

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Петровский Александр Валерьевич

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
академик РАН,
Стилиди Иван Сократович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	24
1.1. Эффективность неоадьювантной химиотерапии и возможности выполнения органосохраняющих вариантов хирургического вмешательства при местно-распространенном раке молочной железы.....	25
1.2. Проблема онкологического радикализма при выполнении органосохраняющего хирургического лечения.....	43
1.3. Влияние сроков выполнения хирургического вмешательства на отдаленные результаты лечения пациенток.....	50
1.4. Роль выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов и срочной патоморфологической диагностики при местно-распространенном раке молочной железы.....	64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	80
2.1. Хирургическое лечение пациенток с местно-распространенным раком молочной железы после неоадьювантной химиотерапии.....	83
2.2. Влияние сроков выполнения хирургического лечения на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы.....	89
2.3. Влияние разметки опухоли и лимфатических узлов перед проведением противоопухолевого лечения на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток.....	92
2.4. Роль срочной патоморфологической диагностики в выполнении органосохраняющих вмешательств при раке молочной железы.....	95
2.5. Сведения о статистическом анализе и обработке данных.....	105
ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ.....	107

3.1. Общие характеристики пациенток, включенных в исследование.....	107
3.2. Сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от достижения операбельного состояния: характеристики пациенток в подгруппах.....	116
3.3. Сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от достижения операбельного состояния: однофакторный анализ безрецидивной выживаемости пациенток.....	127
3.4. Сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от достижения операбельного состояния: многофакторный анализ безрецидивной выживаемости пациенток.....	147
3.5. Однофакторный анализ локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток.....	154
3.6. Многофакторный анализ локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток.....	167
ГЛАВА 4. ВОЗМОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ	
ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ	
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	
4.1. Характеристики пациенток.....	173
4.2. Оценка рисков возникновения локорегионарных рецидивов рака молочной железы в зависимости от варианта выполняемого хирургического лечения.....	177
4.3. Оценка влияния органосохраняющих вмешательств на безрецидивную выживаемость пациенток с местно-распространенным раком молочной железы.....	186
4.4. Оценка влияния органосохраняющих вмешательств на общую выживаемость пациенток с местно-распространенным раком молочной железы.....	191
4.4.1. Однофакторный анализ.....	191
4.4.2. Многофакторный анализ.....	196

4.5. Анализ отдаленных результатов – propensity-score анализ (метод «псевдорандомизации»).....	198
4.5.1. Характеристики пациенток.....	198
4.5.2. Безрецидивная выживаемость пациенток: однофакторный анализ.....	203
4.5.3. Безрецидивная выживаемость пациенток: многофакторный анализ.....	206
4.5.4. Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток: однофакторный анализ.....	208
4.5.5. Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток: многофакторный анализ.....	211
4.5.6. Общая выживаемость пациенток: однофакторный анализ.....	213
4.5.7. Общая выживаемость пациенток: многофакторный анализ.....	215
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	218
5.1. Характеристики пациенток.....	218
5.2. Время до выполнения хирургического лечения.....	226
5.3. Частота достижения полной патоморфологической регрессии в зависимости от сроков выполнения хирургического лечения и других факторов.....	227
5.3.1. Однофакторный логистический регрессионный анализ.....	227
5.3.2. Многофакторный логистический регрессионный анализ.....	229
5.4. Безрецидивная выживаемость пациенток.....	235
5.4.1. Однофакторный регрессионный анализ.....	237
5.4.2. Многофакторный регрессионный анализ.....	240
5.4.3. Время завершения анти-HER2-терапии.....	245
5.5. Частота осложнений хирургического лечения.....	247

ГЛАВА 6. РОЛЬ СРОЧНОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	251
6.1. Характеристики пациенток.....	251
6.2. Оценка частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака молочной железы в анализируемых группах.....	254
6.2.1. Однофакторный анализ.....	257
6.2.2. Многофакторный анализ.....	262
6.3. Влияние срочного патоморфологического исследования на длительность хирургического вмешательства.....	264
6.4. Возможности выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы: результаты валидационного исследования.....	273
6.4.1. Характеристики пациенток.....	273
6.4.2. Технические аспекты выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов.....	277
6.4.3. Непосредственные результаты выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы.....	281
6.5. Оценка клинической значимости опухолевого роста в краях резекции опухоли.....	286
6.5.1. Характеристики пациенток.....	286
6.5.2. «Общая» и локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от радикальности выполненного хирургического вмешательства.....	289
6.5.3. Клиническая значимость достижения полной патоморфологической регрессии опухоли.....	294
6.6. Оценка целесообразности выполнения срочной патоморфологической диагностики в клинической практике.....	296

ГЛАВА 7. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИОННУЮ РАБОТУ.....	301
7.1. Сбор данных по качеству жизни.....	301
7.2. Результативность сбора данных по качеству жизни пациенток, включенных в диссертационную работу.....	305
7.3. Непосредственные результаты оценки данных по качеству жизни пациенток, включенных в диссертационную работу: EORTC-BR23 и EORTC QLQ-C30.....	306
7.4. Линейный регрессионный анализ влияния факторов, связанных с хирургическим лечением на качество жизни пациенток.....	312
7.5. Интерпретация полученных результатов.....	315
ГЛАВА 8. ВЛИЯНИЕ РАЗМЕТКИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	318
8.1. Характеристики пациенток и процедура проведения «псевдорандомизации».....	319
8.2. Оценка локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток: однофакторный анализ.....	327
8.3. Оценка локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток: многофакторный анализ.....	333
8.4. Оценка объема удаляемых тканей в зависимости от выполнения разметки первичной опухоли.....	334
8.5. Оценка размера разреза в зависимости выполнения разметки первичной опухоли.....	337
8.6. Оценка целесообразности выполнения разметки регионарных лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы.....	338
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	341

ВЫВОДЫ.....	345
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	348
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	349
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	351
ПРИЛОЖЕНИЕ А: опросник для оценки качества жизни пациенток EORTC BR23.....	372
ПРИЛОЖЕНИЕ Б: опросник для оценки качества жизни пациенток EORTC QLQ-30.....	374
ПРИЛОЖЕНИЕ В: Патент на изобретение № 2782489 «Способ определения площади отека кожи у больных местно-распространенным раком молочной железы».....	377

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) – всемирный лидер в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Не стала исключением и наша страна – в 2019 году в Российской Федерации было зарегистрировано 73918 новых случаев развития РМЖ, что соответствует доле в 21,2% от числа всех выявленных злокачественных новообразований у женщин. Кумулятивный риск заболеть РМЖ для женщин в нашей стране составляет 6,1%. При этом за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 21,6%, однако, несмотря на рост заболеваемости, показатель смертности постепенно снижается. В 2017 года было отмечено 21720 случаев смерти, за прошедшие 10 лет снижение смертности составило 20,7% [12]. Во многом такие результаты обеспечило более точное понимание биологии опухолевого роста при РМЖ и разработанные на этом базисе инновационные методы диагностики и лечения данного заболевания [12; 13].

По мере расширения возможностей лечения РМЖ краеугольным камнем лечения пациенток становится не только увеличение продолжительности жизни, но и поддержания высокого качества жизни пациенток после завершения противоопухолевого лечения. Отдаленные последствия хирургического лечения 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 лечения.

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 органосохраняющих операций у больных местно-распространенным РМЖ изучалась в нескольких исследованиях [75, 169, 106, 45], 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 [137,

119, 103, 140], 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% [48, 87, 120, 133], 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 [29, 42, 49]. Решению обозначенных выше проблем посвящена избранная тема диссертационного исследования, что свидетельствует о её актуальности, а также определяет её основную цель и задачи.

Цели и задачи исследования

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

Для достижения вышесформулированной цели нами был сформулирован ряд задач, решение которых было запланировано в рамках соответствующих частей диссертационного исследования, каждой из которых посвящена отдельная глава этой работы:

1. Изучить частоту возможной «конверсии» после неоадьювантной 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

В данной научной работе, в основу которой лег многолетний опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» по лечению местно-распространенного рака молочной железы, кроме того, нами был проведен анализ различных клинически модифицируемых факторов прогноза, которые могут оказывать существенное влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток.

На большом клиническом материале проведено изучение частоты «конверсии» после неоадьювантной 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 неоадьювантной 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 значительно 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.

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 органосохраняющих и функционально-щадящих операций у больных местно-распространенным раком молочной железы. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 неoadъювантной 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 [8; 16].

Методология и методы исследования

Настоящее исследование основано на сравнительном анализе отдельных репрезентативных групп клинических наблюдений, характеризующихся сопоставимостью объектов научно-практического интереса (пациенты с местно-распространённым РМЖ, получивших неoadъювантную лекарственную терапию), единством применённого метода лечения (хирургический), следовательно, является прикладным. Применённый научный метод (анализ и синтез в их закономерном сочетании), как инструмент обретения новых знаний и компетенций

в результате выполнения данного прикладного исследования, содержит: 1) наблюдение фактов, качественное и количественное их описание; 2) разработку алгоритмов, этапов и способов исполнения различных методик; 3) систематизацию полученных данных и погрупповое сравнение последних; 4) выявление первостепенно значимых и второстепенных фактов; 5) обобщение и объяснение фактов с выводами о роли и месте каждого способа в достижении искомой цели исследования.

Использованы две методологии синтеза полученных фактов: путем индукции (обобщения на основе типичных наблюдений) и путем дедукции (умозаключений, выстраиваемых на основании профессионального знания общих закономерностей, связанных как с объектом исследования, так и со спецификой применённых действий лечебного характера). Направленность научного исследования – клиническая. Данная работа – исследование количественное, заключающееся: а) в оценке достижения резектабельного статуса у больных местно-распространенным РМЖ; б) в выборе оптимального объема хирургического вмешательства у больных местно-распространенным РМЖ; в) в определении необходимости проведения интраоперационного патоморфологического исследования краев удаленного макропрепарата при органосохранном лечении больных местно-распространенными формами РМЖ; д) в оценке качества жизни пациентов, в зависимости от выбранного варианта хирургического лечения.

Для доказательности факта улучшения результатов лечения применена сравнительная количественная оценка одних и тех же показателей во всех группах клинических наблюдений. Планирование дизайна исследования предпринято после завершения многолетнего периода формирования репрезентативной группы наблюдений больных с местно-распространенными формами рака молочной железы.

Таким образом, исследование следует квалифицировать как ретроспективное, простое, контролируемое, не требующее рассмотрения комиссией по медицинской этике. Применённый метод заключался в сравнении

результатов лечения различных групп пациентов с местно-распространенным раком молочной железы после проведенной неоадьювантной лекарственной терапии. Объективность обеспечена соблюдением требований к сопоставимости наблюдений в сравниваемых группах. Для всей выборки, а также у пациентов групп сравнения оценивали: возрастно-половые характеристики, размер и локализацию опухоли в молочной железе, распределение по клиническим (сTNM) и патологическим (pTNM) стадиям в соответствии с классификацией рака молочной железы 8-го пересмотра (TNM8), типы оперативных вмешательств, количество удаленных при лимфодиссекции лимфатических узлов, операционное время, структуру и частоту периоперационных осложнений. Произведен анализ сроков проведения хирургического вмешательства на вероятность достижения полного патоморфологического ответа опухоли. Проведены однофакторный и многофакторный анализ влияния различных факторов на общую, безрецидивную и локорегионарную выживаемость. Для отдельных групп применен метод «псевдорандомизации» для объективной оценки выживаемости в исследуемой популяции пациентов.

Положения, выносимые на защиту

Больным местно-распространенным раком молочной железы возможно выполнение органосохраняющего лечения после неоадьювантной лекарственной терапии в случае достижения желаемого терапевтического эффекта.

Проведение хирургического этапа после неоадьювантной лекарственной терапии достоверно улучшает показатели безрецидивной выживаемости у условно-операбельных больных.

Интервал более 42 дней между окончанием неоадьювантной лекарственной терапии и хирургическим этапом оказывает негативное воздействие на вероятность достижения полного лечебного патоморфоза.

Выполнение интраоперационного патоморфологического исследования не улучшает показатели выживаемости и не снижает вероятность необходимости повторного хирургического вмешательства, но достоверно увеличивает продолжительность выполнения операции.

Разметка опухоли перед началом неоадьювантной лекарственной терапии позволяет уменьшить объем удаляемых тканей и для кожного разреза.

Больным со стадией T4N0 возможно проведение биопсии сторожевых лимфатических узлов.

Объем хирургического лечения влияет на качество жизни больных. В связи с этим, должно отдаваться предпочтение выполнению органосохранных и реконструктивно-пластических операций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

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 неoadъювантной 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.

Публикации по теме диссертации

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.

Структура и объём диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

История успешного применения системной терапии при местно-распространенных формах РМЖ началась в 1957 году со стартом одного из первых рандомизированных исследований в истории онкологии под руководством В. Fisher, в котором было продемонстрировано выраженное улучшение отдаленных результатов лечения пременопаузальных пациенток с поражением ≥ 4 лимфатических узлов на фоне проведения адъювантной химиотерапии препаратом тиотепа [69]. Дальнейший путь эволюции лечения РМЖ связан именно с развитием комбинированных и комплексных подходов к лечению этого заболевания в рамках концепции лечения РМЖ как системного заболевания [37].

Начиная с адъювантной терапии РМЖ, многих исследователей занимал вопрос о том, как лучше сочетать различные методы лечения РМЖ в рамках комбинированного лечения этого заболевания? Когда корректнее начинать проведение системной терапии? Результаты множества крупных исследований показали сопоставимую эффективность адъювантной и неoadъювантной химиотерапии при РМЖ с точки зрения отдаленных результатов лечения

В большинстве случаев проведение неoadъювантной химиотерапии позволяет достичь сокращения размеров первичной опухоли и регионарных метастазов при РМЖ. Проведение неoadъювантной химиотерапии обладает рядом преимуществ: уменьшение размеров первичной опухоли («downstaging»), *in vivo* оценка эффективности противоопухолевого лечения, сокращение объема хирургического лечения; при местно-распространенных формах РМЖ проведение индукционной химиотерапии позволяет добиться перехода опухоли в операбельное состояние. Кроме того, что особенно важно при агрессивных биологических подтипах РМЖ, оценка степени лечебного патоморфоза после завершения лекарственной терапии может быть критически важна с точки зрения определения прогноза пациентки и дальнейших показаний к последующей лекарственной терапии.

В данном разделе диссертационной работы мы проанализировали данные современной отечественной и зарубежной медицинской литературы об актуальных аспектах лечения пациенток с местно-распространенными формами РМЖ.

1.1. Эффективность неоадьювантной химиотерапии и возможности выполнения органосохраняющих вариантов хирургического вмешательства при местно-распространенном раке молочной железы

В настоящее время неоадьювантная лекарственная терапия является одним из наиболее часто применяемых компонентов в лечении пациенток с РМЖ. Такой вид лечения зачастую позволяет перевести местно-распространенную форму опухолевого процесса в резектабельное и создать условия для хирургического лечения, в отдельных случаях – в его органосохраняющих вариантах. Одна из первых работ, посвященных оценке возможной роли органосохраняющего хирургического лечения, была опубликована Wolmark N и соавт. в 2001 году. В рамках протокола NSABP B-18 проводилась оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом по сравнению с адьювантным назначением той же схемы противоопухолевой терапии. В дополнительном анализе результатов этого исследования частота развития локорегионарных рецидивов была несколько выше среди пациенток, кому было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение после неоадьювантной химиотерапии, но кто изначально не был кандидатом для такого варианта хирургического лечения (15,9%) по сравнению с пациентками, кому изначально было запланировано проведение органосохраняющего лечения (9,9%), однако с поправкой на другие клинические факторы различия не были статистически достоверны ($p = 0,14$) [167].

В исследовании Huang E и соавт., опубликованном в 2006 году и включившем 815 пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию, не было выявлено достоверных различий между группой органосохраняющего

хирургического лечения и группой мастэктомии с точки зрения частоты развития локорегионарных рецидивов РМЖ в общей популяции исследования. Однако среди небольшой по численности группы пациенток с повышенными рисками рецидивирования в группе резекции молочной железы было зарегистрировано достоверно больше число локорегионарных рецидивов заболевания ($p = 0,009$). К этой группе относились пациентки с cN2-N3 стадиями РМЖ, наличием лимфоваскулярной инвазии, мультифокальным ростом опухоли, а также с морфологическим размером опухоли >2 см (наличие 3 или более факторов) [79].

Parmar V и соавт. в 2006 году представили результаты лечения когорты пациенток с местно-распространенным РМЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию. В исследование вошло 664 пациентки, получившие лечение в период с 1998 по 2002 гг. Среди включенных пациенток ответ на неоадьювантную противоопухолевую терапию был зарегистрирован у 469 (71%) пациенток, в том числе полный ответ – у 22%, частичный ответ – у 49%; 188 (28,3%) пациенткам было выполнено органосохраняющее лечение, остальным пациенткам – мастэктомия. Позитивные края резекции были выявлены у 8,5% пациенток в группе органосохраняющего лечения. При медиане наблюдения 30 мес., частота развития локорегионарных рецидивов составила 8% в группе органосохраняющего лечения по сравнению с 10,7% в группе мастэктомии, а показатель 3-летней безрецидивной выживаемости – 87% и 78% ($p = 0,02$) [122].

Rouzier R и соавт. в 2004 проанализировали результаты лечения 594 пациенток с T2-T3 стадиями РМЖ, проходивших лечение в период с 1987 по 2001 гг., в исследование было включено 594 пациентки, из них 287 (48%) пациенткам было проведено органосохраняющее хирургическое лечение. Достоверных различий между группой мастэктомии и органосохраняющего лечения с точки зрения частоты развития локорегионарных рецидивов РМЖ отмечено не было – при медиане наблюдения 67 мес. показатель 5-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 90% в группе органосохраняющего лечения и 92% в группе мастэктомии ($p = 0,60$), а 5-летняя безрецидивная

выживаемость была 75% в группе органосохраняющего лечения и 63% в группе мастэктомии ($p = 0,003$) [135].

В исследовании Sweeting R и соавт., представленном в 2011 году, среди 122 пациенток с II-III стадиями РМЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию, при медиане наблюдения 6,4 года частота развития локорегионарных рецидивов РМЖ составила 13% в группе органосохраняющего лечения ($n = 44$) по сравнению с 18% в группе мастэктомии ($n = 68$), различия не были статистически достоверными ($p = 0,6$) [151].

Shin H и соавт. в 2013 году представили результаты лечения когорты пациенток с местно-распространенным РМЖ, проходивших лечение в период с 2004 по 2007 гг. В исследование было включено 299 пациенток, из них 166 было проведено органосохраняющее хирургическое лечение или мастэктомия после неоадьювантной химиотерапии, 193 пациенткам было проведено хирургическое лечение на первом этапе лечения. Показатель 5-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости среди пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию, составил 96,3%, а начавших лечение с операции – 94,7%, ($p = 0,669$) [143].

Mamtani A и соавт. в 2022 году опубликовали результаты крупной ретроспективной работы, включившей 685 пациенток с cT1-3 стадиями РМЖ, проходивших лечение в период 2014-2018 гг. Исходно включенные в исследование пациентки не были кандидатами для проведения радикального хирургического лечения, всем включенным пациентам проводилась неоадьювантная химиотерапия с целью уменьшения распространенности злокачественного процесса после чего проводилось органосохраняющее хирургическое лечение. Медиана возраста пациенток составила 52 года, у большинства (84%) пациенток стадия первичной опухоли соответствовала cT1-2, кроме того, у 61% было выявлено вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов. HER2-позитивные и тройные негативные опухоли были выявлены у 38% и 34% пациенток соответственно, 92% пациенток получали неоадьювантную терапию с антрациклин- и таксан-

содержащими режимами, 99% больных с HER2-позитивными опухолями получали «двойную блокаду». Контрольная группа была сформирована из пациенток, которым на первом этапе лечения (до проведения неoadьювантной химиотерапии) могло бы быть проведено хирургическое лечение. По результатам исследования, с медианой наблюдения 35 мес. у 22 (3,2%) пациенток было отмечено развитие локального рецидива заболевания после проведения неoadьювантной химиотерапии и органосохраняющего лечения. При этом не было выявлено различий в частоте локальных рецидивов между пациентками, исходно соответствующих критериям для органосохраняющего лечения (1,9%) и теми, кто был рестадирован после ответа на неoadьювантную химиотерапию (6,3%; $p = 0.17$) [105].

Van la Parra R и соавт. в 2021 году опубликовали результаты исследования по оценке результатов выполнения резекции молочной железы после неoadьювантной химиотерапии в её обычном ($n = 65$) или онкопластическом ($n = 65$) вариантах. Результаты лечения были сопоставлены с группой выполнения радикальной мастэктомии ($n = 65$); группы были сформированы по принципу «случай-контроль», суммарно в исследование, таким образом, было включено 195 пациенток, проходивших лечение в период с 2004 по 2018 гг. Включались пациентки с cT2-T4 стадиями первичной опухоли и/или наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Участие пациенток с T4 допускалось в тех случаях, когда данная стадия была обусловлена ограниченным отеком кожи. Авторы не приводят данных по частоте встречаемости различных стадий РМЖ в своем исследовании, однако указано, что медиана исходного размера опухоли составляла 46 мм, вовлечение регионарных ЛУ (pN+) было выявлено у 30% пациенток. Полный или частичный клинический ответ на фоне проведения неoadьювантной химиотерапии был достигнут у 94% пациенток, полная патоморфологическая регрессия – у 27,2% пациенток. Медиана длительности наблюдения за включенными пациентками составила 59 мес. По результатам проведенного исследования не было отмечено каких-либо значимых

различий в отдаленных результатах лечения пациенток. В группах органосохраняющего лечения не было отмечено ни одного случая развития местного рецидива заболевания по сравнению с 10,5% в группе мастэктомии; локорегионарные рецидивы были выявлены у 4,1% и 19,4% пациенток соответственно ($p > 0,05$). Показатель 5-летней общей выживаемости в группе органосохраняющего лечения в стандартном, онкопластическом вариантах и мастэктомии составил 85,3%, 94,1% и 79,9%, соответственно ($p > 0,1$) [123].

В исследование Gulcelik и соавт., опубликованное в 2021 году, было включено 565 пациенток, проходивших лечение в период 2012-2017 гг., которые были разделены на три группы: группа мастэктомии ($n = 340$), группа предзапланированного органосохраняющего лечения ($n = 150$), а также группу пациенток, которым при изначальном составлении плана лечения не планировалось выполнение такого вида лечения. Всем включенным в исследование пациенткам на первом этапе лечения проводилась неoadъювантная химиотерапия с использованием таксанов и антрациклинов (\pm трастузумаб – в зависимости от HER2-статуса опухоли). Пациенткам в группе «запланированного» органосохраняющего лечения проводилась предварительная установка металлической клипсы в опухоль («метки»). Отметим, что в исследование допускалось включение пациенток с T4 стадией первичной опухоли – при условии, что она была обусловлена наличием невыраженного отека кожи или её втяжением; пациентки с T4, обусловленной выраженным отеком, изъязвлением кожи, симптомом «лимонной корки» или инвазией грудной стенки рассматривались только как кандидаты на мастэктомию. У 73% пациенток в исследовании была T3-4 стадия первичной опухоли, у аналогичного процента больных было выявлено вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов; к сожалению, авторы не приводят данных по частоте встречаемости различных N стадий и группировочной стадии процесса по AJCC. Сформированные группы были сбалансированы по основным характеристикам, за исключением того, что в группах

органосохраняющего лечения было достоверно больше пациенток пременопаузального по сравнению с группой выполнения мастэктомии [75].

По результатам исследования достоверных различий в размерах краев резекции между группами «незапланированного» и «запланированного» органосохраняющего лечения выявлено не было (18 мм и 14 мм; $p = 0,5$). Кроме того, была отмечена статистическая тенденция к увеличению частоты повторной резекции молочной железы (12% по сравнению с 10,6%; $p = 0,09$), а также к увеличению частоты потребности в выполнении мастэктомии (8% и 5,3%; $p = 0,08$). При медиане наблюдения 43 мес. развитие ипсилатерального рецидива опухоли в группе выполнения мастэктомии, планового и незапланированного органосохраняющего лечения было отмечено у 14 (4,1%), 8 (5,3%) и 5 (6,6%) пациенток ($p = 0,06$), рецидива в регионарных лимфатических узлах – у 13 (3,8%), 6 (4%) и 4 (5,3%) пациенток соответственно ($p = 0,08$). Появление отдаленных метастазов было зарегистрировано у 86 (25,2%), 40 (26%) и 22 (29,3%) пациенток соответственно ($p = 0,2$). Отдаленные результаты лечения были сопоставимы во всех сравниваемых группах – показатель 6-летней безрецидивной локорегионарной выживаемости составил 93,0% в группе мастэктомии, 90,1% в группе планового органосохраняющего лечения и 91,2% в группе внепланового его выполнения ($p = 0,6$); показатель 5-летней общей выживаемости составил 89,8%, 92,0% и 90,3% соответственно ($p = 0,9$) [75].

Yamaguchi T и соавт. в 2021 году опубликовали результаты исследования, посвященного частоте возможного достижения «конверсии» при HER2-положительном РМЖ после неoadъювантной химиотерапии и анти-HER2-терапии. Включались пациентки с II-III стадиями РМЖ, всего в исследовании приняло участие 206 пациенток. У 26% включенных пациенток была III стадия опухолевого процесса. Среди тех пациенток, кому изначально было невозможно выполнение органосохраняющего лечения ($n = 102$) после проведения неoadъювантной химиотерапии его выполнение стало возможным у 50 (46%) пациенток. Всего успешное органосохраняющее лечение было выполнено у 96,8% пациенток

(отсутствие опухолевого роста в краях резекции). Таким образом, проведение неоадьювантной химиотерапии позволило создать условия для органосохраняющего лечения у 25,8% пациенток [169].

Sharma P и соавт. в 2017 году представили результаты исследования, включившего 190 пациенток с I-III стадиями РМЖ с тройным негативным фенотипом, при этом III стадия опухолевого процесса была у 53 (44%) из них, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов – у 76 (63%) пациенток. На фоне проведения платиносодержащей химиотерапии авторы сообщили о достижении полного лечебного патоморфологического ответа на проводимую химиотерапию у 100 (55%) пациенток, включенных в исследование, при этом при проведении многофакторного анализа наличие III стадии опухолевого процесса было достоверно ассоциировано со снижением эффективности противоопухолевой терапии [142].

Man V и соавт. в 2017 году опубликовали результаты исследования, включившего 102 пациентки, проходивших лечение в период с 2004 по 2013 гг., которым было проведено органосохраняющее лечение после завершения неоадьювантной химиотерапии, у половины пациенток была III стадия заболевания, в т.ч. у 21 (20,6%) – III стадия РМЖ. После проведения этапа неоадьювантного лечения у 23% пациенток удалось достичь полной патоморфологической регресс опухоли, частичная регрессия была достигнута у 60% пациенток. Наиболее выраженные клинические эффекты регистрировались у пациенток с HER2-позитивными опухолями – в этой категории пациенток частичной регрессии удалось достичь у 75% пациенток, включенных в исследование [106]. Вroecker J и соавт в небольшом исследовании (n = 87), в котором был проанализирован временной период с 2004 по 2014 гг, продемонстрировал достижение полного или частичного клинического ответа на неоадьювантную химиотерапию у 76 (87%) пациенток, включенных в исследование [45].

Carrara G и соавт. проанализировали результаты лечения 449 пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию по поводу различных стадий РМЖ, у

большинства включенных в исследование пациенток (94,9%) была III стадия РМЖ, в том числе у 85 (86,7%) пациенток в группе органосохраняющего лечения. Органосохраняющее лечение было проведено 98 (21,8%) пациенткам, включенным в исследование. Полный лечебный патоморфоз на фоне проведения неoadьювантной химиотерапии был достигнут у 17,1% пациенток. При среднем периоде наблюдения за пациентками, составившем 72,8 мес., достоверных различий в выживаемости пациенток выявлено не было [47].

Ретроспективное исследование ($n = 162$) Woeste M и соавт. было посвящено изучению влияния проведения неoadьювантной химиотерапии на непосредственные результаты органосохраняющего хирургического лечения пациенток с различными стадиями РМЖ, включались пациентки с I-III стадиями заболевания, однако всего у 6% пациенток в группе неoadьювантной химиотерапии была III стадия опухолевого процесса. Результаты лечения пациенток, получивших неoadьювантную химиотерапию ($n = 51$), сравнивались с результатами исследования у пациенток, которым было проведено первичное органосохраняющее хирургическое лечение ($n = 111$). При оценке характеристик пациенток обращает на себя внимание, что в группе неoadьювантной химиотерапии было значительно более количество пациенток с инвазивным протоковым раком (98% и 79%; $p = 0,02$), HER2-позитивных (29% и 5%; $p < 0,001$), РЭ-негативных опухолей (65% и 6%), а также опухолей высокой степени злокачественности (59% и 12%; $p < 0,001$). Кроме того, в группе неoadьювантной химиотерапии отмечалась тенденция к увеличению исходной распространенности опухоли и частоты вовлечения регионарных лимфатических узлов [166]. Такой дисбаланс исходных характеристик не вызывает удивления, учитывая ретроспективный характер исследования и явную большую склонность врачей-онкологов применять неoadьювантную химиотерапию при лечении пациенток с биологически более агрессивными опухолями и/или при опухолях большего размера.

Авторами исследования было продемонстрировано, что проведение неоадьювантной химиотерапии значительно снижает необходимость в выполнении повторной резекции опухоли (0% и 9%; $p = 0,03$), при этом патоморфологический размер опухоли был достоверно меньше в группе неоадьювантной химиотерапии – медиана размера составила 0,1 см по сравнению с 1,1 см в группе первичного хирургического лечения ($p = 0,0008$). Кроме того, авторами была продемонстрирована большая удовлетворенность пациенток косметическими результатами лечения в группе неоадьювантной химиотерапии ($p = 0,01$) – оценка проводилась при помощи опросника BREAST-Q через 1 год после хирургического лечения [166].

Mongatna G и соавт. провели исследование, посвященное оценке эффективности неоадьювантной эндокринотерапии при гормонозависимых опухолях молочной железы. В исследование включались пациентки с I-III стадиями РМЖ с отсутствием гиперэкспрессии HER2-neu. Медиана возраста включенных пациенток составила 72 года, у большинства включенных пациенток первичная опухоль была оценена как T1 или T2 по классификации TNM (79%), только у 20% пациенток была T3 или T4 стадия по первичной опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов было отмечено у 36% пациенток, наиболее часто – в соответствии с N1 стадией (33%). Всего в исследование было включено 127 пациенток, получавших эндокринотерапию, результаты их лечения были сопоставлены в 338 пациентками, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия. Пациентки, получавшие химиотерапию, характеризовались более молодым возрастом, менее выраженной экспрессией рецепторов стероидных гормонов в опухоли, а также большей распространенностью опухолей с высокой степенью злокачественности. По результатам исследования на фоне проведения неоадьювантной эндокринотерапии частота достижения полной патоморфологической регрессии опухоли в лимфатических узлах составила 11% (4 из 38 пациенток с морфологически верифицированной N стадией), в первичной опухоли полный патоморфоз был достигнут всего у 2 из 126 пациенток (1,6%). На

фоне проведения химиотерапии соответствующие показатели составили 18% ($p = 0,370$ по сравнению с группой эндокринотерапии) и 9% ($p = 0,035$), соответственно. При этом авторы отдельно отметили, что среди пациенток, получавших неoadьювантную эндокринотерапию, у 36 из 47 пациенток (77%), которые изначально не были кандидатами для проведения органосохраняющего лечения по причине большого размера опухоли, удалось создать условия для проведения такого варианта лечения. Авторы не приводят данные по отдаленным результатам лечения в зависимости от варианта лекарственной терапии и методики хирургического лечения [110].

Соссо А и соавт. в 2017 году опубликовали результаты небольшого исследования, включившего 89 пациенток, которые получили неoadьювантную химиотерапию, проходивших лечение в период с 2012 по 2016 гг, 37 (41,5%) из них прошли радикальную мастэктомию, остальные 54 (57,5%) пациенток – органосохраняющее хирургическое лечение. Авторы репортировали частоту достижения полного патоморфоза в 50% у пациенток с трижды негативным РМЖ, 39% при HER2-позитивном РМЖ и 11,6% - при люминальных опухолях; различия были статистически достоверными ($p = 0,001$). При этом биологический подтип опухоли оказался единственным фактором, коррелирующим с вероятностью достижения полного патоморфоза. Данные по отдаленным результатам лечения в статье не приведены [56].

Тем же автором в 2020 году опубликована работа, посвященная частоте успешной конверсии пациенток с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов в клиническую N0 стадию. В исследование была включена 791 пациентка с морфологически верифицированным поражением подмышечных лимфатических узлов, однако в анализируемую популяцию исследования вошло 630 пациенток с ограниченным поражением регионарных лимфатических узлов в соответствии с cN1 стадией. Остальные пациентки были исключены по различным причинам, включая T4 стадию по первичной опухоли ($n = 85$), cN2 или cN3 стадию ($n = 93$). По результатам исследования, проведение неoadьювантной химиотерапии

позволило достичь полного клинического ответа по лимфатическим узлам у 573 (91%) пациенток. У 255 (46%) из них в лимфатических узлах удалось достичь полного патоморфоза, однако, к сожалению, авторы не приводят данных по частоте полной патоморфологической регрессии в первичной опухоли [111].

Van den Bruele и соавт. репортировали достижение полной патоморфологической регрессии у 16 из 20 (80%) пациенток, проходивших неoadьювантную химиотерапию по поводу метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при отсутствии первичной опухоли в молочной железе, причем отмеченная частота полного патоморфоза составила 50% при гормонозависимом РМЖ, 88% при HER2-позитивном и 100% при трижды негативном варианте заболевания. Авторы отмечают, что небольшой размер выборки не позволяет сделать какие-либо окончательные выводы, однако отмеченные показатели частоты достижения полного патоморфоза значительно превышают те, что обычно наблюдаются в исследованиях по лечению «стандартного» варианта инвазивного рака молочной железы [159].

Song X и соавт. сообщили о достижении полной патоморфологической регрессии у 128 из 676 (18,9%) пациенток, получавших неoadьювантную химиотерапию по поводу II-III стадии РМЖ. Авторы не приводят данные по частоте достижения полного патоморфоза при различных стадиях и фенотипах опухолевого процесса, но у большинства пациенток, включенных в это исследование, была III стадия опухолевого процесса (n = 398; 96,4%) – то есть, в основном эта работа была проведена среди пациенток с местно-распространенными формами РМЖ. Тройной негативный, HER2-позитивный, люминальный В и люминальный А подтипы заболевания были у 164 (23,5%), 142 (20,4%), 204 (29,3%) и 186 (26,7%) пациенток, соответственно. Интересно, что авторы также отметили повышение риска прогрессирования у пациенток с локализацией первичной опухоли в верхне-нижнем квадранте молочной железы, что, однако не относится к сфере нашего интереса в настоящее время [145].

Petruola O и соавт. в 2021 году опубликовали результаты крупного исследования (n = 1353), в которое включались пациентки с I-III стадиями РМЖ, при этом 600 (44%) включенных пациенток не были кандидатами на выполнение органосохраняющего хирургического лечения. В работу не включались пациентки с T4 стадией по первичной опухоли, T3 стадия была выявлена у 170 (28%) пациенток, у остальных больных первичная опухоль была оценена как T1-T2 по классификации TNM; поражение регионарных лимфатических узлов было отмечено у 375 (62%). Авторы не приводят данные по частоте встречаемости различных «группировочных» стадий по AJCC или более подробных сведений по различным N стадиям. Частота достижения полной патоморфологической регрессии составила 28% [125].

В крупном исследовании, опубликованном в 2017 году Kantor O и соавт. было включено 68850 пациенток, получивших неoadъювантную химиотерапию по поводу различных стадий РМЖ. Исследование было проведено путем анализа базы данных NCDB, у 10203 (14,8%) пациенток в группе неoadъювантной химиотерапии была III стадия опухолевого процесса; тройной негативный, HER2-позитивный нелюминальный, HER2-позитивный люминальный, а также HER2-негативный люминальный подтипы были у 13637 (27,9%), 5394 (11,0%), 19573 (40,1%) и 10246 (21,0%) пациенток. Общая частота достижения полного лечебного патоморфоза составила 21,6% (n = 14881), однако авторы не приводят данные по частоте полной патоморфологической регрессии опухоли в зависимости от подтипа РМЖ [92].

С точки зрения принципиальной возможности проведения органосохраняющих вариантов хирургического лечения при местнораспространенном РМЖ представляется интересной работа Mazog A и соавт., опубликованная в 2019 году. Исследование было посвящено возможности выполнения органосохраняющих вмешательств при T3 стадии опухоли, что соответствует размеру новообразования >5 см. Было включено 19429 пациенток из базы данных NCDB, проходивших хирургическое лечение в период с 2004 по 2011 гг.; из них 2929 (15,1%) пациенткам было проведено органосохраняющее

хирургическое лечение, 16502 (84,9%) – мастэктомия. Авторы не приводят данные по частоте встречаемости различных группировочных стадий по AJCC, однако у 21,7% пациенток в группе органосохраняющего лечения и 38,4% пациенток в группе мастэктомии было выявлено поражение ≥ 4 лимфатических узлов, что соответствует pN2 стадии. Неoadъювантная химиотерапия была проведена 1934 (66,1%) и 7842 (47,5%) пациенткам, соответственно. По результатам исследования не было отмечено достоверных различий в отдаленных результатах лечения пациенток – показатели общей выживаемости между группами органосохраняющего лечения и мастэктомии достоверно не различались (ОР 0,963; 95% ДИ 0,889-1,043; $p = 0,357$) при медиане наблюдения 51,4 мес. [107]

Arlow и соавт. в 2018 году опубликовали результаты популяционного исследования, включившего 1468 пациенток из канцер-регистра NJSCR (New Jersey State Cancer Registry), проходивших хирургическое лечение в период с 1998 по 2003 гг. Всем включенным в исследование пациенткам перед проведением локального лечения была проведена неoadъювантная химиотерапия. Данные о распределении пациенток по стадиям отсутствуют. Пациентки были разделены на группу органосохраняющего лечения в сочетании с лучевой терапией ($n = 276$) и радикальной мастэктомии ($n = 442$). При медиане наблюдения 110 и 106 мес. соответственно было отмечено снижение риска смерти в группе органосохраняющего лечения (ОР 0,46; 95% ДИ 0,27-0,78; $p < 0,001$) [31]. Очевидным недостатком этого исследования является отсутствие проведенной лучевой терапии в группе мастэктомии, однако выявленный тренд, несомненно, заслуживает внимания. Известно, что при N+ РМЖ проведение адъювантной лучевой терапии после радикальной мастэктомии у пациенток, завершивших неoadъювантную химиотерапию снижает риски смерти – например, в крупном анализе, проведенном Kantor O и соавт. на основе анализа базы данных NCDB ($n = 8321$) для пациенток с cN1 показатель 5-летней ОВ составил 75,8% в группе лучевой терапии по сравнению с 71,9% в контрольной группе ($P < 0,01$), для cN2 – 69,2% и 58,6%, соответственно ($p < 0,01$). Исключение, однако, составили

пациентки, у которых удалось достичь статуса pN0 ($p > 0,11$) после проведения неoadьювантной химиотерапии - кроме пациенток с нелюминальными опухолями (OR 0,65; $p < 0,01$) [91].

Chang Y и соавт. в 2019 году опубликовали результаты небольшого ретроспективного исследования, включившего 142 пациентки с различными стадиями HER2-позитивного РМЖ, у 22 (15,5%) была T3-T4 стадия, у 13 (9,2%) – cN2-cN3. Большинство включенных пациенток относились к люминальному В HER2-позитивному подтипу заболевания. Исходно только у 65 (45,8%) пациенток было возможно проведение хирургического лечения в органосохраняющем варианте. По результатам исследования данный показатель увеличился до 103 (72,5%) пациенток, еще 37 из 75 (49,3%) пациенток, которые на момент начала неoadьювантной терапии не были кандидатами для проведения такого варианта хирургического лечения, смогли стать кандидатами для его проведения пройти после лекарственной терапии [51].

Golshan M и соавт. в 2020 году в журнале JAMA Surgery опубликовали результаты подгруппового анализа из рандомизированного исследования III фазы BRIGHTNESS, посвященного изучению эффективности применения карбоплатина и/или ингибитора PARP велипариба в неoadьювантной терапии тройного негативного подтипа РМЖ. В исследование было включено 634 пациентки. В рамках этой части исследования была проведена оценка исходных и постхимиотерапевтических данных пациенток о возможности выполнения им органосохраняющего хирургического лечения. По результатам проведенной оценки, среди 141 пациентки, которые были исходно признаны неподлежащими органосохраняющему хирургическому лечению 75 (53,2%) стали кандидатами для такого варианта вмешательства. Отметим, что у большинства пациенток (82,9%) в данной работе стадия по первичной опухоли соответствовала T1-T2, что делает работу малорепрезентативной в отношении популяции пациенток с местно-распространенным РМЖ [74].

В журнале *Cancer Valachis A* и соавт. в 2018 году опубликовали результаты крупного мета-анализа, в который были включены индивидуальные данные пациенток из 9 исследований, посвященных изучению частоты локальных и локорегионарных рецидивов при РМЖ после неoadъювантной химиотерапии и органосохраняющего варианта хирургического лечения. В исследование было включено 4125 пациенток [158]. Показатели 10-летней локальной и локорегионарной безрецидивной выживаемости в общей популяции исследования составили 6,5% и 10,3%. По результатам проведения многофакторного анализа авторам работы удалось идентифицировать несколько факторов, ассоциированных с повышенным риском рецидива заболевания. К ним относятся нелюминальные подтипы рака молочной железы (ОР 1,643; 95% ДИ 1,284-2,102; $p < 0,001$), метастатическое поражение лимфатических узлов, определяемое клинически (сN+; ОР 1,335; 5% ДИ 1,089-1,648; $p = 0,009$), отсутствие достижения полного патоморфоза в подмышечных лимфатических узлах (ОР 1,697; 95% ДИ 1,350-2,137; $p < 0,001$) и/или в молочной железе (ОР 1,390; 95% ДИ 1,069-1,807; $p = 0,016$), сT3 или сT4 стадия по первичной опухоли (ОР 1,643; 95% ДИ 1,284-2,102; $p < 0,001$), а также >3 метастатически измененных лимфатических узлов по результатам послеоперационного патоморфологического исследования (ОР 2,041; 95% ДИ 1,564-2,662; $p < 0,001$). Всем факторам в этой модели был присвоен относительный «вес» в 2 балла, за исключением сN+ стадии и патоморфоза в молочной железе. В соответствии с суммой баллов пациентки были разделены на три группы риска – низкого (0-2 балла), промежуточного (3-6 балла) и высокого (7 или более баллов). Показатели 10-летнего риска локорегионарного рецидивирования для этих групп составили 3,2% (95% ДИ 2,1-4,8%), 10,1% (95% ДИ 8,7-11,8%) и 24,1% (95% ДИ 16,9-33,1%) [158].

Достоинством данной работы является крупный размер выборки, проведение мета-анализа индивидуальных данных пациенток, включение пациенток с T3-T4 стадиями по первичной опухоли ($n = 677$), хотя общая численность последней подгруппы не превысила 16% от общей численности включенных пациенток.

Отсутствие контрольной группы, в которой выполнялась радикальная мастэктомия также затрудняет корректную интерпретацию полученных результатов. При этом факторы, ассоциированные с лечебным патоморфозом и другими результатами патоморфологического исследования представляются малоприспособными для отбора пациенток для того иного вида лечения, так как очевидно, что эта информация становится доступна клиницисту только после выполнения хирургического этапа лечения. В то же время, эта информация может быть важна для определения последующей тактики лечения пациентки. Важный вывод, который можно сделать из полученных результатов – в целом, пациентки с местно-распространенным РМЖ характеризуются более высокими рисками локального и локорегионарного рецидивирования опухолевого процесса по сравнению с «ранними» стадиями заболевания.

Murphy В и соавт. опубликовали результаты небольшого исследования, посвященного оценке результатов хирургического лечения при Т4 стадии РМЖ. В исследование было включено 98 пациенток, проходивших лечение в период с 2008 по 2015 гг. Из включенных пациенток 86 (88%) получали неоадьювантную химиотерапию; мастэктомия была выполнена 96% пациенток, только 4% пациенток было проведено органосохраняющее лечение. Частота достижения полного лечебного патоморфоза составила 31%. К сожалению, авторы не приводят данные по отдаленным результатам лечения в зависимости от варианта хирургического вмешательства [113].

Исследование Decker М и соавт. было посвящено оценке влияния проведения неоадьювантной химиотерапии на частоту развития послеоперационных осложнений у пациенток с РМЖ. В исследование было включено 44533 пациенток, проходивших лечение в период с 2005 по 2010 гг. Частота возникновения хирургических осложнений, связанных с раной, составила 3,4% и 3,1% среди пациенток, получавших и не получавших неоадьювантную химиотерапию ($p = 0,4$). Была отмечена не достигшая статистической значимости тенденция к повышению рисков осложнений у пациенток, которым после неоадьювантной химиотерапии

выполнялась мастэктомия с одномоментной реконструкцией (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,98-2,58) [60].

В свою очередь, Bowen и соавт. в рамках другого крупного исследования ($n = 31130$), проведенного при помощи базы данных NSQIP (период анализа 2006-2012 гг.) не показали повышения рисков хирургических осложнений после проведения неoadъювантной химиотерапии. Из указанного количества пациенток методом «псевдорандомизации» были отобраны 2411 пациенток, хорошо сбалансированных по своим характеристикам. В зону интереса исследователей попали такие факторы, как осложнения со стороны операционной раны, развитие инфекционно-септических осложнений, а также повторное проведение хирургического лечения в связи с осложнениями. Достоверных различий не было выявлено ни по одному из анализируемых параметров, так, частота осложнений со стороны раны составила 2,24% в группе неoadъювантной химиотерапии и 2,45% - в контрольной группе ($p = 0,627$) [44].

Таким образом, результаты проведенного аналитического обзора демонстрируют хорошие показатели онкологической безопасности для органосохраняющего хирургического лечения. В то же время, отмечается постепенное снижение частоты выполнения данного варианта операций. В 2017 году Kantor O и соавт. опубликовали результаты крупного исследования, проведенного на основе базы данных NCDB, в работу вошло 285514 пациенток, которые проходили лечение в период с 2006 по 2014 гг., из них 68850 (24,1%) пациенток получили неoadъювантную химиотерапию. У 10203 (14,8%) пациенток из их числа была III стадия РМЖ. Авторами работы был отмечен постоянный временной тренд увеличения частот выполнения радикальной мастэктомии – вне зависимости от стадии опухолевого процесса [92]. Аналогичные данные репортировали Warnir I и соавт., проанализировавшие сведения о хирургическом лечении из калифорнийской базы данных за период с 1998 по 2012 году, в исследование было включено 236797 пациенток, из которых 12392 пациентки получили неoadъювантную химиотерапию. За анализируемый период времени авторы отметили двукратное повышение частоты

назначения неoadьювантной химиотерапии, при этом частота выполнения мастэктомии возросла и достигла 54,1% [162].

В то же время, Vugs G и соавт. в 2016 году сообщили об обратной тенденции, проанализировав результаты лечения 18427 пациенток, проходивших лечение в 10 клиниках в Нидерландах (2003-2012) [161]. Gusic L и соавт в 2018 опубликовали результаты небольшого исследования, посвященного оценке причин выполнения радикальной мастэктомии после завершения неoadьювантной химиотерапии. Всего в исследование было включено 149 пациенток, 102 (68%) было проведено органосохраняющее хирургическое лечение, 47 (32%) – радикальная мастэктомия. Интересно, что наиболее частой причиной выбора данного варианта хирургического лечения было предпочтение пациенток ($n = 19$; 40%), что подчеркивает важность корректного информирования пациенток о возможных вариантах хирургического лечения, последующих онкологических результатах и эстетических результатах лечения. Данные по отдаленным результатам лечения в группах исследования авторы не приводят [76].

Важной задачей проведения системной противоопухолевой терапии в неoadьювантном режиме при РМЖ является уменьшение размеров опухоли – при местно-распространенном опухолевом процессе это критически важно с целью перевода опухоли из исходно нерезектабельного в резектабельное состояние, кроме того, у части пациенток это может создать условия для выполнения органосохраняющих вариантов хирургического вмешательства. Тем не менее, ограниченное количество исследований было посвящено изучению этого вопроса в контексте лечения местно-распространенных форм РМЖ – что еще раз подчеркивает актуальность проведения этого диссертационного исследования. Рациональное использование органосохраняющих вмешательств при различных формах РМЖ позволит оптимизировать лечение данного заболевания.

1.2. Проблема онкологического радикализма при выполнении органосохраняющего хирургического лечения

Органосохраняющее хирургическое лечение предоставляет ряд преимуществ по сравнению с выполнением радикальной мастэктомии – включая больший уровень психологического комфорта для пациенток, отсутствие необходимости в удалении молочной железы, сохранение собственных тканей, сокращение времени оперативного вмешательства, потребности в выполнении реконструктивно-пластических вмешательств, сокращение частоты осложнений [27; 77]. В проспективных исследованиях также было продемонстрировано улучшение показателей, связанных с качеством жизни пациенток, после органосохраняющего лечения [66]. Кроме того, в крупных исследованиях было продемонстрировано улучшение отдаленных результатов лечения после органосохраняющего хирургического лечения по сравнению с выполнением мастэктомии [65].

Проблеме нерадикального удаления опухоли при выполнении органосохраняющего хирургического лечения после мастэктомии посвящено несколько опубликованных работ. В исследовании Devane L и соавт. были проанализированы результаты лечения 211 пациенток, прошедших органосохраняющее хирургическое лечения по поводу различных стадий РМЖ, из которых 69 (32,7%) была проведена неоадьювантная химиотерапия, остальные пациентки вошли в контрольную группу исследования. Край резекции считался позитивным при расстоянии до инвазивной опухоли или *in situ* компонента <1 мм. Авторы репортировали наличие позитивных краев резекции у 38% пациенток после неоадьювантной химиотерапии по сравнению с 20% в контрольной группе. В соответствии с критерием «no ink» соответствующие показатели составили 22% и 8% соответственно. Повторная резекция была произведена у 22 (32%) пациенток в группе неоадьювантной химиотерапии и 38 (17%) пациенток в контрольной группе. В итоге у 81,2% пациенток после неоадьювантной химиотерапии было успешно выполнено органосохраняющее лечение, у 18,8% пациенток была

выполнена мастэктомия. Авторы не приводят данные по частоте встречаемости различных стадий РМЖ в данном исследовании, а также не указывают отдаленные результаты лечения пациенток [61].

В крупном исследовании, проведенном Volders J и соавт. в Нидерландах ($n = 9901$), работа охватила большинство пациенток, которым было выполнено органосохраняющее лечение в этой стране в период в 2012-2013 гг. Среди анализируемых пациенток 626 (6,3%) получили неoadъювантную химиотерапию. По сравнению с пациентками, которым органосохраняющее лечение было выполнено на первом этапе лечения ($n = 949$) частота выявления позитивных краев резекции составила 24,3% после неoadъювантной химиотерапии и 10,2% - после первичного хирургического лечения ($p < 0,05$). При этом края резекции считались позитивными в случае наличия «прокрашивания» опухолевых клеток. Авторы не приводят данные по влиянию позитивных краев резекции на отдаленные результаты лечения пациенток [160].

Другие данные по частоте выполнения повторных хирургических вмешательств после неoadъювантной химиотерапии после резекции молочной железы представил Landercasper J и соавт. в 2017 году. В исследование, проведенное при помощи базы данных NCDB включались пациентки, проходившие хирургическое лечение в период с 2010 по 2013 гг., суммарно в исследовании приняло участие 71627 пациенток, которым было выполнено органосохраняющее лечение. III стадия опухолевого процесса была у 1987 (2,7%). Частота выполнения повторных хирургических вмешательств составила 11,4% после неoadъювантной химиотерапии по сравнению с 20,3% после первичного органосохраняющего лечения ($p < 0,001$) [97].

Wijgman D и соавт. представили данные из NSR (Нидерландского Регистра Онкологических заболеваний, Netherlands Cancer Registry), в работу включались пациентки, проходившие органосохраняющее хирургическое лечение в период с 2010 по 2014 гг. В исследовании приняло участие 842 пациентки, из них 62,7% была выполнена стандартная резекция молочной железы, остальным (37,3%) были

выполнялись онкопластические резекции молочной железы. При этом всего у 5% пациенток, включенных в исследование, проводилась неоадьювантная терапия. Частота выявления позитивных краев резекции составила 19,8%, при этом в группе онкопластических резекций данный показатель составил 22,6%, в группе «стандартной» резекции молочной железы – 18,2% ($p = 0,119$). Повторное хирургическое лечение было проведено у 112 (13,3%) пациенток, из них 50 (5,9%) – ререзекция, 62 (7,4%) – мастэктомия [165].

Работа Jwa E и соавт. опубликовали результаты лечения 335 пациенток с II-III стадиями РМЖ, получавших неоадьювантную химиотерапию и прошедших хирургическое лечение в период с 2002 по 2009 гг. III стадия РМЖ была у 175 (52,2%) пациенток, включенных в исследование. Позитивные края резекции были выявлены у 35 (10,4%) пациенток в общей популяции пациенток, включенных в исследование. При люминальном А, люминальном В, HER2-позитивном и тройном негативном РМЖ соответствующие показатели составили 11,5%, 17,4%, 4,4% и 2,0%, соответственно. Показатель 5-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости при люминальном А, люминальном В, HER2-позитивном и тройном негативном раке составил 96,4%, 93,9%; 92,9% (для больных, получавших терапию трастузумабом) и 79,6%, соответственно [89].

