РМЖ. Включенным пациенткам проводилась неoadьювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением. Органосохраняющее лечение было выполнено у 22 (45%) пациенток. Медиана наблюдения составила 70 мес. Частота развития локального рецидива составила 14%. Выполнение органосохраняющего хирургического лечения не было ассоциировано с ухудшением отдаленных результатов лечения пациенток, кроме того, авторами было отмечено, что показатель 5-летней выживаемости в последней группе пациенток составил 96% [19].

Fitzal и соавт. в 2007 году представили результаты ретроспективного анализа результатов лечения 196 пациенток с Т3-Т4 стадиями РМЖ и оценили

влияние выполнения органосохраняющего лечения ($n = 54$) на отдаленные результаты лечения пациенток. Медиана наблюдения составила 19,3 мес. По результатам исследования авторами не было отмечено достоверных различий в частоте развития местных рецидивов заболевания и общей выживаемости пациенток [35].

Mazog и соавт. В 2019 году опубликовали результаты крупного анализа базы данных SEER, включившего результаты лечения 37268 пациенток с T3 стадиями РМЖ (размер первичной опухоли >5 см), которым была выполнена радикальная мастэктомия или органосохраняющее хирургическое лечение. Авторами не было выявлено различий в ОВ пациенток в зависимости от вида хирургического лечения ($p = 0,36$). К сожалению, авторы не проводили оценку влияния наличия мультицентрического роста РМЖ на отдаленные результаты лечения пациенток [59]. Carrara G и соавт. в 2017 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, включившего 449 пациенток с местнораспространенным РМЖ, у 98 (21,8%) было выполнено органосохраняющее лечение. Все пациентки, включенные в исследование, получали неoadъювантную химиотерапию перед включением в исследование. Медиана наблюдения составила 64,1 мес. Мультифокальный опухолевый рост был единственным фактором, ассоциированными с рецидивом заболевания (ОР 5,97; $p = 0,04$), вид хирургического лечения не оказывал существенного влияния на отдаленные результаты лечения пациенток ($p = 0,50$) [20].

Опубликованные некоторыми данные показывают, что выполнение органосохраняющих вариантов хирургического лечения возможно даже при T4 стадии РМЖ, однако наличие мультицентрического роста РМЖ в этих случаях достоверно ассоциировано с повышением риска прогрессирования заболевания. Наши результаты показали, что пациентки с III стадией РМЖ имеют достоверно более высокий риск прогрессирования опухолевого процесса, однако при этом выполнение органосохраняющего лечения и радикальной мастэктомии ±реконструкции не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты лечения пациенток, как с точки зрения ВБП, так и ОВ пациенток.

Как упоминалось выше, крайне важное прогностическое значение имеет состояние краев резекции после органосохраняющего лечения мультицентрического РМЖ. Так, Kurtz J и соавт. сообщили о многократном росте риска локорегионарного рецидива у пациенток с позитивными или неопределенными краями резекции. Только у 1 из 22 (4,5%) пациентки после органосохраняющего лечения был отмечен местный рецидив заболевания по сравнению с 14 из 46 (30,4%) пациенток с неадекватным состоянием краев резекции [53]. Отметим, что у всех пациенток в группе органосохраняющего лечения была проведена оценка состояния краев резекции опухоли и ни у одной больной не было выявлено опухолевого роста в крае резекции, что вероятно послужило достижению хороших отдаленных результатов органосохраняющего лечения при мультицентрическом РМЖ. В нашей работе, как отмечалось в соответствующем разделе диссертационной работы, лишь у небольшого количества пациенток в группе выполнения ОСЛ были выявлены позитивные края резекции (3 пациентки в подгруппе срочного гистологического исследования, 2 пациентки в подгруппе без интраоперационного изучения патоморфологического материала). У всех пациенток по итогу хирургического этапа лечения был достигнут негативный статус краев резекции.

В части выявления гетерогенности опухолевых очагов наши результаты соответствуют мировым данным, опубликованным в зарубежной литературе (Таблица 14). По результатам данного раздела диссертационной работы, у 40 (21,0%) пациенток была выявлена опухолевая гетерогенность с точки зрения иммунофенотипа опухоли – то есть её биологических характеристик. Что еще более примечательно, своевременное проведение полноценного морфологического исследования могло значимо повлиять на тактику лечения в 25 (13,1%) случаях, в том числе в 9 (4,7%) случаях – назначить таргетную терапию в связи с выявлением высокоагрессивного HER2-позитивного фенотипа опухоли. Отметим, что нам не удалось выявить публикаций отечественных авторов, посвященных систематическому изучению проблемы гетерогенности очагов опухолевого роста при мультицентрических формах роста рака молочной железы.

