

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ “ИНСТИТУТ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН”**

На правах рукописи

ОБИДОВ ДЖУРАХОН САЙДАЛИЕВИЧ

**ПАЛЛИАТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ С ОДНОМОМЕНТНОЙ ПЛАСТИКОЙ
ДЕФЕКТА ПЕРЕДНЕЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ С
ДИФФУЗНЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Расулов Самеъ Рахмонбердиевич**

Душанбе – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (анализ современной литературы).....	16
1.1. Диффузный рак молочной железы (эпидемиология, клиника)	16
1.2. Лечение диффузного рака молочной.....	23
1.3. Качество жизни больных запущенных форм рака молочной железы.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	38
2.2. Методы обследования и лечения.....	45
2.3. Статистическая обработка материала.....	52
ГЛАВА 3. СТАТИСТИКА ДИФФУЗНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	54
3.1. Анализ заболеваемости диффузным раком молочной железы в Республики Таджикистан и обоснование выбранного метода хирургического лечения.....	54
3.2. Непосредственные и отдаленные результаты расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ и ТРАМ-лоскутами у больных с диффузными формами рака молочной железы.....	56
3.2.1. Клиническая характеристика исследуемой группы больных.....	56
3.2.2. Оценка зависимости метода закрытия дефекта передней грудной стенки после расширенной модифицированной мастэктомии в зависимости от размеров раны	60

3.2.3. Техника расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ и ТРАМ-лоскутами у больных с диффузными формами рака молочной железы.....	53
3.2.4. Непосредственные и отдаленные результаты расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ и ТРАМ-лоскутами у больных с диффузными формами рака молочной железы.....	74
ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПЖ - благополучие в повседневной жизни

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ГОУ ИПОвСЗРТ - Государственное образовательное учреждение «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ – Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КЖ - качество жизни

КТ – компьютерная томография

МР РМЖ - местно-распространённый рак молочной железы

ОКЖ - общее качество жизни

ПДРМЖ - первично-диссеминированный рак молочной железы

ПХТ - полихимиотерапия

ПЭС - психоэмоциональное состояние

РМЖ - рак молочной железы

РП – рецепторы прогестинов

РЭ - рецепторы эстрагенов

ССБ - социальное/семейное благополучие

ТГТ - телегамматерапия

ТДЛ – торакодорзальный лоскут

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФФ - физическое функционирование

АС – (Adriamicin+ciklofosfan) - адриамицин+циклофосфан

ASCO – (American Society of Clinical Oncology) - Американское общество клинической онкологии

АТ – (Adriamicin+tacsoter) - адриамицин+таксотер

BRCA1 и BRCA2 – (BReast CAncer) - гены рака молочной железы

CAP – Ciklofosfan+adriamicin+paklitaksel

CMF – Ciklofosfan+metatreksat+ftoruracil

CMFV - Ciklofosfan+metatreksat+ftoruracil+vinkristin

ECOG – (Eastern Cooperative Oncology Group) - Восточная объединенная группа онкологов

EGFR – (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста

EORTC – (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) - Европейская организация по изучению и лечению рака

FACT-G – (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) - функциональная оценка общей терапии рака

HER2/neu – (human epidermal growth factor receptor) - рецептор эпидермального фактора роста

TRAM - (transverse rectus abdominis myocutaneous flap) - поперечный кожно-мышечный лоскут передней брюшной стенки на основе прямой мышцы живота

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией среди женского населения в большинстве стран мира. Согласно данным организации, которая занимается организацией мониторинга злокачественных опухолей – GLOBOCAN (совместный проект Всемирной Организации Здравоохранения и Международного агентства исследований рака), в 2020 году в мире было зарегистрировано 2 206 771 (11,4%) миллион новых случаев РМЖ. Из общего количества впервые выявленных случаев умерли 684 996 (6,9%) женщин. По данному отчету, РМЖ занимает лидирующее место по уровню заболеваемости в подавляющем большинстве стран мира (159 из 185 стран) и по смертности - в 110 странах. Самые высокие коэффициенты заболеваемости наблюдаются в Австралии и Новой Зеландии - 23 277 (10,41), Северной Америке - 281 591 (9,71) и странах Европы - 158 708 - 169 016 (6,28 – 9,69). Низкие показатели заболеваемости отмечены в странах Азии и Африки [168].

Статистический анализ данных организационно-методического отдела Республиканского онкологического научного центра и Республиканского Центра медицинской статистики и информации Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан за 2016-2020гг. показал, что заболеваемость раком молочной железы в Республике Таджикистан также имеет тенденцию к ежегодному росту и занимает первое место среди других злокачественных опухолей, составляя 13,1% [64].

Несмотря на налаженную систему маммографического скрининга в большинстве стран мира, доля больных с запущенными стадиями (III-IV стадии) РМЖ остается высокой [87].

В отчете GLOBOCAN, где представлены основные показатели по РМЖ за период с 2009 по 2014 гг., обращает на себя внимание показатель запущенности (III-IV стадии) РМЖ, который в 2009 году составлял 23,7%, в 2013 году он

составлял 24,4%, а в 2014 году - 21,7% [87].

Диффузный РМЖ входит в клиническую группу местно-распространенного РМЖ (MP РМЖ), к которой относятся опухоли с вовлечением в процесс кожи либо грудной стенки и обширными метастазами в региональные лимфоузлы – стадии IIIВ, IIIС (Т3N1M0, T0-3N2-3M0 и T4N0-3M0) [13, 27, 52, 112, 164, 172].

Термин «диффузный рак» происходит от латинского слова «diffusum, diffundo» (распределенный, расплывчатый, без наличия четких границ). Прорастание данного новообразования происходит по типу разлитого инфильтрата с поражением со всех сторон железистого органа, то есть без определенной направленности опухолевого процесса.

По представленной в клинических рекомендациях рака молочной железы определению (2021) «диффузные формы характеризуются диффузным уплотнением всей ткани молочной железы, обусловленным опухолевой инфильтрацией, увеличением ее размеров, гиперемией кожи молочной железы и местной гипертермией (при маститоподобных и рожистоподобных формах возможна общая температурная реакция), выраженным симптомом «лимонной корки» по всей поверхности молочной железы, резким утолщением соска и складки ареолы, втяжением и прочной фиксацией соска, в подавляющем большинстве случаев имеются пораженные подмышечные лимфатические узлы» [60].

Диффузные формы РМЖ составляют около 15-17%. Большая часть диффузных форм РМЖ представлена отечными формами [47]. В Республике Таджикистан доля больных с диффузными формами РМЖ по данным 2015 года составила 24,7% [62].

Почти все больные MP РМЖ изначально считаются неоперабельными, а их начальное лечение, согласно современным рекомендациям, должно быть консервативным с назначением терапии, направленной, прежде всего, на подготовку к оперативному вмешательству и радиотерапии, по окончании которых применяется адъювантная системная терапия. Данная тактика позволяет в значительной мере улучшить эффективность проводимого лечения у больных с

диффузной формой РМЖ. У таких пациентов уровень 5-летней безрецидивной выживаемости составляет более 50% [144, 146, 150].

При диффузном РМЖ зачастую процесс переходит за пределы молочной железы - на кожу и мягкие ткани грудной стенки в виде инфильтрации и сателлитов. Хирургическое вмешательство при этом носит паллиативный характер, направлено на избавление больной от распадающейся опухоли или дальнейшего её распада, кровоточащей опухоли, снижение интоксикации и болевого синдрома вследствие компрессии сосудисто-нервного пучка, а так же повышению качества жизни пациентки. Мы совершенно согласны с мнением С.М. Портного (2008), что «паллиативность» паллиативной мастэктомии относительное понятие. Однако, паллиативная мастэктомия, по возможности, должна иметь все признаки радикальной операции. Совершенно не исключено, что после комплексного лечения с применением такой операции пациентка окажется радикально излеченной [56].

В таких случаях объем выполняемых операций значительно превышает объемы традиционных мастэктомий. Авторы, проводившие такие операции, называют их сверхрадикальными мастэктомиями или расширенными модифицированными мастэктомиями [19, 71, 94]. На наш взгляд для заведомо паллиативной операции больше подходит понятие «расширенная модифицированная мастэктомия».

Выполнение таких операций стало возможным благодаря совершенствованию методик реконструктивно-пластической хирургии в последние десятилетия. В результате расширенной модифицированной операций формируются обширные дефекты мягких тканей, которые приходится закрывать кожно-мышечными лоскутами, перемещенными на сосудистых ножках [2, 78, 95, 119].

К наиболее часто применяемыми реконструктивно-восстановительными вмешательствами при РМЖ относятся ТДЛ- и ТРАМ-лоскуты. В настоящее время представленные методы реконструкции стали широко использоваться при

паллиативных операциях по поводу местно-распространенного РМЖ для максимального продления жизни и улучшения ее качества [29, 71, 166].

Под термином «качество жизни», согласно литературным данным, понимается интегральная оценка физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, в основе которой лежат его субъективные ощущения [23, 86, 126, 133].

В онкологической практике для оценки КЖ в большинстве случаев используются две шкалы: FACT-G, разработанная американскими специалистами, и EORTC QLQ-C30, разработанная европейскими специалистами. Приемлемость данных опросников была доказана результатами многих исследований, что способствовало их широкому применению в странах Европы, США и Канады [18, 19, 84, 93, 96, 162, 175, 176]. Также данные опросники использовались при исследованиях отечественных авторов [61, 63, 89].

Выбранный нами вариант опросника FACT-G (версия 4) характеризуется своей высокой чувствительностью и применимостью при оценке качества жизни у пациентов вне зависимости от вида опухолевой патологии. Также данный опросник является удобным для использования на практике.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и профилактике РМЖ, частота диффузной формой РМЖ у женщин держится на высоком уровне. Лечение этих больных, целью которого является улучшение КЖ, до сих пор остается актуальной проблемой клинической онкологии. В связи с этим проведение данного научного исследования является актуальным.

Степень достоверности результатов исследования

Исследование согласуется с тем, что доля больных диффузным РМЖ в структуре заболеваемости РМЖ ощутимая. Представлены сравнительные данные, полученные в результате исследования, с данными литературы. Приведенные наглядные примеры доказывают достоверное преимущество расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами перед традиционной мастэктомией. Достаточное

количество клинического материала, всесторонний анализ клинических данных в сравнительном аспекте, а также современные методы статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Цель исследования

Улучшение качества жизни больных с диффузными формами рака молочной железы путем внедрения расширенной модифицированной мастэктомии и закрытия дефектов передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами.

Задачи исследования

1. Выявить степень распространенности РМЖ по стадиям и определить частоту встречаемости диффузных форм рака молочной железы по данным обращаемости в ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ.

2. Разработать оптимальные способы закрытия дефектов передней грудной стенки местными тканями, ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами после расширенной модифицированной мастэктомии.

3. Определить частоту развития послеоперационных осложнений после закрытия дефектов передней грудной стенки местными тканями, ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами.

4. Оценить непосредственные и отдаленные результаты расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефектов передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами у больных с диффузными формами рака молочной железы.

5. Оценить качество жизни больных с диффузными формами рака молочной железы после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефектов передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами.

Научная новизна

Впервые в Республике Таджикистан на большом клиническом материале (1005 больных) дана оценка распространенности РМЖ по стадиям.

Впервые изучена частота диффузного РМЖ и его разновидностей в структуре заболеваемости РМЖ.

Впервые в Республики Таджикистан проведено широкое внедрение расширенной модифицированной мастэктомии у больных с диффузной формой РМЖ с закрытием дефектов передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами.

Дана оценка непосредственным и отдаленным результатам расширенной модифицированной мастэктомии у больных с диффузной формой РМЖ с закрытием дефектов передней грудной стенки местными тканями, ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами и изучено качество жизни больных после проведенных методов операции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты проведенного исследования позволили дать оценку степени распространения РМЖ по стадиям, установить удельный вес диффузного РМЖ в структуре заболеваемости РМЖ.

Внедрение расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефектов передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами в комплексном лечении больных РМЖ позволило подвергать инкурабельных больных оперативному лечению, что заметно влияет на продолжительность и качество жизни данной категории пациентов. Полученные результаты убедительно доказали преимущество расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием образовавшихся дефектов передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами перед традиционной радикальной мастэктомией.

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность отделения маммологии и реконструктивной хирургии ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗН РТ, а также в учебный процесс кафедры онкологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино.

Методы и методология исследования

В исследование были включены 50 больных с диффузными формами рака молочной железы, получавших лечение в отделение маммологии и реконструктивной хирургии ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан с 2017 по 2021 гг.

Всем пациенткам при обращении в поликлиническое отделение Центра проводилось первичное обследование, включающее сбор анамнеза, общий осмотр, осмотр молочных желез, пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях, пальпацию подмышечных, шейных и надключичных лимфатических узлов, а так же аспирационная и трепанбиопсия опухоли и пораженных лимфатических узлов.

Больные были распределены в зависимости от объема хирургического вмешательства на две группы: 24 пациенткам (основная группа) выполнена модифицированная радикальная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и TRAM-лоскутами и 26 пациенткам (контрольная группа) произведена радикальная мастэктомия с закрытием дефекта передней грудной стенки местными тканями.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета статических программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Парные сравнения между группами по качественным показателям проводились по критерию χ^2 , в том числе по точному критерию Фишера (при малом количестве наблюдений). Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в группах оценивалась по критерию Каплана-Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Общие тенденции качества жизни были представлены с помощью медианы и квартилей (Me [25q; 75q]). Сравнения зависимых выборок (до и после операции) проводили с помощью Т-критерия Вилкоксона, а независимых выборок (между группами) – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Количественные показатели пациентов в двух группах хирургического вмешательства оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Основные положения, выносимые на защиту

1. РМЖ в Республике Таджикистан занимает первое место среди других злокачественных опухолей и составляет 13,1%. В структуре заболеваемости РМЖ больные с диффузным РМЖ составляют 15,6%. Среди больных диффузной формой РМЖ наиболее часто встречаются отечно-инфильтративные формы, которые составляет 64,3%, маститоподобные формы составляют 16,1%, с рожистым воспалением – 12,5% и панцирный рак - 7,1%.

2. При диффузном РМЖ, когда отсутствуют четкие клинически определяемые границы опухоли, невозможно выполнить радикальную мастэктомию в классических модификациях. В связи с этим необходимо удаление первичной опухоли в пределах предполагаемых здоровых тканей с одномоментным закрытием дефекта передней грудной стенки местными тканями и перемещенными лоскутами на мышечных и сосудистых ножках.

3. При ширине дефекта грудной стенки более 15 см после выполнения расширенной модифицированной мастэктомии оптимальным методом закрытия раны является перемещение лоскутов на мышечных и сосудистых ножках.

4. Применение расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами обеспечивает отдаление сроков рецидива опухоли и увеличение выживаемости больных с диффузной формой РМЖ.

5. Закрытие дефекта после расширенной модифицированной мастэктомии с помощью перемещенных лоскутов позволяет улучшить качество жизни больных диффузным раком молочной железы.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем лично проведен аналитический обзор литературных данных, анализ архивного материала 1005 больных РМЖ, изучена распространенность РМЖ по стадиям и клиническим формам. Автором непосредственно проводилась курация больных, внедрение и производство операции по новой методике для Таджикистана, анализ клинического материала исследуемых групп больных, непосредственное оформление диссертационной работы и подготовка публикаций по выполненной работе.

Апробация диссертации

Основные результаты настоящей работы доложены на ежегодной XXV-й научно-практической конференции ГОУ ИПОвСЗРТ «Опыт и перспективы формирования здоровья населения» (Душанбе, 2019), республиканской научно-практической конференции «Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2019), республиканской научно-практической онлайн-конференции «Пути улучшения диагностики и лечения злокачественных опухолей в Республики Таджикистан» (Душанбе, 2020), на XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Алматы, 2021), ежегодной XXVIII научно-практической конференции ГОУ ИПОвСЗРТ с международным участием «Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения» (Душанбе 2022).

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность отделения маммологии и реконструктивно-пластической хирургии ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ, в учебном процессе кафедры онкологии ГОУ ИПОвСЗРТ и кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино в виде семинаров и лекций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, в том числе 6 статьи в рецензируемых журналах, включенных в реестр ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура диссертации

Диссертация представлена в традиционном стиле, изложена на 137 страницах. Состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы, посвящённые полученным результатам собственного исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список используемой литературы включает 180 источника, из них 102 русскоязычные и 78 зарубежные. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 31 таблицей.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(анализ современной литературы)

1.1. Диффузный рак молочной железы (эпидемиология, клиника)

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией среди женского населения в большинстве стран мира. По отчету наиболее авторитетной организации, осуществляющей мониторинг злокачественных новообразований – GLOBOCAN (совместный проект Всемирной Организации Здравоохранения и Международного агентства исследований рака), в 2020 году в мире было зарегистрировано 2 206 771 (11,4%) новых случаев РМЖ. Из общего количества впервые выявленных случаев умерли 684 996 (6,9%) женщин. По данному отчету, РМЖ занимает первое место по заболеваемости в подавляющем большинстве стран (159 из 185 стран) и по смертности - в 110 странах. Самые высокие коэффициенты заболеваемости наблюдаются в Австралии и Новой Зеландии - 23 277 (10,41), Северной Америке - 281 591 (9,71) и странах Европы - 158 708 - 169 016 (6,28 – 9,69). Низкие показатели заболеваемости отмечены в странах Азии и Африки [168].

В Российской Федерации в 2019 году выявлены 73 918 случаев РМЖ у женщин, что составило 11,6% среди всех злокачественных новообразований населения и умерли 21 720 женщин [20].

По сообщению Рахимовой М.Н. (2019), в Республике Казахстан ежегодно выявляется до 4000 новых случаев РМЖ и в структуре онкозаболеваний он занимает первое место, составляя 12,6%. В Республике Узбекистан также РМЖ занимает первое место среди всех злокачественных опухолей [100].

Рост показателя заболеваемости в странах с более высоким уровнем жизни связывается с более высокой распространенностью репродуктивных и гормональных факторов риска (ранний возраст наступления менархе, более

поздний возраст наступления менопаузы, старший возраст первых родов, меньшее число детей, редкое грудное вскармливание, менопаузальная гормональная терапия, оральные контрацептивы) и факторами риска образа жизни (употребление алкоголя, избыточная масса тела, отсутствие физической активности), а также с повышенным выявлением посредством организованного или оппортунистического маммографического скрининга. Исключительно высокая распространенность мутаций в генах с высокой пенетрантностью, таких как BRCA1 и BRCA2, среди женщин еврейского происхождения ашкенази (диапазон 1-2,5%), частично объясняет высокую заболеваемость в Израиле и в некоторых европейских субпопуляциях.

В 2012 году предполагали, что количество смертей от РМЖ будет продолжать расти во всем мире и достигнет 11 млн. в 2030 году [130]. Это, прежде всего, связано с ежегодным ростом заболеваемости во всем мире и растущей смертностью в странах с более низким уровнем жизни.

По данным ВОЗ, стандартизированная по возрасту смертность от рака молочной железы в странах с высоким уровнем дохода снизилась на 40% в период с 1980-х по 2020 год. Ежегодное снижение смертности от РМЖ в этих странах составляет 2-4% в год [179].

Статистический анализ данных организационно-методического отдела Республиканского онкологического научного центра и Республиканского Центра медицинской статистики и информации Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан показал, что заболеваемость раком молочной железы в Республике Таджикистан также имеет тенденцию к ежегодному росту и занимает первое место среди других злокачественных опухолей, составляя 13,1% [64].

Изучение динамики заболеваемости и смертности от РМЖ в республике показало, что если в 2016 год взято на учет 462 больных, а в 2018 году 468 больных, то в 2019 году выявлено 506 случаев. Ежегодный прирост заболеваемости РМЖ с 2016 г. по 2019 г. составил 1,0-1,1 раз. Анализ случаев смерти от РМЖ среди больных, находившихся на учете на конец каждого

отчетного года, показал, что смертность от РМЖ в Республике Таджикистан из года в год уменьшается. Из 2008 женщин, находившихся на учете с РМЖ на конец 2016 года умерли 312 пациенток, что составило 15,5%. В конце 2019 года на учете находились 2489 женщин с РМЖ, из них умерли 291 больных, что составляет 11,7% [66].

В последние годы в развитых странах, прежде всего благодаря налаженной системе маммографического скрининга, количество больных, выявленных в I - II стадии из года в год увеличивается. Доля больных, выявленных в I - II стадиях в развитых странах превышает 70%. По данным ракового регистра Республики Корея (Южная Корея), за 2017 год на долю больных с впервые диагностированными случаями РМЖ в I - II стадиях приходится 72,5%, в III стадии - 7,8% и в IV стадии - 0,8%. [114]. В Нидерландах в 2019 году выявлены с I - II стадиями РМЖ 73% женщин, с III стадией - 8% и IV стадией - 5% [110]. В Российской Федерации в 2019 году удельный вес больных с I - II стадиями составил 71,8%, III стадией – 20,2% и IV стадией - 7,5% [21].

В Республики Таджикистан по данным 2016-2020 гг. доля больных с I - II стадиями составила 72,1%, III стадией – 14,5% и IV стадией - 13,4% [66].

В государствах с развивающейся экономикой отмечаются большие расходы на лечение злокачественных заболеваний, в виду того, что больные обращаются к врачу уже при наличии поздних стадий заболевания [147]. При этом барьеры на пути к лечению злокачественной патологии могут быть различными, в том числе и социально-культурного характера, трудности в организации здравоохранения и отсутствие необходимых ресурсов.

В отчете GLOBOCAN, где представлены основные показатели по РМЖ за период с 2009 по 2014 гг., обращает на себя внимание показатель запущенности (III-IV стадии) РМЖ, который в 2009 году составлял 23,7%, увеличившись в 2013 году до 24,4%, и несколько снижавшись до 21,7% в 2014 году [86].

Различают несколько клинических форм РМЖ: узловую форму, диффузную (отечно-инфильтративную, рожистоподобную, маститоподобную и панцирную), а также рак Педжета соска.

В зависимости от тактики лечения различают следующие клинические группы РМЖ:

- первично операбельный (резектабельный) РМЖ (0, I, IIА, IIВ, IIIА (Т3N1M0) стадии);
- местно-распространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) РМЖ (IIIА (кроме Т3N1M0), IIIВ, IIIС стадии);
- метастатический РМЖ или рецидив болезни.

В литературных источниках приводятся неопределенные данные о местно-распространенном РМЖ (MP РМЖ). Диффузный РМЖ входит в клиническую группу местно-распространенного РМЖ (MP РМЖ), к которой относятся опухоли с вовлечением в процесс кожи либо грудной стенки и обширными метастазами в региональные лимфоузлы – стадии IIIВ, IIIС (Т3N1M0, T0-3N2-3M0 и T4N0-3M0) [13, 27, 52, 112, 164, 172].

По данным G.N. Hortobagyi [141], к MP РМЖ относятся: злокачественные новообразования, максимальный размер которых превышает 5 см; опухоли до 5 см с поражением большой площади молочной железы, а также первичные новообразования вне зависимости от размеров, которые непосредственно распространяются на кожу молочной железы с образованием язв, отечности, либо с формированием сателлитов в кожном покрове молочной железы. Также, к MP РМЖ относятся образования различных размеров с непосредственным распространением на кожный покров либо в ребра, наружные межреберные мышцы, *Musculus serratus anterior*, за исключением грудных мышц. Кроме того, в данную группу опухолей включают образования различных размеров с метастазами в подмышечные лимфоузлы на стороне опухолевого поражения; опухоли с клинически диагностируемыми метастатическим поражением внутренних грудных лимфоузлов или с поражением надключичных лимфоузлов на стороне опухолевого поражения. Такому определению придерживаются и другие авторы [107, 138, 149].

По представленной в клинических рекомендациях рака молочной железы определению (2021) «диффузные формы характеризуются диффузным

уплотнением всей ткани молочной железы, обусловленным опухолевой инфильтрацией, увеличением ее размеров, гиперемией кожи молочной железы и местной гипертермией (при маститоподобных и рожистоподобных формах возможна общая температурная реакция), выраженным симптомом «лимонной корки» по всей поверхности молочной железы, резким утолщением соска и складки ареолы, втяжением и прочной фиксацией соска, в подавляющем большинстве случаев имеются пораженные подмышечны лимфатические узлы». В некоторых случаях возникает необходимость в дифференциации заболевания от мастита и рожистого воспаления [60, 64].

Диффузный рак молочной железы классифицируется на следующие формы: первичную – без определения узла в молочной железе, и вторичную – с определением опухоли, которая в большинстве случаев имеет большие размеры, наблюдается отечность и инфильтрация тканей органа, которые возникают вследствие блокирования системы лимфоотока из-за обширного поражения регионарных лимфатических коллекторов.

На долю диффузных форм РМЖ приходится около 15-17%. Большую часть диффузных форм РМЖ составляют отечные формы [47]. В Республике Таджикистан доля больных диффузных форм РМЖ, по данным 2015 года составляет 24,7% [62].

К вариантам «диффузного рака» некоторые авторы относят инфильтративно-отёчную, панцирную, рожеподобную и маститоподобную формы РМЖ. Характерными отличительными особенностями для данных форм РМЖ являются: быстро прогрессирующее течение заболевания, распространяющегося на окружающие молочную железу ткани, злокачественность процесса, интенсивность метастазирования опухоли через лимфатические кровеносные сосуды. Прогностический исход для таких пациентов является очень неблагоприятным [31, 82, 106].

По мнению некоторых ученых, диффузными формами является рак молочной железы в стадиях IIIa-IIIc, а также частично и IIb (в соответствии с TNM) [5, 36, 99].

Для отечно-инфильтративной формы РМЖ характерны быстрое увеличение массы и уплотнение ткани молочной железы в виде инфильтрации, ранее метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В русскоязычной литературе отечно-инфильтративную форму РМЖ делят на первично-отечную и вторично-отечную [69]. Первично-отечную форму называют, когда имеет место отек, инфильтрация ткани железы и гиперемия кожи без определения узла в молочной железе. Вторично-отечная форма имеет те же характерные симптомы, но определяется и опухолевый узел. При данной форме сначала появляется опухоль, а затем присоединяется отек. В англоязычной литературе и Международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM эту форму РМЖ именуют как *carcinoma inflammatory* (воспалительный рак) и включают в категорию T4d, хотя воспалительная форма РМЖ отличается от обычной отечной формы высокой температурой, ярко красным цветом и горячий на ощупь кожи [83, 143].

Как полагает ряд авторов, для истинной инфильтративно-отечной формы рака молочной железы характерным является диффузное распространение опухолевого процесса по тканям железы, не наблюдается наличие первичного опухолевого узла, а также очень неблагоприятный прогностический исход [85, 99]. При этом увеличение размера МЖ, гиперемия и отек кожи наблюдаются соответственно в 87%, 93,6% и 100% [44].

Частоты случаев встречаемости инфильтративно-отечных форм данной патологии в общей структуре вновь выявленных форм РМЖ составляет около 1–5% [5, 99, 135, 163]. Инфильтративно-отечная форма РМЖ характеризуется высокой злокачественностью, высоким процентом неблагоприятного исхода с общими показателями 5-летней выживаемости в пределах 12% [136]. Было выявлено, что отёчная форма рака не имеет ассоциации с каким-либо гистологическим вариантом опухолевого образования, при этом может встречаться при типичных и редких иммуногистохимических формах патологии [99, 137]. К числу этиологических факторов возникновения отёка молочной железы относят быстрый рост образования, на фоне которого возникают

расстройства с выведением через капилляры продуктов метаболизма опухолевых клеток [92, 136], а также поражение опухолевым процессом кожи и лимфатических сосудов с их эмболизацией, в результате чего затрудняется лимфоотток из тканей молочной железы [3].

Как отмечает Переводчикова Н.И., в России нет отдельных статистических данных по частоте встречаемости местно-распространенной формы РМЖ. Однако, известно, что III стадия данной патологии выявляется в 26% случаев, в таком случае частота встречаемости IIВ и IIС стадий РМЖ может составлять примерно 20% [52].

Термин «диффузный рак» происходит от латинского слова «diffusum, diffundo» (распределенный, расплывчатый, без наличия четких границ). Прорастание данного новообразования происходит по типу разлитого инфильтрата с поражением со всех сторон железистого органа, то есть без определенной направленности опухолевого процесса.

