

На правах рукописи



Петровский Александр Валерьевич

**Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака
молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Стилиди Иван Сократович

Официальные оппоненты:

Криворотько Петр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей молочной железы, заведующий отделением

Ходорович Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Клиника (центр) комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы (маммологическая клиника), заведующая Клиникой

Исмагилов Артур Халитович – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пластической хирургии, заведующий кафедрой; кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «6» июля 2023 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 3/7) и на сайте организации <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Согласно данным официальной статистики в России рак молочной железы (РМЖ) прочно удерживает первое место: на долю данной нозологии приходится 18,5% всех онкологических заболеваний (на 2020г.). По-прежнему отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости. Так, с 2010 по 2020гг. распространенность выросла с 355,7 до 500,5 случаев на 100 000 населения. При этом РМЖ встречается во всех возрастных группах. Следует отметить, что несмотря на улучшение методов диагностики и визуализации, удельный вес пациентов с запущенными стадиями (III-IV) остается на достаточно высоком уровне – 27,7%.

В течение многих лет «золотым стандартом» хирургического этапа лечения у пациенток с местно-распространенным раком молочной железы оставалась радикальная мастэктомия. Однако тенденцией последних лет становится не только увеличение продолжительности, но и поддержание высокого качества жизни пациенток после завершения противоопухолевого лечения. Отдаленные последствия расширенных операций могут оказывать негативное влияние на качество жизни пациенток спустя много лет после его проведения – например, до 40% пациенток могут испытывать отдаленные последствия лимфодиссекции спустя 10 лет после хирургического лечения по поводу рака молочной железы [132]. В то же время, использования современных хирургических методик и методов послеоперационной лучевой и лекарственной позволяет избавить значительную часть пациенток от избыточно агрессивного локального лечения, что, в свою очередь, нивелирует многие негативные последствия.

Постоянно увеличивающийся объем значений об эффективности и безопасности органосохраняющих вмешательств при РМЖ закономерно ведет к расширению показаний к их выполнению – с одновременным возникновением новых вопросов и вызовов, на которые еще только предстоит найти ответы клиницистам и исследователям.

Нерешенными остаются многие вопросы, связанные с онкологически радикальным иссечением первичной опухоли и достижением «чистых» краев резекции с одновременным обеспечением наилучших эстетических результатов хирургического лечения, вопросы о роли срочного интраоперационного патоморфологического исследования, а также практическом применении современных знаний о молекулярно-биологических особенностях опухоли в процессе принятия решений об объеме хирургического лечения, оптимальных сроках выполнения хирургического лечения при раке молочной железы, а также лечении пациенток с исходно-неоперабельным РМЖ. Все это и послужило причиной проведения данной диссертационной работы.

С учетом вышеперечисленных аспектов нами было инициировано данное диссертационное исследование, посвященное оценке различных аспектов лечения пациенток с местно-распространенным РМЖ. Исследование суммирует 20-летний опыт и экспертизу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в онкомамологии.

Степень ее разработанности

Возможность выполнения органосохранных операций у больных местно-распространенным РМЖ изучалась в нескольких исследованиях, однако показания к уменьшению объема операции на молочной железе точно не сформулированы и в основном отдаются на откуп хирургу. Также неоднозначным является интервал между окончанием неoadьювантной химиотерапии и хирургическим этапом. Несмотря на то, что был проведен ряд исследований, все они носили ретроспективный характер и представляют противоречивые результаты. Оптимальный срок проведения операции не определен. Важным аспектом является определение необходимости проведения срочного интраоперационного исследования краев резекции. Общая точность данного метода колеблется в пределах от 73% до 91%, при этом исследователи отмечают увеличение продолжительности хирургического этапа. Данные обстоятельства также приводят к высокому уровню субъективизма в принятии решения о необходимости срочного морфологического исследования. Не менее важным вопросом является стремление

к уменьшению объема лимфодиссекции у больных местно-распространенным раком молочной железы, однако проведенные исследования основаны на небольшом числе включенных в них пациентов и не могут служить твердой основой для принятия однозначных клинических решений. Решению обозначенных выше проблем посвящена избранная тема диссертационного исследования, что свидетельствует о её актуальности, а также определяет её основную цель и задачи.

Цель исследования

Целью проведения данной диссертационной работы было улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами рака молочной железы.

Задачи исследования

1. Изучить частоту возможной «конверсии» после неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенными и нерезектабельными формами РМЖ в резектабельные формы заболевания, в числе в зависимости от эффекта и фенотипа опухоли;
2. Изучить онкологическую безопасность выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств у пациенток с РМЖ после «конверсии» в резектабельное состояние;
3. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения у пациенток с условно-резектабельным РМЖ после проведения неoadьювантной химиотерапии;
4. Изучить превалентность и эффективность различных методов лечения пациенток с нерезектабельным РМЖ, у которых не удалось достичь «конверсии» в резектабельное состояние после стандартной индукционной химиотерапии в реальной клинической практике.
5. Провести анализ качества жизни пациенток с зависимости от объема и вида оперативного вмешательства на молочной железе, а также объема лимфодиссекции;
6. Определить оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-

распространенным РМЖ, а также частоту и характер хирургических осложнений в зависимости от сроков выполнения хирургического этапа лечения;

7. Оценить влияние выполнения разметки первичной опухоли и лимфатических узлов перед проведением системной противоопухолевой терапии на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток и на объем удаляемых тканей;

8. Оценить частоту выявления позитивных краев резекции при использовании интраоперационного патоморфологического исследования, чувствительность и специфичность данного метода у пациенток с местно-распространенным РМЖ, влияние на частоту выполнения повторных хирургических вмешательств;

9. Оценить прогностическую значимость достижения полной патоморфологической регрессии в краях резекции опухоли;

10. Изучить роль интраоперационного исследования лимфатических узлов;

11. Оценить добавочное время проведения интраоперационного патологоанатомического исследования и его влияние на среднюю длительность оперативного вмешательства при местно-распространенных формах РМЖ.

Научная новизна

На большом клиническом материале проведено изучение частоты «конверсии» после неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами РМЖ в операбельные формы заболевания. Нами было продемонстрировано, что в современных условиях проведение эффективной системной противоопухолевой терапии в большинстве случаев позволяет осуществить «конверсию» в соответствии с указанным определением. Так, показатель успешного выполнения хирургического этапа лечения составил 74,4%, таким образом, оперативное вмешательство было успешно проведено 693 пациенткам с первично-нерезектабельным местно-распространенным РМЖ. В том числе, нами было продемонстрировано достоверное улучшение результатов лечения пациенток при «условно-резектабельном» раке молочной железы при выборе хирургической тактики лечения по сравнению с проведением консервативной химиолучевой терапии.

Впервые в России была продемонстрирована онкологическая безопасность и радикальность выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств при местно-распространенных формах РМЖ после неoadьювантной химиотерапии – не было получено достоверных различий в выживаемости пациенток после выполнения радикальной мастэктомии и органосохраняющих вмешательств по результатам проведения как однофакторного, так и многофакторного анализа. В рамках валидационного исследования продемонстрирована высокая конкордантность между исследованием биопсии сторожевых лимфатических узлов и оценкой состояния лимфатических узлов после подмышечной лимфаденэктомии, что создает предпосылки для проведения последующих исследований в данной области.

Впервые в России обосновано выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы и создан научный задел для проведения будущих исследований в данной области.

Получены данные по значимому улучшению качества жизни пациенток на фоне выполнения органосохраняющих вмешательств. Нами установлено, что по сравнению с радикальной мастэктомией при местно-распространенном РМЖ выполнение органосохраняющего вмешательства ассоциируется с лучшими показателями качества жизни с точки зрения восприятия пациентками собственного тела, негативных симптомов со стороны молочной железы и верхней конечности, общего, физического и эмоционального состояния пациенток. Среди пациенток, которым выполняется радикальная мастэктомия, различия нивелируются при выполнении реконструктивно-пластических вмешательств.

Впервые в России при местно-распространенном РМЖ оценена диагностическая ценность выполнения разметки первичной опухоли и метастатически измененных лимфатических узлов. Сделан вывод о превосходящей эффективности использования радиоизотопных меток перед рентгенконтрастными вариантами меток с точки зрения частоты их успешной идентификации. Установлено, что установка меток способствует сокращению размеров кожных разрезов, а также уменьшению объема удаляемой ткани молочной железы без

ущерба онкологическому радикализму проводимых вмешательств – сокращение объема хирургического вмешательства не приводит к повышению частоты локорегионарных рецидивов заболевания.

Проведена оценка влияния сроков выполнения хирургического лечения на вероятность полной патоморфологической регрессии опухоли, а также отдаленные результаты лечения пациенток, с точки зрения выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, а также риска локорегионарного прогрессирования опухолевого процесса. На большом клиническом материале продемонстрировано, что чем позже выполняется хирургический этап лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии, тем ниже вероятность полной патоморфологической регрессии опухоли, в первую очередь – при высокоагрессивных опухолях молочной железы. Факт позднего проведения хирургического вмешательства также снижает показатели безрецидивной выживаемости пациенток. Выявлено, что выполнение хирургических вмешательств в ранние сроки после завершения неoadьювантной химиотерапии ассоциируется с достоверным повышением рисков хирургических осложнений, однако данный негативный эффект нивелируется по истечению 3-недельного срока с момента завершения химиотерапии. Дополнительно, нами была определена рациональность проведения анти-HER2 терапии до момента выполнения хирургического вмешательства при невозможности его проведения в оптимальном временном интервале.