Bouzon A и соавт. в рамках небольшой ретроспективной работы ($n = 92$) сообщили о частоте выявления позитивных краев резекции у 16 из 71 (22,5%) пациентки, которым было проведено органосохраняющее хирургическое лечение после неоадьювантной химиотерапии. В этом исследовании наличие люминального подтипа ($p = 0,06$), исходный размер опухоли >5 см ($p = 0,021$) ассоциировались с повышением частоты позитивных краев резекции. При этом, при медиане наблюдения 45,2 мес. только у 7 из 71 (9,8%) пациенток было отмечено возникновение локорегионарных рецидивов РМЖ, а статус краев резекции после хирургического лечения не оказывал достоверного влияния на отдаленные результаты выживаемости пациенток, включенных в эту работу [43].

Tang S и соавт. в 2017 году опубликовали результаты крупного исследования, включившего 2858 пациенток, прошедших органосохраняющее лечение по поводу различных стадий РМЖ. В исследовании приняло участие 76 центров в Британии и Ирландии. По результатам проведенного исследования показатель частоты выявления позитивных краев резекции и повторных хирургических вмешательств составил 17,2% - данная процедура была выполнена у 493 из 2858 пациенток, включенных в исследование [155]. К сожалению, авторы не указывают частоту выявления позитивных краев резекции, а только частоту повторно выполненных хирургических вмешательств. Это не позволяет нам исключить несколько более высокий процент частоты встречаемости нерадикального выполнения хирургического лечения. При повторных операциях наиболее часто выполнялась резекция молочной железы, только у 83 (9,5%) пациенток была выполнена мастэктомия. При этом отмечается крайне широкий разброс частоты выполнения данных процедур в различных клиниках – от 0% до 41%. Помимо этого, авторы дополнительно оценили критерии, используемые в центрах-участниках при определении негативного состояния краев резекции. Наибольшее количество центров (77%) для инвазивного рака использовало в своей практике пороговый уровень ≥ 1 мм – опухоли с более близким краем резекции считались удаленными нерадикально, 14% центров приняли определение «no ink on the tumor», остальные 8% использовали 2-мм пороговый уровень. Для протоковой *in situ* карциномы пороговый уровень ≥ 1 мм использовался в 53% центров, в 38% - в ≥ 2 мм и всего в 5% достаточным считалось отсутствие прокрашивания опухоли нанесенным красителем («no ink»).

Схожие с вышеприведенным исследованием показатели репортировали другие авторы из Великобритании – в 2012 году Jeevan R и соавт. опубликовали результаты исследования, включившего 55297 пациенток, проходивших лечение в 156 клиниках в период с 2005 по 2008 гг., которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение. Показатель частоты повторного выполнения хирургического лечения по поводу положительных краев резекции составил 20%, данные вмешательства были выполнены 10212 пациенткам [84]. При этом всего 5943 (58,2%)

пациенткам было проведено повторное органосохраняющее лечение, остальным 4269 (41,8%) пациенткам была выполнена мастэктомия. Среди пациенток, которым была проведена ререзекция молочной железы, у 13,8% не удалось достичь отрицательного края резекции и после второй операции. Была отмечена выраженная гетерогенность результатов с точки зрения частоты повторного выполнения хирургических вмешательств в различных клиниках, принимавших участие в исследовании. Авторы не приводят сведений о количестве пациенток с местно-распространенными формами РМЖ в популяции данного исследования.

Dixon и соавт. в 2016 году опубликовали свой опыт органосохраняющего лечения пациенток с РМЖ, в работу было включено 311 пациенток, частота выполнения нерадикальной резекции составила 40,7%. Примечательно, что одним из ключевых факторов, ассоциированных с позитивными краями резекции, в этом исследовании была недооценка размеров опухоли по результатам предоперационного обследования (маммографии или ультразвукового исследования) [62].

Rosenberger и соавт. в 2016 году представили соответствующий опыт клиники MSKCC. В исследование было включено 1205 пациенток, прошедших органосохраняющее хирургическое лечение. Отметим, что в данном исследовании принимали участие только пациентки с I-II стадиями РМЖ, пациентки с местно-распространенным опухолевым процессом исключались из исследования, при этом у 72% пациенток была I стадия опухолевого процесса. Частота ререзекций при использовании «no ink» критерия составила 15,1%, причем авторами было отмечено значимое снижение частоты необходимости резекции после установления этого критерия в качестве локального стандарта порогового уровня ($p = 0,006$). У большинства пациенток после выполнения ререзекции удалось достичь негативного состояния краев резекции, только у 0,9% пациенток возникла необходимость в выполнении более 1 повторной операции; менее, чем у 1% пациенток была выполнена мастэктомия. Эти цифры разительно отличаются от представленных в исследовании Jeevan R и соавт, обсужденном выше и демонстрируют, что пациентки, проходящие хирургическое лечение в экспертных

клиниках, имеют значимо более благоприятные результаты лечения с точки зрения возможности сохранения собственной молочной железы [134].

Влияние позитивных краев резекции на отдаленные результаты лечения пациенток было изучено в крупном мета-анализе, чьи результаты были опубликованы в журнале *Annals Of Surgical Oncology* в 2014 году, в рамках которого были проанализированы результаты 33 исследований, включивших в общей сложности результаты лечения 28162 пациенток, прошедших органосохраняющее хирургическое лечение. Исследования, вошедшие в мета-анализ, были опубликованы в период с 1965 по 2010 гг. Локорегионарные рецидивы были выявлены у 1506 (5,3%) пациенток [78].

Авторы работы провели анализ влияния шансов возникновения рецидива в зависимости от состояния краев резекции опухоли. Было выявлено достоверное повышение вероятности возникновения локальных рецидивов в случае нерадикальной резекции молочной железы (ОШ 2,44; $p < 0,001$). В то же время, расстояние от опухоли до края резекции не оказывало существенного влияния на частоту локальных рецидивов РМЖ – с поправкой на длительность периода наблюдения во включенных исследованиях. Любой негативный край (>0 мм) ассоциировался со снижением рисков рецидива по сравнению с позитивным краем резекции. В то же время, авторы исследования не оценивали влияние повторного выполнения хирургических вмешательств, а также влияния позитивного края резекции на выживаемость пациенток.

Langhans L и соавт. в 2016 году опубликовали результаты регистрового исследования, проведенного в Дании и включившего 4118 пациенток, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение. Как и во многих ранее приведенных работах, не включались в работу пациентки с III стадией опухолевого процесса, авторы сосредоточили свое внимание на подходы к лечению пациенток с непальпируемыми опухолями в молочной железе; в 727 (17,7%) пациенток был только протоковый *in situ* РМЖ. Всем включенным пациенткам проводилась предоперационная «разметка» опухоли. По результатам исследования 725 (17,6%)

пациенткам были выполнены повторные хирургические вмешательства в связи с позитивными краями резекции, из них 593 (14,4%) были выполнены резекции, а 132 (3,2%) потребовались выполнение радикальной мастэктомии [98].

Agarwal G и соавт. в 2018 году представили результаты исследования по частоте развития рецидивов РМЖ при проведении органосохраняющего хирургического лечения на первом этапе или после завершения неoadъювантной химиотерапии. Исследование было проведено в Индии, включались пациентки, проходившие лечение в период 2011-2015 гг, всего в работу было включено 129 пациенток, из них 95 (73,6%) прошли хирургическое лечение на первом этапе, 34 (25,4%) – после завершения лекарственной противоопухолевой терапии. У 24 (70,6%) пациенток в группе органосохраняющей хирургии и 17 (17,8%) пациенток в группе первичного хирургического лечения была III стадия опухолевого процесса. Авторами исследования не было отмечено достоверных различий в частоте выполнения резекции опухоли, данный показатель составил 14,4% в группе «первичного» хирургического лечения и 8,8% в группе после неoadъювантной химиотерапии ($p = 0,40$). При среднем времени наблюдения 30,7 мес. развитие локорегионарных рецидивов РМЖ было отмечено у 2,1% и 8,8% пациенток ($p = 0,114$). Основное ограничение данной работы – малый размер выборки [26].

В исследование Olson T и соавт. было включено 290 пациенток, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение по поводу инвазивного РМЖ или неинвазивных карцином молочной железы в период с 1003 по 2003. Средний возраст пациенток составил 57 лет, у большинства включенных пациенток были T1-T2 стадии первичной опухоли по классификации TNM ($n = 253$; 87,2%), у 33 (11,3%) пациенток были неинвазивные протоковые карциномы. Только у 1 пациентки была T3 стадия заболевания. Авторы отмечают, что с медианой наблюдения 53,4 мес. развитие локорегионарных рецидивов было отмечено только у 6 (2,74%) пациенток [118].

Как показывают результаты проведенного обзора литературных данных проблема нерадикального хирургического лечения представляется актуальной для

современной онкологической хирургии. Требуется проведение дополнительных исследований в данной области с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения пациенток.

1.3. Влияние сроков выполнения хирургического вмешательства на отдаленные результаты лечения пациенток

Интерес к изучению вопроса об оптимальных сроках выполнения хирургического лечения после начала неoadьювантной химиотерапии возник относительно недавно. По нашим данным, первая работа, посвященная данной проблеме, была опубликована группой исследователей из MD Anderson Cancer Center в *Annals of Surgical Oncology* в 2015 году. Sanford R и соавт. провели одноцентровый ретроспективный анализ (1995-2007 гг.), в который вошла 1101 пациентка с I-III стадиями РМЖ, которым проводилась антрациклин- и/или таксан- содержащая неoadьювантная химиотерапия. В зависимости от времени до выполнения хирургического лечения пациентки были разделены на 3 группы: ≤ 4 недель ($n = 335$; 30,4%), 4-6 недель ($n = 524$; 47,6%) и 6-24 недели ($n = 242$; 22,0%), соответственно. В целом, сформированные группы были сбалансированы по основным характеристикам, за исключением того, что пациентки с коротким временем до хирургического лечения (≤ 4 недель) чаще имели местно-распространенные формы РМЖ ($p = 0,003$) и высокую степень злокачественности опухоли ($p = 0,04$). Медиана наблюдения составила 94 мес. [137].

По результатам исследования авторами были получены противоречивые результаты. В подгруппах пациенток с временем до выполнения хирургического лечения ≤ 4 недель, 4-6 недель и > 6 недель показатель 5-летней общей выживаемости составил 79%, 87% и 81%, соответственно, при этом различия между группой 4-6 недель и остальными были статистически достоверными ($p < 0,05$). В свою очередь, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 74%, 78% и 74% соответственно ($p > 0,2$). Авторами работы был проведен

дополнительный многофакторный анализ, результаты которого продемонстрировали отсутствие различий в общей выживаемости и безрецидивной выживаемости между сформированными подгруппами пациенток.

Таким образом, наилучшие отдаленные результаты лечения с точки зрения общей выживаемости пациенток были продемонстрированы в когорте пациенток с временем до выполнения хирургического лечения 4-6 недель, однако срок выполнения хирургического лечения не оказывал достоверного влияния на безрецидивную выживаемость пациенток, что представляется контринтуитивным и, вероятно, обусловлено влиянием неучтенных факторов на результаты анализа. Это косвенно подтверждается тем, что в группе пациенток с «агрессивным» тройным негативным подтипом была отмечена соответствующая тенденция – ухудшение отдаленных результатов лечения в подгруппах пациенток на фоне «раннего» хирургического лечения ($p = 0,05$). Вероятно, клиницисты были более склонны раньше выполнять хирургическое лечение пациенткам с неблагоприятным ответом на химиотерапию или другими клиническими характеристиками? В завершение обсуждения данной «пилотной» работы отметим, что в дополнительно проведенном многофакторном анализе было выявлено, что выполнение хирургического лечения в период >8 недель по сравнению с периодом ≤ 8 недель было ассоциировано с ухудшением общей выживаемости (ОР 1,62; $p = 0,02$), но не безрецидивной выживаемости (ОР 1,42; $p = 0,09$) пациенток [137].

Omarini и соавт. в 2016 году опубликовали результаты схожего исследования, посвященного оценке оптимального времени выполнения хирургического вмешательства после завершения неoadьювантной химиотерапии при РМЖ. В исследование было включено 319 пациенток, медиана возраста составила 50 лет, у 22% пациенток была III стадия опухолевого процесса, у 45%, 32% и 23% пациенток, соответственно иммунофенотип опухоли соответствовал люминальному, HER2-позитивного и тройному негативному, соответственно. В зависимости от времени выполнения хирургического лечения пациентки были разделены на две групп: ≤ 21 дня и >21 дня, соответственно. Сформированные

группы были сбалансированы по основным характеристикам, за исключением большего процента пациентов в группе «позднего» хирургического лечения (35% и 48%; $p = 0,008$). Медиана наблюдения составила 4,9 лет. По результатам исследования в группе пациенток с временем до хирургического лечения >21 дня было отмечено достоверное снижение безрецидивной и общей выживаемости пациенток. В группах «раннего» и «позднего» хирургического лечения показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 96% и 76% (ОР 3,11; $p = 0,008$), показатель 5-летней общей выживаемости – 96% и 83%, соответственно (ОР 3,10; $p = 0,03$) [119].

Loibl S и соавт. в ходе ежегодного конгресса Американского Общества Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2017 году были представлены результаты совокупного анализа отдаленных результатов лечения пациенток, принимавших участие в 6 рандомизированных исследованиях по изучению эффективности неoadъювантной химиотерапии при различных стадиях РМЖ. Суммарно в анализ было включено 9127 пациенток, исследование было проведено по методике оценки индивидуальных данных пациенток. При анализе результатов этого исследования нами было отмечено расхождение в представленных результатах – в опубликованных текстовых результатах (абстракте) исследования было указано, что выявлена только тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости у пациенток, которым хирургическое лечение проведено в срок до 4 недель с момента завершения неoadъювантной химиотерапии (ОР 1,11; 95% ДИ 0,99-1,24; $p = 0,08$), в т.ч. в подгруппе пациенток без полной патоморфологической регрессии (ОР 1,12; 95% ДИ 0,99-1,26; $p = 0,08$) [102]. В то же время, в тексте постерной версии данной работы, представленной в ходе той же конференции, фигурируют другие результаты – достоверное увеличение безрецидивной выживаемости пациенток при сроке до хирургического вмешательства <4 недель (ОР 1,12; 95% ДИ 1,02-1,23; $p = 0,02$) [103]. С целью разрешения этого противоречия, была предпринята попытка контакта с авторами работы посредством электронной почты, но запрос остался без ответа на момент

публикации данного обзора. По этой причине это исследование, хоть и одно из наиболее крупных в области, не корректно учитывать при оценке имеющейся доказательной базы об оптимальных сроках выполнения хирургического лечения.

Sebai M и соавт. в 2017 году представили опыт университетской клиники John Hopkins Medical School по аналогичному вопросу, в анализ было включено 720 пациенток. Авторы проанализировали выживаемости пациенток в зависимости от временного интервала между началом неoadьювантной химиотерапии и хирургическим лечением, разделив их на три группы - <90 дней, 90-180 дней и >180 дней. По результатам исследования не было отмечено достоверных различий между группами ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе с точки зрения безрецидивной или общей выживаемости пациенток. Отметим, что на наш взгляд главный недостаток данной работы – авторами был выбран трудно поддающийся анализу интервал между началом химиотерапии и хирургическим лечением, но не приведено уточнения по тому, какой вид предоперационной терапии получали эти пациентки. Кроме того, отсутствуют опубликованные данные по распределению пациенток между группами по стадиям, фенотипам и другим значимым клиническим факторам [140].

Lin J и соавт. на конференции Американского Общества Клинической Онкологии представили результаты небольшого исследования ($n = 58$) по оценке влияния времени до хирургического лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии на результаты лечения пациенток с I-III стадиями РМЖ. Медиана времени до хирургии в этой работе составила 29 дней. Авторами было выявлено, что время до хирургического лечения >60 дней ассоциировано со значительным повышением риска прогрессирования заболевания, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 82% при более коротких сроках до оперативного лечения по сравнению с 63% среди пациенток, прооперированных в срок >60 дней ($p = 0,02$). Различий в общей выживаемости выявлено не было. Главным ограничением данного исследования является незначительный объем выборки, кроме того, авторы не представили данных по характеристикам пациенток [100].

В 2020 году Suleman и соавт. опубликовали результаты ретроспективной работы по оценке влияния времени до хирургического лечения после неoadьювантной химиотерапии на отдаленные результаты лечения пациенток, суммарно в исследование было включено 611 пациенток. Включались пациентки с II-III стадиями РМЖ, проходившие лечение в период с 2004 по 2014 гг., получавшие неoadьювантную терапию по схеме FEC (фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) и доцетаксел, анти-HER2-терапия и эндокринотерапия проводилась по показаниям. Пациентки были разделены на три когорты в зависимости от оцениваемого показателя: <4 недель (15,3%; n = 94), 4-7 недель (71,0%; n = 434) и ≥ 8 недель (15,2%; n = 93). Группы были сбалансированы по основным характеристикам, медиана возраста пациенток составила 44 года. Медиана наблюдения составила 62 мес. По результатам исследования не было отмечено достоверных различий в общей или безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени выполнения хирургического лечения. При этом выполнение хирургического лечения в период 4-7 недель ассоциировалось с большей частотой полной патоморфологической регрессии опухоли по сравнению с другими подгруппами ($p = 0,02$) [148].

Sutton T и соавт. в 2020 году опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, посвященного оценке времени до выполнения хирургического лечения после неoadьювантной химиотерапии, всего в работу было включено 463 пациентки, медиана возраста пациенток составила 53 года. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от оцениваемого показателя: ≤ 4 недель, 4-6 недель и > 6 недель. По результатам многофакторного анализа время до хирургического лечения > 6 недель ассоциировалось с ухудшением 5-летней безрецидивной выживаемости пациенток по сравнению с интервалом ≤ 4 недель (ОР 3,45; $p < 0,001$); для интервала 4-6 недель была выявлена аналогичная тенденция, однако статистическая значимость достигнута не была (ОР 1,88; $p = 0,0567$) [150].

Pedamallu В и соавт. в 2021 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного оценке оптимального времени выполнения хирургического лечения при различных стадиях РМЖ ($n = 61$). Авторами не было выявлено статистически значимых различий в общей или безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени выполнения хирургического лечения, хотя количественно было зарегистрировано улучшение отдаленных результатов в группе пациенток, которым хирургическое лечение было выполнено в течение ≤ 28 дней с момента завершения неoadъювантной химиотерапии. Из явных недостатков исследования следует отметить крайне малый размер выборки, что, естественно, не позволяет сделать достоверные выводы об оптимальном времени выполнения хирургического лечения. Кроме того, авторы не приводят сведений о процентном соотношении различных стадий РМЖ у включенных в исследование пациенток [124].

Al-Masri М и соавт. в 2021 году опубликовали результаты анализа лечения 468 пациенток с I-III стадиями РМЖ, проходившие лечения в клинике King Hussein Cancer Center (Иордания). Медиана наблюдения составила 46 мес. В зависимости от времени до выполнения хирургического лечения пациентки были разделены на три группы – < 4 недель ($n = 142$), 4-8 недель ($n = 284$) и > 8 недель ($n = 42$). В группе пациенток с временем до выполнения хирургического лечения < 4 недель у большего числа пациенток (69%) была III стадия опухолевого процесса по сравнению с группой 4-8 недель (57%) и > 8 недель (38%), различия были статистически достоверными ($p < 0,001$). По другим характеристикам сформированные группы были сопоставимы. По результатам исследования достоверных различий в отдаленных результатах лечения между группами пациенток с точки зрения безрецидивной выживаемости выявлено не было ($p = 0,546$). В то же время, обращает на себя внимание тот факт, что пациентки с временем до хирургического лечения ≥ 8 недель характеризовались достоверно худшей общей выживаемостью (ОР 2,851; $p = 0,044$) по сравнению с группой 4-8

недель. Значимых различий между пациентками, прооперированными в срок <4 недель и 4-8 недель отмечено не было [28].

Arciero C и соавт. в 2019 году опубликовали ретроспективную работу, посвященную оценке временного интервала между завершения НАХТ и выполнением хирургического этапа лечения у пациенток с I-III стадиями РМЖ, в анализ вошло 388 пациенток, проходивших лечение в период с 1998 по 2010 гг. Медиана времени между НАХТ и хирургическим лечением составила 35 дней (5-163 дня). Авторами не было получено значимых различий в результатах лечения пациенток с точки зрения общей или безрецидивной выживаемости в зависимости от временного интервала до хирургического лечения при анализе временных интервалов (≤ 4 недель, 4-6 недель, 6-8 недель или > 8 недель), а также при анализе данного показателя как продолжительной переменной [30].

С другой стороны, одна из наиболее крупных работ в данной области, опубликованная Prakash I и соавт. в 2021 году не показала различий в ОВ пациенток в зависимости от времени выполнения хирургического этапа лечения. Это исследование было проведено путем анализа National Cancer Database (NCDB), включались пациентки в возрасте ≥ 18 лет с I-III стадиями РМЖ, которым было проведено хирургическое лечение. Дизайном исследования не было предусмотрено ограничений по иммунофенотипу опухоли, виду противоопухолевой терапии, хирургического лечения и времени его выполнения. Авторами был проанализирован значительный временной промежуток, включивший все года с 2004 по 2015 гг. [127].

Всего в исследование было включено 693469 пациенток, большинству пациенток (83,2%; $n = 591143$) на первом этапе лечения было выполнено хирургическое вмешательство, остальные (14,8%; $n = 102326$) получили неoadьювантную терапию. Из них неoadьювантную химиотерапию, эндокринотерапию и химиоэндокринотерапию получили 85143, 10004 и 7179 пациенток, соответственно. В подгруппе неoadьювантной химиотерапии у 29013 (34,1%) была III стадия опухолевого процесса, у 36,8%, 28,5%, 30,1% пациенток

был люминальный, тройной негативный и HER2-позитивный (люминальный или нелюминальный варианты) подтипы РМЖ, соответственно.

По результатам многофакторного анализа авторами не было выявлено достоверных различий для интервалов времени до выполнения хирургического лечения, заданных как ≤ 30 дней (опорная категория), 31-60 дней (OR 1,15; $p = 0,42$), 61-90 (OR 1,24; $p = 0,12$), 91-120 дней (OR 1,20; $p = 0,16$), 121-180 дней (OR 1,031; $p = 0,81$) и >180 дней (OR 1,03; $p = 0,83$). Следует выделить ряд недостатков данной работы, в первую очередь – тот факт, что временной интервал анализировался не от момента завершения химиотерапии до выполнения хирургического лечения, а от момента постановки диагноза до хирургического лечения. В качестве референсной категории для анализа была использована крайне малочисленная группа больных (0.6%; $n = 548$), которым было проведено хирургическое лечение в период ≤ 30 дней – не может не вызывать вопросов по какое неoadъювантное лечение получили эти пациентки в столько короткий временной промежуток. При этом в целом для показателя времени до прогрессирования указана статистическая достоверность полученных результатов ($p < 0.001$), очевидно, при анализе данного показателя в качестве продолжительной переменной, без использования искусственного разделения на временные интервалы; выраженность и направленность эффекта – не указаны. Кроме того, авторы не привели какие-либо данные по проводимой анти-HER2 терапии, что также представляется критически важным в контексте того, что у 31% пациенток в исследовании были HER2-позитивные опухоли. Все это делает невозможным корректную интерпретацию результатов данной работы.

Culliane и соавт. в 2021 году опубликовали результаты мета-анализа, посвященного попытке уточнения оптимальных сроков выполнения хирургического лечения при РМЖ после неoadъювантной химиотерапии. В мета-анализ было включено 5 исследований, включивших в общей сложности 8974 пациентки. Первичной конечной точкой данного мета-анализа была оценка влияния времени от завершения НАХТ до хирургического лечения на ОВ

пациенток. По результатам исследования было выявлено, что выполнение хирургического лечения в течение ≤ 8 недель с момента завершения неoadьювантной химиотерапии ассоциировано со значимым снижением риска смерти (ОШ 0,47; I2 = 13%, $p < 0,001$) и улучшением безрецидивной выживаемости пациенток (ОШ 0,71; I2 = 0%, $p = 0,04$). В то же время, более короткий временной интервал до хирургического лечения, < 4 недель не приводит к значимому улучшению как общей (ОШ 0,78; $p = 0,37$; I2=60%), так и безрецидивной выживаемости (ОШ 1,01; $p = 0,93$; I2=18%). Отметим, что в анализ было включено относительно небольшое количество исследований, что связано с ограничениями используемой методики для проведения мета-анализа. Авторы не проводили дополнительного мета-регрессионного анализа для уточнения влияния на отдаленные результаты других факторов, таких как стадия опухолевого процесса или иммунофенотип опухоли [59].

Результаты небольшого, но заслуживающего внимания исследования были представлены Gabordi R. и соавт. в 2014 году на ежегодной конференции Американского Общества Хирургов-маммологов, в работу было включено 83 пациентки, которым была проведена неoadьювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением по поводу различных стадий РМЖ. В качестве первичной конечной точки был выбран суррогатный маркер снижения уровня пролиферативной активности в зависимости от срока выполнения операции. Группы были сбалансированы по основным характеристикам.

Медиана времени до выполнения хирургического лечения составила 38 дней. По результатам исследования было отмечено, что у пациенток, которым хирургическое лечение было проведено спустя ≥ 40 дней с момента завершения НАХТ наблюдалось значительно менее выраженное снижение уровня пролиферативной активности в опухоли – 22,8% по сравнению с 40,5% при «раннем» выполнении хирургического этапа лечения ($p = 0,038$) [71]. Авторы работы не оценивали напрямую отдаленные результаты лечения, но использование упомянутого суррогатного маркера приводит биологическое обоснование

эффективности более раннего выполнения хирургического лечения после завершения НАХТ. Потенциальная задержка лечения может приводить к реактивации роста опухолевых клеток, особенно в тех ситуациях, когда на фоне лекарственной терапии не удалось добиться их полной эрадикации, то есть достигнуть полного лечебного патоморфоза.

В Таблице 1 суммированы основные результаты вышеперечисленных работ по определению оптимального времени выполнения хирургического лечения после неoadьювантной химиотерапии РМЖ.

Таблица 1 – Основные результаты исследований по оценке прогностической значимости времени до выполнения хирургического лечения

Автор, год	N	Возраст т медиа на, годы	III стадия, %	РЭ+/ РП+, %	HER2 +, %	ТН РМЖ , %	Время до хирург ии, медиа на, дни	Основные результаты
Sanford , 2015	1101	50	39,2	57,6	17,2	25,2	33	5-летняя ОВ 79%, 87% и 81% в группах <4, 4-6, и >6 недель (p=0,03); отсутствие различий в БВ
Omarin i, 2016	319	50	22	45	32	23	34	При сроке выполнения хирургическог о лечения ≤21 дня и >21 дня 5- летняя БВ составила 96% и 76% (ОР 3,11; p = 0,008), 5- летняя ОВ - 96% и 83% (ОР 3,10; p = 0,03).

Продолжение Таблицы 1

Loibl, 2017	9127	49	Н/д	46,0	27,6	26,4	28	Выявлено достоверное увеличение БВ пациенток при сроке до операции <4 недель (ОР 1,12; 95% ДИ 1,02-1,23; p=0,02)
Sebai, 2017	720	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Нет достоверных различий между группами с точки зрения БВ или ОВ
Suleman , 2020	611	44	71,4	60,9	17,7	21,4	27	Нет достоверных различий в ОВ или БВ пациенток в зависимости от времени выполнения хирургического лечения (<4, 4-7, ≥8 недель)
Sutton, 2020	463	53	18,4	58,4	8,6	33,0	30	>6 недель до операции – ухудшение 5-летней БВ пациенток по сравнению с интервалом ≤4 недель (ОР 3,45; p<0,001); для интервала 4-6 недель была выявлена аналогичная тенденция (ОР 1,88; p=0,0567)

Продолжение Таблицы 1

Pedamalu, 2021	61	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Отсутствие достоверных различий при времени хирургического лечения <28 дней и >28 дней
Al-Masri, 2021	468	Н/д	59,1	68,7	27	9,4	Н/д	Отсутствие достоверных различий в БВ между группами <4 и 4-8 недель (p=0,546). Пациентки с временем до операции ≥ 8 недель имели достоверно худшую ОВ (ОР 2,851; p=0,044) по сравнению с группой 4-8 недель. Пациентки схожи в обеих группах
Arciero, 2019	353	50	32,6%	36,9	36,0	27,1	35	Время до операции ≤ 6 недель связано с улучшением 5-летней БВ – 78,1% по сравнению с 65,5% при >6 недель (p=0,036), Нет различий в 5-летней ОВ (84,2% и 82,9%; p>0,1)

Продолжение Таблицы 1

Prakash, 2021	8514 3	51	34,1	36,8	34,7	28,5	180*	Нет различий для интервалов времени до операции: ≤30 дней (опорная категория), 31-60 дней (1,15; p=0,42), 61-90 (ОР 1,24; p=0,12), 91-120 дней (ОР 1,20; p=0,16), 121-180 дней (ОР 1,031; p=0,81) >180 дней (ОР 1,03; p = 0.83).
---------------	-----------	----	------	------	------	------	------	--

*медиа́на времени от начала химиотерапии до хирургического лечения

Все перечисленные исследования и работу, включая настоящую, по своей природе являются ретроспективными, что может быть причиной ряда непредумышленных искажений, связанных с природой ретроспективных исследований. В то же время, принимая во внимание этические и организационные аспекты данного вопроса, едва ли когда-либо будут проведены проспективные рандомизированные исследования, посвященные проблеме выбора оптимального времени выполнения хирургического лечения после завершения НАХТ при РМЖ или других заболеваниях. Соответственно, рационально проведенные ретроспективные работы следует рассматривать как безальтернативный источник информации для принятия клинических решений в данном аспекте лечения пациенток.

Bartholomew А и соавт. в 2019 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного выполнению мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса после проведения НАХТ. Хотя в целом результаты этого исследования выходят за рамки и цели настоящего обзора

литературы, это исследование, безусловно заслуживает внимания – в качестве одной из задач исследования авторы выбрали оценку частоты послеоперационных осложнений в зависимости от срока с момента завершения НАХТ. В работу было включено 832 пациентки. Медиана времени до выполнения хирургического лечения составила 40,5 дней (20-165 дней). Авторами исследования не было выявлено значимого влияния временного интервала между завершением неoadьювантной химиотерапии и выполнением хирургического лечения на частоту послеоперационных осложнений в одно- и много-факторном анализе ($p > 0,1$). К сожалению, авторы не провели анализ отдаленных результатов лечения пациенток в зависимости от временного фактора [36].

Заканчивая обсуждение, нельзя не упомянуть еще об одной важной проблеме в лечении РМЖ – время до начала неoadьювантной терапии у пациенток с РМЖ. В качестве примера, иллюстрирующую важность исследований в данной направлении приведем работу – De Meo Gagliato и соавт. в 2020 году провели подробный анализ результатов лечения пациенток, получавших лечение в клинике MD Anderson Cancer Center в период с 1995 по 2015 гг. по поводу I-III стадий РМЖ. Авторами работы оценили выживаемость пациенток в зависимости временного интервала между диагнозом РМЖ и началом неoadьювантной химиотерапии, в исследование было включено 5137 пациенток, в зависимости от изучаемого показателя они были разделены на три группы – 0-30, 31-60 и ≥ 61 дня до начала неoadьювантной химиотерапии [108]. По результатам исследования при проведении многофакторного анализа было выявлено, что отсрочка начала лечения ≥ 61 дня ассоциирована с ухудшением общей выживаемости пациенток по сравнению с интервалом ≤ 30 дней (ОР 1,28; 95% ДИ 1,06-1,54; $p=0,009$), различия были особенно выражены среди пациенток с тройным негативным РМЖ (ОР 2,12; $p < 0,05$). Этот аспект лечения пациенток выходит за рамки нашего исследования, но, безусловно, заслуживает внимания в рамках будущих исследований по оптимизации лечения пациенток с различными стадиями РМЖ.

Таким образом, все перечисленные выше работы обладают рядом недостатков и не позволяют достоверно определить оптимальные сроки проведения хирургического этапа лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным раком молочной железы. Это и предопределяет актуальность проведения данной части нашего исследования.

1.4. Роль выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов и срочной патоморфологической диагностики при местно-распространенном раке молочной железы

Как было подчеркнуто выше, значимой проблемой при проведении органосохраняющего лечения при различных стадиях РМЖ является выполнение нерадикального хирургического лечения – несмотря на то, что в контексте использования современных методов лекарственного лечения и лучевой терапии [53] прогностическая значимость позитивных краев резекции остается окончательно неизученной проблемой, это неизбежно ведет к повышению частоты повторных хирургических вмешательств, психологическому дистрессу со стороны пациенток [126], что в свою очередь ограничивает применение органосохраняющих вариантов хирургического лечения при РМЖ. Потенциальным путем решения этой проблемы является использование методик, направленных на сокращение частоты выполнения нерадикальных хирургических вмешательств – например, за счет использования различных методик интра- или послеоперационной идентификации позитивных краев резекции.

Другим важным направлением в современной онкохирургии при РМЖ является сокращение объема хирургического вмешательства на лимфатических коллекторах – несмотря на то, что подмышечные и другие группы регионарных лимфатических узлов являются «излюбленным» местом метастазирования при этом заболевании [129], выполнение хирургических вмешательств, включающих проведение подмышечной лимфаденэктомии сопряжено со значительным

повышением рисков непосредственных и отсроченных осложнений, которые могут напрямую влиять на повседневную активность и качество жизни пациенток с РМЖ [55; 70; 88]. В данном разделе обзора литературы мы изучили наиболее актуальные публикации по описанным проблемам хирургического лечения пациенток с РМЖ.

Одна из первых работ, посвященных выполнению биопсии сторожевого лимфатического узла после неоадьювантной химиотерапии, была опубликована Balch G и соавт в 2003 году (n = 122), в исследование включались пациентки с различными стадиями РМЖ, III стадия опухолевого процесса была у 16 (13%) пациенток; у 12 включенных пациенток были клинически позитивные подмышечные лимфатические узлы, 32 (26,2%) пациентки получили неоадьювантную химиотерапию. Из них сторожевой лимфатический узел был успешно идентифицирован у 31 пациентки, показатель частоты успешной идентификации составил, таким образом, 97%. У 18 (58%) из 31 пациентки были обнаружены метастазы в сторожевых лимфатических узлах, при этом еще у 1 пациентки были обнаружены метастазы за пределами сторожевых лимфатических узлов, что соответствует частоте ложноотрицательных результатов в 5% [35].

Matounas E и соавт. в 2005 году представили результаты из проспективного исследования NSABP B-27, в котором была изучена возможность использования биопсии сторожевого лимфатического узла после неоадьювантной химиотерапии [104]. Важно отметить, что включались только пациентки с ранним РМЖ – в критериях включения исследования указано, что обязательным условием для участия пациенток было наличие пальпируемой смещаемой опухоли в молочной железе без признаков инвазии кожи или других анатомических структур без признаков местной распространенности процесса; пальпируемые подмышечные лимфатические узлы должны были быть смещаемыми без признаков формирования конгломерата или фиксации к каким-либо структурам. Всего в исследовании NSABP B-27 приняло участие 2365 пациенток, в рамках данного анализа представлены результаты по 428 пациенткам, которым была выполнена обсуждаемая процедура. Наиболее часто использовался метод двойного

контрастирования при помощи радиоактивного коллоида и красителя изосульфана синего (54,7% пациенток). Показатель успешной идентификации сторожевого лимфатического узла составил 84,8%, при этом вероятность успешной идентификации сторожевого лимфатического узла была достоверно выше при использовании радиоизотопного метода картирования по сравнению с использованием красителя (88,9% по сравнению с 78,1%; $p = 0,03$). Из 343 пациенток, которым также была выполнена подмышечная лимфодиссекция, у 125 (36,4%) были выявлены позитивные лимфатические узлы по данным биопсии сторожевого лимфатического узла, у 218 (63,6%) они были негативными, при этом при оценке состояния послеоперационного материала поражение «несторожевых» лимфатических узлов было выявлено еще у 15 пациенток, таким образом, показатель частоты ложноотрицательных результатов составил 10,7%.

В 2007 году Newman E и соавт. представили результаты проспективного исследования, включившего 54 пациентки с морфологически верифицированным поражением регионарных лимфатических узлов, получивших неоадьювантную химиотерапию в период с 2001 по 2005 гг. Авторы не приводят подробных данных по характеристикам пациенток, количество больных с III стадией РМЖ установить не представляется возможным. Наиболее часто картирование производилось при помощи радиоактивного технеция в сочетании с красителей (70%) или только технецием (21%). Сторожевой лимфатический узел был успешно идентифицирован у 53 (98%) пациенток. Медиана количества идентифицированных сторожевых лимфатических узлов составила 3 узла, медиана количества узлов, удаленных при хирургическом вмешательстве – 12. При сопоставлении результатов оценки биопсийного и послеоперационного материала у 17 (32%) пациенток не было обнаружено опухолевого поражения лимфатических узлов, у 36 (68%) был выявлен опухолевый рост. Среди этих 36 пациенток метод биопсии сторожевого лимфатического узла позволил корректно идентифицировать 33 (92%) пациенток, у 3 пациенток опухолевый рост был выявлен вне сторожевого лимфатического узла, показатель частоты ложноотрицательных результатов составил 8% [115].

Во французском исследовании, представленном Classe J и соавт в 2009 году, приняло участие 195 пациенток, которые получили неoadьювантную химиотерапию по поводу различных стадий РМЖ в период с 2003 по 2007 гг. В исследовании приняло участие 12 центров. Стадия Т3 по первичной опухоли была у 38 (19,4%). Среднее количество удаленных сторожевых лимфатических узлов соответствовало 2, среднее количество узлов, оцененных в послеоперационном материале – 12. Картирование лимфатических узлов проводилось при помощи комбинированного метода. Показатель частоты успешной идентификации сторожевого лимфатического узла составила 90%. Показатель частоты ложноотрицательных ответов составил 11,5% [54].

Кроме того, продемонстрировано, что выполнение «разметки» лимфатических узлов может способствовать улучшению результатов оценки состояния лимфатических узлов и повышению точности постхимиотерапевтической оценки ответа при РМЖ. Hunt К и соавт. в 2009 году представили результаты исследования, посвященного возможности выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла у пациенток с ранними стадиями РМЖ после неoadьювантной химиотерапии. В исследование было включено 3746 пациенток с Т1-Т3 стадиями опухолевого процесса, из них 575 (15,3%) прошли процедуру биопсии сторожевого лимфатического узла после химиотерапии, 3171 (84,7%) – на первом этапе лечения. В группе неoadьювантной химиотерапии было значимо больше пациенток с Т2-Т3 стадией опухолевого процесса (87,3% по сравнению с 18,8%; $p < 0,001$). Показатель успешной идентификации лимфатического узла составил 907,4% в группе неoadьювантной химиотерапии и 98,7% в контрольной группе ($p = 0,017$). Ложноотрицательные результаты биопсии оценены у пациенток, которым после биопсии сторожевого лимфатического узла была проведена подмышечная лимфаденэктомия и были получены у 5 из 84 (5,9%) пациенток в группе неoadьювантной химиотерапии по сравнению с 22 из 542 (4,1%) пациентками в группе первичного хирургического лечения ($p = 0,39$) [80].

Boughey J и соавт. в 2013 году опубликовали в журнале JAMA результаты крупного проспективного исследования ACOSOG Z1071, в которое включались

пациентки с T0-T4 N1-N2 стадиями РМЖ, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия, набор в исследование проводился в 136 центрах в период с 2009 по 2011 гг. Всего в исследование было включено 756 пациенток, анализ результатов биопсии сторожевых лимфатических узлов был проведен у 663 пациенток, 649 (97,8%) из которых была выполнена данная процедура с последующим выполнением аксиллярной лимфодиссекции. Показатель успешной частоты идентификации лимфатических узлов составил 92,9%, сторожевые лимфатические узлы не были идентифицированы у 46 пациенток. У 525 (80,1%) пациенток было удалено 2 или более лимфатических узлов. Полная патоморфологическая регрессия в лимфатических узлах была достигнута у 41,0% пациенток. У 39 пациенток результаты биопсии не позволили определить наличие опухолевого поражения лимфатических узлов, хотя оно было выявлено при последующем исследовании послеоперационного материала, что соответствует частоте ложноотрицательных результатов в 12,6%. Первичная конечная точка исследования ($\leq 10\%$ ложноотрицательных результатов) не была достигнута, исследование было признано негативным [42].

Позже та же группа авторов опубликовала результаты дополнительного анализа из исследования Z1071, в рамках которого проводилась дополнительная разметка метастатически измененных лимфатических узлов при помощи специальной клипсы. Данная процедура была выполнена 203 пациенткам. Проведение клипирования позволило снизить частоту ложноотрицательных результатов до 6,8% среди пациенток, у которых клипированный лимфатический узел при проведении биопсии сторожевого лимфатического узла «совпал» со сторожевым. Аналогичный показатель среди пациенток с расположением клипсы вне сторожевого лимфатического узла данный показатель составил 19,0%, среди пациенток которым клипирование не проводилось – 13,4% [40].

Схожие данные о том, что выполнение клипирования может дополнять процедуру биопсии сторожевого лимфатического узла представили Caudle A и соавт. в 2015 году, в рамках небольшого исследования (n=12), проведенного в MD

Anderson Cancer Center, включенным пациенткам была выполнена предварительная разметка метастатически измененных лимфатических узлов при помощи клипсы или радиоактивной метки. Пяти включенным пациенткам была дополнительно произведена биопсия сторожевого лимфатического узла. Было отмечено, что разметка лимфатических узлов не влияет на процедуру выполнения биопсии. Конкордантность «размеченного» и сторожевого лимфатического узла была отмечена у 4 из 5 (80%) пациенток. По результатам планового исследования операционного материала были идентифицированы все метастатически пораженные лимфатические узлы [50].

В другом крупном проспективном исследовании (n=1737), опубликованном Kuehn T и соавт. в 2013 году в журнале *Lancet Oncology* было репортировано повышение частоты ложноотрицательных ответов после неoadьювантной химиотерапии [96]. В исследовании приняло участие 1737 пациенток, из них 1022 пациенткам была выполнена биопсия сторожевого лимфатического узла до проведения химиотерапии. В этой группе пациенток показатель частоты успешной идентификации сторожевого лимфатического узла составил 99,1%. В группе пациенток с «конверсией» в cN0 статус после неoadьювантной химиотерапии (n = 592) соответствующий показатель составил всего 80,1%, а частота ложноотрицательных результатов составила 14,2%. При этом малое количество удаленных лимфатических узлов было ассоциировано с резким повышением частоты ложноотрицательных результатов. Так, у пациенток с 1 удаленным сторожевым лимфатическим узлом данный показатель составил 24,3%, у пациенток с 2 удаленными узлами – 18,5%.

Caudle A и соавт. в 2016 году опубликовали результаты проспективного исследования, посвященного оценке роли выполнения клипирования метастатически измененных лимфатических узлов у пациенток с РМЖ, получивших неoadьювантную химиотерапию. В исследование было включено 208 пациенток, которым было выполнено клипирование морфологически верифицированных метастатически измененных подмышечных лимфатических узлов, из них 191 (91,8%) пациентке была

выполнена подмышечная лимфаденэктомия. По результатам патоморфологического исследования у 120 пациенток был выявлен опухолевый рост в удаленных лимфатических узлах, из них в клипированных лимфатических узлах – у 115 пациенток, таким образом, ложноотрицательные результаты оценки состояния клипированных лимфатических узлов были отмечены всего у 4,2% пациенток. Части пациенток проводилась биопсия сторожевого лимфатического узла с последующей подмышечной лимфаденэктомией ($n = 118$), в данной категории пациенток показатель частоты ложноотрицательных ответов составил 10,1% - было «пропущено» 7 из 69 пациенток с резидуальной опухолью в лимфатических узлах. У пациенток, которым была выполнена и «разметка» лимфатических узлов, и биопсия сторожевых лимфатических узлов удалось достичь снижения показателя ложноотрицательных ответов до 1,4% за счет выявления дополнительно 6 пациенток с метастатически измененными лимфатическими узлами [49].

Безусловным преимуществом выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов является ее безопасность – в крупном проспективном исследовании Z0011, включившем 891 пациентку, развитие хирургических осложнений было репортировано у 70% пациенток в группе подмышечной лимфаденэктомии и 25% в группе биопсии сторожевого лимфатического узла ($p < 0,001$), в том числе, было отмечено снижение частоты инфекционных осложнений ($p = 0,0016$), формирования сером ($p < 0,001$), а также парестезий ($p = 0,001$). Более того, спустя 1 год с момента проведения хирургического лечения лимфостаз в оперированной верхней конечности отмечался у 13% пациенток в группе лимфодиссекции и всего 2% пациенток в группе биопсии сторожевого лимфатического узла ($p = 0,001$)⁴.

Boileau J и соавт. в 2015 году в журнале JCO опубликовали результаты проспективного исследования SN FNAC, в рамках которого оценивалась эффективность и целесообразность выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов после неoadьювантной химиотерапии. [39] В период с 2009 по 2012 гг. в исследование было включено 153 пациентки с морфологически

верифицированными метастазами в регионарные лимфатические узлы. Включались пациентки с T1-T3 и N1-2 стадиями опухолевого процесса, при этом последняя была выявлена у 10 (6%) пациенток. Использовались радиоизотопные методики картирования сторожевого лимфатического узла, дополнительно га усмотрение лечащего врача допускалось использования красителей, например, изосульфана синего. Показатель частоты успешной идентификации сторожевого лимфатического узла составил 87,6%, показатель частоты ложноотрицательных результатов биопсии – 8,4%.

Alvarado R и соавт. в 2012 году опубликовали результаты исследования, посвященного изучению вопроса целесообразности выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла после неoadьювантной химиотерапии у пациенток с верифицированным поражением лимфатических узлов. В период с 1994 по 2010 гг. указанная процедура была выполнена 150 пациенткам, из них 121 пациентке была проведена последующая подмышечная лимфаденэктомия. T3-T4 опухоли были у 32 (21,4%) пациенток, включенных в исследование, стадии N2-N3 – у 31 (20,7%) пациенток, а III «группировочная» стадия по AJC – суммарно у 56 (37,7%) пациенток. Идентификация сторожевого лимфатического узла оказалась успешной в 139 (93%) пациенток. Среднее количество идентифицированных сторожевых лимфатических узлов составило 2. Среди 121 пациентки, которым было проведено хирургическое стадирование, показатель частоты ложноотрицательных результатов биопсии сторожевых лимфатических узлов составил 20,8% [29]. Количеством сторожевых узлов <2 достоверно было ассоциировано с повышением частоты ложноотрицательных результатов выполнения биопсии.

Donker M и соавт. в 2015 году опубликовали результаты исследования, посвященного оценке эффективности выполнения разметки лимфатических узлов при помощи 125-йод радиоактивных меток (MARI). В исследование было включено 100 пациенток, которым была выполнена данная процедура перед проведением неoadьювантной химиотерапии. Показатель последующей успешной идентификации размеченных лимфатических узлов составил 97%. Показатель

ложноотрицательных результатов составил 7% - из 95 прооперированных пациенток опухолевое поражение было обнаружено в 65 случаях у «размеченных пациенток», у 5 пациенток оно было выявлено только по результатам послеоперационной гистологии [64].

Cheng M и соавт. представили результаты ретроспективного исследования, в которое было включено 179 пациенток с исходным наличием верифицированного метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, у которых после проведения неoadъювантной химиотерапии удалось достичь N0 статуса по результатам обследования. Всем включенным пациенткам выполнялась биопсия сторожевого лимфатического узла с последующей подмышечной лимфаденэктомией – вне зависимости от результатов выполнения биопсии. Для идентификации сторожевого лимфатического узла использовалась карбоновая суспензия с наночастицами красителя. У половины пациенток, включенных в это исследование, клиническая стадия поражения лимфатических узлов соответствовала cN2 или cN3, авторы не приводят подробные данные по оценке распространенности процесса по первичной опухоли. У 109 (60,9%) пациенток подтип опухоли соответствовал тройному негативному РМЖ. Медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 3 (от 1 до 9). Метастазы в лимфатических узлах, которые не были определены как сторожевые, были обнаружены у 43 пациенток, таким образом, частота метастатического поражения «несторожевых» лимфатических составила 24% [52].

Моо ТА и соавт. в 2019 году опубликовали результаты исследования, посвященного возможности выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии. В исследование включались пациентки с T0-3N1 стадиями РМЖ, проходившие лечение в период с 2014 по 2017 гг. Всего в работе приняло участие 269 пациенток. С морфологически верифицированным поражением подмышечных лимфатических узлов. Медиана количества удаленных лимфатических узлов составила 4 узла. По результатам исследования позитивные сторожевые лимфатические узлы были отмечены у 130

(48,2%) пациенток. Авторы не приводят данные о согласованности этих цифр с результатами послеоперационного хирургического вмешательства [112].

Sarabano T и соавт. в 2019 году представили результаты небольшого исследования ($n = 19$) посвященного возможностям применения ^{99}Tc коллоидного альбумина при выполнении биопсии сторожевых лимфатических узлов у пациенток с исходным N+ статусом и успешной конверсией в клинически негативный статус поражения регионарных лимфатических узлов. По результатам исследования показатель успешной визуализации лимфатических узлов при лимфосцинтиграфии составил 93,7%. Авторы не приводят данных по параметрам чувствительности и специфичности методики [153].

Kang Y и соавт. в 2017 году представили результаты исследования, проведенного в Корее, включались пациентки, проходившие лечение в период с 2005 по 2012 гг. по поводу РМЖ с клинически подтвержденным поражением регионарных лимфатических узлов у которых удалось достичь конверсии в N0 статус после проведения неoadьювантной химиотерапии. В работу было включено 1247 пациенток. Отметим, что в этом исследовании включались пациентки с местно-распространенным РМЖ – так, стадии T3 и T4 по первичной опухоли в молочной железе были у 352 (28,2%) и 124 (9,9%), N2 и N3 стадии – у 470 (37,7%) и 236 (18,9%) пациенток, что делает это исследование репрезентативным в отношении пациенток с местно-распространенным РМЖ, в отличие от многих других обсуждаемых в рамках этого обзора исследований. Включенные больные были разделены на две группы – группу выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов ($n = 428$) и подмышечной лимфаденэктомии ($n = 819$). В последней было достоверно меньше пациенток с T3 и T4 опухолями, N2 и N3 стадиями ($p < 0,001$) [90].

В группе биопсии сторожевых лимфатических узлов у 263 (61,4%) пациенток оказались pN+ и прошли последующую подмышечную лимфаденэктомию, оставшиеся 165 (37,6%) пациенток имели негативный статус поражения лимфатических узлов по результатам выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла, им лимфодиссекция не выполнялась. С медианой наблюдения 48 мес. не было отмечено

каких-либо различий в показателях выживаемости пациенток. Так, показатель локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 97,8% в группе биопсии сторожевого лимфатического узла и 99,0% в группе лимфаденэктомии ($p = 0,148$). Авторы исследования делают вывод о безопасности использования данной методики для принятия клинических решений при лечении пациенток с различными стадиями РМЖ [90].

Montagna G и соавт. в 2020 году опубликовали работу ($n = 630$), чьи результаты уже ранее упоминались в контексте оценки возможной частоты уменьшения стадии опухоли и достижения полной патоморфологической регрессии [111]. Среди включенных в работу пациенток у 573 (91%) удалось достичь «конверсии» из cN1 в cN0 стадию опухолевого процесса, всем этим пациенткам была выполнена биопсия сторожевого лимфатического узла, из них у 531 (93%) были идентифицированы 3 или более сторожевых лимфатических узлов, авторами использовалась методика проведения двойного контрастирования с использованием радиоактивного $^{99\text{m}}$ технеция и изосульфана синего. При идентификации менее 3 лимфатических узлов или отсутствия полного патоморфоза пациенткам выполнялась подмышечная лимфаденэктомия, в остальных случаях при негативном статусе идентифицированных лимфатических узлов данная процедура не выполнялась. К сожалению, авторы не приводят данных по онкологической безопасности и отдаленным результатам лечения пациенток, включенных в исследование. Данные по последующей безрецидивной выживаемости не представлены.

Noguchi M и соавт. в 1995 году опубликовали результаты исследования по оценке роли интраоперационного гистологического исследования состояния краев резекции и лимфатических узлов при РМЖ. В исследование было включено 95 пациенток с различными стадиями опухолевого процесса, которым было проведено органосохраняющее хирургическое лечение. Авторы исследования репортировали 96% чувствительность метода, однако специфичность составила всего 84% - для оценки состояния краев резекции первичной опухоли, для лимфатических узлов соответствующих показатели составили 77% и 100%,

соответственно [116]. Другая группа японских исследователей, Ikeda и соавт, два года спустя, в 1997 году опубликовали результаты исследования, включившего данные по 56 выполненным хирургическим вмешательствам. Частота интраоперационного выявления позитивных краев резекции составила 26,8% (15 из 56). При этом у 7 пациенток срочное исследование не позволило выявить опухолевый рост в крае резекции [81].