Очень часто плотный либо эластично-плотный инфильтрат распространяется сразу на несколько секторов молочной железы или же на значительную ее площадь. Вследствие отека и инфильтрации кожи и ткани железы возникают расстройства в естественном лимфооттоке, способствующие увеличению размеров молочной железы с выраженной её деформацией. Увеличенные регионарные лимфатические узлы обычно безболезненные.

Рожистоподобная форма проявляется резко возникающим покраснением кожных покровов на молочной железе, даже за пределами пораженной железы. Гиперемия по своему виду напоминает рожистое воспаление (что послужило названию рожистоподобной формы) по типу пятна с «оборванными» зубчатовидными границами, в ряде случаев может наблюдаться резкое увеличение температуры тела. Очень часто данную форму рака ошибочно диагностируют как рожистое воспаление, в результате чего пациенту назначают неадекватную терапию с применением физиотерапевтических процедур и противовоспалительных средств. Подобное лечение приводит к ухудшению состояния больной, трате драгоценного времени. Поэтому очень важно

своевременно проводить дифференциальную диагностику заболевания.

Для маститоподобной формы РМЖ характерны такие же проявления, как и при мастите, в связи с чем нередко опухолевый процесс ошибочно диагностируется как воспалительный. При этом наблюдается увеличение молочной железы, пальпаторно ощущается плотность тканей, локальная гиперемия на коже в области поражения, повышается местная температура. Вскоре может присоединиться инфекция, повышается общая температура. Нередко хирургами производится попытка вскрытия мастита, но не получив гнойного отделяемого они направляют пациента к онкологу.

Панцирная форма РМЖ представляет собой своеобразную диффузно-инфильтрирующую форму заболевания. Опухоль прорастает в толщу лимфососудов органа с переходом на грудную стенку, подмышечную впадину, верхнюю конечность, с развитием локальной инфильтрации, которая, словно панцирь, начинает сковывать пациента, осложняя дыхательные движения.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и профилактике РМЖ, частота диффузных форм РМЖ у женщин держится на высоком уровне и определяет актуальность данного исследования.

1.2. Лечение диффузного рака молочной железы

Раннее выявление рака молочной железы способствует улучшению прогноза, социальной реабилитации пациентов и повышению уровней безрецидивной и общей выживаемости. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии заболевания составляет 95–100% [48].

Почти все больные МР РМЖ изначально считаются неоперабельными, а их начальное лечение, согласно современным рекомендациям, должно быть консервативным с назначением терапии, направленной, прежде всего, на подготовку к оперативному вмешательству и радиотерапии, по окончании которых применяется адъювантная системная терапия. Данная тактика позволяет в значительной мере улучшить эффективность проводимого лечения у больных с

диффузной формой РМЖ. У таких пациентов уровень 5-летней безрецидивной выживаемости составляет более 50% [144, 146, 150].

РМЖ относится к категории гетерогенных опухолей. Согласно литературным данным, в зависимости от биологических характеристик выделяют гормоночувствительный рак молочной железы, новообразования с повышенной экспрессией белка HER2, а также трижды негативные образования, которые являются негативными и по количеству содержащихся рецепторов стероидных гормонов, и по уровню экспрессии белка HER2. Указанные варианты в некоторой степени являются аналогичными молекулярным подвидам рака молочной железы, которые устанавливаются по уровню экспрессии генов: люминальные А-тип и В-тип рака молочной железы, HER2 положительный РМЖ, базальноподобный РМЖ, а также клаудинодефицитный подтип РМЖ (с незначительным количеством клаудинов) и нормоподобный подтип РМЖ [101, 142, 152, 167]. Но при этом ошибочным будет считаться предположение о полном соответствии клинических групп, устанавливаемых путем проведения иммуногистохимического анализа, с молекулярно-биологическими подтипами данной опухоли, устанавливаемых путем молекулярно-генетического профилирования. Проведение иммуногистохимического анализа опухолевой ткани считается суррогатным способом оценки биологических особенностей опухоли.

Для люминального А-подтипа РМЖ характерным является большое количества рецепторов стероидных гормонов, снижение показателей пролиферативной активности Ki-67 (ниже 15%), а также отсутствие явлений повышенной экспрессии / амплификации гена HER2. Данная опухоль является высокодифференцированной, а степень её злокачественности соответствует G1, то есть низкая.

Для люминального В-подтипа РМЖ характерным является небольшое содержание рецепторов эстрогенов и прогестеронов, высокие показатели индекса Ki-67 (более 15), появление признаков экспрессии гена HER2, а степень её злокачественности соответствует G2-3, то есть высокая. Если в опухоли

отсутствуют рецепторы эстрогенов и прогестеронов и отмечается повышенная экспрессия гена HER2, то такой полип рака считается HER2-позитивным.

Для базальноподобного раку молочной железы характерным является наличие маркеров базальных клеток (цитокератинов 2/6, 17), наличие признаков экспрессии рецепторов EGFR, увеличение показателей индексом Ki-67. Данный вид рака является низкодифференцированным, а степень её злокачественности соответствует G2-3, то есть высокая. В общей структуре всех трижды отрицательных форм РМЖ на долю базальноподобного и клаудинодефицитного рака МЖ приходится примерно 80% случаев. Для данных типов опухоли характерным является различная степень чувствительности на применение гормональных средств и химиотерапевтических препаратов, что, в свою очередь, требует дифференциального подхода к лечению.

На сегодняшний день при проведении комплексной терапии больных с местно-распространённым РМЖ учитываются биологические особенности данной опухоли. В лечении пациентов с люминальным А-типом рака и при повышенном количестве рецепторов эстрогенов и прогестеронов, особенно у женщин в менопаузальном периоде, возможно применение неoadъювантной терапии с использованием гормональных препаратов. Согласно последним данным, применение препаратов на основе ингибиторов ароматазы либо антиэстрогенов у пациентов в менопаузальном периоде с наличием больших новообразований с рецептрами, позитивными к эстрогенам, способствует переводу рака в операбельное состояние, и в этом случае результаты гормонотерапии являются сопоставимы с таковыми при проведении химиотерапии, но с более легкой переносимостью [52, 123].

Поиск новых и применение современных препаратов таргетной терапии, направленной на подавление клеточной пролиферации, ангиогенеза и других механизмов опухолевого процесса, позволяет улучшить результаты лечения больных [97].

Хирургическое удаление первичной опухоли не рекомендуется до установки диагноза. Но при этом, в ряде случаев применяются санационные

хирургические вмешательства. По данным некоторых авторов, выполнение радикальных резекционных вмешательств, а также выполнение радикальной мастэктомии у пациентов с впервые диагностированным диссеминированным раком молочной железы с ECOG 0-1 позволяет повысить уровень и общей и безпрогрессивной выживаемости. Особенно при диагностировании опухолевого поражения только в одном органе и при наличии не более трех отдаленных метастазов, а также при наличии эстроген/прогестерон-рецепторопозитивной опухоли. Также, было установлено заметное преимущество в показателях уровня выживаемости больных при выполнении хирургических вмешательств по мере достижения частичной регрессии опухоли на фоне предварительного проведения системного лечения. На сегодняшний день уже проводится ряд исследований с целью оценки необходимости хирургического удаления первичной опухоли на фоне проводимой комплексной терапии у пациенток с диссеминированным и местно-распространённым РМЖ [91]. Как отмечают некоторые авторы, удаление первичного очага считается целесообразным при наличии риска развития локальных осложнений (опухолевый распад, кровотечение), а также для местного мониторинга первичной опухоли [14, 102, 134, 153]. В мировой литературе можно встретить около двадцати работ, в которых приводятся данные о целесообразности выполнения радикальных хирургических вмешательств у пациентов с первично-диссеминированным РМЖ (ПДРМЖ). Отмечается, что хирургическое удаление первичной опухоли на фоне проведения системной терапии позволяет повысить уровень общей и безпрогрессивной выживаемости [14, 113, 128, 134]. Об отсутствии влияния хирургического лечения на уровень выживаемости данной категории пациентов сообщается лишь в двух исследованиях [125, 161].

Подавляющее большинство авторов считают, что даже в поздних стадиях, выполнение хирургического вмешательства считается одним из необходимых этапов комплексного лечения больных РМЖ [39, 59, 74, 75, 79, 115, 132, 165].

Неoadьювантная системная лекарственная терапия при генерализованной форме и МР РМЖ является обязательным компонентом. У больных с

операбельными опухолями больших размеров с целью возможности выполнения в дальнейшем органосберегающих хирургических вмешательств также рекомендуется неoadьювантная лекарственная терапия [8, 76, 87, 105, 146, 150, 154].

Приводя данные иностранных авторов, Иванов В.Г. с соавторами (2013) сообщают, что предоперационная или неoadьювантная терапия, использовавшаяся первоначально при МР РМЖ, всё чаще применяется у больных с операбельными опухолями, что позволяет выполнять больше органосохраняющих операций. Необходимо, конечно, принимать во внимание и другие дополнительные признаки, включая возраст, статус пациента и наличие сопутствующих заболеваний [26].

Основной целью сохранения молочной железы является достижение хорошего косметического результата, поэтому, если это невыполнимо, органосохраняющая операция теряет смысл [42].

В последние десятилетия наряду с традиционными химиопрепаратами эффективно применяются новые группы лекарственных средств (антрациклиновые противоопухолевые антибиотики, таксаны, прицельные лекарственные препараты), алкилирующие антинеопластические лекарственные средства (производные платины), антиметаболические средства (гемзар, кселода), противоопухолевые средства растительного происхождения (навельбин) [1, 43, 82, 125, 158].

К числу основных задач при проведении химиотерапии злокачественных новообразований относится достижение максимально возможной концентрации лекарственного препарата в области расположения опухоли с минимальным неблагоприятным его влиянием на окружающие интактные клетки и ткани. Было установлено, что чем выше уровень концентрации лекарственного вещества, тем быстрее наблюдается уменьшение размеров опухоли и регионарных метастазов, что позволяет добиться перевода неоперабельной опухоли в операбельную [121, 177].

В связи с этим при местно-распространенном раке различных органов изучены возможности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии, направленной на внутриартериальную доставку цитостатиков в зону поражения [118, 180].

Эффективность внутриартериальной полихимиотерапии у больных МР РМЖ III стадии подтверждена в ряде исследований [7, 9, 38, 72, 145, 172, 173].

В нашей клинике при запущенных стадиях РМЖ широко стала применяться ретроградная эндолимфатическая химиотерапия, которая при использовании схем CMFV и CMF в 60% случаев позволила добиться уменьшения образования и его метастазов, и благодаря чему у 67 (39,9%) больных возможным стало проведение операции [61].

Проведение комплексной терапии у больных с местно-распространенным РМЖ, прежде всего, направлено на подготовку нерезектабельной опухоли к хирургическому вмешательству. При комплексной терапии данной категории больных применяется неoadъювантная радио- и химиотерапия с последующим выполнением хирургического вмешательства либо с продолжением радиотерапии и назначением курсов адъювантной химиотерапии и гормональных препаратов [30, 77, 139].

При применении только хирургического вмешательства у пациентов с местно-распространенным РМЖ уровня 5-летней выживаемости достигают лишь 27-30% пациентов, а при применении в дооперационном периоде у больных химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением и радиотерапией уровня 5-летней выживаемости достигают 40-80% больных. Это обуславливает необходимость поиска новых и более эффективных способов лечения пациентов с местно-распространенным РМЖ [13].

Применяемое на сегодняшний день правило, что лечение больных с местно-распространенным РМЖ должно носить комплексный характер, было установлено не сразу. Изначально данный вид опухоли считался нерезектабельным. Под термином операбельность понималось не только наличие технических возможностей для полноценного удаления новообразования, но и

вероятность путем хирургического вмешательства достичь постоянного локального и регионарного мониторинга патологического процесса. В настоящее время в данной тактике лечения имеется 3 этапа: дооперационная подготовка (консервативное лечение и/или радиотерапия), хирургический этап лечения (радикальные оперативные вмешательства) и послеоперационный этап лечения (консервативное лечение и/или радиотерапия) [50, 109].

Таким образом, местно-распространенная форма РМЖ является системной патологией, а эффективность её терапии обусловлена заметным прогрессом системного лечения. Отмечаемые недостаточно удовлетворительные результаты при проведении дооперационного лечения (у 70-90% пациентов диагностируются остаточные опухоли) обуславливают необходимость выполнения хирургического вмешательства и проведения радиотерапии [57].

Целенаправленное и эффективное применение лекарственной терапии и лучевого лечения дают возможность достигать полного клинического эффекта. Однако местно-распространенный РМЖ, в первую очередь его диффузная форма, не только представляет собой системную патологию, но характеризуется повышенным риском локального рецидивирования. В связи с этим применение хирургического метода в комплексной терапии необходимо, хотя зачастую она носит паллиативный характер.

Хирургические вмешательства при диффузном РМЖ могут заключаться в выполнении классической мастэктомии с проведением лимфодиссекции, выполнении радикальной мастэктомии по методу Холстеда, выполнении радикальной расширенной модифицированной мастэктомии, а также применение их комбинаций в сочетании с различными методами первичной реконструкции.

Выполнение радикальной мастэктомии по методу Холстеда может быть показано при наличии непосредственного распространения опухолевого процесса на *m. pectoralis major*, а также в интерпекторальные лимфоузлы Роттера.

Паллиативные методы мастэктомии применяются при наличии жизненных показаний – в случае возникновения кровотечения из зоны опухолевого распада. При изъязвлениях опухоли применение паллиативных методов мастэктомии

направлено на улучшение качества жизни больной. При этом, паллиативные методы мастэктомия, по мере возможности, должна содержать в себе все признаки, характерные для радикальных хирургических вмешательств.

При диффузном РМЖ зачастую процесс переходит за пределы молочной железы - на кожу и мягкие ткани грудной стенки в виде инфильтрации и сателлитов. В таких случаях объем выполняемых операций значительно превышает объемы традиционных мастэктомий. Авторы, проводившие такие операции, называют их сверхрадикальными мастэктомиями или расширенными модифицированными мастэктомиями [19, 71, 94].

Выполнение таких операций стало возможным благодаря совершенствованию методик реконструктивно-пластической хирургии в последние десятилетия. В результате сверхрадикальных операций формируются обширные дефекты мягких тканей, которые приходится закрывать кожно-мышечными лоскутами, перемещенными на сосудистых ножках [2, 78, 95, 119].

Использование пластики кожно-мышечными лоскутами позволяет хирургу соблюдать принципы онкологического радикализма с достаточным запасом непораженных тканей, избавить больных от обширных язв со зловонным запахом и признаками интоксикации, а также полученный удовлетворительный косметический результат может оказать положительное влияние на физическое, психологическое состояние и качество жизни пациенток [53].

Широкое внедрение органосохраняющих операций с применением реконструктивных вмешательств при РМЖ в конце 70-х начале 80-х годов обосновано тем, что увеличилось число больных с ранними стадиями, в арсенале онкологов появились эффективные лекарственные препараты, расширились возможности лучевой терапии [24, 41, 46, 73].

В последнее 10-летие проводятся исследования по применению органосохраняющих операций при МР РМЖ после неoadьювантной системной химиотерапии [56].

В 1982 г. Hartrampf для восстановления молочной железы предложил использовать поперечно ориентированные лоскуты передней брюшной стенки на

прямой мышце живота (ТРАМ-лоскут). Реконструкция МЖ с использованием лоскута *m. latissimus dorsi* (LD) разработал N. Olivari в 1976 г. ТРАМ-лоскут позволил использовать ткани нижней части живота, кожи и подкожной клетчатки для воссоздания молочной железы и обеспечить более эстетический способ закрытия донорской зоны. Кожно-мышечный лоскут *m. latissimus dorsi* (LD) широко используется из-за простоты методики операции, особенности васкуляризации. LD является эффективным методом немедленной и отсроченной реконструкции МЖ и выполняется с использованием собственных тканей или в комбинации с имплантатами.

К наиболее часто применяемыми реконструктивно-восстановительными вмешательствами при РМЖ относятся ТДЛ- и ТРАМ-лоскуты. В настоящее время представленные методы реконструкции стали широко использоваться при паллиативных операциях по поводу местно-распространенного РМЖ для максимального продления жизни и улучшения ее качества [29, 71, 166].

Таким образом, лечение больных с диффузной формой РМЖ до сих пор остается актуальной проблемой клинической онкологии. Так называемые «расширенные радикальные мастэктомии» или «модифицированные радикальные мастэктомии» с закрытием дефекта кожи передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами при диффузных формах РМЖ носят паллиативный характер, направлены на максимальное продление жизни и улучшение её качества.

1.3. Качество жизни больных с запущенными формами рака молочной железы

Концепция исследования качества жизни в медицине была разработана экспертами Межнародного центра исследования качества жизни, создание которой относится к знаменательным научным событиям XX века [33].

Понятие «качество жизни» (КЖ), по определению Американских и Европейских специалистов, - это интегральная характеристика физического,

психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [33, 116, 169].

Такое определение понятия «качества жизни» логично и структурно связано с определением здоровья, данным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ): «Здоровье - это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания» [178].

В наше время исследование КЖ представляет собой неотъемлемый элемент в комплексе мероприятий по оценке критериев эффективности лечения, для прогноза заболевания, а также испытанию, регистрации и внедрению лекарственных препаратов у онкологических больных.

Новик А.А. с соавторами (2007) сообщают, что с 1985 года Food and Drug Administration (FDA, США) рекомендовано включить оценку КЖ в онкологические клинические исследования, связанные с внедрением новых лекарственных препаратов. На совместной конференции Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 1990 году постулировано, что КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным показателем, чем первичный опухолевый ответ [33].

В 1995 году консультативный комитет по онкологическим препаратам регуляторный орган США (FDA) - рекомендовал к клиническому применению препарат «Гемцитабин» на основании данных о его влиянии на выживаемость и показатели КЖ больных раком поджелудочной железы при сравнении с 5-фторурацилом, который показал выживаемость на 16% больше [51].

По сообщениям А.Ю. Ненарокова с соавторами, на сегодняшний день существует около 400 опросников качества жизни. Они широко применяются в клинической практике, определяя те сферы, которые наиболее пострадали от болезни, тем самым давая характеристику состояния больных с различными формами патологии [80].

Наиболее распространенными анкетами для оценки функционального, эмоционального и социального состояний считаются шкалы Карновского

(Karnovsky Performance Index) и Восточной кооперативной группы исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group) – ECOG Performance Status, анкета SF-36 (Short Form-36), опросник Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) QLQ-C30 (EORTC Quality of life) [151, 155, 175].

Применяемые в практике опросники делятся на 2 основные группы: общие (для детей и взрослых) и специфические (по областям медицины, по нозологии и специфичные для определенного состояния). Общие опросники предназначены для оценки качества жизни независимо от нозологии, тяжести заболевания и вида лечения. К наиболее используемым общим опросникам, предназначенным для изучения качества жизни у больных со злокачественными заболеваниями, относится Medical Outcomes Study (MOS SF-36) и его модификации (SF22, SF20, SF12), предложенные в США в 80-х годах. Вопросник изначально включал 149 вопросов, проведение последующих исследований позволило создать стандартную версию опросника, который на сегодняшний день включает 36 вопросов [12, 33, 80, 88, 111].

Специальные опросники применяются для конкретной нозологической группы болезней, в частности, при онкологических заболеваниях. Эти опросники более чувствительны при оценке изменения состояния больного в ходе течения заболевания или при проведении терапии. Они позволяют уловить изменения в качестве жизни пациентов, произошедшие за относительно короткий промежуток времени.

В онкологической практике в большинстве случаев применяют следующие специальные опросники:

- EORTC QLQ-C30;
- Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G);
- Rotterdam Symptom Checklist (RSC);
- Functional Living Index – Cancer (FLIC);
- Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS);
- Rehabilitation Evaluation System (CARES).

Однако наиболее распространёнными являются два опросника:

американский - FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) и европейский – EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30). Эти опросники широко используются в многоцентровых клинических исследованиях в Европе, США и Канаде, их приемлемость доказана в рамках различных международных клинических исследований [18, 19, 84, 93, 96, 162, 175, 176]. Также данные опросники использовались при исследованиях отечественных авторов [60, 62, 88].

Выбранная нами четвертая версия опросника FACT-G высокочувствительная и применима для оценки КЖ у больных независимо от типа онкологического заболевания. Она удобна для практического применения и содержит общие вопросы для онкологических больных.

Современная версия FACT-G была разработана на основе концепции и методологии опросника EORTC QLQ-C30, включает 27 вопросов и состоит из 4 функциональных шкал:

- FWB - Functional well-being (функциональное благополучие), то есть оценка пациентом своей адаптации к повседневной жизни;
- SWB - Social/Family well-being (социально-семейное благополучие);
- PWB - Physical well-being (физическое благополучие);
- EWB - Emotional well-being (эмоциональное благополучие).

Оценка КЖ с использованием опросника FACT-G по 5- балльной шкале выражается в виде индекса от 0 до 4, подсчет баллов осуществляется согласно рекомендациям авторов (FACIT Committee и D.Cella).

Опросник используется индивидуально, наибольшую ценность представляет материал, который заполняется самим больным. Если же по каким-либо причинам больной не может заполнить его самостоятельно, то это делает исследователь со слов самого респондента. Респонденту предлагается набор вопросов, против которых расположены меню-ответы, из которых выбирается наиболее близкий вариант ответа, наиболее точно характеризующий самочувствие в течение последних 7 дней. На каждый из вопросов предусмотрено

5 вариантов ответа, каждый ответ соответствует определенному числовому индексу:

- «не совсем» - 0;
- «немного» - 1;
- «иногда» - 2;
- «почти всегда» - 3;
- «всегда» - 4.

В конечном итоге количество баллов, набранных респондентом по каждому вопросу, даёт представление о выраженности у него тех или иных медицинских, социальных, психологических или духовных проблем. Чем больше количество набранных баллов, тем лучше представление у исследователя о состоянии и качестве жизни пациента. Наоборот, увеличение баллов по шкалам симптомов означает ухудшение КЖ. Низкий уровень набранных баллов является сигналом для врача, родственников и других специалистов, говорящим о наличии побочных эффектов болезни, психологического, социального или же духовного дискомфорта [12, 45, 90].

По данным ряда авторов выяснилось, что КЖ может быть изучено по-разному. В большинстве случаев сравнивают значения КЖ до и после лечения у каждого пациента, который включен в исследование, в других случаях изучают показатели КЖ только в отдаленном периоде, при этом для сравнения используют усредненные данные КЖ в общей популяции [133, 140, 156].

В онкологической практике проводится достаточное количество исследований, посвящённых изучению КЖ больных раком молочной железы, раком простаты, колоректальным раком, раком лёгкого, раком органов головы и шеи, меланомой и с опухолями костей [12, 61, 70, 105, 122, 129, 171].

Оценок качества жизни женщин, больных ранними стадиями и запущенными формами РМЖ после органосохраняющих и реконструктивных операций, в процессе специальных видов лечения и паллиативной помощи с помощью специальных опросников применяется достаточно много [22, 23, 35, 55, 61, 89, 157].

У больных раком молочной железы вопрос о КЖ имеет ещё большее значение: отношение женщины к молочным железам, как к атрибуту женственности, проносится ею через всю жизнь, и оценка пациенткой своего состояния в данном случае является самым важным показателем здоровья. В связи с этим для оценки КЖ дополнительно к основному опроснику разработан специфический модуль для больных РМЖ - EORTC QLQ-BR23. В данном модуле шкала оценки функционального состояния пациенток включает такие параметры, как восприятие своего тела, сексуальная функция, удовольствие от половой жизни и восприятие будущего [22, 23]. Англоязычные версии этих опросников были успешно протестированы в Европе, Америке, Объединенных Арабских Эмиратах, Иране, Китае, Греции, Кувейте и Южной Азии [40]. В странах СНГ широкого применения данный модуль ещё не нашел.

В настоящее время, благодаря достигнутым успехам в лечении РМЖ, значительно улучшились такие критерии, как общая выживаемость и продолжительность безрецидивного периода выживания. Однако оценка таких критериев эффективности проведенного лечения не всегда удовлетворяет специалистов и пациентов. При продолжительности безрецидивного периода жизни более 5 лет одним из главных критериев, определяющих состояние пациентов, является КЖ [32].

Особенности психологического состояния больных РМЖ обусловлены тем, что наряду с наличием тяжёлого заболевания имеются проблемы косметического характера, с чувством утраты привлекательности, женской сексуальности, нередко приводящие к депрессивным реакциям. Резко снижается уровень положительных эмоций, самооценки, постоянно преследует неудовлетворенность внешним видом.

Проведенные исследования подтверждают, что к моменту установления диагноза и госпитализации в специализированное онкологическое учреждение у пациенток, страдающих РМЖ, преобладают нервно-психические изменения, приводящие к нарушениям психологического здоровья, тогда как показатели физического здоровья страдают гораздо меньше. При сравнении показателей КЖ

до начала лечения и на этапах специфической противоопухолевой терапии установлено, что такая тенденция сохраняется на протяжении всего периода наблюдения, и улучшение этих показателей отмечается только по окончании лечения и реабилитационных мероприятий [54, 81].

Наибольшие нарушения по функциональной и симптоматической шкалам наблюдаются в группах пациенток с МР РМЖ и прогрессированием опухолевого процесса. Определение КЖ у данной категории больных позволяет использовать этот показатель в комплексе факторов, определяющих выбор метода химиотерапии для повышения уровня безрецидивной выживаемости больных, а также как информативный критерий эффективности проводимого лечения и прогноза течения заболевания [34, 37, 160].

Целью выполняемых нами модифицированных радикальных мастэктомий также является улучшение КЖ инкурабельных больных диффузной формой РМЖ, избавление больных от распадающейся опухоли с кровотечением и зловонным запахом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Анализ многочисленных отечественных и иностранных работ показал, что целенаправленных исследований по изучению частоты заболеваемости диффузным РМЖ в доступной литературы явно недостаточно. В связи с этим нами решено, на большом клиническом материале изучить частоту заболеваемости РМЖ в целом по стадиям, а затем в её структуре определить место диффузной формы РМЖ. Нами изучены клинические данные 1005 больных РМЖ, получавших лечение в условиях ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗН РТ в период с 2017 по 2020 гг. Установлено, что больные с Т4 по классификации TNM составляют 35,9% (361) из общего количества больных, обратившихся за медицинскую помощь в ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ с диагнозом РМЖ (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных РМЖ по TNM стадиям (n=1005)

TNM стадии	Количество больных	
	n=1005	%
TisN0M0	19	1,9
T1N0M0	34	3,4
T1N1M0	9	0,9
T1N2M0	14	1,4
T2N0M0	133	13,2
T2N1M0	142	14,1
T2N2M0	42	4,2
T3N0M0	34	3,4
T3N1M0	119	11,8
T3N2M0	86	8,6
T3N1M1	14	1,4
T4N0M0	14	1,4
T4N1M0	128	12,7
T4N2M0	132	13,1
T4N3M0	14	1,4
T4N1M1	9	0,9
T4N2M1	43	4,3
T4N3M1	19	1,9

Проведенный анализ показал, что среди больных, впервые обратившихся в ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ за лечение первично операбельные (резектабельные) формы РМЖ (TisN0M0-T3N1M0 стадии) составляют 490 (48,7%). Местно-распространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) РМЖ (T3N2M0-T4N3M0) составляет 430 (42,8%). Больные с метастатической формой РМЖ составили 85 (8,5%) (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение больных РМЖ по клиническим группам (n=1005)

Кл. группы	Стадия TNM	Абс.	%
Первично операбельные (резектабельные) формы	TisN0M0-T3N1M0	490	48,7
Местно-распространенные (первично неоперабельные/нерезектабельные) формы	T3N2M0-T4N3M0	430	42,8
Метастатическая форма	Тлюб.Нлюб.М1	85	8,5
Всего		1005	100

Нашему клиническому наблюдению подлежали 50 больных с диффузными формами рака молочной железы, получавших лечение в отделение маммологии и реконструктивной хирургии ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан с 2017 по 2021 гг.

Всем пациенткам при обращении в поликлиническое отделение Центра проводилось первичное обследование, включающее сбор анамнеза, общий осмотр, осмотр молочных желез, пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях, пальпацию подмышечных, шейных и надключичных лимфатических узлов.