Данная работа, вероятно, является первым в России клиническим исследованием, посвященной изучению проблемы опухолевой гетерогенности при мультицентрическом/мультифокальном РМЖ.

Таблица 16 - Сопоставление результатов зарубежных работ и собственного исследования по изучению феномена опухолевой гетерогенности

Автор	Год	N	Фенотип опухоли	Гистологические свойства
Duan et al	2016	146	24 (16,4%)	26 (17,8%)
Boros et al	2012	418	Нет данных	51 (12,1%)
Pekar et al	2013	110	14 (12,7%)	22 (20,1%)
Uthamalingam et al	2018	49	Нет данных	16 (32,7%)
Chou et al	2015	172	8 (5%)*	Нет данных
Kanumuri et al	2015	264	21 (8,0%)	62 (23,4%)
Desmedt et al	2015	36	24 (67%)	Нет данных
Buggi F et al	2012	113	33 (29,2%)	21 (18,6%)
Данная работа	2022	190	40 (21,0%)	38 (20%)

*авторами учитывалась только дискордантность по HER2-neu статусу опухоли

В завершение данного обсуждения считаем необходимым еще раз отметить, что данная работа носила преимущественно ретроспективный характер, дизайн исследования не предусматривал проведения процедуры рандомизации пациенток, поэтому её результаты следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее, отмеченные хорошие результаты лечения пациенток с мультицентрическим РМЖ указывают на то, что органосохраняющее лечение может рассматриваться как эффективная и безопасная опция при лечении данной категории пациенток. Окончательный ответ о роли органосохраняющих

вмешательств смогут дать хорошо спланированные рандомизированные исследования, посвященные прямому сравнению мастэктомии и органосохраняющих вмешательств при мультицентрических формах этого заболевания.

С точки зрения результатов оценки качества жизни, наши результаты соотносятся с мировыми данными. Например, Sun и соавт. в 2013 году опубликовали результаты оценки качества жизни 407 пациенток с РМЖ, которым проводилось органосохраняющее лечение, радикальная мастэктомия или радикальная мастэктомия в сочетании с реконструкцией молочной железы. Для оценки качества жизни авторами были использованы опросники EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23, аналогично нашему исследованию. По результатам работы было выявлено, что выполнение органосохраняющих вмешательств или радикальной мастэктомии в сочетании с реконструкцией. К сожалению, авторы данной работы не приводят данные по количеству больных с мультицентрическими формами роста РМЖ и качеству жизни пациенток этих категорий, однако обращает на себя внимание совпадение полученных результатов с нашими данными.

К несомненным достоинствам данного исследования стоит отнести достаточно большой размер выборки, который позволил получить достаточную мощность исследования для выявления достоверных различия в различных показателях качества жизни. большое количество пациенток. К сожалению, в силу действия подробно описанных выше причин 43 (22,6%) пациентки не заполнили опросник, вследствие чего оценить качество жизни практически одной четверти популяции исследования не представлялось возможным. По причине того, что исследование носило ретроспективный характер недоступны данные по исходному качеству жизни включенных пациенток, хотя оценка динамики изменения показателей также могла бы предоставить ценную информацию о влиянии того или иного вида хирургического лечения на качество жизни пациенток. Сам по себе ретроспективный характер данной части работы является еще одним ограничением этого исследования.

Одним из факторов, который может оказывать влияние на качество жизни пациенток с диагнозом РМЖ является проведение лучевой терапии – в рамках рандомизированного исследования III фазы BIG 3-07/TROG 07.01 было продемонстрировано, что проведение «буста» лучевой терапии на область ложа опухоли оказывает значимое негативное влияние на качество жизни пациенток. Brouwers и соавт. продемонстрировали схожие данные [16; 52]. В рамках данного исследования мы не собирали данные об особенностях и технике проведения дистанционной лучевой терапии в группе органосохраняющего лечения, так как это не входило в первоначальные задачи исследования. В то же время, данный аспект мог внести вклад в полученные результаты оценки качества жизни пациенток, принимавших участие в нашем исследовании [52].

Тем не менее, описанные недостатки не носят критического характера, и оценка качества жизни больных даже в одной временной точке позволяет сделать определенные выводы о важности сохранения или выполнения реконструкции молочной железы при лечении пациенток с мультицентрическими формами РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали отсутствие различий в отдаленных результатах лечения в зависимости от вида хирургического лечения. Выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств не было ассоциировано с повышением риска развития местного рецидива или отдаленных метастазов при раке молочной железы. Напротив – выполнение таких вмешательств было ассоциировано с улучшением показателей качества жизни онкологических пациенток с мультицентрическим ростом РМЖ по сравнению с выполнением традиционного для таких пациенток оперативного пособия в виде радикальной мастэктомии.