Впервые в мире проведен всесторонний анализ целесообразности выполнения срочного интраоперационного патоморфологического исследования с учетом различных хирургических факторов, включая выполнение реконструктивно-пластических вмешательств, биопсии сторожевых лимфатических узлов, а также варианта хирургического вмешательства. Определены показатели чувствительности и специфичности метода срочного интраоперационного исследования. Установлено, что выполнение данного вида исследований значимо увеличивает длительность оперативного вмешательства в тех случаях, когда пациенткам не выполняется реконструктивно-пластический

этап вмешательства. Выявлено, что хотя срочное патоморфологическое исследование позволяет снизить вероятность выполнения нерадикальной резекции молочной железы, данный фактор не оказывает значимого влияния на результаты лечения пациенток. Продемонстрировано, что отказ от выполнения повторной резекции молочной железы не приводит к повышению рисков прогрессирования опухолевого процесса в случае достижения полной патоморфологической регрессии опухоли.

Теоретическая и практическая значимость

Нами обоснована возможность выполнения органосохраняющих вариантов хирургического лечения у пациенток с местно-распространенными формами. Доказано, что данный вид хирургического лечения обеспечивает хорошие онкологические результаты лечения с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости пациенток и при этом улучшает показатели качества жизни пациенток. Подтверждена важность проведения хирургического этапа при лечении пациенток с «условно-резектабельными» опухолями молочной железы – в ситуациях сохранения отека, надключичной или подключичной лимфаденопатии, выполнение хирургического лечения позволяет достичь лучших результатов хирургического лечения по сравнению с проведением консервативных вариантов лечения. Оценены практические аспекты проведения срочного интраоперационного патоморфологического исследования, в частности, его влияние на непосредственные результаты лечения местно-распространенного РМЖ с точки зрения частоты выполнения R0 и R1 резекций, а также влияние срочной интраоперационной патоморфологической диагностики на длительность оперативного вмешательства. Изучены оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии в том числе – в зависимости от фенотипа опухоли. Проведено валидационное исследование выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном РМЖ. Некоторые результаты нашей работы внесены в клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы.

Методология и методы исследования

Научное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне с использованием современного сертифицированного оборудования и высокотехнологичных методов лечения, основано на большом количестве клинического материала. Сбор, обработка и анализ исходных данных проведены с использованием современных статистических методов и компьютерных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Больным местно-распространенным раком молочной железы возможно выполнение органосохраняющего лечения после неoadьювантной лекарственной терапии в случае достижения желаемого терапевтического эффекта.
2. Проведение хирургического этапа после неoadьювантной лекарственной терапии достоверно улучшает показатели безрецидивной выживаемости у условно-операбельных больных.
3. Интервал более 42 дней между окончанием неoadьювантной лекарственной терапии и хирургическим этапом оказывает негативное воздействие на вероятность достижения полного лечебного патоморфоза.
4. Выполнение интраоперационного патоморфологического исследования не улучшает показатели выживаемости и не снижает вероятность необходимости повторного хирургического вмешательства, но достоверно увеличивает продолжительность выполнения операции.
5. Разметка опухоли перед началом неoadьювантной лекарственной терапии позволяет уменьшить объем удаляемых тканей и для кожного разреза.
6. Больным со стадией T4N0 возможно проведение биопсии сторожевых лимфатических узлов.
7. Объем хирургического лечения влияет на качество жизни больных. В связи с этим, должно отдаваться предпочтение выполнению органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций.

Степень достоверности и апробации результатов

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе данных пациентов местно-распространенным раком молочной железы, которым

проводилось лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2000 по 2022 годы.

Объектом исследования стали 1129 пациентов III стадией рака молочной железы. Показатель конверсии в операбельное состояние оценивался у 931 больной. Анализ влияния мутаций в генах BRCA 1,2 оценен у 824 пациенток.

Группа пациенток, которым была выполнена органосохраняющая операция, составила 179 человек, по отношению к которой был проведен метод «псевдорандомизации», при этом в контрольную группу вошло 358 больных, которым была выполнена мастэктомия. При оценке влияния времени между окончанием неoadьювантной химиотерапии и операцией в анализируемую группу вошло 794 пациентки. Биопсия сторожевых лимфатических узлов была выполнена 38 женщинам, которые вошли в валидационное исследование. Оценка качества жизни с помощью стандартизированных опросников проведена у 352 женщин в сроки более 12 месяцев после окончания хирургического лечения.

Все данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования формализованы при помощи специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных на основе электронных таблиц Excel.

Статистический анализ и обработка полученных результатов проводились при помощи использования следующих пакетов программ и программного обеспечения:

- R version 4.2.1[128].
- RStudio version 2022.07.2 (b. 576, “Spotted Wakerobin);
- MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014);
- IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Corp);

Доверительные границы к частоте и медиане определялись на основании биномиального распределения. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия «хи-квадрат», для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера. Для числовых характеристик использовали представление $M \pm m$, или «среднее арифметическое» \pm «статистическая погрешность среднего». Для сравнения

средних величин использовался метод линейного регрессионного анализа с расчетом среднего значения, доверительного интервала, стандартной ошибки и достоверности получаемых различий для константы и оцениваемых ковариат. Альтернативно мог использоваться t-критерий. Выживаемость оценена с помощью метода Каплан-Мейера, сравнение кривых выживаемости проведено с помощью Лог-ранг теста. Применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Факторы риска, влияющие на выживаемость, искали при помощи регрессии Кокса (одно- и многофакторный анализы). Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Материалы настоящего диссертационного исследования доложены и обсуждены на Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (Москва, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); I, II, III Международных форумах "Инновационная онкология" (Москва, 2020, 2021, 2022); XXIV, XXVI Российских онкологических конгрессах (Москва, 2020, 2022); VI, VII Международных Петербургских онкологических форумах "Белые ночи" (Санкт-Петербург, 2020, 2021); Научно-практической конференции «Современные достижения в онкологии «Заря Востока» (Южно-Сахалинск, 2019); Научно-практической конференции «В краю вулканов» (Петропавловск-Камчатский 2022); Мастер-классах «Диагностика и лечение локализованного и местно-распространённого рака молочной железы» (Ярославль, Смоленск, Симферополь, Якутск 2018); Мастер-классах «Диагностика и лечение рака молочной железы» (Кемерово, Новосибирск, 2019); Мультидисциплинарных мастер-классах «Диагностика и лечение рака молочной железы» (Благовещенск, Челябинск, 2021, Псков, Кемерово, Пермь, 2022, Новосибирск, Тюмень 2023); Конференции с международным участием «Современные стандарты и новые направления в лечении рака молочной железы» (Москва, 2022); II Съезде онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики Челябинской области (Челябинск, 2022); Научно-практических школах по хирургическому лечению РМЖ (Москва, 2019, 2021, 2022, 2023); XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (онлайн, 2022)

Апробация диссертации состоялась «07» апреля 2023 года (протокол № 133) на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) отдела онкомамологии, онкологического отделения хирургических методов лечения № 16, онкологического отделения пластической хирургии, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1 отдела лекарственного лечения, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 отдела лекарственного лечения, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностического, отделения радиотерапии научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования централизованных вспомогательных подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертации утверждена 10.12.2018 г. на заседании учёного совета Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Личный вклад

Автор работал в рамках представленной темы с 2000 года. Автором сформулирована тема диссертационной работы, определена цель и дизайн исследования, поставлены задачи. Автором лично выполнено более 500 операций у исследуемой группы больных. Проведен сбор, систематизация и статистическая обработка полученных результатов, на основании которых сделаны выводы и определены практические рекомендации. Автором составлена база данных больных с местно-распространенным раком молочной железы, проведен

всесторонний анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от различных факторов прогноза. Проведен однофакторный и многофакторный анализ, продемонстрировавший возможность проведения органосохранных и функционально-щадящих операций у больных местно-распространенным раком молочной железы. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования Петровского Александра Валерьевича внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. (Акт о внедрении результатов исследования от 21 марта 2023 года).

Результаты диссертационного исследования Петровского Александра Валерьевича внедрены в учебный процесс кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования централизованных вспомогательных подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс от 21 марта 2023 года), и включены в цикл лекций при изучении дисциплины Онкология, читаемой ординаторам, аспирантам и слушателям цикла повышения квалификации врачей из разных регионов Российской Федерации (Краснодарский край, Самарская область, Иркутская область, Приморский край, Чувашская Республика, Республика Татарстан, Челябинская область, Новосибирская область, Республика Башкортостан, Кабардино-Балкарская Республика, Республика Коми, Красноярский край, Архангельская область, Оренбургская область, по направлению подготовки (специальности) 31.08.57 Онкология.

Основные научные положения, выводы и рекомендации докторской диссертации Петровского Александра Валерьевича на тему: «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии» на внедрены в учебный процесс кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ

ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России при изучении дисциплины «Онкология», преподаваемой студентам, ординаторам, аспирантам по направлению подготовки 31.06.01. Клиническая медицина. Направленность Онкология (Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс от 24 марта 2023 года).

Публикации

По материалам диссертации автором опубликовано 22 работы, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 4 иных публикации по результатам исследования, получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Соответствие паспорту научной специальности

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертации, полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п.10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 377 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, списка сокращений, библиографического указателя. Список литературы включает 170 источников, в том числе 25 отечественных и 145 зарубежных. Работа иллюстрирована 75 рисунками и 83 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Нами было проведено одноцентровое ретроспективное и проспективное наблюдательное исследование. Материалом для представленного ретроспективного исследования послужили результаты комплексного лечения 1129 пациенток с местно-распространенным раком молочной железы, получавших лечение в период с 2000 по 2020 гг. Всем больным на первом этапе была проведена неоадьювантная химиотерапия и/или эндокринотерапия. Диссертационное исследование включает в себя несколько основных частей, логично дополняющих друг друга, посвященных оценке множества актуальных научных и практически значимых вопросов по комбинированному лечению местно-распространенного РМЖ.