Olson T и соавт. в 2007 году опубликовали результаты исследования, в рамках которого были проанализированы результаты лечения 290 пациенток, проходивших хирургическое лечение по поводу инвазивного РМЖ или протоковой неинвазивной (in situ) карциномы молочной железы в период с 1993 по 2003 гг. Средний возраст пациенток составил 57 лет, у большинства включенных пациенток были T1-T2 стадии первичной опухоли по классификации TNM (n=253; 87,2%), у 33 (11,3%) пациенток были неинвазивные протоковые карциномы. Только у 1 пациентки была T3 стадия заболевания. По результатам проведенного исследования показатели чувствительности и специфичности срочного интраоперационного исследования составили 73% (95% ДИ 61,6-82,2%) и 99,6% (95% ДИ 99-99,9%), соответственно, позитивного и негативного предиктивных значений – 91,9% (95% ДИ 81,4-97,0%) и 98,3 (95% ДИ 97,4-98,9%). У 70 (24,3%) пациенток интраоперационно была выполнена ререзекция молочной железы, еще у 33 (11,3%) пациенток повторные вмешательства были выполнены отсроченно – у 17 (5,8%) пациенток была выполнена радикальная мастэктомия, у 15 (5,5%) – повторная резекция молочной железы [118].

Weber W и соавт. в 2008 году опубликовали итоги анализа лечения 115 пациенток, прошедших органосохраняющее хирургическое лечение по поводу различных стадий РМЖ [163]. Медиана возраста пациенток составила 59 лет, данные по распределению включенных пациенток по стадиям авторами работы не приведены, однако указано, что включались только пациентки с непальпируемыми опухолями в молочной железе, что исключает участие пациенток с местно-распространенными формами РМЖ, по крайней мере, по оценке первичной опухоли. Репортированные показатели чувствительности, специфичности,

позитивного и негативного предиктивного значений для пациенток с инвазивным РМЖ составили 80,0%, 87,5%, 81,4% и 86,5%, соответственно, а общая диагностическая точность исследования – 80%.

В том же году Rusby и соавт. опубликовали результаты исследования, включившего 101 пациентки, прошедших органосохраняющее хирургическое лечение. По результатам срочного исследования у 33 (32,6%) пациенток был выявлен опухолевый рост в крае резекции. При сопоставлении результатов с «плановой» патоморфологией истинно-позитивными и ложно-позитивными оказались 25 (75,7%) и 8 (24,3%) из них, ложноотрицательный результат был у 9 пациенток. Показатели чувствительности и специфичности интраоперационного исследования при сопоставлении с результатами планового патоморфологического исследования составили 74% и 88%, соответственно, а общая диагностическая точность – 83% [136].

Riedl O и соавт. в 2009 году опубликовали результаты крупного исследования, включившего 1016 пациенток, посвященного оценке эффективности выполнения срочного интраоперационного патоморфологического исследования после органосохраняющих вмешательств при РМЖ. В исследование включались пациентки, проходившие хирургическое лечение в период с 1995 по 2001 гг. Отметим, что всего у 32 пациенток, включенных в исследование, была Т3-Т4 стадия по первичной опухоли в молочной железе; ни у одной включенной пациентки не было N2 или N3 уровня поражения регионарных лимфатических узлов. Авторы работы репортировали частоту ложноотрицательных результатов срочного исследования в 9% [133].

Caruso F и соавт. в 2011 году представили результаты небольшого исследования, включившего данные по оценке эффективности применения срочного исследования у 52 пациенток с ранними стадиями РМЖ, прошедших хирургическое лечение в органосохраняющем варианте. Репортированные показатели чувствительности и специфичности, позитивного и негативного предиктивного значений составили 83%, 93%, 62% и 97%, соответственно [48]. В работе Jorns J и соавт., представленной в 2014 году (n = 150), соответствующие

показатели составили 66,7%, 100,0%, 82,4% и 82,4%, с общей диагностической токсичностью в 87,0%. Сами авторы работы отмечают, что выполнение срочного интраоперационного патоморфологического исследования не оказывало существенного влияния на результаты лечения пациенток [87].

В крупном исследовании, представленном Osako T и соавт. в 2015 году, были проанализированы результаты лечения 1029 пациенток, проходивших лечение в период с 2007 по 2013 гг. Из них у 312 (30,3%) были обнаружены позитивные края резекции в молочной железе по результатам срочного исследования, исходя из этого 14 (1,4%) пациенткам была выполнена радикальная мастэктомия, остальным 1015 (98,6%) – повторные резекции молочной железы. При анализе «планового» материала, у 60 (5,9%) из них были выявлены позитивные края резекции. При этом при медиане наблюдения 54,1 мес. только у 1 (0,1%) пациентки было отмечено возникновения локорегионарного рецидива опухолевого процесса. Показатели чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предиктивных значений в этом исследовании составили 81,2%, 94,7%, 83,0% и 94,1%, соответственно [120].

Kikuяama M и соавт. в 2015 году опубликовали результаты работы, в рамках которой были проанализированы результаты лечения 1835 пациенток, прошедших органосохраняющее хирургическое лечение; 220 (11,9%) из них прошли неоадьювантную химиотерапию. У 220 (11,9%) включенных пациенток были выявлены позитивные края резекции. В работе Kikuяama и соавт. показатели чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предиктивных значений составили 94,1%, 96,1%, 94,1% и 96,1%, соответственно. Отметим, что это самые высокие показатели, репортированные в литературе для данного метода диагностики. Примечательно, что проведение неоадьювантной химиотерапии в данной работе не было ассоциировано с повышением рисков нерадикального хирургического лечения [94].

Boughey J и соавт в 2014 году опубликовали результаты исследования, посвященного изучению роли срочного интраоперационного патоморфологического исследования при выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств.

Исследование было проведено при помощи анализа базы данных NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program), в работу было включено 24217 пациенток, проходивших лечение в период с 2006 по 2010 гг. Результаты лечения были сопоставлены с результатами лечения больных в клинике Mayo (n = 306), где рутинно выполнялись срочные интраоперационные исследования. По результатам исследования частота повторных хирургических вмешательств на молочной железе составила 3,6% в группе срочного исследования по сравнению с 13,2% среди пациенток, которым данный вид вмешательства не выполнялся. Очевидным недостатком этого исследования является его дизайн – «средние» результаты исследования по стране сравнивались с результатами лечения пациенток в отдельной экспертной клинике – как отмечалось выше, между различными учреждениями могут отмечаться выраженные различия в частоте повторных хирургических вмешательств [41].

Robert St John E и соавт. в 2017 году опубликовали результаты систематического обзора и мета-анализа, посвященного выполнению уточняющей интраоперационной патоморфологической диагностики для снижения частоты выполнения нерадикальных резекций молочной железы. По результатам анализа доступных публикаций (1990-2015 гг.) авторами было отобрано 55 исследований, 35 из которых вошли в мета-аналитическую часть исследования. Среди включенных исследований 8 работ были посвящены оценке выполнения срочного интраоперационного патоморфологического исследования, расчетный совокупный показатель чувствительности метода составил 86% (95% ДИ 78-91%), специфичности – 96% (95% ДИ 92-98%). Авторы публикации обращают внимание на выраженную гетерогенность полученных результатов. Аналогичным образом была оценена клиническая ценность выполнения цитологического исследования, 11 исследований было посвящено этому вопросу. Расчетный совокупный показатель чувствительности метода составил 91% (95% ДИ 71-97%), специфичности – 95% (95% ДИ 90-98%). Опять же, был отмечен крайне высокий уровень гетерогенности полученных результатов [146].

Необходимо также упомянуть, что в настоящее время также изучаются различные электронные устройства для упрощения процесса и повышения точности

интраоперационной патоморфологической диагностики, основанные на различных физических принципах, однако на момент написания данной диссертационной работы они недоступны в клинической практике [63; 130; 147; 156; 157]. В качестве примера можно привести исследование, представленное Cen C и соавт. в 2021 году, в которое было включено 214 пациенток, прошедших хирургическое лечение после неoadьювантной химиотерапии в период с 2010 по 2019 гг. Из 214 пациенток, включенных в исследование, 61 (28,5%) прошли органосохраняющее хирургическое лечение, из их у 19 (31,1%) была достигнута полная патоморфологическая регрессия опухоли. Среди оставшихся 42 пациенток у 9 (21%) были позитивные края резекции. Использование электронного устройства MarginProbe было ассоциировано с достоверным снижением вероятности нерадикального хирургического лечения (6% по сравнению с 31%, соответственно). Данное устройство, основанное на электромагнитных принципах детекции опухолевых клеток, с 2012 года одобрено FDA для использования на территории США, однако регистрационное разрешение Росздравнадзора отсутствует [68].

Таким образом, для изучения актуальной роли выполнения таких дополнительных диагностических процедур, как биопсия сторожевого лимфатического узла и срочное интраоперационное патоморфологическое исследование при местно-распространенном РМЖ требуется проведения дальнейших исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная диссертационная работа была выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор центра – академик РАН, проф. Стилиди И.С.). Для её проведения были проанализированы данные по лечению пациенток с верифицированным диагнозом рака молочной железы, проходивших лечение в различных подразделениях НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (отделение радиохирургии, отделение реконструктивной и пластической онкохирургии, отделение комбинированного лечения опухолей молочной железы, отделения диагностики опухолей). В рамках диссертационной работы был проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациенток с различными стадиями РМЖ, которым проводилось лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2000 по 2020 годы. Всем больным на первом этапе была проведена неоадьювантная химиотерапия и/или эндокринотерапия. Подробнее описание видов лекарственной терапии в зависимости от распространённости опухоли, иммунофенотипа и т.д. указано в наших предыдущих работах [2; 14; 22; 25; 73]

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. Напомним, что в соответствии с современными клиническими рекомендациями, к данной категории относятся пациентки с первично-неоперабельными стадиями РМЖ, включая IIIA (за исключением пациенток с T3N1M0 стадией по классификации TNM), IIIB и IIIC стадии рака молочной железы, включая инфильтративно-отечную форму заболевания.

В первой части диссертационной работы проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения местно-распространенным РМЖ. Целью этой части исследования было улучшение

непосредственных и отдаленных результатов лечения пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами РМЖ за счет рационального использования различных методов (лекарственная терапия, хирургическое лечение, лучевая терапия) в составе комбинированного и комплексного лечения данного заболевания.

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 мы исследовали различные показатели удовлетворенности пациенток проведенным лечением и его отдаленными функциональными и эстетическими результатами.

Подробнее все упомянутые здесь задачи раскрыты ниже по тексту диссертации. Исходя из структуры анализируемых проблем раздел «Материалы и методы» излагается с разбивкой на соответствующие подглавы.

Отдельно отметим, что все показатели, связанные с отдаленными результатами лечения пациенток, оценивались в контексте проведения однофакторного и многофакторного анализов, специфика проведения которых определялась в соответствии с особенностями анализируемых показателей. Применялись такие методы, как линейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ, регрессионный анализ Кокса. Учитывались клинические и биологические предикторы, которые могут оказывать влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения. В обязательном порядке учитывались иммунофенотипические особенности опухолевого процесса, при этом пациентки разделялись на четыре общепринятые категории – люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и тройной негативный подтипы. Пациентки с низким статусом экспрессии рецепторов эстрогена – 0-3 балла считались нелюминальными вне зависимости от экспрессии рецепторов прогестерона и были отнесены к тройному негативному фенотипу или HER2-позитивному в зависимости от экспрессии продукта гена *ERBB2*. Аналогичным образом

оценивались результаты лечения пациенток с негативной экспрессией рецепторов эстрогенов, но позитивной экспрессией рецепторов прогестерона.

Выраженность лечебного патоморфоза в опухоли проводилась в соответствии с классификациями, предложенными Г.А. Лавниковой (1972) или I.D. Miller / S. Payne (1999), дополнительно учитывался патоморфоз в регионарных лимфатических узлах [15; 117]. Начиная с 2014 года в рутинную клиническую практику стала внедряться классификация RCB (residual cancer burden), которая также использовалась в нашем исследовании. Под полной патоморфологической регрессией (pCR) подразумевалось отсутствие инвазивного роста злокачественных клеток в первичной опухоли и в лимфатических узлах, при этом допускалось наличие остаточного неинвазивного (in situ) компонента в первичной опухоли [152].

2.1. Хирургическое лечение пациенток с местно-распространенным раком молочной железы после неoadьювантной химиотерапии

Первая глава по собственным результатам – должна рассматриваться как основная в структуре настоящей диссертационной работы. Идеология проведения противоопухолевой лекарственной терапии при местно-распространенных формах РМЖ неразрывно связано с её основной задачей – создать условия для последующего хирургического лечения – уменьшение распространенности опухоли и её перевод («конверсия») в операбельное состояние. Это предопределяет цель проведения данной части диссертационного исследования – улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами РМЖ за счет рационального сочетания различных этапов комбинированного лечения данного заболевания. Для достижения этой цели нами были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить частоту возможной «конверсии» после неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами РМЖ в операбельные формы заболевания;

2. Изучить частоту возможной «конверсии» после неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами РМЖ в операбельные формы заболевания в зависимости от фенотипа опухоли;

3. Изучить онкологическую безопасность выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств у пациенток с РМЖ после «конверсии» в операбельное состояние;

4. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения у пациенток с условно-операбельным РМЖ после проведения неoadьювантной химиотерапии;

5. Изучить превалентность и эффективность различных методов лечения пациенток с неоперабельным РМЖ, у которых не удалось достичь «конверсии» в операбельное состояние после стандартной индукционной химиотерапии в реальной клинической практике.

6. Оценить влияние объема оперативного вмешательства на лимфатических узлах на результаты лечения пациенток с III стадией РМЖ;

7. Провести анализ качества жизни пациенток с зависимости от объема и вида оперативного вмешательства на молочной железе, а также объема лимфодиссекции.

Под «условно-операбельным» РМЖ в данном контексте подразумеваются опухоли с сохраняющимся отеком кожи и/или над- или подключичной лимфаденопатии. Для включения в исследование допускается проведение неoadьювантной химиотерапии, эндокринотерапии, «таргетной» терапии и/или иммунотерапии – в соответствии с клиническими рекомендациями и современными подходами к проведению лекарственной терапии РМЖ. Схематично дизайн исследования изображен на Рисунке 1.

В рамках данной части диссертационной работы проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациенток с III стадией РМЖ. В исследование включались все идентифицированные пациентки, соответствующие перечисленным ниже критериям включения и исключения. После завершения назначенного объема неoadьювантной терапии проводилась клиническая и радиологическая оценка эффективности терапии с последующей оценкой возможности проведения хирургического лечения. В зависимости от достигнутого эффекта пациентки разделялись на три категории:

- Пациентки, достигшие операбельного состояния – данная категория рассматривается в качестве «референсной» при проведении дальнейшего анализа. В качестве одной из конечных точек исследования предусмотрена оценка частоты «конверсии» пациенток в операбельное состояние после проведения предоперационной терапии в т.ч. – в зависимости от фенотипа опухоли;
- Пациентки, не достигшие операбельного состояния – в данной категории пациенток проведено изучение эффективности различных методов лечения, которые могут быть использованы для лечения этой категории пациенток (лучевая терапия, различные варианты системной терапии);
- Пациентки с условно-операбельным РМЖ, у которых отмечается клинический ответ на проведенную системную терапию и распространенность опухолевого процесса после химиотерапии технически позволяет выполнить хирургический этап лечения, но сохраняется отек кожи или другие критерии нерезектабельности.

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 неoadьювантной химиотерапии;

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

7. Наличие клинических и радиологических данных о распространенности опухолевого процесса после завершения неoadьювантной 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 неoadьювантной химиотерапии;

Аналогично, были сформированы критерии исключения, описывающие правила исключения пациенток из данного исследования, участие пациенток не допускалось при наличии хотя бы одного из перечисленных ниже критериев отбора:

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

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

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

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

5. Проведенная неoadьювантная 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 неоадьювантной терапии;

2) Частоту успешной «конверсии» из неоперабельного в операбельный РМЖ после проведения неоадьювантной 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.

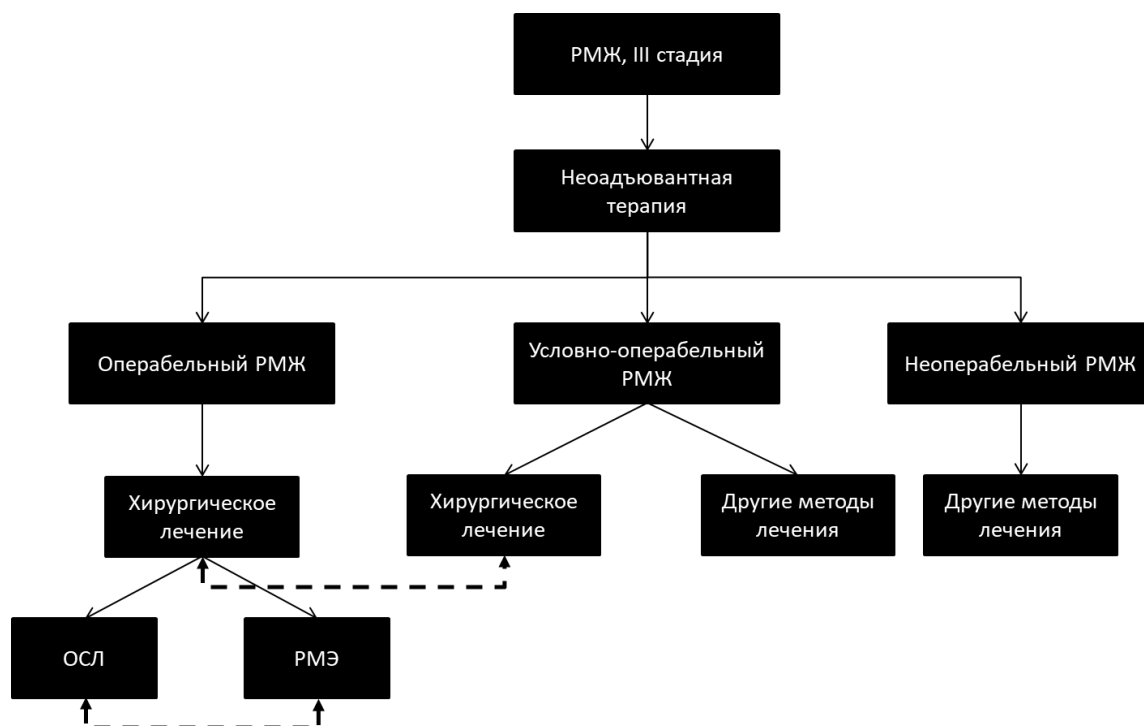


Рисунок 1 – Дизайн 2-ой части исследования диссертационной работы по хирургическому лечению пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ) после неoadьювантной химиотерапии; ОСЛ – органосохраняющее лечение; пунктирными стрелками изображены группы сравнения, используемые в качестве первичных конечных точек исследования

Расчет размера выборки для проведения анализа был проведен следующим образом – предположительная частота прогрессирования опухолевого процесса у пациенток с III стадией РМЖ в течение 3 лет составляет 20%. Выполнение резекции молочной железы и радикальной мастэктомии будет считаться равноэффективным при разнице в частоте событий 10%. При уровне ошибки первого рода (двусторонний критерий) $\alpha=0,05$ и мощности исследования 80% в исследование необходимо было включить минимум 309 пациенток. При этом для повышения мощности исследования для анализа вторичных конечных точек не было запланировано ограничения

количества пациенток сверх указанного значения, соответственно, итоговый размер популяции исследования может быть больше указанного значения.

2.2. Влияние сроков выполнения хирургического лечения на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы

Целью указанного подраздела диссертации было выработать оптимальный подход к определению сроков выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с РМЖ. Для достижения этой цели было сформулировано 3 задачи:

1. Определить оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным РМЖ;
2. Определить оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с различными фенотипами местно-распространенного РМЖ;
3. Определить частоту и характер хирургических осложнений у пациенток с РМЖ в зависимости от сроков выполнения хирургического этапа лечения;

Планируя дизайн данной части исследования, мы исходили из двух основных предположений. Во-первых, увеличение срока до выполнения хирургического лечения может влиять на риск рецидива опухолевого процесса за счет потенциального возобновления роста опухолевых клеток после прекращения лекарственного воздействия – как за счет продолжения роста первичной опухоли, так и за счет реализации микрометастазов. Во-вторых, сокращение временного интервала между завершением лекарственной терапии и хирургическим вмешательством могло способствовать повышению рисков хирургических осложнений – в первую очередь, связанных с нарушениями процессов репарации тканей и развитие инфекционного процесса.

Также представлялось крайне вероятным, что на вероятность этих факторов может оказать влияние иммунофенотип опухоли – как за счет местных особенностей роста первичной опухоли, так и за счет неравнозначного ответа на противоопухолевую терапию. Кроме того, известно, что проведение эндокринотерапии и/или «таргетной» анти-HER2-терапии ассоциировано с меньшими рисками возникновения миелосупрессии, по сравнению с цитотоксической химиотерапией. Соответственно, при планировании исследования были спланированы дополнительные подгрупповые анализы влияния на частоту местных и локорегионарных рецидивов заболевания таких факторов, как иммунофенотип опухоли, вид предоперационной лекарственной терапии, а в случае одновременного назначения различных вариантов лекарственной терапии (например, анти-HER2-терапия и химиотерапия, химиотерапия и иммунотерапия) – сепаратный анализ влияния временного фактора для каждого компонента противоопухолевой терапии.

Основным анализируемым показателем этой части исследования, то есть первичной конечной точкой, была частота полной патоморфологической регрессии (пПР) опухоли после выполнения хирургического лечения в зависимости от времени до выполнения хирургического лечения. Последнее рассчитывалось как количество дней между последним днем последнего курса химиотерапии и датой хирургического лечения. Вторичные конечные точки включали:

1. Влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с люминальными подтипами РМЖ;
2. Влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с люминальными подтипами РМЖ и нелюминальными подтипами РМЖ;
3. Влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с люминальными подтипами РМЖ с HER2-позитивными подтипами РМЖ;

4. Влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с тройным негативным РМЖ;

5. Частоту развития хирургических осложнений по классификации Clavien-Dindo в зависимости от сроков выполнения хирургического лечения при РМЖ;

6. Безрецидивную выживаемость пациенток после проведения хирургического лечения в зависимости от сроков его выполнения и суррогатного подтипа опухоли.

Основные критерии включения в данную часть исследовательской работы были:

1. Морфологически верифицированный инвазивный протоковый или дольковый РМЖ;

2. IIIA-IIIС стадия опухолевого процесса;

3. Возраст пациентки от 18 до 80 лет;

4. Наличие клинических и радиологических данных об исходной распространенности опухолевого процесса;

5. Наличие данных о фенотипических характеристиках опухоли до начала неоадьювантной химиотерапии (РЭ, РП, HER2-neu, Ki-67);

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

7. Проведение хирургического лечения после завершения неоадьювантной химиотерапии;

8. Наличие достоверной клинической информации о точных датах начала, завершения всех видов лекарственной терапии и проведения хирургического лечения;

Среди основных критериев исключения можно выделить следующие:

1. Метастатический рак молочной железы;

2. Цитологическое и/или иммуноцитохимическое подтверждение диагноза до начала неоадьювантной химиотерапии в отсутствии гистологической его верификации;
3. Использование нестандартных и устаревших режимов неоадьювантной химиотерапии (например, без использования таксанов и/или антрациклинов);
4. Проведение неоадьювантной химиотерапии по поводу местного рецидива РМЖ;
5. Проведенная неоадьювантная лучевая терапия;
6. Прогрессирование опухолевого процесса (системное или местное) на фоне ранее проведенной химиотерапии / эндокринотерапии;
7. Отсутствие в медицинской документации пациентки патоморфологического отчета о наличии и/или состоянии резидуальной опухоли в молочной железе и/или лимфатических узлах.

Так как данная часть диссертационной работы носит так называемый «пилотный» характер и преследует своей целью проведение аналитического исследования не предусмотрено проведение предзапланированного формального статистического анализа для расчета размера выборки. Было запланировано проведение анализа влияния данного фактора на непосредственные и отдаленные результаты лечения у всех пациенток, включенных в диссертационную работу.

2.3. Влияние разметки опухоли и лимфатических узлов перед проведением противоопухолевого лечения на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток

Целью данной части диссертационной работы было оценить влияние выполнения разметки первичной опухоли и лимфатических узлов перед проведением системной противоопухолевой терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток с РМЖ. Для достижения данной цели было сформулировано 4 независимые задачи:

1. Оценить влияние выполнения разметки первичной опухоли и лимфатических узлов перед проведением системной противоопухолевой терапии на риск развития местного рецидива РМЖ;

2. Оценить влияние выполнения разметки первичной опухоли и лимфатических узлов перед проведением системной противоопухолевой терапии на безрецидивную выживаемость пациенток;

3. Оценить влияние выполнения разметки первичной опухоли перед проведением системной противоопухолевой терапии на частоту выявления положительных краев резекции после хирургического лечения;

4. Оценить влияние разметки первичной опухоли и лимфатических узлов на объем удаляемых тканей;

Дополнительно нами был предварительно запланирован анализ вышеуказанный задач в зависимости от суррогатного молекулярного подтипа опухоли, который определялся путем проведения иммуногистохимического исследования биопсийного морфологического материала, полученного до начала противоопухолевой терапии. Изменение иммунофенотипа опухоли под влиянием терапии не учитывалось.

Научная новизна этого раздела диссертационной работы подчеркивается тем, что нами впервые в Российской Федерации был проведен анализ влияния выполнения разметки опухоли и лимфатических узлов на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток с РМЖ. Это позволит уточнить показания к применению данной методики и оптимизировать лечение пациенток.

В рамках данной части диссертации проанализированы ретроспективные результаты лечения пациенток, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2000 по 2016 гг. по поводу РМЖ. Исследование спланировано в соответствии с дизайном «случай-контроль». Экспериментальную группу исследования составили пациентки, которым на этапе до проведения противоопухолевой терапии была выполнена разметка первичной опухоли и/или лимфатических узлов. Контрольная группа сформирована из сопоставимых по

характеристикам пациенток, в лечении которых не была использована изучаемая диагностическая процедура.

Первичной конечной точкой была частота развития локальных рецидивов РМЖ, которые определялись как радиологически или морфологически подтвержденный опухолевый рост в зоне хирургического вмешательства (послеоперационного рубца) или ипсилатеральных лимфатических узлах. Вторичные конечные точки включали безрецидивную выживаемость, частоту выявления положительных краев резекции после хирургического лечения, а также оценку объема удаляемых тканей и оценку влияния на перечисленные конечные точки иммунофенотипа опухоли. Ключевыми критериями включения в исследование были:

1. Возраст пациентки старше 18 лет;
2. Морфологически верифицированный инвазивный протоковый (NOS) или дольковый РМЖ;
3. Местно-распространенный РМЭ (стадия IIIA-IIIС);
4. Наличие данных о выполнении процедуры разметки первичной опухоли и/или регионарных лимфатических узлов;
5. Наличие полноценной клинической информации об объемах и сроках последующего хирургического, лучевого и лекарственного лечения по поводу РМЖ;
6. Наличие клинических и радиологических данных об исходной распространенности опухолевого процесса;
7. Наличие информации о фенотипических характеристиках опухоли до начала неoadьювантной химиотерапии, включая рецепторный статус (РЭ, РП), HER2-neu и индекс пролиферативной активности опухоли (Ki-67).

Пациентки, которым на первом этапе лечения было проведено хирургическое лечение или до его выполнения проведена только эндокринотерапия в виде «тестового» курса, неoadьювантная лучевая терапия исключались из исследования, равно как и пациентки, не соответствующие любому из критериев включения. Участие пациенток с отсутствием полноценной информации о проведенной послеоперационной лучевой терапии, системной терапии или других методов лечения

не допускалось. Пациентки с наличием отдаленных метастазов или те пациентки, чьи результаты инструментальных обследований не позволяли однозначно исключить наличие отдаленных метастазов, исключались из исследования.

Оценка объема удаляемых тканей оценивалась при помощи формулы расчета объема шарового сегмента:

$$V = \frac{\pi h^2 (3R - h)}{3}$$

Шаровой сегмент – это часть шара, которая отсекается плоскостью от шара. Тогда как основанием шарового сегмента служит круг. За высоту шарового сегмента принято считать длину перпендикуляра, которая выходит из центра и проходит до пересечения с поверхностью шара, где R- это радиус большого круга шара, а h – это высота шарового сегмента.

Суммарно в данную часть диссертационной работы было запланировано включение 186 пациенток - в соответствии с данными литературы, предполагалось, что частота развития местных рецидивов в группе пациенток, которым не устанавливали метки, составит 10%. Мы ожидали, что предоперационная установка «меток» в молочную железу и/или регионарные лимфатические узлы позволит снизить данный показатель до 3%. Указанное количество пациенток было признано достаточным для получения мощности исследования 80% для выявления вышеуказанных или более выраженных различий в частоте возникновения местных рецидивов заболевания при уровне ошибки первого рода (α) = 0,05.

2.4. Роль срочной патоморфологической диагностики в выполнении органосохраняющих вмешательств при раке молочной железы

В рамках данной части диссертационной работы нами проводился анализ результатов клинического использования срочного морфологического исследования послеоперационного материала у пациенток с местно-распространенным опухолевым процессом, которым была проведена резекция молочной железы. В

исследование включались пациентки без специфических ограничений по морфологическому и иммуногистохимическому подтипу и стадии опухолевого процесса (сT1-сT4), которым было проведено органосохраняющее лечение по поводу инвазивного местно-распространенного РМЖ.

С целью увеличения количества анализируемых пациенток был предусмотрен как проспективный, так и ретроспективный набор пациенток в исследование, при условии наличия в медицинской документации необходимых для проведения анализа сведений с последующим совместным анализом результатов лечения проспективно и ретроспективно включенных в исследование пациенток. Таким образом, временной промежуток для анализа данных для этой части диссертационной работы составил 2000-2022 гг.

Целью данной части диссертационной работы было оптимизировать использование интраоперационной патологоанатомической диагностики при выполнении органосохраняющих вмешательств при РМЖ. Как упоминалось выше, несмотря на то что теоретически использование данного метода позволяет выполнить оценку состояния краев после выполнения резекции, снизить частоту выполнения нерадикальных оперативных вмешательств, и соответственно, потребность в выполнении повторных хирургических вмешательств после удаления первичной опухоли. При этом необходимость выполнения срочного патоморфологического исследования обладает и рядом недостатков – как с точки зрения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, так и с точки зрения организации медицинской помощи.

Для достижения указанной цели нами было сформулировано 6 основных задач:

1. Оценить частоту выявления позитивных краев резекции при использовании интраоперационного патоморфологического исследования у пациенток с местно-распространенным РМЖ;
2. Оценить конкордантность результатов планового и срочного интраоперационного морфологического исследований при местно-распространенном РМЖ с точки зрения оценки краев резекции опухоли;

3. Оценить частоту выполнения повторных хирургических вмешательств при местно-распространенном РМЖ в зависимости от использования интраоперационного патологоанатомического исследования;

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

5. Изучить роль интраоперационного исследования лимфатических узлов;

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

Основными критериями включения, специфичными для данной части диссертационной работы были:

1. Согласие пациентки на выполнение радикальной резекции РМЖ;

2. Местно-распространенный РМЖ после проведенной неоадьювантной лекарственной терапии;

3. Возможность проведения хирургического лечения (достижения резектабельности опухоли);

4. Отсутствие абсолютных противопоказаний к выполнению органосохраняющего лечения РМЖ;

5. Отсутствие выраженного отека кожи над опухолью после завершения этапа химиотерапевтического лечения (для пациенток, которым планировалось выполнение органосохраняющего лечения);

6. Отсутствие известных патогенных мутаций в генах BRCA1/2 (для проспективно включенных пациенток);

Из исследования исключались пациентки, которым не могло быть выполнено органосохраняющее хирургическое вмешательство, с наличием противопоказаний к использованию данного варианта лечения, а также пациентки с мультифокальными или мультицентрическими формами опухолевого роста или рецидивами заболевания после ранее проведенного лечения, не допускалось также участие пациенток с T4d стадией первичной опухоли, что соответствует первичной отечно-инфильтративной

форме РМЖ. Пациентки с наличием доказанных патогенных мутаций в генах BRCA1/2 (класс патогенности 4-5) также исключались из исследования. Отметим, что тестирование проводилось всем пациенткам, соответствующим критериям для его проведения в соответствии с клиническими рекомендациями. Минимальным объемом генетического тестирования было определение наличия герминальных мутаций в указанных генах методом ПЦР, однако приоритетным считалось определение мутационного статуса указанных генов методом секвенирования нового поколения (NGS). С 2020 года применение NGS было принято в качестве стандарта определения статуса указанных генов. По причине ретроспективного тестирования у части пациенток в группе органосохраняющего лечения были выявлены патогенные мутации в генах BRCA1/2.

Допускалось участие пациенток как с первично-операбельным РМЖ, которым планировалось выполнение хирургического вмешательства, так и пациенток, ранее получавших неоадьювантную химиотерапию, таргетную терапию или эндокринотерапию.

Первичной конечной точкой исследования была частота выявления позитивных краев резекции при выполнении срочного интраоперационного патоморфологического исследования. Вторичные конечные точки включали:

1. Конкордантность между плановым и интраоперационным морфологическими исследованиями при РМЖ с точки зрения оценки краев резекции;
2. Частота выполнения повторных хирургических вмешательств при РМЖ (повторных резекций молочной железы или мастэктомии по причине нерадикального характера выполненного хирургического этапа лечения);
3. Время проведения интраоперационного патологоанатомического исследования и его влияние на длительность оперативного вмешательства при местно-распространенном РМЖ;
4. Оценка влияния выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов на длительность оперативного вмешательства;

5. Чувствительность и специфичность срочного патоморфологического исследования в отношении оценки состояния краев резекции у пациенток после выполнения органосохраняющих вариантов хирургического лечения;

6. Влияние выполнения срочного патоморфологического исследования на отдаленные результаты лечения, частоту локального рецидива наличия в крае резекции опухолевых клеток с признаками полного лечебного патоморфоза.

Так как данная часть диссертационной работы носила «пилотный» характер и её целью было проведение аналитического исследования для последующих исследований не было предусмотрено проведения предзапланированного формального статистического анализа для расчета размера выборки. В то же время, в исследование были включены все пациентки, проходившие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в вышеуказанный временной период, соответствующие критериям включения и исключения.

Конкордантность результатов срочного патоморфологического исследования и плановой патоморфологии оценивалась путем анализа отчетов патоморфологов по плановому и срочному исследованию. В ходе проведения данной части диссертационного исследования оценивались следующие показатели:

1. Частота совпадения оценки краев резекции после выполнения органосохраняющего лечения по сравнению с результатами планового исследования;

2. Наличие опухолевого роста в биопсийном образце после выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов по результатам проведения срочного патоморфологического исследования и по результатам последующего планового исследования биопсийного образца, а также после патоморфологического изучения операционного материала после выполнения подмышечной лимфаденэктомии;

3. Комбинированная частота совпадения результатов оценки материалов, указанных в пункте 1 и 2, направленных на срочное и последующее плановое патоморфологические исследования;

4. На основании вышеприведенных данных проводился расчет чувствительности, специфичности срочного патоморфологического исследования, а также его позитивного и негативного предиктивных значений.

Длительность хирургического вмешательства оценивалась при помощи анализа протоколов хирургического вмешательства, протоколов выполнения анестезиологического пособия (лист анестезии) и других записей в первичной медицинской документации. Целью анализа временного фактора было уточнение влияния различных факторов – выполнения мастэктомии, органосохраняющих вмешательств, срочного патоморфологического исследования, а также биопсии сторожевых лимфатических узлов и различных вариантов реконструктивных хирургических вмешательств (выполнение одномоментной пластики молочной железы экспандером или онкопластического варианта резекции молочной железы) на непосредственную длительность хирургического вмешательства.

Процедура биопсии сторожевых лимфатических узлов выполнялась только тем пациенткам, у которых исходно отсутствовали клинические и инструментальные признаки их поражения, что, в контексте темы диссертационной работы соответствовало стадии cT4N0M0. Идентификация сторожевых лимфатических узлов для выполнения их биопсии выполнялась в соответствии со следующим алгоритмом:

1. Подготовка лимфотропного радиофармацевтического препарата для введения;
2. Непосредственная перитуморальная или периареолярная инъекция подготовленного лимфотропного радиофармацевтического препарата;
3. Метод радиосцинтиграфии определялись пути оттока лимфы от вовлеченной в опухолевый процесс молочной железы и топографоанатомических особенностей расположения «сентинальных» лимфатических узлов;
4. Выполнялось обнаружение и маркировка очагов повышенного накопления радиофармацевтического препарата в проекции зон регионарного дренирования лимфатических протоков;

5. После проводилась идентификация и сама процедура биопсии сторожевых лимфатических узлов, для чего использовался специально предназначенный высокоточный портативный гамма-зонд;

6. Биопсии в соответствии с вышеобозначенной процедурой подвергались все идентифицированные зоны гиперфиксации радиофармацевтического препарата;

7. При отсутствии других зон очагов гиперфиксации радиофармацевтического препарата процедура выполнения биопсии завершалась, полученный материал направлялся на срочное интраоперационное патоморфологическое исследование.

В нашем исследовании в качестве радиофармацевтического препарата использовались два препарата, одобренных для клинического использования на территории Российской Федерации, ниже описаны особенности разведения и применения каждого из препаратов, соблюдавшиеся в ходе проведения исследования с целью обеспечения валидности получаемых результатов:

- Нанотоп (меченный технеция (^{99m}Tc) пертехнетатом нанокolloид микрочастиц альбумина человеческого), актуальное РУ от 26.01.2022 № РЗН 2014/1389;
- Технефит ^{99m}Tc (технеция [^{99m}Tc] фитат), актуальное РУ №ЛС-002365 от 28.09.2011.

Технефит ^{99m}Tc (технеция [^{99m}Tc] фитат) - изотоп ^{99}Tc характеризуется периодом полураспада действующего вещества около 6 часов. При распаде ^{99m}Tc испускает радиоактивное излучением в виде гамма-частиц (квантов) с энергией 140 КэВ и выходом до 90%. После введения препарат интенсивно поглощается ретикуло-эндотелиальной системой печени и селезенки. Раствор препарата изготавливался в соответствии с одобренной инструкцией по применению лекарственного средства - после прокола резиновой пробки 5 мл раствора пертехнетата с активностью от 185 до 1480 МБк/мл при помощи шприца вводились во флакон с лиофилизатом. Путем

встряхивания содержимое флакона перемешивалось до полного растворения лиофилизата. Препарат вводился в выбранной дозе.

Нанотоп (меченный технеция (^{99m}Tc) пертехнетатом нанокolloид микрочастиц альбумина человеческого) – нанокolloид человеческого альбумина сыворотки (плазмы) крови. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, по меньшей не менее 95% частиц препарата имеют размеры ≤ 80 нм (определение в соответствии с методом фильтрации). После подкожного введения препарата в соединительную ткань от 30 до 40% вводимых меченных радиоактивным технецием микрочастиц альбумина (размерами < 100 нм) выводятся методом фильтрации в лимфатические капилляры, после чего транспортируются по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы и основные лимфатические сосуды и, далее в ретикулярные клетки функциональных лимфатических узлов. Часть введенной дозы подвергается процессам фагоцитоза и поглощается макрофагальными клетками непосредственно в месте инъекции. Часть введенной дозы препарата может обнаруживаться в крови и накапливаться в ретикулоэндотелиальной системе печени, селезенки и костного мозга; в следовых количествах препарат выводится из организма с мочой. Общая радиоактивность введенной дозы варьировала от 5 до 200 МБк в зависимости от времени, прошедшего между выполнением сцинтиграфии и оперативным вмешательством. С целью соблюдения требований радиационной безопасности перед введением флакон помещался в специализированный радиозащитный кожух. После стерильным шприцом во флакон с 1-5 мл раствора натрия пертехнетата добавлялась выбранная по радиационной активности доза, после чего тем же шприцом удалялся эквивалентный объем азота для компенсации созданного повышенного давления внутри флакона. Путем повторного переворачивания флакона, не допуская его взбалтывания для предотвращения процессов избыточного образования пены, сухое вещество растворялось, после чего флакон оставлялся на 10 минут при комнатной температуре. Непосредственно перед забором необходимой дозы несколько раз осуществлялся переворот флакона для обеспечения равномерного распределения препарата.

Дополнительно проводился выборочный контроль препаратов на продуктивность радиоактивных меток - в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов и регламентированной методикой выполнения данной процедуры.

Спустя 30-120 минут после введения радиофармацевтического препарата выполнялась сцинтиграфия при помощи использования гамма-камеры (ЕСАМ (Siemens, Германия) или аналогичное по свойствам оборудование). Для получения изображений использовался параллельный коллиматор высокого разрешения для низких энергий общего назначения, предварительно настроенная на ожидаемый фотопик для радиофармацевтического препарата, который для радиоактивного ^{99m}Tc находится на уровне 140 кэВ. Показатель выбранного окна дискриминации составлял 20%.

После получения изображений осуществлялась их запись в статическом режиме («статика») для определения путей лимфатического оттока от опухоли. Следующим этапом проводилось определение топографоанатомических особенностей расположения сторожевых лимфатических узлов методом полипозиционной статической и динамической сцинтиграфии. Это позволяло отчетливо выявить участки повышенного накопления (гиперфиксации) радиофармацевтического препарата в областях расположения лимфатических узлов. Такие участки гиперфиксации расценивались как сторожевые лимфатические узлы, выполнялась их разметка. Сторожевым считался лимфатический узел, интенсивность накопления радиофармацевтического препарата которым превышала фоновый уровень минимум на 300% и на $\geq 10\%$ превышала интенсивность фонового излучения для других участков гиперфиксации радиофармпрепарата. При проведении процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла возможно отсутствие идентификации сторожевых лимфатических узлов, однако в нашем исследовании таких случаев отмечено не было.

Во время выполнения последующего хирургического вмешательства (в сроки от 1 до 24 часов после завершения вышеуказанных процедур) до этапа разреза кожи с

помощью систем определения гамма-излучения повторно осуществлялся поиск сторожевых лимфатических узлов. Удаление меченных сторожевых лимфатических узлов также осуществлялось под контролем датчика - детектора гамма-излучения, который применялся в динамическом тоновом режиме. В данном режиме функционирования детектор позволяет определить наличие гамма-излучения, а также его количественные характеристики и свойства в различных тканях и органах. Система оборудована системой оповещения оператора числовым значением единиц в секунду, а также в диапазоне слышимого звука, когда оборудованием издается звуковой сигнал, высота тона динамически изменяется в зависимости от повышения или снижения интенсивности гамма-излучения.

После активации и включения системы устанавливались параметры для радионуклида ^{99}Tc Технеций, тоновый диапазон (0-100), а также значение фонового диапазона 2. В ходе исследования датчик перемещался по поверхности кожи со скоростью не более 2 см/секунду с параллельной оценкой показателей скорости счета и оценкой характеристик звукового сигнала, датчик перемещался по направлению к «горячей точке» - в сторону увеличения интенсивности гамма-излучения. После выявления «горячей точки», очага максимальной интенсивности сигнала, выполнялась оценка абсолютного максимального значений для показателя интенсивности излучения.

После обнаружения сторожевого лимфоузла проводилась его тотальная биопсия с повторной «экстракорпоральной» оценкой интенсивности гамма-излучения от удаленного лимфатического узла для подтверждения корректной идентификации и удаления лимфатического узла. После этого в соответствии с ранее описанной процедурой выполнялось повторное сканирование всех областей, которые потенциально могут содержать «сентинальные» лимфатические узлы. После выполнения биопсии материал направлялся в патологоанатомическую лабораторию для последовательного выполнения срочного интраоперационного и планового морфологического исследований. Фиксация материала для проведения срочного и плановых исследований проводилась в соответствии со стандартными

операционными процедурами патологоанатомического отделения, принятыми для выполнения таких манипуляций.

2.5. Сведения о статистическом анализе и обработке данных

Все сведения о пациентах, включенных в данную диссертационную работу, заносились в специально созданную для целей проведения исследования электронную базу данных, созданную в виде таблицы в компьютерной программе для обработки данных Microsoft Excel, версия 2010 года. При описании количественных данных и данных производился расчет медианы, среднего значения, а также (если применимо) 95%-ого доверительного интервала. Использовалось двустороннее значение p . Выживаемость без прогрессирования, локорегионарная безрецидивная выживаемость, а также общая выживаемость пациенток оценивались по методу Каплана-Майера с расчетом актуриального показателя выживаемости в различных временных точках, а также соответствующие рассчитанным показателям 95% доверительные интервалы.

Для оценки клинической эффективности и целесообразности использования срочной патоморфологической диагностики, а также метода выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла мы определяли чувствительность, специфичность, негативное и позитивное предиктивное значения показателей в соответствии со стандартными формулами их расчета.

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. Для малых выборок использовался точный критерий Фишера. Для оценки и сравнения бинарных значений, которые могут принимать значения в диапазоне 0 или 1 (да или нет) использовался метод логистического регрессионного анализа. Выживаемость пациенток анализировалась при помощи регрессионного анализа Кокса.

Для всех критериев и использованных методов статистической обработки данных величина порогового уровня статистической значимости принималась равной или меньше 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при уровне значения $p < 0,05$, что является общепринятым уровнем значимости для медицинской статистики.

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);
- Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation).

ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Общие характеристики пациенток, включенных в исследование

Данная часть диссертационного исследования может рассматриваться как основная – в рамках её проведения нами были изучены основные аспекты хирургического лечения пациенток после неoadьювантной терапии. Основной целью этого исследования было улучшение результатов лечения пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами РМЖ. В отличие от последующих разделов данной диссертационной работы, в этой части исследования были проанализированы результаты лечения всех идентифицированных из базы данных пациенток с местно-распространенными формами РМЖ, проходивших лечение в различных клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в вышеуказанном временном периоде.

Суммарно в исследование было включено 1129 пациенток, основные характеристики анализируемой группы представлены в Таблице 2, включая их распределение по стадиям, морфологическим особенностями опухолей, а также вариантам проведенного предоперационного, послеоперационного и хирургического лечения.

Таблица 2 – 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%

Продолжение Таблицы 2

T3	319	28,3%
T4	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		
IIA	621	55,0%
IIIB	295	26,1%
IIIC	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 A	215	19,0%
Люминальный B (HER2-)	212	18,8%
Люминальный B (HER2+)	233	20,8%
HER2+	193	17,0%
Тройной негативный	276	24,4%
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%

Продолжение Таблицы 2

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

Медиана возраста, включенных в исследование пациенток, составила 46,9 лет, диапазон разброса возраста составил от 24 до 87 лет, это означает, что самой молодой пациентке, включенной в исследование, было 24 года, а самой возрастной – 87 лет. На Рисунке 2 представлена гистограмма возрастного распределения пациенток. При анализе данных, представленных на гистограмме, можно заметить, что возрастное распределение пациенток приближается к нормальному. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 48,17 лет.

Диаграмма возрастного распределения пациенток

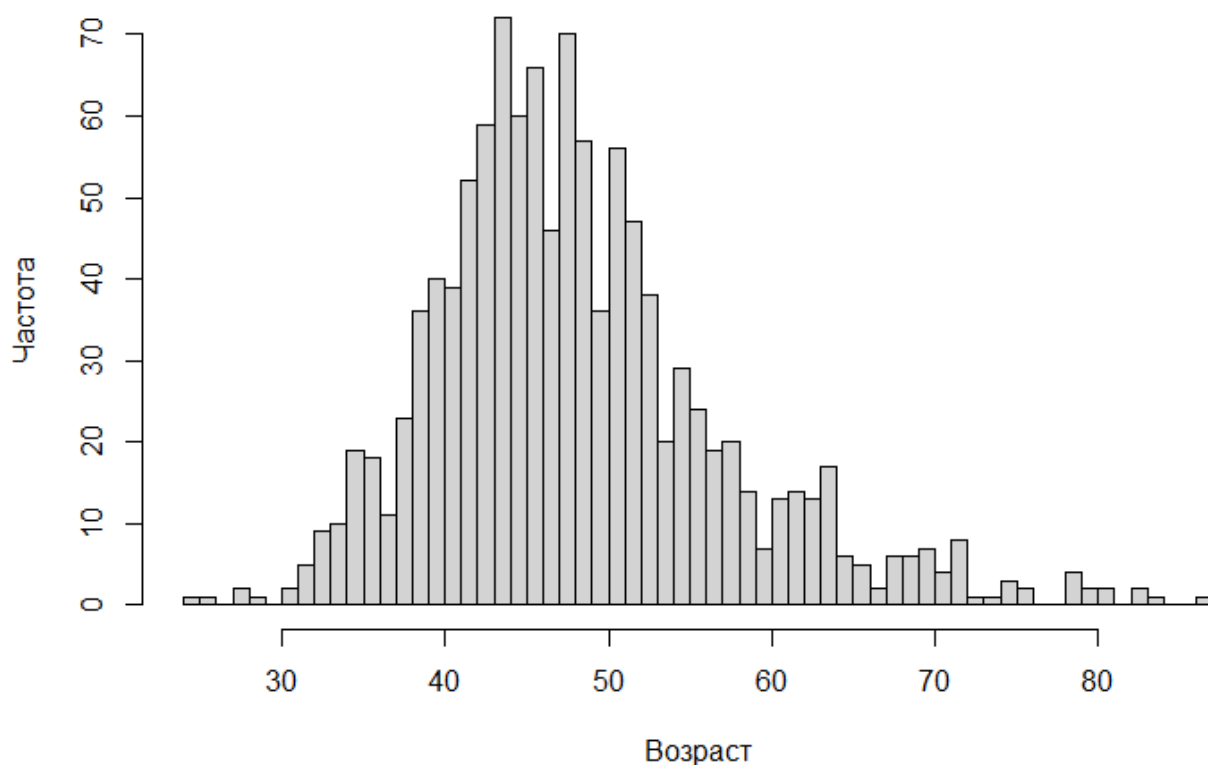


Рисунок 2 – Диаграмма возрастного распределения пациенток, включенных в диссертационную работу

У всех включенных в исследование пациенток ($n=1129$; 100%) была диагностирована III стадия опухолевого процесса на момент начала лечения. При оценке дальнейшего разделения на подстадии, IIIA, IIIB и IIIC стадии РМЖ были диагностированы у 621 (55,0%), 295 (26,1%) и 213 (18,9%) пациенток, включенных в исследование, соответственно. Распределение по T и N индексам классификации TNM внутри указанных стадий представлено на Рисунках 3 и 4. У пациенток с IIIA стадией T1, T2 и T3 стадии по первичной опухоли в молочной железе были выявлены у 253 (40,7%), 111 (17,9%) и 257 (41,4%) пациенток, соответственно. Поражение регионарных лимфатических узлов при IIIA стадии, соответствующее N1 и N2 было отмечено у 198 (31,9%) и 423 (68,1%) пациенток. У всех пациенток с IIIB стадией РМЖ была диагностирована cT4 стадия по первичной опухоли,

поражением лимфатических узлов согласно индексам N0, N1 и N2 было у 64 (21,7%), 196 (66,4%) и 35 (11,9%) пациенток, соответственно.

Наконец, среди пациенток с наиболее «продвинутой», ПС стадией РМЖ, T1, T2, T3 и T4 стадии по первичной опухоли были выявлены у 29 (13,6%), 31 (14,6%), 62 (29,1%) и 91 (42,7%) пациенток. В соответствии с классификационными критериями, у всех пациенток с ПС стадией было распространенное поражение регионарных лимфатических узлов, соответствующее N3 индексу (213; 100%). В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании не участвовали пациентки с наличием отдаленных метастазов, соответственно, ни у одной пациентки не было отмечено M1 стадии опухолевого процесса. Оценка распределения пациенток по стадиям показывает, что в исследование было включено значительное количество пациенток с выраженной местной-распространенностью опухолевого процесса, чего практически не встречается в зарубежных работах и рандомизированных клинических исследованиях, опубликованных в литературе за последние годы – внимание исследователей не фокусируется на местно-распространенных формах РМЖ [101; 138; 144].