Обязательной процедурой после осмотра является аспирационная биопсия опухоли и пораженных лимфатических узлов, которая проводилась при помощи

шприца с обязательным соблюдением правил асептики и антисептики. Полученный материал при пункции накладывали на предметное стекло и отправляли врачу-цитологу для исследования.

В последующем производили трепанбиопсию опухоли для определения морфологической формы и биологического подтипа опухоли. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) материалов, полученного в результате трепанбиопсии опухоли, производилось в условиях лаборатории патоморфологии опухолей ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗНРТ и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Методом ИГХ анализа полученного биопсийного материала оценивали гормональный статус по степени экспрессии рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона, her-2/neu, KI-67%.

Дополнительные инструментальные методы исследования для исключения или подтверждения отдаленных метастазов включали ультразвуковое исследование МЖ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографию легких, КТ органов грудной клетки и по показаниям скелета.

На основании полученных результатов устанавливали злокачественную природу образования и стадию заболевания. Классифицировали РМЖ по восьмому изданию «TNM: Классификация злокачественных опухолей» - современные международные стандарты описания и определения стадий злокачественных опухолей, 2018 года.

Критериями исключения из исследования являлись: узловая форма рака МЖ, рак Педжета, диффузный РМЖ с генерализацией процесса, а также противопоказания к оперативному вмешательству.

Критериями для включения в исследование являлись: диффузный РМЖ без отдаленных метастазов или изолированные метастазы в скелет и печень. Больные с распадающейся опухолью со зловонным запахом и кровотечением, которым производилась расширенная радикальная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами или традиционная мастэктомия с паллиативной целью, тоже включены в исследуемые группы.

Больные были распределены в зависимости от объема хирургического вмешательства на две группы: 26 пациенткам (1 группа) произведена радикальная мастэктомия с закрытием дефекта передней грудной стенки местными тканями или паллиативная мастэктомия с санитарной целью и 24 пациенткам (2 группа) выполнена расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и TRAM-лоскутами (рис. 1).

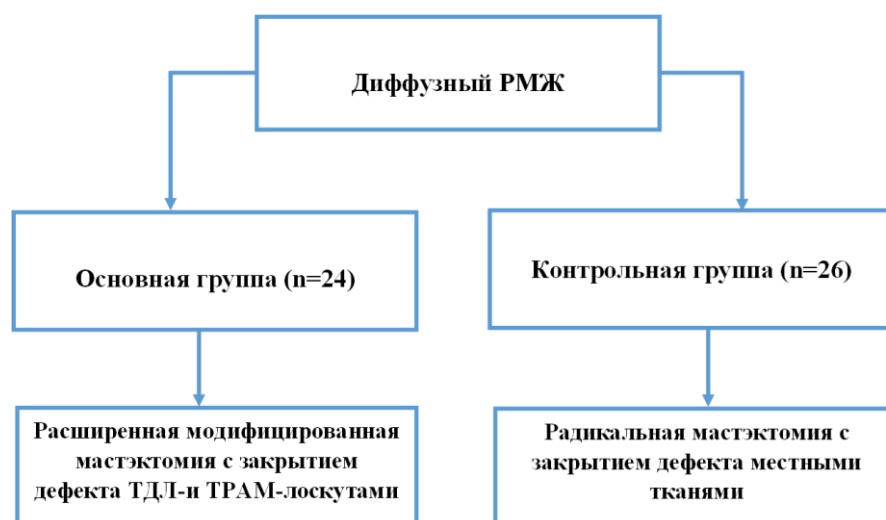


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Изучение возрастной характеристики пациенток показало, что больные находились в возрасте от 31 до 70 лет (таблица 3).

Таблица 3 - Возрастной состав исследуемых больных (n=50)

Возраст	абс. (n=50)	%
31-40	14	28
41-50	14	28
51-60	10	20
61-70	12	24
Всего	50	100

В возрасте 31-40 лет находились 14 (28%), больные в возрасте 41-50 лет составили 14 (28%), в возрасте 51-60 лет находились 10 (20%) пациенток и возраст 61-70 лет имели 12 (24%) больных.

Таким образом, как показывают данные таблицы 3, чаще всего страдают РМЖ больные активного репродуктивного возраста 33-50 лет, что составило 56%.

В нижеприведенной диаграмме отражены данные пациенток по стадиям заболевания (рис. 2).

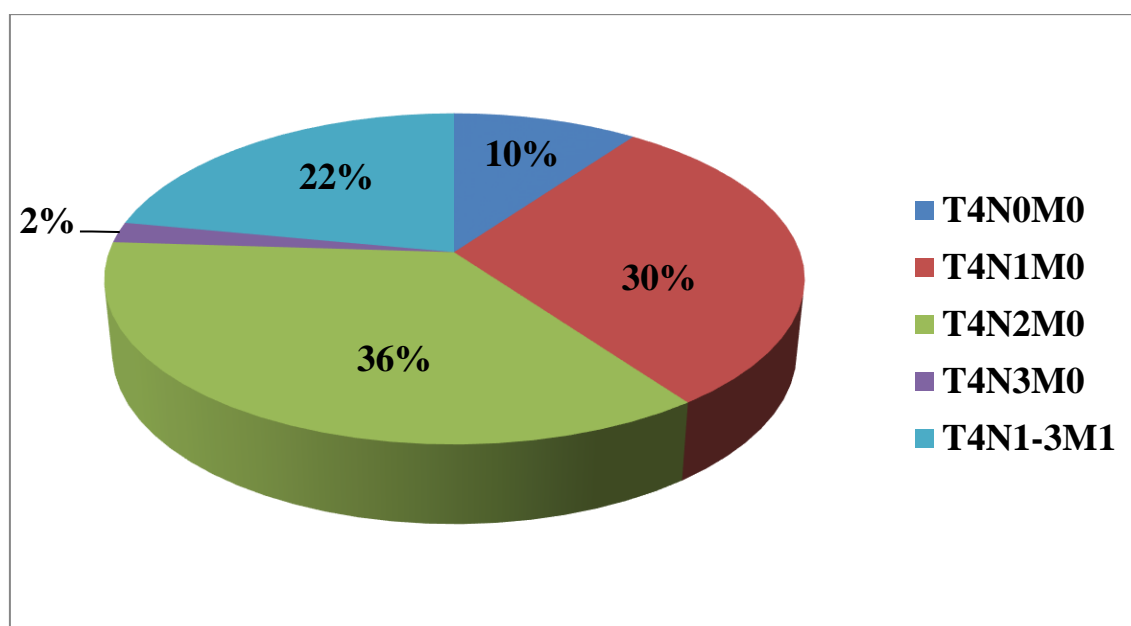


Рисунок 2 - Распределение пациенток по стадиям заболевания (n=50)

В момент обращения у 5 (10%) больных имелась T4N0M0 стадия процесса, 15 (30%) пациенток имели T4N1M0 стадию, у 18 (36%) больных диагностировали T4N2M0 стадии заболевания, у одной больной (2%) - T4N3M0 стадия и 11 (22%) пациенток обратились с наличием изолированных отдаленных метастазов - T4N1-3M1 стадии. Большинство больных (78%) не имели отдаленных метастазов, что позволило им провести мастэктомию с соблюдением всех принципов радикализма.

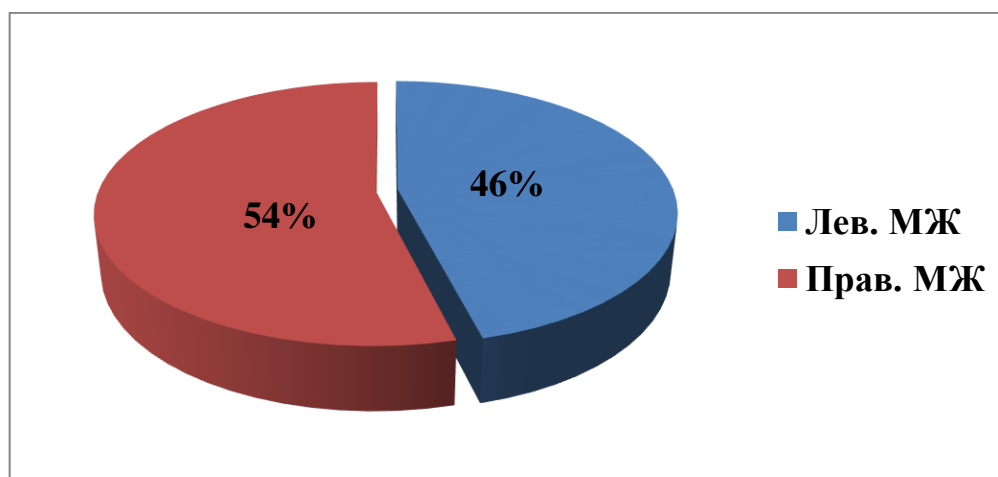
Группировка больных по стадиям процесса выглядит следующим образом (таблица 4).

Таблица 4 - Группировка больных по стадиям РМЖ (n=50)

TNM стадии	Стадии	Абс.	%
T4N0-2M0	IIIB	38	76
T4N3M0	IIIC	1	2
T4N1-3M1	IV	11	22

Как видно из таблицы 4, все больные имели IIIB, IIIC и IV стадии опухолевого роста, соответствующие T4.

При определении локализации процесса установлено, что у 23 (46%) больных опухоль располагалась в левой молочной железе, у 27 (54%) пациенток - в правой молочной железе (рис. 3).

**Рисунок 3 - Локализация опухоли в исследуемой группе (n=50)**

Трепанбиопсия опухоли с целью морфологической верификации и определения биологических подтипов опухолевого процесса рекомендуется всем больным РМЖ. Однако в связи с ограниченными экономическими возможностями некоторые наши пациентки воздержались от проведения данного исследования.

Установлено, что до начала лечения трепанбиопсия опухоли произведена у 24 (48%) больных исследуемых групп. Из них у 20 (40%) пациенток произведено ИГХ исследование для определения подтипа опухоли (таблица 5).

Таблица 5 - Иммуногистохимическое исследование опухоли до начала лечения (n=50)

Процедура	Абс. (n=50)	%
Трепанбиопсия опухоли	24	48
ИГХ-исследование	20	40

Результат ИГХ исследование опухоли до начало лечения показал следующие биологические подтипы опухоли (таблица 6).

Таблица 6 - Биологические подтипы опухоли по ИГХ (n=20)

Биологические подтипы опухоли	абс. (n=20)	%
Люминальный А	1	5
Люминальный В Her2-негативный	8	40
Люминальный В Her2-позитивный	1	5
Нелюминальный Her2-позитивный	3	15
Трижды негативный	7	35

ИГХ-исследование трепанбиоптатов произведено в условиях лаборатории патоморфологии опухолей ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗНРТ. Для проведения ИГХ использованы стандартные наборы фирмы DAKO, Дания. Окраска проводилась ручной методикой по стандартному протоколу, представленной компании. Определялись экспрессия ER и PR, HER2/neu и Ki-67. По результатам ИГХ исследование установлено, что частота встречаемости люминального В Her2-негативного подтипа опухоли составляет 40% и трижды негативного – 35%. Трижды негативный подтип опухоли представляет себе агрессивную опухоль с плохим прогностическим признаком.

Анализ гистологической структуры опухоли после операции показал, что у 1 (2%) больной имел место плоскоклеточный ороговевающий рак G1, у 30 (60%) больных установлена инфильтративная аденокарцинома G2, инфильтративная аденокарцинома G3 выявлена у 12 (24%) пациенток. У 7 (14%) больных степень дифференцировки опухоли не была установлена (таблица 7).

Таблица 7 - Распределение больных РМЖ по гистологической структуре и степени дифференцировки опухоли (n=50)

Гистологическая форма опухоли	абс. (n=50)	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак G1	1	2
Инфильтративная аденокарцинома G2	30	60
Инфильтративная аденокарцинома G3	12	24
Степень дифференцировки не установлена	7	14

Как показывают данные представленной таблицы, у большинства больных (60%) степень дифференцировки опухоли составляет G2, что обладает плохим прогностическим признаком.

2.2. Методы обследования и лечения пациенток

Всем пациенткам при обращении в поликлиническом отделении центра проведен клинический осмотр, который включал сбор анамнеза, осмотр молочных желез и их пальпацию, пальпацию регионарных лимфатических узлов.

У всех больных при осмотре выявлены типичные признаки диффузного РМЖ, которые проявились в виде увеличения молочной железы, выраженной пигментацией кожи, усиления венозного рисунка, увеличения подмышечных или надключичных лимфатических узлов. При этом консистенция ткани железы и

кожи была неоднородно уплотнена с положительным симптомом лимонной корки. У 11 (22%) больных обнаружены сателлиты на кожу молочной железы, у 3 (6%) пациенток сателлиты распространялись за пределами молочной железы на кожу грудной клетки, что расценивается как метастаз (M1).

После первичного осмотра выполняли аспирационную (тонкоигольную) биопсию опухоли молочной железы и регионарных лимфатических узлах. У 13 (26%) больных производились 3-5 попыток тонкоигольной биопсии опухоли и подмышечных лимфатических узлах, до цитологического подтверждения рака.

Для диагностики метастазов всем пациенткам выполнялось УЗИ молочной железы, органов брюшной полости и малого таза на аппарате фирмы Хитачи (Япония) с использованием В-режима, режима доплерографии, эластографии.

В диагностике диффузной формы РМЖ наряду с клиническими признаками подтверждающую информацию дают УЗИ, МРТ, ПЭТ/КТ, цитологическое и морфологическое исследование биопсийных материалов. Маммография остается обязательным методом обследования, хотя среди перечисленных методов является наименее чувствительным, так как на фоне отека менее вероятно обнаружение опухоли. С другой стороны из-за отека и болевого симптома нередко затруднено выполнение маммографии [25].

Информативность УЗИ при отечно-инфильтративном РМЖ составляет 80-93% [107]. УЗИ четко показывает инфильтрацию паренхимы молочной железы, утолщение кожи и отека подкожно-жировой клетчатки, до 93% выявляет поражение лимфатических узлов.

МРТ с контрастным усилением показывает изменения ткани и увеличение железы, утолщение кожи отек и плотности ткани, что составляет её информативностью 90-100% [104, 120].

Совмещение ПЭТ и КТ позволяет визуализации функциональных или метаболических изменений в ткани молочной железы и топике выявленных изменений [131].

При УЗИ молочной железы нами выявлены характерные признаки диффузного РМЖ в виде отёка и утолщения кожи, гипоехогенные трубчатые

структуры под кожей железы, указывающие на расширении лимфатических сосудов.

Трепанбиопсия опухоли производилась с целью верификации злокачественного характера опухоли и ИГХ исследования в плане выбора неоадьювантной лекарственной терапии. Биопсию производили с помощью полуавтоматических одноразовых биопсийных игл с регулировкой «MAGNUM» (BARD, США) G14 под УЗИ-навигацией (рис. 4).



Рисунок 4 - Полуавтоматический трепан-аппарат с иглой

Полученный в результате трепанбиопсии материал фиксировали в 10% рН-нейтральном растворе формалина, а затем отправляли в лабораторию морфологии опухолей.

Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ/ER), рецепторов прогестерона (РП/PR), экспрессии Her-2/neu и Ki-67 производилась путем ИГХ-исследования. Иммуногистохимическое исследование опухоли до начала лечения на сегодняшний день стало стандартным методом не только определения гистологической формы опухоли и степени анаплазии, но и наличия целого ряда различных рецепторов, которые позволяют предсказать течение болезни и выработать наиболее оптимальную лечебную тактику и адекватную медикаментозную терапию РМЖ [11, 67, 68, 117, 127].

При распределении больных в зависимости от биологического подтипа опухоли на основе ИГХ-определения ER, PR, (HER2/neu) и показателя пролиферации Ki-67 использовали классификацию подтипов РМЖ, предложенную в 2011 г. экспертами в St. Gallen [148].

Классификация клинико-патоморфологическое определение рака молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли приведена в таблице 8.

Таблица 8 - Клинико-патоморфологическое определение рака молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли

Биологический подтип (РМЖ)	Суррогатные маркеры
Люминальный А	ER и/или PgR – положительный, низкая степень гистологической злокачественности (G1) и/или Ki-67 < 20%
Люминальный В (HER-2 – отрицательный)	ER и/или PgR – положительный, экспрессия HER2/neu – 0 или -1+, умеренная (G2) и высокая степень гистологической злокачественности (G3) и/или Ki-67 высокий (> 20%)
Люминальный В (HER-2 – положительный)	ER и/или PgR – позитивный, любой Ki-67, HER-2 – сверхэкспрессирован или амплифицирован
HER-2 – позитивный (не люминальный)	HER-2 сверхэкспрессирован или амплифицирован. ER и PgR отсутствуют
Трижды-негативный	отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (РЭ, РП), отсутствие экспрессии HER2/neu (<2+)

Рецепторы стероидных гормонов – это белки, специфически и избирательно связывающие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие их биологические эффекты. Определение рецепторов эстрадиола (РЭ) и прогестин (РП) в опухолях молочной железы даёт возможность предположить чувствительности опухоли к гормонотерапии.

Экспрессия гена HER2 играет важную роль в патогенезе и прогрессировании определённых агрессивных типов РМЖ и является важным

биомаркером и терапевтической мишенью приблизительно для 30 % больных РМЖ.

Антиген Ki-67 - это белок, являющийся клеточным маркером пролиферации, экспрессируется во всех фазах митотического цикла, кроме фазы G0 и отражает величину пролиферативного пула опухоли. Впервые на Санкт-Галленской конференции по раку молочной железы в 2009 г. Ki-67 был предложен в качестве маркера прогноза и чувствительности РМЖ к гормоно- и химиотерапии [170].

Установлено, что экспрессия маркера Ki-67 коррелирует с пролиферацией опухолевой ткани и повышение его уровня указывает на плохой прогноз. В нормальной ткани молочной железы уровень экспрессии Ki-67 очень низкий. При РМЖ отмечается повышение его экспрессии в 20-50% клеток [28].

Для проведения ИГХ использованы стандартные наборы фирмы ДАКО, Дания. Окраска проводилась ручной методикой по стандартному протоколу представленной компании. Определялись экспрессия ER и PR, HER2/neu и Ki-67.

Экспрессию ER, PR, Ki-67, Her2/neu оценивали как процент положительно окрашенных опухолевых клеток на 1000 клеток в 10 полях зрения при увеличении микроскопа x400.

При гистологическом анализе операционного материала изучались гистологический тип опухоли, степень инвазии, размеры опухоли, характер роста опухоли, оценка степени злокачественности, степень лечебного патоморфоза и число пораженных метастазами лимфатических узлов.

Неoadьювантную полихимиотерапию получали 46 (92%) больных в отделение химиотерапии и паллиативной помощи центра по стандартной схеме AC (4)+T 12-недельной инъекцией. Санитарная (простая) мастэктомия в связи с распадающейся и кровоточащей опухолью проведена у 4 (8%) больных на первом этапе, без лекарственной терапии. Эти больные в послеоперационном периоде получали адьювантную лекарственную и лучевую терапию. С учетом результатов ИГХ-исследования в послеоперационном периоде 10 (20%) больным с положительными рецепторами стероидных гормонов в опухоли назначена

гормонотерапия, 4 (8%) больным с высокой экспрессией HER2/neu назначена инъекция препарата «Герцептин», каждые 3 недели в течение 52 недель.

Хирургическое вмешательство производилось через 3 недели после последней инъекции химиопрепаратов.

Из 26 больных контрольной группы у 4 (15,4%) пациенток на первом этапе произведена простая мастэктомия в связи с наличием распада и кровотечения из опухоли, у 22 (84,6%) - радикальная мастэктомия с закрытием дефекта грудной стенки местными тканями.

При производстве простой мастэктомии у больных без отдаленных метастазов нами соблюдены все принципы радикализма, так как такой подход намного снижает риск раннего местного рецидива.

Всем больным основной группы произведена расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами.

Перед закрытием дефекта передней грудной стенки всем больным производилось измерение размеров операционной раны, определяемое как ширина или расстояние между двумя наиболее удаленными точками краев раны при ее максимальном сведении (рис. 5).



Рисунок 5 – Ширина операционной раны

Закрытие дефекта мягких тканей грудной стенки ТД-лоскутом производилось у 17 (70,8%) больных (рационализаторское предложение «Способ закрытия дефектов кожи передней поверхности грудной клетки

торакодорзальным лоскутом у больных с диффузными формами рака молочной железы после расширенных мастэктомий» - выданное ГОУ ИПОвСЗРТ от 15.11.2018 года, №14).

Предпочтительное применение ТД-лоскута связано с тем, что наша цель заключалась в закрытии дефекта кожи, а также его технической простоты по отношению с ТРАМ-лоскута.

У 7 (29,2%) больных при закрытии дефекта мягких тканей грудной стенки использовали ТРАМ-лоскут (рационализаторское предложение «Способ закрытия дефектов мягких тканей передней поверхности грудной клетки нижеабдоминальным горизонтальным лоскутом на прямой мышце живота у больных с диффузными формами рака молочной железы после модифицированных радикальных мастэктомий», выданное ГОУ ИПОвСЗРТ от 14.10.2022 года, №13).

Данные об объеме производимых оперативных вмешательств у больных исследуемых групп приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Объем хирургического вмешательства у больных исследуемой группы (n=50)

Вид вмешательства	Количество больных	
	n	%
Простая мастэктомия	4	8
Радикальная мастэктомия	22	44
Расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта грудной стенки ТД-лоскутом	17	34
Расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта грудной стенки ТРАМ-лоскутом	7	14
Всего	50	100

Исследование уровня качества жизни больных проводилось с помощью опросника для исследования качества жизни онкологических больных – FАCT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) до операции и через месяц после операции. Суммарное количество баллов опросника составляет уровень общего качества жизни. Последний представляет собой сумму баллов вопросов каждой шкалы опросника: физическое функционирование, социальное благополучие, психоэмоциональное состояние, благополучие в семейной жизни. В баллах оценивался общий показатель КЖ и основные составляющие по 4 шкалам опросника.

2.3. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета статических программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Парные сравнения между группами по качественным показателям проводились по критерию χ^2 , в том числе по точному критерию Фишера (при малом количестве наблюдений). Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в группах оценивалась по критерию Каплана-Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Общие тенденции качества жизни были представлены с помощью медианы и квартилей (Me [25q; 75q]). Сравнения зависимых выборок (до и после операции) проводили с помощью Т-критерия Вилкоксона, а независимых выборок (между группами) – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Количественные показатели пациентов в двух группах хирургического вмешательства оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью

средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3. СТАТИСТИКА ДИФFUЗНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Анализ заболеваемости диффузным раком молочной железы в Республике Таджикистан и обоснование выбранного метода хирургического лечения

Согласно поставленной задачей нами установлена частота встречаемости диффузной формы РМЖ в структуре заболеваемости РМЖ в целом, дальнейшему анализу подвергли данные 359 больных с T4N0M0 - T4N1-3M1 стадий, куда входит ДРМЖ.

Диффузная форма РМЖ включает отечно-инфильтративную, рожистоподобную, маститоподобную и панцирную формы рака. Примеры ДРМЖ приведены в ниже представленных рисунках (рис. 6 и 7).



Рисунок 6 - Отечно-инфильтративный РМЖ



Рисунок 7 - Панцирный РМЖ

Нередко при позднем обращении выявляются больные диффузным РМЖ с распадом и язвой.

Нами проанализированы данные 359 пациенток с T4N0M0 - T4N1-3M1 стадий для определения частоты диффузного РМЖ. Установлено, что диффузный РМЖ в структуре РМЖ составляет 15,6% (56).

Дальнейшему анализу подвергались 56 больных с диффузной формой РМЖ для определения количественного состава больных с отеочно-инфильтративной, рожистоподобной, маститоподобной и панцирной формами РМЖ.

Выявлено, что среди больных диффузным РМЖ наиболее часто встречаются больные с отеочно-инфильтративной формой, что составило 64,3% (36). Больные с маститоподобной формой составили 16,1% (9), с рожистым воспалением – 12,5 (7) и панцирным раком - 7,1% (4), что отражено на рисунке 8.

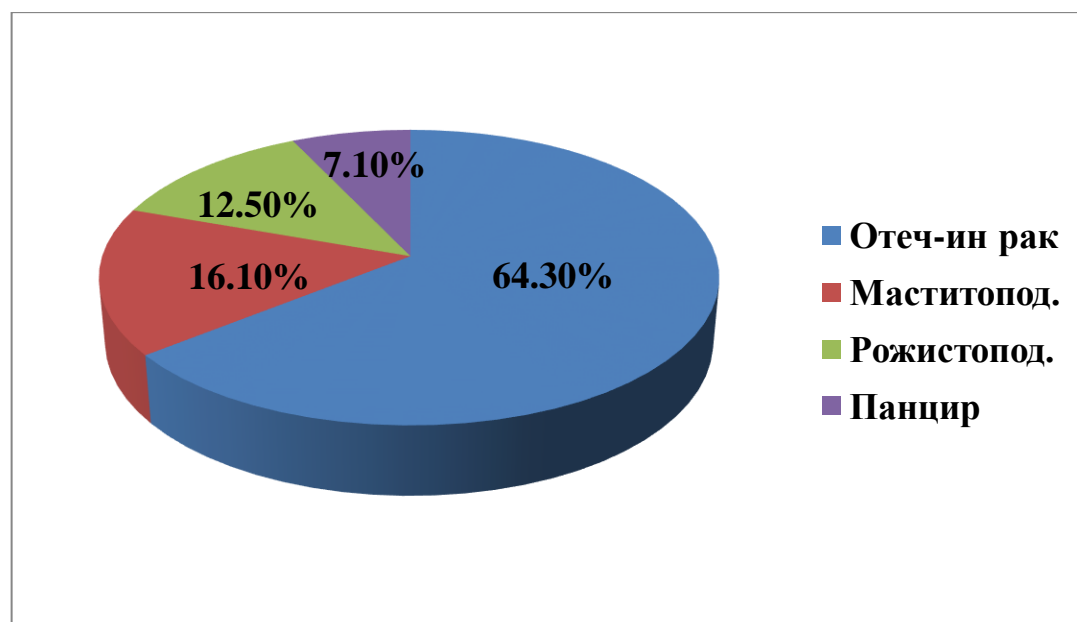


Рисунок 8 - Формы диффузного рака молочной железы

Таким образом, диффузный РМЖ среди всех форм данной патологии составляет 15,6% и наиболее распространенной его формой является отеочно-инфильтративная - 64,3%.

Лечение диффузного РМЖ, в том числе и хирургическое, носит сугубо паллиативный характер и направлено на продление жизни и улучшение качества жизни больных.

Достижения современной онкологии в области лекарственной и лучевой терапии дают возможность успешно лечить больных с диффузной формой РМЖ, продления и улучшения качества жизни. Однако в регионах с ограниченными ресурсами не всегда и не всем доступны современные химиопрепараты, гормональные и таргетные препараты. В связи с этим зачастую, ограничиваясь

традиционными режимами лекарственной терапии, нами проводился поиск оптимальных хирургических вмешательств, чтобы обеспечить по возможности радикализм операции, уменьшить риск местных рецидивов, улучшить на какой-то срок качество жизни обреченных на смерть больных.

При диффузном РМЖ, когда отсутствуют четкие клинически определяемые границы опухоли, невозможно выполнить радикальную мастэктомию в классическом варианте. В связи с этим мы считали, что удаление первичной опухоли в пределах предполагаемых здоровых тканей с одномоментным закрытием дефекта передней грудной стенки перемещенными лоскутами на мышечных и сосудистых ножках должен увеличить сроки возникновения рецидива опухоли, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных ДРМЖ. В то же время производство подобных операций дает возможность в послеоперационном периоде проведение адъювантной лекарственной и лучевой терапии.

Поэтому исследование в этой области, по нашему мнению, носит актуальный характер и имеет определенный научный и практический интерес в клинической практике.

3.2. Непосредственные и отдаленные результаты расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки местными тканями и ТДЛ-, ГРАМ-лоскутами у больных с диффузными формами рака молочной железы

3.2.1. Клиническая характеристика исследуемой группы больных

В исследование нами включены 50 больных с диффузной формой РМЖ, 24 из которых отнесены к основной группе и 26 вошли в контрольную группу. Сравнительный анализ возраста и стадии опухолевого процесса показал, что больные обеих групп находились в возрасте от 31 до 70 лет и имели стадии

T4N0M0-T4N1-3M1, сопоставимы по возрасту и стадии процесса (таблицы 10, 11).