В первой части диссертационной работы проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных местно-распространенным РМЖ. Данная глава должна рассматриваться как основная в структуре диссертационной работы. В этом разделе проанализированы результаты лечения 931 пациентки, 693 из которых были прооперированы после неоадьювантной лекарственной терапии.

Основными критериями включения и исключения из данной части нашего диссертационного исследования были:

1. Пациентки с морфологически верифицированным инвазивным протоковым или инвазивным дольковым РМЖ;
2. Возраст пациенток от 18 до 80 лет;
3. Стадия опухолевого процесса IIIA-IIIС;
4. Наличие клинических и радиологических данных об исходной распространенности опухолевого процесса;
5. Наличие данных о фенотипических характеристиках опухоли до начала неоадьювантной химиотерапии;

6. Проведение ≥ 4 курсов неоадьювантной химиотерапии или ≥ 3 мес. неоадьювантной эндокринотерапии (при люминальных подтипах);

7. Наличие клинических и радиологических данных о распространенности опухолевого процесса после завершения неоадьювантной химиотерапии, совокупность которых позволяет отнести пациентку к категории операбельных, условно-операбельных или неоперабельных в соответствии с указанными выше критериями;

8. Наличие клинической информации о выполненном оперативном вмешательстве и/или других методах проведенного лечения после завершения неоадьювантной химиотерапии;

Критерии исключения:

1. Наличие доказанных отдаленных метастазов РМЖ на момент постановки диагноза;

2. Цитологическое и/или иммуноцитохимическое подтверждение диагноза до начала неоадьювантной химиотерапии в отсутствии гистологической верификации опухолевого процесса;

3. Неоадьювантная химиотерапия с использованием нестандартных режимов лечения (например, без использования таксанов и/или антрациклинов);

4. Проведение неоадьювантной химиотерапии по поводу местного рецидива РМЖ после ранее выполненного радикального хирургического лечения;

5. Проведенная неоадьювантная лучевая терапия вне контекста лечения пациенток, не достигших операбельного состояния;

6. Проведенная неоадьювантная лучевая терапия до проведения системной неоадьювантной терапии;

7. Отсутствие в медицинской документации пациентки патоморфологического отчета о наличии и/или состоянии резидуальной опухоли в молочной железе и/или лимфатических узлах.

Указанные критерии включения и исключения были разработаны для определения популяции исследования и возможности корректной их дальнейшей экстраполяции. В соответствии с основной целью проведения диссертационной

работы, в качестве первичной конечной точки исследования была выбрана выживаемость без прогрессирования пациенток с операбельным РМЖ в зависимости от вида хирургического лечения. Вторичные конечные точки исследования включали:

1. Частоту успешной «конверсии» из неоперабельного в операбельный РМЖ после проведения неoadьювантной терапии;
2. Частоту успешной «конверсии» из неоперабельного в операбельный РМЖ после проведения неoadьювантной химиотерапии в зависимости от фенотипа опухоли;
3. Безрецидивную выживаемость пациенток с условно-операбельным РМЖ после проведения хирургического лечения в зависимости от фенотипа опухоли;
4. Общую выживаемость пациенток с условно-операбельным РМЖ;
5. Общую выживаемость пациенток с условно-операбельным РМЖ в зависимости от фенотипа опухоли;
6. Общую выживаемость пациенток с операбельным РМЖ в зависимости от вида хирургического лечения;
7. Общую выживаемость пациенток с операбельным РМЖ в зависимости от вида хирургического лечения при различных фенотипах опухоли;
8. Выживаемость без прогрессирования пациенток с неоперабельным РМЖ;
9. Общая выживаемость пациенток с неоперабельным РМЖ;
10. Качество жизни прооперированных пациенток после проведенного лечения в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Второй раздел нашего исследования был посвящен оценке оптимальных сроков выполнения хирургического этапа лечения и влияния данного фактора на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток с точки зрения частоты достижения полной патоморфологической регрессии опухолевого процесса, локорегионарной безрецидивной выживаемости, беспрогрессивной

выживаемости, общей выживаемости пациенток, а также частоты развития осложнений хирургического лечения.

Третий раздел диссертационного исследования оценивает важность и целесообразность выполнения дополнительной инвазивной лечебно-диагностической процедуры – разметки опухоли и лимфатических узлов перед противоопухолевым лечением на результаты лечения пациенток, выполнение которой может способствовать уменьшению травматичности хирургического лечения без снижения онкологического радикализма хирургического вмешательства, а также повышению точности послеоперационной патоморфологической диагностики.

В главе данной диссертационной работы, посвященной оценке современной роли срочной патоморфологической диагностики в онкологии, разобраны актуальные проблемы применения данной методики в современной онкологической практике. Целью этого раздела было оптимизировать использование интраоперационной патологоанатомической диагностики при выполнении органосохраняющих вмешательств при РМЖ за счет проведения всесторонней оценки получаемых результатов при выполнении различных вмешательств, включая изучение краев зоны резекции при выполнении органосохраняющих вариантов хирургических вмешательств при местно-распространенном РМЖ, исследование «сторожевых» лимфатических узлов, а также оценка временных затрат на дополнительное проведение интраоперационного исследования в зависимости от особенностей выполняемого хирургического вмешательства.

В разделе диссертационной работы, посвященном оценке качества жизни пациенток после проведения лечения, нами были проанализированы результаты лечения больных местно-распространенным РМЖ с точки зрения самих пациенток (patient-reported outcomes) – с использованием специальных валидированных шкалы исследовали различные показатели удовлетворенности пациенток проведенным лечением и его отдаленными функциональными и эстетическими результатами

Основные характеристики анализируемой группы пациенток представлены в Таблице 1, включая их распределение по стадиям, морфологическим особенностями опухолей, а также вариантам проведенного предоперационного, послеоперационного и хирургического лечения.

Таблица 1 – Общие характеристики анализируемой группы пациенток

Признак	Н пациенток	% (min-max)
Всего включено	1129	100%
Возраст, медиана	46,9 лет	24-87 лет
Стадия Т*		
Т1	282	25,0%
Т2	142	12,6%
Т3	319	28,3%
Т4	386	34,2%
Стадия N*		
N0	64	5,7%
N1	394	34,9%
N2	458	40,6%
N3	213	18,9%
Стадия M0*		
M0	1129	100%
M1	0	0,0%
Стадия AJCC		
ША	621	55,0%
ШВ	295	26,1%
ШС	213	18,9%
Размер опухоли, медиана	58,1 мм	10-124 мм
Гистологический тип		
Протоковый	922	81,7%
Дольковый	87	7,7%
БДУ или другие	120	10,6%
Ст. злокачественности		
Grade 1	178	15,8%
Grade 2	603	53,4%
Grade 3	348	30,8%
Подтип опухоли		
Люминальный А	215	19,0%
Люминальный В (HER2-)	212	18,8%
Люминальный В (HER2+)	233	20,8%
HER2+	193	17,0%
Тройной негативный	276	24,4%

Продолжение Таблицы 1

Предоперационная**		
Химиотерапия	1017	90,1%
Эндокринотерапия	116	10,3%
Анти-HER2-терапия	430	38,1%
Другие виды терапии***	5	0,4%
Мутации BRCA1/2		
Выявлены	122	10,8%
Не выявлены	702	62,2%
Статус неизвестен	305	27,0%
Полный патоморфоз		
Нет	814	72,1%
Да	315	27,9%
Достигнута резектабельность		
Да***	874	77,4%
Нет	133	11,8%
Условно	122	10,8%
Проведено хирургическое лечение		
Да	1046	92,6%
Нет	83	7,4%
Проведена лучевая терапия		
Адьювантно****	991	87,8%
Неoadьювантно	133	11,8%
Нет	5	0,4%

*указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; **сумма составляет >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadьювантной терапии (например, химиотерапия + анти-HER2-терапия); БДУ – без дополнительного уточнения; ***после завершения этапа неoadьювантной лекарственной терапии, без учета «условно-резектабельных» пациенток, а также тех, кому в последующем смогло быть выполнено хирургическое лечение после проведения дополнительных методов лечения; ****оценка у пациенток в группе резектабельного и условно-резектабельного РМЖ

Результаты исследования

Из 1129 пациенток IIIa-IIIc стадиями, вошедших в наше исследование, у 198 (17,5%) стадия опухолевого процесса исходно была оценена как cT3N1M0, кому в соответствии с клиническими рекомендациями на первом этапе может быть в некоторых случаях выполнено хирургическое лечение. За вычетом эти пациенток,

оперативное вмешательство было успешно проведено 693 из 931 пациенткам с первично-нерезектабельным местно-распространенным РМЖ, таким образом показатель успешного выполнения хирургического этапа лечения составил 74,4%. Этот показатель можно расценивать как показатель «конверсии» пациенток из неоперабельного в операбельное состояние.

По результатам проведенного неоадьювантного лекарственного лечения пациентки были разделены на три подгруппы: резектабельных 874 (77,4%), условно-резектабельных 122 (10,8%) и нерезектабельных 133 (11,8%) опухолей. В группе резектабельного РМЖ 129 (20,5%) пациенткам были выполнены органосохраняющие хирургические вмешательства, таких пациенток не было в группах условно-резектабельного и, тем более, нерезектабельного РМЖ ($p < 0,001$). Радикальная мастэктомия была проведена 695 (79,5%), 122 (100,0%) пациенток в группе резектабельного и условно-резектабельного РМЖ ($p < 0,001$), кроме того, данный вид вмешательства также был проведен 50 (37,6%) пациенток в группе «нерезектабельного» РМЖ – в этой категории пациенток проведение хирургического вмешательства стало возможным после проведения курса «неоадьювантной» лучевой терапии ($p < 0,001$). Полная патоморфологическая регрессия – один из «ключевых» факторов прогноза для пациенток с РМЖ после неоадьювантной терапии – была достигнута у 261 (29,9%) пациенток в группе резектабельного РМЖ, 29 (23,8%) в группе условно-резектабельного РМЖ и всего 15 (11,3%) в группе нерезектабельного опухолевого процесса. Различия были статистически достоверными ($p = 0,008$ для первого сравнения и $< 0,001$ для второго), и, вероятно, отражают более высокую биологическую чувствительность опухоли к проведенной неоадьювантной лекарственной терапии у тех пациенток, которые по итогу её проведения достигли резектабельного состояния.