Результаты проведенной работы позволяют сделать вывод, что внедрение в клиническую практику методов органосохраняющих и реконструктивных принципов лечения мультицентрического рака молочной железы будет способствовать всестороннему улучшению результатов лечения пациенток с мультицентрическими формами роста РМЖ.

Вместе с тем, при мультицентрическом росте рака молочной железы часто отмечается гетерогенность очагов опухолевого роста, что в контексте современных стандартов лечения подчеркивает важность выполнения морфологического исследования всех доступных опухолевых очагов на этапе планирования комбинированного лечения. Все это позволит оптимизировать и улучшить отдаленные результаты лечения этой многочисленной группы пациенток.

ВЫВОДЫ

1) Выполнение органосохраняющих вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ не приводит к снижению выживаемости без прогрессирования пациенток. Показатель 3-летней ВБП составил 88,2% в группе радикальной мастэктомии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,37-1,51), 94,7% в группе мастэктомии + выполнения реконструктивных вмешательств (ОР 0,38; 95% ДИ 0,14-1,20) по сравнению с 97,9% в группе органосохраняющего лечения ($p = 0,24$).

2) Выполнение органосохраняющих вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ не приводит к снижению общей выживаемости пациенток. Среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и мастэктомию ±реконструкцию показатель 3-летней ОВ составил 100% и 92,3% соответственно (ОР 0,96; 95% ДИ 0,40-2,28; $p = 0,93$).

3) Развитие послеоперационных осложнений было отмечено у 8 (14,2%) пациенток в группе органосохраняющего лечения, 13 (14,4%) пациенток в группе радикальной мастэктомии и 9 (22,5%) пациенток в группе мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

4) Развитие локальных рецидивов опухолевого процесса было отмечено у 3 (3,3%) пациенток в группе выполнения радикальной мастэктомии, 2 (5,0%) пациенток в группе выполнения мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы и 3 (5,3%) пациенток – при выполнении органосохраняющих вмешательств ($p > 0,5$).

5) Выполнение органосохраняющего лечения и реконструктивных вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ является предпочтительным по показателям качества жизни пациенток, в первую очередь – с точки зрения общего восприятия собственного здоровья ($p < 0,05$) и эмоционального состояния ($p < 0,05$). Не отмечается достоверных различия между группами органосохраняющего лечения и мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

6) Гетерогенность иммунофенотипа опухолей очагов является частым явлением при мультицентрическом раке молочной железы (21%). Целесообразно

выполнение иммуногистохимического исследования всех очагов инвазивного роста злокачественной опухоли после хирургического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС - режим химиотерапии с включением антрациклинов

(доксорубин) и циклофосфида;

АС>Т - режим химиотерапии, предусматривающий последовательное назначение схемы АС с последующим переходом на таксаны (паклитаксел или доцетаксел);

AJCC - American Joint Cancer Committee

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials, диаграмма с указанием количества пациентов, процессов их распределения между группами и причин исключения из исследования;

DBCG - Danish Breast Cancer Cooperative Group

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, шкала оценки общего состояния пациентов от 0 до 5 баллов

EMA European Medicines Agency (Европейское Медицинское Агентство

EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDA Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за безопасностью и качеством пищевых продуктов и медикаментов

G - Grade (степень)

NCCN - Национальная Сеть Специализированных Онкологических Центров США

NYHA - Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов

RUSSCO - Российское Общество Клинической Онкологии;

SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results, одна из крупнейших баз данных, содержащая информацию об эпидемиологии различных заболеваний и отдаленных результатах лечения пациентов

TCH - режим химиотерапии с включением трастузумаба, карбоплатина и трастузумаба;

ТСН-Р - режим химиотерапии с включение трастузумаба, карбоплатина, трастузумаба и пертузумаба;

TNM - Tumour, Node, Metastasis

vs - versus (в сравнении)

ВБП - Выживаемость без прогрессирования

ВГН - верхняя граница нормы;

ДЕКС - дексаметазон;

ДИ - Доверительный интервал

МРТ - Магнитно-резонансная томография

НАХТ - Неоадьювантная химиотерапия

НГН - нижняя граница нормы;

НИИ - Научно-исследовательский институт

НМИЦ - Национальный Медицинский Исследовательский Центр

НСТ - Неспецифического типа

ОВ - Общая выживаемость

ОР - Отношение рисков;