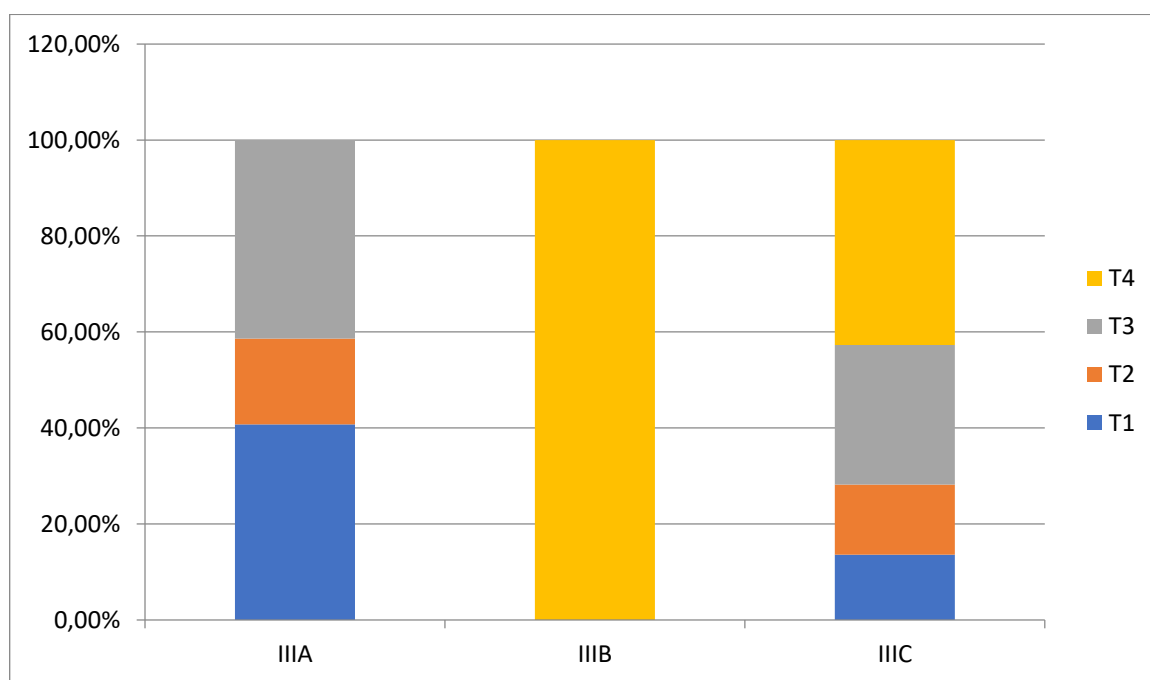


Рисунок 3 – Распределение пациенток по стадиям – первичная опухоль (Т)

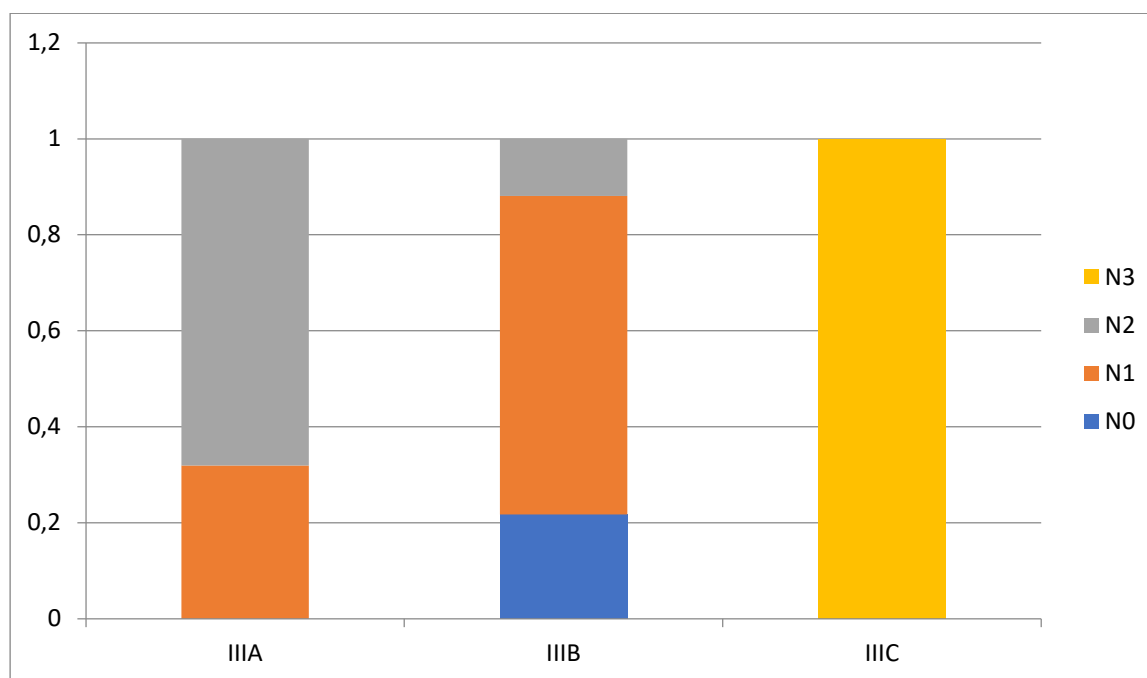


Рисунок 4 – Распределение пациенток по стадиям – лимфатические узлы (N)

Степень злокачественности опухоли по Ноттингемской шкале (система Скарфа-Блума-Ричардсона) была определена всем пациенткам, включенным в исследование. У большинства пациенток ($n = 603$; 53,4%) она соответствовала умеренной степени злокачественности (grade 2) по Ноттингемской шкале, высокая степень злокачественности (grade 3) была у 348 (30,8%) пациенток, низкая степень злокачественности (grade 1) была у 178 (15,8%) пациенток, вошедших в наше исследование.

Наиболее распространенный морфологический вариант опухоли был протоковый рак, диагностированный у 922 (81,7%) пациенток, значительно реже встречался дольковый вариант РМЖ, выявленный у 87 (7,7%) пациенток. Наконец, у 120 (10,6%) больных были определены другие морфологические варианты (смешанный дольково-протоковый, муцинозный, тубулярный и т.д.), эти пациентки обозначены в таблице с характеристиками как «без дополнительного уточнения».

Определение суррогатного подтипа опухоли было выполнено всем пациенткам, включенным в нашу работу. Примечательно, что частота встречаемости различных суррогатных вариантов РМЖ в нашем исследовании

была сопоставима, несколько чаще встречался тройной негативным подтип, который был выявлен у 276 (24,4%) пациенток, HER2-позитивный подтип и люминальный А подтип заболевания были выявлены у 193 (17,0%) и 215 (19,0%). Люминальный В подтип суммарно был отмечен у 445 (39,6%) пациенток, в т. ч. люминальный В с гиперэкспрессией HER2-neu – у 233 (20,8%) пациенток, включенных в исследование.

Дополнительно отметим, что пациентки с разными подтипами опухоли характеризовались схожим возрастным распределением, однако была отмечена стойкая тенденция к более молодому возрасту пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ ($p=0,0541$), в графическом виде эти данные представлены на Рисунке 5 в виде диаграммы размаха.

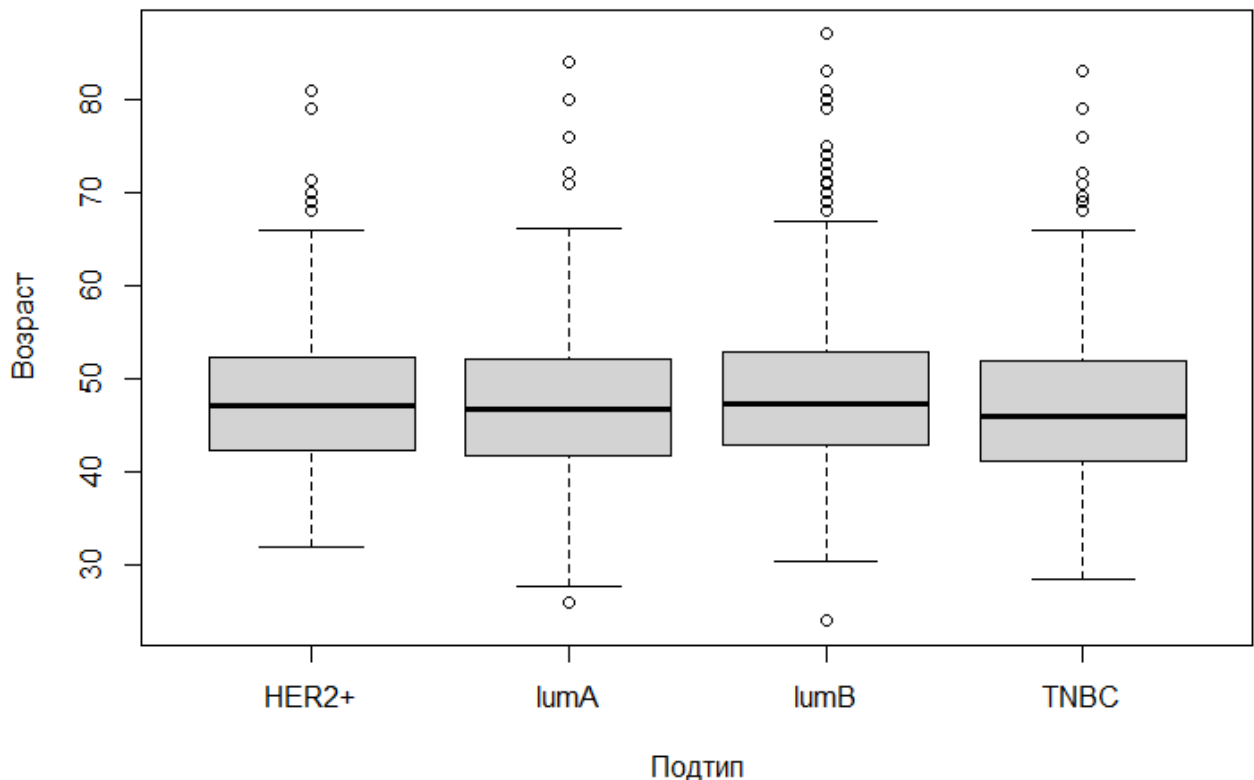


Рисунок 5 – Диаграмма размаха возраста в зависимости от подтипа опухоли, HER2+ соответствует HER2-гиперэкспрессирующему подтипу опухоли, lumA и lumB – люминальному А и В подтипам, TNBC – тройному негативному подтипу

В качестве варианта предоперационного лечения наиболее часто проводилась системная противоопухолевая химиотерапии, которую получили 1017 (90,1%) пациенток. Значительно реже использовалась предоперационная эндокринотерапия, которая была проведена всего 116 (10,3%) пациенткам. Таргетную анти-HER2 терапию получили 430 (38,1%) пациенток. Примечательно, что общее количество HER2-позитивных пациенток в нашем исследовании составило 426 (37,8% от общей популяции исследования). Такой дисбаланс связан с тем, что в анализируемую популяцию исследования вошло 12 (2,8% от числа больных, получивших анти-HER2 терапию) пациенток, у которых гиперэкспрессия HER2-neu были выявлена только в неинвазивном компоненте опухоли. В то же время, 19 (4,4% от числа больных, которым была проведена анти-HER2 терапия) пациенток, которым при гиперэкспрессии HER2/амплификации соответствующего гена (по данным *in situ* гибридизации) данный вид лечения проведен не был. Подробнее результаты лечения этих пациенток обсуждены ниже. Наиболее часто HER2-направленная терапия проводилась в сочетании с химиотерапией – 401 (93,3% от числа пациенток, получивших данный вид лечения) получила такой вариант терапии.

Отметим, что так как наша диссертационная работа не была посвящена оценке аспектов проведения предоперационной лекарственной терапии, мы не фокусировались на проведении сравнительной оценке различных режимов лечения в качестве неoadьювантной терапии. Большинство пациенток получали стандартные режимы противоопухолевой лекарственной терапии, в соответствии со стандартами лечения различных иммунофенотипических вариантов местнораспространенного РМЖ, часть пациенток получала оригинальные режимы лечения, разработанные в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», непосредственные результаты применения которых были опубликованы ранее нашей исследовательской группой в различных рецензируемых печатных изданиях [10; 11; 21; 22; 73]. Аналогичным образом, среди пациенток, которым проводилась предоперационная эндокринотерапия мы не анализировали варианты

использованных противоопухолевых препаратов в этой категории пациенток (например, ингибиторы ароматазы, модуляторы эстрогеновых рецепторов, овариальная супрессия и т.д.).

Мутационный статус генов BRCA1/2 был оценен у 824 (73,0%) пациенток, включенных в исследование, наиболее часто для проведения генетического тестирования использовалась методика ПЦР с определением наиболее распространенных в славянской популяции генетических альтераций в указанных генах – данный метод был использован у 637 (77,3%) протестированных пациенток, остальным 187 (26,7%) пациенткам было выполнено полноценное расширенное генетическое тестирование методом NGS. По результатам проведенного тестирования мутации в гене BRCA1 или BRCA2 были обнаружены у 122 (10,8%) пациенток. Этот показатель оказался меньше, чем можно было бы ожидать в анализируемой популяции пациенток по данным литературы, но может быть объяснено характером выполняемого тестирования, широкой распространенностью тестирования только при помощи метода ПЦР-диагностики и отсутствием тестирования на предмет наличия соматических мутаций в генах BRCA1/2 [10; 17; 32; 85; 141]. Среди пациенток, которым проводилось генетическое тестирование методом NGS частота встречаемости патогенных мутаций в генах BRCA1/2 была достоверно выше, чем среди тех пациенток, которым было проведено только ПЦР-тестирование ($p < 0,05$).

Полная патоморфологическая регрессия злокачественной опухоли была достигнута у 315 (27,9%) пациенток. Данный фактор будет подвергнут всестороннему анализу при проведении последующих этапов диссертационной работы, поскольку по результатам других крупных исследований он играет важнейшую роль с точки зрения отдаленных результатов лечения пациенток, особенно – при лечении пациенток с «агрессивными» суррогатными подтипами данного заболевания, например, тройным негативным или HER2-позитивным подтипом [22; 58; 99].

Суммарно по итогам проведения этапа неoadьювантной терапии резектабельность процесса была достигнута у большинства пациенток, завершивших этап лекарственного лечения – хирургическое лечение после завершения неoadьювантной химиотерапии было проведено 965 (85,5%), из них 91 (8,1%) пациентка была расценена как «условно-резектабельная» в соответствии с критериями, изложенными выше в разделе «Материалы и методы» к текущей главе; 874 (77,4%) пациенток прошли последующий этап хирургического лечения при полном соответствии опухолевого процесса критериям резектабельности после неoadьювантной химиотерапии. Практически все пациентки, которым была показана адьювантная лучевая терапия после неoadьювантной лекарственной терапии и хирургического лечения, получили данную опцию противоопухолевой терапии (991/996 (99,5%)).

3.2. Сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от достижения операбельного состояния: характеристики пациенток в подгруппах

Как было упомянуто выше, общий показатель «конверсии» и достижения резектабельного состояния составил 77,4%, таким образом, хирургическое лечение после завершения неoadьювантной химиотерапии было успешно выполнено у 874 пациенток, включенных в исследование. При этом при расчете данного показателя целесообразно еще учесть тот факт, что у 198 (17,5%) включенных в исследование пациенток, стадия опухолевого процесса исходно была оценена как cT3N1M0 (ША). Пациенткам с данной стадией РМЖ в соответствии с клиническими рекомендациями в некоторых ситуациях на первом этапе может быть выполнено хирургическое лечение.

В действительности в данной категории пациенток хирургическое лечение было выполнено в 181 (91,4%) случаях. За вычетом пациенток с cT3N1M0 стадией опухолевого процесса, среди оставшихся пациенток – общее количество которых

составило 931 (82,4%) – показатель успешного выполнения хирургического этапа лечения составил 74,4%, таким образом, оперативное вмешательство было успешно проведено 693 пациенткам с первично-нерезектабельным местно-распространенным РМЖ. Этот показатель можно расценивать как показатель «конверсии» пациенток из неоперабельного в операбельное состояние.

В соответствии с идеей и дизайном диссертационной работы пациентки с истинно-неоперабельным РМЖ – IIIA стадией за исключением T3aN1M0, IIIВ и IIIС стадиями были разделены на две основные группы. Разделение было осуществлено в соответствии с достижением резектабельности опухолевого процесса после завершения неoadьювантной химиотерапии, целью было сравнение исходных характеристик пациенток, сравнение их прогностических характеристик, а также попытка поиска факторов, потенциально предсказывающих неэффективность предоперационной лекарственной терапии. Факторы, определяющие резектабельность опухоли, в зависимости от уровня сохраняющегося отека, представлены в наших предыдущих работах [1; 3–5] (Приложение 3). Характеристики анализируемой популяции пациенток представлены в Таблице 3. В подгруппы резектабельных, условно-резектабельных и нерезектабельных пациенток вошло 874 (77,4%), 122 (10,8%) и 133 (11,8%) больных, соответственно. Среди последней после проведения «неoadьювантной» лучевой терапии хирургический этап лечения смог быть выполнен еще 50 (37,6% от численности подгруппы) пациенткам, однако данный фактор не учитывался при распределении пациенток по соответствующим подгруппам исследования.

Таблица 3 – Характеристика пациенток с условно-резектабельным, резектабельным и нерезектабельным РМЖ

Группа резектабельности	Нет	Условно	Да	p1*	p2*
Всего пациенток	133 (100%)	122 (100%)	874 (100%)	-	-
Возраст, медиана	53,0 года (24,0-87,0)	53,0 года (31,0-83,0)	45,7 лет (25,9-74,0)	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 3

Статус ECOG				0,978	0,348
0	65 (48,9%)	65 (53,3%)	426 (48,7%)		
1	68 (51,1%)	57 (46,7%)	448 (51,3%)		
Стадия T¹					
T1	17 (12,8%)	11 (9,0%)	254 (29,1%)	<0,001	<0,001
T2	0 (0,0%)	4 (3,3%)	138 (15,8%)	<0,001	<0,001
T3	7 (5,3%)	3 (2,5%)	292 (33,4%)	<0,001	<0,001
T4	109 (82,0%)	104 (75,2%)	190 (21,7%)	<0,001	<0,001
Стадия N¹					
N0	4 (3,0%)	8 (6,6%)	52 (5,9%)	0,172	0,786
N1	60 (45,1%)	59 (48,4%)	275 (31,5%)	<0,001	<0,001
N2	26 (19,5%)	19 (15,6%)	413 (47,3%)	<0,001	<0,001
N3	43 (32,3%)	36 (29,5%)	134 (15,3%)	<0,001	<0,001
Стадия AJCC					
IIA	19 (14,3%)	14 (11,5%)	571 (65,3%)	<0,001	<0,001
IIIB	71 (53,4%)	72 (59,0%)	169 (19,3%)	<0,001	<0,001
IIIC	43 (32,3%)	36 (29,5%)	134 (15,3%)	<0,001	<0,001
Гистотип				0,334	0,078
Протоковый	123 (92,5%)	116 (95,1%)	793 (90,7%)		
Дольковый	10 (7,5%)	6 (4,9%)	71 (8,1%)		
БДУ/другие	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (1,1%)		
Grade					
Grade 1	7 (5,3%)	5 (4,1%)	166 (19,0%)	<0,001	<0,001
Grade 2	102 (76,7%)	85 (69,7%)	416 (47,6%)	<0,001	<0,001
Grade 3	24 (18,0%)	32 (26,2%)	292 (33,4%)	<0,001	0,106
Подтип опухоли					
Люминальный А	19 (14,3%)	15 (12,3%)	181 (20,7%)	0,078	0,027
Люминальный В	72 (54,1%)	46 (37,7%)	327 (37,4%)	<0,001	0,951
HER2+	18 (13,5%)	24 (19,7%)	151 (17,3%)	0,286	0,511
ТНPMЖ	24 (18,0%)	37 (30,3%)	215 (24,6%)	0,101	0,168
Предоперационная²					
Химиотерапия	119 (89,5%)	104 (85,2%)	794 (90,8%)	0,622	0,053
ЭТ	13 (9,8%)	18 (14,8%)	85 (9,7%)	0,986	0,087
Анти-HER2-терапия	30 (22,6%)	39 (32,0%)	361 (43,3%)	<0,001	0,045

Продолжение Таблицы 3

Мутации BRCA1/2				<0,001	<0,001
Не выявлены	43 (32,3%)	41 (33,6%)	618 (70,7%)		
Выявлены	7 (5,3%)	13 (10,7%)	102 (11,7%)	0,027	0,735
Статус неизвестен	83 (62,4%)	68 (55,7%)	154 (17,6%)	<0,001	<0,001
pCR				0,008	0,159
Не достигнут	118 (88,7%)	93 (76,2%)	613 (70,1%)		
Достигнут	15 (11,3%) ³	29 (23,8%)	261 (29,9%)		
Вид хирургического лечения				<0,001	<0,001
Не проведено	83 (62,4%)	0 (0,0%)	0 (0%)		
ОСЛ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	179 (20,5%)		
Мастэктомия	50 (37,6%)	122 (100,0%)	695 (79,5%)		

¹указана клиническая стадия до начала лекарственной терапии; ²сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadьювантной терапии; ³за счет пациенток, которым операция смогла быть выполнена после проведения лучевой терапии; Grade – степень злокачественности опухоли; pCR – полная патоморфологическая регрессия; БДУ – без дополнительного уточнения; ОСЛ – органосохраняющее лечение; p1 – сравнение между группой пациенток, не достигших резектабельности и группой прооперированных пациенток (референсная группа); p2 – сравнение между группой условно-резектабельных пациенток и группой прооперированных пациенток (референсная группа).

Медиана возраста пациенток в подгруппе нерезектабельных, условно резектабельных и резектабельных пациенток составила 53,0 года (от 24,0 до 87,0 лет), 53,0 года (от 31,0 года до 83,0 лет) и 45,7 лет (от 25,9 лет до 74,0 лет), различия были статически достоверных ($p < 0,001$ для обоих сравнений), подробные графические данные по распределению пациенток по различным возрастным группам приведены на Рисунке 6. Диаграмма размаха по распределению возраста пациенток представлена на Рисунке 7. Видно, что по сравнению с «референсной» подгруппой пациенток, достигших резектабельности, пациентки в подгруппах нерезектабельного и условно-резектабельного РМЖ были несколько старше. При проведении дополнительного статистического анализа внутри каждой подстадии также были отмечены статически достоверные различия между сравниваемыми

подгруппами пациенток ($p < 0,001$). В то же время, различия между Т стадиями между подгруппами условно-резектабельного и нерезектабельного РМЖ не имели статистической достоверности ($p > 0,05$).

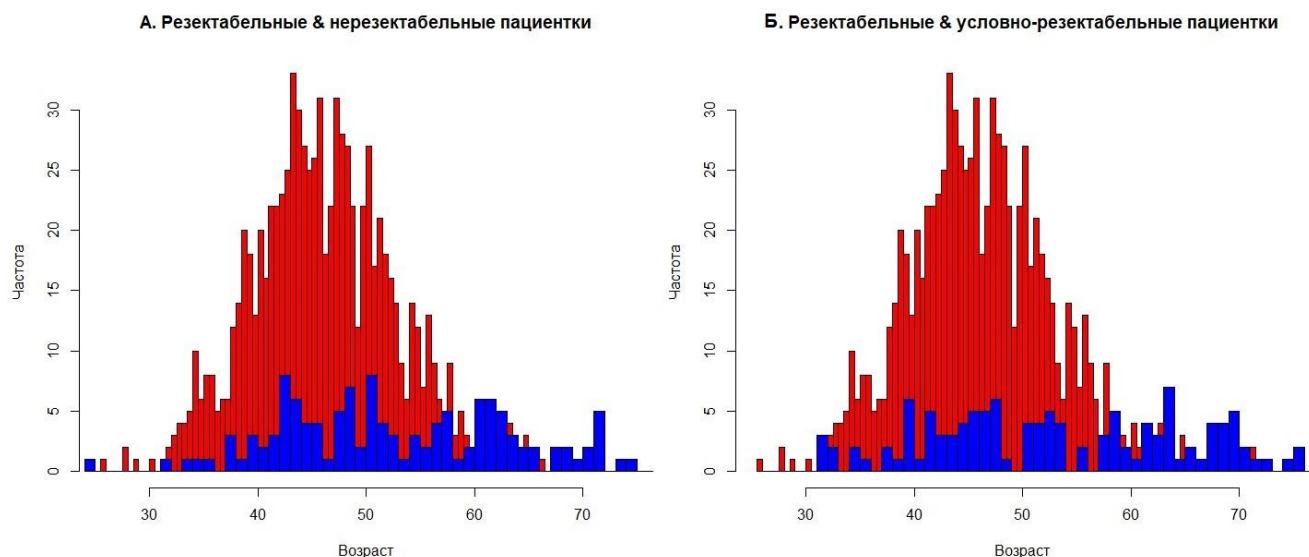


Рисунок 6 – Гистограмма распределения пациенток по возрасту, красным обозначены пациентки в группе резектабельных пациенток, синим – в группе нерезектабельных пациенток (график А) и условно-резектабельных пациенток (график Б)

Функциональный статус пациенток по шкале ECOG во всех случаях не превышал 1 балл, достоверных различий между группами пациенток по этому параметру выявлено не было.

Ожидаемо, при оценке распределения пациенток по стадиям опухолевого процесса был выявлен значительный дисбаланс между группами. Например, среди пациенток в подгруппе резектабельного РМЖ более чем у половины пациенток индекс Т относился к Т1-3 стадии опухолевого процесса – у 684 (78,4%) оцененная распространенность первичной опухоли относилась к данным категориям по классификации TNM – для сравнения, в подгруппе пациенток с нерезектабельным раком и условно-резектабельным РМЖ такие стадии встречались только у 24 (18,1%) и 18 (24,8%), различия были высоко статистически достоверными ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Это представляется совершенно закономерным, так как отчасти объясняет факт невозможности выполнения в данных категориях

пациенток хирургического лечения даже после проведения неoadъювантной лекарственной терапии.

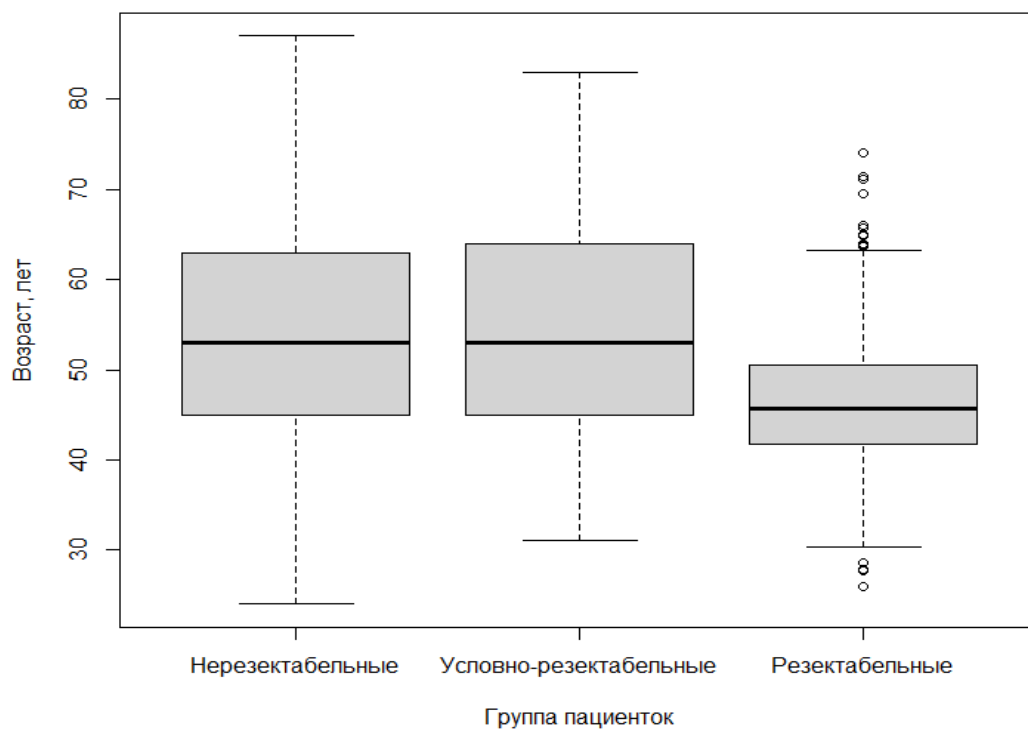


Рисунок 7 – Диаграмма размаха с возрастным распределением пациенток в различных подгруппах исследования

Аналогичная картина была отмечена и при анализе групп пациенток по распространенности поражения регионарных лимфатических узлов. Отсутствие их вовлечения в опухолевый процесс было выявлено у минимального количества пациенток – клинический статус N0 был присвоен 4 (3,0%), 8 (6,6%) и 52 (5,9%) пациенток в группах нерезектабельного ($p=0,172$), условно-резектабельного ($p=0,786$) и резектабельного РМЖ, различия не были статистически достоверными, соответствующие значения p указаны около обозначения каждой из подгрупп. С другой стороны, при анализе других категорий поражения регионарных лимфатических узлов было отмечено выраженное повышение частоты встречаемости стадий N2 и N3 среди пациенток с нерезектабельным или условно-резектабельным РМЖ. Статус N2, соответствующий наличию конгломерата лимфатических узлов в подмышечной впадине, был диагностирован у 26 (19,5%)

пациенток с нерезектабельным раком, 19 (15,6%) пациенток с условно-резектабельным опухолевым процессом и 413 (47,3%) пациенток в группе пациенток, подлежащих радикальному хирургическому лечению. Наивысший статус вовлечения лимфатических узлов в опухолевый процесс, с метастатическим поражением над- или под-ключичных лимфатических узлов, N3, был у 43 (32,3%), 36 (29,5%) и 134 (15,3%) пациенток, соответственно. То есть, N3 статус встречался в первых двух группах приблизительно вдвое чаще, чем в референсной группе пациенток. Статус N1 был диагностирован у 275 (31,5%) пациенток в группе резектабельного РМЖ, 59 (48,4%) пациенток с условно-резектабельным опухолевым процессом и 60 (45,1%) пациенток с нерезектабельными опухолями. Все перечисленные различия между анализируемыми группами пациенток, за исключением N0 стадии, были статистически достоверными ($p < 0,001$ для всех сравнений между анализируемыми группами).

Вышеуказанный дисбаланс естественным образом отразился и на итоговых «группировочных» стадиях опухолевого процесса в соответствии с классификацией AJCC. Многократно чаще в группе резектабельного РМЖ встречалась IIIA стадия опухолевого процесса – она была диагностирована у 571 (65,3%) пациенток в данной группе по сравнению с 19 (14,3%; $p < 0,001$) в группе нерезектабельного рака и всего 14 (11,5%; $p < 0,001$) пациентками с условно-резектабельными опухолями. Аналогичная картина была при анализе пациенток с IIIB - диагностирована у 169 (19,3%), 721 (53,4%) и 72 (59,0%) пациенток ($p < 0,001$), а также у пациенток с IIIC стадиями РМЖ – в соответствии с частотой встречаемости N3 стадии заболевания, IIIC стадия в группе нерезектабельного РМЖ, условно-резектабельного РМЖ и резектабельного процесса была выявлена у 43 (32,3%), 36 (29,5%) и 134 (15,3%) пациенток, соответственно, что было статистически достоверно ($p < 0,001$).

Наиболее частым морфологическим подтипом опухоли во всех группах пациенток был протоковый вариант РМЖ, который был диагностирован у 123 (92,5%), 116 (95,1%) и 793 (90,7%) пациенток, в группах нерезектабельного,

условно-резектабельного и резектабельного РМЖ, соответственно, различия не были статистически достоверными. С точки зрения степени злокачественности опухолей также наблюдался дисбаланс между группами. Опухоли низкой степени злокачественности (grade 1) были у 166 (19,0%) пациенток с резектабельным РМЖ, 5 (4,1%) с условно-резектабельным и 7 (5,3%) с нерезектабельным опухолевым процессом, различия были статистически достоверными ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Высокая степень злокачественности (grade 3) была диагностирована у 292 (33,4%), 32 (26,2%) и 24 (18,0%) пациенток, соответственно, различия были статистически достоверными только при сравнении между группами нерезектабельного и резектабельного состояния пациенток ($p < 0,001$), в то же время достоверным различия между группой резектабельных и условно-резектабельных пациенток отмечено не было ($p = 0,106$). Наиболее же часто во всех сравниваемых группах встречалась 2 степень злокачественности опухоли, она была выявлена у 292 (33,4%), 32 (26,2%) и 24 (18,0%) пациенток соответственно, различия между группами были достоверны ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Графически данные по распределению пациенток по степеням злокачественности опухоли внутри анализируемых групп представлены на Рисунке 8.

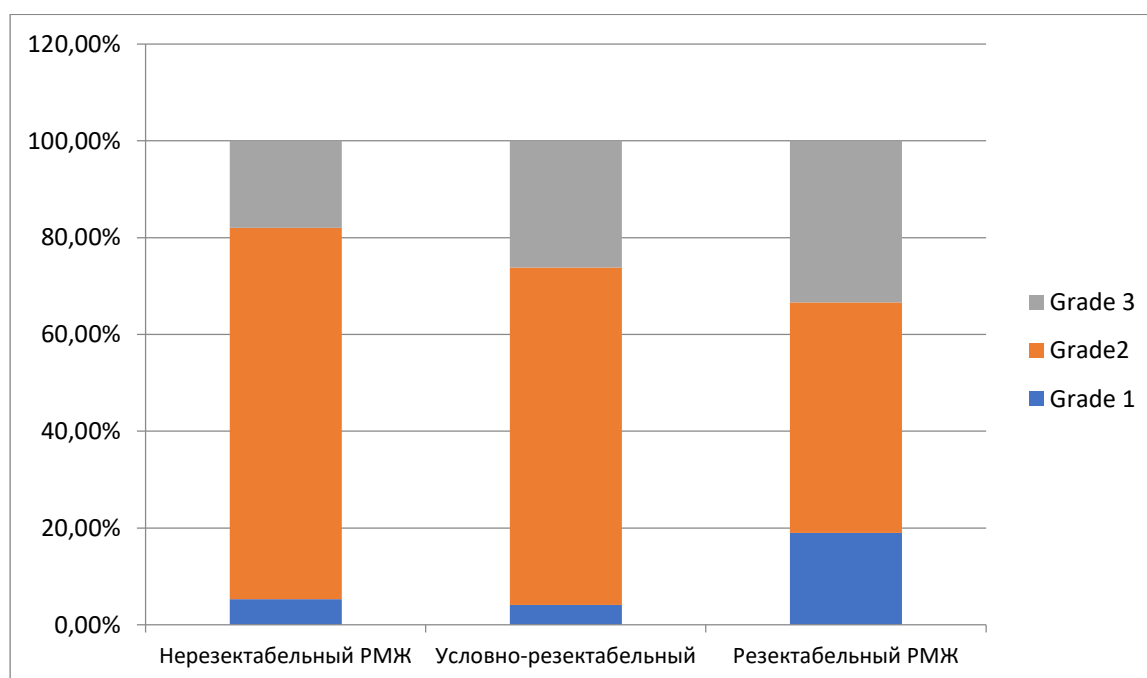


Рисунок 8 – Распределение пациенток по степеням злокачественности опухоли внутри различных анализируемых подгрупп

С точки зрения суррогатных подтипов опухоли сформированные группы были достаточно сбалансированы – за исключением люминального А и люминального В подтипа РМЖ, последний достоверно чаще выявлялся в подгруппе нерезектабельных пациенток и был диагностирован у 72 (54,1%) пациенток в данной подгруппе, 46 (37,7%) пациенток с условно-резектабельным РМЖ, у 327 (37,4%) пациенток с резектабельным РМЖ ($p < 0,001$ для сравнения между группой резектабельных и нерезектабельных пациенток; $p = 0,951$ для второго сравнения). Люминальный А подтип был выявлен у 19 (14,3%), 15 (12,3%) и 181 (20,7%) пациенток, соответственно ($p = 0,078$ для сравнения группы нерезектабельного и резектабельного процесса, $p = 0,027$ для второго сравнения). С точки зрения превалентности «агрессивных» гистологических подтипов опухоли группы были сбалансированы. Тройной негативный вариант РМЖ был у 24 (18,0%), 37 (30,3%) и 215 (24,6%) пациенток ($p = 0,101$ и $0,168$, соответственно), HER2-позитивный нелюминальный подтип был у 18 (13,5%), 24 (19,7%) и 151 (17,3%) пациенток, соответственно ($p = 0,286$ и $0,511$ для первого и второго сравнений).

С точки зрения вариантов предоперационной лекарственной терапии нами был выявлен дисбаланс с точки зрения проведения анти-HER2 терапии пациенткам в различных подгруппах нашего исследования. Данный вид лечения получили 30 (22,6%), 39 (32,0%) и 361 (43,3%) пациенток в группах нерезектабельного, условно-резектабельного и резектабельного РМЖ, соответственно ($p < 0,001$ для сравнения группы нерезектабельного и резектабельного РМЖ; $p = 0,045$ для группы условно-резектабельных пациенток и резектабельных пациенток). При этом обращает на себя внимание некоторое несоответствие количества HER2-позитивных пациенток и количества больных, получивших анти-HER-терапию. Последний феномен мы решили исследовать подробнее – результаты представлены в Таблице 4 ниже. С точки зрения частоты назначения предоперационной химиотерапии и эндокринотерапии оцениваемые группы пациенток были сбалансированы, достоверных различий зафиксировано не было.

Таблица 4 – Соотношение потребности в анти-HER2-терапии и обеспеченности данным видом лечения

Группа пациенток	Нерезектабельный	Условно-резект.	Резектабельный
Кол-во пациенток	133	122	874
Потребность	33 (100%)	42 (100%)	350 (100%)
Обеспеченность	28 (84,8%)	37 (88,1%)	342 (97,7%)
Не получили терапию	5 (15,2%)	5 (11,9%)	8 (2,3%)
Ошибочно получили терапию*	2 (2,0%)**	2 (2,5%)**	19 (3,6%)

*проведение анти-HER2-терапии при отсутствии истинной гиперэкспрессии/амплификации HER2; **процент указан от общей численности подгруппы

Как видно из Таблицы 4, значительно большее количество пациенток в группах нерезектабельного и условно-резектабельного РМЖ где наличия гиперэкспрессии HER2-neu или амплификации соответствующего гена не получили анти-HER2 терапию – таких пациенток было 5 (15,2%) в группе нерезектабельного РМЖ, 5 (11,9%) в группе условно-резектабельного и 8 (2,3%) среди пациенток, достигших резектабельности после проведения неoadъювантной химиотерапии. Суммарно, количество таких пациенток составило 18 человек. Одновременно с этим, суммарно 23 пациентки получили анти-HER2-терапию при отсутствии «истинной» гиперэкспрессии HER2-neu или амплификации *ERBB2*, то есть, получили данный вид лечения ошибочно, не имея на то обоснованных показаний.

Анализ первичной медицинской документации показал, что в основном такие случаи были связаны с ошибочной патоморфологической диагностикой (оценкой гиперэкспрессии HER2-neu в неинвазивном *in situ* компоненте опухоли) или с некорректной интерпретацией результатов патоморфологического исследования врачом-клиницистом. Данные цифры вызывают большой интерес с точки зрения оптимального подхода как к лечению пациенток с HER2-позитивными подтипами РМЖ, так и с точки зрения оптимизации расходов и ресурсов системы здравоохранения путем оптимизации назначения анти-HER2-

терапии. Релевантных публикаций отечественных или зарубежных авторов, из которых можно было бы понять отношение к проблеме в других странах и системах здравоохранения и проанализировать предлагаемые пути решения данной проблемы нам найти не удалось. Влияние данного фактора на прогноз пациенток с HER2-позитивными вариантами РМЖ проанализировано ниже по ходу текущей главы.

Патогенные мутации в генах BRCA1/2 были зарегистрированы у 7 (5,3%) пациенток в группе нерезектабельного РМЖ, 13 (10,7%) в группе условно-резектабельного процесс и 102 (11,7%) в группе резектабельного РМЖ. При этом различия между количеством мутированных пациенток между первой и третьей группой были статистически достоверными ($p = 0,027$), различия между группой условно-резектабельного РМЖ и резектабельного статистической достоверности, в то же время, не имели ($p = 0,735$). Отметим, однако, что данный аспект характеристик нужно анализировать с крайней осторожностью, так как количество пациенток с неизвестным статусом генов BRCA1/2 было резко разбалансировано между сравниваемыми группами ($p < 0,001$ для всех сравнений). Это может быть связано с временными аспектами проведения лечения для разных пациенток, а также с использованием различных методик для проведения генетического тестирования, что более подробно обсуждалось и было освещено в текущей главе ранее.

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 «неoadьювантной» лучевой терапии ($p < 0,001$); результаты лечения в этой

категории пациенток подробно описаны в наших статьях, посвященных проблеме лечения этой категории пациенток [4; 6]. Подробной оценке роли выполнения органосохраняющего хирургического лечения и прогностических аспектах данного варианта лечения при местно-распространенном РМЖ посвящена следующая глава нашей диссертационной работы, которая относится к анализу первичной конечной точки данного исследования.

Полная патоморфологическая регрессия – один из «ключевых» факторов прогноза для пациенток с РМЖ после неoadъювантной 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 неoadъювантной лекарственной терапии у тех пациенток, которые по итогу её проведения достигли резектабельного состояния.

Таким образом, при анализе основных клинических и морфологических свойств сформированных групп пациенток был выявлен дисбаланс по ряду анализируемых признаков, что необходимо учитывать и при интерпретации результатов данного исследования, описанных далее по ходу текста данной диссертационной работы. При проведении различных вариантов последующего регрессионного анализа мы учитывали дисбаланс по данным факторам с поправкой на соответствующие возможные ограничения.

3.3. Сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от достижения операбельного состояния: однофакторный анализ безрецидивной выживаемости пациенток

В анализ безрецидивной выживаемости пациенток были включены все пациентки, описанные выше. Напомним, что данная конечная точка исследования

определялась как время от момента начала специфического противоопухолевого лечения до выявления прогрессирования заболевания (локарегионарного или появления отдаленных метастазов) или смерти пациентки от любой причины. На первом этапе анализа был проведен однофакторный регрессионный анализ выживаемости пациенток методом регрессии Кокса.

При проведении регрессионного анализа, в качестве зависимой переменной была выбрана беспрогрессивная выживаемость пациенток, в качестве независимых ковариат (предикторов) исследовались различные клинические и биологические факторы, которые могут влиять на отдаленные результаты лечения пациенток. В обязательном порядке в анализ были включены те клинические факторы, по которым был выявлен дисбаланс при анализе характеристик пациенток. Результаты проведенного однофакторного регрессионного анализа суммированы в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от выполнения хирургического лечения

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Группа пациенток			
Резектабельный РМЖ	1**	-	-
УР РМЖ	3,285	2,376-4,540	<0,001
Нерезектабельный РМЖ	6,058	4,617-7,948	<0,001
Возраст, лет*	1,036	1,025-1,047	<0,001
ECOG (0 vs 1)	0,919	0,748-1,129	0,421
Grade*	1,183	1,017-1,37	0,030
Стадия – Т*	1,450	1,316-1,598	<0,001
Стадия – N*	1,076	0,943-1,228	0,277
Стадия			
IIA	1**	-	-
IIIB	2,043	1,601-2,606	<0,001
IIIC	2,577	1,992-3,334	<0,001
ER+ (0-2 vs ≥3)	0,761	0,619-0,934	0,009
PR+ (0-2 vs ≥3)	0,874	0,706-1,083	0,218
HER2+	0,683	0,547-0,853	<0,001
Ki67 >20%	1,596	1,291-1,973	<0,001

Продолжение Таблицы 5

Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,414	1,026-1,948	0,034
HER2+	1,376	0,947-1,999	0,093
ТНPMЖ	1,891	1,359-2,633	<0,001
Мутация <i>BRCA1/2</i>			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,469***	1,062-2,032	0,020
pCR			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,563	0,434-0,30	<0,001
Вид хирургического лечения			
PMЭ	1**	референс	
ОСЛ	0,750	0,540-1,040	0,085
PMЭ после ЛТ	5,471	3,803-7,870	<0,001
Не проведено	4,358	3,147-6,035	<0,001

ОР – отношение рисков; ОСЛ – органосохраняющее лечение; PMЭ – радикальная мастэктомия; ЛТ – лучевая терапия; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных; *** мутационный статус указанных генов оценен у 824 пациенток, 240 пациенток с неизвестным статусом исключены из анализа

Отметим, что результаты однофакторного, представленные в Таблице 5, демонстрируют значимость каждого из перечисленных выше прогностических факторов без учета их взаимосвязи с другими ковариатами, которые также могут оказывать влияние на отдаленные результаты лечения пациенток. Тем не менее, при проведении данного вида анализа нами были выявлены значимые прогностические различия между сравниваемыми подгруппами пациенток. При выборе категории больных достигших резектабельного состояния в качестве «референсной» категории, нами было отмечено, что пациентки с «условно»-резектабельным PMЖ характеризуются достоверно более высоким риском прогрессирования опухолевого процесса (ОР 3,285; 95% ДИ 2,376-4,540; $p < 0,001$), равно как и пациентки с не достигшие резектабельности после завершения этапа неoadьювантной лекарственной терапии (ОР 6,058; 95% ДИ 4,617-7,948; $p < 0,001$).

На Рисунке 9 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). В соответствии с задачами диссертационной работы мы сочли целесообразным представить две сепаратные кривые для групп органосохраняющего лечения и выполнения радикальной мастэктомии. 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. Данные о выживаемости пациенток в сравниваемых группах в других проанализированных временных точках приведены в Таблице 6.

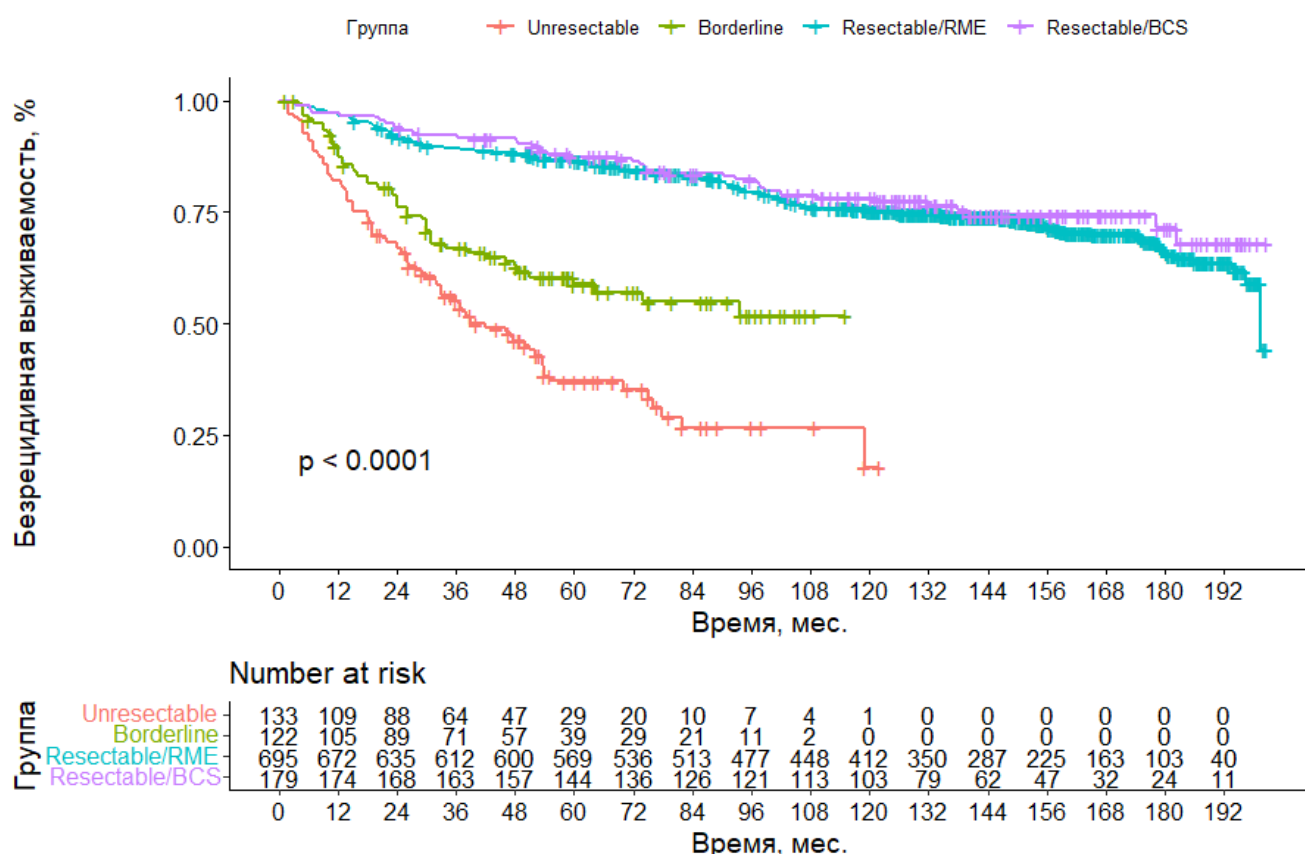


Рисунок 9 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в группах резектабельного, условно-резектабельного и нерезектабельного рака молочной железы после завершения этапа неoadъювантной лекарственной терапии

Таблица 6 – Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от группы лечения

Группа пациенток	Условно-резект. (N = 122)		Резектабельные (N = 874)		Нерезектаб. (N = 133)	
	БВ, %	95% ДИ	БВ, %	95% ДИ	БВ, %	95% ДИ
24	76,9%	69,6-85,0%	92,4%	90,7-94,2%	66,8%	59,2-75,3%
48	62,8%	54,3-72,5%	89,0%	86,9-91,1%	46,1%	38,0-55,9%
72	57,1%	48,0-67,8%	84,7%	82,3-87,2%	35,3%	27,2-46,0%
96	51,7%	41,4-64,6%	80,0%	77,3-82,8%	26,6%	18,1-39,1%
ОР	3,285; 95% ДИ 2,376-4,450 p<0,001			6,058 (95% ДИ 4,617-7,948) p<0,001		

БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

При проведении дополнительного анализа с выбором подгруппы пациенток с условно-резектабельным РМЖ в качестве опорной категории были выявлены достоверные различия, выразившиеся в улучшении показателей выживаемости без прогрессирования при сравнении с пациентками с нерезектабельным РМЖ (ОР 0,305; 95% ДИ 0,220-0,421; p<0,001). При сравнении с пациентками, чьи опухоли соответствовали критериям резектабельности была выявлена обратная картина, что соответствует ранее полученным результатам (ОР 1,844; 95% ДИ 1,291-2,635; p<0,001).

Увеличение возраста пациенток также ассоциировалось с повышением рисков прогрессирования заболевания – за каждый 1 год увеличения возраста относительный риск прогрессии возрастал (ОР 1,036; 95% ДИ 1,025-1,047; p<0,001). При анализе возрастного фактора в соответствии с «бинарным» признаком классификации и разделением пациенток на возрастные группы <60 лет и ≥60 лет было выявлено, что последняя категория пациенток характеризовалась значительно более высокими рисками прогрессирования РМЖ (ОР 2,763; 95% ДИ 2,100-3,637; p<0,001).

Общий статус пациенток по шкале ECOG не оказывал какого-либо достоверного влияния на риски прогрессирования РМЖ (ОР 0,919; 95% ДИ 0,748-1,129; $p=0,421$), вероятно по той причине, что в исследовании не было идентифицировано пациенток с неудовлетворительным общим статусом по данной шкале, а границы между статусом ECOG0 и ECOG1 представляются достаточно эфемерными, что может затруднять интерпретацию данных из первичной медицинской документации.

Повышение Т индекса оценки первичной опухоли по классификации TNM также оказывало достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток – увеличение данного показателя на каждую единицу было достоверно ассоциировано с повышением риска прогрессирования заболевания и снижения безрецидивной выживаемости пациенток (ОР 1,450; 95% ЛИ 1,316-1,598; $p<0,001$). Соответственно, пациентки клинической стадией T4 характеризовались наихудшими отдаленными результатами лечения, хотя мы не смогли выявить достоверных различий в прогнозе между пациентками с T1 и T2 стадиями. В графическом виде эти данные представлены на Рисунке 10 в виде кривых Каплана-Майера.

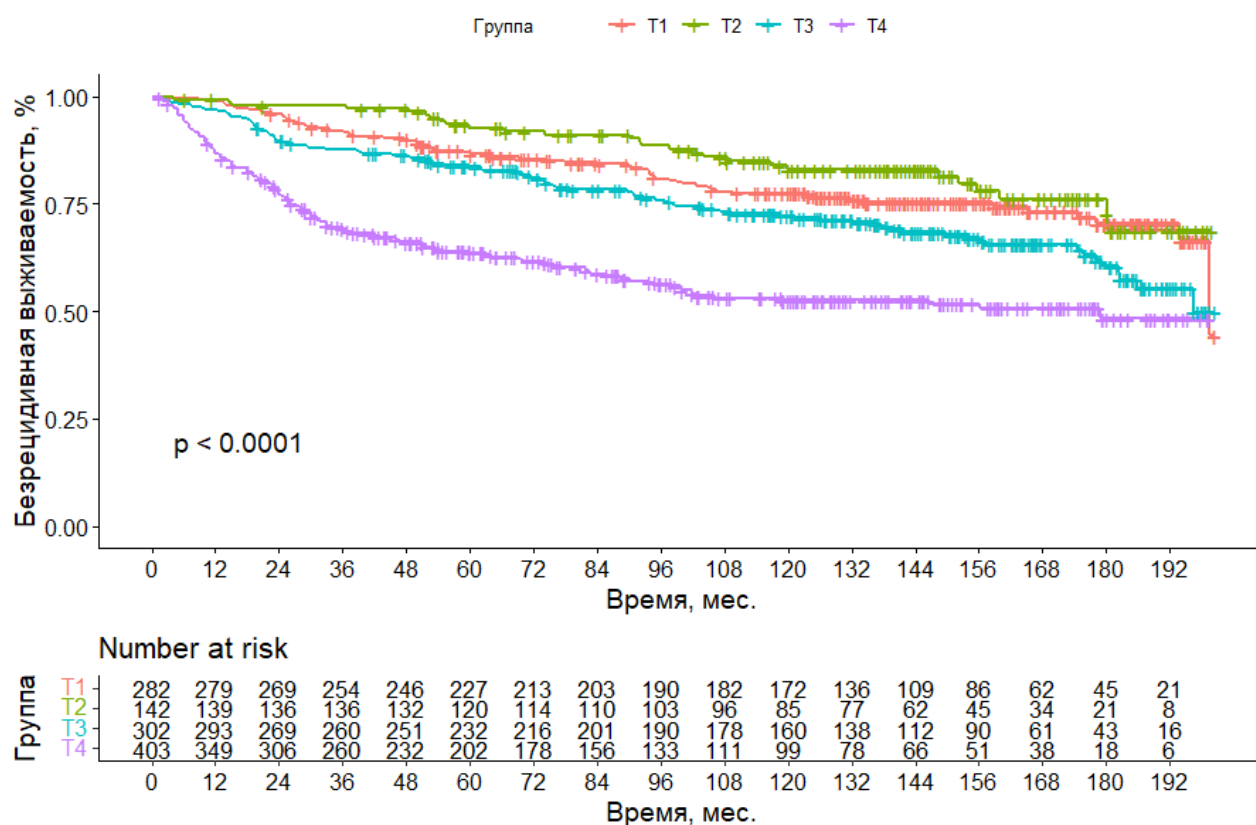


Рисунок 10 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в соответствии с клинической оценкой Т стадии опухоли по классификации TNM

С другой стороны, влияние показателя N стадии на безрецидивную выживаемость оказалось не таким очевидным – при анализе влияния данного фактора по принципу «продолжительной» переменной нам не удалось выявить каких-либо достоверных различий в выживаемости пациенток в зависимости от N стадии (OR 1,076; 95% ДИ 0,943-1,228; $p=0,277$). Данный факт показался нам контринтуитивным, вследствие чего было решено произвести дополнительный разведочный анализ влияния выраженности и распространенности поражения регионарных лимфатических узлов на безрецидивную выживаемость пациенток. Для этого повторно был проведен регрессионный анализ методом Кокса с введением стадий N в виде категориальных переменных с использованием стадии cN0 в качестве референсной при проведении дальнейшего анализа. Результаты представлены на Рисунке 11.