Пациентки с «условно»-резектабельным РМЖ характеризуются достоверно более высоким риском прогрессирования опухолевого процесса (ОР 3,285; 95% ДИ 2,376-4,540; $p < 0,001$), равно как и пациентки, не достигшие резектабельности после завершения этапа неоадьювантной лекарственной терапии (ОР 6,058; 95% ДИ 4,617-7,948; $p < 0,001$). На Рисунке 1 представлены Кривые Каплана-Майера,

иллюстрирующие различия в выживаемости пациенток в зависимости от принадлежности к различным хирургическим группам (расчетный показатель p приведен для общего сравнения между группами). Для лучшей визуализации для групп органосохраняющего лечения и выполнения радикальной мастэктомии представлены две различные кривые. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости в группах резектабельного, условно-резектабельного и нерезектабельного РМЖ составил 89,9% (95% ДИ 87,9-91,9%), 67,0% (95% ДИ 58,9-76,2%) и 55,4% (95% ДИ 47,5-64,7%), соответственно.

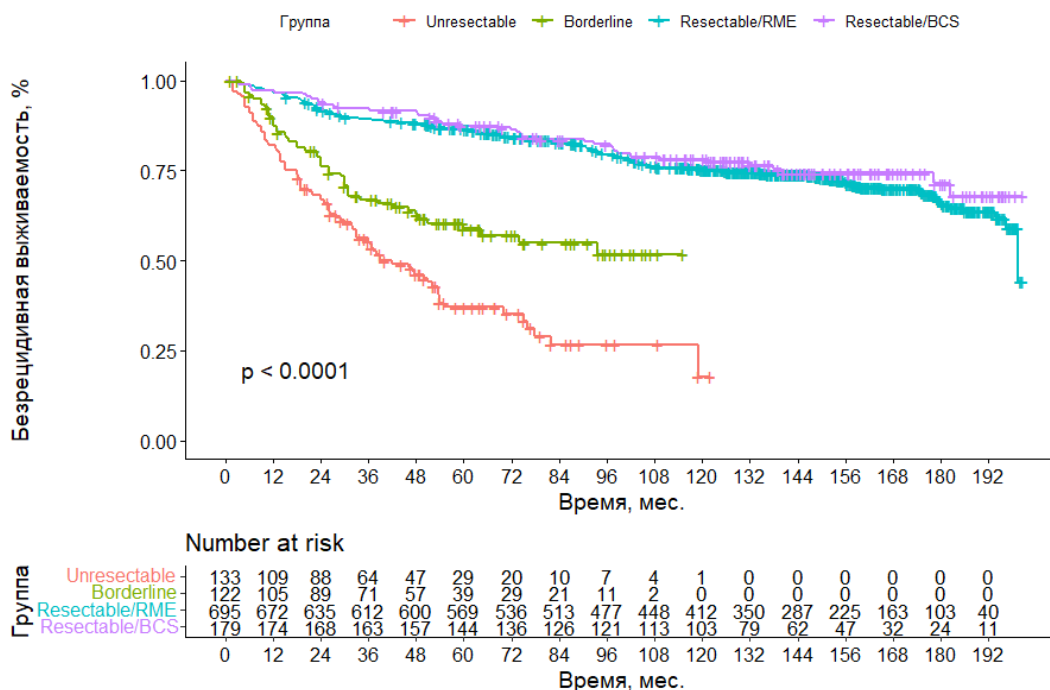


Рисунок 1– Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в группах резектабельного, условно-резектабельного и нерезектабельного рака молочной железы после завершения этапа неoadъювантной лекарственной терапии

Вариант проведенного хирургического лечения оказывал значимое влияние на отдаленные результаты лечения пациенток. Мы разделили всех пациенток четыре возможные категории – 1) пациентки, достигшие резектабельного или условно-резектабельного состояния и которым после завершения этапа лекарственного лечения была выполнена радикальная мастэктомия (референсная категория при проведении данного анализа), 2) «резектабельные» пациентки, прошедшие органосохраняющие варианты хирургического лечения, 3) пациентки,

не достигшие резектабельного статуса, которым радикальная мастэктомия была выполнена после проведения этапа лучевой терапии, 4) пациентки, получившие только системную терапию с последующей лучевой терапией в качестве самостоятельного варианта локального лечения.

При сравнении остальных категорий пациенток с группой радикальной мастэктомии была выявлена некоторая тенденция к улучшению результатов лечения для пациенток после органосохраняющего хирургического лечения (ОР 0,750; 95% ДИ 0,540-1,040; $p=0,085$), хотя различия не достигли статистической значимости. Наиболее вероятная причина обнаруженной «позитивной» статистической тенденции, на наш взгляд, заключается в искусственном отборе пациенток для данного варианта лечения. В то же время, несколько других авторов сообщили о благоприятных отдаленных результатах выполнения органосохраняющих вмешательств при местно-распространенном РМЖ, в частности в мета-анализе Sun и соавт. было выявлено улучшение результатов лечения по сравнению с радикальной мастэктомией. В то же время, пациентки, которым была выполнена радикальная мастэктомия после проведения неоадьювантной лучевой терапии характеризовались значимым повышением рисков прогрессирования опухолевого процесса по сравнению с опорной категорией пациенток (ОР 5,471; 95% ДИ 3,803-7,870; $p<0,001$). Аналогичная картина была выявлена и при анализе результатов лечения пациенток, которым хирургическое лечение не было проведено вовсе (ОР 4,358; 95% ДИ 3,147-6,035; $p<0,001$). Риски прогрессирования опухолевого процесса были достоверно ниже у тех пациенток, у которых удалось достичь полной патоморфологической регрессии опухоли после проведенного неоадьювантного лечения (ОР 0,563; 95% ДИ 0,434-0,730; $p<0,001$), что соответствует снижению относительного риска развития рецидива опухолевого процесса на 44% по сравнению с пациентками с наличием «жизнеспособной» опухоли после предоперационного лечения.

Вид хирургического лечения оказывал достоверное влияние на риски локорегионарного рецидива РМЖ для всех проанализированных групп лечения. По сравнению с группой мастэктомии, выполненной сразу после завершения

неoadьювантной лекарственной терапии, пациентки которым данный вариант хирургического вмешательства был проведен после дополнительной неoadьювантной лучевой терапии характеризовались достоверно более высокими рисками локорегионарного рецидива РМЖ (ОР 0,644; 95 ДИ 3,228-11,315; $p < 0,001$). Аналогичная картина отмечалась и среди пациенток, которым была проведена лучевая терапия в качестве самостоятельного варианта локального лечения, а хирургическое лечение выполнено не было (ОР 3,032; 95% ДИ 1,535-5,993; $p = 0,001$). Примечательно, что риски возникновения локорегионарных рецидивов заболевания были ниже среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение по сравнению с референсной группой выполнения мастэктомии (ОР 0,518; 95% ДИ 0,269-1,000; $p = 0,050$). Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток, иллюстрирующие полученные нами результаты, представлены на Рисунке 2.

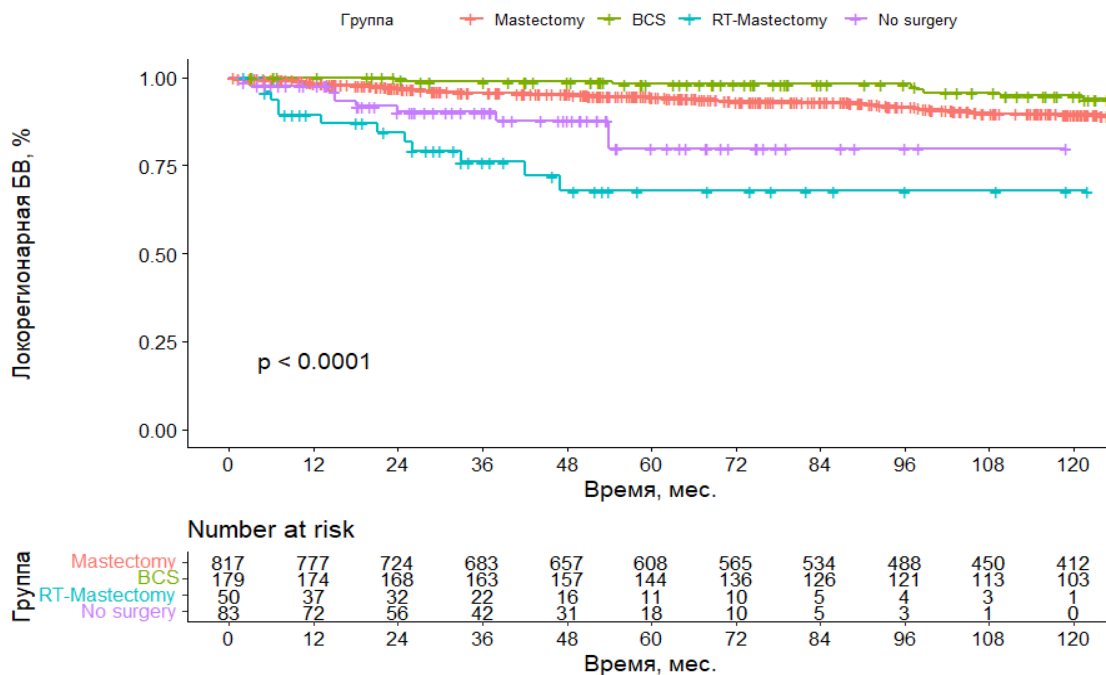


Рисунок 2 – Локорегионарная выживаемость без прогрессирования пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от группы хирургического лечения; mastectomy – группа радикальной мастэктомии после неoadьювантной терапии; BCS – группа органосохраняющего лечения после неoadьювантной терапии; RT-Mastectomy – группа выполнения мастэктомии после проведения неoadьювантной лекарственной и лучевой терапии; no surgery- группа без хирургического лечения

В соответствии со сформированными задачами исследования нами был дополнительно проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от варианта операции –мастэктомии или органосохраняющих вариантов хирургии. В первую группу вошли 695 пациенток с местно-распространенным раком молочной железы, во вторую – 179. Сформированные группы пациенток были сопоставимы по основным характеристикам кроме Т стадии первичной опухоли – среди пациенток в группе выполнения мастэктомии было достоверно больше пациенток с Т4 стадией – 170 (24,5%) по сравнению с 20 (11,2%) в группе органосохраняющего хирургического лечения ($p < 0,05$).