Таблица 10 - Возрастной показатель больных обеих групп n=50

Возраст больных, лет	Основная группа		Контрольная группа		p
	n=24	%	n=26	%	
31-40	10	41,7	4	15,4	<0,05
41-50	4	16,7	10	38,5	>0,05
51-60	4	16,7	6	23,1	>0,05
61-70	6	25,0	6	23,1	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

В основной группе преобладали больные в возрасте 31-40 лет, в контрольной группе - больные 41-50 лет. Эти данные показывают, что чаще всего подвергались радикальной мастэктомии больные молодого возраста без отдаленных метастазов и сопутствующей патологии. Они имели больше шансов на продление жизни и улучшение её качества. Средний возраст больных основной группы составляет 47,6 лет. В контрольной группе средний возраст составляет 51,5 лет.

При анализе распространенности опухолевого процесса установлено, что больные в исследуемых группах имели следующие стадии развития процесса по клинической классификации системы TNM (таблица 11).

По степени распространенности процесса в обеих группах большая часть пациенток имели T4N1M0 и T4N2M0. Из 11 больных с T4N1-3M1 стадии четверо подверглись оперативному лечению на первом этапе в связи с наличием распадающейся и язвенной опухоли со зловонным запахом и кровотечением.

**Таблица 11 - TNM стадии опухолевого процесса у больных обеих групп
n=50**

TNM стадии	Основная группа		Контрольная группа		p
	n=24	%	n=26	%	
T4N0M0	2	8,3	3	11,6	>0,05
T4N1M0	8	33,3	7	26,9	>0,05
T4N2M0	9	37,5	9	34,6	>0,05
T4N3M0	0	0,0	1	3,8	>0,05
T4N1-3M1	5	20,8	6	23,1	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Трепанбиопсия опухоли произведена у 13 (54,2%) больных основной группы, 10 (76,9%) из которых произведено ИГХ-исследование полученного материала для определения подтипов РМЖ. У больных контрольной группы трепанбиопсия опухоли произведена в 11 (42,3%) случаях, из которых у 10 (90,9%) больных произведено ИГХ-исследование. По экономическим соображениям после трепанбиопсии 3 (23,1%) больных основной группы и 1 (9,1%) больная контрольной группы воздержались от ИГХ-исследования.

Иммуногистохимическое исследование полученного материала в результате трепанбиопсии опухоли показало, что чаще всего в обеих группах встречались больные с подтипами люминальный В Her2-негативный (30% и 50% соответственно) и трижды негативный (50% и 30% соответственно). Результаты ИГХ исследования больных исследуемых групп отражено в таблице 12.

Как известно, люминальный В Her2-негативный и трижды негативный РМЖ по своему биологическому характеру являются агрессивными с плохим прогностическим признаком.

Таблица 12 - Биологические подтипы опухоли до начало лечения по результатам ИГХ n=20

Биологические подтипы опухоли	Основная группа		Контрольная группа		p
	n=10	%	n=10	%	
Люминальный А	0	0	1	10	>0,05
Люминальный В Her2-негативный	3	30	5	50	>0,05
Люминальный В Her2-позитивный	0	0	1	10	>0,05
Нелюминальный Her2-позитивный	2	20	0	0	>0,05
Трижды негативный	5	50	3	30	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Неoadьювантную системную терапию получали 24 (100%) больных основной группы и 22 (84,6%) пациенток контрольной группы. Стандартные схемы полихимиотерапии включали режимы CAP и AC (4)+T12-недельная инъекция. У больных с люминальным В Her2- позитивным (1 больная) и нелюминальным Her2-позитивным (2 больных) подтипами после 4 курсов полихимиотерапии с антрациклинами начата инъекция препарата трастузумаба (Герцептин) каждый 21 день. Двум (8,3%) больным основной и 3 (11,5%) больным контрольной групп с метастатическим поражением костей скелета изначально в режим лечения подключены инъекции бисфосфонатов по 4 мг, каждые 28 дней. В связи с наличием распадающийся опухоли с кровотечением и зловонным запахом 4 (15,4%) больным контрольной группы на первом этапе произведено оперативное вмешательство с последующим проведением адьювантной лекарственной и лучевой терапии.

Необходимость проведения неoadьювантной системной терапии обосновано тем, что диффузный РМЖ является системной болезнью, успех его лечения связан с современными достижениями системной терапии.

Неoadьювантная системная терапия значительно снижает риск возникновения отдаленных метастазов, способствует уменьшению размеров первичной опухоли, в результате чего повышается частота выполнения радикальных операций. Однако, невысокий эффект после неoadьювантной терапии и наличие остаточной опухоли в 70-90% случаев диктуют необходимость проведения операции и последующей адьювантной терапии [37, 52, 57].

3.2.2. Оценка зависимости метода закрытия дефекта передней грудной стенки после расширенной модифицированной мастэктомии в зависимости от размера раны

Нами был выполнен анализ метода закрытия дефекта передней грудной стенки после расширенной модифицированной мастэктомии в зависимости от ширины раны (таблица 13 и рисунок 9).

Таблица 13 – Ширина краев раны в зависимости от метода закрытия дефекта передней грудной стенки после мастэктомии n=50

Показатель	Категории	Ширина раны			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Метод закрытия дефекта	Лоскут	17 ± 3	15 – 18	24	< 0,001*
	Местные ткани	13 ± 2	12 – 15	26	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Исходя из полученных данных при оценке ширины краев раны, нами были выявлены статистически значимые различия в выборе хирургического метода закрытия дефекта передней грудной стенки (p < 0,001).

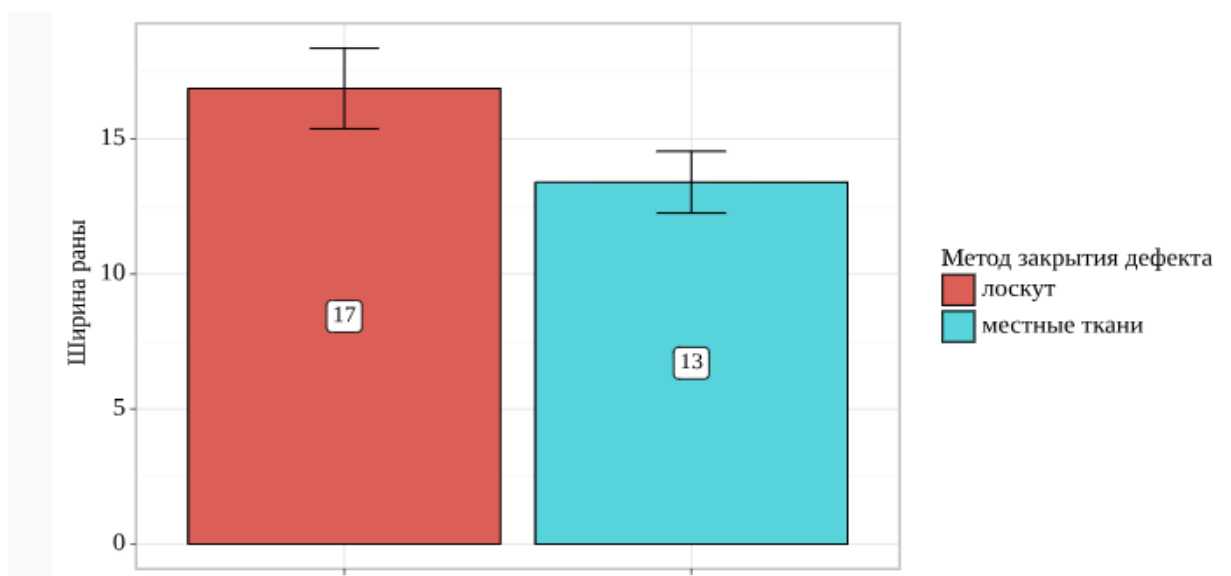


Рисунок 9 – Метод закрытия дефекта передней грудной стенки в зависимости от ширины раны

При оценке вероятности закрытия дефекта местными тканями в зависимости от ширины раны с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 10).

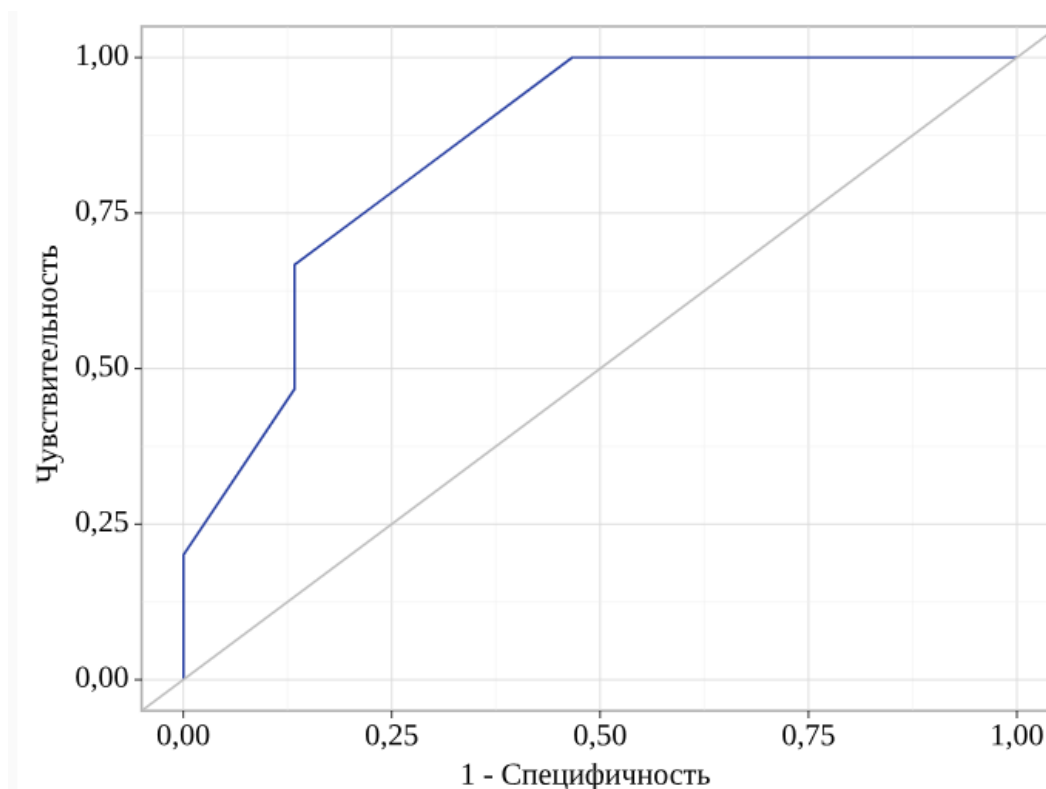


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая вероятность выбора метода закрытия дефекта передней грудной стенки в зависимости от ширины раны

Площадь под ROC-кривой составила $0,856 \pm 0,071$ с 95% ДИ: 0,716 – 0,995. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение ширины раны в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 15,000 см. Закрытие дефекта местными тканями прогнозировалось при значении ширины раны ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 66,7% и 86,7%, соответственно (рисунок 11 и таблица 14).

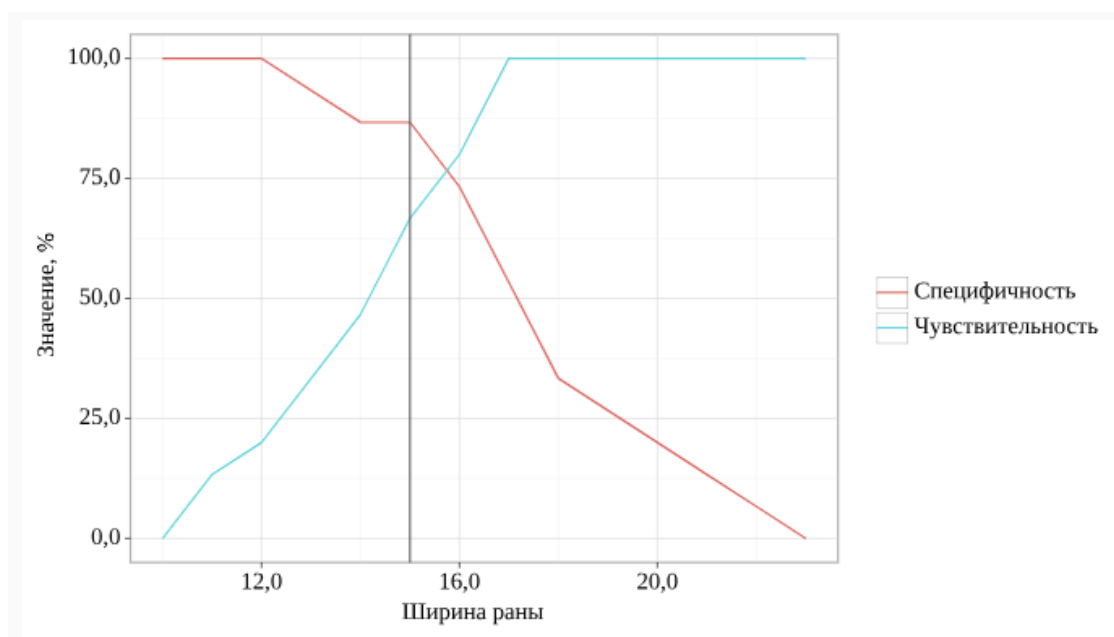


Рисунок 11 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ширины раны

Таблица 14 - Пороговые значения ширины раны

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
17	100	53,3	68,2	100
15	80	73,3	75	78,6
15	66,7	86,7	83,3	72,2

Примечание: PPV- положительная предсказательная ценность, NPV-негативная предсказательная ценность

3.2.3. Техника расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ и ТРАМ-лоскутами у больных с диффузными формами рака молочной железы

Хотя оперативное вмешательство при диффузном РМЖ в наших наблюдениях носит паллиативный характер, тем не менее, мастэктомия должна проводиться с максимальными принципами радикализма, чтобы минимизировать местный рецидив опухоли. Радикальная мастэктомия в классическом варианте при диффузном РМЖ не может обеспечить радикализм операции в связи с инфильтрацией кожи и мягких тканей, а также наличия сателлитов на коже грудной стенки вокруг молочной железы. Поэтому у больных основной группы нами произведена радикальная мастэктомия в модифицированном виде, которая включает широкое иссечение кожи и мягких тканей вокруг молочной железы, нередко с резекцией грудных мышц и грудной стенки. Дополнительно произведена одномоментная реконструкция с целью закрытия дефекта мягких тканей грудной стенки, что также улучшает психологическое состояние пациенток. Пластика дефекта мягких тканей произведена с помощью ТД-лоскута у 17 (70,8%) больных и ТРАМ-лоскутом - у 7 (29,2%) пациенток. Распределение больных основной группы по видам пластики приведены в ниже представленном рисунке 12.

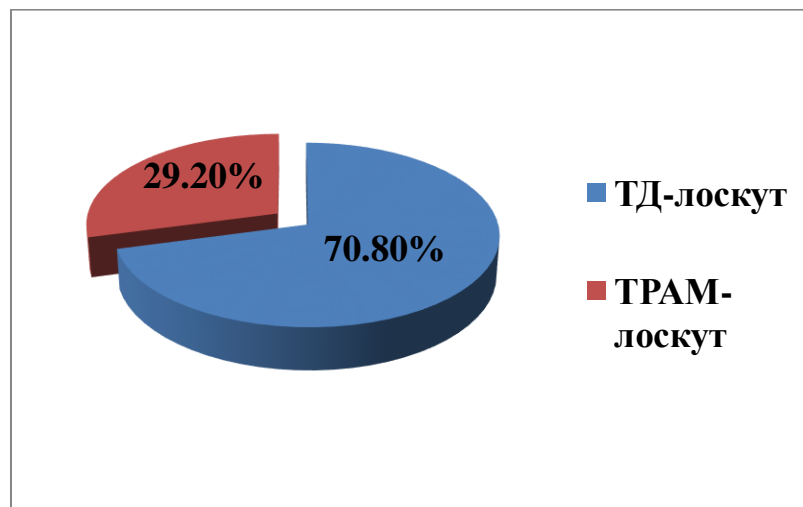


Рисунок 12 - Распределение больных основной группы по видам пластики дефекта

Предпочтение применения ТД-лоскута (70,8%) обосновывается тем, что нашей целью явилось закрытие образовавшегося дефекта кожи и мягких тканей грудной стенки, а не формирование объёма груди. С другой стороны, формирование ТД-лоскута - технически менее травматичный процесс и проще, чем TRAM-лоскут.

С учетом особенностей послеоперационного дефекта у всех больных был использован горизонтальный ТД-лоскут. Разметку линии разреза вокруг молочной железы производили до операции в горизонтальном положении пациенток, а предварительную разметку зоны ТД-лоскута – в вертикальном положении (рисунки 13 и 14).



**Рисунок 13 - Разметка кожи
вокруг молочной железы**



**Рисунок 14 - Разметка кожи
вокруг предполагаемого лоскута**

После мастэктомии размеры кожного лоскута корректировали в зависимости от образовавшегося дефекта мягких тканей грудной стенки.

Мобилизованный ТД-лоскут кроме широчайшей мышцы спины включал кожу и подкожную клетчатку. При формировании ТД-лоскута кожа рассекается двумя эллипсоидными разрезами вокруг лоскута, производится широкое выделение подкожной жировой клетчатки до верхнего угла лопатки и середины поясничной области. Далее производили мобилизацию широчайшей мышцы спины на всем протяжении по внутренней её поверхности. Затем мышцу отсекали от мест её прикрепления к остистым отросткам позвоночника и заднебоковой поверхности грудной стенки. Поднимая лоскут, выделяли его сосудистую ножку до полной мобилизации. Торакодорсальный нерв сохраняли, поскольку денервация лоскута может привести к атрофии мышцы (рисунки 15, 16).



Рисунок 15 - Разрез кожи и мягких тканей вокруг лоскута



Рисунок 16 - Этап мобилизации ТД-лоскута

Затем лоскут перемещали на рану передней поверхности грудной клетки и накладывали швы на края раны, дренировали полость подмышечной области (рисунки 17 и 18).



Рисунок 17 - Лоскут уложен на место дефекта



Рисунок 18 - Наложены швы на рану

В качестве примера расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТД-лоскутом приводим клинические данные больной К., 34 года.

Пациентка обратилась в поликлиническом отделении ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ 20.10.2020 г. с жалобами на наличие опухоли и отека в левой молочной железе. Отечность молочной железы заметила год назад, обратилась только в настоящее время. Произведен общий осмотр с пальпацией молочных желез и периферических лимфатических узлов. При осмотре установлено наличие тотального отека кожи и ткани левой молочной железы, выраженная пигментация, усиленный венозный рисунок кожи молочной железы и грудной стенки, консистенция кожи уплотненная, узловых образований не пальпировалось. В подмышечной области установлено наличие малосмещаемого конгломерата лимфатических узлов 3,0x3,0 см. Ультразвуковое исследование молочной железы от 20.10.2020 г. выявило утолщение кожи пораженной железы, ткань железы отечная, повышенной эхогенности. Рентгенологическим исследованием органов грудной клетки от 20.10.2020 г. очаговых изменений в легких не обнаружено. Произведена трепанбиопсия опухоли. Цитологическое исследование отпечатков из опухоли от 20.10.2020 г., №9004 – аденокарцинома. ИГХ-исследование опухолевой ткани: рецепторы эстрогенов (ER) – 0, рецепторы прогестеронов (PR) – 0, экспрессия HER2-neu положительная - 3+ и экспрессия Ki 67-30%. Данная картина соответствует биологическому подтипу: нелюминальный Her2-позитивный. Больной установлен ДЗ: Рак левой молочной железы T4N2M0, IIIb стадии. С 27.11.20 г. по 29.03.21 г. больная получала 6 курсов полихимиотерапии по режиму AC(4)+AT(2), эффективность терапии расценивалась как стабилизация. От инъекций препарата трастузумаба по экономическим соображениям больная воздержалась.

Больной 30.04.2021 г. произведена расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТД-лоскутом.

Предварительно в отделении произведена разметка кожи по линии предполагаемого разреза вокруг молочной железы и донорской зоны (рисунки 19, 20).



**Рисунок 19 - Разметка кожи
вокруг молочной железы**



**Рисунок 20 - Разметка кожи
вокруг предполагаемого лоскута**

На первом этапе произведена расширенная модифицированная мастэктомия с максимальным отхождением от измененных краев кожи и инфильтрации ткани железы. Определена площадь образовавшегося дефекта на месте молочной железы, а затем вторым этапом приступили к формированию ТД-лоскута исходя из размеров дефекта. Мобилизованный ТД-лоскут, состоявшийся из кожи, подкожной клетчатки и широчайшей мышцы спины, на сосудистой ножке переместили на рану (рисунки 21, 22).



**Рисунок 21 - Дефект кожи
после мастэктомии**



**Рисунок 22 - ТД-лоскут
перемещен на место дефекта**

Наложены швы на рану донорской зоны, кожи и перемещенного ТД-лоскута на месте молочной железы, после дренирования полостей (рисунок 23).



Рисунок 23 - Наложены швы на рану, дренирована полость

Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление перемещенного ТД-лоскута и раны донорской зоны первичным натяжением.

Гистологическое исследование препарата № 13699, от 30.04.2021 г: Инфильтративная аденокарцинома молочной железы G2 с метастазами в 4 лимфоузла.

В послеоперационном периоде больная продолжала адъювантные курсы ПХТ.

Реконструкция молочной железы эллипсоидным нижним поперечным лоскутом передней брюшной стенки (transverse rectus abdominis myocutaneous flap), так называемый TRAM-лоскут, впервые был использован в 1979 г. Т. Robbins. В последующем модификацию операции в 1982 году предложили С.Р. Hartrampf с соавторами, которая применяется до настоящего времени [15, 49]. Суть операции заключается в формировании лоскута из кожи, подкожной жировой клетчатки и прямой мышцы живота в виде горизонтального эллипса.

TRAM-лоскут на сегодняшний день считается «золотым стандартом» для реконструкции молочной железы. При помощи TRAM-лоскута можно закрыть обширные зоны дефекта. Однако к недостаткам данного лоскута относятся образование большого дефекта передней брюшной стенки после забора прямой

мышцы живота и формирование грыж в последующим. Выполнение этой операции при диффузном РМЖ является операцией выбора, которая проводится не с косметической целью, а для закрытия обширных дефектов мягких тканей грудной клетки.

В настоящее время существует несколько разновидностей ТРАМ-лоскута:

ТРАМ-лоскут на питающей ножке (основанный на верхней глубокой эпигастральной артерии);

ТРАМ-лоскут на двух питающих ножках (основанный на обеих верхних глубоких эпигастральных артериях);

ТРАМ-лоскут отсроченный (предварительно подготовленный) на питающей ножке (основанный на нижней глубокой эпигастральной артерии);

ТРАМ-лоскут комбинированный с улучшенным кровоснабжением (основанный на верхней глубокой эпигастральной артерии и противоположной нижней глубокой эпигастральной артерии);

ТРАМ-лоскут свободный (реваскуляризируемый, основанный на нижней глубокой эпигастральной артерии).

Нами использованы два первых варианта: ТРАМ-лоскут на питающей ножке и ТРАМ-лоскут на двух питающих ножках, в зависимости от площади дефекта.

В нашем исследовании ТРАМ-лоскут был использован у 7 (29,2%) пациенток ДРМЖ. Предварительные разметки вокруг молочной железы и абдоминального лоскута производили до начала операции. Окончательную разметку лоскута производили после мастэктомии с учетом размеров образовавшегося дефекта (рисунок 24).



Рисунок 24 - Разметки разрезов кожи вокруг молочной железы и ТРАМ-лоскута

На первом этапе произведена расширенная модифицированная мастэктомия с максимальным иссечением измененной кожи вокруг молочной железы, в некоторых случаях с резекцией грудных мышц. При производстве данной операции также как при ТД-лоскуте, следуя принципам радикализма, мы отступали от видимых границ опухоли на 5 - 7 см.

Вторым этапом производилась мобилизация ТРАМ-лоскута. Следует отметить, что в зависимости от площади дефекта после мастэктомии может меняться предварительно проведенная разметка кожи на передней брюшной стенке.

При выборе лоскута чаще всего мы использовали лоскут на контрлатеральной ножке (у 5 больных – 71,4%), реже - на гомолатеральной (1 случай – 14,3%) и на двух прямых мышцах (1 случай – 14,3%).

При всех вариантах на первом этапе рассекали кожу и подкожную жировую клетчатку до фасции с последующей мобилизацией лоскута до уровня мечевидного отростка грудины. Вторым этапом после рассечения влагалища одна или обе прямые мышцы рассекаются по нижнему краю с перевязкой и пересечением нижней чревной артерии. Мобилизовали прямую мышцу живота до уровня мечевидного отростка грудины с сохранением верхней чревной артерии, после чего формировали туннель под инфрамаммарной складкой, которая

сообщается с раной после мастэктомии. Укладывали лоскут к ране, мышечный слой лоскута подшивали к большой грудной мышце, накладывали швы на кожу, дренировали рану дренажом Джексона-Пратта. Для пластики передней брюшной стенки во всех случаях нами использована лавсановая сетка с учетом её доступности, как в экономическом отношении, так и наличии стеки в республике.

В качестве примера расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ-лоскутом приводим клинические данные больной Г., 31 года.

В поликлиническое отделение ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ пациентка обратилась 08.01.2018 г. с жалобами на наличие опухоли и отека в левой молочной железе. Считает себя больной в течение года, обратилась в настоящее время. Произведен общий осмотр с пальпацией молочных желез и периферических лимфатических узлов. При осмотре молочных желез установлено наличие тотального отека кожи и ткани левой молочной железы, гиперпигментация её кожи, наличие сателлитов на коже молочной железы и грудной стенки вокруг железы, консистенция кожи уплотненная, узловых образований в ткани железы не пальпировалось. При пальпации подмышечной области установлено наличие малосмещаемого конгломерата лимфоузлов до 4,0 см. Ультразвуковое исследование молочной железы от 08.01.2018 г. выявило утолщение кожи пораженной железы, ткань железы отечная, повышенной эхогенности. В подмышечной области конгломерат, состоявшийся из 4 узлов, спаянных между собой. Рентгенологическим исследованием органов грудной клетки от 08.01.2018 г. очаговых изменений в легких не обнаружено. Произведена аспирационная биопсия опухоли молочной железы, результат цитологического исследования пунктата №3055 от 08.01.2018 г. – аденокарцинома. Больной установлен ДЗ: Рак правой молочной железы T4N2M1(skin), IIIВ стадии. В плане неадьювантной терапии с 11.01.18 г. по 23.06.18 г. больная получала курсы полихимиотерапии по режиму АС(4)+Паклитаксел 260мг. – 12-недельной инъекции. Выписана на перерыв, однако в дальнейшем больная на продолжение лечения не явилась, обратилась через 6 мес. Установлено прогрессирование процесса. Дополнительно проведены

ещё 2 курса полихимиотерапии с 05.12.2018 г. по 28.12.2018 г. по схеме таксотер-80 мг+карбоплатин-450 мг. Результат химиотерапии – стабилизация процесса. Больной 20.02.2019г. произведена расширенная радикальная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ-лоскутом.

После предварительной разметки кожи вокруг молочной железы и донорской зоны произведена на первом этапе расширенная модифицированная мастэктомия с широким иссечением кожи вокруг молочной железы в связи с наличием сателлитов, частичная резекция большой и малой грудных мышц с учетом прорастания опухоли к ним. Образовался большой дефект мягких тканей грудной стенки на месте удаленной молочной железы (рисунки 25, 26).