ОСЛ - Органосохраняющее лечение

ОШ - Отношение шансов;

РМЖ - Рак молочной железы;

РП - Рецепторы прогестерона

РЭ - Рецепторы эстрогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boetes, C. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. / C. Boetes, R. Mus, R. Holland, et al. // *Radiology*. – 1995. – Vol. 197. – № 3. – P. 743-747.
2. Chou, S. Predicting discordant HER2 results in ipsilateral synchronous invasive breast carcinomas: experience from a single institution / S. Chou, T. Khan, H. Mahajan, et al. // *Pathology*. – 2015. – Vol. 47. – № 7. – P. 637-640.
3. Desmedt, C. Characterization of different foci of multifocal breast cancer using genomic, transcriptomic and epigenomic data / C. Desmedt, S. Nik-Zainal, D. Fumagalli, et al. // *Cancer research*. – 2012. – Vol. 24 Suppl. – № 72. – P. S6-2.
4. Duan Y. Intertumoral heterogeneity of molecular phenotype and analysis of prognosis in multifocal and multicentric breast cancer / Y. Duan, Q. Mao, L. Li, et al. // *Chinese Journal Of Oncology*. – 2016. – Vol. 38. – № 11. – P. 833-838.
5. Karakas Y. The impact of the total size of lesions in multifocal/multicentric breast cancer on survival / Y. Karakas, O. Dizdar, S. Akin, et al. // *Journal Of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 34. – № 15_suppl. – P. e12030.
6. Koppiker, C. Extreme Oncoplastic Surgery for Multifocal/Multicentric and Locally Advanced Breast Cancer / C. Koppiker, A. Noor, S. Dixit, et al. // *International Journal of Breast Cancer*. – 2019. – № 4262589. – P. 1-8.
7. Leopold, K. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. / K. Leopold, A. Recht, S. Schinitt, et al. // *International Journal of Radiation Oncology*. – 1989. – Vol. 16. – № 1. – P. 6-11.
8. Orel, S. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. / S. Orel, M. Schnall, C. Powell, et al. // *Radiology*. – Vol. 196. – № 1. – P. 115-122.
9. Schmid, P. KEYNOTE-522: Phase 3 Study of pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as neoadjuvant treatment for early triple-negative breast cancer / P. Schmid, J. Cortes, R. Dent, et al. // *Journal Of Clinical Oncology*. – 2018. –. TPS602-TPS602.

10. Szutowicz-Wydra, B. Same Quality of Life for Polish Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy and Breast Reconstruction or Breast-Conserving Therapy. / B. Szutowicz-Wydra, J. Wydra, W. Kruszewski, et al. // Polish Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 88. – № 5. – P. 264-269.
11. Жукова, Л.Г. Ассоциация Онкологов России - Клинические рекомендации - Рак молочной железы. / Л.Г. Жукова, А.Д. Зикиряходжаев, И.А. Королева, et al. // –2018. – P. 5- 91.
12. Andea, A.A. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma / A.A. Andea, T. Wallis, L.A. Newman, et al. // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – № 5. – P. 1383-1390.
13. 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, et al. // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 134. – № 12. – P. 1311-1318.
14. Boros, M. Morphological heterogeneity of the simultaneous ipsilateral invasive tumor foci in breast carcinoma: A retrospective study of 418 cases of carcinomas / M. Boros, C. Marian, C. Moldovan, et al. // Pathology - Research and Practice. – 2012. – Vol. 208. – № 10. – P. 604-609.
15. Boros, M. Original paper Multifocal/multicentric breast carcinomas showing intertumoural heterogeneity: a comparison of histological tumour type and Nottingham histological grade of primary tumour and lymph node metastasis / M. Boros, C. Podoleanu, R. Georgescu, et al. // Polish Journal of Pathology. – 2015. – Vol. 2. – P. 125-132.
16. Brouwers, P.J.A.M. Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young boost trial / P.J.A.M. Brouwers, E. van Werkhoven, H. Bartelink, et al. // Radiotherapy and Oncology. – 2018. – Vol. 128. – № 3. – P. 434-441.
17. Buggi, F. Multicentric/multifocal breast cancer with a single histotype: is the biological characterization of all individual foci justified? / F. Buggi, S. Folli, A. Curcio, et al. // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23. – № 8. – P. 2042-2046.