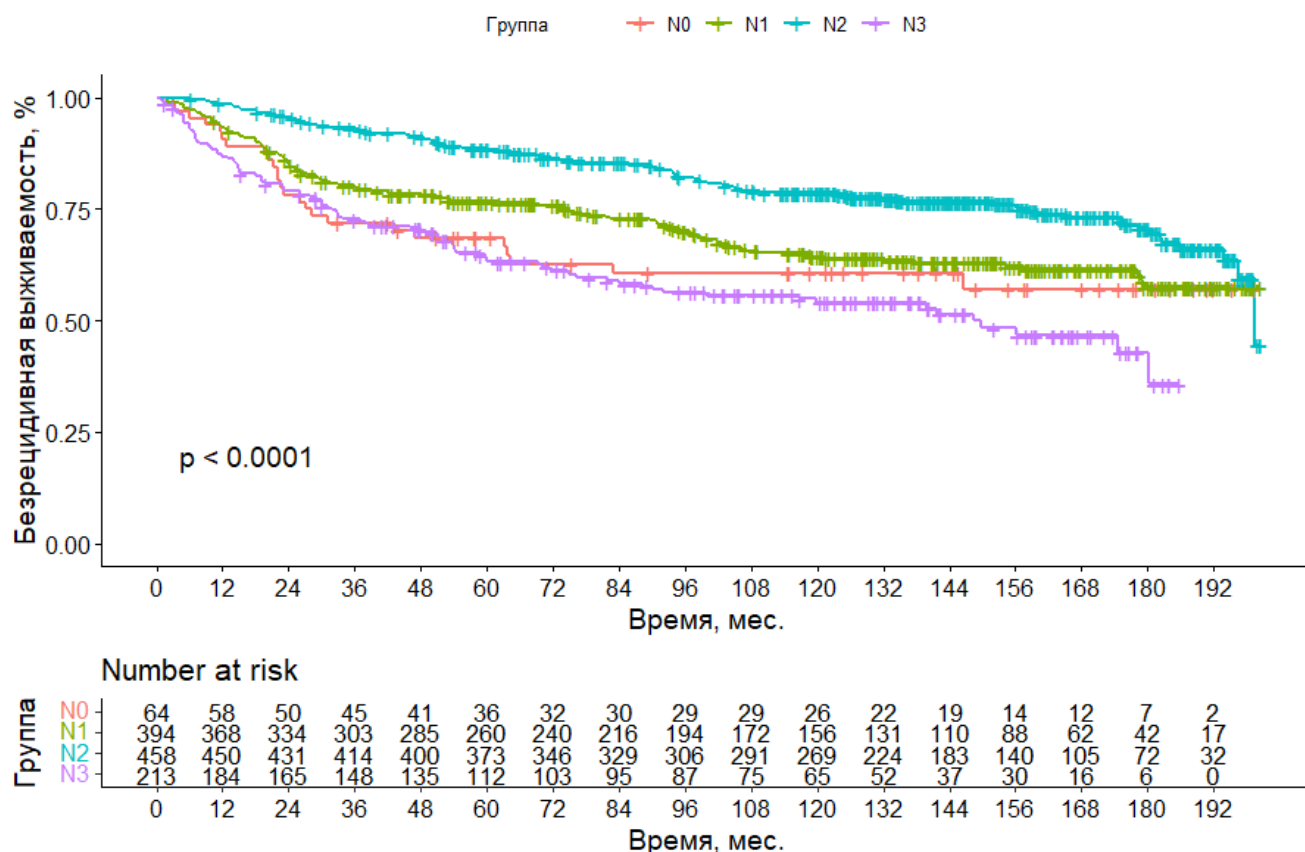


Рисунок 11 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в соответствии с клинической оценкой N стадии опухоли по классификации TNM

Представленные результаты показывают, что изменение N стадии демонстрирует достоверную – но нелинейную взаимосвязь с прогнозом пациенток. В частности, было выявлено ухудшение отдаленных результатов у пациенток с N0 стадией опухолевого процесса по сравнению с категориями пациенток с N1 и N2 стадиями. Объяснением этому может быть тот факт, что в исследование включались только пациентки с местно-распространенными стадиями РМЖ. Соответственно, пациентки с отсутствием клинических данных за поражение регионарных лимфатических узлов могли быть включены в анализ только в тех ситуациях, когда оцененная T стадия первичной опухоли соответствовала индексу T4. В Таблице 7 представлена дополнительная информация по прогностической значимости поражения регионарных лимфатических узлов – в соответствии с вышеуказанными принципами проведения регрессионного анализа методом Кокса.

Таблица 7 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов (стадия cN)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
N1	1**	-	-
N0	1,231	0,803-1,887	0,341
N2	0,598	0,464-0,769	<0,001
N3	1,590	1,222-2,066	<0,001

N – статус лимфатических узлов, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал; 1** - категория использованная в качестве опорной при проведении регрессионного анализа

Так как именно из оценки этих двух факторов, T и N индексов распространенности первичной опухоли складывается «группировочная» стадия опухолевого процесса – как было отмечено выше, в наше исследование не включались пациентки с M1 статусом – был проведен дополнительный анализ взаимоотношения данных факторов, результаты представлены на Рисунке 12. Практически во всех ситуациях пациентки с N3 стадией характеризовались худшим прогнозом с точки зрения безрецидивной выживаемости по сравнению с другими категориями пациенток.

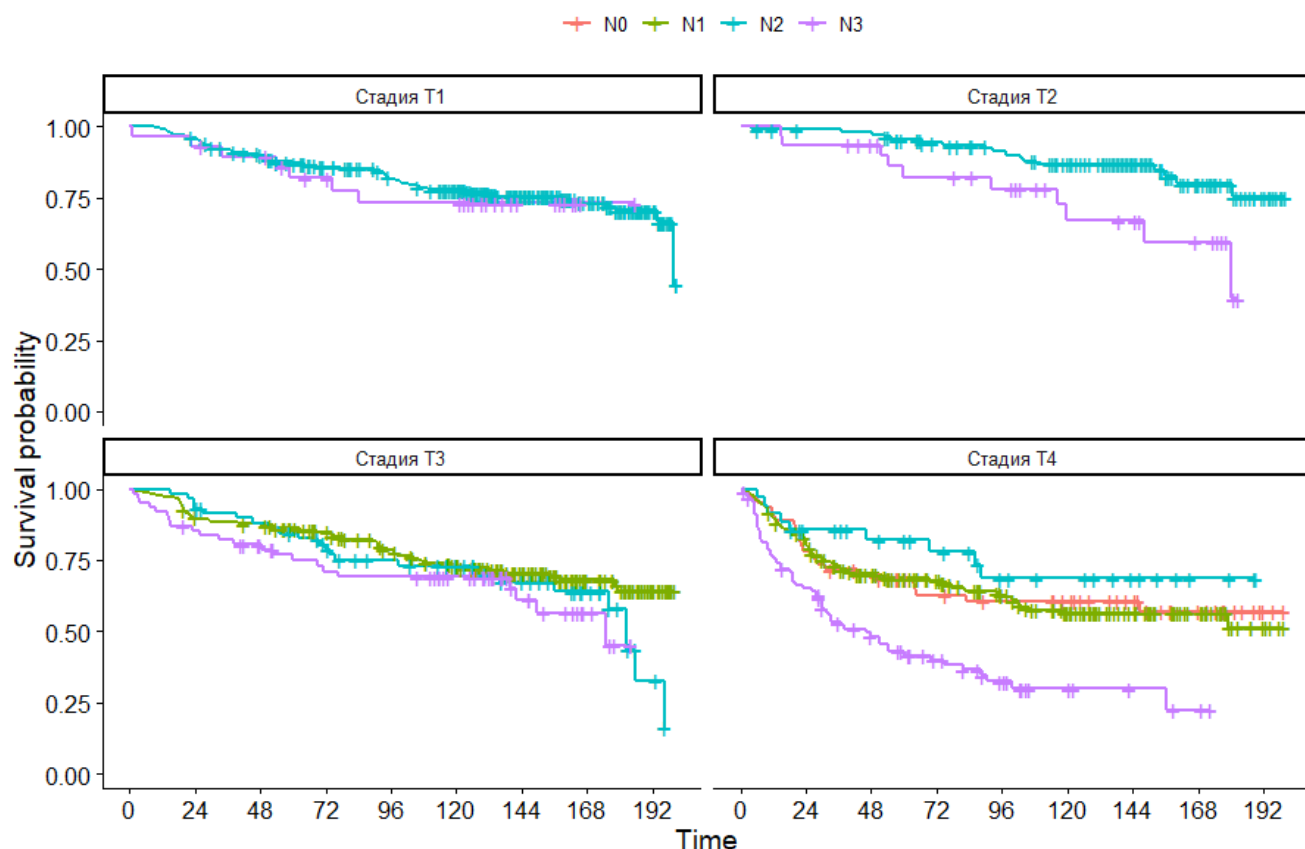


Рисунок 12 – Выживаемость пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от T и N стадии по классификации TNM

Стадия опухолевого процесса, оцененная по классификации AJCC, оказывала достоверное влияние на безрецидивную выживаемость пациенток. Повышение стадии заболевания во всех случаях ассоциировалось с ухудшением отдаленных результатов лечения пациенток. По сравнению с больными с IIIA стадией РМЖ, пациентки с IIIB (OR 2,043; 95% ДИ 1,601-2,606; $p < 0,001$) или IIIC стадией (OR 2,577; 95% ДИ 1,992-3,334; $p < 0,001$) характеризовались повышенными рисками прогрессирования опухолевого процесса. Соответствующие кривые, построенные по методу Каплана-Майера, представлены на Рисунке 13. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости для пациенток с IIIA, IIIB и IIIC стадией РМЖ составили 92,2% (95% ДИ 90,0-94,3%), 74,0% (95% ДИ 69,2-79,1%) и 72,8% (95% ДИ 67,0-79,1%), 5-летней безрецидивной выживаемости – 88,1% (95% ДИ 85,5-90,7%), 70,1% (95% ДИ 64,9-75,4%) и 63,1% (95% ДИ 56,8-70,1%).

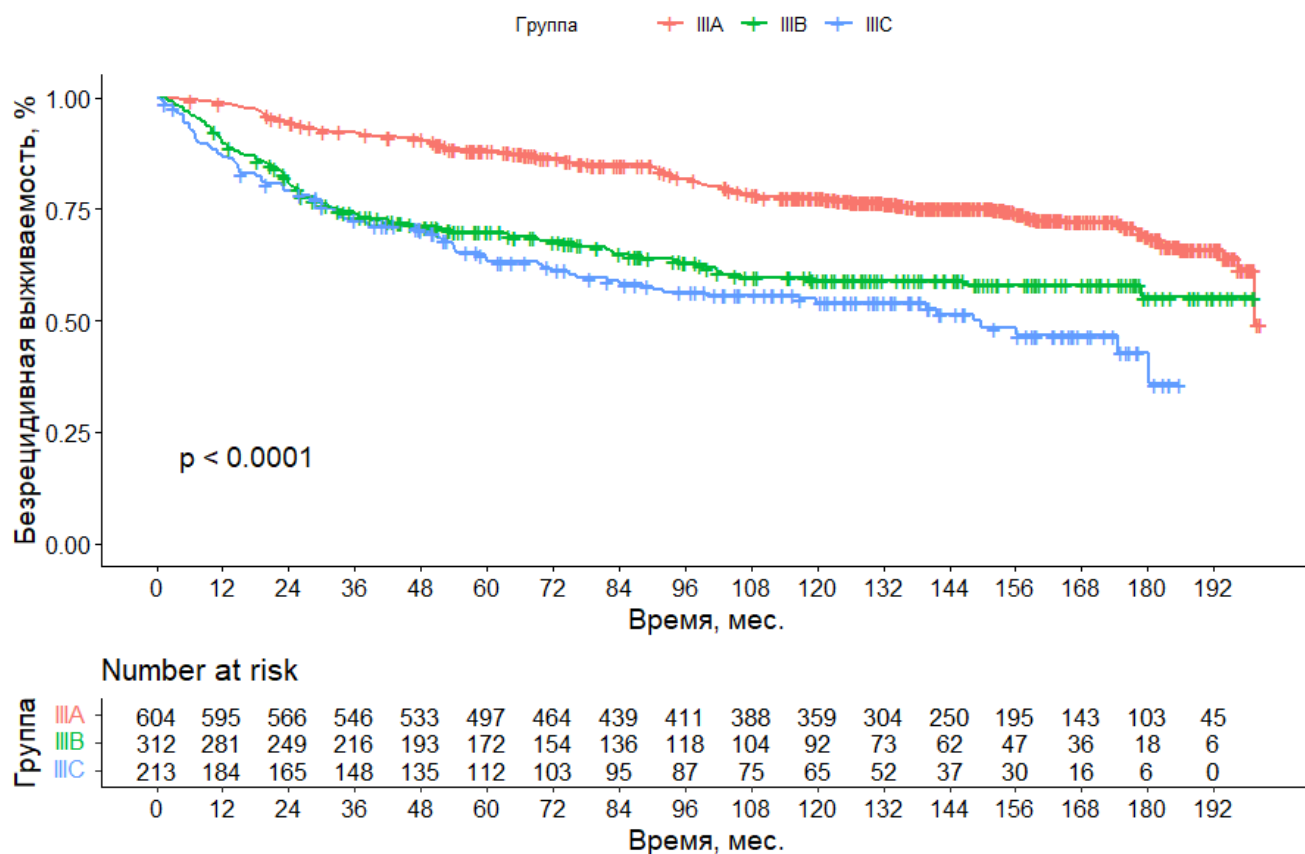


Рисунок 13 – Выживаемость пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от стадии опухолевого процесса, оцененной в соответствии с классификацией AJCC

Естественно, было оценено и влияние иммуногистохимических маркеров, экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, белка HER2-неу, а также индекса уровня пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 в качестве прогностических факторов. Позитивная экспрессия рецепторов эстрогена достоверно снижала риск рецидива заболевания по сравнению с эстроген-негативными опухолями (ОР 0,761; 95% ДИ 0,619-0,934; $p=0,009$), в то же время, экспрессия рецепторов прогестерона не обладала прогностической значимостью в проведенном однофакторном анализе (ОР 0,874; 95% ДИ 0,706-1,083; $p=0,218$). Высокий уровень пролиферативной активности, оцененный как уровень Ki-67 $>20\%$ был ассоциирован с повышением риска прогрессирования РМЖ (ОР 1,596; 95% ДИ 1,291-1,973; $p<0,001$). Гиперэкспрессия HER2-неу (или амплификация соответствующего гена) оказалась позитивным прогностическим фактором, снижающим риск возникновения рецидива (ОР 0,683; 95% ДИ 0,547-0,853; $p<0,001$).

Степень злокачественности опухоли также оказывала достоверное негативное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток – безрецидивная выживаемость пациенток значимо уменьшалась по мере возрастания степени злокачественности опухоли (ОР 1,183; 95% ДИ 1,017-1,370; $p=0,030$), в данном анализе степень злокачественности опухоли была закодирована как «продолжительная переменная». Такая закономерность, вероятнее всего, связано с увеличением количества «агрессивных» суррогатных подтипов РМЖ среди пациенток с высоко злокачественными опухолями.

Было оценено и влияние «суррогатных» подтип опухоли на отдаленные результаты лечения пациенток, при этом категория пациенток с люминальным А подтипом опухоли была использована в качестве «референсной» при проведении анализа. В графическом виде результаты представлены на Рисунке 14. Отмечено, что по сравнению с люминальными А опухолями пациентки с люминальным В подтипом РМЖ характеризуются повышенными рисками рецидива РМЖ (ОР 1,414; 95% ДИ 1,026-1,948; $p = 0,034$), равно как и пациентки с тройным негативным подтипом данного заболевания (ОР 1,891; 95% ДИ 1,359-2,633; $p<0,001$). В свою очередь, пациентки с нелюминальными HER2-гиперэкспрессирующими опухолями отличались негативной прогностической тенденцией к повышению риска рецидива опухолевого процесса по сравнению с пациентками с люминальными А опухолями (ОР 1,376; 95% ДИ 0,947-1,999; $p=0,093$), однако полученные различия имели пограничное статистическое значение и можно говорить лишь о тенденции к повышению риска прогрессирования у этих пациенток – хотя при визуальном анализе кривых выживаемости пациенток отмечено их постоянное расхождение. Можно думать об отсутствии достоверных различий вследствие недостаточного числа имеющихся наблюдений, что неизбежно приводит к снижению мощности анализа. Пациентки с тройным негативным подтипом РМЖ в проведенном анализе характеризовались наименее благоприятным прогнозом по сравнению со всеми другими суррогатными подтипами заболевания.

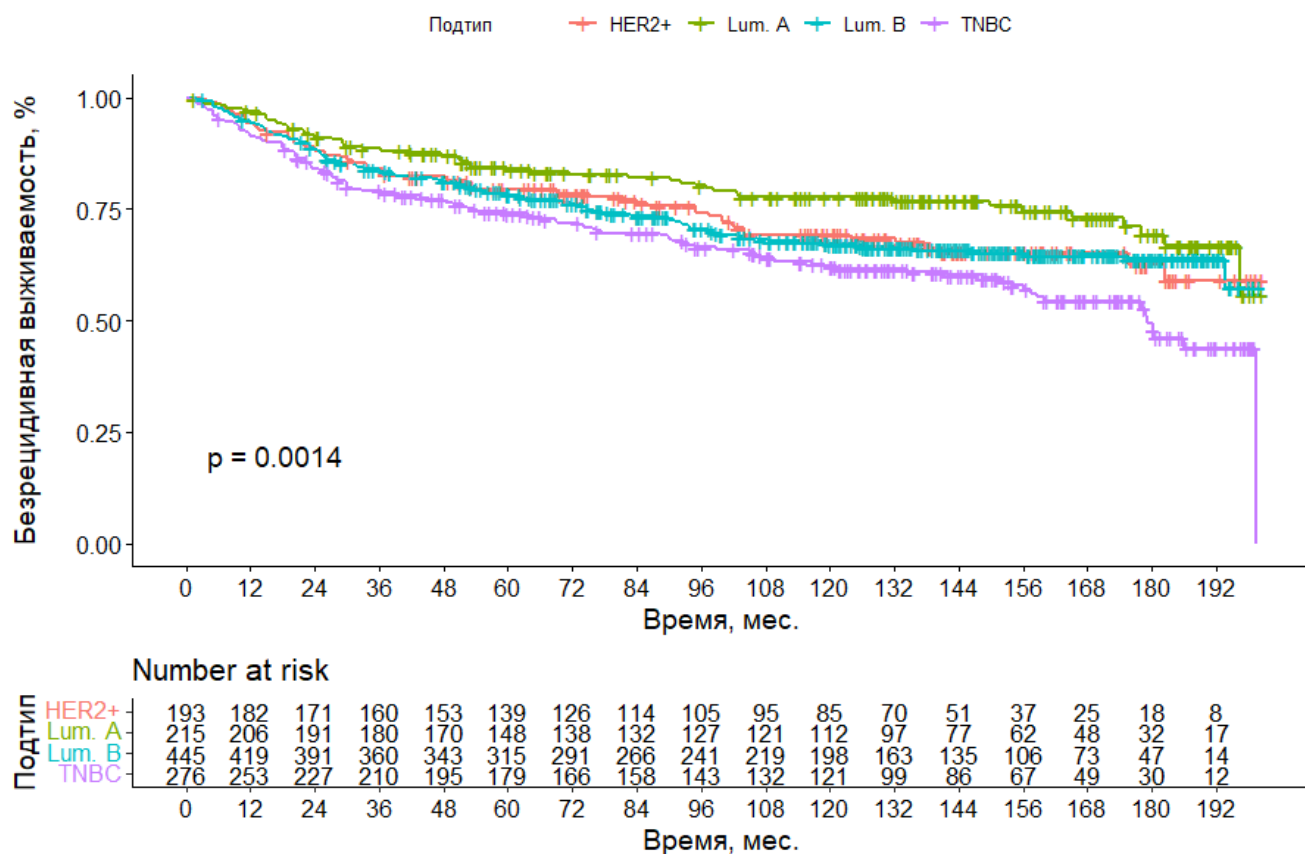


Рисунок 14 – Выживаемость пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от суррогатного подтипа опухоли

Как было отмечено выше, мутационный статус генов BRCA1/2 был оценен у 824 (73,0%) пациенток, включенных в наше исследование, наличие патогенных мутаций было обнаружено у 122 (14,8%) из них. Данный фактор также оказывал достоверное негативное влияние на безрецидивную выживаемость пациенток (OR 1,469; 95% ДИ 1,062-2,032; $p=0,020$). Кривые Каплана-Майера, иллюстрирующие полученные различия в зависимости от мутационного статуса генов BRCA1/2 представлены на Рисунке 15 ниже, на которых видно «раннее» расхождение кривых выживаемости пациенток, за которым следует длительное и достоверное их расхождение на анализируемом горизонте наблюдения за пациентками. Следует еще раз подчеркнуть существенное ограничение данного анализа – у значительного количества пациенток в исследовании мутационный статус генов BRCA1/2 был определен при помощи неполноценного ПЦР-тестирования, а у 27% пациенток наличие патогенных мутаций в указанных генах было не определено вовсе. При

этом BRCA-мутированные пациентки могут характеризоваться более высокой непосредственной чувствительностью к неoadьювантной химиотерапии [46; 101], хотя «вклад» данного фактора остается дискуссионным по настоящее время [168].

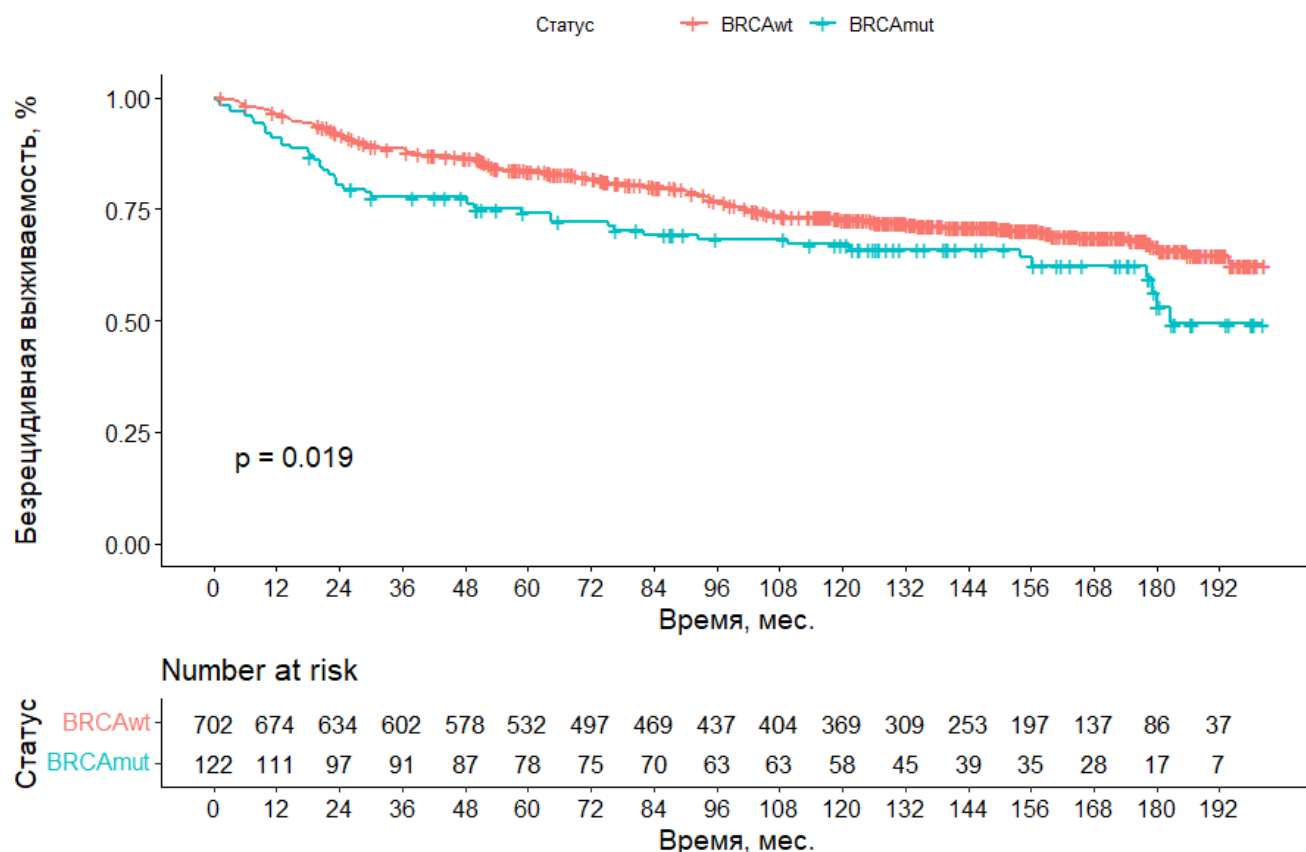


Рисунок 15 – Выживаемость пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от мутационного статуса генов BRCA1/2; BRCAwt – «дикий» тип указанных генов; BRCAmut – наличие патогенной мутации

Вариант проведенного хирургического лечения также оказывал значимое влияние на отдаленные результаты лечения пациенток. Для проведения данной части анализа 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. Обратим внимание, что в данном варианте анализа мы не разделяли пациенток в группе мастэктомии на «резектабельных» и «условно-резектабельных». Кривые выживаемости, построенные по методу Каплана-Майера, иллюстрирующие результаты лечения пациенток в сравниваемых подгруппах пациенток, представлены на Рисунке 16. На представленных кривых видно выраженное расхождение показателей выживаемости для прооперированных пациенток по сравнению с другими вариантами лечения после неoadьювантной терапии.

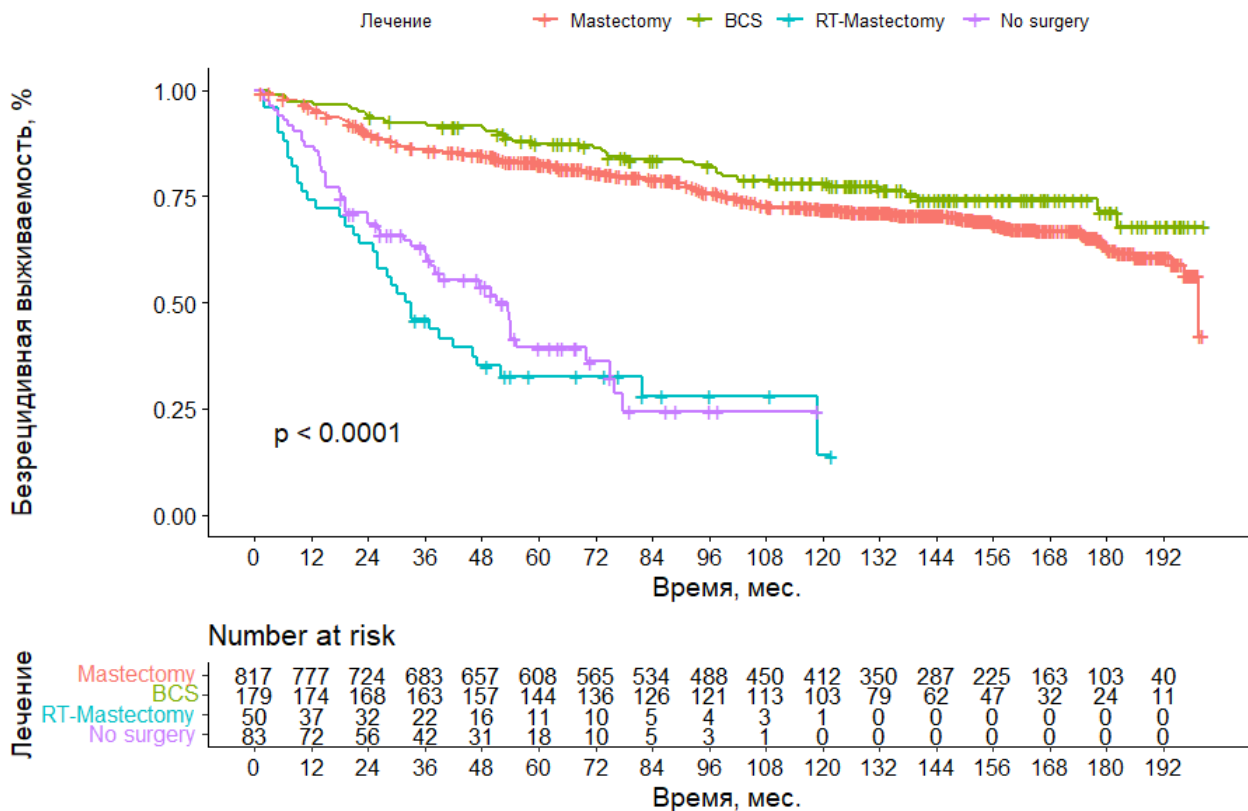


Рисунок 16 – Выживаемость пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от группы хирургического лечения; mastectomy – группа радикальной мастэктомии после неoadьювантной терапии; BCS – группа органосохраняющего лечения после неoadьювантной терапии; RT-Mastectomy – группа выполнения мастэктомии после проведения неoadьювантной лекарственной и лучевой терапии; no surgery- группа без хирургического лечения

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 [47; 149; 170].

В то же время, пациентки, которым была выполнена радикальная мастэктомия после проведения неoadъювантной 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; $p<0,001$). Дополнительно для уточнения роли мастэктомии после лучевой терапии и анализа других факторов нами было проведено отдельное попарное сравнение анализируемых групп исследования. Результаты, полученные в ходе проведения данного анализа, представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Попарные сравнения отношений рисков между подгруппами в зависимости от вида проведенного хирургического лечения

	РМЭ	ОСЛ	РМЭ после ЛТ	Не проведено
РМЭ	1*	1,334	0,183**	0,230**
ОСЛ	0,750	1*	0,137**	0,172**
РМЭ после ЛТ	5,471**	7,299**	1*	1,255
Не проведено	4,358**	5,814**	0,796	1*

1* - референсная категория при проведении анализа; **различия достоверны (при уровне статистической значимости $p<0,05$); РМЭ – радикальная мастэктомия, ОСЛ – органосохраняющее лечение; ЛТ – лучевая терапия

Как видно из Таблицы 8, при проведении попарных сравнений выполнения радикальной мастэктомии после завершения неoadьювантной лучевой терапии было выявлено достоверное повышение риска прогрессирования опухолевого процесса по сравнению с группами пациенток, которым после неoadьювантной химиотерапии была сразу выполнена радикальная мастэктомия (ОР 5,471; 95% ДИ 3,803-7,870; $p < 0,001$) или проведено органосохраняющее лечение (ОР 7,299; 95% ДИ 4,625-11,517; $p < 0,001$). То же было справедливо и в отношении пациенток, которым хирургическое лечение после неoadьювантной терапии не было проведено вовсе – показатель отношения рисков для сравнения с группой выполнения после неoadьювантной химиотерапии мастэктомии составил 4,358 (95% ДИ 3,147-6,035; $p < 0,001$), по сравнению с группой органосохраняющего лечения соответствующий показатель достиг 5,814 (95% ДИ 3,796-8,905; $p < 0,001$).

Обратим внимание, что для всех приведенных сравнений различия были статистически значимы при крайне низком ожидаемом уровне ошибки первого рода ($p < 0,001$ для всех перечисленных сравнений), что отражает высокую прогностическую значимость данного фактора. Напротив, при проведении попарных сравнений между группой выполнения радикальной мастэктомии после завершения лучевой терапии и отсутствием выполнения какого-либо хирургического лечения нам не удалось выявить статистически достоверных различий с точки зрения рисков прогрессирования опухолевого процесса (ОР 0,796; 95% ДИ 0,514-1,234; $p = 0,309$). Группы выполнения радикальной мастэктомии и/или органосохраняющих вариантов хирургического лечения, в свою очередь, характеризовались достоверным снижением рисков прогрессирования РМЖ ($p < 0,001$) по сравнению с подгруппой пациенток, которым не проводилось хирургическое лечение.

Последний проанализированный в рамках однофакторного анализа показатель – достижение полной патоморфологической регрессии опухоли – ожидаемо продемонстрировал значимое влияние на отдаленные результаты лечения пациенток. Риски прогрессирования опухолевого процесса были достоверно ниже у тех

пациенток, у которых удалось достичь полной патоморфологической регрессии опухоли после проведенного неoadьювантного 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. Кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 17.

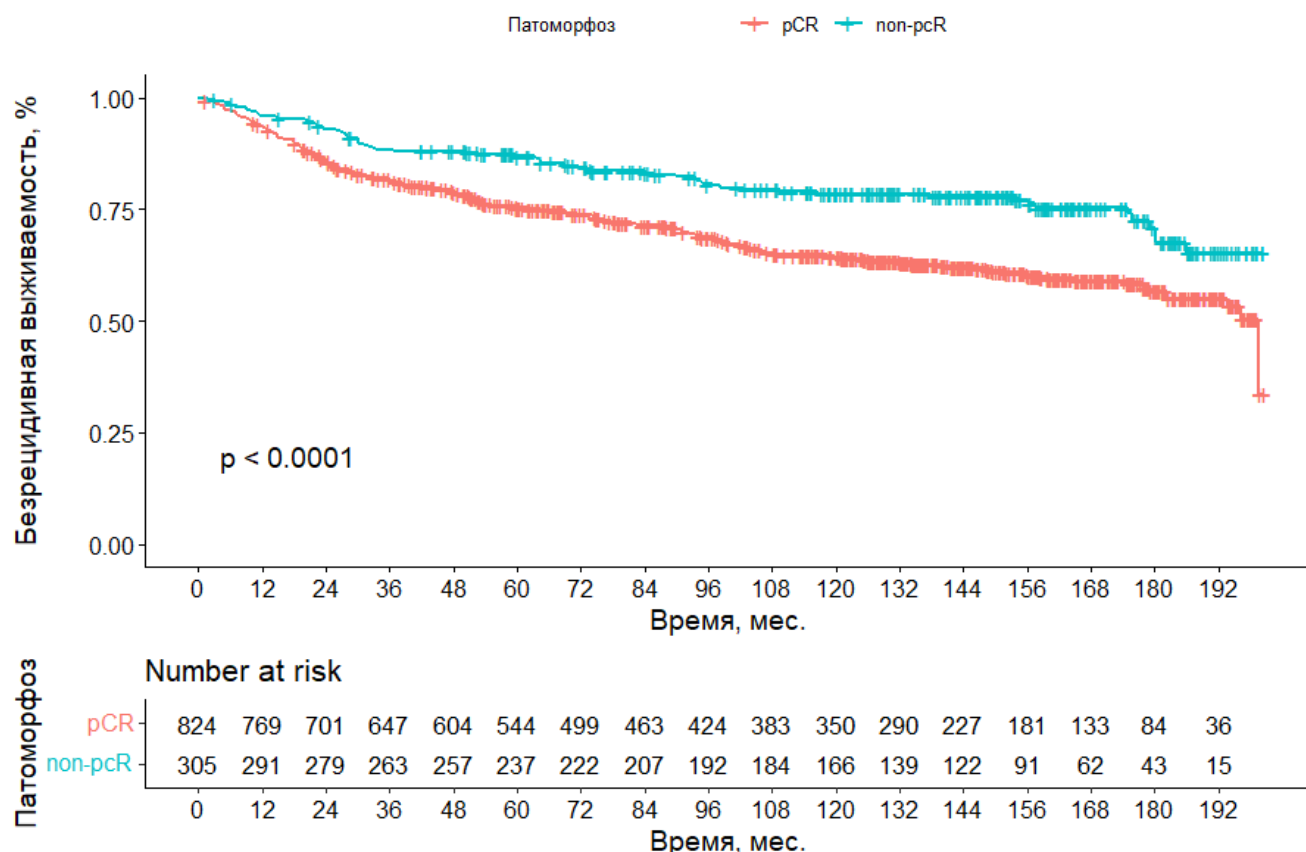


Рисунок 17 – Кривые Каплана-Майера по выживаемости пациенток с местнораспространенным РМЖ в зависимости от достижения полного лечебного патоморфоза после завершения неoadьювантного этапа лечения

В дополнение к вышеприведенному анализу было решено дополнительно проанализировать влияние полной патоморфологической регрессии на безрецидивную выживаемость среди пациенток, у которых данный показатель был оценен после проведения дополнительного локального лечения – лучевой терапии, так как отличный по модальности метод лечения может существенно исказить наблюдаемые результаты. Кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 18. Нам не удалось выявить достоверных различий в результатах лечения в

зависимости от достижения полного лечебного патоморфоза в данной категории пациенток (ОР 0,831; 95% ДИ 0,387-1,781; $p=0,633$), хотя малое количество наблюдений резко ограничивает мощность для проведения данного анализа.

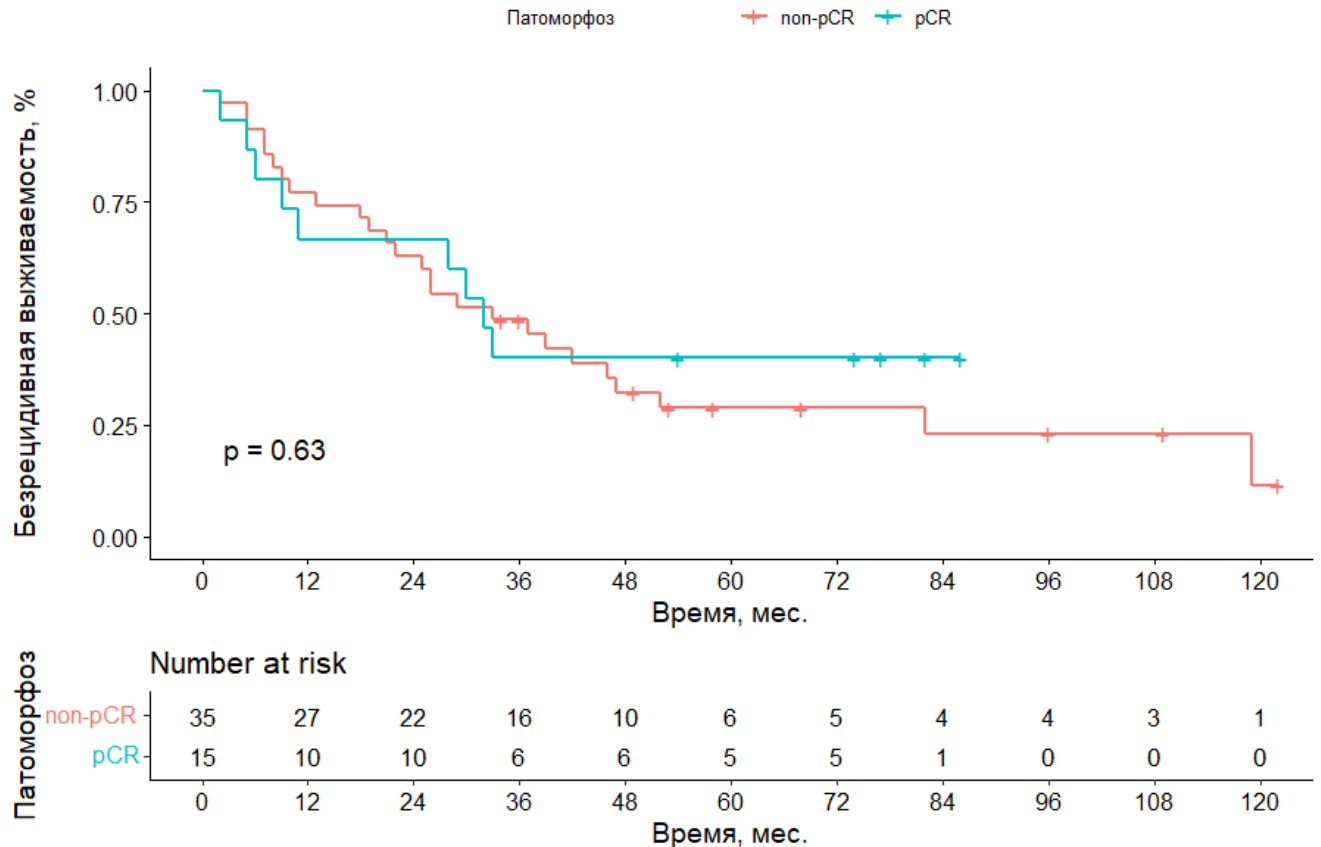


Рисунок 18 – Кривые Каплана-Майера по выживаемости пациенток с местнораспространенным РМЖ в зависимости от достижения полного лечебного патоморфоза после завершения неoadьювантного этапа лечения (подгруппа после неoadьювантной лучевой терапии)

В завершение однофакторного анализа мы провели анализ прогностической значимости достижения полной патоморфологической регрессии опухоли в зависимости от суррогатного подтипа опухоли, результаты представлены на Рисунке 19.

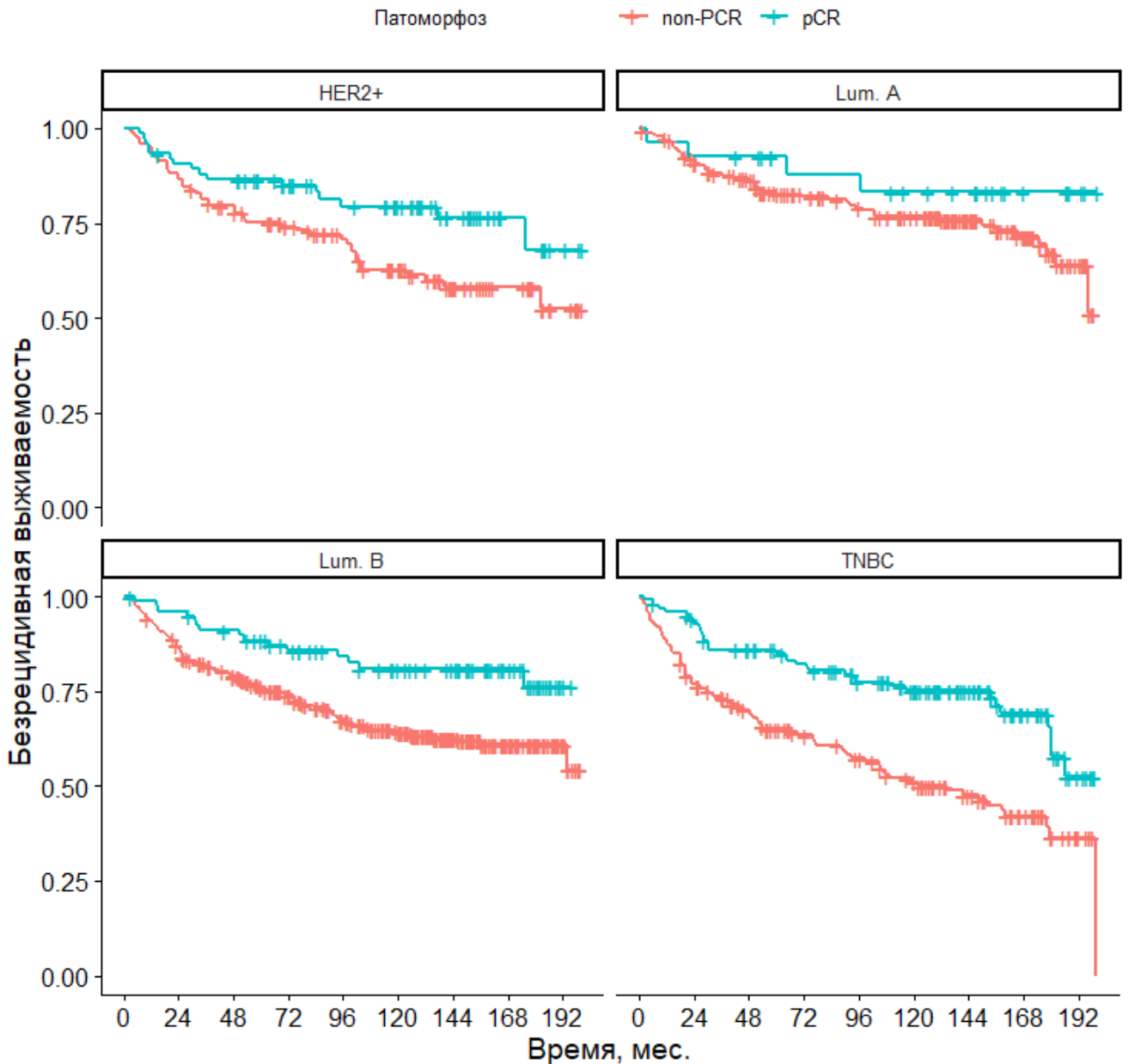


Рисунок 19 – Кривые Каплана-Майера по выживаемости пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от достижения полного лечебного патоморфоза после завершения неoadьювантного этапа лечения и подтипа опухоли

Таким образом, в проведенном однофакторном анализе продемонстрировали достоверную прогностическую значимость такие факторы, как группа по статусу резектабельности, возраст пациенток, степень злокачественности опухоли, оценивающие распространенность новообразования, группировочная стадия по AJCC, иммунофенотип опухоли, мутационный статус генов BRCA1/2, а также достижение полного лечебного патоморфоза. Именно эти факторы были учтены

при проведении многофакторного анализа. Категории вида хирургического лечения, а также отдельно проанализированная экспрессия рецепторов эстрогена, HER2-neu и уровень пролиферативной активности опухоли, оцененный при помощи индекса Ki-67 также показали достоверное влияние на безрецидивную выживаемость пациенток, однако не были включены в формируемую многофакторную модель. Такое решение было принято во избежание искажения результатов и получаемых коэффициентов в связи с тем, что перечисленные показатели тесно коррелируют с другими факторами, подлежащих включению в регрессионную модель. Индекс T и N по классификации TNM также не были включены в анализ по схожим соображениям – эти показатели тесно коррелируют с «группировочной» стадией по классификации AJCC.

3.4. Сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от достижения операбельного состояния: многофакторный анализ безрецидивной выживаемости пациенток

На основании вышеизложенных факторов был проведен многовариантный анализ отдаленных результатов лечения пациенток с точки зрения безрецидивной выживаемости. Целью проведения многофакторного анализа было уточнение независимой роли каждой из проанализированных ковариат и более точная оценка их влияния на прогноз пациенток. Многофакторный анализ проводился методом регрессии Кокса с использованием той же методологии, что при проведении однофакторного анализа. Результаты выполненного анализа суммированы в Таблице 9. Так как мутационный статус генов BRCA1/2 был известен не у всех пациенток, включенных в исследование, 305 (27,0%) пациенток было исключены из анализа.

Таблица 9 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Группа пациенток			
Резектабельный РМЖ	1**	-	-
УР РМЖ	2,548	1,547-4,195	<0,001
Нерезектабельный РМЖ	5,447	3,530-8,403	<0,001
Возраст, лет*	1,019	1,003-1,036	0,018
Grade*	1,062	0,925-1,764	0,563
Стадия AJCC			
ША	1**	-	-
ШВ	1,277	0,925-1,765	0,137
ШС	1,535	1,079-2,282	<0,001
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,034	0,696-1,535	0,869
HER2+	1,375	0,896-2,174	0,174
ТНРМЖ	2,025	1,332-3,077	<0,001
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,294***	0,922-1,815	0,136
pCR			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,571	0,415-0,786	<0,001

ОР – отношение рисков; УР РМЖ – условно-резектабельный РМЖ, pCR – полная патоморфологическая регрессия; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных; ***мутационный статус указанных генов оценен у 824 пациенток, пациентки с неизвестным статусом исключены из анализа

По результатам проведенного многофакторного анализа было подтверждено независимой и достоверное прогностическое значение сравниваемых групп исследование – по сравнению с резектабельными пациентками, пациентки с условно-резектабельным РМЖ характеризовались достоверно более высоким риском прогрессирования заболевания (ОР 2,548; 95% ДИ 1,547-4,195; <0,001), равно как и пациентки, не достигшие резектабельного состояния (ОР 5,447; 95% ДИ 3,530-8,403; p <0,001). Дополнительно были оценены различия между двумя

последними подгруппами – по сравнению с пациентками с нерезектабельными опухолями, больные, отнесенные к категории «условно-резектабельных» характеризовались лучшими показателями безрецидивной выживаемости (ОР 0,468; 95% ДИ 0,263-0,831; $p = 0,009$), различия были статистически достоверными. Это основной вывод, который следует сделать из результатов проведенного многофакторного анализа – «хирургическая группа» пациенток остается важным прогностическим фактором после поправки на такие ковариаты, как возраст пациенток, степень злокачественности опухоли и её стадия, суррогатный подтип новообразования, достижения лечебного патоморфоза, а также мутационный статус генов BRCA1/2.

Возраст пациенток также оказался значимым по результатам многофакторного анализа (ОР 1,019; 95% ДИ 1,003-1,036; $p = 0,018$), а такой фактор, как степень злокачественности опухоли, не обладал самостоятельным прогностическим значением в отношении безрецидивной выживаемости пациенток (ОР 1,062; 95% ДИ 0,925-1,764; $p = 0,563$), что подтверждает ранее сформулированную гипотезу о том, что прогностическая роль этого фактора обусловлена «агрессивными» подтипами опухоли. В свою очередь, среди проанализированных суррогатных подтипов РМЖ только для тройного негативного варианта опухоли было отмечено независимое прогностическое значение в отношении безрецидивной выживаемости пациенток (ОР 2,025; 95% ДИ 1,332-3,077; $p < 0,001$) – отмечено двукратное повышение рисков прогрессирования по сравнению с люминальным А подтипом опухоли. Прогноз пациенток с люминальным В подтипом (ОР 1,034; 95% ДИ 0,696-1,535; $p = 0,869$) и HER2-позитивным подтипом (ОР 1,375; 95% ДИ 0,896-2,174; $p = 0,174$) достоверно не отличался от референсной категории.

Пациентки с ШС стадией РМЖ также характеризовались неблагоприятным прогнозом по сравнению с ША стадией заболевания (ОР 1,535; 95% ДИ 1,079-2,282; $p < 0,001$), различия были статистически достоверными, в то же время, мы не

выявили подобных достоверных различий для IIIВ стадии опухолевого процесса (ОР 1,277; 95% ДИ 0,925-1,765; $p=0,137$).

Полная патоморфологическая регрессия опухоли, как и в вышеприведенном однофакторном анализе, продемонстрировала выраженную прогностическую значимость – безрецидивная выживаемость пациенток, достигших полного патоморфоза была на 43% выше по сравнению с теми пациентками, у которых осталась жизнеспособная резидуальная опухоль (ОР 0,571; 95% ДИ 0,415-0,786; $p<0,001$).

Мутационный статус генов BRCA1/2 не продемонстрировал самостоятельного независимого прогностического значения – в многофакторном анализе безрецидивная выживаемость пациенток с наличием патогенных мутаций в указанных генах достоверно не отличалась от таковой у пациенток с «диким» типом генов BRCA1/2 (ОР 1,294; 95% ДИ 0,922-1,815; $p = 0,136$). Выявленная негативная прогностическая тенденция не была достоверной при заданном пороговом уровне ошибки первого рода $<0,05$, однако это следует интерпретировать с осторожностью в связи с большим числом пациенток «выбывших» из анализа.