При анализе локорегионарной безрецидивной выживаемости в однофакторном анализе (Рисунок 3) была выявлена стойкая тенденция к снижению рисков локорегионарного рецидива на фоне применения органосохраняющего подхода (ОШ 0,520; $p = 0,061$). С учетом результатов однофакторного анализа мы составили многофакторную модель для оценки влияния варианта хирургического лечения на результаты лечения местно-распространенного РМЖ. Результаты многофакторного анализа демонстрируют отсутствие ухудшения результатов локального контроля при проведении органосохраняющего лечения у пациенток с РМЖ. Более того, была выявлена тенденция – недостоверная в многофакторном анализе – к улучшению локального контроля у данной категории больных. Безусловно, эту находку следует интерпретировать с осторожностью – очевидно, что с учетом ретроспективного характера нашего исследования в первую очередь следует принимать во внимание влияние различных неучтенных факторов. В первую очередь – в группе органосохраняющего лечения всего у 20 (11,2%) пациенток было выполнено органосохраняющее лечение по сравнению с 170 (24,5%) пациенток в группе мастэктомии, при этом выполнение органосохраняющего лечения при Т4 допускалось только при минимальном отеке кожи. Соответственно, мастэктомия выполнялась менее благоприятной в прогностическом отношении категории пациенток, что, естественно, могло отразиться на результатах лечения. Тем не менее, результаты многофакторного анализа подтвердили безопасность выполнения и «жизнеспособность»

органосохраняющей хирургии при местно-распространенном РМЖ – по крайней мере, у отобранных для проведения данного варианта лечения пациенток.

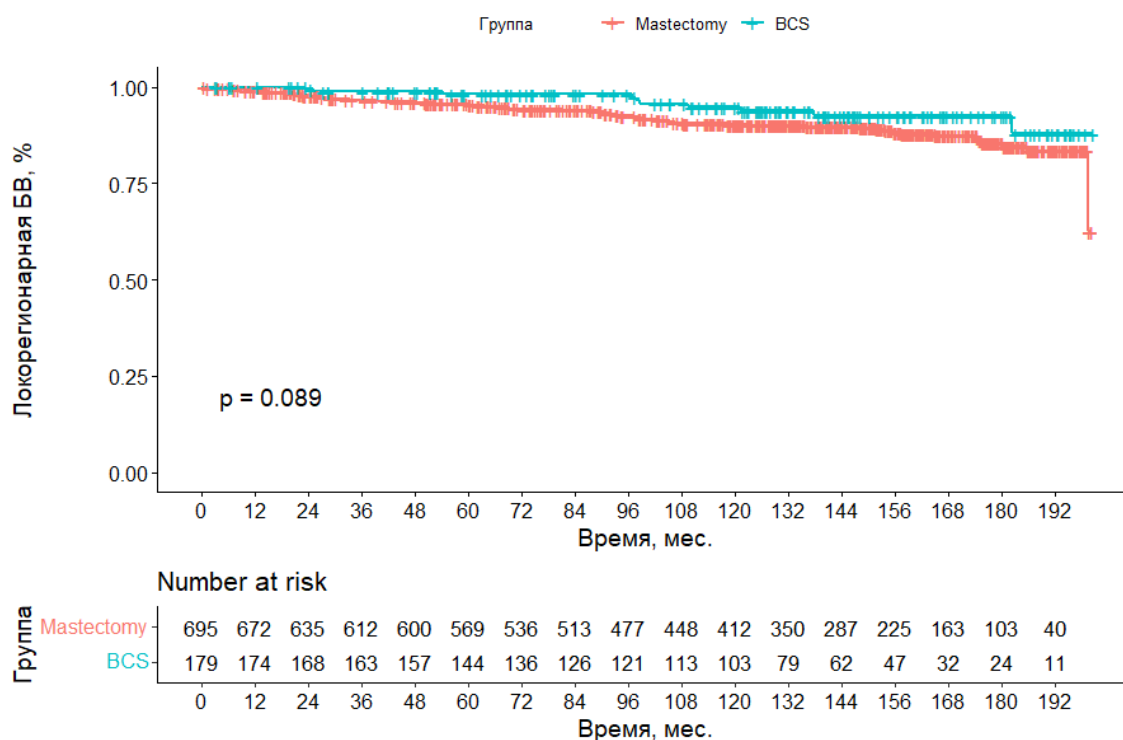


Рисунок 3 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости в зависимости от вида хирургического лечения

При анализе безрецидивной (ОР 0,868; 95% ДИ 0,622-1,212; $p=0,407$) и общей выживаемости (ОР 0,915; 95% ДИ 0,610-1,372; $p = 0,667$) продемонстрировано отсутствие статистически достоверных различий в зависимости от выбранного варианта хирургического лечения (выполнения мастэктомии или органосохраняющего варианта). При проведении однофакторного и многофакторного анализа подтверждено данное утверждение.

Для решения задачи о влиянии сроков проведенного хирургического лечения после окончания неoadьювантной химиотерапии нами были проанализированы 874 пациентки с IIIA-IIIС стадиями РМЖ. Медиана времени до проведения хирургического лечения в общей популяции исследования составила 30 дней (от 10 до 95 дней), большинство пациенток прошли хирургический этап лечения в срок от 23 до 39 дней. Медиана длительности наблюдения за включенными в исследование пациентками составила 147 мес. (95% ДИ 144-152 мес.). Всего в популяции

пациенток, включенных в данную часть диссертационного исследования, полный лечебный патоморфоз был отмечен у 250 (31,4%) пациенток. По результатам проведенного однофакторного анализа данных, время до проведения хирургического лечения достоверно ассоциировалось с вероятностью достижения полной патоморфологической регрессии опухоли – увеличение данного срока на каждый 1 день было ассоциировано со снижением шансов на достижения полного патоморфоза опухоли (ОШ 0,982; $p = 0,009$). По результатам проведенного многофакторного анализа нами было подтверждено независимое негативное влияние временного интервала до проведения хирургического лечения на вероятность достижения полной патоморфологической регрессии опухоли ($p=0,049$). Для того, чтобы дополнительно уточнить влияние сроков до выполнения хирургического лечения на вероятность достижения полного патоморфоза опухоли у пациенток с местно-распространенным РМЖ было решено повторить проведение аналогичного анализа с включением показателя времени до хирургического лечения в виде категориальной переменной – с трансформацией исходных данных и разбивкой их на три временных периода – 0-21 день (3 недели), 22-42 дня (3-6 недель) и >42 дней (>6 недель).

По результатам проведенного регрессионного анализа было выявлено, что наиболее выраженное снижение шансов на достижение полной патоморфологической регрессии опухоли отмечалось при задержке выполнения оперативного лечения ≥ 42 дней с момента завершения химиотерапии (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты логистического регрессионного анализа по оценке вероятности достижения полной патоморфологической регрессии

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
β_0 (intercept)	0,561	0,406-0,766	<0,001
Время			
≤21 дня	1 (референс)	-	-
22-42 дня	0,833	0,578-1,208	0,332
>42 дней	0,576	0,343-0,954	0,033

*закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОШ за каждую единицу изменения переменной; **референсная категория при проведении анализа данных

С учетом отсутствия достоверных различий между категориями ≤ 21 дня и 22-42 дней нами было принято решение об их объединении и проведении биномиального анализа этого фактора в рамках схожей многофакторной модели. Результаты, приведенные в Таблице 3, наилучшим образом иллюстрируют влияние каждого из факторов на вероятность достижения полного терапевтического патоморфоза опухоли. Время до хирургического лечения >42 дней оказывало негативное влияние на шансы достижения полного патоморфоза. Увеличение размера опухоли также снижало шансы на достижения полного патоморфоза, в то время как тройной негативный фенотип и HER2-позитивный фенотип опухоли повышали вероятность благоприятного патологического ответа.

Использование бинарного подхода к классификации позволило выявить статистически достоверные различия в безрецидивной выживаемости пациентов между подгруппой пациенток, прошедших хирургическое лечение в срок до 42 дней и больше указанной временной «отсечки» (ОР 0,696; 95% ДИ 0,502-0,964; $p=0,029$). Кривые Каплан-Майера представлены на Рисунке 4.