18. Cabioglu, N. Increased Lymph Node Positivity in Multifocal and Multicentric Breast Cancer / N. Cabioglu, V. Ozmen, H. Kaya, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2009. – Vol. 208. – № 1. – P. 67-74.
19. Cance, W.G. Long-Term Outcome of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Breast Carcinoma: Effective Clinical Downstaging Allows Breast Preservation and Predicts Outstanding Local Control and Survival / W.G. Cance, L.A. Carey, B.F. Calvo, et al. // *Annals of Surgery*. – 2002. – Vol. 236. – № 3. – P. 295-303.
20. Carrara, G. Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up / G. Carrara, C. Scapulatempo-Neto, L. Abrahão-Machado, et al. // *Clinics*. – 2017. – Vol. 72. – № 3. – P. 134-142.
21. Cho, L.C. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers / L.C. Cho, N. Senzer, G.N. Peters // *The American Journal of Surgery*. – 2002. – Vol. 183. – № 6. – P. 650-654.
22. Choi, Y. The hormone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and molecular subtype status of individual tumor foci in multifocal/multicentric invasive ductal carcinoma of breast / Y. Choi, E.J. Kim, H. Seol, et al. // *Human Pathology*. – 2012. – Vol. 43. – № 1. – P. 48-55.
23. Chu, J. The Prognostic Impact of Synchronous Ipsilateral Multiple Breast Cancer: Survival Outcomes according to the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging and Molecular Subtype / J. Chu, H. Bae, Y. Seo, et al. // *Journal of Pathology and Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 52. – № 6. – P. 396-403.
24. Chua, B. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer / B. Chua, O. Ung, R. Taylor, et al. // *ANZ Journal of Surgery*. – 2001. – Vol. 71. – № 12. – P. 723-728.
25. Chung, Y.S. Outcomes of Non-High Grade Serous Carcinoma after Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced-Stage Ovarian Cancer: Single-Institution Experience / Y.S. Chung, J.-Y. Lee, H.-S. Kim, et al. // *Yonsei Medical Journal*. – 2018. – Vol. 59. – № 8. – P. 930.

26. Coombs, N.J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? / N.J. Coombs, J. Boyages // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 30. – P. 7497-7502.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – № 9472. – P. 1687-1717.
28. Eeles, R. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studies / R. Eeles, G. Kneep, S. Jhavar, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 129. – № 3. – P. 703-716.
29. Egan, R.L. Multicentric breast carcinomas: Clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival / R.L. Egan // *Cancer*. – 1982. – Vol. 49. – № 6. – P. 1123-1130.
30. Engel, J. Quality of Life Following Breast-Conserving Therapy or Mastectomy: Results of a 5-Year Prospective Study / J. Engel, J. Kerr, A. Schlesinger-Raab, et al. // *The Breast Journal*. – 2004. – Vol. 10. – № 3. – P. 223-231.
31. Fang, M. Local Control of Breast Conservation Therapy versus Mastectomy in Multifocal or Multicentric Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Fang, X. Zhang, H. Zhang, et al. // *Breast Care*. – 2019. – Vol. 14. – № 4. – P. 188-193.
32. Fayers, P.M. EORTC QLQ-C30 scoring manual: this manual is intended to assist users with scoring procedures for the QLQ-C30 version 3 and earlier, and the QLQ supplementary modules. EORTC QLQ-C30 scoring manual / P.M. Fayers et al. – Brussels: EORTC, 2001.
33. Fish, E.B. Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer / E.B. Fish, J.-A.W. Chapman, M.A. Link // *Annals of Surgical Oncology*. – 1998. – Vol. 5. – № 5. – P. 442-446.

34. Fisher, E.R. The pathology of invasive breast cancer A Syllabus Derived from Findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4) / E.R. Fisher, R.M. Gregorio, B. Fisher, et al. // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36. – № 1. – P. 1-85.
35. Fitzal, F. Breast-conserving surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients / F. Fitzal, O. Riedl, L. Wutzl, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2007. – Vol. 103. – № 1. – P. 45-52.
36. R. Wolters. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients / For the BRENDA Study Group, R. Wolters, A. Wöckel, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2013. – Vol. 142. – № 3. – P. 579-590.
37. Fushimi, A. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer / A. Fushimi, A. Yoshida, H. Yagata, et al. // *Surgery Today*. – 2019. – Vol. 49. – № 3. – P. 224-230.
38. Gentilini, O. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer / O. Gentilini, E. Botteri, N. Rotmensz, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2009. – Vol. 113. – № 3. – P. 577-583.
39. Wolff A.C. Guideline Summary: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor HER2 Testing in Breast Cancer/ Hammond M. E.H, Schwartz J. N, et al. // *Journal of Oncology Practice*. – 2007. – Vol. 3. – № 1. – P. 48-50.
40. Hartsell ,W.F. Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast-conserving therapy? / W.F. Hartsell, D.C. Recine, K.L. Griem, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1994. – Vol. 30. – № 1. – P. 49-53.
41. Heiden-van der Loo, M. van der. Outcomes of a population-based series of early breast cancer patients with micrometastases and isolated tumour cells in axillary lymph nodes / M. van der Heiden-van der Loo, M. Schaapveld, V.K.Y. Ho, et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 11. – P. 2794-2801.