Последний аспект проведенного анализа представляется крайне противоречивым и потенциально может ставить под сомнение валидность сформированной многофакторной модели – с одной стороны, наличие патогенных мутаций в генах BRCA1/2 не обладала самостоятельной прогностической значимостью, с другой стороны – включение этого фактора в модель привело к значительному снижению мощности анализа за счет исключения 305 (27,0%) пациенток с неизвестным мутационным статусом указанных генов. Для разрешения возникшего противоречия и уточнения независимой прогностической значимости анализируемых параметров было принято решение провести оценку альтернативной многофакторной модели с исключением из числа анализируемых ковариат мутационного статуса генов BRCA1/2. Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток (исключен мутационный статус генов BRCA1/2)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Группа пациенток			
Резектабельный РМЖ	1**	-	-
УР РМЖ	2,381	1,667-3,399	<0,001
Нерезектабельный РМЖ	4,395	3,199-6,039	<0,001
Возраст, лет*	1,007	0,996-1,018	0,210
Grade*	1,124	0,946-1,336	0,184
Стадия АJCC			
IIA	1**	-	-
IIВ	1,301	0,987-1,713	0,062
IIС	1,771	1,334-2,350	<0,001
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,136	0,820-1,574	0,443
HER2+	1,199	0,957-2,045	0,083
ТНPMЖ	1,917	1,351-2,270	<0,001
pCR			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,531	0,404-0,699	<0,001

ОР – отношение рисков; УР РМЖ – условно-резектабельный РМЖ, pCR – полная патоморфологическая регрессия; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных

Результаты альтернативной многофакторной модели в целом подтвердили результаты анализа, приведенные в Таблице 9, однако были отмечены и различия. Основной аспект, который следует подчеркнуть – значимость анализируемых хирургических групп была подтверждена – по сравнению с пациентками, достигшими резектабельного состояния, пациентки с условно-резектабельным опухолевым процессом (ОР 2,381; 95% ДИ 1,667-3,399; p <0,001) и нерезектабельным РМЖ (ОР 4,395; 95% ДИ 3,199-6,039; p <0,001), характеризовались выраженным повышением риска опухолевой прогрессии,

полученные различия были клинически значимыми и статистически достоверными.

Ковариата возраста пациенток утратила статистическую достоверность в этом варианте многофакторного анализа (ОР 1,007; 95% ДИ 0,996-1,018; $p = 0,210$). Степень злокачественности опухоли также не подтвердила своего значимого влияния на безрецидивную выживаемость пациенток (ОР 1,124; 95% ДИ 0,946-1,336; $p = 0,184$). При оценке прогностической значимости различных стадий РМЖ, для IIIС стадии было отмечено достоверное повышение риска прогрессирования (ОР 1,771; 95% ДИ 1,334-2,350; $p < 0,001$) при сравнении с «референсной» категорией пациенток с IIIА стадией опухолевого процесса. Для IIIВ стадии была зафиксирована выраженная статистическая тенденция (ОР 1,301; 95% ДИ 0,987-1,713; $p = 0,062$), которая, однако не достигла заданного значения для достоверных различий при допустимом пороговом уровне ошибки первого рода (α) $< 0,05$.

По сравнению с люминальным А подтипом заболевания пациентки с тройным негативным вариантом РМЖ имели более высокий риск прогрессирования заболевания (ОР 1,917; 95% ДИ 1,351-2,270; $p < 0,001$), для остальных анализируемых категорий подобных различий выявлено не было. Безрецидивная выживаемость пациенток с люминальным В подтипом РМЖ достоверно не отличалась от люминального А подтипа (ОР 1,136; 95% ДИ 0,820-1,574; $p = 0,443$), а для нелюминального HER2-позитивного «суррогатного» молекулярного подтипа опухоли была выявлена статистическая тенденция к повышению рисков прогрессии заболевания (ОР 1,199; 95% ДИ 0,957-2,045; $p = 0,083$).

Дополнительно был проведен многофакторный регрессионный анализ с целью уточнения влияния вида хирургического лечения – выполнения радикальной мастэктомии, органосохраняющих вариантов лечения, радикальной мастэктомии. Анализ был проведен с включением тех же ковариат, что и приведенный в Таблице 10, но переменная «Группа пациенток» была заменена на коррелирующую с ней, но неидентичную. Результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от вида хирургического лечения (исключен мутационный статус генов BRCA1/2)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Вид хирургического лечения			
РМЭ	1**	-	-
ОСЛ	0,794	0,570-1,107	0,174
РМЭ после ЛТ	3,626	2,427-5,416	<0,001
Не проведено	3,052	2,148-4,335	<0,001
Возраст, лет*	1,011	1,002-1,022	0,045
Grade*	1,111	0,937-1,317	0,226
Стадия AJCC			
IIA	1**	-	-
IIВ	1,502	1,156-1,952	0,002
IIС	2,004	1,522-2,638	<0,001
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,155	0,834-1,600	0,385
HER2+	1,456	0,997-2,213	0,052
ТНPMЖ	2,017	1,424-2,858	<0,001
pCR			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,510	0,387-0,672	<0,001

ОР – отношение рисков; РМЭ – радикальная мастэктомия, ОСЛ – органосохраняющее лечение, ЛТ – лучевая терапия, pCR – полная патоморфологическая регрессия; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных

Как показывают результаты, представленные в Таблице 11, в рамках проведенного многофакторного анализа вид хирургического лечения остался значимым предиктором безрецидивной выживаемости пациенток. В частности, по сравнению с пациентками, которым была выполнена радикальная мастэктомия после завершения неoadъювантной химиотерапии, пациентки, которым данная процедура была выполнена после дополнительного проведения неoadъювантной лучевой терапии, характеризовались значимым повышением риска

прогрессирования РМЖ (3,626; 95% ДИ 2,427-5,416; $p < 0,001$). Данный показатель отношения рисков был сопоставим с тем, что был получен для категории пациенток, которым вообще не выполнялся хирургический этап лечения (ОР 3,052; 95% ДИ 2,148-4,335; $p < 0,001$). Между последними двумя категориями достоверных различий в безрецидивной выживаемости пациенток отмечено не было (ОР 0,842; 95% ДИ 0,538-1,316; $p = 0,450$), что еще раз косвенно подтверждает правомочность гипотезы об отсутствии улучшения результатов лечения пациенток при выполнении мастэктомии после неoadьювантной лучевой терапии по сравнению с проведением лучевой терапии в качестве самостоятельного метода лечения. Достоверных различий в показателях выживаемости между группой мастэктомии и органосохраняющего лечения выявлено не было (ОР 0,794; 95% ДИ 0,570-1,107; $p = 0,174$).

Другие полученные коэффициенты для остальных проанализированных ковариат в целом не претерпели существенных изменений по сравнению с вышеописанными ранее проведенными многофакторными анализами, по этой причине отдельно останавливаться на них и обсуждать полученные значения представляется нам нецелесообразным.

3.5. Однофакторный анализ локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток

В соответствии с вышеперечисленными принципами анализа данных мы проанализировали локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток. Напомним, при данном варианте анализе в качестве зависимой переменной принималась локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток, под которой понималось время до развития рецидива в зоне оперированной молочной железы или в ипсилатеральных лимфатических узлах или смерти пациентки от любой причины. Пациентки с возникновением отдаленных метастазов считались цензурированными на момент их появления, если только одновременно не

отмечалось возникновение локорегионарного рецидива заболевания в соответствии с вышеуказанным определением. Следует подчеркнуть сниженную мощность такого анализа по сравнению с анализом безрецидивной выживаемости пациенток в целом в связи с меньшим числом анализируемых событий – прогрессирование опухолевого процесса в соответствии с указанным определением было отмечено у 115 пациенток – по сравнению с 365 событиями в предыдущем анализе. Тем не менее, анализ локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток представляется важным аспектом данной диссертационной работы в связи с рядом особенностей анализируемой категории пациенток, а также сформулированными целями и задачами проводимого исследования.

На первом этапе анализа был проведен однофакторный регрессионный анализ методом Кокса, результаты проведенного анализа представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от выполнения хирургического лечения

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Группа пациенток			
Резектабельный РМЖ	1**	-	-
УР РМЖ	2,672	1,418-5,032	0,002
Нерезектабельный РМЖ	5,296	3,170-8,484	<0,001
Возраст, лет*	1,029	1,009-1,050	0,005
ECOG (0 vs 1)	0,910	0,630-1,315	0,617
Grade*	1,250	0,953-1,639	0,107
Стадия – Т*	1,422	1,197-1,690	<0,001
Стадия – N*	0,982	0,776-1,243	0,879
Стадия			
ША	1**	-	-
ШВ	2,039	1,331-3,123	0,002
ШС	2,173	1,349-3,501	0,001
ER+ (0-2 vs ≥3)	0,721	0,500-1,040	0,080
PR+ (0-2 vs ≥3)	0,839	0,571-1,231	0,369
HER2+	0,613	0,409-0,918	0,017
Ki67 >20%	1,897	1,289-2,792	0,001
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,665	0,914-3,035	0,010
HER2+	1,348	0,658-2,765	0,414
ТНРМЖ	2,463	1,340-4,527	0,004
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,543	0,842-2,827	0,161
pCR			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,647	0,414-1,009	0,055
Вид хирургического лечения			
РМЭ	1**	референс	-
ОСЛ	0,518	0,269-1,000	0,050
РМЭ после ЛТ	6,044	3,228-11,315	<0,001
Не проведено	3,032	1,535-5,993	0,001

ОР – отношение рисков; ОСЛ – органосохраняющее лечение; РМЭ – радикальная мастэктомия; ЛТ – лучевая терапия; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных; ***мутационный статус

указанных генов оценен у 824 пациенток, 240 пациенток с неизвестным статусом исключены из анализа

При анализе локорегионарной безрецидивной выживаемости, как и при оценке «общей» безрецидивной выживаемости было отмечено значительное повышение рисков возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ у пациенток с условно-резектабельным (ОР 2,672; 95% ДИ 1,418-5,032; $p = 0,002$) или нерезектабельным (ОР 5,296; 95% ДИ 3,170-8,484; $p < 0,001$) по сравнению с референсной категорией пациенток с резектабельным РМЖ. Кривые Каплана-Майера, иллюстрирующие локорегионарную безрецидивную выживаемость, представлены на Рисунке 20. Аналогично, мы привели отдельные кривые для группы пациенток с резектабельным опухолевым процессом в соответствии с объемом выполненного хирургического лечения (радикальная мастэктомия или органосохраняющее вмешательство).

Показатель 3-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 84,7% (95% ДИ 78,3-91,8%) в группе пациенток с нерезектабельным опухолевым процессом, 89,5% (95% ДИ 83,8-95,6%) в группе с условно-резектабельным РМЖ – по сравнению с 97,1 (95% ДИ 95,9-98,3%) среди пациенток, достигших резектабельности после проведения неoadьювантной терапии. В последней группе при дополнительном разделении пациенток на подгруппу мастэктомии и органосохраняющих вмешательств показатель 3-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 96,7% (95% ДИ 95,3-98,1%) и 98,8% (95% ДИ 97,2-100,0%), соответственно. В Таблице 13 представлены данные о выживаемости пациенток в других проанализированных временных точках.

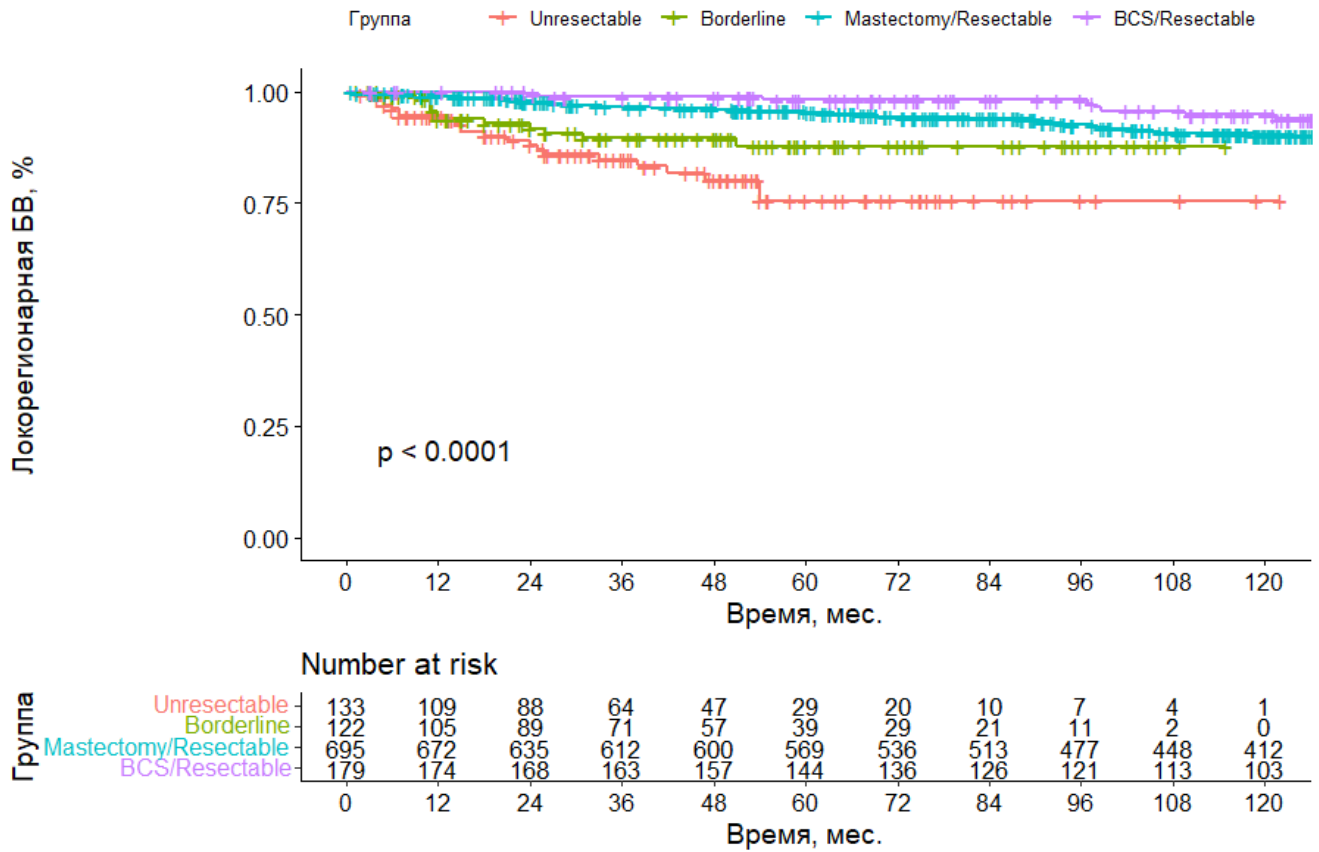


Рисунок 20 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в группах резектабельного, условно-резектабельного и нерезектабельного РМЖ после завершения неoadъювантной лекарственной терапии

Таблица 13 – Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от группы лечения

Группа пациенток	Условно-резект. (N = 122)		Резектабельные (N = 874)		Нерезектаб. (N = 133)	
	БВ, %	95% ДИ	БВ, %	95% ДИ	БВ, %	95% ДИ
24	91,7%	86,7-97,1%	98,1%	97,2-99,0%	88,0%	82,3-94,2%
48	89,5%	83,8-95,6%	96,7%	95,5-90,0%	80,1%	72,2-88,7%
72	87,7%	81,3-94,7%	95,0%	93,5-96,5%	75,5%	66,2-86,1%
96	87,7%	81,3-94,7%	93,6%	91,9-95,4%	75,5%	66,2-86,1%
ОР	2,672; 95% ДИ 1,418-5,032 p=0,002			5,296; 95% ДИ 3,170-8,484 p<0,001		

БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Возраст пациенток оказывал достоверное влияние на анализируемую конечную точку (ОР 1,029; 95% ДИ 1,009-1,050; $p = 0,005$), различия были статистически значимыми. Статус ECOG, ожидаемо, существенно не влиял на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток (ОР 0,910; 95% ДИ 0,630-1,315; $p=0,617$). Степень злокачественности опухоли также не продемонстрировала достоверного влияния на показатели локорегионарной безрецидивной выживаемости (ОР 1,250; 95% ДИ 0,953-1,639; $p=0,107$), хотя при проведении сепаратной оценки влияния этого фактора было выявлено, что по сравнению с больными с низко злокачественными опухолями (grade 1) пациентки с новообразованиями с умеренной степенью злокачественности (ОР 2,225; 95% ДИ 1,200-4,542; $p=0,013$) или высокой степенью злокачественности (ОР 2,123; 95% ДИ 1,057-4,259; $p=0,034$) отличались повышенными рисками локорегионарного прогрессирования РМЖ. Между собой последние две группы достоверно не различались. Кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 21.

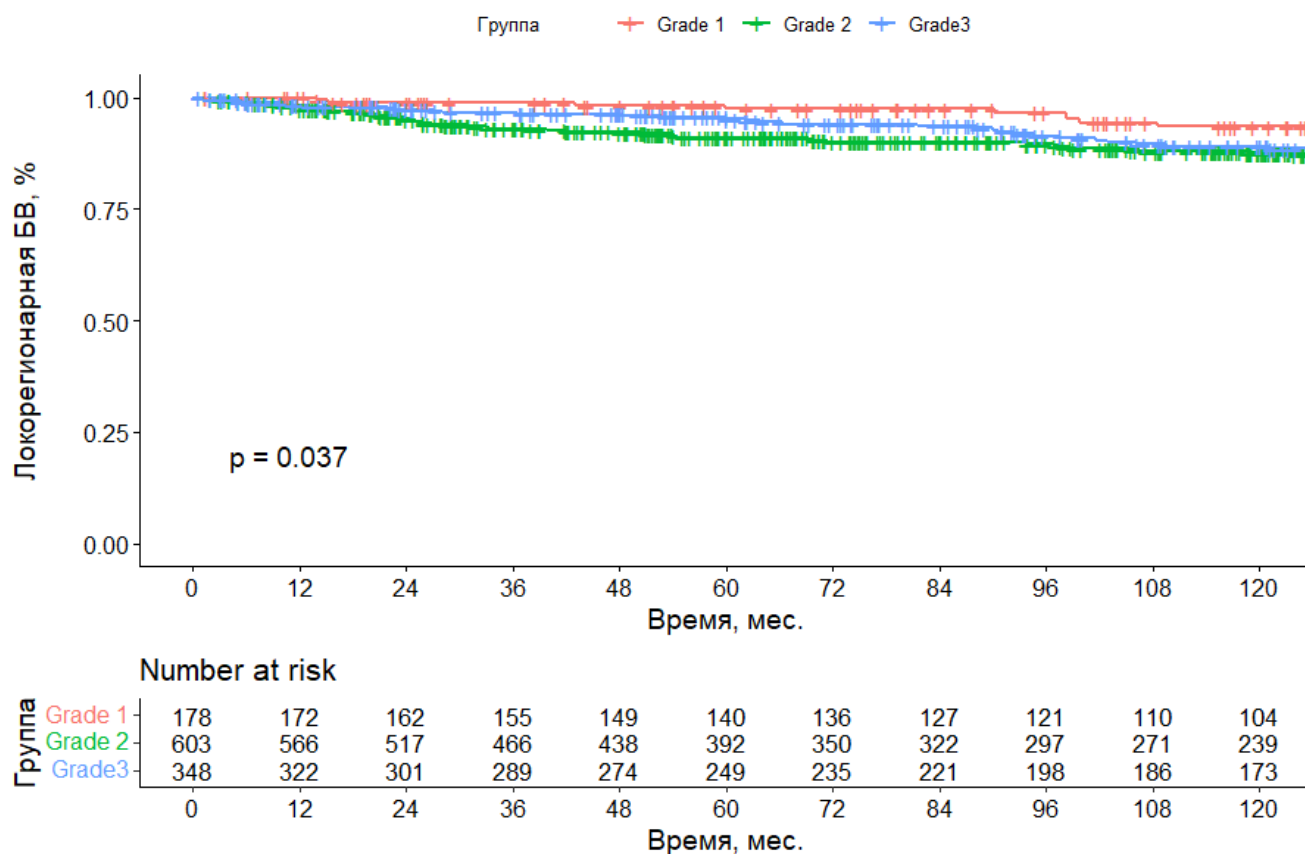


Рисунок 21 – Кривые Каплана-Майера по локарегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от степени злокачественности опухоли

Оценка T стадии по международной классификации TNM продемонстрировала высоко достоверное влияние на анализируемую конечную точку – было отмечено значимое повышение риска при увеличении данного индекса (ОР 1,422; 95% ДИ 1,197-1,690; $p < 0,001$). Примечательно, что при анализе данного фактора в виде категориальной переменной было выявлено, что в основном это обусловлено резким повышением риска локарегионарного прогрессирования за счет пациенток с T4 стадией первичной опухоли (ОР 2,600; 95% ДИ 1,585-4,269; $p < 0,001$), в то время, как остальные категории (то есть, T1-T3) достоверно не различались между собой с точки зрения анализируемой конечной точки исследования. Графически эти различия проиллюстрированы на Рисунке 22. Показатель 3-летней локарегионарной безрецидивной выживаемости среди пациенток с T4 стадией составил 89,9% (95% ДИ 86,8-93,1%) по сравнению с 97,7% (95% ДИ 95,5-98,8%) среди пациенток со стадиями T1-T3 стадиями

первичной опухоли ($p < 0,001$). Для удобства восприятия информации мы приводим «комбинированную» оценку локорегионарной безрецидивной выживаемости для пациенток с T1-3 стадиями первичной опухоли, так как регрессионный анализ Кокса и визуальная оценка графика указывают на отсутствие различий в этой подгруппе в каких-либо наблюдаемых временных точках.

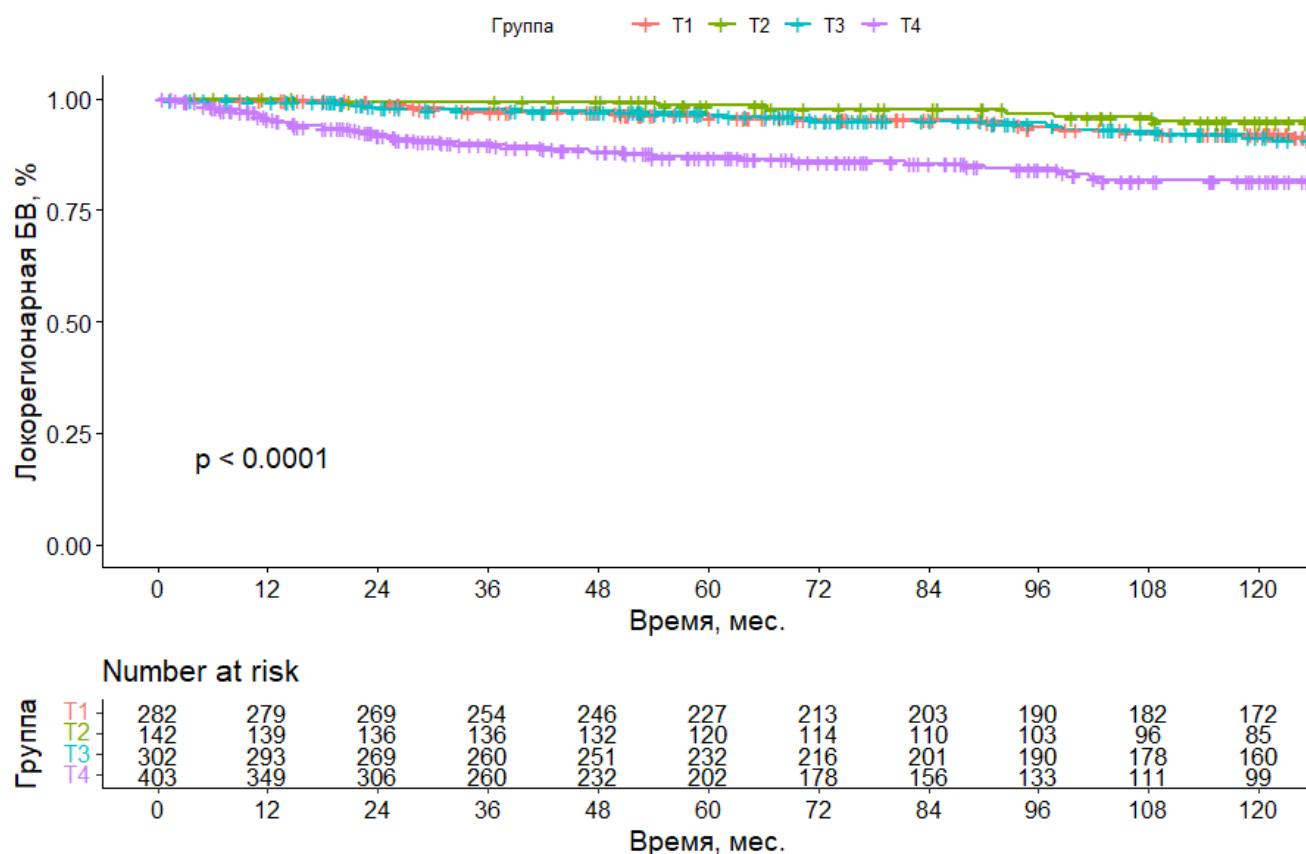


Рисунок 22 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости T стадии

При первоначальной оценке значимости влияния наличия и распространенности поражением регионарных лимфатических узлов (N стадия по классификации TNM) не было выявлено достоверного влияния этого фактора на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток (OR 0,982; 95% ДИ 0,776-1,243; $p=0,879$). С учетом опыта анализа данной переменной для «общей» безрецидивной выживаемости – ранее было отмечено, что пациентки с N0 стадией характеризуются повышенными рисками локорегионарного прогрессирования по сравнению с другими категориями больных за счет T4 индекса по первичной

опухоли, мы проанализировали взаимосвязь данной переменной со стадией Т. Результаты – на рисунке 23.

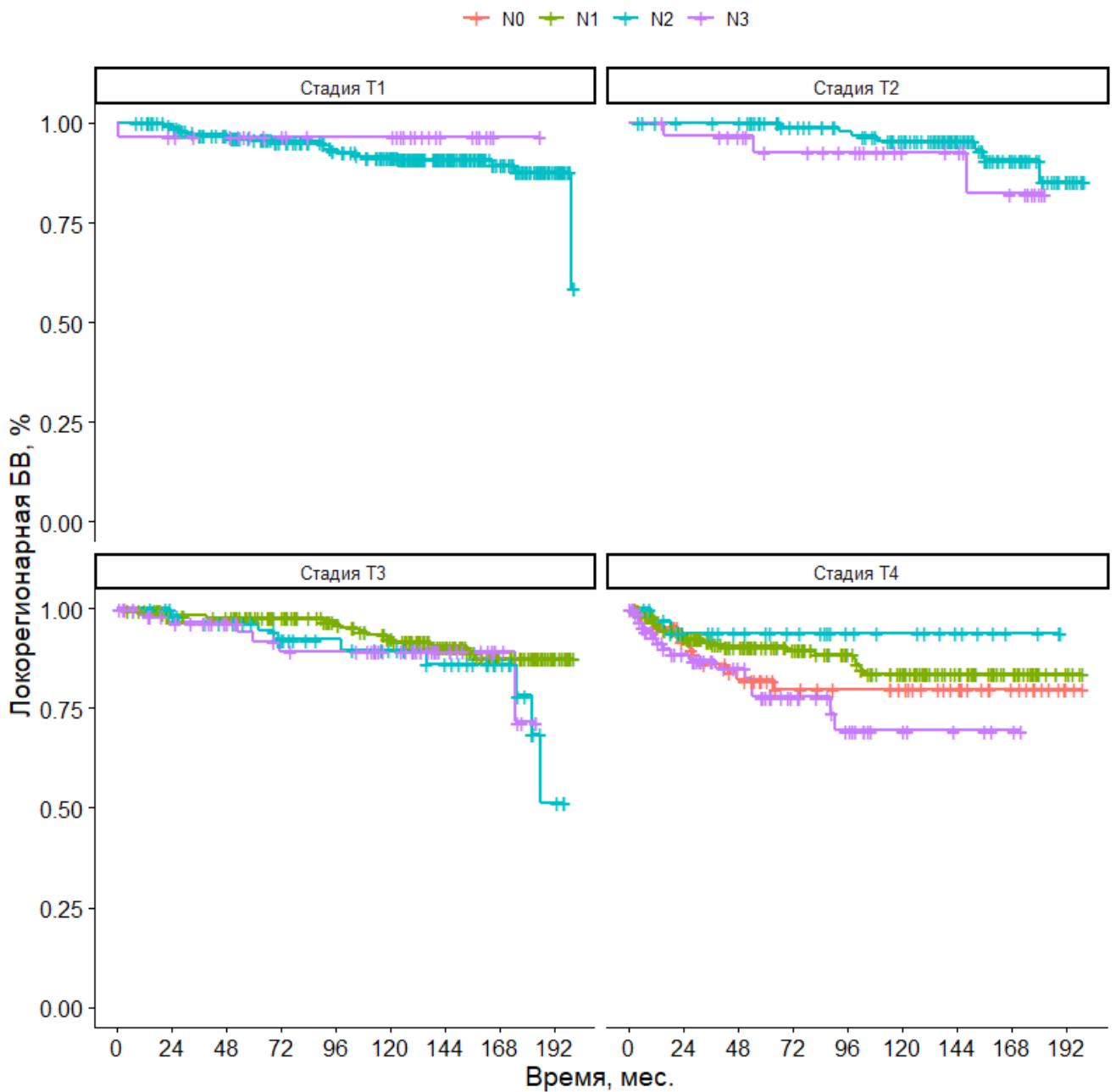


Рисунок 23 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от наличия и распространенности поражения регионарных лимфатических узлов и Т индекса первично опухоли

«Группировочная» стадия опухолевого процесса по классификации AJCC выражено коррелировала с отдаленными результатами лечения пациенток. По сравнению с ША стадией заболевания, которая была выбрана в качестве опорной категории, пациентки с ШВ стадией РМЖ (ОР 2,039; 95% ДИ 1,331-3,123; $p=0,002$)

и ШС стадией (ОР 2,173; 95% ДИ 1,349-3,501; $p=0,001$) характеризовались достоверно более высокими рисками локорегионарного прогрессирования опухолевого процесса. Соответствующие кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 24.

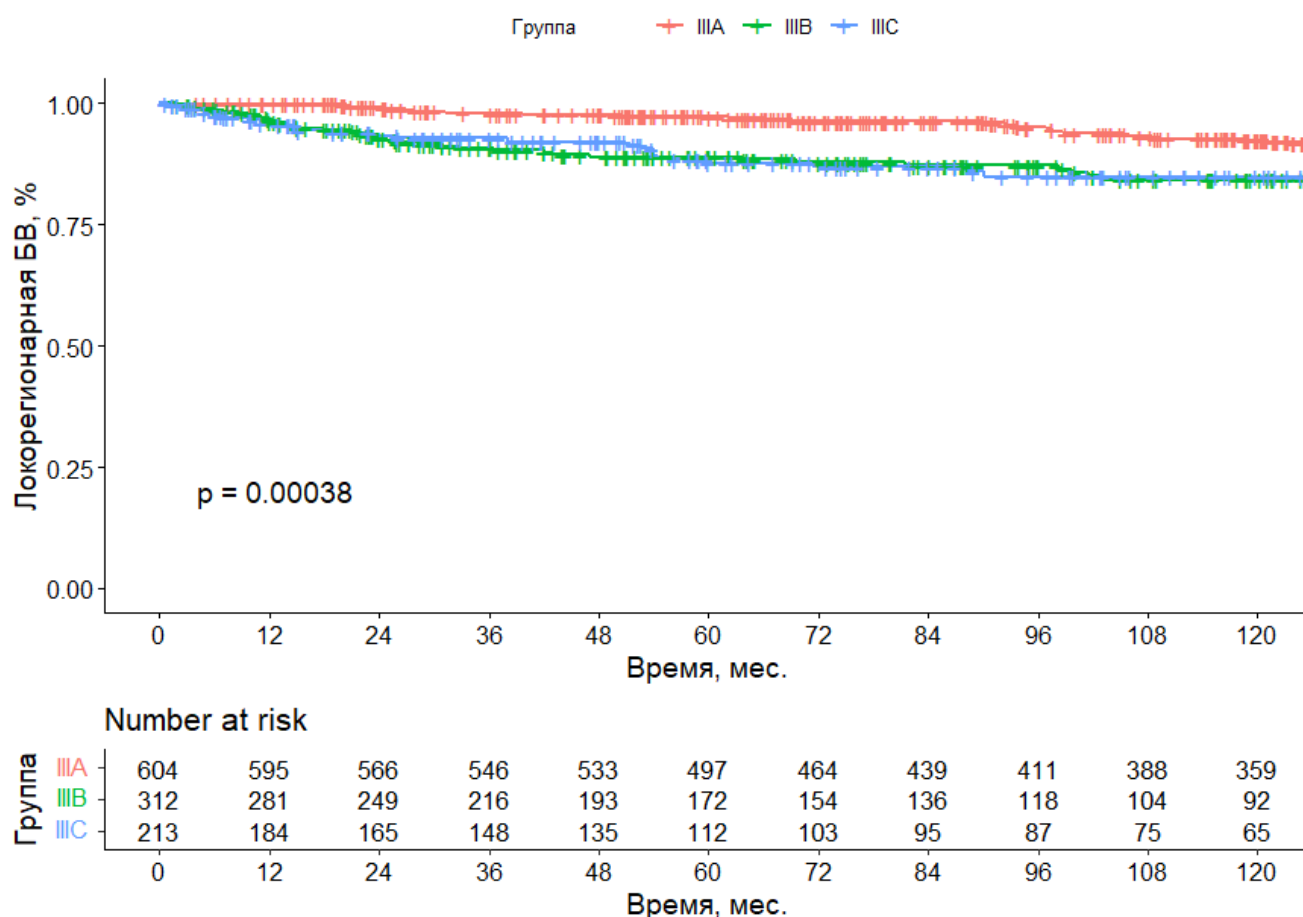


Рисунок 24 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости стадии опухолевого процесса по классификации AJCC

Мы также проанализировали влияние на локорегионарную безрецидивную выживаемость иммуногистохимических факторов, экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерона, протеина HER2-пеп и уровень пролиферативной активности опухоли – факторов, из которых «складывается» суррогатный молекулярный подтип опухоли при РМЖ. Для рецепторов эстрогена была отмечена выраженная статистическая тенденция к снижению риска возникновения локорегионарного рецидива заболевания при наличии позитивного рецепторного статуса (ОР 0,721; 95% ДИ 0,500-1,040; $p=0,08$), не достигшая, однако порогового

уровня для достоверности фактора. Экспрессия рецепторов прогестерона не оказывала значимого влияния на анализируемую конечную точку (ОР 0,839; 95% ДИ 0,571-1.231; $p=0,369$). Гиперэкспрессия HER2-neu (или амплификация соответствующего гена по FISH) ассоциировалась со снижением рисков локорегионарного прогрессирования РМЖ (ОР 0,613; 95% ДИ 0,409-0,918; $p=0,017$). Для уровня пролиферативной активности опухоли мы также выявили значимые различия – пациентки с высоким уровнем Ki-67 характеризовались повышенным риском локорегионарных рецидивов (ОР 1,897; 95% ДИ 1,289-2,792; $p=0,001$).

Анализ самих суррогатных подтипов заболевания продемонстрировал, что по сравнению с пациентками с люминальным А РМЖ, который был выбран в качестве референсной категории при проведении анализа, пациентки с люминальным В подтипом (ОР 1,665; 95% ДИ 0,914-3,035; $p=0,010$), а также пациентки с трижды негативным РМЖ (ОР 2,462; 95% ДИ 1,340-4,527; $p=0,004$) характеризуются выраженным повышением рисков локорегионарного рецидивирования опухоли. Для пациенток с нелюминальным HER2-позитивным суррогатным подтипом достоверных различий выявлено не было. Кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 25. Обратим внимание, что пациентки с тройным негативным раком характеризовались наиболее высокими рисками развития как локорегионарного, так и системного прогрессирования РМЖ по сравнению с остальными суррогатными подтипами РМЖ.

Мутационный статус генов BRCA1/2 не оказывал достоверного влияния на анализируемую конечную точку (ОР 1,543; 95% ДИ 0,842-2,827; $p=0,161$), хотя была выявлена негативная прогностическая тенденция для пациенток с наличием патогенных мутаций в указанных генах.

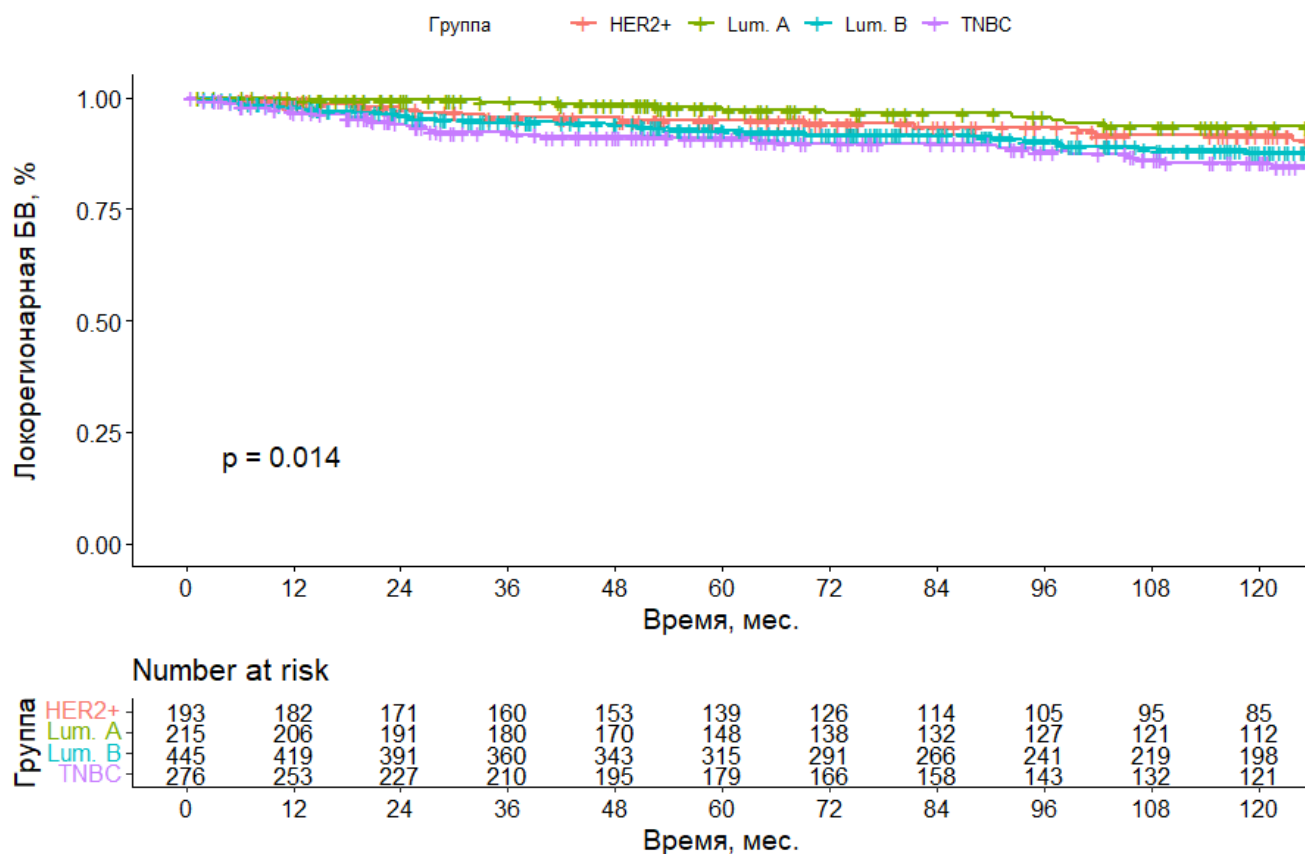


Рисунок 25 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости суррогатного подтипа опухоли

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 26.

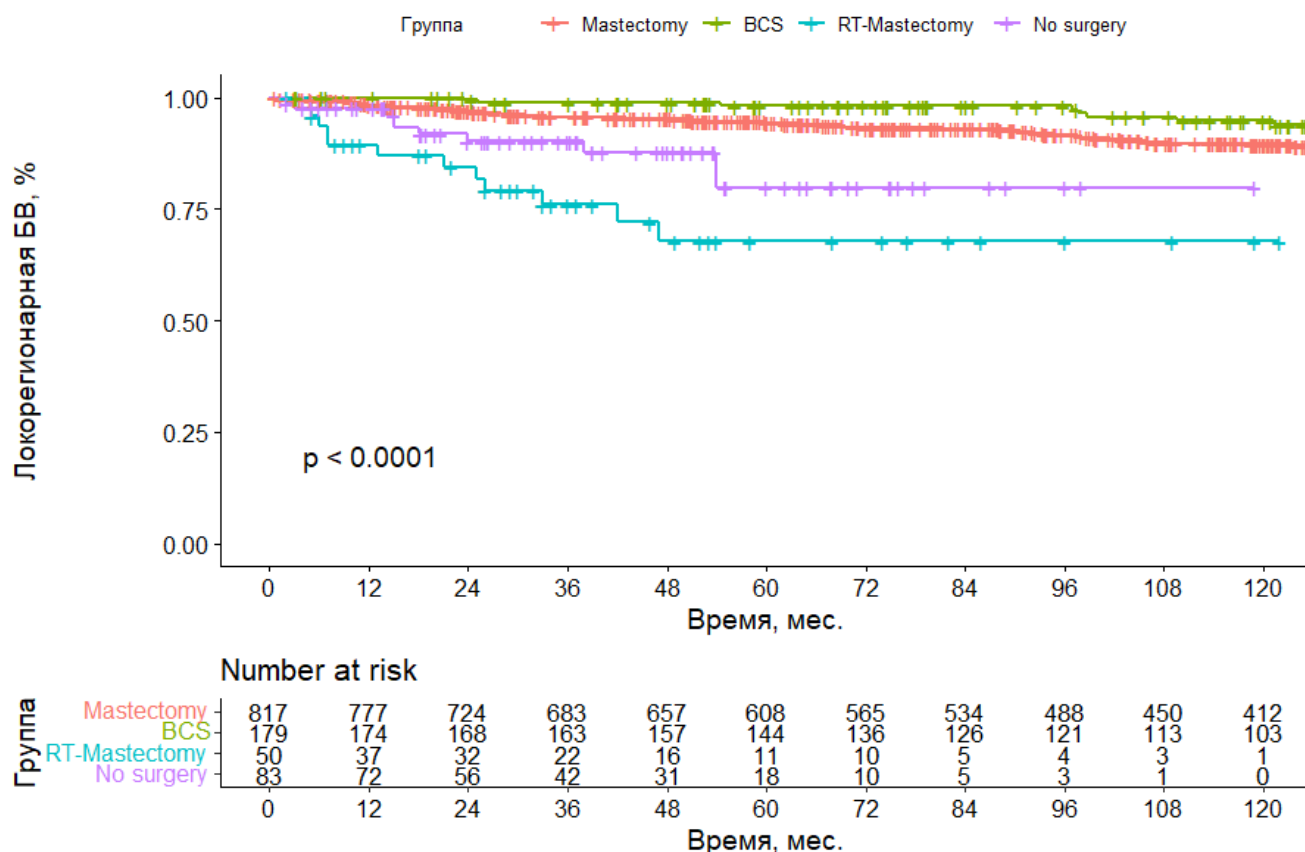


Рисунок 26 – Локорегионарная выживаемость без прогрессирования пациенток с местно-распространенным РМЖ в зависимости от группы хирургического лечения; mastectomy – группа радикальной мастэктомии после неoadъювантной терапии; BCS – группа органосохраняющего лечения после неoadъювантной терапии; RT-Mastectomy – группа выполнения мастэктомии после проведения неoadъювантной лекарственной и лучевой терапии; no surgery- группа без хирургического лечения

При визуальном анализе кривых нетрудно заметить, что пациентки, прооперированные после проведения неoadъювантной лучевой терапии, характеризовались наиболее высокими рисками локорегионарных рецидивов заболевания. Была также отмечена статистическая тенденция к ухудшению результатов лечения в этой категории пациенток даже по сравнению с пациентками в группе самостоятельной лучевой терапии (ОР 1,994; 95% ДИ 0,861-4,617; $p=0,107$).

Наконец, достижение полной патоморфологической регрессии не оказалось достоверным предиктором для локорегионарной безрецидивной выживаемости, хотя была отмечена выраженная тенденция к достоверности данного фактора и снижению рисков локорегионарного рецидивирования для пациенток, достигших полного патоморфоза по сравнению с больными с наличием жизнеспособной резидуальной опухоли после проведенного неoadьювантного лечения (ОР 0,647; 95% ДИ 0,414-1,009; $p=0,055$). Вероятная причина отсутствия достоверных различий для данного фактора – уменьшенное число пациенток и событий для проведения анализа.

3.6. Многофакторный анализ локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток

С учетом результатов, полученных при проведении однофакторного регрессионного анализа безрецидивной локорегионарной выживаемости пациенток, был проведен и многофакторный анализ данной конечной точки для уточнения независимой роли предикторов, продемонстрировавших достоверное влияние в однофакторном анализе. Анализ был проведен путем построения многофакторной регрессионной модели Кокса, в качестве зависимой переменной была выбрана локорегионарная выживаемость без прогрессирования, определение данной конечной точке дано выше, в качестве независимых ковариат изучено влияние группы пациенток (в соответствии с достигнутой резектабельностью), их возраста, стадия опухолевого процесса, а также суррогатный подтип опухоли. Результаты проведенного многофакторного анализа представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от выполнения хирургического лечения

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Группа пациенток			
Резектабельный РМЖ	1**	-	-
УР РМЖ	1,928	0,974-3,821	0,060
Нерезектабельный РМЖ	4,126	2,285-7,452	<0,001
Возраст, лет*	1,007	0,986-1,027	0,515
Стадия			
ША	1**	-	-
ШВ	1,409	0,876-2,268	0,156
ШС	1,554	0,932-2,259	0,091
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,365	0,744-2,506	0,314
HER2+	1,234	0,600-2,539	0,566
ТНРМЖ	2,264	1,225-4,184	0,009

ОР – отношение рисков; УР РМЖ – условно-резектабельный рак молочной железы ТНРМЖ – тройной негативный РМЖ; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных

По результатам проведенного многофакторного анализа была подтверждена независимая прогностическая значимость достигнутого после проведения неоадьювантной химиотерапии статуса резектабельности пациенток. По сравнению с референсной категорией пациенток с резектабельными опухолями для условно-резектабельных (ОР 1,928; 95% ДИ 0,974-3,821; p=0,060) и нерезектабельных пациенток (ОР 4,126; 95% ДИ 2,285-7,452; p<0,001) было отмечено повышение риска локорегионарных рецидивов заболевания, достоверное – для группы пациенток с нерезектабельным РМЖ и с выраженной тенденцией к статистической достоверности – для условно-резектабельных пациенток.

Среди остальных проанализированных переменных только для тройного негативного подтипа заболевания была выявлена статистическая достоверность в

отношении локорегионарной безрецидивной выживаемости – у этой категории пациенток риски рецидива были значимо выше по сравнению с люминальными А пациентками (ОР 2,264; 95% ДИ 1,225-4,184; $p=0,009$), а также по сравнению со всеми остальными подтипами РМЖ при введении в анализ тройного негативного рака в качестве самостоятельной переменной (ОР 1,811; 95% ДИ 1,229-2,670; $p=0,0027$).

Мы также проанализировали альтернативную многофакторную модель – с дополнительным включением в качестве ковариаты факта достижения полного лечебного патоморфоза после неoadъювантного лечения. Такое решение было принято в связи с тем, что, во-первых, по результатам однофакторного анализа была отмеченная выраженная тенденция к статистической достоверности для данного фактора, во-вторых – полный патоморфоз является известным предиктором выживаемости пациенток по результату ряду крупных исследований. Остальные потенциальные предикторы оставлены без изменений. Результаты – в Таблице 15.

Таблица 15 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от выполнения хирургического лечения (с учетом патоморфоза)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Группа пациенток			
Резектабельный РМЖ	1**	-	-
УР РМЖ	1,865	0,940-3,701	0,075
Нерезектабельный РМЖ	3,779	2,089-6,835	<0,001
Возраст, лет*	1,005	0,985-1,026	0,611
Стадия			
IIA	1**	-	-
IIIB	1,451	0,901-2,334	0,125
IIIC	1,626	0,973-2,716	0,064
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,409	0,768-2,586	0,268
HER2+	1,386	0,670-2,866	0,378

Продолжение Таблицы 15

ТНРМЖ	2,657	1,420-4,971	0,002
pCR			
Нет	1**	-	-
Да	0,585	0,367-0,934	0,025

ОР – отношение рисков; УР РМЖ – условно-резектабельный рак молочной железы ТНРМЖ – тройней негативный РМЖ; pCR – полная патоморфологическая регрессия опухоли; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных

Результаты дополнительно проведенного многофакторного анализа продемонстрировали, что группы резектабельности пациенток демонстрируют неизменное влияние на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток, хотя статистическая достоверность была достигнута только при сравнении групп резектабельных и нерезектабельных пациенток (ОР 3,779; 95% ДИ 2,089-6,835; $p < 0,001$), для условно-резектабельных пациенток была продемонстрирована выраженная тенденция (ОР 1,865; 95% ДИ 0,940-3,701; $p = 0,075$), не достигшая статистической достоверности при допустимом уровне ошибки первого рода $< 0,05$.

Дополнительно мы провели оценку результатов лечения пациенток с «условно»-резектабельным РМЖ и нерезектабельным РМЖ – в рамках вышеуказанной многофакторной регрессионной модели. При сравнении указанных подгрупп пациенток были выявлены клинически и статистически значимые различия в пользу снижения риска возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ у тех пациенток, которым был проведен хирургический этап лечения (ОР 0,488; 95% ДИ 0,239-0,998; $p = 0,048$), несмотря на формальное наличие признаков, позволяющих классифицировать их как «нерезектабельных» и направить на лучевую терапию.

Тройней негативный подтип РМЖ также достоверно ассоциировался с повышением риска локорегионарных рецидивов заболевания по сравнению с люминальным А подтипом (ОР 2,657; 95% ДИ 1,420-4,971; $p = 0,002$), а также по

сравнению со всеми другими подтипами опухоли (ОР 2,029; 95% ДИ 1,362-3,022; $p < 0,001$).

Можно констатировать, что для полного лечебного патоморфоза в многофакторном анализе была продемонстрирована статистическая достоверность и выраженное снижение риска локорегионарного рецидивирования РМЖ у пациенток без жизнеспособной опухоли после завершения неoadъювантной терапии (ОР 0,585; 95% ДИ 0,367-0,934; $p = 0,025$). Несмотря на формальное отсутствие статистической достоверности для данного фактора в одновариантном анализе, это подчёркивает высочайшую клиническую значимость достижения полного патоморфоза. Именно эту многофакторную регрессионную модель было решено использовать в качестве «финальной модели» при интерпретации результатов данной части нашего диссертационного исследования.

Подводя итоги по вышеизложенному – по результатам всесторонней оценки локорегионарной безрецидивной выживаемости следует сделать вывод о достоверном влиянии достигнутого после проведения неoadъювантной химиотерапии статуса резектабельности опухоли. Ожидаемо, пациентки, достигшие «полноценного» резектабельного статуса, характеризуются наилучшим прогнозом по сравнению с нерезектабельными (ОР 3,779; 95% ДИ 2,089-6,835; $p < 0,001$) и условно-резектабельными пациентками (ОР 1,865; 95% ДИ 0,940-3,701; $p = 0,075$). При этом пациентки, которым хирургическое лечение было проведено несмотря на сомнительный (условный) статус резектабельности имеют лучший прогноз по сравнению с теми пациентками, которые были направлены на лучевую терапию – вне зависимости от последующего проведения хирургического компонента лечения (ОР 0,488; 95% ДИ 0,363-1,974; $p = 0,048$). В свою очередь, выполнение мастэктомии после проведенной лучевой терапии не оказывает позитивного влияния на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток. Среди других факторов, достоверно модифицирующих риск развития локорегионарного рецидива, можно выделить тройной негативный подтип РМЖ, для которого было продемонстрировано выраженное повышение рисков

локорегинарного рецидивирования по сравнению с остальными подтипами данного заболевания (ОР 2,029; 95% ДИ 1,362-3,022; $p < 0,001$), а также достижение полной патоморфологической регрессии опухоли. Риски развития локорегинарных рецидивов достоверно снижаются при его достижении (ОР 0,585; 95% ДИ 0,367-0,934; $p = 0,025$) по сравнению с наличием резидуальной жизнеспособной опухоли.

ГЛАВА 4. ВОЗМОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. Характеристики пациенток

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 соответствии с данным признаком пациентки были разделены на две анализируемых группы – характеристики суммированы в Таблице 16. Отметим, что в данный вариант анализа были включены только те пациентки, которые достигли резектабельности после неoadъювантной лекарственной терапии. Пациентки, отнесенные к категории «условно-резектабельных», а также те пациентки, которые перед выполнением радикальной мастэктомии прошли курс неoadъювантной лучевой терапии, были исключены из исследования при проведении данного вида анализа – во избежание создания искусственного дисбаланса между анализируемыми группами пациенток.