Рисунок 25 - Разметка линии разрезов до операции

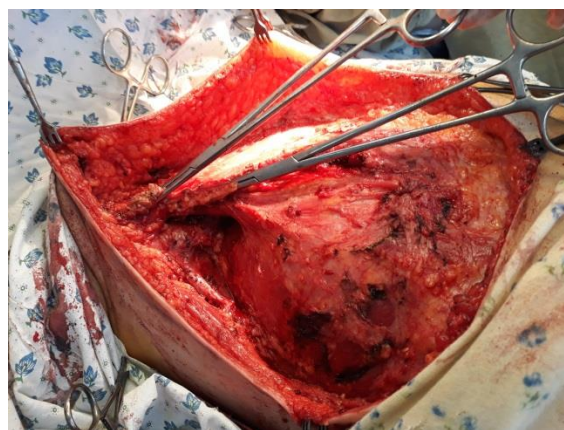


Рисунок 26 - Дефект мягких тканей после мастэктомии

Вторым этапом производилась мобилизация ТРАМ-лоскута. После рассечения кожи и подкожной жировой клетчатки до фасции мобилизовали лоскут на контралатеральной ножке прямой мышцы живота до уровня мечевидного отростка грудины с сохранением верхней чревной артерии (рисунки 27, 28).



**Рисунок 27 - Разрез кожи
вокруг ТРАМ-лоскута**



**Рисунок 28 - Мобилизован ТРАМ-
лоскут на одной прямой мышце
живота**

Затем формировали туннель под инфрамаммарной складкой, которая сообщается с раной после мастэктомии. Укладывали лоскут к ране, мышечный слой лоскута подшивали к большой грудной мышце, накладывали швы на кожу, дренировали рану дренажом Джексона-Пратта. Пластику передней брюшной стенки производили с использованием лавсановой сетки (рисунки 29, 30).



**Рисунок 29 - Лоскут через
туннель положен на рану**



**Рисунок 30 - Закрытие раны
передней брюшной стенки**

Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде отмечен краевой некроз лоскута, который не потребовал дополнительного хирургического вмешательства (рисунок 31).



Рисунок 31 - Краевой некроз лоскута

Гистологическое исследование опухоли №5880 от 27.02.2019 г.: Инфильтративная аденокарцинома G2 с метастазами в 4-х лимфатических узлах.

Таким образом, применение расширенной радикальной мастэктомии при диффузном РМЖ с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами технически выполнимо и оправдано с целью отдаления местных рецидивов и улучшения качества жизни больных.

3.2.4. Непосредственные и отдаленные результаты расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ и ТРАМ-лоскутами у больных с диффузными формами рака молочной железы

В онкологической практике критериями непосредственной эффективности лечения считаются эффект непосредственно после окончания лечебной программы, а отдаленные результаты характеризуют длительность сохранения противоопухолевого эффекта, которые оценивают по 1-, 3-, 5-, 10-, 15-летней выживаемости и т.д. [6, 10]. По данным Chin P.L. et al. (2000), при отечно-инфильтративной формы РМЖ после комплексного лечения с радикальной мастэктомией и закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ- и ТД-лоскутами медиана безрецидивной выживаемости составила 19 месяцев, а

медиана общей выживаемости - 22 мес. [126]. Беришвили А.И. и Лактионов К.П. (2009) сообщили, что при ДРМЖ с применением современных комплексов терапии медиана безрецидивной выживаемости составляет 22 мес. [4].

Результаты расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами у 24 пациенток основной группы изучали в сравнительном аспекте с результатами радикальной мастэктомии с закрытием дефекта местными тканями у 26 больных контрольной группы.

Интраоперационных осложнений и летальных исходов во время операции и в послеоперационном периоде в обеих группах не отмечалось.

Первичное заживление ран у 21 больной после мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами оценили как удовлетворительное, что составило 87,5% (рисунки 32, 33).



Рисунок 32 - Первичное заживление ТД-лоскута



Рисунок 33 - Первичное заживление ТРАМ-лоскута

Технические особенности радикальной мастэктомии заключается в том, что она проводится с одномоментной лимфодиссекции, которая приводит к длительной лимфореи. По данным литературы частота лимфореи после радикальной мастэктомии варьирует от 3 до 90% [16, 17, 58, 102, 158]. Лимфорея после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких

тканей передней грудной стенки ТДЛ-и ТРАМ-лоскутами наблюдалась у 19 больных, что составила 79,2%.

У 1 (4,2%) пациентки после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТД-лоскутом наблюдался краевой некроз перемещенного лоскута и раны донорской кожи. У 1 больной после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТРАМ-лоскутом отмечен краевой некроз перемещенного лоскута, что составило 4,2%. У 1 (4,2%) больной после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТРАМ-лоскутом отмечали некроз 2/3 перемещенного лоскута. Данные о послеоперационных местных осложнениях после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами приведены в ниже представленной таблицы (таблица 15).

Таблица 15 - Послеоперационные осложнения с применением ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами (n=24)

Послеоперационные осложнения	Количество больных	
	абс.	%
Лимфорейя	19	79,2
Краевой некроз перемещенного лоскута и раны донорской кожи	1	4,2
Краевой некроз перемещенного лоскута	1	4,2
Некроз 2/3 перемещенного лоскута	1	4,2

В качестве примера в ниже представленных фотографиях отражены картины местных осложнений после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТД-лоскутом (рисунок 30), и после расширенной модифицированной мастэктомии с

закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТРАМ-лоскутом (рисунки 34, 35, 36).

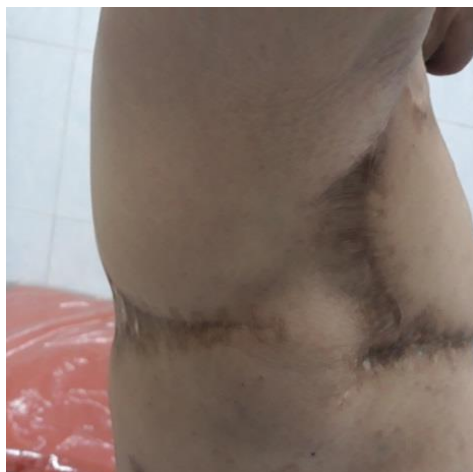


Рисунок 34 - Больная И. 65 лет. ДЗ: Рак правой молочной железы T4N1M0, состояние после 8 курсов ПХТ и расширенной модифицированной мастэктомии справа с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТД-лоскутом. Краевой некроз перемещенного лоскута и раны донорской кожи.



Рисунок 35 - Больная Г. 34 г. ДЗ: Рак правой молочной железы T4N2M0, состояние после 10 курсов ПХТ и расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ-лоскутом. Краевой некроз перемещенного лоскута.



Рисунок 36 - Больная И. 35 лет. ДЗ: Рак правой молочной железы T4N2M1 (her.), состояние после 5 курсов ПХТ и расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ-лоскутом. Некроз 2/3 перемещенного лоскута.

В 2-х случаях краевого некроза применение дополнительных хирургических вмешательств для устранения осложнений не понадобилось, раны зажили вторичным натяжением. В случае некроза 2/3 перемещенного лоскута возникла необходимость на некрэктомию после чего рана зажила вторичным натяжением.

Установлено, что осложнения в виде некроза кожи чаще встречаются после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ-лоскутом, чем после применения ТД-лоскута (таблица 16).

Как видно из данной таблицы, наиболее частым осложнением при выполнении пластики ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами являлась лимфорея – 82,4% и 71,4% случаев, соответственно ($p>0,05$). Также при выполнении пластики ТДЛ-лоскутом в 1 (5,9%) случае наблюдался краевой некроз перемещенного лоскута и раны донорской кожи, а после выполнения пластики ТРАМ-лоскутом в 1 (14,3%) случае наблюдался краевой некроз перемещенного лоскута и еще в 1 (14,3%) случае отмечался некроз 2/3 перемещенного лоскута ($p>0,05$).

Таблица 16 - Сравнительная оценка осложнений после пластики ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами

Послеоперационные осложнения	ТД-лоскут		ТРАМ-лоскут		p
	n=17	%	n=7	%	
Лимфорея	14	82,4	5	71,4	>0,05
Краевой некроз перемещенного лоскута и раны донорской кожи	1	5,9	0	0	>0,05
Краевой некроз перемещенного лоскута	0	0	1	14,3	>0,05
Некроз 2/3 перемещенного лоскута	0	0	1	14,3	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Таким образом, местные осложнения после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТД-лоскутом составили 5,9%, а после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ-лоскутом - 28,6%. Лимфорея одинаково часто встречается в обеих случаях и составила 79,2%.

Случаи некроза прежде всего, связаны со сложными условиями перемещения при использовании ТРАМ-лоскута, которые сопряжены с гипоксией перемещаемых тканей, а также последствиями 8-10 курсов цитостатической терапии в предоперационном периоде. В общем, местные осложнения отмечены у 3 больных основной группы, что составило 12,5%.

По данным литературы, наиболее частыми осложнениями после применения перемещенного ТРАМ-лоскута считают его краевые некрозы, которые составляют от 9,1% до 17,6–44,0% [14].

Осложнений в виде грыжи передней брюшной стенки после взятия ТРАМ-лоскута нами не отмечено.

У 26 больных контрольной группы радикальная мастэктомия произведена с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки местными тканями. При этом хирург производит разрез кожи, максимально отходя от опухоли, в то же время

учитывает наличие сохраненной кожи для закрытия дефекта. В связи с этим риск остаточной инфильтрации и сателлитов на коже вокруг раны очень высокий. Швы накладываются с натяжением, возникает необходимость произведения насечек на коже вокруг раны (рисунки 37, 38).



Рисунок 37 - Разметка кожи до операции



Рисунок 38 - Закрытие дефекта с натяжением кожи и насечками

Удовлетворительное первичное заживление раны у больных контрольной группы составило 69,2% (18 больных). У 4 (15,4%) пациенток нами отмечено частичное расхождение краев раны, у 3 (11,5%) больных развился краевой некроз кожи (рисунок 39).



Рисунок 39 - Краевой некроз кожи после закрытия дефекта местными тканями

Лимфорея после радикальной мастэктомии у больных контрольной группы отмечена в 14 (53,8%) случаях. У данной группы больных после мастэктомии

кожа зашивается с натяжением, при этом плотно прилегает к подмышечной области и грудной стенки, что способствовало уменьшению лимфореи.

Таким образом, при сравнительной оценке послеоперационных осложнений в обеих группах установлено, что первичное заживление ран в основной группы составило 87,5%, в контрольной группе – 69,2%. Местные осложнения в виде краевого некроза и расхождения краев раны также преобладают у больных контрольной группы, что соответственно составляет 12,6% и 26,9%. Лимфорея реже встречалась у больных контрольной группы.

В послеоперационном периоде в зависимости от результатов ИГХ-исследования, наличия отдаленных метастазов или незавершенности неадьювантного лечения больные продолжали адьювантную терапию.

Установлено, что 15 (62,5%) больных основной группы и 18 (69,2%) пациентов контрольной группы после операции продолжали получать адьювантную противоопухолевую терапию (таблица 17).

Таблица 17 - Виды адьювантной терапии у больных исследуемых групп

Адьювантная терапия	Основная группа		Контрольная группа		p
	n=24	%	n=26	%	
ТГТ	9	37,5	12	46,2	>0,05
ПХТ	4	16,7	6	23,1	>0,05
ПХТ+гормонтерапия	1	4,2	1	3,8	>0,05
ПХТ+бисфосфонаты	1	4,2	0	0,0	>0,05
ПХТ+герцептин	2	8,3	1	3,8	>0,05
Гормонтерапия	1	4,2	5	19,2	>0,05
Бисфосфонаты	1	4,2	0	0,0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Сроки появления местных рецидивов изучали с момента выписки больных из отделения после операции, так как при диффузном РМЖ, несмотря на проведении адьювантной терапии, риск появления рецидива в ближайшее время не исключается.

Результаты показали, что из 24 наблюдаемых основной группы у 1 (4,2%) больной появились местные рецидивы в течение 6 месяцев после операции, ещё у 1 (4,2%) пациентки - в течение третьего года жизни.

Из 26 больных контрольной группы в течение 6 месяцев после операции появились местные рецидивы у 5 (19,2%), у 2 (7,7%) пациенток рецидивы отмечены в течение 12 месяцев жизни, в сроке до 18 месяцев - у 1 (3,85%) больной и до 24 месяцев у 1 (3,85%) пациентки (таблица 18).

Таблица 18 - Сроки появления местных рецидивов у больных исследуемых групп

Сроки местных рецидивов	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=26)		p
	абс.	%	абс.	%	
До 6 мес.	1	4,2	5	19,2	<0,05
До 12 мес.	0	0	2	7,7	>0,05
До 18 мес.	0	0	1	3,85	>0,05
До 24 мес.	0	0	1	3,85	>0,05
До 36 мес.	1	4,2	0	0	>0,05
Всего	2	8,4	9	34,6	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Как видно из данной таблицы, в основной группе больных развитие местного рецидива наблюдалось в 2 (8,4%) случаях, а в контрольной группе – в 9 (34,6%) случаях. При этом в срок до 6 месяцев развитие местного рецидива в основной группе отмечалось в 1 (4,2%) случае, а в контрольной группе – в 5

(19,2%) случаях. К трехлетнему периоду наблюдения в основной группе больных местный рецидив был отмечен еще у 1 (4,2%) пациента, а в контрольной группе больных к данному сроку наблюдения развитие местного рецидива было отмечено в 4 (15,4%) случаях.

Таким образом, в течение 36 месяцев местные рецидивы после операции появились у 8,4% больных основной группы, а в контрольной группе до 24 месяцев местные рецидивы отмечены у 34,6%, т.е. частота местных рецидивов у больных контрольной группы отмечена в 4 раз больше, чем у больных основной группы.

Ранний рецидив у больных контрольной группы очевиден. Нами это объяснено тем, что для закрытия дефекта после мастэктомии мы старались сохранить кожу вокруг пораженной молочной железы, несмотря на наличие опухолевой инфильтрации. У 4 (26,7%) пациентов в момент госпитализации имелись распадающиеся опухоли со зловонным запахом и кровотечением, им операции производились с паллиативной целью. У остальных 33,3% больных, несмотря на проведение полной неоадьювантной лекарственной терапии, рецидивы появились в раннем периоде после лечения.

Так как у 5 больных основной группы и 6 больных контрольной группы изначально имелись отдаленные метастазы, нами изучена реализация отдаленных метастазов у остальных 19 больных основной группы и 20 больных контрольной группы. Отдаленные метастазы в период наблюдения появились у 9 (37,5%) больных основной группы и 8 (30,8%) контрольной группы (таблица 19).

Как показывают данные таблицы 19, у больных основной группы чаще реализовались изолированные метастазы в печень – 3 (15,8%) и сочетанное поражение печени и скелета у 5 (26,3%) больных. У больных контрольной группе чаще всего мы наблюдали изолированное поражение головного мозга – 2 (10%) и сочетанное метастатическое поражение печени и головного мозга – 2 (10%). Изолированное поражение легких, плевры и надключичных лимфатических узлов у больных основной группы в период наблюдения не установлены. У больных

контрольной группы метастатическое поражение указанных органов встречались в единичных случаях.

Таблица 19 - Локализация отдаленных метастазов у больных исследуемых групп

Локализация метастазов	Основная группа (n=19)		Контрольная группа (n=20)		p
	абс.	%	абс.	%	
Печень	3	15,8	1	5,0	>0,05
Печень + головной мозг	0	0	2	10,0	>0,05
Головной мозг	0	0	2	10,0	>0,05
Печень+скелет	5	26,3	0	0	<0,05
Плевра+легкие	1	5,3	0	0	>0,05
Легкие	0	0	1	5,0	>0,05
Плевра	0	0	1	5,0	>0,05
Надключичные лимфоузлы	0	0	1	5,0	>0,05
Всего	9	47,4	8	40,0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Анализ появления отдаленных метастазов у больных основной группы показал, что в течение первых 6 месяцев у 1 (5,3%) больной установлены метастазы в печени и костей скелета, у 1 (5,3%) - метастазы в плевру и легкие. В период от 7 до 12 месяцев у 3 (15,8%) больных реализовались метастазы в печень. У 2 (10,8%) больных установлено метастатическое поражение печени и костей скелета. К концу второго года жизни у 2 (10,8%) больных реализовались метастазы в печень и костей скелета. Развернутые данные о сроках реализации отдаленных метастазов приведены в ниже представленной таблицы 20.

Таблица 20 - Сроки появления отдаленных метастазов у больных основной группы (n=19)

Сроки появления метастазов	Печень	Печень+ скелет	Плевра+ легкие
до 6 мес.	0	1	1
до 12 мес.	3	2	0
до 18 мес.	0	0	0
до 24 мес.	0	2	0
Всего	9		

У больных контрольной группы так же отдаленные метастазы реализовались в течение первых 12 месяцев после операции (таблица 21). Как показывают данные таблицы, в течение первых 6 месяцев у 2 (10%) больных были выявлены метастазы в печени и головной мозг, у 1 (5%) больной выявлены изолированные метастазы в головной мозг. В период от 7 до 10 месяцев у 1 (5%) больной реализовались метастазы в печени, у 1 (5%) – метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов, у 1 (5%) – в плевру и у 1 (5%) больной появились метастазы в легких. К концу второго года жизни у 1 (5%) больной установлено метастатическое поражение головного мозга.

Сравнительный анализ метастазирования в обеих группах показал, что сроки появления отдаленных метастазов в обеих группах относительно сопоставимы. Так, из 9 больных основной группы у 7 (77,8%) и из 8 больных контрольной группы у 7 (87,5%) отдаленные метастазы появились в сроках до 12 месяцев, лишь у 2 (22,2%) больных основной группы и 1 (12,5%) больной контрольной группы отдаленные метастазы реализовались в течение второго года жизни.

Таблица 21 - Сроки появления отдаленных метастазов у больных контрольной группы (n=20)

Локализация метастазов	Сроки появления метастазов		
	до 6 мес.	До 12 мес.	до 24 мес.
Печень	0	1	0
Печень+ головной мозг	2	0	0
Головной мозг	1	0	1
Надключичные л/у	0	1	0
Плевра	0	1	0
Легкие	0	1	0
Всего	8		

У 1 (4,2%) больной основной группы с РМЖ справа через 3 месяца обнаружен рак второй – левой молочной железы, по поводу которой получила 6 курсов ПХТ, затем произведена радикальная мастэктомия с закрытием дефекта местными тканями. Через месяц на месте левой молочной железы появились местные рецидивы.

У 1 (3,8%) больной контрольной группы также после лечения по поводу рака левой молочной железы, через 17 месяцев обнаружен метастазный рак второй – правой молочной железы. После 4 курсов ПХТ больной произведена радикальная мастэктомия, при дальнейшем наблюдении через 4 месяца отмечены метастазы в головной мозг.

Один из важных показателей эффективности лечения злокачественных опухолей, в том числе и при РМЖ является выживаемость больных, при которой первостепенное значение имеет безрецидивная выживаемость - временной интервал от начала первичного лечения до обнаружения первых признаков рецидива заболевания или смерти (в случае гибели больного до определения у него признаков генерализации процесса).

Учитывая, что у больных с диффузной формой РМЖ процесс изначально носит распространенный характер и достижение полной регрессии опухоли невозможно, мы под «безрецидивной выживаемостью» подразумевали отсутствие местного рецидива и рассчитывали от момента операции до даты констатации рецидива или даты последней явки больной, если рецидив не обнаружен.

В исследуемых группах общую и безрецидивную выживаемость мы изучали от момента операции до времени констатации смерти или появлении местных рецидивов соответственно.

При изучении общей выживаемости сроки наблюдения за больными составили от 3 до 63 месяцев. Установлено, что 21,3% больных основной группы прожили 63 и более месяцев. У больных контрольной группы последний срок общей выживаемости составил 43 месяцев, до которой прожили 13,3% пациенток (таблица 22 и рисунок 40).

Таблица 22 - Показатели общей выживаемости по группам

Срок наблюдения, мес.	Показатели выживаемости, %	
	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=26)
3	100,0	100,0
10	95,7	80,0
16	79,7	53,3
23	65,2	37,3
30	65,2	37,3
36	55,9	26,7
43	35,6	13,3
50	21,3	0,0
56	21,3	0,0
63	21,3	0,0

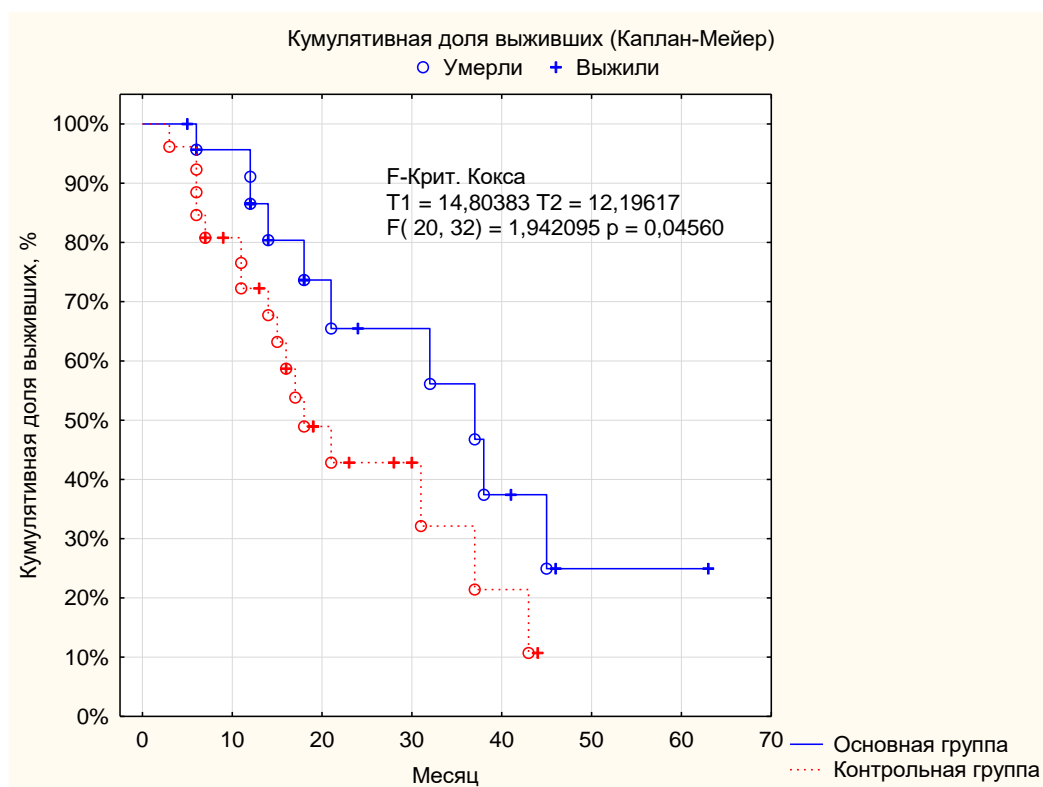


Рисунок 40 – График выживаемости после операции в основной и контрольной группах

Как видно из представленного графика выживаемости, отмечается статистическая значимая разница между контрольной и основной группами по данному показателю ($p < 0,05$). При этом 12-месячная выживаемость в контрольной группе составила 72%, а в основной группе – 87%. Уровень 3-летней выживаемости в контрольной группе составил 32%, а в основной группе – 56%. Уровень 4-летней выживаемости в контрольной группе составил 11%, а в основной группе – 24%. Медиана выживаемости в основной группе составляет 38 месяцев, в контрольной группе – 18 месяцев ($p < 0,05$).

Нами изучены показатели общей выживаемости больных основной и контрольной группы в зависимости от наличия (M1) или отсутствия (M0) отдаленных метастазов в момент оперативного вмешательства. Установлено, что у больных основной группы с M0 пятилетняя выживаемость составила 33,6%, а у больных с M1 этот показатель составил 25,0% (таблицы 23, 24 и рисунок 41).

Таблица 23 - Показатели общей выживаемости больных основной группы первично с M0 (n=19)

Время (мес.)	Наблюдалось	Умерло	Доля переживших момент t	Выживаемость
t	ni	di	$(ni-di)/ni$	S(t)
3	19	0	$(19-0)/19$	1,0
10	19	1	$(19-1)/19$	0,947
16	18	3	$(18-3)/18=0,833$	$0,833*0,947=0,788$
23	15	1	$(15-1)/15=0,933$	$0,933*0,788=0,735$
30	14	0	$(14-0)/14=1,0$	$1,0*0,735=0,735$
36	14	1	$(14-1)/14=0,928$	$0,928*0,735=0,682$
43	13	1	$(13-1)/13=0,923$	$0,923*0,682=0,629$
50	12	1	$(12-1)/12=0,917$	$0,917*0,629=0,577$
56	11	0	1	$1*0,577=0,577$
63	11	0	1	$1*0,577=0,577$

Таблица 24 - Показатели общей выживаемости больных основной группы первично с M1 (n=5)

Время (мес.)	Наблюдалось	Умерло	Доля переживших момент t	Выживаемость
t	ni	di	$(ni-di)/ni$	S(t)
3	5	0	$(5-0)/5=1$	1,0
10	5	1	$(5-1)/5=0,8$	$0,8*1=0,8$
16	4	1	$(4-1)/4=0,75$	$0,8*0,75=0,6$
23	3	0	1	$0,6*1=0,6$
30	3	0	1	$0,6*1=0,6$
36	3	0	1	$0,6*1=0,6$
43	3	1	$(3-1)/3=0,67$	$0,6*0,67=0,4$
50	2	1	$(2-1)/2=0,5$	$0,4*0,5=0,2$
56	1	0	1	$1*0,2=0,2$
63	1	0	1	$1*0,2=0,2$

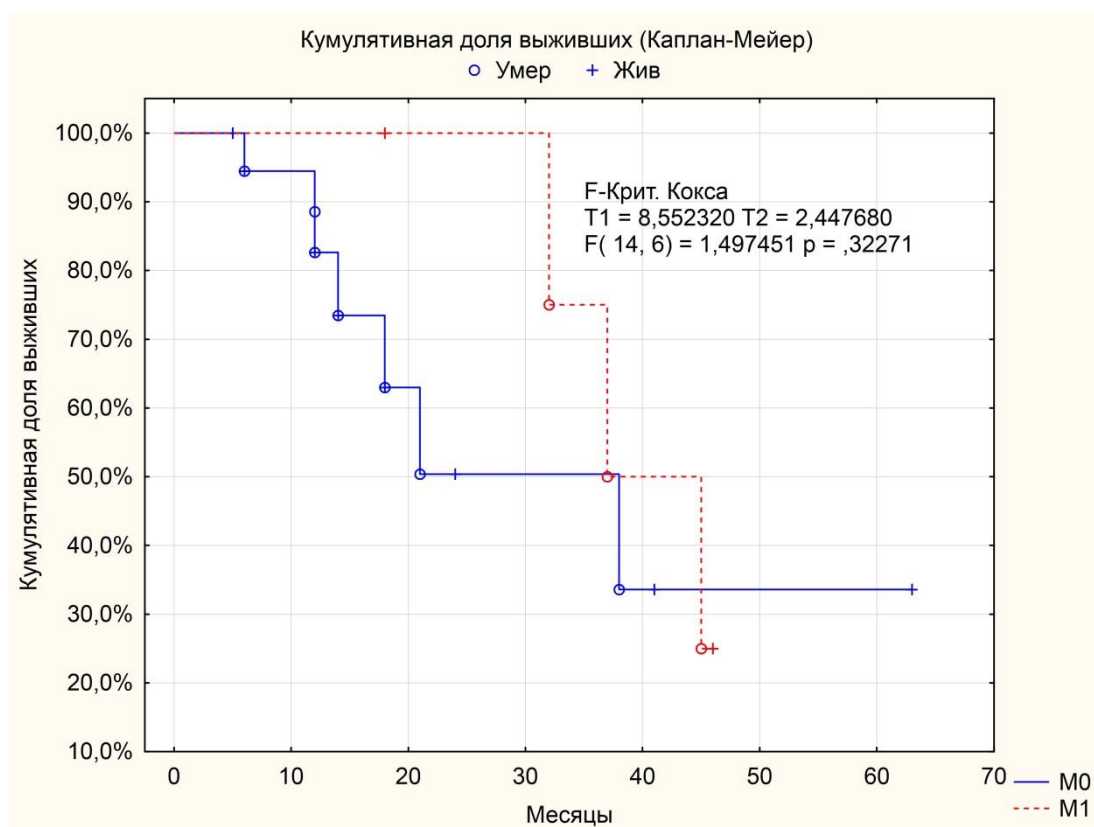


Рисунок 41 – График выживаемости после операции в основной группе с M0 и M1

Из трех больных основной группы с M0 двое умерли в сроках 6 и 8 месяцев после реализации метастазов в печени и скелет, а одна умерла от другой болезни. В течение второго года жизни ещё трое умерли после реализации метастазов в печени и костей.