42. Heneghan, H.M. Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy – A comparison with patients undergoing breast conserving surgery / H.M. Heneghan, R.S. Prichard, R. Lyons, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2011. – Vol. 37. – № 11. – P. 937-943.

43. Hilton, J.F. Do alternative methods of measuring tumor size, including consideration of multicentric/multifocal disease, enhance prognostic information beyond TNM staging in women with early stage breast cancer: an analysis of the NCIC CTG MA.5 and MA.12 clinical trials / J.F. Hilton, N. Bouganim, B. Dong, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2013. – Vol. 142. – № 1. – P. 143-151.

44. Hlawatsch, A. Preoperative Assessment of Breast Cancer: Sonography Versus MR Imaging / A. Hlawatsch, A. Teifke, M. Schmidt, et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2002. – Vol. 179. – № 6. – P. 1493-1501.

45. Houssami, N. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer / N. Houssami, S. Ciatto, P. Macaskill, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 19. – P. 3248-3258.

46. Howes, B.H.L. Quality of life following total mastectomy with and without reconstruction versus breast-conserving surgery for breast cancer: A case-controlled cohort study / B.H.L. Howes, D.I. Watson, C. Xu, et al. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2016. – Vol. 69. – № 9. – P. 1184-1191.

47. Janz, N.K. Population-based study of the relationship of treatment and sociodemographics on quality of life for early stage breast cancer / N.K. Janz, M. Mujahid, P.M. Lantz, et al. // *Quality of Life Research*. – 2005. – Vol. 14. – № 6. – P. 1467-1479.

48. Joergensen, L.E. Multifocality as a prognostic factor in breast cancer patients registered in Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 1996–2001 / L.E. Joergensen, K.A. Gunnarsdottir, C. Lanng, et al. // *The Breast*. – 2008. – Vol. 17. – № 6. – P. 587-591.

49. Kanumuri, P. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers / P. Kanumuri, B. Hayse, B.K. Killelea, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22. – № 8. – P. 2475-2482.
50. Kaplan, J. Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers / J. Kaplan, G. Giron, P.I. Tartter, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2003. – Vol. 197. – № 5. – P. 726-729.
51. Katz, A. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. / A. Katz, E. Strom, T. Buchholz, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2001. – Vol. 50. – № 3. – P. 735-742.
52. King, M.T. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial / M.T. King, E.K. Link, T.J. Whelan, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2020. – № 21(5): 685-698.
53. Kurtz, J.M. Breast-conserving Therapy for Macroscopically Multiple Cancers: / J.M. Kurtz, J. Jacquemier, R. Amalric, et al. // *Annals of Surgery*. – 1990. – Vol. 212. – № 1. – P. 38-44.
54. Lagios, M.D. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial multicentric breast carcinoma subgross and radiographic examination / M.D. Lagios // *Cancer*. – 1977. – Vol. 40. – № 4. – P. 1726-1734.
55. Lim, W. Breast Conserving Surgery for Multifocal Breast Cancer: / W. Lim, E.-H. Park, S.-L. Choi, et al. // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol. 249. – № 1. – P. 87-90.
56. Litton J.K. Multifocal breast cancer in women ≤ 35 years old / J.K. Litton, Y. Eralp, A.M. Gonzalez-Angulo, et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – № 7. – P. 1445-1450.
57. Loibl, S. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial / S. Loibl, J. O'Shaughnessy, M. Untch, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 497-509.