Таблица 16 – Сравнение результатов органосохраняющего лечения по сравнению с мастэктомией – характеристики пациенток

Признак	ОСЛ	Мастэктомия	p
Всего пациенток	179 (100%)	695 (100%)	-
Возраст, медиана	45,4 (28,6-63,1)	45,9 (26,7-74)	0,88
Статус ECOG			0,335
0	93 (52,0%)	333 (47,9%)	
1	86 (48,0%)	362 (52,1%)	
Стадия T^{1*}			0,033
T ⁰	0 (0%)	0 (0,0%)	
T ¹	57 (31,8%)	197 (28,4%)	
T ²	28 (15,6%)	110 (15,8%)	
T ³	74 (41,3%)	218 (31,4%)	
T ⁴	20 (11,2%)	170 (24,5%)	

Продолжение Таблицы 16

Стадия N¹			0,164
N0	7 (3,9%)	45 (6,5%)	
N1	54 (30,2%)	221 (31,8%)	
N2	87 (48,6%)	326 (46,9%)	
N3	31 (17,3%)	103 (14,8%)	
Стадия AJCC			
IIA	130 (72,6%)	441 (63,5%)	< 0,001
IIВ	18 (10,1%)	151 (21,7%)	< 0,001
IIС	31 (17,3%)	103 (14,8%)	0,927
Гистотип			0,166
Протоковый	167 (93,3%)	626 (90,1%)	
Дольковый	11 (6,1%)	60 (8,6%)	
БДУ/другие	1 (0,6%)	9 (1,3%)	
Ст.злокачественности			0,103
Grade 1	37 (20,7%)	129 (18,6%)	
Grade 2	93 (52,0%)	323 (46,5%)	
Grade 3	49 (27,4%)	243 (35,0%)	
Подтип опухоли			0,383
Люминальный А	43 (24,0%)	138 (19,9%)	
Люминальный В	68 (38,0%)	259 (37,3%)	
HER2+	30 (16,8%)	121 (17,4%)	
Тройной негативный	38 (21,2%)	177 (25,5%)	
Предоперационная³			
Химиотерапия	161(89,9%)	633 (91,1%)	0,639
ЭТ	19 (10,6%)*	66 (9,5%)	0,653
Анти-HER2-терапия	73 (40,8%)	288 (41,4%)	0,874
Другое	1 (0,1%)	4 (0,4%)	-
Мутации BRCA1/2			0,632
Выявлены	17 (9,5%)	85 (12,2%)	
Не выявлены	127 (70,9%)	491 (70,6%)	
Статус неизвестен	35 (19,6%)	119 (17,1%)	
Полный патоморфоз			0,654
Не достигнут	128 (71,5%)	485 (69,8%)	
Достигнут	51 (28,5%)	210 (30,2%)	

¹указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; ²пациентки с отсутствием определяемой опухоли в молочной железе, у которых единственным проявлением заболевания были метастазы в регионарных лимфатических узлах; ³сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadьювантной терапии; БДУ – без дополнительного уточнения;

*различия статистически достоверны при пороговом уровне статистической значимости $p < 0,05$; ОСЛ – органосохраняющее лечение

Как видно из Таблицы 16, в целом сформированные группы пациенток были сопоставимы по основным характеристикам. Медиана возраста в группе органосохраняющего лечения составила 45,4 лет, в группе выполнения мастэктомии – 45,9 лет ($p=0,88$), гистограмма распределения пациенток по возрасту представлена на Рисунке 27. Общий статус пациенток в обеих группах соответствовал 0-1 баллам, наличие каких-либо симптомов опухолевого процесса было отмечено у 86 (48,0%) в группе органосохраняющего лечения и 362 (52,1%) в группе мастэктомии ($p=0,335$). У подавляющего большинства пациенток в обеих группах (93,3% и 90,1%; $p=0,166$) гистотип опухоли соответствовал инвазивному протоковому раку, наиболее часто регистрировалась 2 (52,0% и 46,5%) или 3 (27,34% и 35,0%) степени злокачественности опухоли ($p=0,103$). Группы пациенток были сбалансированы по суррогатным подтипам опухоли и вариантом предоперационной терапии, наиболее частым вариантом опухоли в обеих группах пациенток был люминальный В (38,0% в группе органосохраняющего лечения и 37,3% в группе мастэктомии), у значительной части пациенток отмечались «агрессивные» подтипы РМЖ – тройной негативный (21,2% и 25,5%) и HER2-позитивный (16,8% и 17,4%). Подавляющее большинство пациенток получило неoadьювантную химиотерапию (89,9% и 91,1%) ±анти-HER2-терапию (40,8% и 41,4%).

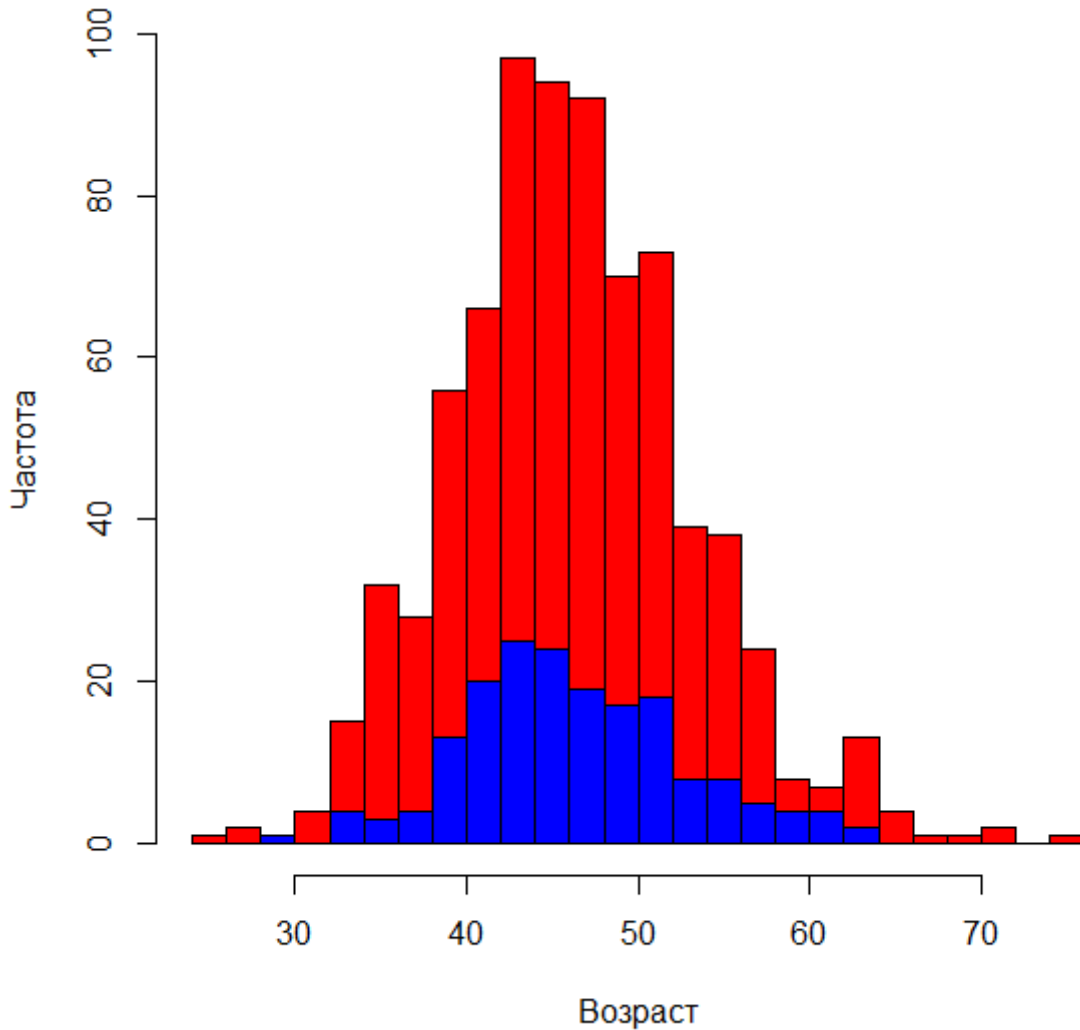


Рисунок 27 – Гистограмма распределения пациенток по возрасту, красным обозначены пациентки в группе мастэктомии, синим – в группе органосохраняющего лечения

Единственным фактором, по распределению которого был выявлен дисбаланс, стала T стадия первичной опухоли – среди пациенток в группе выполнения мастэктомии было достоверно больше пациенток с T4 стадией – 170 (24,5%) по сравнению с 20 (11,2%) в группе органосохраняющего хирургического лечения ($p < 0,05$). Данный факт является естественным следствием соблюдения критериев отбора для органосохраняющего лечения, которое могло быть выполнено только тем пациенткам с T4 стадией первичной опухоли, у которых её наличие было обусловлено только фокальным отеком кожи. Группы были сбалансированы с точки зрения N индекса ($p = 0,164$), однако, в связи с

вышеописанным дисбалансом по T стадии, был выявлен дисбаланс и по «группировочным» стадиям по AJCC – за счет значимо большего количества пациенток с ПВ стадией опухолевого процесса в группе мастэктомии (21,7% и 10,1%, $p < 0,001$). При проведении последующего регрессионного анализа было решено делать обязательную поправку на T стадию первичной опухоли для обеспечения корректности его проведения.

1) Вызывает некоторое удивление отсутствие достоверных различий между группами с точки зрения частоты встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 – с учетом доминирующего подхода выполнения этим пациенткам мастэктомии. Вероятной причиной может быть не очень большое абсолютное число пациенток с BRCA-позитивным РМЖ в данной подгруппе, а также ретроспективное определение мутационного статуса этих генов у значительной части пациенток. Кроме того, у 35 (19,6%) и 119 (17,1%) пациенток в обеих группах наличие или отсутствие мутаций в этих генах установить не удалось. Всем пациенткам этой группы после хирургического этапа также проводилось лучевая терапия на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока [7; 9].

4.2. Оценка рисков возникновения локорегионарных рецидивов рака молочной железы в зависимости от варианта выполняемого хирургического лечения

Характер хирургического вмешательства – отказ от выполнения мастэктомии, уменьшение объема удаляемых тканей молочной железы может повышать риски местного рецидива. Этот аспект был проанализирован в первую очередь – путем оценки локорегионарной безрецидивной выживаемости, под которой понималось время до локального прогрессирования или смерти, при этом пациентки с системным прогрессированием опухолевого процесса считались как цензурированные наблюдения на момент выявления рецидива. Можно отметить, что обе группы характеризовались низкой частотой возникновения

локорегинарных рецидивов заболевания – всего их возникновение было отмечено у 10 (5,8%) пациенток в группе органосохраняющего лечения и 71 (10,2%) пациентки в группе мастэктомии, различия не достигли статистической значимости ($p=0,061$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Локорегинарная безрецидивная выживаемость в зависимости от групп лечения

Группа	ОСЛ (N = 179)		Мастэктомия (N = 695)	
	ЛБВ, %	95% ДИ	ЛБВ, %	95% ДИ
24	99,9%	98,3-100,0	97,8%	96,7-98,9
48	98,8%	97,2-100,0	96,2%	94,8-97,7
72	98,1%	96,1-100,0	94,2%	92,4-96,0
96	98,1%	96,1-100,0	92,5%	90,4-94,6
ОР	0,567 (95% ДИ 0,292-1,099)			

*ОСЛ – органосохраняющее лечение, ЛБВ – локорегинарная безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

В Таблице 18 представлены результаты одновариантного логистического регрессионного анализа клинических факторов, которые могли бы оказать влияние на риски возникновения локорегинарного рецидива. Кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 28.

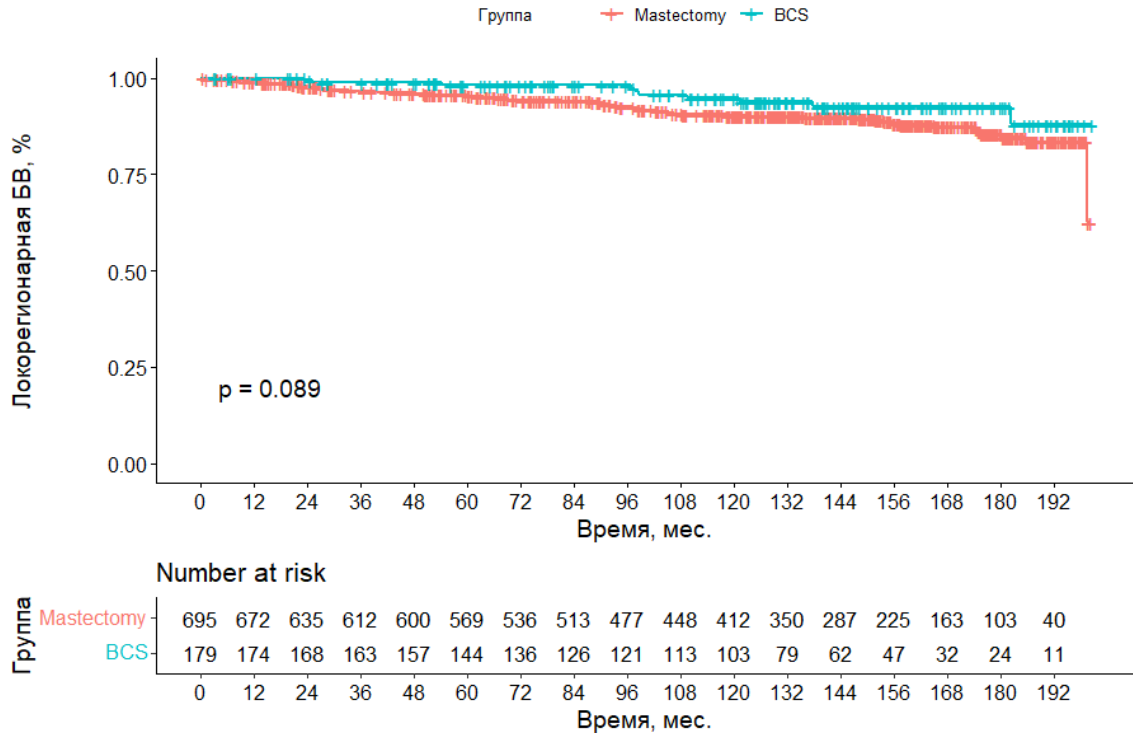


Рисунок 28 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости в зависимости от вида хирургического лечения

Таблица 18 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности возникновения локорегионарного рецидива заболевания

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
ОСЛ – да	0,520	0,24-1,03	0,061***
Возраст, лет*	0,987	0,965-1,01	0,287
Размер опухоли*	1,001	0,988-1,014	0,872
ECOG (0 vs 1)	0,825	0,520-1,304	0,412
Grade*	1,331	0,959-1,864	0,09
Стадия – T*	1,058	0,863-1,300	0,586
Стадия – N*	0,993	0,745-1,328	0,965
Стадия			
IIA	1**	-	-
IIB	1,043	0,562-1,840	0,887
IIC	1,072	0,544-1,974	0,830
ER+ (0-2 vs ≥3)	0,642	0,404-1,014	0,057
PR+ (0-2 vs ≥3)	0,603	0,355-0,989	0,052
HER2+	0,642	0,387-1,040	0,076
Ki67 >20%	1,406	0,889-2,243	0,147

Продолжение Таблицы 18

Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,267	0,639-2,265	0,510
HER2+	0,998	0,410-2,383	0,998
ТНРМЖ	2,463	1,259-5,122	0,011
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1 (референс)	-	-
Выявлена	1,404	0,672-2,706	0,336
Статус неизвестен	1,833	1,045-3,122	0,039

*закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОШ за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных; *** p_{adj} по Т индексу

Как видно из результатов, представленных в Таблице 18, была отмечена стойкая тенденция к снижению рисков локорегионарного рецидива на фоне применения органосохраняющего подхода (ОШ 0,520; $p=0,061$). Достоверное повышение рисков развития локорегионарных рецидивов РМЖ было отмечено у пациенток с ТН РМЖ (ОШ 2,463; $p=0,011$). Примечательно, что риска развития локорегионарных рецидивов был выше у пациенток с неизвестным статусом генов BRCA1/2 (ОШ 1,833; $p=0,039$). Вероятно, это обусловлено неоптимальным проведением лечения в данной категории пациенток.

С учетом результатов вышеприведенного однофакторного анализа мы составили многофакторную модель для оценки влияния варианта хирургического лечения на результаты лечения местно-распространенного РМЖ. С учетом дисбаланса в исходных характеристиках пациенток, в модель было решено включить результат оценки влияния Т индекса первичной опухоли вне зависимости от результатов однофакторного анализа (данный показатель не продемонстрировал статистической значимости при включении как в виде категориальной, так и в виде «продолжительной» переменной). Результаты многофакторного анализа суммированы в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности возникновения локального рецидива

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
β_0 (intercept)	0,05	0,017-0,158	<0,001
ОСЛ – да	0,336	0,039-1,911	0,262
Стадия Т*	1,009	0,811-1,257	0,934
Мутации BRCA1/2			
Не выявлены	1 (референс)	-	-
Выявлены	1,023	0,475-2,043	0,949
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1 (референс)	-	-
Люм. В подтип	1,253	0,629-2,636	0,533
HER2+	0,958	0,391-2,299	0,924
ТНPMЖ	2,367	1,154-5,134	0,023

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

Результаты многофакторного анализа демонстрируют отсутствие ухудшения результатов локального контроля при проведении органосохраняющего лечения у пациенток с PMЖ. Более того, была выявлена тенденция – недостоверная в многофакторном анализе – к улучшению локального контроля в данной категории пациенток. 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.

В то же время, результаты многофакторного анализа подтвердили независимую негативную прогностическую значимость трижды негативного варианта РМЖ (ОШ 2,367; 95% ДИ 1,154-5,134; $p=0,023$). Нами были дополнительно проанализированы результаты лечения пациенток в зависимости от варианта выполненного хирургического лечения в этой категории пациенток, кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток представлены на Рисунке 29, на Рисунке 30 – по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток. Представленные кривые иллюстрируют отсутствие каких-либо явных различий в безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от выбранного варианта хирургического лечения, однако в целом когорта пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ характеризуется более высоким риском прогрессирования опухолевого процесса по сравнению с пациентками с другими суррогатными подтипами этого заболевания.

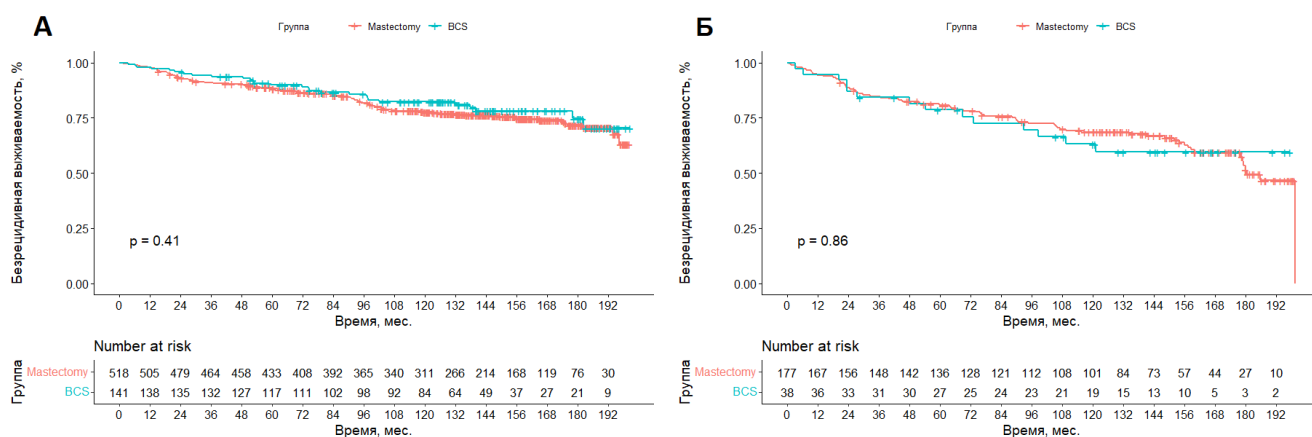


Рисунок 29 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от вида хирургического лечения (А) среди не-ТН РМЖ когорты, (Б) среди пациенток с ТН РМЖ

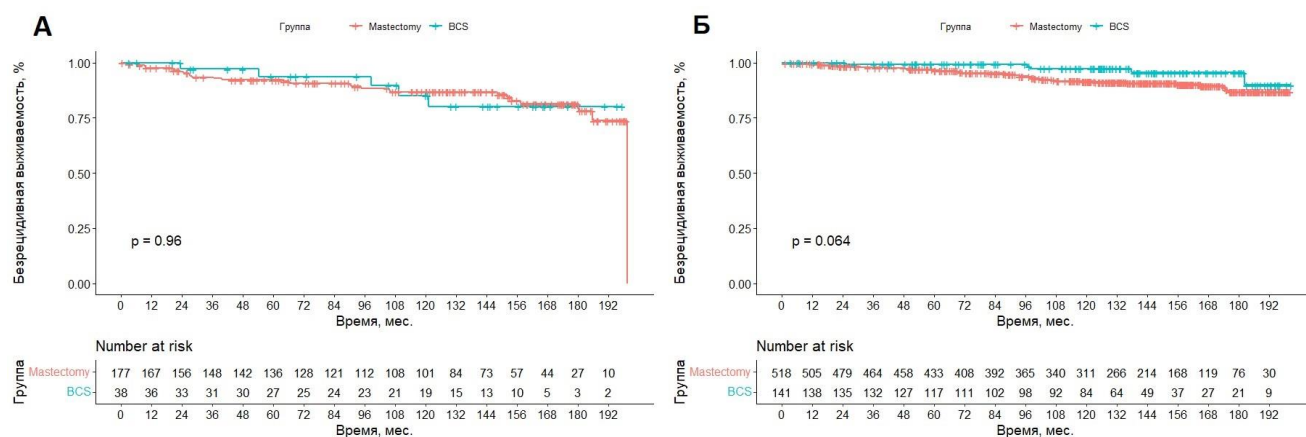


Рисунок 30 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от вида хирургического лечения (А) среди ТН РМЖ когорты, (Б) среди остальных пациенток

Мы также учли тот факт, что логистический регрессионный анализ может быть не самым оптимальным вариантом оценки влияния различных факторов на отдаленные результаты лечения – так как, безусловно, имеет значение не только сам факт развития местного рецидива заболевания, но и период длительности ремиссии. С целью дополнительного изучения данного аспекта лечения пациенток вышеуказанный анализ был проведен с использованием методики регрессионного анализа Кокса – результаты однофакторного анализа представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке вероятности возникновения локорегионарного рецидива заболевания

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	0,5669	0,292-1,099	0,093
Возраст, лет*	0,985	0,963-1,008	0,194
Размер опухоли*	1,002	0,990-1,015	0,711
ECOG (0 vs 1)	0,798	0,514-1,240	0,316
Grade*	1,320	0,963-1,809	0,085
Стадия – Т*	1,135	0,932-1,381	0,207
Стадия – N*	0,996	0,745-1,345	0,978
Стадия			
ША	1 (референс)	-	-
ШВ	1,214	0,692-2,129	0,500
ШС	1,393	0,756-2,568	0,288

Продолжение Таблицы 20

ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,630	0,407-0,974	0,038
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,606	0,371-0,988	0,047
HER2+	0,649	0,405-1,041	0,073
Ki67 >20%	1,423	0,917-2,210	0,116
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,260	0,638-2,489	0,505
HER2+	1,040	0,449-2,409	0,928
ТНPMЖ	2,443	1,258-4,477	0,008
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1 (референс)	-	-
Выявлена	0,366	0,749-2,776	0,272
Статус неизвестен	1,763	1,056-2,944	0,030

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

Так же, как и при проведении логистического регрессионного анализа, была выявлена тенденция к улучшению результатов лечения у пациенток в группе органосохраняющего лечения – снижение риска локорегионарного прогрессирования опухолевого процесса составила 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,292-1,099; $p = 0,093$), однако различия не достигли статистической достоверности. Другими факторами, продемонстрировавшими достоверное влияние на частоту возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ или выраженную тенденцию к такому влиянию стали степень злокачественности опухоли (ОР 1,32; 95% ДИ 0,963-1,809; $p=0,085$), наличие экспрессии рецепторов эстрогена (ОР 0,630; 95% ДИ 0,407-0,974; $p=0,038$) и прогестерона (ОР 0,606; 95% ДИ 0,371-0,988; $p=0,047$), а также наличие экспрессии HER2-neu (ОР 0,649; 95% ДИ 0,917-2,210; $p=0,073$) и тройной негативный фенотип заболевания (ОР 2,443; 95% ДИ 1,258-4,477; $p=0,008$). Отметим, что, как и в ранее проведенных анализах, неизвестный статус мутаций в генах BRCA1/2 оказывал достоверное негативное влияние на частоту возникновения локорегионарных рецидивов (ОР 1,763; 95% ДИ 1,056-2,944; $p=0,03$). Индексы стадии Т или N, а также группировочная стадия опухолевого

процесса по AJCC не оказывали достоверного влияния на частоту возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ. По принципам, аналогичным использованным выше, был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса, результаты суммированы в Таблице 21.

Таблица 21 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке вероятности возникновения локального рецидива

Фактор	ОР	95% ДИ	P
ОСЛ – да	0,602	0,310-1,172	0,136
Стадия T*	1,114	0,915-1,357	0,281
Мутации BRCA1/2			
Не выявлены	1 (референс)	-	-
Выявлены	1,105	0,561-2,177	0,774
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1 (референс)	-	-
Люм. В подтип	1,247	0,631-2,463	0,525
HER2+	1,017	0,437-2,363	0,969
ТНРМЖ	2,278	1,137-4,572	0,021

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

Результаты многофакторного анализа продемонстрировали отсутствие достоверных различий в частоте локорегионарных рецидивов РМЖ в зависимости от выбранного варианта хирургического лечения. Это еще раз подтверждает ранее сформулированный тезис об онкологической безопасности данного варианта хирургического лечения у пациенток с местно-распространенными формами РМЖ – при условии рационального отбора пациенток для проведения такого вида лечения.

4.3. Оценка влияния органосохраняющих вмешательств на безрецидивную выживаемость пациенток с местно-распространенным раком молочной железы

Для дальнейшей оценки роли органосохраняющего лечения при местно-распространенном РМЖ была проведена оценка безрецидивной выживаемости больных. Медиана безрецидивной выживаемости не была достигнута ни в одной из групп исследования, показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 92,2% в группе органосохраняющего лечения и 92,2% в группе мастэктомии (ОР 0,868; $p = 0,41$). Кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 31. В таблице 22 приведены численные результаты оценки безрецидивной выживаемости в различных временных точках.

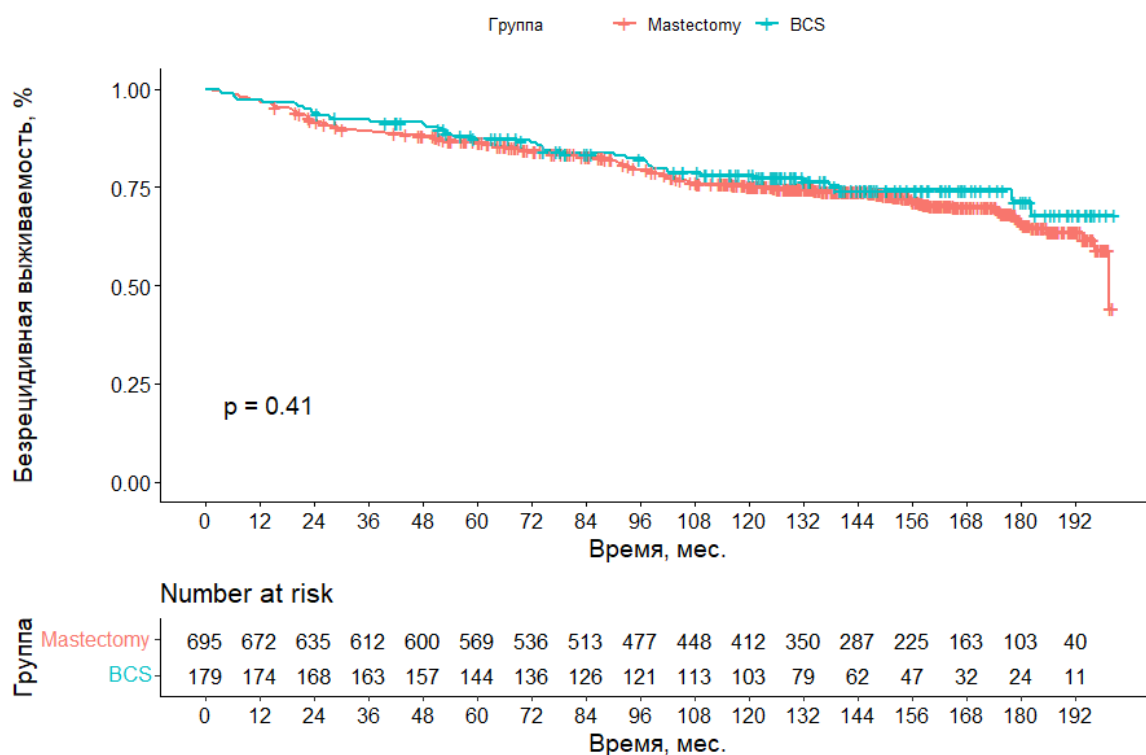


Рисунок 31 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от варианта хирургического вмешательства

Таблица 22 – Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от групп лечения

Группа	ОСЛ (N = 179)		Мастэктомия (N = 695)	
	БВ, %	95% ДИ	БВ, %	95% ДИ
24	93,9%	90,4-97,4%	92,1%	90,1-94,1%
48	91,6%	87,6%-95,8%	88,3%	85,9-90,7%
72	86,2%	81,2-91,5%	84,3%	81,7-87,1%
96	82,3%	76,7-88,3%	79,4%	76,4-82,6%
ОР	0,868 (95% ДИ 0,622-1,212; p = 0,41)			

*ОСЛ – органосохраняющее лечение, БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Результаты, представленные в Таблице 22, говорят о хороших отдаленных результатах лечения в обеих группах и демонстрируют отсутствие статистически достоверных различий в безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от выбранного варианта хирургического лечения (выполнения мастэктомии или органосохраняющего варианта). Для уточнения возможного влияния на данный показатель других клинических или биологических факторов был проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса, чьи результаты представлены ниже в Таблице 23.

Таблица 23 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток с местно-распространенным РМЖ

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	0,868	0,622-1,212	0,407
Возраст, лет*	0,986	0,973-0,999	0,032
Размер опухоли*	1,007	1,000-1,015	0,045
ECOG (0 vs 1)	0,935	0,723-1,208	0,605
Grade*	1,273	1,059-1,530	0,010
Стадия – Т*	1,236	1,100-1,388	0,011
Стадия – N*	1,030	0,745-1,345	0,978

Продолжение Таблицы 23

Стадия			
ША	1 (референс)	-	-
ШВ	1,308	0,939-1,822	0,111
ШС	1,901	1,370-2,638	0,001
ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,631	0,488-0,815	0,004
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,619	0,465-0,824	0,001
HER2+	0,751	0,573-0,983	0,037
Ki67 >20%	1,354	1,047-1,752	0,021
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,145	0,773-1,696	0,505
HER2+	1,313	0,837-2,060	0,235
ТНPMЖ	2,036	1,382-2,999	0,003
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1 (референс)	-	-
Выявлена	0,729	0,941-1,995	0,101
Статус неизвестен	1,222	0,879-1,698	0,233
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1 (референс)	-	-
Достигнут	0,673	0,498-0,911	0,010

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

По результатам проведенного однофакторного анализа значимое влияние на безрецидивную выживаемость пациенток оказывали такие факторы как: возраст пациенток (ОР 0,986; 95% ДИ 0,973-0,999; $p=0,032$ – за каждый год увеличения возраста), размеры первичной опухоли (ОР 1,007; 95% ДИ 1,000-1,015; $p=0,045$ – за каждый 1 мм размера опухоли), Т индекс первичной опухоли (ОР 1,236; 95% ДИ 1,100-1,388; $p=0,011$), стадия опухолевого процесса, но только для ШС категории (ОР 1,901; 95% ДИ 1,370-2,638; $p=0,001$). Также достоверное влияние на безрецидивную выживаемость пациенток продемонстрировала степень злокачественности опухоли (ОР 1,273; 95% ДИ 1,059-1,530; $p=0,01$), пациентки с

тройным негативным подтипом заболевания (ОР 1,658; 95% ДИ 1,096-2,508; $p=0,017$) также характеризовались повышенным риском прогрессирования РМЖ.

Остальные проанализированные факторы, включая вариант проведенного хирургического лечения (ОР 0,868; 95% ДИ 0,622-1,212; $p=0,407$) не оказывали достоверного влияния на безрецидивную выживаемость в анализируемой популяции пациенток ($p>0,05$ для всех проведенных сравнений).

С учетом полученных в однофакторном анализе результатов был проведен многофакторный анализ. Включались только те факторы, которые продемонстрировали достоверное влияние на безрецидивную выживаемость пациенток по результатам первоначального этапа анализа. Дополнительно был включен вариант хирургического лечения. Результаты проведенного многофакторного регрессионного анализа представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток

Фактор	ОР	95% ДИ	P
ОСЛ – да	0,862	0,615-1,10	0,391
Стадия Т*	1,274	1,081-1,502	0,004
Возраст, лет*	0,987	0,962-1,009	0,196
Стадия			
ША	1 (референс)	-	-
ШВ	0,842	0,526-1,291	0,398
ШС	1,753	1,247-2,464	0,001
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1 (референс)	-	-
Люм. В подтип	1,130	0,761-1,678	0,542
HER2+	1,429	0,906-2,253	0,124
ТНPMЖ	2,299	1,543-3,427	<0,001
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1 (референс)	-	-
Достигнут	0,523	0,382-0,716	<0,001

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

По результатам проведенного многофакторного анализа независимым прогностическим значением в отношении безрецидивной выживаемости пациенток обладали группировочная стадия по AJCC (для IIIС стадии – ОР 0,1753; 95% ДИ 1,247-2,464; $p=0,001$), достижение полного лечебного патоморфоза (ОР 0,523; 95% ДИ 0,382-0,715; $p<0,001$), а также тройной негативный иммунофенотип опухоли – по сравнению с люминальным А подтип пациентки с этим вариантом опухоли характеризовались значимо более высокими рисками прогрессирования (ОР 2,299; 95% ДИ 1,543-3,427; $p<0,001$). Примечательно, что Т индекс стадии опухолевого процесса в многофакторном анализе обладал самостоятельным прогностическим значением (ОР 0,987; 95% ДИ 0,962-1,009; $p=0,004$). Достижения полного лечебного патоморфоза было одним из наиболее «мощных» факторов, предсказывающих выживаемость пациенток. Дополнительно мы оценили влияние данного фактора на безрецидивную выживаемость пациенток в зависимости от фенотипа опухоли – результаты представлены на Рисунке 32.

Подчеркнем, что в многофакторной модели вариант выполняемого хирургического вмешательства не оказывал достоверного влияния на безрецидивную выживаемость пациенток (ОР 0,862; 95% ДИ 0,615-1,100; $p = 0,391$), что означает, отсутствие значимого повышения риска прогрессирования опухолевого процесса после проведения органосохраняющего хирургического лечения в «гипотетической» популяции пациенток с местно-распространенным РМЖ.

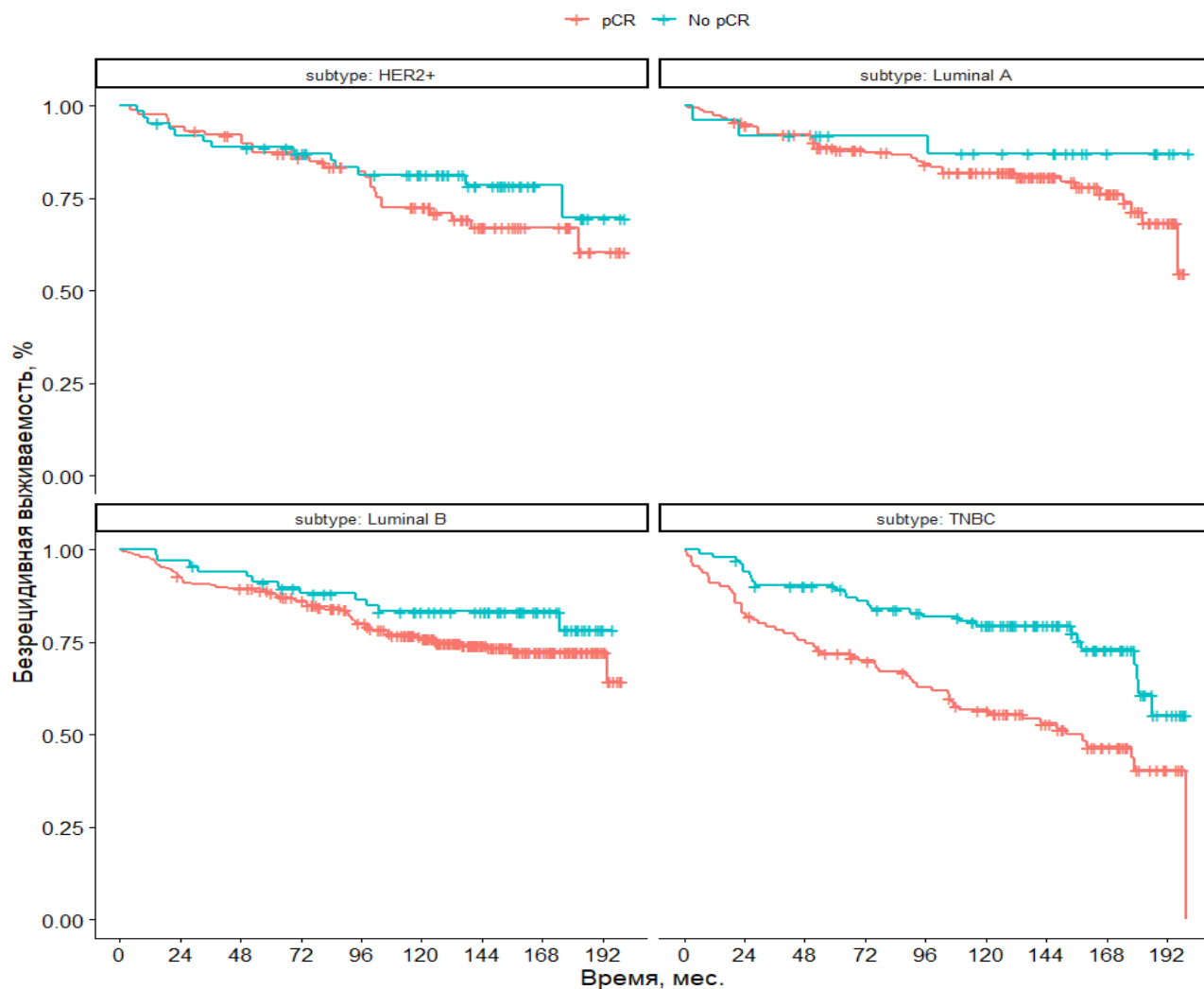


Рисунок 32 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от достижения полного лечебного патоморфоза и суррогатного подтипа опухоли

4.4. Оценка влияния органосохраняющих вмешательств на общую выживаемость пациенток с местно-распространенным раком молочной железы

4.4.1. Однофакторный анализ

В продолжение аналитического этапа данного раздела была проанализирована общая выживаемость пациенток – время от начала лечения до смерти пациентки от любой причины. На Рисунке 33 представлены кривые Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток в зависимости от выбранного

варианта хирургического лечения. Не было выявлено достоверных различий в общей выживаемости пациенток в зависимости от данного фактора, показатель 5-летней общей выживаемости составил 94,8% (95% ДИ 91,5-98,2%) в группе органосохраняющего лечения и 92,8% (95% ДИ 90,9%-94,8%) в группе выполнения мастэктомии, различия не были статистически достоверны ($p = 0,67$). В Таблице 25 представлены данные по общей выживаемости пациенток в различных проанализированных временных точках.

Таблица 25 – Общая выживаемость пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения

Группа	ОСЛ (N = 179)		Мастэктомия (N = 695)	
	ОВ, %	95% ДИ	ОВ, %	95% ДИ
24	98,9%	97,4-100,0%	98,4%	97,5-99,3%
48	96,6%	94,0-99,3%	94,1%	92,4-95,9%
72	93,5%	89,8-97,3%	91,3%	89,2-93,5%
96	89,4%	84,7-94,3%	88,6%	86,2-91,1%
ОР	0,915 (95% ДИ 0,609-1,372; $p = 0,667$)			

*ОСЛ – органосохраняющее лечение, ОВ – общая выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Результаты оценки общей выживаемости пациенток, представленные в Таблице 25, иллюстрируют тезис о равнозначных показателях общей выживаемости и, соответственно, рисках смерти пациенток в сравниваемых подгруппах нашего исследования.

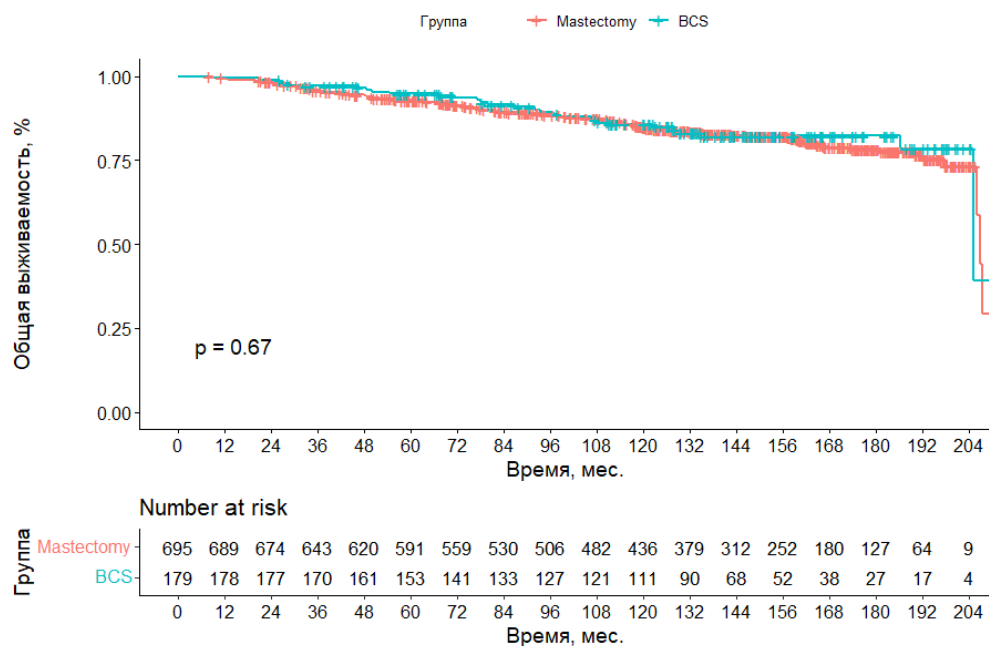


Рисунок 33 – Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток в зависимости от вида хирургического лечения

Была проведена оценка влияния различных клинических факторов, на общую выживаемость пациенток. Результаты однофакторного анализа суммированы в Таблице 26. Вариант выполняемого хирургического вмешательства не оказывал достоверного влияния на риски смерти пациенток при проведении регрессионного анализа методом Кокса (ОР 0,915; 95% ДИ 0,610-1,372; $p=0,667$).

Таблица 26 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке общей выживаемости пациенток с местно-распространенным РМЖ

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	0,915	0,610-1,372	0,667
Возраст, лет*	0,980	0,964-0,996	0,013
Размер опухоли*	1,005	0,997-1,014	0,227
ECOG (0 vs 1)	0,843	0,613-1,158	0,294
Grade*	1,299	1,031-1,636	0,026
Стадия – Т*	1,194	1,033-1,379	0,016
Стадия – N*	0,992	0,801-1,229	0,941
Стадия			
ША	1**	-	-
ШВ	1,351	0,897-2,035	0,150
ШС	1,171	1,125-2,608	0,012

Продолжение Таблицы 26

ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,574	0,417-0,791	<0,001
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,541	0,376-0,779	<0,001
HER2+	0,853	0,610-1,193	0,352
Ki67 >20%	1,509	1,092-2,086	0,013
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,190	1,101-3,266	0,021
HER2+	2,0155	1,090-3,726	0,025
ТНPMЖ	3,199	1,869-5,478	<0,001
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,156	0,701-1,908	0,569
Статус неизвестен	1,102	0,729-1,666	0,643
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,528	0,350-0,797	0,002

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

Достоверное влияние на общую выживаемость пациенток оказали такие факторы как возраст пациенток (ОР 0,980; 95% ДИ 0,964-0,996; $p=0,013$ – за каждый 1 год увеличения возраста пациентки), степень злокачественности опухоли (ОР 1,299; 95% ДИ 1,031-1,636; $p=0,026$), наличие экспрессии рецепторов эстрогена (ОР 0,574; 95% ДИ 0,417-0,791; $p<0,001$) и прогестерона (ОР 0,541; 95% ДИ 0,376-0,779; $p<0,001$), Т индекс стадии опухолевого процесса (ОР 1,194; 95% ДИ 1,033-1,379), а также высокий уровень пролиферативной активности опухоли (ОР 1,509; 95% ДИ 1,092-2,086; $p=0,013$).

Суррогатный подтип опухоли также оказывал выраженное влияние на отдаленные результаты лечения – по сравнению с люминальным А подтипом РМЖ риск смерти пациенток с люминальным В (ОР 1,190; 95% ДИ 1,101-3,266; $p=0,021$), HER2-позитивным (ОР 2,015; 95% ДИ 1,090-3,726; $p=0,025$) или тройным негативным подтипом (ОР 3,199; 95% ДИ 1,869-5,478; $p<0,001$) был достоверно выше, чем в «референсной» категории пациенток.

Ожидается, достижение полной патоморфологической регрессии опухолевого процесса достоверно ассоциировалось с улучшением общей выживаемости пациенток – снижение относительного риска смерти при полном патоморфозе опухоли составило 47% (ОР 0,528; 95% ДИ 0,350-0,797; $p=0,002$). Это еще раз подчеркивает валидность данной суррогатной конечной точки при лечении пациенток с РМЖ и, кроме того, свидетельствует о высокой клинической значимости достижения полного патоморфоза.

Мутационный статус генов BRCA1/2 также не оказывал достоверного влияния на выживаемость пациенток, хотя была зарегистрирована тенденция к ухудшению отдаленных результатов лечения среди пациенток с мутациями в указанных генах по сравнению с пациентками с их «диким» типом (ОР 1,156; 95% ДИ 0,729-2,326; $p=0,106$) – кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 34.

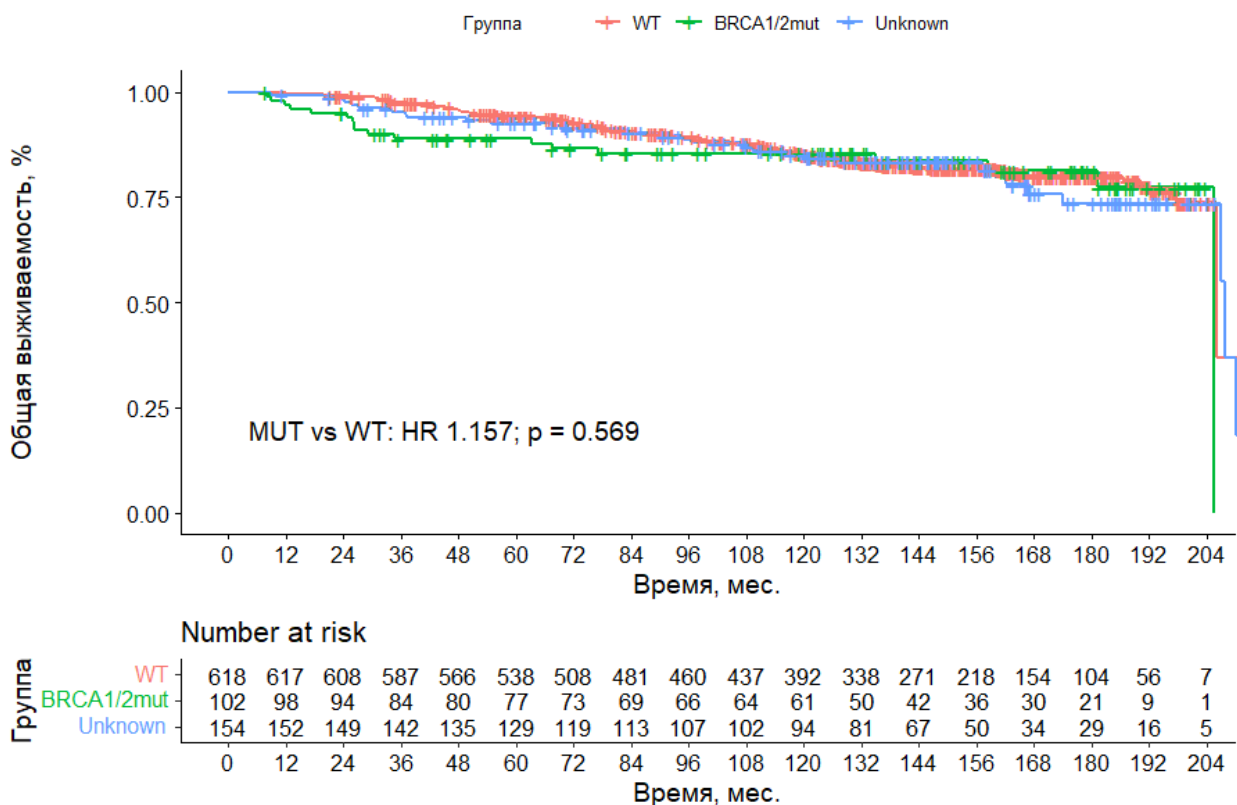


Рисунок 34 – Кривые Каплана-Майера по оценке влияния мутационного статуса генов BRCA1/2 на общую выживаемость пациенток (указано значение p и отношение рисков для сравнения группы с мутациями и без них)

4.4.2. Многофакторный анализ

В соответствии с результатами проведенного однофакторного анализа был проведен и многофакторный – в модель включались те факторы, которые продемонстрировали достоверное влияние в однофакторном анализе, за исключением отдельной оценки экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2-neu и уровня пролиферативной активности опухоли, так как эти факторы «заложены» в оценку суррогатного подтипа опухоли. Результаты представлены в Таблице 27. Дополнительно в модель был включен вариант хирургического лечения – так как данная часть диссертационной работы посвящена именно этому аспекту лечения пациенток. Таким образом, в многофакторный анализ были включены: выполнение органосохраняющего варианта хирургического лечения, возраст пациенток, степень злокачественности опухоли, её суррогатный подтип, группировочная стадия опухолевого процесса по AJCC и T индекс стадии (оценка первичной опухоли в соответствии с классификацией TNM), а также факт достижения полной патоморфологической регрессии опухоли после неoadьювантной химиотерапии.

Таблица 27 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке общей выживаемости пациенток

Фактор	ОР	95% ДИ	P
ОСЛ – да	0,934	0,617-1,412	0,744
Возраст*	0,989	0,972-1,005	0,198
Стадия Т*	1,169	0,956-1,431	0,127
Степень злокачественности*	1,137	0,889-1,454	0,306
Стадия			
ША	1**	-	-
ШВ	1,001	0,569-1,758	0,998
ШС	1,640	1,059-2,539	0,017

Продолжение Таблицы 27

Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,943	1,124-3,358	0,017
HER2+	2,419	1,299-4,505	0,005
ТНRMЖ	3,581	2,017-6,354	<0,001
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,387	0,253-0,593	<0,001

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

По результатам многофакторного анализа был подтвержден тезис об отсутствии значимых различий в отдаленных результатах лечения пациенток в зависимости от выбранного варианта хирургического лечения – при сохранении минимального позитивного сдвига отношения рисков в пользу органосохраняющего варианта хирургического лечения после коррекции на остальные факторы показатель ОР составил 0,933 (95% ДИ 0,617-1,412; $p=0,744$).

Как и в вышеприведенном однофакторном анализе, по сравнению с люминальным А подтипом пациентки с люминальным В РМЖ (ОР 1,943; 95% ДИ 1,124-3,358; $p=0,017$), HER2-позитивным (ОР 2,419; 95% ДИ 1,299-4,505; $p=0,005$) и тройным негативным подтипом заболевания (ОР 3,581; 95% ДИ 2,017-6,354; $p<0,001$) характеризовались значимо более высоким риском. Возраст пациенток, Т индекс и степень злокачественности опухоли не имели самостоятельного прогностического значения. Пациентки с III стадиями РМЖ также характеризовались значимо более высоким риском смерти по сравнению с другими стадиями заболевания (ОР 1,640; 95% ДИ 1,059-2,540; $p<0,001$).

Достижение полной патоморфологической регрессии осталось одним из наиболее важных прогностических факторов и по результатам многофакторной модели – относительное снижение риска смерти пациенток, достигших полного патоморфоза составило 61% по сравнению с теми пациентками, у которых после

проведения неoadьювантной терапии сохранялась жизнеспособная резидуальная опухоль (ОР 0,387; 95% ДИ 0,253-0,593; $p < 0,001$) – то есть, относительный «вклад» данной переменной с поправкой на другие анализируемые факторы оказался даже более выраженным, чем в однофакторном анализе. Кривые Каплана-Майера для графического отображения влияния данного фактора представлены на Рисунке 35.