Таблица 3 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности достижения полной патоморфологической регрессии – биномиальная оценка временного интервала

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
β_0 (intercept)	0,178	0,067-0,430	$<0,001$
Размер опухоли*	0,990	0,981-0,999	0,032
Grade*	1,090	0,851-1,398	0,493
Время			
≤ 42 дней	1 (референс)	1	-
>42 дней	1,490	1,001-2,378	0,049
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1 (референс)	1	-
Люм. В подтип	1,684	0,984-2,986	0,064
HER2+	4,354	2,482-7,905	$<0,001$
ТНРМЖ	5,477	3,182-9,802	$<0,001$

*закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОШ за каждую единицу изменения переменной; **референсная категория при проведении анализа данных

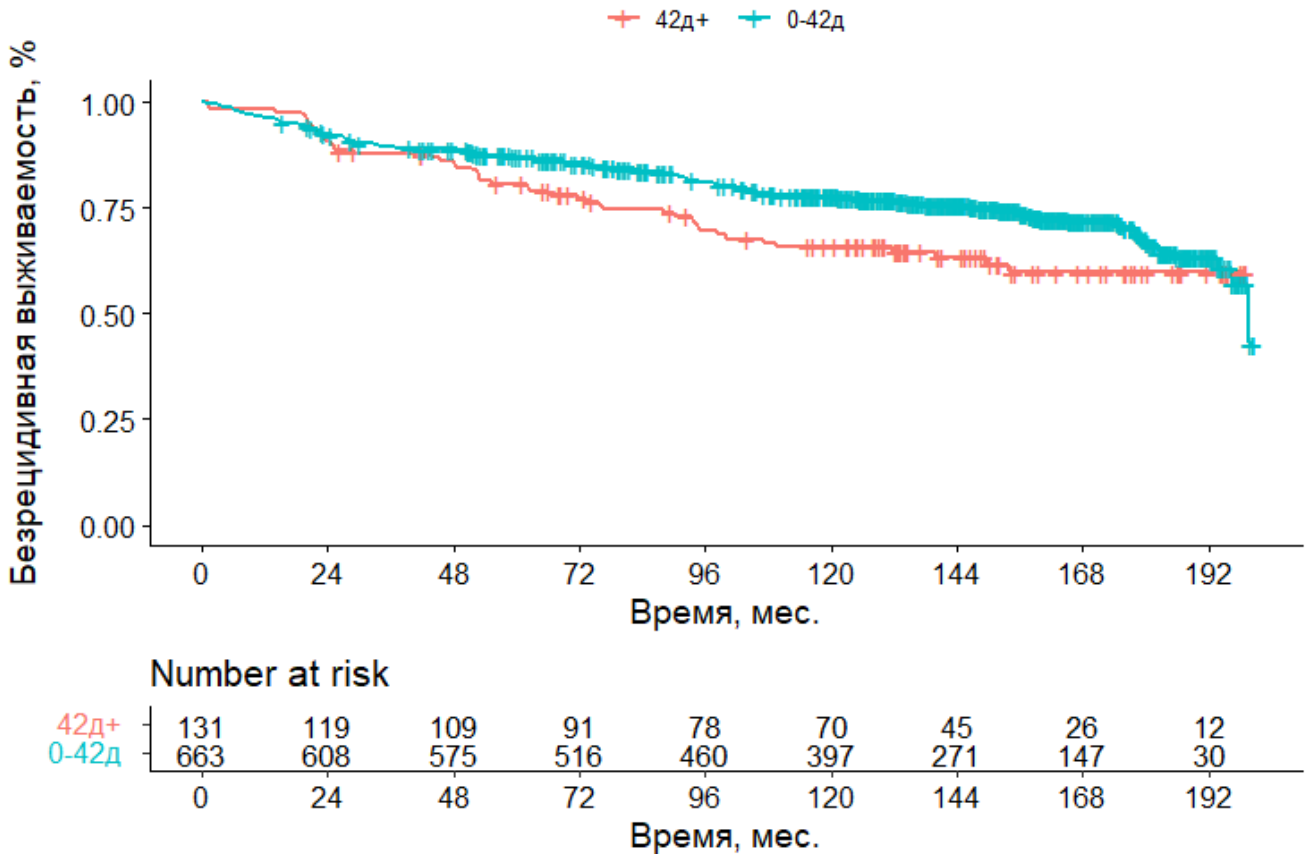


Рисунок 4 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства – 0-42 дня по сравнению со сроком до хирургического лечения >42 дней.

В проведенном многофакторном регрессионном анализе Кокса было выявлено, что увеличение времени до хирургического лечения >42 дней приводит к клинически и статистически значимому повышению риска прогрессирования заболевания (ОР 0,669; $p=0,017$).

Мы проанализировали частоту осложнений после хирургического лечения в зависимости от временного интервала между его выполнением и завершением химиотерапии. Было показано, что риски были максимальными у тех пациенток, которые были прооперированы в короткие сроки, до 21 дня с момента завершения противоопухолевой химиотерапии (14,5%). Это повышение рисков нивелировалось к анализируемому периоду 22-42 дня (8,1%) и далее оставались стабильными – достоверных различий в частоте хирургических осложнений между 2 и 3 (>42 дней) анализируемыми периодами отмечено не было ($p=0,206$).

При анализе роли срочной патоморфологической диагностики пациентки были разделены на три группы: группа мастэктомии (n=695; 79,5%), группу органосохраняющего лечения с проведением интраоперационного патоморфологического исследования (n=106; 12,1%) и группу органосохраняющих операций без интраоперационной морфологической диагностики (n=73; 8,4%). В целом сформированные группы были сбалансированы по основным характеристикам, кроме критерия T4, который достоверно чаще встречался в группе мастэктомии. При оценке роли срочного патоморфологического исследования на частоту возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ разницы в 3-летней безрецидивной локорегионарной выживаемости получено не было ($p < 0,2$ для всех сравнений). С учетом отсутствия различия далее мы сосредоточили внимание только на группах органосохраняющего лечения. В однофакторном анализе выполнение срочного патоморфологического исследования не оказывало какого-либо влияния на частоту возникновения локорегионарных рецидивов (ОР 1,046; 95% ДИ 0,294-3,721; $p=0,945$). Те же данные мы получили и в многофакторном регрессионном анализе Кокса (ОР 1,082; 95% ДИ 0,275-4,258; $p=0,910$). При этом выполнение срочного патоморфологического исследования зоны краев резекции достоверно увеличивало среднюю длительность хирургического вмешательства на 42 мин. (95% ДИ 30,040-53,876; $p < 0,001$). Самым же большим влиянием на длительность выполнения оперативного вмешательства оказывало выполнение реконструктивно-пластического компонента хирургического лечения ($\beta_1=132,625$; 95% ДИ 130,717-134,531; $p < 0,001$).

Нами было проведено проспективное валидационное исследование возможности биопсии сторожевых лимфатических узлов, в которое вошло 38 пациенток стадии cT4N0M0. Медиана количества выявленных и удаленных лимфатических узлов составила 3 узла (от 1 до 7 лимфатических узлов). По результатам проведенного срочного патоморфологического исследования метастатическое поражение при исходной N0 стадии опухолевого процесса было отмечено у 6 (15,8%) пациенток, по плановому морфологическому исследованию – 7 (18,4%) пациенток, включенных в данную часть диссертационной работы, то есть

была идентифицирована еще одна пациентка с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, «пропущенная» по результатам срочной патоморфологии. Истинная же частота поражения регионарных лимфатических узлов составила 21,1% - вовлечение лимфатических узлов в опухолевый процесс по результатам планового исследования материала после подмышечной лимфаденэктомии была выявлена у 8 из 38 пациенток, которым была выполнена биопсия сторожевого лимфатического узла. Оцененные таким образом показатели чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предиктивных значений после выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла составили:

- для срочного патоморфологического исследования 75,0% (95% ДИ 34,9-96,9%), 100,0% (95% ДИ 88,1-100,0%), 100,0% (95% ДИ 54,1-100,0%) и 93,8% (95% ДИ 79,2%-99,2%), соответственно;
- для планового патоморфологического исследования эти показатели составили 87,5% (95% ДИ 47,4-99,7%), 100,0% (95% ДИ 88,1-100,0%), 100,0% (95% ДИ 59,0-100,0%) и 96,8% (95% ДИ 83,3-99,9%), соответственно.

Основными целями лечения онкологических пациентов является не только увеличение продолжительности жизни, но и повышение её качества. Данную оценку мы проводили при помощи двух общеизвестных валидированных шкал, разработанных кооперативной исследовательской группой EORTC: EORTC QLQ-C30 – опросник, созданный для оценки качества жизни онкологических пациентов с различными злокачественными новообразованиями, и QLQ-BR23 – дополнительный модуль для исследования качества жизни у больных, перенесших лечение по поводу рака молочной железы. Принимая во внимание преимущественно ретроспективный характер этой диссертационной работы мы проводили сбор данных о качестве жизни пациенток при помощи вышеуказанных опросников однократно спустя 12 месяцев или более после выполнения хирургического лечения. Качество жизни оценивалось только у тех пациенток, у которых было выполнено хирургическое вмешательство и не было отмечено признаков прогрессирования опухолевого процесса. Таким образом, «целевая» популяция составила 728 (64,5%) пациенток. В результате нам удалось успешно

провести сбор интересующих данных по качеству жизни пациенток при помощи вышеуказанных опросников у 352 пациенток (48,4%).

Суммарно достоверные различия между группами органосохраняющих операций и мастэктомии при оценке данных опросника EORTC QLQ-C30 были отмечены по четырем основным аспектам качества жизни пациенток. К таким показателям относятся следующие шкалы:

- общее состояние пациенток (Δ 5,4 балла; $p < 0,001$);
- физическое состояние пациенток (Δ 1,1 балл; $p < 0,001$);
- эмоциональное состояние пациенток (Δ 6,1 балла) $p < 0,001$);
- шкала оценки выраженности болевого синдрома (Δ -2,4 балла) $p < 0,001$).

Статистически значимые различия были получены по 3 из 8 проанализированных шкал оценки качества жизни опросника EORTC QLQ-BR23:

- шкала восприятия тела (Δ 2,2 балла; $p = 0,017$);
- шкала оценки симптомов со стороны молочной железы (Δ 3,1 балла; $p < 0,001$);
- шкала оценки симптомов по стороны верхней конечности на стороне поражения (Δ 2,3 балла; $p < 0,001$).