58. Lynch, S. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes / S. Lynch, X. Lei, M. Chavez-MacGregor, et al. // *Annals of oncology*. – 2012. – Vol. 23. – P. 3063-3069.
59. Mazor, A.M. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database / A.M. Mazor, A.M. Mateo, L. Demora, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – Vol. 173. – № 2. – P. 301-311.
60. Meretoja, T.J. International Multicenter Tool to Predict the Risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer / T.J. Meretoja, M.H.K. Leidenius, P.S. Heikkilä, et al. // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2012. – Vol. 104. – № 24. – P. 1888-1896.
61. Morrow, M. Standard for the Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast (DCIS) / M. Morrow, E.A. Strom, L.W. Bassett, et al. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2002. – Vol. 52. – № 5. – P. 256-276.
62. Glick. H. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. September 9-11, 1985 / Abeloff. D, Cobau. D, et al. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 1986. – Vol. 36. – № 1. – P. 42-47.
63. Neri, A. “Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases” / A. Neri, D. Marrelli, T. Megha, et al. // *BMC Surgery*. – 2015. – Vol. 15. – № 1.
64. Okumura, S. Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer / S. Okumura, M. Mitsumori, C. Yamauchi, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2004. – Vol. 59. – № 1. – P. 146-151.
65. Parra, R.F.D. van la. A prospective validation study of sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: SMMaC trial / R.F.D. van la Parra, W.K. de Roos, C.M.E. Contant, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2014. – Vol. 40. – № 10. – P. 1250-1255.

66. Pedersen, L. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients / L. Pedersen, K.A. Gunnarsdottir, B.B. Rasmussen, et al. // *The Breast*. – 2004. – Vol. 13. – № 3. – P. 188-193.
67. Pekar, G. Molecular phenotype of the foci in multifocal invasive breast carcinomas: Intertumoral heterogeneity is related to shorter survival and may influence the choice of therapy: Multifocal BC Heterogeneity and Survival / G. Pekar, M. Gere, M. Tarjan, et al. // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120. – № 1. – P. 26-34.
68. Rezo, A. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer / A. Rezo, J. Dahlstrom, B. Shadbolt, et al. // *The Breast*. – 2011. – Vol. 20. – № 3. – P. 259-263.
69. Rosen, P.P. “Residual” mammary carcinoma following simulated partial mastectomy / P.P. Rosen, A.A. Fracchia, J.A. Urban, et al. // *Cancer*. – 1975. – Vol. 35. – № 3. – P. 739-747.
70. Schelfout, K. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment / K. Schelfout, M. Van Goethem, E. Kersschot, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2004. – Vol. 30. – № 5. – P. 501-507.
71. Schnall, M.D. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883 / M.D. Schnall, J. Blume, D.A. Bluemke, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2005. – Vol. 92. – № 1. – P. 32-38.
72. Shi, H.Y. Two-year quality of life after breast cancer surgery: A comparison of three surgical procedures / H.Y. Shi, Y.H. Uen, L.C. Yen, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2011. – Vol. 37. – № 8. – P. 695-702.
73. Tot, T. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival / T. Tot, M. Gere, G. Pekar, et al. // *Human Pathology*. – 2011. – Vol. 42. – № 11. – P. 1761-1769.
74. Tot, T. Multifocality in “Basal-Like” Breast Carcinomas and its Influence on Lymph Node Status / T. Tot, G. Pekar // *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 18. – № 6. – P. 1671-1677.
75. Tot, T. The metastatic capacity of multifocal breast carcinomas: extensive tumors versus tumors of limited extent / T. Tot // *Human Pathology*. – 2009. – Vol. 40. – № 2. – P. 199-205.

76. Tresserra, F. Tumor Size and Lymph Node Status in Multifocal Breast Cancer / F. Tresserra, I. Rodriguez, M. García-Yuste, et al. // *The Breast Journal*. – 2007. – Vol. 13. – № 1. – P. 68-71.

77. Ustaalioglu, B.O. The Importance of Multifocal/Multicentric Tumor on the Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients: Single Center Experience / B.O. Ustaalioglu, A. Bilici, U. Kefeli, et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 35. – № 6. – P. 580-586.

78. Uthamalingam, P. Impact of focality on prognostication of early and operable breast carcinomas of no special type / P. Uthamalingam, B. Rangarajan, P. Sekar, et al. // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 15. – № 5. – P. 1024.

79. Vandorpe, T. Lobular and non-lobular breast cancers differ regarding axillary lymph node metastasis: a cross-sectional study on 4,292 consecutive patients / T. Vandorpe, A. Smeets, B. Van Calster, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 128. – № 2. – P. 429-435.

80. Viale, G. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution / G. Viale, S. Zurrada, E. Maiorano, et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – № 3. – P. 492-500.

81. Vlastos, G. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer / G. Vlastos, I.T. Rubio, N.Q. Mirza, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 7. – № 8. – P. 581-587.

82. Weissenbacher, T.M. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? / T.M. Weissenbacher, M. Zschage, W. Janni, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2010. – Vol. 122. – № 1. – P. 27-34.

83. Wilson, L.D. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers / L.D. Wilson, M. Beinfield, C.F. McKhann, et al. // *Cancer*. – 1993. – Vol. 72. – № 1. – P. 137-142.