Таким образом, однолетняя выживаемость в основной группе у пациентов с M0 составляет 88,5%, у пациентов с M1 – 100,0%. Трёхлетняя выживаемость в основной группе у пациентов с M0 составляет 50,4%, у пациентов с M1 – 50,0%. Пятилетняя выживаемость в основной группе у пациентов с M0 составляет 33,6%, у пациентов с M1 – 25,0%. Медиана выживаемости в основной группе пациентов с M0 составляет 38 мес.

У больных контрольной группы с M0 трёхлетняя выживаемость составила всего 32,4%, до пяти лет никто не жил. Больные с M1 в контрольной группе жили всего до двух лет (таблицы 25, 26 и рисунок 42).

Таблица 25 - Показатели общей выживаемости больных контрольной группы первично с M0 (n=20)

Время (мес.)	Наблюдалось	Умерло	Доля переживших момент t	Выживаемость
t	ni	di	$(ni-di)/ni$	S(t)
3	20	0	$(20-0)/20$	1,0
10	20	2	$(20-2)/20=0,9$	$1*0,9=0,9$
16	18	3	$(18-3)/18=0,833$	$0,833*0,9=0,50$
23	15	2	$(15-2)/15=0,867$	$0,5*0,867=0,435$
30	13	0	$(13-0)/13=1,0$	$1,0*0,435=0,435$
36	13	1	$(13-1)/13=0,923$	$0,923*0,435=0,4$
43	12	2	$(12-2)/12=0,833$	$0,833*0,4=0,333$
50	10	10	0	0
56	0	0	0	0
63	0	0	0	0

Таблица 26 - Показатели общей выживаемости больных контрольной группы первично с M1 (n=6)

Время (мес.)	Наблюдалось	Умерло	Доля переживших момент t	Выживаемость
t	ni	di	$(ni-di)/ni$	S(t)
3	6	0	$(6-0)/6=1$	1,0
10	6	2	$(6-2)/6=0,667$	$1*0,667=0,667$
16	4	3	$(4-3)/4=0,25$	$0,25*0,667=0,167$
23	1	1	$(1-1)/1=0,0$	$0,0*0,435=0,0$
30	0	0	0,0	0,0
36	0	0	0,0	0,0
43	0	0	0,0	0,0
50	0	0	0,0	0,0
56	0	0	0,0	0,0
63	0	0	0,0	0,0

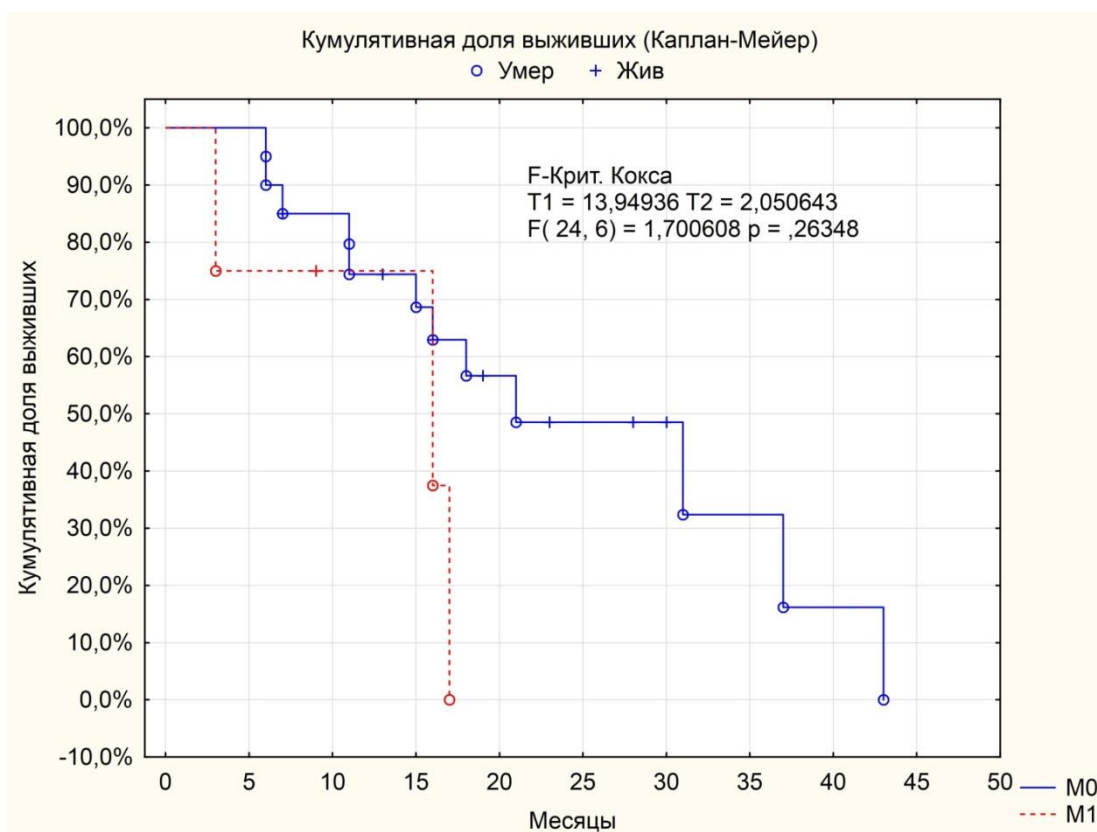


Рисунок 42 – График выживаемости после операции в контрольной группе с M0 и M1

Причина смерти 4 больных контрольной группы с M0 в течение первого года жизни местный рецидив и реализация метастазов в печени, скелет и головной мозг.

Таким образом, однолетняя выживаемость в контрольной группе у пациентов с M0 составляет 74,4%, у пациентов с M1 – 75,0%. Трёхлетняя выживаемость в контрольной группе у пациентов с M0 составляет 32,4%, у пациентов с M1 – 0,0%. Пятилетняя выживаемость в контрольной группе у пациентов с M0 составляет 0,0%, у пациентов с M1 – 0,0%. Медиана выживаемости в контрольной группе пациентов с M0 составляет 21 мес.

При определении выживаемости без местного рецидива в обеих группах сроки наблюдения составили от 1 до 63 месяцев. Установлено, что 63-месячная выживаемость без рецидива у больных основной группы составляет 14,4%. В контрольной группе всего 10,4% больных прожили 35 месяцев без местного рецидива (таблица 27 и рисунок 43).

Таблица 27 - Сроки выживаемости без местного рецидива по группам

Срок наблюдения, мес.	Показатели выживаемости, %	
	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=26)
1	100,0	100,0
8	82,6	57,7
15	61,3	33,8
22	61,3	24,2
29	51,9	10,4
35	51,9	10,4
42	28,8	0,0
49	14,4	0,0
56	14,4	0,0
63	14,4	0,0

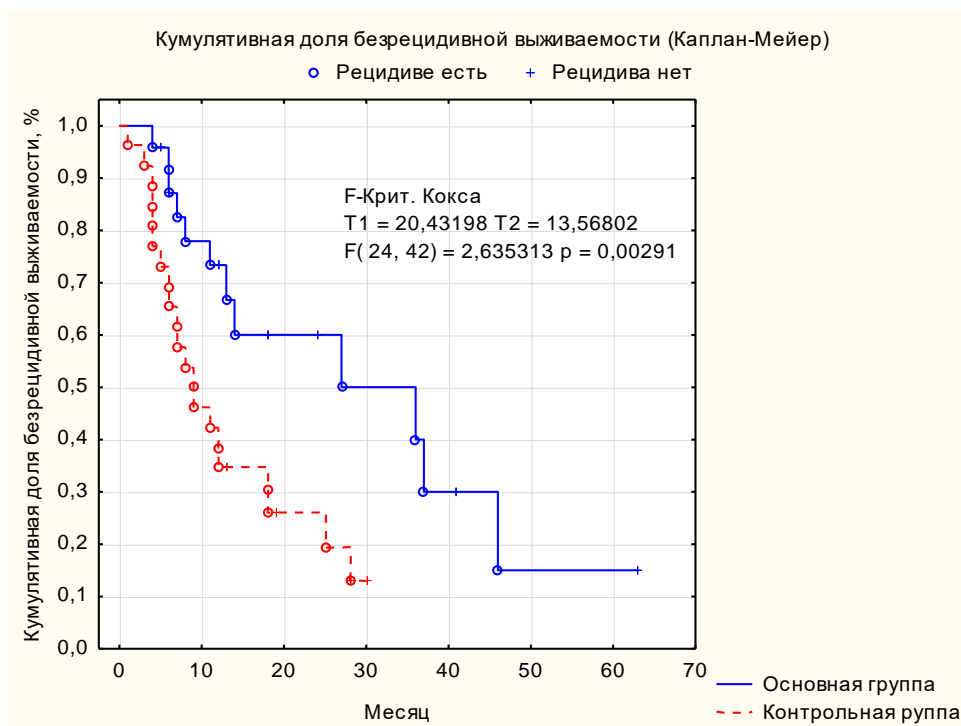


Рисунок 43 – График выживаемости после операции без местного рецидива в основной и контрольной группах

Как видно из представленного графика выживаемости без местного рецидива, отмечается статистически значимая разница между контрольной и основной группами по данному показателю ($p < 0,01$). При этом 12-месячная выживаемость без местного рецидива в контрольной группе составила 34%, а в основной группе – 72%. Уровень 3-летней выживаемости без местного рецидива в контрольной группе составил 12%, а в основной группе – 40%. Уровень 4-летней выживаемости без местного рецидива в основной группе составил 15%. Медиана выживаемости без местного рецидива в основной группе составляет 28 месяцев, в контрольной группе – 10 месяцев ($p < 0,01$).

Уместно напомнить о сообщениях Chin P.L. et al. (2000), при отечно-инфильтративной формы РМЖ после комплексного лечения с радикальной мастэктомией и закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ- и ТД-лоскутами медиана безрецидивной выживаемости составила 19 месяцев, а медиана общей выживаемости - 22 мес. [126], и Беришвили А.И. и Лактионов К.П. (2009), что при ДРМЖ с применением современных комплексов терапии медиана безрецидивной выживаемости составляет 22 мес. [4].

Таким образом, расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами имеет преимущество перед традиционной радикальной мастэктомией у больных диффузной формой РМЖ, как по непосредственным, так и по отдаленным результатам, оцениваемых в виде общей и безрецидивной выживаемости.

ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Оценка КЖ дает информацию в большей степени для врача об эффективности проведенного лечения, но может быть более важна оценка успешности лечения самим пациентом. Она является простым и надежным методом изучения состояния здоровья пациента, основанным на его субъективном восприятии и дающим интегрально-цифровую характеристику его физической, психологической и социальной адаптации. При подтверждении ремиссии или выздоровления больного со злокачественной опухолью с помощью традиционных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, важна оценка КЖ пациента. КЖ можно изучать по окончании оперативного лечения или через 6 и 12 месяцев после завершения комплексного лечения. Результаты сравниваются с показателями КЖ до начала лечения либо для сравнения используют усредненные данные КЖ в общей популяции.

В ряде работ установлено прогностическое значение параметров КЖ, как физическое функционирование и психоэмоциональное состояние, на общей выживаемости больных запущенным РМЖ [33]. Больные с диффузной формой РМЖ, как запущенная форма РМЖ, больше всего переживают критическими изменениями по всем параметрам КЖ.

Важным компонентом оценки КЖ является непосредственное участие самого больного в этом процессе, так как оценка, сделанная самим пациентом, является более достоверным и надежным по качеству. Если больной, по каким – либо причинам не может самостоятельно заполнять анкету, то исследователь может его заполнять со слов пациента.

В нашем исследовании качество жизни изучено у 50 больных диффузным РМЖ с помощью опросника FACT-G (версия 4) до операции и через две недели, при выписке. Нами представлена больным анкета, состоявшая из набора вопросов с меню – ответами, из которых пациент выбирает близких к себе ответов. На

каждом вопросе имеются 5 вариантов ответа, которые соответствуют определенному индексу: «совсем нет» - 0, «немного» - 1, «умеренно» - 2, «сильно» - 3 и «очень сильно» - 4.

Проведена сравнительная оценка КЖ по четырем шкалам опросника - физическое функционирование (ФФ), социальное/семейное благополучие (ССБ), психоэмоциональное состояние (ПЭС) и благополучие в повседневной жизни (БПЖ) у 24 больных основной группы и 26 больных контрольной группы.

Показатель ФФ - это возможности больного выполнять повседневную работу, которую он выполнял до болезни, уход за собой и членами своей семьи. В процессе неoadьювантной химиотерапии в связи с токсическим воздействием цитостатиков больные чувствуют себя ослабленными, испытывают недостаток энергии, тошноту, их беспокоят побочные эффекты лечения. Больные вынуждены больше времени проводить в постели. Поэтому при оценке КЖ, в основном, страдают показатели ФФ.

Показатель ССБ определяет взаимоотношения пациента с близкими людьми, друзьями, соседями, полноценность половой жизни. Больные ДРМЖ стараются избегать лишних и длительных контактов с друзьями, лишних вопросов о состоянии своего здоровья.

Показатель ПЭС отражает информированность больного о своей болезни, наличие страха, тревоги, депрессии, веры в преодоление своего заболевания. Особенности ПЭС у больных РМЖ обусловлены тем, что наряду с наличием злокачественной опухоли присутствуют проблемы косметического характера, утраты символа женственности и красоты, что создает состояние постоянного эмоционального напряжения. Постоянно присутствует мысли о смерти, беспокойство о возможности ухудшения состояния, надежды на преодолении болезни.

Шкала БПЖ определяет способность больного выполнять повседневную работу, радоваться жизни, получать удовольствие от повседневной жизни, удовольствие от работы. В связи с присутствием постоянной слабости и дискомфорта в процессе и после цитостатической терапии у больных ДРМЖ

снижается работоспособность, они меньше получают удовольствие от выполненных работ.

Оценка качества жизни больных в обеих группах до операции установила статистически значимое различие показателей между группами по шкале ФФ, хотя в обеих группах стадии процесса достоверно сопоставимы.

Параметры КЖ по шкалам ССБ, ПЭС и БПЖ у больных обеих групп мало отличались друг от друга, с разницей по одному баллу (таблица 28).

Таблица 28 - Показатели качества жизни больных основной и контрольной групп до операции (Me [25q; 75q])

Шкала КЖ	Основная группа (n =24)	Контрольная группа (n =26)	p
ФФ	13,0 [11,5; 14,5]	17,0 [17,0; 18,0]	<0,001 (U =47,0; Z =-5,17)
ССБ	18,0 [17,0; 18,5]	17,0 [17,0; 20,0]	>0,05 (U =302,5; Z =0,18)
ПЭС	18,0 [16,5; 19,0]	17,0 [16,0; 18,0]	=0,018 (U =191,5; Z =2,38)
БПЖ	15,0 [14,0; 16,0]	16,0 [15,0; 17,0]	=0,008 (U =177,5; Z =-2,68)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами по критерию Манна-Уитни.

Исходные показатели КЖ больных диффузным РМЖ в обеих исследуемых группах до операции обусловлены стадией заболевания, как по местному распространению, так и в связи с наличием отдаленных метастазов, а также полученных курсов неoadьювантной химиотерапии. В значительной степени имеет значение факт наличия отдалённых метастазов. У больных с метастатическим РМЖ физический компонент качества жизни будет значительно хуже, чем у больных без отдаленных метастазов. Так как в нашем исследовании 78% больных не имели отдаленных метастазов, параметры КЖ по шкалам мало изменяются.

Через две недели после операции изучены показатели КЖ в обеих группах. Установлено, что в обеих группах параметры ФФ заметно снизились после

операции. Это мы связывали с тем, что после дополнительной хирургической агрессии (взятие ТДЛ- и ТРАМ-лоскутов) у больных основной группы появляется ограничение амплитуды движения конечности на стороне операции и в зоне передней брюшной стенки. Несколько утрачены возможности больного выполнять повседневную работу, которую он выполнял до операции.

Пациенты контрольной группы после радикальной мастэктомии и закрытия дефекта местными тканями имели только одну рану на месте молочной железы, вели себя более активно, но, тем не менее, ограничение движения конечности на стороне операции присутствует, вели щадящий образ жизни (таблица 29).

Таблица 29 - Показатели качества жизни больных основной и контрольной групп после операции (Me [25q; 75q], n =50)

Шкала КЖ	Основная группа (n =24)	Контрольная группа (n =26)	p
ФФ	6,0 [5,0; 8,0]	10,5 [9,0; 13,0]	<0,001 (U =90,5; Z =-4,32)
ССБ	20,0 [19,0; 21,0]	17,0 [16,0; 18,0]	<0,001 (U =67,5; Z =4,80)
ПЭС	5,0 [4,5; 6,0]	10,0 [9,0; 11,0]	<0,001 (U =76,0; Z =-4,60)
БПЖ	19,0 [16,5; 20,0]	15,5 [14,0; 16,0]	<0,001 (U =106,5; Z =4,01)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами по критерию Манна-Уитни.

Для восстановления физического состояния после агрессивных курсов химиотерапии и расширенных хирургических вмешательств необходимо ещё определенное время, чтобы больные ощущали себя более уверенными, чувствовали прилив сил, начинали активно заниматься повседневной работой.

Снижение баллов по шкале ПЭС у больных обеих групп показало, что все же депрессия и мысли о прогнозе болезни у больных присутствуют, так как они имеют достаточную информацию о характере своей болезни, беспокоятся о возможности ухудшения состояния.

Заслуживают внимания результаты опроса по шкалам ССБ и БПЖ у

больных основной группы. Больные с диффузной формой РМЖ после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами чувствовали себя более уверенными, восстановили хорошее отношение с друзьями и членами семьи. После чувства выздоровления свободнее стали говорить о своей болезни с друзьями и родственниками. Стали радоваться жизни, выполнять определенную работу, более спокойно относиться к своей болезни, нормализовался сон. Имея информацию о том, что такая большая операция с пластикой носит для них «радикальный» характер, они вели себя намного увереннее, в отличие от больных контрольной группы.

Больные контрольной группы после мастэктомии с закрытием дефекта местными тканями в ближайшее время после операции видели, что вокруг рубца уже появились рецидивные узловые образования, кожа стянутая, создает постоянный дискомфорт. Они получали недостаточное удовлетворение от качества своей жизни.

В нижеприведенной диаграмме наглядно видны различия в КЖ больных по всем четырем шкалам до операции и после операции (рисунок 44).

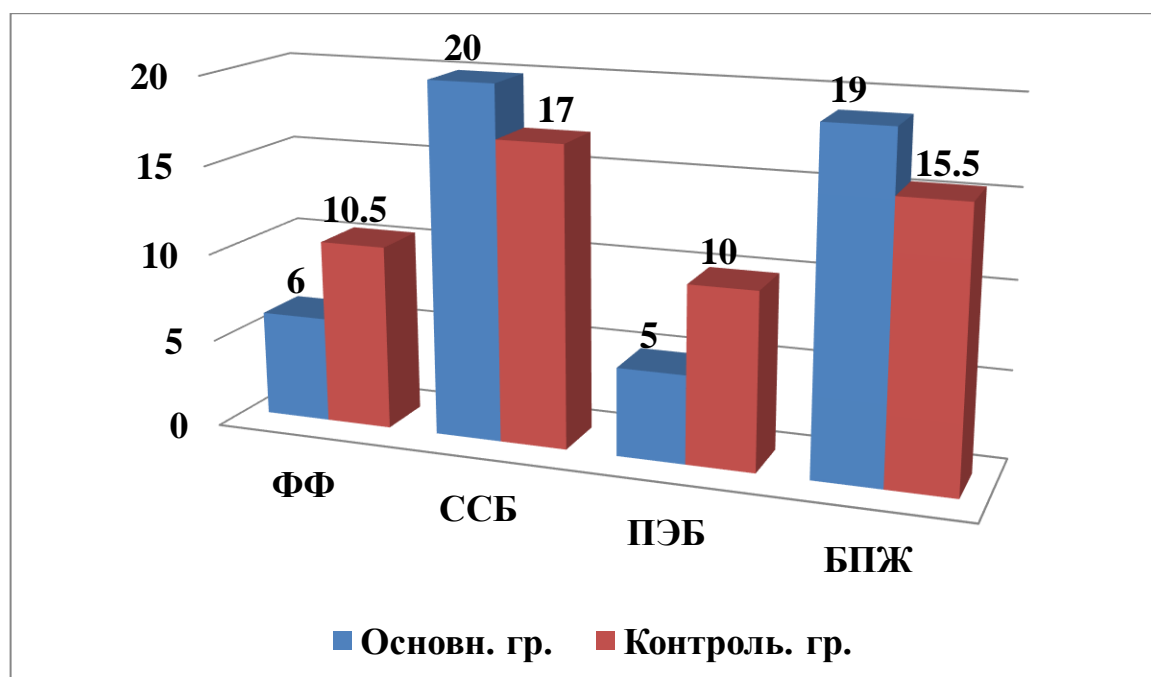


Рисунок 44 - Различия качества жизни после операции между основной и контрольной группами (Me [25q; 75q], n =50)

Как следует из диаграммы 44, рост показателя КЖ у больных основной группы происходит в основном за счет шкалы «социального/семейного благополучия» и шкалы «благополучия в повседневной жизни». Полученные баллы свидетельствуют о том, что для больных диффузным РМЖ после расширенной модифицированной мастэктомии с пластикой дефекта перемещенными лоскутами важен сам факт радикальности лечения и настроя на положительный исход.

В отдельности изучены показатели качества жизни больных по критерию Вилкоксона до и после операции в обеих группах.

Сравнительный анализ КЖ у больных основной группы показал статистически достоверные изменения по всем шкалам после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами (таблица 30).

Таблица 30 - Качество жизни в основной группе до и после операции (Ме [25q; 75q]; n =24)

Шкала КЖ	До операции	После операции	р
ФФ	13,0 [11,5; 14,5]	6,0 [5,0; 8,0]	=0,002 (Т =41,5; Z =3,10)
ССБ	18,0 [17,0; 18,5]	20,0 [19,0; 21,0]	=0,001 (Т =18,0; Z =3,25)
ПЭС	18,0 [16,5; 19,0]	5,0 [4,5; 6,0]	<0,001 (Т =6,0; Z =4,11)
БПЖ	15,0 [14,0; 16,0]	19,0 [16,5; 20,0]	=0,016 (Т =59,0; Z =2,40)

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после операции по критерию Вилкоксона.

Снижение баллов по шкалам ФФ и ПЭС свидетельствует о том, что после двух обширных оперативных вмешательств больные основной группы все еще чувствовали боль, ограничение движения в плечевом суставе и брюшном прессе,

часто проводили время в постели. В связи с этим появляется и неуверенность в том, что справляется со своей болезнью.

Повышение баллов по шкалам ССБ и БПЖ свидетельствует о моральной поддержке со стороны семьи и друзей, более спокойному отношению к своей болезни в связи с выполнением радикальной операции, в течение месяца состояние постепенно стало улучшаться.

Разница КЖ по шкалам у больных основной группы до и после операции по критерию Вилкоксона отражена в следующей диаграмме (рисунок 45).

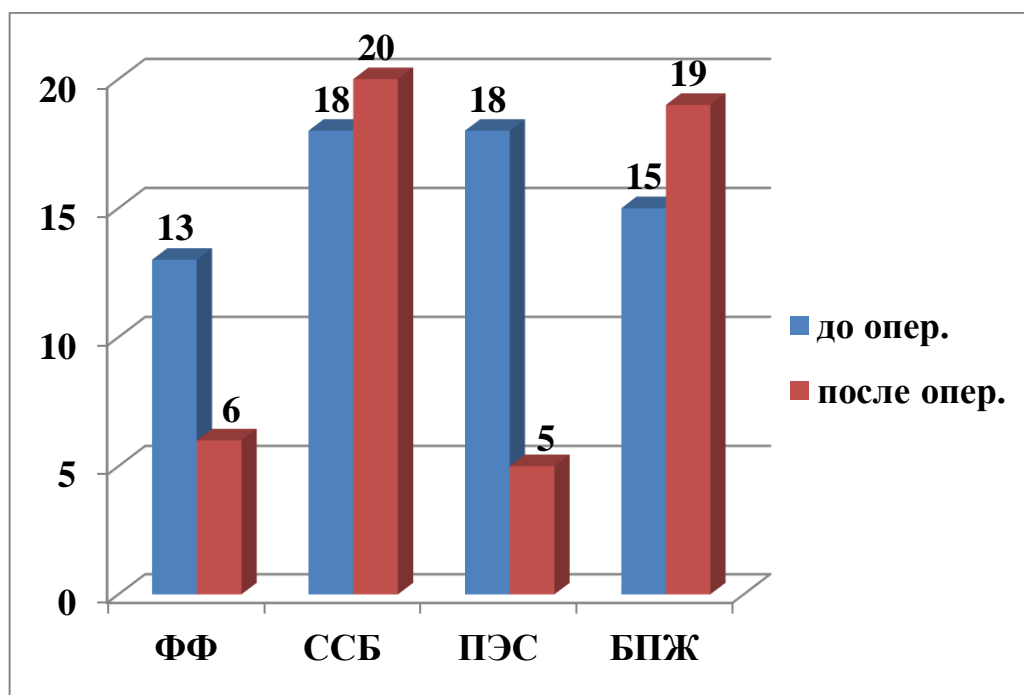


Рисунок 45 - Различия качества жизни в основной группе до и после операции (Me [25q; 75q]; n =24)

Изучение параметров КЖ по шкалам у больных контрольной группы до операции и после неё показало достоверное снижение баллов по шкалам ФФ и ПЭС (таблица 31).

Мы предполагаем, что удовлетворительные результаты лечения и отсутствие рецидивов в определенный период времени меняют субъективное восприятие больных о своем состоянии и течения болезни, что обуславливает более высокую оценку физического и психического здоровья в последующем.

Таблица 31 - Качество жизни в контрольной группе до и после операции (Me [25q; 75q]; n =26)

Шкала КЖ	До операции	После операции	p
ФФ	17,0 [17,0; 18,0]	10,5 [9,0; 13,0]	<0,001 (T =28,5; Z =3,73)
ССБ	17,0 [17,0; 20,0]	17,0 [16,0; 18,0]	>0,05 (T =50,0; Z =1,55)
ПЭС	17,0 [16,0; 18,0]	10,0 [9,0; 11,0]	<0,001 (T =16,0; Z =4,05)
БПЖ	16,0 [15,0; 17,0]	15,5 [14,0; 16,0]	>0,05 (T =82,0; Z =1,94)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после операции по критерию Вилкоксона.

Естественно, больные контрольной группы также после операции в течение месяца чувствовали боль и ограничение движения в плечевом суставе на стороне операции, что влияет на их физическую активность.

Нет сомнений в том, что вариант хирургического вмешательства может оказывать влияние на качество жизни больных. Больные контрольной группы обладали информацией о том, что у них операция носила паллиативный характер, после операции присутствуют натяжение кожи и ограничения движения конечности, в течение месяца отмечали появление признаков рецидива вокруг послеоперационного рубца. Поэтому у них присутствует чувство грусти, постепенной утраты надежды, на преодолении болезни, их преследует мысль о смерти, ждут ухудшение состояния. По шкалам ССБ и БПЖ не происходило изменения КЖ после операции у больных контрольной группы.

Для наглядного примера иллюстрируем представленные данные по критерию Вилкоксона в виде диаграммы (рисунок 46).

Как показывают данные столбиков диаграммы, достоверные различия в баллах до и после операции отмечаются по шкалам ФФ и ПЭС. В показателях ССБ и БПЖ различий до и после операции не было заметно.