Таким образом, выполнение по показаниям органосохраняющих операций позволяет не только улучшать показатели выживаемости, но и положительно влияют на качество жизни больных местно-распространенным раком молочной железы.

В нашу работу вошло 72 пациентки, которым была выполнена предоперационная разметка первичной опухоли в молочной железе и/или регионарных лимфатических узлов. С учетом размеров групп мы сочли целесообразным проводить анализ и оценку влияния «разметки» на непосредственные результаты лечения в популяции пациенток, максимально сбалансированным по своим основным характеристикам, сформированных при помощи метода «псевдорандомизации» (propensity score analysis), который был проведен при помощи стандартной методологии, принятой для такого вида

статистического анализа. С учетом разницы в абсолютной численности сравниваемых групп, было принято решение выбрать целевое соотношение распределенных субъектов для «псевдорандомизации» 3:1. По результатам проведения процедуры «псевдорандомизации» были сформированы две хорошо сбалансированные по всем основным характеристикам группы пациенток. Мы проанализировали влияние выполнения «разметки» первичной опухоли и/или регионарных лимфатических узлов на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток. Медиана наблюдения в группе установки меток составила 25,8 мес. С указанной медианой наблюдения медиана локорегионарной безрецидивной выживаемости не была достигнута показатель 3-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 96,4% (95% ДИ 91,6-100,0%) в группе установки «меток» по сравнению с 95,5% (95% ДИ 92,7-98,3%) в контрольной группе. Достоверных различий в оцениваемой конечной точке между группами исследования выявлено не было (ОР 1,195; 95% ДИ 0,337-4,241; $p=0,783$).

При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа наличие установленной в первичной опухоли молочной железы метки достоверно ассоциировалось с уменьшением объема удаляемой ткани – так, при отсутствии предварительно установленной метки средний объем удаленного сектора молочной железы составлял 17,492 см, а при наличии – 11,883 см, различия были статистически достоверными ($p<0,001$). Фактор выполнения предварительной разметки зоны опухоли влиял и на средний размер кожного разреза у пациенток. Тем, кому была выполнена оцениваемая процедура средняя длина разреза составила 10,645 см по сравнению с 13,778 см среди пациенток, которым разметка не выполнялась, различия были статистически достоверными ($p = 0,021$).

В заключении надо отметить, что была достигнута первичная конечная точка нашего исследования: было продемонстрировано, что оптимальным временем для выполнения хирургического этапа лечения при местно-распространенном РМЖ является временной интервал до 42 дня с точки зрения вероятности достижения полной патоморфологической регрессии опухоли. Что немаловажно, это

транслировалось и в увеличение безрецидивной выживаемости пациенток – ключевой вторичной конечной точки нашего исследования.

ВЫВОДЫ

1. Из 931 пациентки с местно-распространенным раком молочной железы оперативное вмешательство было успешно проведено в 693 случае. Общий показатель «конверсии» составил 74,4%. В зависимости от иммунофенотипа опухоли получены следующие результаты «конверсии»: Люминальный А – 85,7%, Люминальный В – 45,9%, HER-2+ - 86,5%, тройной-негативный – 82,0%.

2. Выполнение органосохранных операций позволило достичь несколько лучших результатов выживаемости в сравнении с группой пациенток, которым выполнялась мастэктомия (ОР 0,750; 95% ДИ 0,540-1,040; $p = 0,085$), однако различия статистически недостоверны. При проведении «псевдорандомизации» не получено отличий в безрецидивной (ОР 0,887; 95% ДИ 0,619-1,272; $p = 0,515$), локорегионарной (ОР 0,567; 95% ДИ 0,282-1,139; $p = 0,111$) и общей (ОР 1,049; 95% ДИ 0,672-1,637; $p = 0,834$) выживаемости.

3. Проведение операции после неоадьювантной лекарственной терапии в многофакторном анализе показало достоверное преимущество в безрецидивной выживаемости перед проведением неоадьювантного химио-лучевого лечения у условно-операбельных больных (ОР 3,626; 95% ДИ 2,427-5,416; $p < 0,001$).

4. Не достигли операбельного состояния после неоадьювантной терапии 83 пациентки, которым была проведена лучевая терапия по радикальной программе. Разницы в показателях безрецидивной выживаемости у больных, получивших неоадьювантное химиолучевое лечение с последующей операцией и неоадьювантное лекарственное лечение с последующей лучевой терапии в радикальных дозах получено не было (ОР 0,842; 95% ДИ 0,538-1,316; $p = 0,450$).

5. Выполнение мастэктомии в сравнении с органосохранными операциями достоверно снижает качество жизни пациенток, оцененное с помощью валидированных опросников: шкала восприятия тела (Δ 2,2 балла; $p = 0,017$); шкала оценки симптомов со стороны молочной железы (Δ 3,1 балла; $p < 0,001$); шкала

оценки симптомов по стороны верхней конечности на стороне поражения (Δ 2,3 балла; $p < 0,001$). Выполнение реконструктивно-пластических операций нивелирует данное различие.

6. Интервал между окончанием неoadьювантной химиотерапии и хирургическим лечением более 42 дней оказывал достоверное негативное влияние на шансы достижения полного патоморфоза (ОШ 0,637; $p = 0,041$), особенно у больных Люминальным иммунофенотипом. Увеличение срока до выполнения операции приводит к выраженному снижению показателей безрецидивной выживаемости ($p=0,011$). В многофакторном анализе также подтверждена данная закономерность (ОР 0,668; $p = 0,011$).

7. Выполнение хирургического вмешательства в сроки менее 21 дня достоверно увеличивало частоту послеоперационных осложнений (ОШ 1,939; 95% ДИ 1,165-3,175; $p=0,009$). При выполнении операции в сроки 22-42 дня и более 42 дней после НАЛТ различия в частоте хирургических осложнений получено не было ($p=0,206$).

8. Установка метки в опухоль ассоциировалось с уменьшением объема удаляемой ткани – так, при отсутствии предварительно установленной метки средний объем удаленного сектора молочной железы составлял 17,492 см, а при наличии – 11,883 см, различия были статистически достоверными ($p < 0,001$). Влияние меток на локорегионарную безрецидивную выживаемость получено не было (ОР 1,195; 95% ДИ 0,337-4,241; $p = 0,783$).

9. Проведение срочного интраоперационного гистологического исследования краев резекции удаленных тканей сектора молочной железы и сторожевых лимфатических узлов не улучшает безрецидивную выживаемость (ОР 1,046; 95% ДИ 0,294-3,721; $p = 0,945$). Показатель 3-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 100% среди пациенток с наличием опухолевых клеток по краю резекции (N=29) по сравнению с 98,6% среди пациенток, которым была выполнена R0 резекция молочной железы (ОР 1,321; 95% ДИ 0,279-6,230; $p = 0,725$).

10. При проведении интраоперационного гистологического исследования позитивные края резекции выявлены у 31 пациента (29,2%), что потребовало перрезекции. Однако проведение срочного гистологического исследования не снизило частоту нерадикальных резекций молочной железы ($p=0,735$). Чувствительность составила 63,3% (95% ДИ 48,3-76,6%).

11. Ни у одной пациентки, у которой были выявлены признаки полного лечебного патоморфоза в краях резекции ($N=8$) не было выявлено признаков локорегионарного прогрессирования. Показатель пятилетней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 100%.

12. При выполнении биопсии сторожевых лимфатических узлов у 38 больных cT4N0M0 были получены следующие результаты: чувствительность 87,5% (95% ДИ 47,4-99,7%), специфичность 100,0% (95% ДИ 88,1-100,0%), позитивное предиктивное значение 100,0% (95% ДИ 59,0-100,0%), негативное предиктивное значение 96,8% (95% ДИ 83,3-99,9%).

13. Выполнение интраоперационного патоморфологического исследования краев резекции достоверно увеличивало среднюю длительность хирургического вмешательства на 42 минуты (95% ДИ 30,040-53,876; $p<0,001$). При проведении реконструктивно-пластических операций данный фактор терял свое значение. (95% ДИ 1,178-4,720, $p=240$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оптимальный интервал составляет 3-6 недель между окончанием неoadьювантной химиотерапии и оперативным вмешательством у больных местно-распространенным раком молочной железы.

2. Органосохраняющие операции у пациенток с местно-распространенными формами рака молочной железы являются вариантом выбора, так как не ухудшают показатели безрецидивной и общей выживаемости и при этом улучшают качество их жизни.

3. При сохраняющемся отеке кожи или надключичной или подключичной лимфаденопатии после неoadьювантного лекарственного лечения предпочтительно проводить операцию с последующей лучевой терапией, так как улучшает безрецидивную выживаемость пациентов.

4. От проведения интраоперационного морфологического исследования можно отказаться в пользу планового гистологического заключения, не увеличивая при этом частоту выполнения повторных хирургических вмешательств у пациенток после неoadьювантной лекарственной терапии.

5. Определение сторожевых лимфатических узлов у больных стадии T4N0 после неoadьювантной лекарственной терапии позволяет с высокой точностью оценить состояние подмышечного лимфатического коллектора. Для внедрения данного метода в широкую клиническую практику необходимы исследования, посвященные анализу выживаемости больных местнораспространенным раком без регионарной лимфаденэктомии.

6. Рекомендуется устанавливать метки в опухоль перед неoadьювантной лекарственной терапией для уменьшения объема удаляемых тканей и уменьшению длины кожного разреза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Игнатова, Е.О. Дисфункция BRCA1 как маркер чувствительности к производным платины при лечении тройного негативного варианта рака молочной железы. / Е.О. Игнатова, М.А. Фролова, **А.В. Петровский**, Е.В. Малышева, Т.Л. Ажикина, С.А. Тюляндин // **Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.** – 2014. – Т.25. – № 1-2. – С.5-13.