84. Winters, Z. Reaching a national consensus on the surgical management of multiple ipsilateral breast cancers (MIBCs): Perceptions by patients, healthy volunteers,

surgeons and breast cancer associations / Z. Winters, R. Cutress, R. Greenwood, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2015. – Vol. 41. – № 6. – P. S37.

85. Yerushalmi, R. Does multicentric/multifocal breast cancer differ from unifocal breast cancer? An analysis of survival and contralateral breast cancer incidence / R. Yerushalmi, H. Kennecke, R. Woods, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2009. – Vol. 117. – № 2. – P. 365-370.

86. Yerushalmi, R. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? / R. Yerushalmi, S. Tyldesley, R. Woods, et al. // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – № 4. – P. 876-881.

87. Yoshihara, E. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice / E. Yoshihara, A. Smeets, A. Laenen, et al. // *The Breast*. – 2013. – Vol. 22. – № 3. – P. 357-361.

88. Zehra, S. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis / S. Zehra, F. Doyle, M. Barry, et al. // *Breast Cancer*. – 2020. – Vol. 27. – № 4. – P. 534-566.

89. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. // – 2018 – P. 250.

90. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. // – 2019 – P. 236.

91. Кириллова Е.Л. Мультицентрический рак молочной железы: оптимизация диагностики и хирургического лечения. – Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – 2014 – 10 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Рекомендации Российского общества клинической онкологии по определению суррогатных молекулярно-генетических подтипов РМЖ

Молекулярно-биологический подтип	Характеристики
Люминальный А	Наличие всех нижеперечисленных факторов <ul style="list-style-type: none"> • Положительные РЭ; • Положительные (>20%) РП; • Низкий уровень Ki-67 (<20%); • Отсутствие гиперэкспрессии HER2-neu
Люминальный В HER2-негативный	<ul style="list-style-type: none"> • Положительные РЭ; • Отсутствие гиперэкспрессии HER2-neu; • Низкие (<20%) РП <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокий уровень Ki-67 (>30%);
Люминальный В HER2-позитивный	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие гиперэкспрессии HER2-neu; • Отрицательные РЭ и РП; • Любой уровень Ki-67.
HER2-положительный нелюминальный	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие гиперэкспрессии HER2-neu; • Положительные РЭ; • Любые РП; • Любой уровень Ki-67.
Тройной негативный	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие экспрессии РЭ, РП, HER2-neu; • любой уровень Ki-67.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Опросный лист EORTC QLQ – BR23



EORTC QLQ - BR23

Пациенты 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 сильно	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 четырёх 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 |
|-----|---|---|---|---|---|

В течение последней недели:

- | | Не
было | Слегка | Сущест-
венно | Очень
сильно |
|-----|------------|--------|------------------|-----------------|
| 47. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 48. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 49. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 50. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 51. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 52. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 53. | 1 | 2 | 3 | 4 |

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Опросный лист EORTC QLQ – C30 (версия 3, на русском языке)



EORTC QLQ-C30 (версия 3)

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 <u>длительную</u> прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Требуется ли Вам находиться в постели или в кресле в течение 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 Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или при ином проведении свободного времени?	1	2	3	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

В течение последней недели:

	Не было	Слегка	Сущест -венно	Очень сильно
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 Вашиими 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 <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение <u>появляться на людях</u> (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	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 2 3 4 5 6 7
Очень Отличное
плохое

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

1 2 3 4 5 6 7
Очень Отличное
плохое

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые вариации от нормального течения послеоперационного периода, которые требуют лекарственного, оперативного, эндоскопического или радиологического лечения допускается возможность медикаментозной терапии: анальгетики, антипиретики, электролиты, диуретики, физиотерапия. Также относится лечение инфекция области хирургического вмешательства
II	Необходимо лечение, кроме осложнений, указанных для I степени (гемотрансфузия, энтеральное и парентральное питание)
III	Необходимо оперативное, эндоскопическое или радиологическое исследование:
IIIa	Операция без общей анестезии.
IIIb	Операция под общей анестезией.
IV	Фатальные осложнения (в т.ч. нейро-сосудистые осложнения, такие как инсульт, субарахноидальное кровоотечение), требующие интенсивного лечения в условиях реанимации, резекции органа.
IVa	Нарушение функции одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Летальный исход.
Индекс «d»	В случае, если пациент страдает от осложнений при выписки из клиники, то индекс «d» (disability – нарушение функции) добавляется к соответствующей степени. Данный индекс показывает необходимость контроля за больным для объективной оценки осложнения.