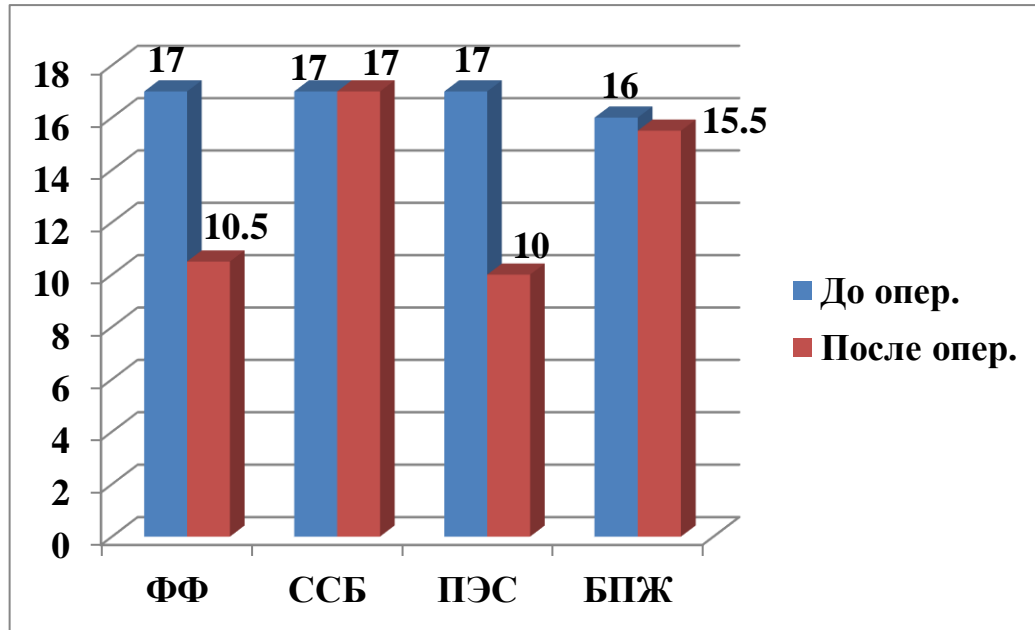


Рисунок 46 - Различия качества жизни в контрольной группе до и после операции (Me [25q; 75q]; n =26)

Таким образом, сравнительный анализ параметров КЖ по четырем шкалам опросника FACT-G показал, что расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами заметно улучшает социально-семейное взаимоотношение больных и их благополучие в повседневной жизни. Показатели физической активности и эмоционального благополучия в ближайшее время после операции страдают за счет двух одновременно расширенных операций, однако эти показатели непременно улучшаются в последующем.

У больных после радикальной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки местными тканями достоверно значимых улучшений в КЖ не установлено.

Сравнительная оценка показателей КЖ в обеих группах показала, что при выборе объема операции у больных с диффузной формой РМЖ при отсутствии противопоказаний нужно отдать предпочтение расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами, что явно способствует отдалению развития местных рецидивов, продлевает сроки и улучшает качество жизни больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди женского населения в большинстве стран мира РМЖ является наиболее распространенной онкологической патологией. По отчету GLOBOCAN (совместный проект Всемирной Организации Здравоохранения и Международного агентства исследований рака), в 2020 году самые высокие коэффициенты заболеваемости наблюдались в Австралии и Новой Зеландии - 23 277 (10.41), Северной Америке - 281 591 (9.71) и странах Европы - 158 708 - 169 016 (6.28 - 9.69). Более низкие показатели заболеваемости отмечены в странах Азии и Африки [168].

В Российской Федерации в 2019 году выявлены 73 918 случаев РМЖ у женщин, что составило 11,6% среди всех злокачественных новообразований населения, умерли 21 720 женщин [21].

В последние годы в развитых странах, прежде всего благодаря налаженной системе маммографического скрининга, количество больных, выявленных в I - II стадиях, из года в год увеличивается. Доля больных, выявленных в I - II стадиях, в развитых странах превышает 70%. По данным ракового регистра Республики Корея (Южная Корея), за 2017 год на долю больных с впервые диагностированными случаями РМЖ в I - II стадиях приходится 72,5%, III стадии - 7,8% и IV стадии - 0,8%. [114]. В Нидерландах в 2019 году выявлены с I - II стадиями РМЖ 73% женщин, с III стадии - 8% и IV стадии - 5% [110]. В Российской Федерации в 2019 году удельный вес больных с I - II стадиями составил 71,8%, III стадией - 20,2% и IV стадией - 7,5% [21].

В Республики Таджикистан по данным 2016-2020 гг. доля больных с I - II стадиями составила 72,1%, III стадией - 14,5% и IV стадией - 13,4% [66].

Однако доля больных с МР РМЖ и метастатическим РМЖ остается на высоких цифрах. В отчете GLOBOCAN, где представлены основные показатели по РМЖ за период с 2009 по 2014 гг., обращает на себя внимание показатель запущенности (III-IV стадии) РМЖ, который колеблется от 23,7% в 2009 году до 24,4% в 2013 году и до 21,7% в 2014 году [86].

Среди больных с МР РМЖ особого внимания заслуживают пациентки с диффузной формой РМЖ. Для диффузной формы РМЖ характерны диффузное уплотнение всей ткани молочной железы, обусловленное опухолевой инфильтрацией, увеличение размеров железы, гиперемия кожи и местная гипертермия, выраженный симптом «лимонной корки» по всей поверхности молочной железы, резкое утолщение соска и складки ареолы, втяжение и фиксация соска зачастую с поражением подмышечных лимфатических узлов.

Для диффузной формы РМЖ характерно быстрое развитие процесса, как в самой железе, так и в тканях, ее окружающих. Прогноз при данных формах РМЖ крайне неблагоприятный [31, 82, 106].

Диффузные формы РМЖ составляют около 15-17%. Большую часть диффузных форм РМЖ составляют отечные формы [47]. В Республике Таджикистан доля больных с диффузными формами РМЖ по сообщению 2015 года составляет 24,7% [62].

Анализ многочисленных отечественных и иностранных работ показал, что целенаправленных исследований по изучению частоты заболеваемости диффузным РМЖ в доступной литературе явно недостаточно. В связи с этим нами решено, на большом клиническом материале изучить частоту заболеваемости РМЖ в целом по стадиям, а затем в её структуре определить место диффузного РМЖ. Нами изучены клинические данные 1005 больных РМЖ, получавших лечение в условиях ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗН РТ в период с 2017 по 2020 гг. Установлено, что из общего количества больных РМЖ, обратившихся за лечение в ГУ РОНЦ МЗиСЗН РТ, больные с Т4 по классификации TNM составляют 35,9% (361).

Проведенный анализ показал, что первично операбельные (резектабельные) формы РМЖ (TisN0M0-T3N1M0 стадии) среди больных, получивших лечение за этот период, составляют 54,3%. Местно-распространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) РМЖ (T3N2M0-T4N3M0) составляет 37,2%. Больные с метастатической формой РМЖ составили 8,5%.

Дальнейший анализ медицинской документации 359 больных T4N0M0 - T4N1-3M1 показал, что больные с диффузной формой РМЖ составляют 15,6%.

Выявлено, что среди больных диффузным РМЖ наиболее часто встречается отечно-инфильтративная форма, что составило 64,3% (36). Маститоподобная форма составила 19,6% (9), с рожистым воспалением – 4 (8,7%) и панцирный рак - 8,7% (4).

Таким образом, диффузный РМЖ среди всех форм данной патологии составляет 15,6% и наиболее распространенной его формой является отечно-инфильтративная форма - 64,3%.

Больные с диффузной формой РМЖ все исходно неоперабельны и, по современным представлениям, их лечение должно начинаться с системной лекарственной терапии, целью которой в первую очередь, является перевод опухоли в операбельное состояние для проведения хирургического вмешательства и лучевой терапии, после чего проводится адъювантная системная терапия.

Достижения современной онкологии в области лекарственной и лучевой терапии дают возможность успешного лечения больных диффузным РМЖ, продления и улучшения качества их жизни. Однако в регионах с ограниченными ресурсами не всегда и не всем доступны современные химиопрепараты, гормональные и таргетные препараты. В связи с этим, зачастую ограничиваясь традиционными режимами лекарственной терапии, ведется поиск оптимальных хирургических вмешательств, чтобы улучшить на какой - то срок качество жизни обреченных на смерть больных.

При диффузном РМЖ, когда отсутствуют четкие клинически определяемые границы опухоли, невозможно выполнить радикальную мастэктомию в классическом варианте. В связи с этим мы допускаем, что удаление первичной опухоли в пределах предполагаемых здоровых тканей с одномоментным закрытием дефекта передней грудной стенки перемещенными лоскутами на мышечных и сосудистых ножках обеспечит отдаление сроков рецидива опухоли, увеличит продолжительность и улучшит качество жизни больных диффузным

РМЖ. В то же время производство подобных операций дает возможность в послеоперационном периоде выполнить адъювантную лекарственную и лучевую терапии.

Использование пластики кожно-мышечными лоскутами из собственных тканей пациентки позволяет хирургу соблюдать принципы онкологического радикализма с достаточным запасом непораженных тканей, избавить больных от обширных язв со зловонным запахом и интоксикации, а также полученный удовлетворительный косметический результат может положительно повлиять на физическое, психологическое состояние и качество жизни пациенток.

К наиболее часто применяемыми реконструктивно-восстановительными вмешательствами при РМЖ относятся ТДЛ- и ТРАМ-лоскуты. В настоящее время представленные методы реконструкции стали широко использоваться при паллиативных операциях по поводу местно-распространенного РМЖ для максимального продления жизни и улучшения ее качества [29, 71, 166].

Поэтому исследование в этой области, по нашему мнению, носит актуальный характер и имеет определенный научный и практический интерес в клинической практике.

В исследование нами включены 50 больных с диффузной формой РМЖ, 24 из которых отнесены к основной группе и 26 вошли в контрольную группу.

Неoadъювантную полихимиотерапию получали 46 (92%) больных по стандартной схеме АС (4)+Т 12-недельной инъекцией.

Хирургическое вмешательство производилось через 3 недели после последней инъекции химиопрепаратов.

Всем больным основной группы произведена расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами.

Из 26 больных контрольной группы у 4 (15,4%) пациенток на первом этапе произведена простая мастэктомия в связи с наличием распада и кровотечения из опухоли, у 22 (84,6%) - радикальная мастэктомия с закрытием дефекта грудной стенки местными тканями.

У больных основной группы пластика дефекта мягких тканей произведена с помощью ТД-лоскута у 17 (70,8%) больных и ТРАМ-лоскутом - у 7 (29,2%) пациенток.

Перед закрытием дефекта передней грудной стенки всем больным производилось измерение размеров операционной раны, определяемое как ширина или расстояние между двумя наиболее удаленными точками краев раны при ее максимальном сведении.

Нами был выполнен анализ метода закрытия дефекта передней грудной стенки после расширенной модифицированной мастэктомии в зависимости от ширины раны. Пороговое значение ширины раны в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 15,000 см. Закрытие дефекта местными тканями прогнозировалось при значении ширины раны ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 66,7% и 86,7%, соответственно.

Предпочтение к применению ТД-лоскута обоснуется тем, что нашей целью явилось закрытие образовавшегося дефекта, а не формирование объема груди. С другой стороны, формирование ТД-лоскута технически менее травматично и проще, чем ТРАМ-лоскут.

Результаты расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами у 24 пациенток основной группы изучали по сравнению с результатами радикальной мастэктомии с закрытием дефекта местными тканями у 26 больных контрольной группы.

Интраоперационных осложнений и летальных исходов во время операции и в послеоперационном периоде в обеих группах не отмечалось.

Первичное заживление ран у 21 больной после расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами оценивали как удовлетворительное, что составило 87,5%.

Наиболее частым осложнением при выполнении пластики ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами являлась лимфорея – 82,4% и 71,4% случаев, соответственно ($p > 0,05$),

что характерно для радикальной мастэктомии, которая сопровождается обширной лимфодиссекцией.

У 1 (4,2%) пациентки после мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТД-лоскутом наблюдался краевой некроз перемещенного лоскута и раны донорской кожи. У 1 больной после мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТРАМ-лоскутом отмечен краевой некроз перемещенного лоскута, что составило 4,2%. В 1 (4,2%) случае после мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей передней грудной стенки ТРАМ-лоскутом отмечался некроз 2/3 перемещенного лоскута. Установлено, что осложнений больше встречаются после модифицированной радикальной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТРАМ-лоскутом, чем после применения ТД-лоскута – 28,6% против 5,9% соответственно.

У больных контрольной группы удовлетворительное первичное заживление раны составило 69,2% (18 больных). Как при основной группе, наиболее частым осложнением оказалась лимфорея, что отмечена в 14 (53,8%) случаях. У данной группы больных после мастэктомии кожа зашивается с натяжением, при этом плотно прилегает к подмышечной области и грудной стенки, что способствовало уменьшению лимфорей.

У 4 (15,4%) пациенток нами отмечено частичное расхождение краев раны, у 3 (11,5%) - краевой некроз кожи.

Таким образом, при сравнительной оценке послеоперационных осложнений в обеих группах установлено, что первичное заживление ран в основной группе составило 87,5%, в контрольной группе – 69,2%. Местные осложнения в виде краевого некроза и расхождения краев раны также преобладают среди больных контрольной группы, что соответственно составляет 12,6% и 26,9%.

Изучение частоты местных рецидивов показало, что в основной группе больных развитие местного рецидива наблюдалось в 2 (8,4%) случаях, а в контрольной группе – в 9 (34,6%) случаях. При этом в срок до 6 месяцев развитие местного рецидива в основной группе отмечалось в 1 (4,2%) случае, а в

контрольной группе – в 5 (19,2%) случаях. К трехлетнему периоду наблюдения в основной группе больных местный рецидив был отмечен еще у 1 (4,2%) пациента, а в контрольной группе больных к данному сроку наблюдения развитие местного рецидива было отмечено в 4 (15,4%) случаях.

Таким образом, в течение 36 месяцев местные рецидивы после операции появились у 8,4% больных основной группы, а в контрольной группе до 24 месяцев местные рецидивы отмечены у 34,6%.

Ранний рецидив у больных контрольной группы очевиден. Нами это объяснено тем, что для закрытия дефекта после мастэктомии мы старались сохранить кожу вокруг пораженной молочной железы, несмотря на наличие опухолевой инфильтрации. У 4 (26,7%) пациентов в момент госпитализации имелись распадающиеся опухоли со зловонным запахом и кровотечением, им операции производились с паллиативной целью. У остальных 33,3% больных, несмотря на проведение полной неоадьювантной лекарственной терапии, рецидивы появились в раннем периоде после лечения.

Так как у 5 больных основной группы и 6 больных контрольной группы изначально имелись отдаленные метастазы, нами изучена реализация отдаленных метастазов у остальных 19 больных основной группы и 20 больных контрольной группы. Отдаленные метастазы в период наблюдения появились у 9 (37,5%) больных основной группы и 8 (30,8%) контрольной группы.

Установлено, что у больных основной группы чаще реализовались изолированные метастазы в печень – 3 (15,8%) и сочетанное поражение печени и скелета у 5 (26,3%) больных. У больных контрольной группе чаще всего наблюдались изолированное поражение головного мозга – 2 (10%) и сочетанное метастатическое поражение печени и головного мозга – 2 (10%). Одинаково реже встречались изолированное поражение печени, легких, плевры и надключичных лимфатических узлов.

Сравнительный анализ метастазирования в обеих группах показал, что сроки появления отдаленных метастазов в обеих группах относительно сопоставимы. Так, из 9 больных основной группы у 7 (77,8%) и из 8 больных

контрольной группы у 7 (87,5%) отдаленные метастазы появились в сроках до 12 месяцев, лишь у 2 (22,2%) больных основной группы и 1 (12,5%) больной контрольной группы отдаленные метастазы реализовались в течение второго года жизни.

В исследуемых группах общую и безрецидивную выживаемость мы изучали от момента операции до времени констатации смерти или появлении местных рецидивов соответственно.

При изучении общей выживаемости сроки наблюдения за больными составили от 3 до 63 месяцев. Установлено, что 21,3% больных основной группы прожили 63 и более месяцев. У больных контрольной группы последний срок общей выживаемости составил 43 месяцев, до которой прожили 13,3% пациенток.

При этом 12-месячная общая выживаемость в контрольной группе составила 72%, а в основной группе – 87%. Уровень 3-летней выживаемости в контрольной группе составил 32%, а в основной группе – 56%. Уровень 4-летней выживаемости в контрольной группе составил 11%, а в основной группе – 24%. Медиана выживаемости в основной группе составляет 38 месяцев, в контрольной группе – 18 месяцев ($p < 0,05$).

Нами изучены показатели общей выживаемости больных основной и контрольной группы в зависимости от наличия (M1) или отсутствии (M0) отдаленных метастазов в момент оперативного вмешательства.

Установлено что, однолетняя выживаемость в основной группе у пациентов с M0 составляет 88,5%, у пациентов с M1 – 100,0%. Трёхлетняя выживаемость в основной группе у пациентов с M0 составляет 50,4%, у пациентов с M1 – 50,0%. Пятилетняя выживаемость в основной группе у пациентов с M0 составляет 33,6%, у пациентов с M1 – 25,0%. Из трех больных основной группы с M0 двое умерли в сроках 6 и 8 месяцев после реализации метастазов в печени и скелет, а одна умерла от другой болезни. В течение второго года жизни ещё трое умерли после реализации метастазов в печени и костей.

У больных контрольной группы однолетняя выживаемость в группе пациентов с M0 составляет 74,4%, у пациентов с M1 – 75,0%. Трёхлетняя

выживаемость у пациентов с M0 составляет 32,4%, у пациентов с M1 – 0,0%. Пятилетняя выживаемость у пациентов с M0 составляет 0,0%, у пациентов с M1 – 0,0%. Причина смерти 4 больных контрольной группы с M0 в течение первого года жизни местный рецидив и реализация метастазов в печени, скелет и головной мозг.

Медиана выживаемости в основной группе пациентов с M0 составляет 38 мес., в контрольной группе пациентов с M0 - 21 мес.

При определении безрецидивной выживаемости в обеих группах сроки наблюдения составили от 1 до 63 месяцев. Установлено, что безрецидивная 63-месячная выживаемость у больных основной группы составляет 14,4%. В контрольной группе всего 10,4% больных прожили 35 месяцев без местного рецидива. Отмечается статистически значимая разница между контрольной и основной группами по данному показателю ($p < 0,01$). При этом 12-месячная безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила 34%, а в основной группе – 72%. Уровень 3-летней безрецидивной выживаемости в контрольной группе составил 12%, а в основной группе – 40%. Уровень 4-летней безрецидивной выживаемости в основной группе составил 15%. Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе составляет 28 месяцев, в контрольной группе – 10 месяцев ($p < 0,01$).

В нашем исследовании качество жизни изучено у 50 больных диффузным РМЖ с помощью опросника FACT-G (версия 4) до операции и после операции через две недели. В баллах оценивали КЖ по четырем шкалам опросника (физическое функционирование, социальное/семейное благополучие, психоэмоциональное состояние и благополучие в повседневной жизни).

Оценка качества жизни больных в обеих группах до операции установила статистически значимое различие показателей между группами по шкале ФФ, хотя в обеих группах стадии процесса достоверно сопоставимы.

Параметры КЖ по шкалам ССБ, ПЭС и БПЖ у больных обеих групп мало отличались друг от друга, с разницей в один балл.

Через две недели после операции изучены показатели КЖ в обеих группах. Сравнительный анализ КЖ до и после операции у больных обеих групп показал статистически достоверное снижение баллов по шкалам ФФ и ПЭС и повышение баллов по шкалам ССБ и БПЖ.

Установлено, что в обеих группах параметры ФФ (от 13,0 баллов и 17,0 баллов до 6,0 баллов и 10,5 баллов соответственно) и ПЭС (от 18,0 баллов и 17,0 баллов до 5,0 баллов и 10,0 баллов соответственно) заметно снизились после операции,. Это мы связывали с тем, что после дополнительной хирургической агрессии (взятие ТДЛ- и ТРАМ-лоскутов) у больных основной группы появляется ограничение амплитуды движения конечности на стороне операции и в зоне передней брюшной стенки. Несколько утрачены возможности больного выполнять повседневную работу, которую он выполнял до операции.

Пациенты контрольной группы после радикальной мастэктомии и закрытия дефекта местными тканями имели только одну рану на месте молочной железы, вели себя более активно, но, тем не менее, ограничение движения конечности на стороне операции присутствует, вели щадящий образ жизни.

Заслуживают внимания результаты опроса по шкалам ССБ и БПЖ у больных основной группы. Отмечается статистически достоверное увеличение баллов по этим двум параметрам (от 18,0 баллов и 15,0 баллов до 20,0 баллов и 19,0 баллов соответственно). У больных контрольной группы без динамики (от 17,0 баллов и 16,0 баллов до 17,0 баллов и 15,5 баллов соответственно).

Таким образом, сравнительный анализ параметров КЖ по четырем шкалам опросника FACT-G показал, что расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами заметно улучшает социально-семейное взаимоотношение больных и их благополучие в повседневной жизни. Показатели физической активности и эмоционального благополучия в ближайшие время после операции страдают за счет двух одновременно расширенных операций, однако эти показатели непременно улучшаются в последующем.

У больных после радикальной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки местными тканями достоверно значимых улучшений в КЖ не установлено.

Сравнительная оценка показателей КЖ в обеих группах показала, что при выборе объема операции у больных ДРМЖ при отсутствии противопоказаний нужно отдать предпочтение расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами, что явно способствует отдалению развития местных рецидивов, продлевает сроки и улучшает качество жизни больных.

ВЫВОДЫ

1. В структуре злокачественных новообразований населения Республики Таджикистан РМЖ с удельным весом 13,1% занимает первое место среди других злокачественных опухолей. При этом доля больных с первично операбельных форм составляют 48,7%. Местно-распространенные (первично неоперабельные) формы составляют 42,8%. Больные с метастатической формой РМЖ составляют 8,5%. Частота больных с диффузной формой РМЖ составляет 15,6%, среди них преобладает отечно-инфильтративная форма, удельный вес которой составляет 64,3%, маститоподобная форма составляет 16,1%, с рожистым воспалением – 12,5% и панцирный рак - 7,1%.

2. Оптимальным методом закрытия дефекта передней грудной стенки после расширенной модифицированной мастэктомии при ширине раны более 15 см является применение ТДЛ- и ТРАМ- лоскутов.

3. После расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ- лоскутами первичное заживление раны, как удовлетворительный исход, составляет 87,5%. Местные осложнения в виде краевого некроза и расхождения краев раны составляет 12,6%. После традиционной радикальной мастэктомии с закрытием дефекта местными тканями первичное заживление раны наблюдается в 26,9%, частичное расхождение краев раны и краевой некроз кожи составляют 38,4%.

4. Расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием образовавшегося обширного дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами достоверно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости больных диффузными формами рака молочной железы. У данной категории больных медиана общей выживаемости без отдаленных метастазов составляет 38 месяцев, медиана безрецидивной выживаемости – 28 месяцев.

5. Сравнительный анализ параметров КЖ по четырем шкалам опросника ФАСТ–G показал, что расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами заметно улучшает социально-семейное взаимоотношение больных и их благополучие в

повседневной жизни от 18,0 и 15,0 баллов до 20,0 и 19,0 баллов соответственно. У больных после радикальной мастэктомии с закрытием дефекта местными тканями эти параметры остаются без динамики - 17,0 и 16,0 баллов - 17,0 и 15,5 баллов соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диффузном РМЖ без распада опухоли и кровотечения, при негенерализованной форме или с изолированными метастазами в кости скелета или в печень, на первом этапе показаны неоадьювантная лекарственная и лучевая терапии с последующим выполнением расширенной модифицированной мастэктомии.

2. При ширине раны более 15 см после выполнения расширенной модифицированной мастэктомии оптимальным способом закрытия дефекта мягких тканей грудной стенки является методика с применением ТДЛ- и ТРАМ-лоскутов.

3. При диффузном РМЖ с распадом опухоли и кровотечением, с изолированными метастазами в кости скелета или в печень, на первом этапе показана активная хирургическая тактика в виде расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ- лоскутами с обязательной адьювантной терапией.

4. Для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни показана расширенная модифицированная мастэктомия с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ- лоскутами в комплексном лечении больных с диффузной формой РМЖ.

4. При выполнении расширенной модифицированной мастэктомии с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки аутоканями предпочтение необходимо отдавать ТД-лоскутом, так как эта операция, по сравнению с использованием ТРАМ-лоскута, менее травматична с меньшими осложнениями, с другой стороны, цель данной операции - не формирование объёма груди, а закрытие сформировавшегося обширного дефекта.

5. Расширенную модифицированную мастэктомию с закрытием дефекта мягких тканей грудной стенки ТДЛ- и ТРАМ-лоскутами рекомендуется внедрять в специализированные онкологические клиники с наличием подготовленных для таких операций специалистов и возможности индивидуального подхода к каждой больной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В. Как достичь баланса между эффективностью лечения и качеством жизни пациента с метастатическим раком молочной железы. РМЖ / Е.В. Артамонова [и др.] // Медицинское обозрение. 2022;6(6):326–333. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-326-333

2. Бекназаров, З.П. Роль пластической хирургии аутоканями для устранения обширных дефектов реципиентной зоны у больных раком молочной железы III стадии / З.П. Бекназаров, С.Н. Наврузов, А.Х. Исмагилов // Практическая Медицина. '4 (36) июнь 2009 г. С. 42-44

3. Беришвили, И.Б. Первичная и вторичная отечно-инфильтративная формы рака молочной железы: сходство или различия? / И.Б. Беришвили, К.П. Лактионов // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 75–80.

4. Беришвили, А.И. Особенности течения первичной отечно-инфильтративной формы рака молочной железы / А.И. Беришвили, К.П. Лактионов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 20, №3, 2009. – С. 32-35

5. Беришвили, А.И. Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Беришвили. – М., 2011. – 44 с.

6. Бычков М.Б. Стабилизация болезни как важный фактор оценки эффективности лечения и прогноза выживаемости онкологических больных / М.Б. Бычков, С.Г. Багрова, Т.Д. Карпенко // Российский онкологический журнал. 2016; 21 (1–2): 6–10. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-6-10

7. Внутриаартериальная предоперационная химиотерапия местно-распространенного рака молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев [и др.]. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(3): 64-68. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-64-68

8. Воротников В.В. Роль неоадьювантной гормонотерапии в лечении рака молочной железы: что мы знаем на данный момент? / В.В. Воротников [и др.] //

Креативная хирургия и онкология. 2022;12(3): 199–204.
<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-199-204>

9. Ганцев Ш.Х. Внутриартериальная химиотерапия рака молочной железы / Ш.Х. Ганцев, К.Р. Умарова, Д.Т. Арыбжанов // Креативная хирургия и онкология. 2017;7(3): 25-29

10. Гарин А.М. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира / А.М. Гарин, И.С. Базин // Российский онкологический журнал. 2016; 21 (1–2): 11–17. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-11-17

11. Динамика иммунофенотипа рака молочной железы в процессе лечения. / И.Н. Бондаренко [и др.] // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XI междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2012. – С. 27-33

12. Динамика качества жизни у пациентов с раком полости рта, перенесших комбинированное/комплексное лечение, и его клиническая значимость / А.В. Карпенко [и др.]. // Опухоли головы и шеи 2018;8(4):39–47. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-39-47

13. Добровольская Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы.
http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v7/papers/dobro_v7.htm

14. Зикиряходжаев А.Д. Хирургическое удаление первичной опухоли в составе комплексного лечения у больных раком молочной железы IV стадии / А.Д. Зикиряходжаев, Л.В. Болотина, А.С. Сухотько // Сибирский онкологический журнал. 2015, том 15, № 1. с. 19–25

15. Зикиряходжаев, А.Д. Рассказова ТРАМ-лоскут в реконструктивных операциях у больных раком молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова // Опухоли женской репродуктивной системы 2.2015. – С. 25-30.

16. Исмагилов А.Х. Использование миопластики подмышечной области лоскутом малой грудной мышцы для профилактики сером после радикальных

мастэктомий / А.Х. Исмагилов, Г.И. Шакирова // Казанский медицинский журнал 2016;97(3):449–53. DOI: 10.17750/KMJ2016-449.

17. Исмагилов А.Х. Осложнения раннего послеоперационного периода у пациенток с раком молочной железы после различных вариантов хирургического лечения / А.Х. Исмагилов, В.Е. Карасев // Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):39–45. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-39-45.

18. Ионова, Т.И. Качество жизни онкологических больных / Т.И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Вопр. онкологии. – 1998. – Т. 44, № 6. - С. 749-752.

19. Касянова, М.Н. Оценка качества жизни больных после хирургического лечения по поводу рака молочной железы: дис канд. мед. наук / М.Н. Касянова. – СПб, 2015. – 114 с.

20. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (Заболеваемость и смертность) //Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Москва 2020. – 252 с.

21. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году/Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 239 с.

22. Качество жизни больных местнораспространенным раком молочной железы после комплексного лечения с применением нейтронной терапии / В.В. Великая [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-34-40.

23. Качество жизни у больных мультицентрическим раком молочной железы / А.В. Петровский [и др.] / Злокачественные опухоли. 2020;10(1):21–28

24. Каширина Е.П. Хирургическое лечение рака молочной железы. Историческое развитие и современная картина (обзор литературы) / Е.П. Каширина, Р.Н. Комаров, Д.В. Вычужанин // Креативная хирургия и онкология. 2021;11(3):220–227. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-3-220-227>

25. Колесник, А.Ю. Новые подходы к диагностическому алгоритму отечно–инфильтративной формы рака молочной железы / А.Ю. Колесник [и др.] // Медицинская визуализация. – 2014. – № 5. – С.124–129.

26. Критерии оценки эффективности неoadъювантных и адъювантных методов лечения рака молочной железы / В.Г. Иванов [и др.]. // Злокачественные опухоли. 2013; (3): 35-41.

27. Кубанцев, К.Б. «Хирургическое лечение больных с местнораспространенными опухолями молочной железы с одномоментной пластикой грудной стенки TRAM-лоскутом» Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Волгоград – 2010. 156 с.

28. Лазукин, А.В. Фактор пролиферации Ki-67 как показатель прогноза при раке молочной железы / А.В. Лазукин //Российский биотерапевтический журнал №2. Том 13/2014. – С. 29-34

29. Мазаева, Б.А. Реконструктивно-пластическое закрытие обширного дефекта грудной клетки после радикальной мастэктомии справа по поводу рака правой молочной железы T4N2M1 / Б.А. Мазаева, Л.Б. Кукушкина, Ю.М. Стойко // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2017, т. 12, № 1 С. 111-112

30. Местно-распространенный рак молочной железы. Возможности химиолучевого лечения / И.Е. Седаков, [и др.] //Ж. НОВОУТВОРЕННЯ / 2011 № 2 (8). – С. 78-80

31. Молекулярно-биологические свойства отечно-инфильтративной формы рака молочной железы / А.Ю. Колесник [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 485–489.

32. Мусаева, Н.Э. Качество жизни больных при раке молочной железы / Н.Э. Мусаева, Ю.А. Дыхно, Е.М. Слонимская // Сибирский онкологический журнал. 2005. №2 (14). С. 50-55

33. Новик, А.А., Ионова, Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко.— М.:ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — 320 с.

34. Новицкий, А.В. Прогностическое значение общего качества жизни у больных злокачественными лимфомами / А.В. Новицкий // [www/ medline.ru](http://www/medline.ru) Том 10. Онкология, Октябрь, 2009
35. Новые возможности улучшения продолжительности и качества жизни: эрибулин в лечении больных диссеминированным раком молочной железы. / Т.Ю. Семиглазова [и др.] // Современная Онкология. 2016; 18 (2): 27–33.
36. Новые подходы к диагностическому алгоритму отечно–инфильтративной формы рака молочной железы / А.Ю. Колесник [и др.] // Медицинская визуализация. – 2014. – № 5. – С.124–129.
37. О А.С. Качество жизни больных раком молочной железы перед началом проведения комплексной полихимиотерапии / А.С. О, В.Г. Дьяченко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 1. - С. 16-19.
38. Одинцова С.В. Роль регионарной химиотерапии в комбинированном лечении воспалительной формы рака молочной железы / С.В. Одинцова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал №1 / том 15 / 2016 – С. 80
39. Онкология. Учебник с компакт-диск / под редакцией В.И. Чиссова, С.Л. Даряловой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 560 с.
40. Опросник качества жизни европейской организации по исследованию и лечению рака - BR 23 опросник качества жизни, специфичный для рака молочной железы: психометрические характеристики в марокканской выборке пациентов с раком молочной железы /Эль Факир [и др.] BMC Res Примечания 7, 53 (2014). <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-53>
41. Органосохраняющие и одномоментные реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы / Д.Д. Пак [и др.] // Вопр. Онкологии. -2002. -№ 4-5. –С. 615-619.
42. Органосохраняющая хирургия рака молочной железы / А.И. Штанько [и др.] //Злокачественные опухоли. 2014;(3):103-109. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2014-3-103-109>

43. Орел Н.Ф. Современное состояние проблемы химиотерапии диссеминированного рака молочной железы / Н.Ф. Орел // Ж. Маммология. – 2006. - № 1. – С. 56-64.

44. Отечно-инфильтративный рак молочной железы: целесообразность разделения на первичную и вторичную формы / В.Д. Чхиквадзе [и др.] ОНКОЛОГИЯ. ЖУРНАЛ им. П.А. ГЕРЦЕНА,1, 2015. – С. 21-24

45. Оценка качества жизни пациента со злокачественным новообразованием орофарингеальной зоны на этапах противоопухолевого лечения/Е. В. Ижнина [и др.] // Опухоли головы и шеи 4'2017;Том 7(4):41–52. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-41-52

46. Пак, Д.Д. Эволюция хирургического лечения рака молочной железы: от расширенных мастэктомий до органосохраняющего лечения / Д.Д. Пак // В кн. V Российская онкологическая конференция. Москва. - 2001. -С. 21-30.

47. Пак, Д.Д., Сарибекян, Э.К. Опухоли молочной железы //Руководство по онкологии / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. С. 382-408

48. Пак, Д.Д. Рак молочной железы [Книга]. / Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова, М.В. Ермощенкова – М: Триада-Х, 2010. – стр. 160.

49. Пак, Д.Д. Результаты первичных реконструктивных операций при раке молочной железы (опыт 1143 операций). / Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова // Вопросы онкологии 2011;57(5): 658–63.

50. Первичное лечение больных местно-распространенным раком молочной железы с повышенной экспрессией HER-2 в еженедельном режиме доцетаксела и герцептина / J. Vines [и др.] // Современная онкология.- 2003.- № 4.- С.140-142.

51. Переводчикова, Н.И. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой химиотерапии (лекция) / Н.И. Переводчикова // Терапевтический архив. — 1996. — Т. 10. — С. 37-41.

52. Переводчикова, Н.И. Неoadьювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы / Н.И.

Переводчикова // "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Онкология, Гематология и Радиология" №1 | 2012 – С. 21-25.

53. Пластика дефекта передней грудной стенки TRAM-лоскутом при расширенных хирургических вмешательствах по поводу местнораспространенных злокачественных опухолей молочной железы. отдалённые результаты / К.Б. Кубанцев [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1, URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5426>

54. Показатели качества жизни больных злокачественными опухолями молочной железы в Ульяновской области / А.С. Верушкина [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2014. - № 3. – С. 37-40.

55. Попова, Т.Н. Качество жизни больных местно-распространённым раком молочной железы с прогрессированием заболевания после комплексного лечения / Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова // Маммология. – 2011. - № 4. – С. 13-18.

56. Портной, С.М. Роль хирургического метода в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы / С.М. Портной // Практическая онкология. №2 (июнь) 2000. С.57-60.

57. Портной, С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы / С.М. Портной // Ж. Сибирский онкологический журнал. 2008. Приложение № 2. – С. 14-22

58. Применение глюкокортикостероидов при длительной лимфореи у больных, прооперированных по поводу рака молочной железы / А.Н. Демко [и др.]. Паллиативная медицина и реабилитация 2017;(1):33–6.

59. Рак молочной железы у больных пожилого возраста / В.М. Иванов [и др.] // Маммология. – 2006. - № 1. – С. 15-22.

60. Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Л.Г. Жукова [и др.] // Современная Онкология. 2021; 23 (1): 5–40. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823

61. Расулов, С.Р. Ретроградная эндолимфатическая химиотерапия запущенных стадий рака легкого, молочной железы, желудка и поджелудочной железы / С.Р. Расулов – Душанбе, «Ирфон», 2011. - 236 с.

62. Расулов, С.Р. Динамика заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Республике Таджикистан за 2003-2013 гг. / С.Р. Расулов // Сборник тезисов 1-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые ночи – 2015». - 2015. - С. 393-394.

63. Расулов С.Р. Качество жизни больных с местнораспространенными и генерализованными формами рака молочной железы в процессе химиотерапии и после непрямого электрохимического окисления крови раствором гипохлорита натрия / С.Р. Расулов, А.К. Хамидов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана – №4, 2017. – С. 61-65

64. Расулов С.Р. Тенденции рака молочной железы в Республики Таджикистан (заболеваемость, смертность) / С.Р. Расулов, З.Х. Рафиева, К.С. Расулов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2018. - №2 – С. 79-83.

65. Расулов, С.Р. Онкомамология / С.Р. Расулов - Душанбе: «Империл-Групп», 2021. – 208 с.

66. Расулов С.Р. Динамика заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Республике Таджикистан за 2016-2020 гг. / С.Р. Расулов, Д.Ф. Ганиев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2022.2 – С. 52-56

67. Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации BRCA1 в тройном негативном раке /А.Ю. Крылов [и др.]. //Альманах клинической медицины. 2017 Июнь; 45 (4). –С. 302-308

68. Савостикова, М.В. Иммуноцитохимическое определение важнейших факторов прогноза у больных раком молочной железы / М.В. Савостикова, И.Ю. Коротких, К.П. Лактионов //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 1, 2014. – С. 33-36.

69. Сарибекян Э.К. Отечная форма рака молочной железы / Э.К. Сарибекян // Российский онкологический журнал, № 2, 2012. – С. 4-8

70. Сахапова, Г.Ф. Качество жизни пациентов с множественной миеломой в зависимости от длительности основного заболевания / Г.Ф. Сахапова // WWW.MEDLINE.RU, том 12, онкология, 18 августа 2011. – С. 817-824.

71. Сверхрадикальные мастэктомии / В.В. Рыбачков [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4 (52). С. 60-62

72. Седаков И.Е. Внутриартериальная химиотерапия рака молочной железы: от первого введения до наших дней / И.Е. Седаков [и др.] // «Новообразование» (Neoplasm) / 2022, Том 14, № 2 (37) – С. 72-77

73. Семиглазов, В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). / В.Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2001. – Т.3. - №1. с.21-28.

74. Семиглазов, В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов, Под ред. чл.корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазова. – 2009. – С. 93-139

75. Семиглазов, В.Ф. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Р.М. Палтуев // Врач. - 2012. - № 11. - С. 2-4.

76. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов. - Москва: СИМК, 2014. – 356 с.

77. Смоланка И.И. Эффективность применения неoadьювантной химиотерапии в комбинации с магнитотермией в комплексном лечении пациентов с местнораспространенным раком молочной железы / И.И. Смоланка [и др.] // «Евразийский онкологический журнал», 2018, том 6, № 2 – С. 577-586

78. Соболевский, В.А. Роль и место микрохирургии в онкологии / В.А. Соболевский, М.А. Кропотов, М.Д. Алиев // Российский онкологический журнал 2009; 1: 14-38.

79. Современные аспекты хирургического лечения рака молочной железы / С.Е. Малыгин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 167-170.

80. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии / А.Ю. Ненарокомов [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 2-2. – С. 421-425.

81. Сперанский, Д.Л. Качество жизни больных раком молочной железы в процессе специального противоопухолевого лечения / Д.Л. Сперанский, А.Ю. Ненарокомов // *Медицинский альманах*. - сентябрь 2012. - № 4 (23). – С. 26-28.

82. Стенина, М.Б. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова // *Практическая онкология*. – 2011. – Т. 12 (1). – С. 6–11.

83. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Дж.Д. Брайерли и др.; пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е изд. на русском языке. — М.: Логосфера, 2018. — 344 с. Перевод изд. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed.

84. Тришкина, Е.А. Оценка качества жизни при гормонотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Тришкина. - СПб, 2009. – 114 с.

85. Факторы прогноза лечения отечно-инфильтративного рака молочной железы / Э.К. Сарибекян [и др.]. // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 10–13.

86. Федоров, В.Э. Характеристика распространения рака молочной железы зарубежом (обзор литературы) / В.Э. Федоров, М. Ласкано, М.Ю. Чебуркаева // *Международный научно-исследовательский журнал* ▪ № 4 (46) ▪ Часть 5 ▪ Апрель. С. 138-141. DOI: 10.18454/IRJ.2016.46.293

87. Фоменко Ю.М. Неoadьювантная химиотерапия местнораспространенного рака молочной железы / Ю.М. Фоменко, Р.А. Нурсеитова // *Медицина и экология*, 2016, 4. – С. 29-37

88. Хабриев, Р.У. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина. – Москва: Медицина, 2011. - 128 с.

89. Хамидов, А.К. Коррекция эндогенной интоксикации у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы в процессе химиотерапии: дисс. ...кан. мед. наук / А.К. Хамидов. – Душанбе, 2019. – 105 с.

90. Ходаревская, Ю.А. О применении опросников FACT-G и QLQ-C30 в изучении КЖ онкобольных 4-ой клинической группы / Ю.А. Ходаревская // Наука и современность. - 2011. - № 12-2 - С. 188-194.

91. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы / Е.В. Чернова [и др.] // Российский онкологический журнал, № 2, 2013. – С. 27-31

92. Чеснокова, Н.П. Рак молочной железы: проблемы патогенеза / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, О.А. Злобнова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 146–151.

93. Чижевская С.Ю. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки / С.Ю. Чижевская, Е.Л. Чойнзонов, Л.Н. Балацкая // Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 15–22.

94. Чиссов, В.И. Пластическое закрытие операционной раны после расширенной модифицированной мастэктомии / federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom 13/III/Chissov.pdf

95. Чиссов, В.И. 1000 операций микрохирургической аутотрансплантации органов и тканей в онкологии / Чиссов В.И. [и др.] //Российский онкологический журнал 2009; 1: 4-14.

96. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни онкологических больных. – Томск: Печатная мануфактура, 2011. – 152 с.

97. Шойхет, Я.Н. Лечение раннего и раннего первично-диссеминированного рака молочной железы / Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев, И.С. Давиденко //Российский биотерапевтический журнал., №3, Т. 7, 2008. – С. 86-89

98. Щелкова, О.Ю. Качество жизни и психологические характеристики больных с опухолевым поражением костей / О.Ю. Щелкова, Е.Б. Усманова //

Вестник Санкт-петербургского университета. - 2015. - Сер. 12. - Вып. 3. – С. 64-76.

99. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы / Шкурников М.Ю. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155 (5). – С. 619–625.

100. Эпидемиология рака молочной железы в странах СНГ и Республике Казахстан (литературный обзор) / М.Н. Рахимова [и др.] // West Kazakhstan Medical journal 2019;61(1):46–55.

101. Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом / Е.О. Игнатова [et al.] // Злокачественные опухоли. Том/Vol. 7. №4/2017 – С. 29-40

102. Яскевич В.В. Применение паравертебральной блокады при выполнении паллиативной мастэктомии / В.В. Яскевич // Проблемы здоровья и экологии. 2016. № 1 (47). С. 84-86.

103. A multi-center, double blind randomized controlled trial evaluating flap fixation after mastectomy using sutures or tissue glue versus conventional closure: protocol for the seroma reduction after mastectomy (SAM) trial. / J. Van Bastelaar [et al.] // BMC Cancer 2018;18(1):830. DOI: 10.1186/s12885-018-4740-8.

104. A Rim-Enhanced Mass with Central Cystic Changes on MR Imaging: How to Distinguish Breast Cancer from Inflammatory Breast Diseases? / L. Wang [et al.] // PLoS One. 2014; 9 (3): 90355.

105. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC→P+T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P+T→FEC+T) in HER2+ operable breast cancer / A. Buzdar J [et al.] // Clin. Oncol. 31, 2013 (suppl; abstr 502).

106. Advances in breast cancer – looking back over the year / D. Luftner [et al] // Geburtsh Frauenheilk. – 2012. – Vol. 72 (12). – P. 1117–1129.

107. Alejandro Martin Sanchez. New challenges in multimodal workout of locally advanced breast cancer / Alejandro Martin Sanchez [et al.] //The surgeon xxx (2017) 1-7
108. Alunni J.P. Imaging inflammatory breast cancer. *Diagn. Interv. Imaging.* 2012; 93 (2): 95–103.
109. Bartelink H. Post-mastectomy radiotherapy: recommended standards / H. Bartelink // *Ann. of oncology.*- 2000.- Vol. 11, Suppl. 3.- P.7-11.
110. Borstkanker in Nederland trends 1989–2019 gebaseerd op cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie [Internet]. 2020.// A. Eijkelboom [et. al.] © IKNL, oktober 2020. [https://borstkanker.nl/sites/default/files/2020-10/Rapport Borstkanker in Nederland. Pdf.](https://borstkanker.nl/sites/default/files/2020-10/Rapport%20Borstkanker%20in%20Nederland.pdf)
111. Bowling A. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and Oxford Healthy Life Survey / A. Bowling [et al.] // *Journal of Public Health Medicine.* - 1999. - Vol. 21. - № 3. - P. 255.
112. Breast cancer version 2. 2015 / WJ Graishar [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:448–75 .
113. Breast cancer with synchronous metastases: Survival impact of exclusive locoregional radiotherapy / R. Le Scodan J. [et al.]//*Clin. Oncol.* 2009; 27 (9): 1375-1381.
114. Breast Cancer Statistics in Korea in 2017: Data from a Breast Cancer Registry.// S.Y. Kang [et. al.] *J Breast Cancer.* 2020 Apr; 23 (2):115–28.
115. Breast conservation therapy: The influence of molecular subtype and margins / S. Demirci [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2012. - Vol. 83. - P. 814–820.
116. Cella D.F. Quality of life outcomes: measurement and validation / D.F. Cella // *Oncology.* - 1996. - Vol. 11. - P. 233-246.
117. Clinical significance of CD151 overexpression in subtypes of invasive breast cancer / M.J. Kwon [et al.] //*Br J Cancer* 2012 Feb 28; 106(5): 923–930.

118. Clinical efficacy of local targeted chemotherapy for triple-negative breast cancer / J. He [et al.] // *Radiol. Oncol.* 2011; 45 (2): 123–128.
119. Comparison of donorsite morbidity of SIEA, DIEP, and muscle-sparing TRAM flaps for breast reconstruction / L.C. Wu [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* 2008; V.122: 3: 702-709
120. Congestive Heart Failure versus Inflammatory Carcinoma in Breast. / A. Alikhassi [et al.] // *Case Rep. Radiol.* 2014: 815–896.
121. Development of a new subclavian arterial infusion chemotherapy method for locally or recurrent advanced breast cancer using an implanted catheter-port system after redistribution of arterial tumor supply / K. Takizawa [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2009; 32: 1059–1066.
122. Dubashi B. Quality of life among young women with breast cancer: Study from a tertiary institute in south India / B. Dubashi [et al.] // *Indian Journal of Cancer.* 2010. N 47 (1). P. 142–147.
123. Emma Carson, Rachel Dear. Advanced breast cancer. An update to systemic therapy // Reprinted from *AJGP* vol. 48, no. 5, may 2019 – C. 278-283
124. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer / A.M. Leung [et al.] // *J. Surg. Res.* 2010; 161 (1): 83-88.
125. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple % negative breast cancer / D.P. Silver [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(7). – P.1145-1153.
126. Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? / P.L. Chin [et al.] // *J Am Coll Surg.*- 2000.- 190(3).- P.304-309
127. Expression of Y-Box-binding protein 1 in Chinese patients with breast cancer / W. Xie [et al.]//*Tumour Biol* 2012 Feb; 33(1): 63–71.
128. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients / K.P. McGuire [et al.] // *Am. J. Surg.* 2009; 198 (4): 511-515.
129. Fagundes C.P. Psychoneuroimmunology and cancer: Incidence, Progression, and Quality of life / C.P. Fagundes, M.E. Lindgren, J.K. Kiecolt-Glaser // *Psychological aspects of cancer.* New York: Springer science, 2013. - 405 p.

130. GLOBOCAN 2012, la incidencia de cáncer y mortalidad en el mundo: IARC Base cáncer No. 10 [Internet] / J. Ferlay [et al.] // Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer: <http://globocan.iarc.fr>.

131. Groheux D. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. / D. Groheux [et al.] // *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (1): 5–11.

132. Hant K. Tumor margins in women undergoing breast-conserving surgery / K. Hant, A. Sahin // *J. Clin. Oncol.* - 2014. - Vol. 32. - P. 1401–1406.

133. Hinz A. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. / A. Hinz, S. Singer, E. Brähler // *Acta Oncol* 2014;53(7):958–65. DOI: 10.3109/0284186X.2013.879998. PMID: 24456505

134. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature / J. Ruterkamp [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: C. 9-16.

135. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment / S. Dawood [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 515–523

136. Inflammatory breast cancer (IBC): clues for targeted therapies / S.V. Fernandez [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2013. – Vol. 140 (1). – P. 23–33.

137. Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn / H. Yamauchi [et al.] // *Oncologist.* – 2012. – Vol. 17 (7). – P. 891–899.

138. Jana Hornova. Locally advanced breast cancer in elderly patients / Jana Hornova [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017 Jun; 161(2):217-222.;

139. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: Is breast-conserving surgery feasible? / Awad Ali Alawad [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery* 62 (2021) 95–97

140. Long-term quality of life and its predictive factors after oncologic surgery and microvascular reconstruction in patients with oral or oropharyngeal cancer / C.S.

Pierre [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271(4):801–7. DOI: 10.1007/s00405-013-2592-z. PMID: 23771320.

141. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy / G.N. Hortobagyi [et al.] // Cancer.- 1988.- N 62.- P.2507-2516.

142. Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou [et al.] // Nature. 2000. Vol. 406. № 6797. P. 747–752.

143. Monika Brzezinska. Outcomes of patients with inflammatory breast cancer treated by breast-conserving surgery / Monika Brzezinska [et al.] // Breast Cancer Res Treat (2016) 160:387–391 DOI 10.1007/s10549-016-4017-3

144. Neoadjuvant therapy for breast cancer / S.V. Liu [et al.] // J. Surg. Oncol. 2010. Vol. 101. № 4. P. 283–291.

145. Neoadjuvant intra-arterial infusion chemotherapy combined with hormonal therapy for locally advanced breast cancer / Y. Yuyama [et al.] // Oncol. Rep. 2000; 7: 797–801

146. Neoadjuvant VS adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer; a retrospective cohort study / Mohammad-esmaeil Akbari [et al.] // Annals of Medicine and Surgery 84 (2022) 104921

147. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2015c). Octubre: mes de la sensibilización sobre el cáncer de mama. Recuperado el 2 de septiembre de 2015, de:http://www.who.int/cancer/events/breast_cancer_month/es.

148. Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early / A. Goldhirsch [et al.] // Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011;22(8) –C. 1736-1747.

149. Pankaj Kumar Garg. Current Definition of Locally Advanced Breast Cancer / Pankaj Kumar Garg [et al.] // Current Oncology, 2015, Vol. 22, No. 5. – 409

150. Pathological complete response and oncological outcomes in locally advanced breast cancers treated with neoadjuvant radiotherapy: an Australian

perspective / Jau-Nan Lin [et al.] // Practical Radiation Oncology (2022), doi:<https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.12.004>

151. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review / S. Singer [et al.] // Qual Life Res 2013;22(8):1927–41. DOI: 10.1007/s11136-012-0325-1. PMID: 23188134

152. Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers / C.M. Perou // Oncologist. 2011. Vol. 16. Suppl. 1. P. 61–70.

153. Perez C.B. Local Therapy for the Primary Breast Tumor in Women with Metastatic Disease. / C.B. Perez, S.A. Khan // Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2011; 9 (2): 112—9.

154. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27/ P. Rastogi [et al.] // Clin. Oncol. 2008. – Vol. 26. – P. 778-785.

155. Quality of life in patients after maxillectomy and placement of prosthetic obturator / C. Chen [et al.] // Int J Prosthodont 2016;29(4):363–8. DOI: 10.11607/ijp.4608. PMID: 27479344.

156. Quality of life in long-term survivors of oropharynx carcinoma / N. Pourel [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54(3):742–51. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)02959-0. PMID: 12377326].

157. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group / A.S. Coates [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2000. - № 18 (22). - P. 3768-3774.

158. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840 / A.D. Seidman [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26(10). – P.1642-9.

159. Reducing seroma formation and its sequelae after mastectomy by closure of the dead space: the interim analysis of a multicenter, double-blind randomized

controlled trial(SAM trial) / R.W.Y. Granzier [et al.] // *Breast* 2019;46:81–6. DOI: 10.1016/j.breast.2019.05.002.

160. Sammarco A. Psychosocial stages and quality of life of women with breast cancer/ A. Sammarco // *Cancer Nurs.* – 2001. – Vol. 24, № 4. – P. 272–277

161. San Antonio Breast Cancer Symposium 2011. Available at: http://sabcs.org/UserPortal/Documents/Abstract_Book_SABCS_20111215.pdf

162. Sharma N. Impact of radiotherapy on psychological, financial, and sexual aspects in postmastectomy carcinoma breast patients: A prospective study and management / N. Sharma, A. Purkayastha // *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017 Jan-Mar; 4(1): 69-76. doi: 10.4103/2347-5625.199075.

163. Sinclair, S. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer / S. Sinclair, S.M. Swain // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116 (11). – P. 2821–2828.

164. Stefan Aebi Locally advanced breast cancer /Stefan Aebi [et al.] // *Wapnir The Breast* 62 (2022) S58eS62, 111, 170

165. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer / M. Morrow [et al.] // *JAMA.* - 2009. - Vol. 302. - P. 1551–1556.

166. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis / J. Ruiterkamp [et al.] // *Eur J Surg Oncol* 2009;35(11):1146-51.

167. The Transcriptomic Portrait of Locally Advanced Breast Cancer and Its Prognostic Value in a Multi-Country Cohort of Latin American Patients / Andrea Sabina Llera [et al.] // *Frontiers in Oncology.* www.frontiersin.org. March 2022. Volume 12. Article 835626

168. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, December, 2020

169. The European Organisation (or Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology / N.K. Aaronson [et al.] // *Int. J. Ment. Health.* - 1994. - Vol. 23. - P. 75-96.

170. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer / A. Goldhirsch [et al.]// *Ann. Oncol.* – 2009. – 20. –P.1319–29.

171. Tineke V. Denial and Quality of Life in Lung Cancer Patients. Amsterdam:/ V. Tineke // Amsterdam University Press., 2009. 180 p.

172. Transarterial chemoembolization as a part of multi-modality treatment with drug-eluting beads for locally advanced breast cancer: A case report / Jau-Nan Lin [et al.] // Radiology Case Reports 16 (2021) 3383 – 3388

173. Umarova K.R. Rezul'taty vnutriarterial'noi khimioterapii raka molochnoi zhelezy.//Sbornik materialov III regional'noi konferentsii molodykh uchenykh im. Akademika RAMN N. V. Vasil'eva «Aktual'nye voprosy eksperimental'noi i klinicheskoi onkologii» / K. R. Umarova, D. T. Arybzhhanov, M. B. Yakubova //Tomsk. 2008. s.130–131. (Russian)

174. Understandability of speech predicts quality of life among maxillectomy patients restored with obturator prosthesis / C.P. Seignemartin // J Oral Maxillofac Surg 2015;73(10):2040–8. DOI: 10.1016/j.joms.2015.04.031. PMID: 26003777.

175. Van Heijl M. Preoperative and early postoperative quality of life predict survival in potentially curable patients with esophageal cancer / M. Van Heijl, M.A. Sprangers, A.G. de Boer // Ann Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 23-30.

176. Velikova G. MRC SUPREMO trial UK investigators. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomized, controlled trial / G. Velikova [et al.] // Lancet Oncol. 2018 Nov; 19(11):1516–1529. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1.

177. Vnutriarterial'naya polikhimioterapiya u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy / G.V. Bondar' [et al.] // Onkologiya (Kiev). 2006; 8 (2): 116–120. (Russian)

178. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care Report of a WHO expert committee, WHO technical report series, 804. – Geneva, 1990. – P. 1-75.

179. World Health Organization. Estimated number of cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages.

180. Zharinov G.M. Regionarnaya vnutriarterial'naya khimioterapiya zlokachestvennykh obrazovaniy / G. M. Zharinov, P. G. Tarazov //Vest. rentgenol.i radiol. 1999; 1: 48–51. (Russian).