2. Летагин, В.П. Современные стандарты лечения больных первичным раком молочной железы (по материалам международной конференции "Рак молочной железы", Москва, 22-24 января 2014 г.) / В.П. Летагин, М.Б. Стенина, **А.В. Петровский**, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким // **Опухоли женской репродуктивной системы.** – 2014. – № 1. – С.21-31.

3. Зайцева, А.А. Оптимизация показаний для проведения лучевой терапии на парастернальную зону у больных раком молочной железы / А.А. Зайцева, **А.В. Петровский**, В.А. Уйманов, А.В. Триголосов, Я.В. Вишневская, И.А. Гладилина, К.В. Афанасьева, Д.Б. Маслянкин, С.Б. Поликарпова, М.И. Нечушкин // **Опухоли женской репродуктивной системы**. – 2014. – № 1. – С.49-57.

4. Гладилина, И.А. Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I–IIА стадий рака молочной железы. / И.А. Гладилина, Л.Я. Клеппер, Ю.В. Ефимкина, И.В. Высоцкая, **А.В. Петровский**, О.В. Козлов, М.В. Черных, Е.Ю. Ворончихина, Е.С. Макаров, А.В. Иванова // **Опухоли женской репродуктивной системы**. – 2016. – Т.12. – № 3. – С.17-22.

5. Афанасьева, К.В. Качество жизни больных, страдающих раком молочной железы, после подмышечной лимфаденэктомии в сравнении с качеством жизни женщин после биопсии сторожевого лимфатического узла. Сравнительный анализ. / К.В. Афанасьева, **А.В. Петровский**, М.И. Нечушкин, С.В. Ширяев, Д.Н. Кравченко, Н.Д. Хакуринова, Д.Е. Автомонов // **Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН**. – 2017. – Т.28. – № 1-2. – С.45–52.

6. Триголосов, А.В. Метастазы рака молочной железы в парастернальные лимфоузлы: нужна ли морфологическая верификация? / А.В. Триголосов, В.А. Уйманов, М.В. Черных, **А.В. Петровский**, Е.А. Никитина, М.И. Нечушкин // **Современная онкология**. – 2017. – Т.19. – № 2. – С.22-27.

7. Фролова, М.А. Динамика морфологических показателей в процессе "тестового" курса предоперационной гормонотерапии у больных ранним гормонозависимым раком молочной железы в менопаузе и ее влияние на выживаемость / М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Я.И. Кочеткова, **А.В. Петровский**, О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, С.А. Тюляндин // **Практическая онкология**. – 2019. – Т.20 – № 4. – С.326-335.

8. Амосова, В.А. Лечение больной раком молочной железы с метастазами в контралатеральные подмышечные лимфатические узлы. клинический случай и обзор литературы / В.А. Амосова, **А.В. Петровский**, М.В. Черных, Е.И. Коваленко,

М.А. Фролова, Р.К. Валиев, М.И. Нечушкин, В.Ю. Кирсанов, И.В. Высоцкая // **Сибирский онкологический журнал.** – 2019. – Т.18. – № 6. – С.31-38. [Scopus]

9. Glazkova, E.V. Efficacy and safety of intensified platinum-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced triple-negative breast cancer: preliminary results of non-randomized phase ii study / E.V. Glazkova, M.A. Frolova, M.B. Stenina, E.O. Ignatova, A.A. Romyantse, **A.V. Petrovsky**, O.V. Krohina, S.A. Tjulandin // *Journal of Clinical Oncology.* – 2019. – Т.37. – № S.C.10524.

10. **Petrovsky A.V.** Preoperative conventional axillary ultrasound (AUS) and sonoelastography (SE) for predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. / **A.V. Petrovsky**, N. D. Khakurinova, V.N. Sholokhov, R.K. Valiev S.N. Berdnikov, I. V. Samoilenko, V.A. Amosova, M. I. Nechushkin // *Journal of Clinical Oncology.* – 2019. – Т.37. – № S.C.10524.

11. Фролова, М.А., Роль неoadъювантного подхода в лечении первично операбельного her2-позитивного рака молочной железы / М.А. Фролова, Е.В. Глазкова, **А.В. Петровский**, О.В. Крохина, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин // *Злокачественные опухоли.* – 2020. – Т.10. – № 2. – С. 45-52.

12. Чжан, Л. Качество жизни у больных мультицентрическим раком молочной железы / Л. Чжан, В.А. Соболевский, **А.В. Петровский**, О.В. Крохина, Р.К. Валиев, М.И. Нечушкин, А.А. Румянцев, В.А. Амосова // *Злокачественные опухоли.* – 2020. – Т. 10. – № 1. – С.21-28.

13. Амосова, В.А. Методология расчета локального отека кожи при раке молочной железы / В.А. Амосова, А.К. Загаштокова, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, А.А. Касымова, О.П. Трофимова, М.А. Фролова, Е.С. Макаров, **А.В. Петровский** // *Злокачественные опухоли.* – 2021. – Т.11. – № 4. – С.14–22.

14. Жукова, Л.Г. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. / Л.Г. Жукова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, А.Д. Закирходжаев, И.А. Королева, А.В. Назаренко, Р.М. Палтуев, А.А. Пароконная, **А.В. Перовский**, С.М. Портной, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, М.Б. Стенина, А.М. Степанова, О.П. Трофимова, С.А. Тюляндин, Г.А. Франк, М.А. Фролова, Ю.С. Шатова, А.А.

Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян // **Современная онкология.** – 2021. – Т.23. – № 1. – С. 5-40. [Scopus]

15. Табаков, Д.В. Взаимосвязь экспрессии GITR, Lag-3 и PD-1 с основными показателями системного и локального иммунитета у больных раком молочной железы / Д.В. Табаков, Т.Н. Заботина, Н.В. Чантурия, Е.Н. Захарова, И.К. Воротников, В.Ю. Сельчук, В.В. Соколовский, **А.В. Петровский** // **Современная онкология.** – 2021. – Т.23. – № 3. – С.457-465. [Scopus]

16. Пароконная, А.А. BRCA-ассоциированный рак молочной железы и вопросы репродукции / А.А. Пароконная, **А.В. Петровский**, М.Г. Филиппова М.Г., Е.С. Макаров // **Онкогинекология.** – 2022. – Т.3. – № 43. – С.15-24.

17. Амосова, В.А. Отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы с отеком кожи и неполным ответом на неоадьювантную лекарственную терапию / В.А. Амосова, **А.В. Петровский**, О.П. Трофимова, М.А. Фролова, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, С.И. Притула // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2022. – Т.11. – № 4. – С.39-45.

18. Стенина, М.Б. Интенсифицированный платиносодержащий режим неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом / М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, М.А. Фролова, А.А. Румянцев, **А.В. Петровский**, О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, О.П. Трофимова, А.А. Авалян, О.Ю. Горбачева, С.А. Тюляндин // **Практическая онкология.** – 2022. – Т.23. – № 1. – С.40-50.

19. Амосова, В.А. Анализ факторов прогноза пациентов раком молочной железы с отеком кожи и неполным ответом на неоадьювантную лекарственную терапию / В.А. Амосова, М.А. Фролова, **А.В. Петровский**, О.П. Трофимова, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, С.И. Притула // **Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.** – 2022. – Т.5. – № 2. – С.64-75.

20. Патент на изобретение № 2782489, Российская Федерация. Способ определения площади отека кожи у больных местно-распространенным раком молочной железы / В.А. Амосова, **А.В. Петровский**, Е.С. Макаров, М.А. Фролова, О. П. Трофимова, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, С.И. Притула, А.А.

Касымова, В.Н. Шолохов, С.Н. Бердников, М.С. Махотина, В.М. Сниткин; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2022103399, заявл. 10.02.2022, **опубл. 28.10.2022, Бюл. № 31.**

21. Коваленко, Е.И. Дозоуплотненная неoadьювантная химиотерапия первично-операбельного и местно-распространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования / Е.И. Коваленко, Я.А. Жуликов, Е.В. Артамонов, М.В. Хорошилов, **А.В. Петровский**, Д.А. Денчик, Д.И. Дружинина, И.К. Воротников // **Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».** – 2023 – № 10. – С.11-17.

22. **Петровский, А.В.** Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы / А.В. Петровский, А.И. Солощенко, А.Н. Герасимов, Р.П. Литвинов, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, С.И. Притула, Д.А. Денчик, Н.Д. Хакуринова, Ц.Б. Солтанов, И.С. Стилиди // **Злокачественные опухоли.** – 2023. – Т.13. – № 1. – С.11-16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ASCO – American Society of Clinical Oncology

ER – рецепторы эстрогенов

ERBB2 – то же, что HER2;

ESMO – European Society of Medical Oncology

FEC – режим химиотерапии, фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид;

HER2 - human epidermal growth factor receptor 2;

HR – hazard ratio (то же, что отношение рисков);

JAMA – Journal of American Medical Association;

Ki-67 – индекс пролиферативной активности опухолевых клеток

MARI – процедура разметки подмышечных лимфатических узлов при помощи меток с радиоактивным йодом;

MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NCDB – National Cancer Database;

NGS – секвенирование нового поколения;

NJSCR – New Jersey State Cancer Registry

NSABP – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

NSQIP - National Surgical Quality Improvement Program

NSR – Netherlands Cancer Registry

OR – odds ratio (то же, что отношение шансов);

PARP Poly (ADP-ribose) polymerase;

pCR – полный патоморфологический регресс, отсутствие инвазивной опухоли;

PR – рецепторы прогестерона

SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results Program;

TNM – классификация распространенности опухолей (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis);

БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ДИ – доверительный интервал;

НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

РМЖ – рак молочной железы

ТН РМЖ – тройной негативный рак молочной железы