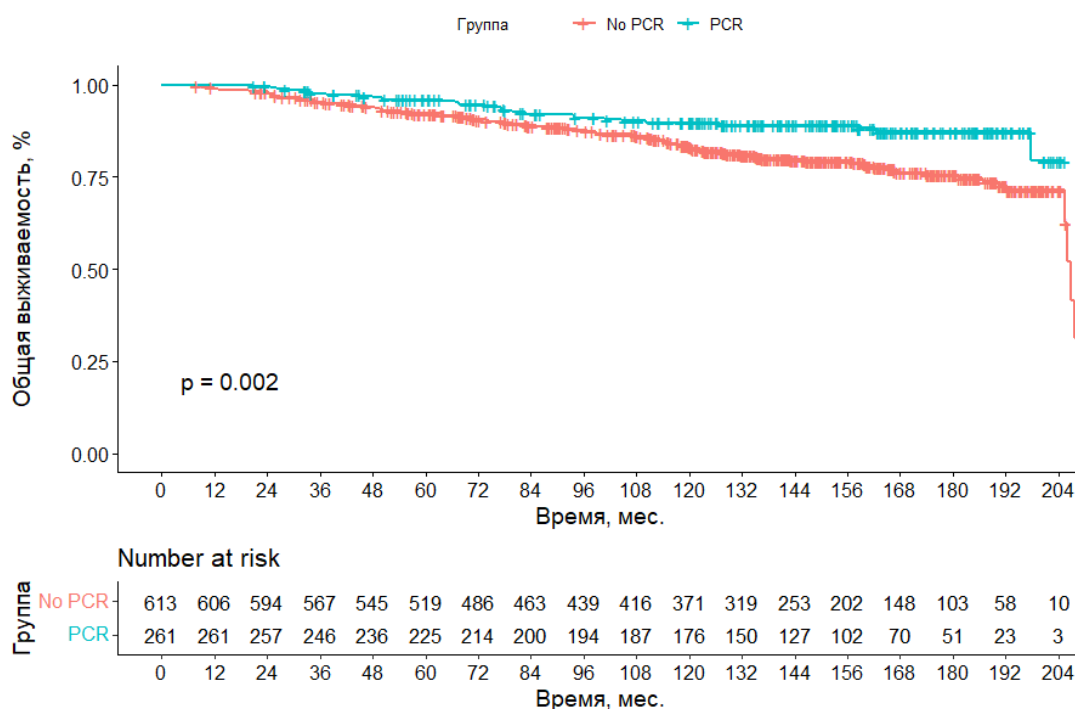


Рисунок 35 – Кривые Каплана-Майера по оценке влияния достижения полной патоморфологической регрессии на общую выживаемость пациенток с местнораспространенным РМЖ

4.5. Анализ отдаленных результатов – propensity-score анализ (метод «псевдорандомизации»)

4.5.1. Характеристики пациенток

Для того, чтобы оценить возможное влияние различных разбалансированных факторов и достичь более точной оценки влияния варианта выполненного хирургического лечения на отдаленные результаты лечения пациенток было

решено провести сравнительный анализ в группах, сформированных при помощи метода «псевдорандомизации» (propensity score analysis), который был проведен при помощи стандартной методологии, принятой для такого вида статистического анализа [34; 131; 164].

Для формирования групп были использованы те клинические и иммуноморфологические факторы, которые продемонстрировали значимость по результатам однофакторного или многофакторного анализов безрецидивной выживаемости пациенток – возраст, стадия опухолевого процесса по AJCC, оценка T индекса стадии по классификации TNM, размеры первичной опухоли, степень её злокачественности, суррогатный подтип опухоли, а также достижения полного лечебного патоморфоза после проведения неoadьювантной химиотерапии.

С учетом разницы в абсолютной численности подгрупп пациенток, которым была выполнена мастэктомия и органосохраняющие варианты хирургического лечения было принято решение выбрать целевое соотношение распределенных субъектов для «псевдорандомизации» 2:1, то есть, численность подгруппы пациенток, которым была выполнена радикальная мастэктомия должна была быть в 2 раза больше, чем численность подгруппы пациенток после проведения органосохраняющего лечения.

По результатам проведения процедуры отбора наблюдений были сформированы две группы пациенток, хорошо сбалансированных по основным характеристикам. Всего в анализ вошло 537 пациенток, 358 (66,7%) было распределено в группу радикальной мастэктомии, 179 (33,3%) – в группу органосохраняющего хирургического лечения. Не вошло в анализ, таким образом, 337 пациенток, что составляет 38,5% от исходного числа пациенток. Характеристики пациенток, вошедших в анализ, представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Сравнение результатов органосохраняющего лечения по сравнению с мастэктомией, характеристики пациенток после процедуры псевдорандомизации

Признак	ОСЛ	Мастэктомия	p
Всего пациенток	179 (100%)	358 (100%)	-
Возраст, медиана	45,4 (28,6-63,1)	45,9 (25,9-74)	0,870
Статус ECOG			0,393
0	93 (52,0%)	172 (48,0%)	
1	86 (48,0%)	186 (52,0%)	
Стадия T¹			0,576
T1	57 (31,8%)	123 (34,4%)	
T2	28 (15,6%)	55 (15,4%)	
T3	74 (41,3%)	142 (39,7%)	
T4	20 (11,2%)	38 (10,6%)	
Стадия N¹			0,577
N0	7 (3,9%)	13 (3,6%)	
N1	54 (30,2%)	101 (28,2%)	
N2	87 (48,6%)	177 (49,4%)	
N3	31 (17,3%)	67 (18,7%)	
Стадия AJCC			0,726
IIA	130 (72,6%)	260 (71,5%)	
IIВ	18 (10,1%)	35 (9,8%)	
IIС	31 (17,3%)	67 (18,7%)	
Гистотип			1,000
Протоковый	167 (93,3%)	334 (93,3%)	
Дольковый	11 (6,1%)	22 (6,1%)	
БДУ/другие	1 (0,6%)	2 (0,6%)	
Ст.злокачественности			0,830
Grade 1	37 (20,7%)	80 (22,3%)	
Grade 2	93 (52,0%)	169 (47,2%)	
Grade 3	49 (27,4%)	109 (30,4%)	
Подтип опухоли			0,908
Люминальный А	43 (24,0%)	87 (24,3%)	
Люминальный В	68 (38,0%)	138 (38,5%)	
HER2+	30 (16,8%)	57 (15,9%)	
Тройной негативный	38 (21,2%)	76 (21,2%)	
Предоперационная²			
Химиотерапия	161 (89,9%)	321 (89,7%)	0,919
ЭТ	18 (10,1%)	38 (10,3%)	0,845
Анти-HER2-терапия	73 (40,8%)	143 (39,9%)	0,852
Другое	1 (0,1%)	0 (0,0%)	-

Продолжение Таблицы 28

Мутации BRCA1/2			0,636
Выявлены	17 (9,5%)	31 (8,7%)	
Не выявлены	127 (70,9%)	262 (73,2%)	
Статус неизвестен	35 (19,6%)	65 (18,2%)	
Полный патоморфоз			0,738
Не достигнут	128 (71,5%)	251 (70,1%)	
Достигнут	51 (28,5%)	107 (29,9%)	

¹указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; ²сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadьювантной терапии; БДУ – без дополнительного уточнения; ОСЛ – органосохраняющее лечение

Как видно из Таблицы 28, использование процедуры «псевдорандомизации» позволило сформировать две группы пациенток, сопоставимых по всем основным характеристикам, что может повысить валидность получаемых выводов и снизить потенциальное влияние различных неучтенных факторов на результаты анализа. Медиана возраста составила 45,4 года и 45,9 лет в группе органосохраняющего лечения и мастэктомии соответственно ($p = 0,870$), диаграмма возрастного распределения пациенток представлена на Рисунке 36. Общий статус по шкале ECOG соответствовал 1 баллу у 86 (48,0%) пациенток в группе органосохраняющего лечения и 186 (52,0%) в группе мастэктомии ($p=0,393$). В данном варианте анализа не было выявлено какого-либо дисбаланса по распределению пациенток по T стадии опухолевого процесса по TNM ($p=0,576$) и/или группировочной стадии по AJCC ($p=0,726$). Протоковый гистотип опухоли был выявлен у 167 (93,3%) и 334 (93,3%) пациенток, соответственно ($p=1,000$). Удалось добиться практически идеальной балансировки анализируемых групп пациенток по иммунофенотипу опухоли – например, тройной негативный вариант РМЖ, который в большинстве проведенных анализов был независимым предиктором неблагоприятных исходов, был у 38 (21,2%) пациенток в группе органосохраняющего лечения и 76 (21,2%) в группе мастэктомии ($p = 0,908$). Дисбаланса с точки зрения вариантов предоперационного лечения и мутационного

статуса генов BRCA1/2 выявлено не было, несмотря на то что эти факторы не были выделены как балансирующие при формировании групп пациенток для анализа. Наконец, полный лечебный патоморфоз, который не относится к «исходным» характеристикам пациенток, но является следствием проводимой терапии был достигнут у 51 (28,5%) пациентки в группе органосохраняющего лечения и 107 (29,9%) в группе мастэктомии.

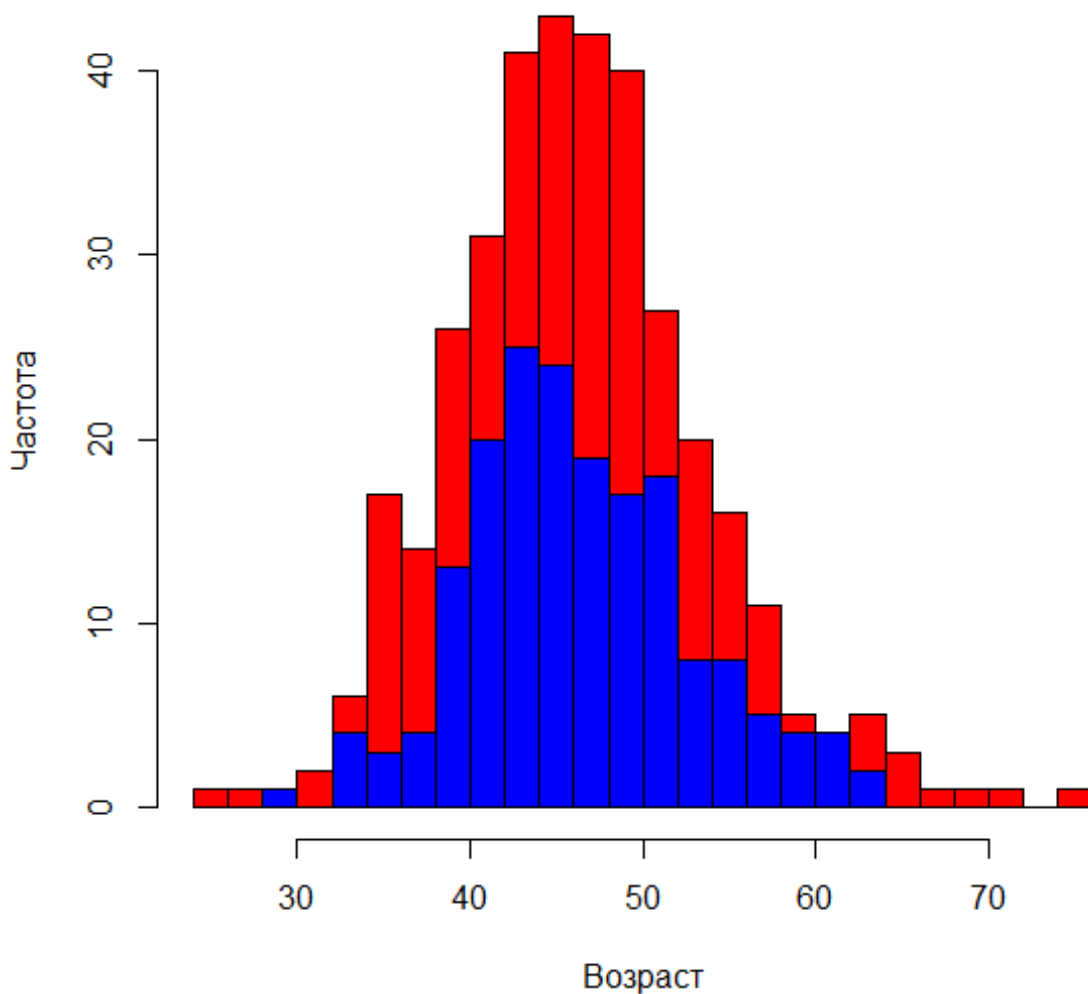


Рисунок 36 – Гистограмма возрастного распределения пациенток в группе органосохраняющего лечения (синий цвет) и мастэктомии (красный цвет) – анализ групп, сформированных методом «псевдорандомизации»

4.5.2. Безрецидивная выживаемость пациенток: однофакторный анализ

Для уточнения влияния различных факторов на безрецидивную выживаемость пациенток и уточнения онкологической адекватности органосохраняющих вариантов хирургического лечения в анализируемых группах пациенток был проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса, результаты которого представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток с местно-распространенным РМЖ – анализ в группах после распределения пациенток методом «псевдорандомизации»

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	0,887	0,619-1,272	0,515
Возраст, лет*	1,008	0,985-1,031	0,516
Размер опухоли*	1,003	0,994-1,013	0,501
ECOG (0 vs 1)	0,930	0,668-1,294	0,665
Grade*	1,377	1,088-1,743	0,008
Стадия – Т*	1,364	1,159-1,604	0,001
Стадия – N*	0,942	0,753-1,178	0,602
Стадия			
ША	1**	-	-
ШВ	1,627	0,982-2,696	0,058
ШС	1,454	0,962-2,196	0,075
ER+ (0-2 vs ≥3)	0,639	0,459-0,890	0,008
PR+ (0-2 vs ≥3)	0,746	0,528-1,053	0,095
HER2+	0,715	0,503-1,017	0,062
Ki67 >20%	1,269	0,913-1,764	0,156
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	0,934	0,588-1,483	0,773
HER2+	0,967	0,591-1,811	0,906
ТНРМЖ	1,884	1,188-2,987	0,007
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,694	1,023-2,803	0,041
Статус неизвестен	1,194	0,783-1,819	0,410

Продолжение Таблицы 29

Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,643	0,432-0,957	0,030

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

По результатам проведенного однофакторного анализа нами не было выявлено различий в отдаленных результатах лечения в зависимости от варианта выполненной операции (ОР 0,887; 95% ДИ 0,619-1,272; $p=0,515$). В графическом виде выживаемость пациенток в зависимости от вида хирургического лечения представлена на Рисунке 37. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 92,2% в группе органосохраняющего лечения и 90,2 в группе выполнения мастэктомии ($p=0,52$). Данные по выживаемости пациенток в других временных точках представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения

Группа	ОСЛ (N = 179)		Мастэктомия (N = 358)	
	ОВ, %	95% ДИ	ОВ, %	95% ДИ
Время, мес.				
24	93,9%	90,4-97,4%	93,3%	90,7-95,9%
48	91,6%	87,6-95,8%	89,1%	85,9-92,4%
72	86,2%	81,2-91,5%	81,6%	81,6-89,0%
96	82,3%	76,7-88,3%	80,6%	76,5-84,9%
ОР	0,887 (95% ДИ 0,619-1,272; $p = 0,515$)			

*ОСЛ – органосохраняющее лечение, БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Среди других факторов, продемонстрировавших значимость в одновариантном анализе, были тройной негативный подтип РМЖ (ОР 1,884; 95% ДИ 1,188-2,987; $p=0,007$), а также степень злокачественности опухоли (ОР 1,377; 95% ДИ 1,088-1,743; $p=0,008$). В свою очередь, возраст пациенток (ОР 1,008; 95% ДИ 0,985-1,031; $p=0,516$), исходные размеры опухоли (ОР 1,003; 95% ДИ 0,994-

1,013; $p=0,501$), общий статус по шкале ECOG (ОР 0,930; 95% ДИ 0,668-1,294; $p=0,665$) не оказывали достоверного влияния на безрецидивную выживаемость пациенток. В то же время, была зарегистрирована тенденция к повышению рисков прогрессирования в зависимости от стадии опухоли по AJCC для ПИВ (ОР 1,627; 95% ДИ 0,982-2,696; $p=0,058$) и ШС стадии РМЖ (ОР 1,454; 95 ДИ 0,962-2,196; $p=0,075$), хотя различия не достигли заданного уровня статистической достоверности, вероятно – по причине искусственного уменьшения количества наблюдений в данном варианте анализа.

Значимое влияние на результаты лечения оказывал мутационный статус генов BRCA1/2 – выявленная патогенная мутация в одном из указанных генов ассоциировалась с достоверным повышением рисков прогрессирования заболевания по сравнению с пациентками с «диким» типом указанных генов (ОР 1,694; 95% ДИ 1,023-2,803; $p=0,041$). Полная патоморфологическая регрессия опухолевого процесса ассоциировалась с выраженным и достоверным улучшением показателей безрецидивной выживаемости пациенток (ОР 0,643; 95% ДИ 0,432-0,957; $p=0,030$).

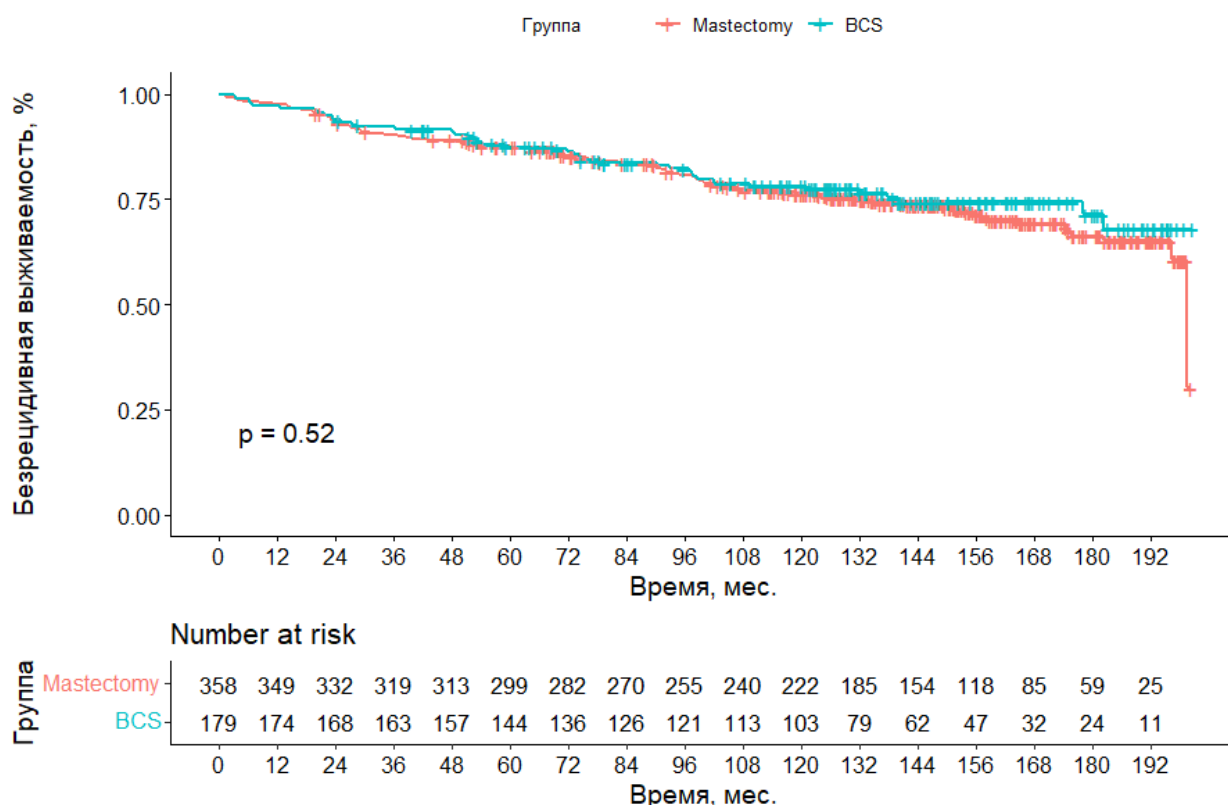


Рисунок 37 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения – анализ в группах пациенток, сформированных методом «псевдорандомизации»

4.5.3. Безрецидивная выживаемость пациенток: многофакторный анализ

С учетом результатов одновариантного анализа был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса для уточнения независимой роли каждого из изученных предикторов. В многофакторную модель были включены: вариант операции, степень злокачественности опухоли, T индекс по TNM, группировочная стадия по AJCC, суррогатный подтип опухоли, а также мутационный статус генов BRCA1/2 и достижение полного лечебного патоморфоза. Решение о включении в многофакторный анализ группировочной стадии было принято в связи с выраженной тенденцией к повышению риска прогрессирования опухолевого процесса в зависимости от влияния данного фактора, а также его прогностической значимостью в общей популяции исследования. Результаты представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке безрецидивной выживаемости пациенток с местно-распространенным РМЖ – анализ в группах после «псевдорандомизации»

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	0,861	0,599-1,237	0,418
Grade*	1,237	0,959-1,598	0,102
Стадия – Т*	1,346	1,096-1,655	0,005
Стадия			
ША	1**	-	-
ШВ	0,962	0,513-1,803	0,904
ШС	1,211	0,789-1,859	0,379
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	0,961	0,605-1,527	0,865
HER2+	1,209	0,683-2,139	0,513
ТНPMЖ	1,734	1,045-2,879	0,033
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,461	0,863-2,469	0,157
Статус неизвестен	1,125	0,733-1,725	0,589
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,514	0,339-0,781	0,002

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

Результаты многофакторного анализа подтвердили онкологическую радикальность выполнения органосохраняющих вариантов хирургического лечения при местно-распространенных формах РМЖ – нами не было выявлено каких-либо достоверных различий в безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения (ОР 0,861; 95% ДИ 0,588-1,237; p=0,418). В многофакторном анализе независимой прогностической значимостью обладала Т стадия опухолевого процесса (ОР 1,346; 95% ДИ 1,096-1,655; p=0,005), тройной негативный подтип РМЖ (ОР 1,734; 95% ДИ 1,045-2,879; p=0,033), а также факт достижения полного лечебного патоморфоза после проведенной неоадьювантной химиотерапии (ОР 0,514; 95% ДИ 0,339-0,781; p=0,002).

Группировочная стадия заболевания по AJCC, степень злокачественности опухоли, а также мутационный статус генов BRCA1/2 не имели самостоятельного прогностического значения в популяции пациенток, сформированной с использованием методологии проведения «псевдорандомизации».

4.5.4. Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток: однофакторный анализ

В этой же популяции пациенток было принято решение о проведении анализа других конечных точек – локорегионарной безрецидивной выживаемости и общей выживаемости. Альтернативно мы могли провести этот вид анализа в отдельно сформированных группах пациенток, сформированных аналогичным методом, но с учетом факторов, продемонстрировавших достоверное прогностическое влияние с точки зрения соответствующих конечных точек. Однако, именно для безрецидивной выживаемости пациенток было отмечено наибольшее количество событий (n=142) по сравнению с общей выживаемостью (n=93) и локорегионарной безрецидивной выживаемостью (n=48). Кроме того, эта конечная точка тесно коррелирует с двумя другими. Исходя из этих предпосылок, мы отказались от формирования дополнительных когорт пациенток для анализа общей выживаемости и/или безрецидивной выживаемости, а также от анализа беспрогрессивной выживаемости в одной из указанных популяций.

Напомним, что в рамках анализа «локорегионарной» безрецидивной выживаемости в качестве события принимался рецидив опухолевого процесса в молочной железе или в ипсилатеральных регионарных лимфатических узлах. Пациентки с системным прогрессированием опухолевого процесса считались цензурированными на момент возникновения прогрессирования. Всего развитие локорегионарных рецидивов было зарегистрировано у 48 (8,9%) пациенток, 10 (5,5%) пациенток в группе органосохраняющего лечения и 38 (10,6%) в группе выполнения мастэктомии. Кривые Каплана-Майера по безрецидивной

выживаемости пациенток в «псевдорандомизационных» группах пациенток представлены на Рисунке 38. Показатель 3-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 97,3% (95% ДИ 95,7-99,1%) и 98,8% (95% ДИ 97,2-100,0%) в группе мастэктомии и органосохраняющего лечения, соответственно (Таблица 32 – данные по выживаемости в других проанализированных временных точках).

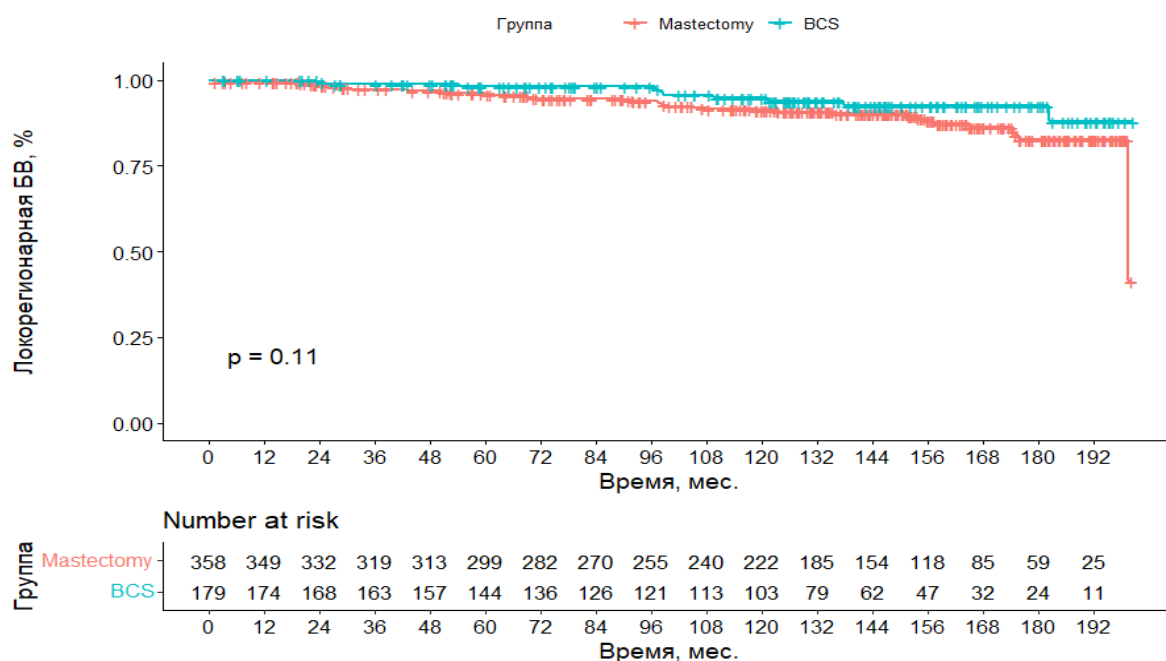


Рисунок 38 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в рамках propensity-score анализа; БВ – безрецидивная выживаемость

Таблица 32 – Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения – анализ в группах «псевдорандомизации»

Группа	ОСЛ (N = 179)		Мастэктомия (N = 358)	
	ЛБВ, %	95% ДИ	ЛБВ, %	95% ДИ
24	99,4	98,3-100,0%	97,3%	97,3-99,8%
48	98,8%	97,2-100,0%	94,9%	94,9-98,7%
72	98,1%	96,1-100,0%	92,0%	92,0-97,0%
96	98,1%	96,1-100,0%	91,1%	91,1-96,5%
ОР	0,567; 95% ДИ 0,282-1,139; p = 0,111			

*ОСЛ – органосохраняющее лечение, ЛБВ – локорегионарная безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

В Таблице 33 представлены результаты однофакторного анализа по локорегионарной беспрогрессивной выживаемости. Отметим, что выбранный вариант проведенного хирургического лечения не оказывал значимого влияния на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток.

Таблица 33 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток с местнораспространенным РМЖ – анализ в группах после распределения пациенток методом «псевдорандомизации»

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	0,567	0,282-1,139	0,111
Возраст, лет*	0,986	0,947-1,027	0,493
Размер опухоли*	1,006	0,989-1,023	0,468
ECOG (0 vs 1)	0,653	0,364-1,170	0,152
Grade*	1,238	0,828-1,852	0,298
Стадия – Т*	1,288	0,975-1,701	0,075
Стадия – N*	0,968	0,655-1,430	0,871
Стадия			
IIIA	1**	-	-
IIIB	0,972	0,346-2,737	0,958
IIIC	1,060	0,491-2,291	0,881
ER+ (0-2 vs ≥3)	0,686	0,386-1,220	0,200
PR+ (0-2 vs ≥3)	0,631	0,341-1,166	0,142
HER2+	0,666	0,361-1,229	0,193

Продолжение Таблицы 33

Ki67 >20%	1,192	0,676-2,100	0,544
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	0,192	0,531-2,674	0,671
HER2+	0,955	0,336-2,715	0,931
ТНPMЖ	2,177	0,959-4,942	0,062
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	2,327	1,011-5,353	0,047
Статус неизвестен	2,098	1,099-4,007	0,025
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,940	0,504-1,752	0,846

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

4.5.5. Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток: многофакторный анализ

Отметим, что в целом результаты однофакторного анализа по данной конечной точке оказались малоинформативными – возможно, по причине небольшого количества событий для анализа. В частности, такие идентифицированные ранее мощные прогностические факторы, как тройной негативный вариант опухоли (ОР 2,177; 95% ДИ 0,959-4,942; $p=0,062$), III стадия процесса (ОР 1,060; 95% ДИ 0,491-2,291; $p=0,881$), достижение полного лечебного патоморфоза после неoadьювантной терапии (ОР 0,940; 95% ДИ 0,504-1,752; $p=0,946$) не показало значимости при заданном пороге статистической достоверности $p<0,05$. Тем не менее, для получения дополнительной информации было принято решение о попытке проведения многофакторного анализа с более «либеральным» выбором допустимого уровня ошибки первого рода $<0,10$. Таким образом, в многофакторный анализ по оценке локорегионарной безрецидивной выживаемости вошли такие переменные, как вид хирургического лечения,

мутационный статус генов *BRCA1/2* и суррогатный подтип опухоли. Результаты многофакторного анализа представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток с местнораспространенным РМЖ – анализ в группах после «псевдорандомизации»

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	0,587	0,292-1,180	0,134
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,196	0,532-2,691	0,665
HER2+	0,993	0,344-2,865	0,989
ТНРМЖ	2,118	0,897-5,003	0,087
Мутация <i>BRCA1/2</i>			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	2,039	1,059-3,927	0,040
Статус неизвестен	1,902	0,812-4,458	0,139
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,825	0,430-1,587	0,565

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

Результаты многофакторного анализа локорегионарной безрецидивной выживаемости также не продемонстрировали достоверных различий в риске развития локорегионарных рецидивов РМЖ (ОР 0,587; 95% ДИ 0,292-1,180; $p=0,134$), среди других факторов удалось выделить наличие мутаций в генах *BRCA1/2* (ОР 2,039; 95% ДИ 1,059-3,972; $p=0,040$) на вероятность возникновения локорегионарных рецидивов. Среди пациенток с ТН РМЖ была отмечена тенденция к повышению рисков, однако не достигшая статистической значимости (ОР 2,188; 95% ДИ 0,897-5,003; $p=0,087$).

4.5.6. Общая выживаемость пациенток: однофакторный анализ

Аналогичным образом была проанализирована и общая выживаемость пациенток. Показатель 3-летней общей выживаемости составил 97,2% (95% ДИ 95,5-98,9%) в группе мастэктомии и 97,2 (95% ДИ 94,8-99,7%) в группе органосохраняющего лечения. В графическом виде данные по выживаемости представлены на Рисунке 39, в Таблице 35 представлены данные по общей выживаемости пациенток в других проанализированных временных точках. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по данной конечной точке представлены в Таблице 36.

Таблица 35 – Общая выживаемость пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения – анализ в группах «псевдорандомизации»

Группа	ОСЛ (N = 179)		Мастэктомия (N = 358)	
	ОВ, %	95% ДИ	ОВ, %	95% ДИ
Время, мес.				
24	98,9%	97,4-100,0%	98,9%	97,8-100,0%
48	96,6%	94,0-99,3%	95,7%	93,6-97,9%
72	93,5%	89,8-97,3%	93,3%	90,7-96,0%
96	89,4%	84,7-93,3%	90,3%	87,2-93,6%
ОР	1,049; 95% ДИ 0,672-1,637; p = 0,834			

*ОСЛ – органосохраняющее лечение, БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

В однофакторном анализе общей выживаемости в данной когорте пациенток вариант хирургического лечения не оказывал достоверного влияния на отдаленные результаты лечения пациенток (ОР 1,049; 95% ДИ 0,672-1,637; p=0834). Мы также не выявили достоверного влияния возраста пациенток (ОР 1,003; 95% ДИ 0,973-1,033; p=0,868), размера опухоли (ОР 1,001; 95% ДИ 0,989-1,013; p=0,853), функционального статуса пациентки по шкале ECOG (ОР 0,786; 95% ДИ 0,516-1,198; p=0,262), мутационного статуса генов BRCA1/2 (ОР 1,684; 95% ДИ 0,884-3,208; p=0,113). Кроме того, ПС (ОР 1,318; 95% ДИ 0,768-2,265;

$p=0,317$) или ПШВ (ОР 1,304; 95% ДИ 0,767-2,633; $p=0,459$) группировочная стадия по AJCC также не оказывали достоверного влияния на общую выживаемость пациенток.

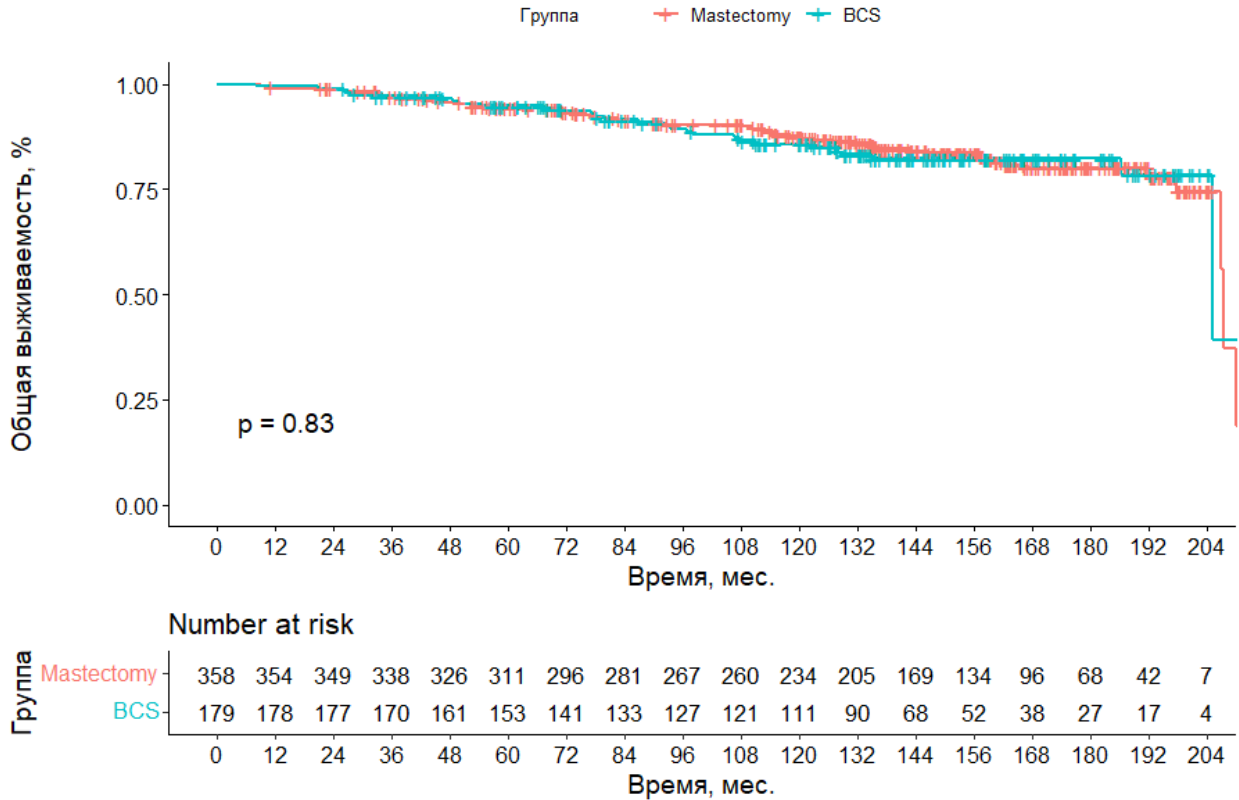


Рисунок 39 – Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток в рамках propensity-score анализа

Таблица 36 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке общей выживаемости пациенток с местно-распространенным РМЖ – анализ в группах после распределения пациенток методом «псевдорандомизации»

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	1,049	0,672-1,637	0,834
Возраст, лет*	1,003	0,973-1,033	0,868
Размер опухоли*	1,001	0,989-1,013	0,853
ECOG (0 vs 1)	0,786	0,516-1,198	0,262
Ст. злокачественности*	1,571	1,153-2,140	0,004
Стадия – Т*	1,252	1,021-1,536	0,031
Стадия – N*	0,961	0,718-1,286	0,788
Стадия			
ША	1**	-	-
ПШВ	1,304	0,767-2,633	0,459
ПШС	1,318	0,768-2,265	0,317

Продолжение Таблицы 36

ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,508	0,333-0,776	0,002
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,502	0,314-0,803	0,004
HER2+	0,780	0,495-1,229	0,284
Ki67 >20%	1,882	1,222-2,899	0,004
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	2,132	1,055-4,307	0,035
HER2+	1,816	0,778-4,231	0,167
ТНPMЖ	4,404	2,212-8,770	<0,001
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,684	0,884-3,208	0,113
Статус неизвестен	0,994	0,567-1,744	0,984
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,647	0,384-1,090	0,102

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

Значимыми предикторами общей выживаемости в данном варианте анализа оказалась Т стадия опухолевого процесса (ОР 1,252; 95% ДИ 1,021-1,536; $p=0,031$), люминальный В подтип опухоли (ОР 2,132; 95% ДИ 1,055-4,307; $p=0,035$), тройной негативный подтип РМЖ (ОР 0,404; 95% ДИ 2,212-8,770; $p<0,001$). Примечательно, что в сформированной когорте пациенток достижение полного лечебного патоморфоза не было достоверным предиктором общей выживаемости пациенток (ОР 0,647; 95% ДИ 0,384-1,090; $p=0,102$), хотя «направление» отношения рисков указывает на высокую вероятность значимости данного фактора.

4.5.7. Общая выживаемость пациенток: многофакторный анализ

С учетом полученных в однофакторном анализе результатов было решено провести многофакторный анализ. В него было включены факторы, продемонстрировавшие достоверность в однофакторном анализе, а также вариант

органосохраняющего лечения и достижения полного лечебного патоморфоза. Результаты суммированы в Таблице 37.

Таблица 37 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке общей выживаемости пациенток с местно-распространенным РМЖ – анализ в группах после «псевдорандомизации»

Фактор	ОР	95% ДИ	p
ОСЛ – да	1,024	0,654-1,604	0,916
Ст. злокачественности	1,339	0,959-1,870	0,08
Стадия Т	1,226	0,996-1,510	0,054
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	2,288	1,126-4,466	0,022
HER2+	2,305	0,976-5,449	0,057
ТНRMЖ	4,581	2,225-9,435	<0,001
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,456	0,264-0,786	0,004

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

По результатам проведенного многофакторного анализа независимыми прогностическими факторами оказался только подтип опухоли – по сравнению с люминальным А подтипом нами было выявлено повышение риска смерти пациенток с тройным негативным РМЖ (ОР 4,581; 95% ДИ 2,225-9,435; $p < 0,001$) или люминальным В подтипом (ОР 2,288; 95% ДИ 1,126-4,466; $p = 0,022$) опухоли. Увеличение стадии Т по классификации TNM (ОР 1,226; 95% ДИ 0,996-1,510; $p = 0,054$), HER2-позитивный подтип опухоли (ОР 2,305; 95% ДИ 0,976-5,449; $p = 0,057$) и степень злокачественности опухоли (ОР 1,339; 95% ДИ 0,959-1,870; $p = 0,08$) продемонстрировали выраженную тенденцию к повышению риска смерти пациенток, однако не достигло статистической значимости при заданном уровне достоверности $p < 0,05$. Примечательно, что в многофакторном анализе нами была отмечена высокая статистическая значимость достижения полной патоморфологической регрессии опухоли (ОР 0,456; 95% ДИ 0,264-0,786; $p = 0,004$),

что согласуется с результатами других наблюдений. Дополнительно мы провели «разведочный» анализ данных, сформировав многофакторную модель по общей выживаемости без включения в нее полной патоморфологической регрессии – это не привело к существенному изменению коэффициентов для других анализируемых факторов (данные не представлены).

Суммируя результаты этого подраздела, можно уверенно сделать вывод, что выбор органосохраняющего варианта хирургического лечения или мастэктомии не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты лечения у пациенток с местно-распространенным РМЖ после неoadьювантной терапии. Такой вывод позволяет сделать проведенный всесторонний анализ данной проблемы.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1. Характеристики пациенток

В рамках данной части диссертационного исследования были проанализированы результаты лечения 874 пациенток с IIIA-IIIС стадиями РМЖ, которые соответствовали критериям местно-распространенного опухолевого процесса и были подвергнуты хирургическому лечению после завершения этапа неoadьювантной лекарственной терапии, а также критериям включения и исключения для данной части диссертационной работы. В данную часть диссертационной работы были включены только те пациентки, которым был выполнен хирургический этап лечения. Общая характеристика анализируемой группы пациенток представлена в Таблице 38.

Таблица 38 – Анализ влияния сроков выполнения хирургического лечения после неoadьювантной терапии – общая характеристика пациенток

Признак	Н пациенток	% (min-max)
Всего включено	874	100%
Возраст, медиана	45,8 лет	25,9-74,0 лет
Стадия Т*		
Т1	254	29,1%
Т2	138	15,7%
Т3	292	33,4%
Т4	190	21,7%
Стадия N*		
N0	52	5,9%
N1	275	31,5%
N2	413	47,2%
N3	134	15,3%
Стадия AJCC		
IIIA	571	65,3%
IIIB	169	19,3%

Продолжение Таблицы 38

ИПС	134	15,3%
Размер опухоли, медиана	61 мм	20-121 мм**
Гистологический тип		
Протоковый	793	90,7%
Дольковый	71	8,1%
БДУ/другие типы	10	1,1%
Ст. злокачественности		
Grade 1	166	19,0%
Grade 2	416	47,6%
Grade 3	292	33,4%
Подтип опухоли		
Люминальный А	181	20,7%
Люминальный В (HER2-)	128	14,6%
Люминальный В (HER2+)	199	22,8%
HER2+	151	17,4%
Тройной негативный	215	24,5%
Предоперационная**		
Химиотерапия	794	90,8%
Эндокринотерапия	85	9,7%
Анти-HER2-терапия	361	41,3%
Другие виды терапии***	5	0,57%
Мутации BRCA1/2		
Выявлены	102	11,7%
Не выявлены	618	70,7%
Статус неизвестен	154	17,6%
Полный патоморфоз		
Нет	613	70,1%
Да	261	29,9%
Время до хирургического лечения, медиана	30 дней	10-95 дней

*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 неoadъювантной терапии (например, химиотерапия + анти-HER2-терапия); БДУ – без дополнительного уточнения

Медиана возраста пациенток составила 45,8 лет (25,9-76,6 лет), гистограмма возрастного распределения пациенток представлена на Рисунке 40. Медиана размера первичной опухоли составила 61 мм (от 20 до 121 мм).

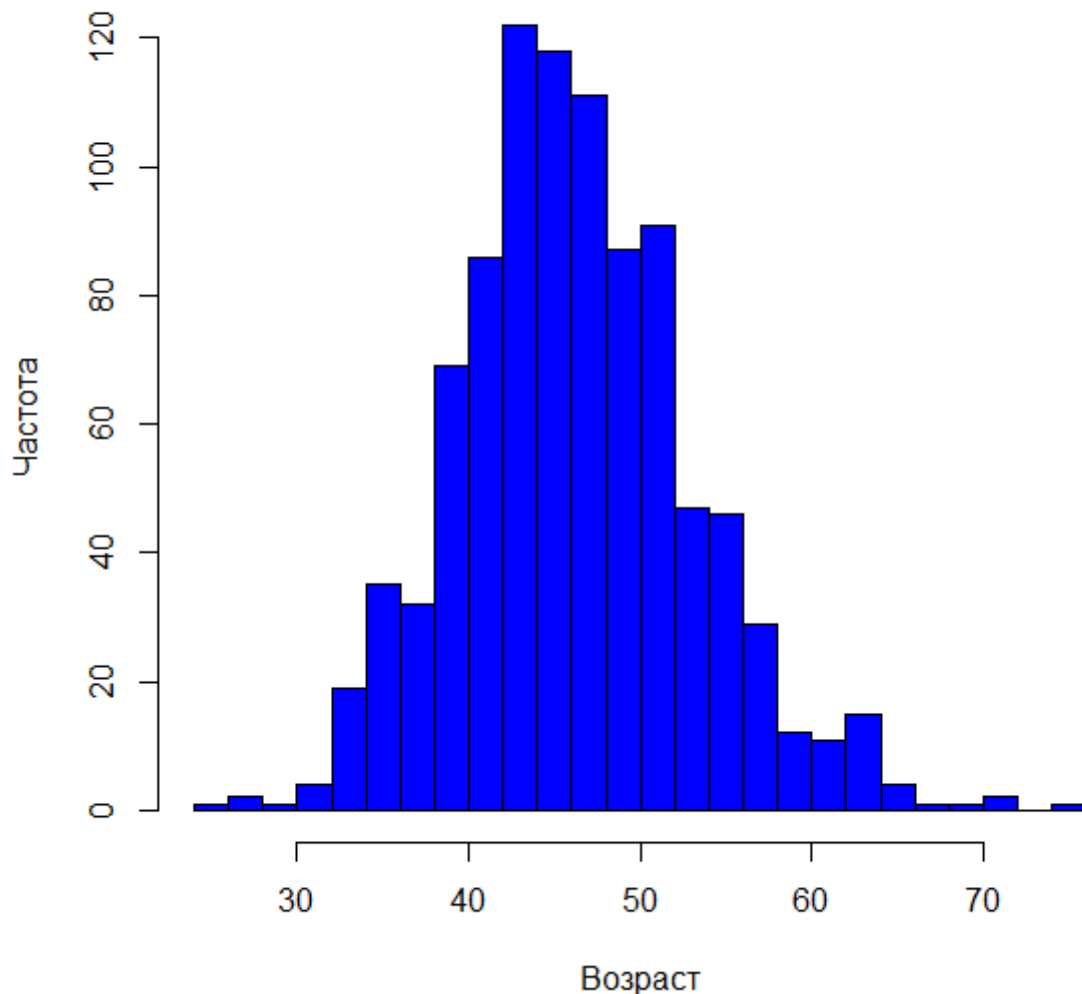


Рисунок 40 – Распределение пациенток по возрасту

У всех (100%) пациенток была диагностирована III стадия опухолевого процесса, IIIA, IIIB и IIIC подстадии были у 571 (65,3%), 169 (19,3%) и 134 (15,3%) пациенток, соответственно. Распределение по T и N индексам классификации TNM внутри указанных стадий представлено на Рисунках 41 и 42. В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании не участвовали пациентки с наличием отдаленных метастазов, соответственно, ни у одной пациентки не было отмечено M1 стадии опухолевого процесса.

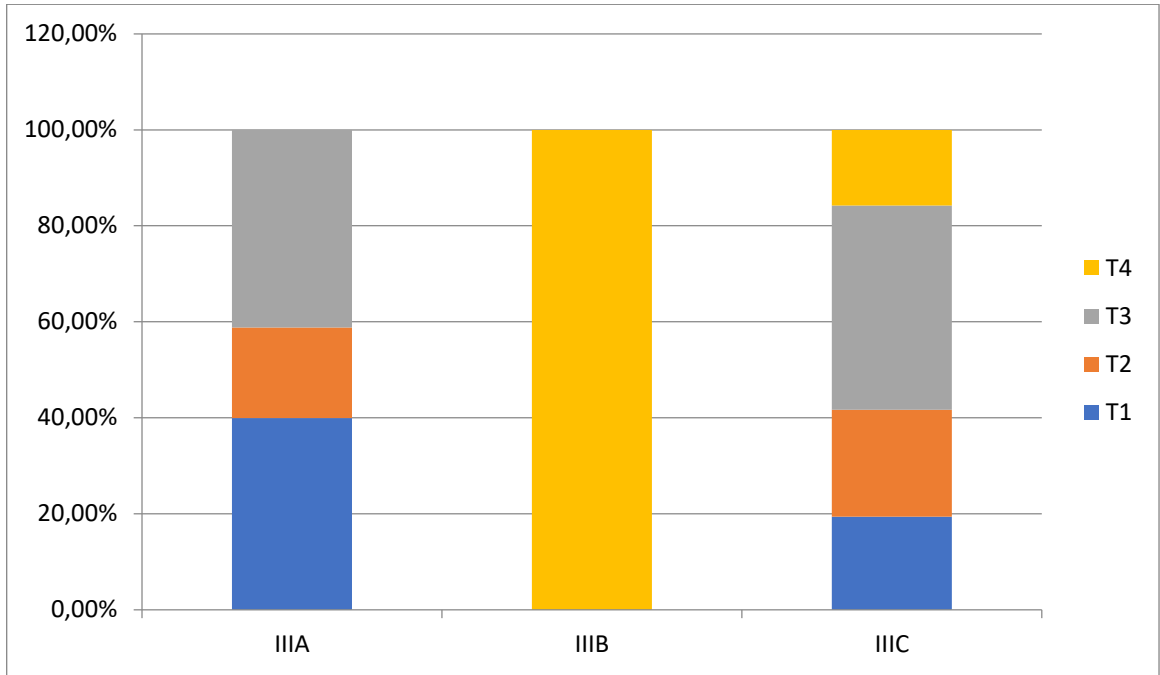


Рисунок 41 – Распределение пациенток по стадиям – первичная опухоль (Т)

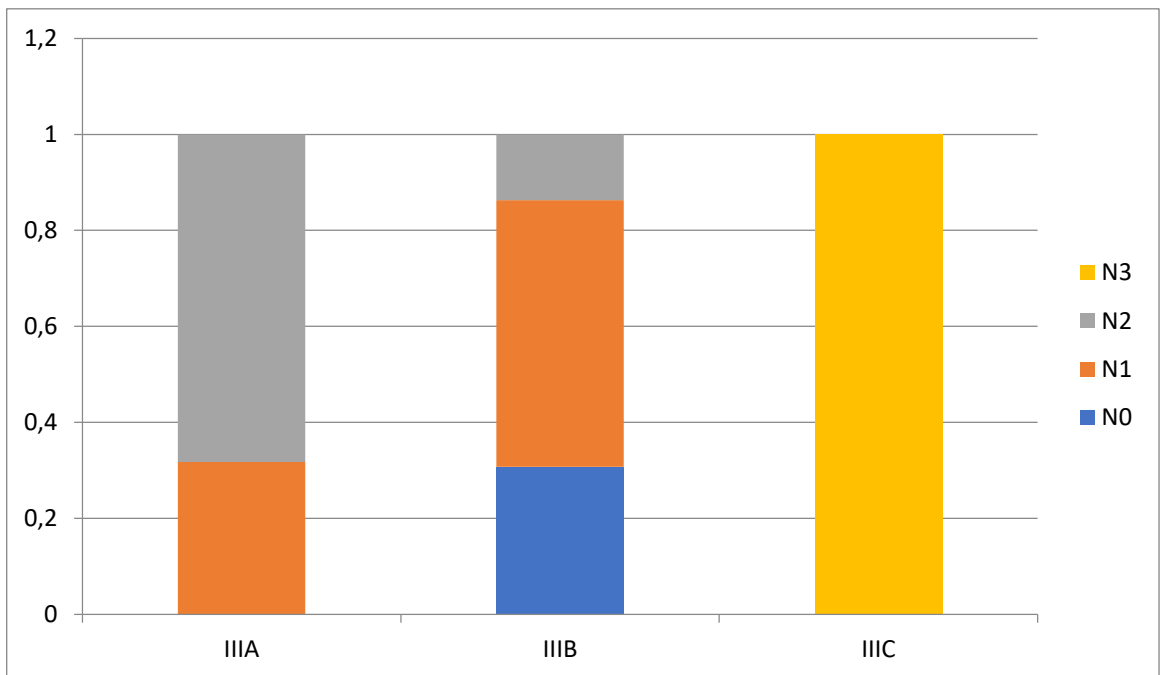


Рисунок 42 – Распределение пациенток по стадиям – лимфатические узлы (N)

У 793 (90,7%) пациенток гистологический тип опухоли соответствовал инвазивной протоковой карциноме, у 71 (8,1%) пациентки был диагностирован дольковый морфологический вариант данного заболевания, у 13 (1,5%) пациенток в первичной медицинской документации отсутствовала информация о

морфологическом подтипе опухоли. У 166 (19,0%), 466 (47,6%) и 292 (33,4%) пациенток была 1, 2 и 3 степень злокачественности опухоли, соответственно.

Наибольшее количество пациенток относилось к люминальным суррогатным подтипам РМЖ – 508 (58,2%), из них люминальный А и люминальный В подтип были у 181 (20,7%) и 327 (37,4%) пациенток соответственно, у 151 (17,4%) был HER2-позитивный РМЖ без экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а у 215 (24,5%) был тройной негативный суррогатный подтип РМЖ. Так как подтип заболевания имеет критическое значение с точки зрения определения лечебной тактики и прогноза пациенток дополнительно были проанализированы характеристики пациенток в зависимости от данного фактора – результаты представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Анализ влияния сроков выполнения хирургического лечения после неoadьювантной терапии – характеристика пациенток в зависимости от подтипа опухоли

Подтип	Люм. А	Люм. В.	HER2+	ТНМРЖ
Всего пациенток	181 (100%)	327 (100%)	151 (100%)	215 (100%)
Возраст, медиана	45,8 (25,9-66,1)	45,9 (30,3-70,4)	46 (33-71,3)	45,2 (28,6-69,6)*
Статус ECOG				
0	85 (47,0%)	162 (49,5%)	62 (41,1%)	117 (54,4%)
1	96 (53,0%)	165 (50,5%)	89 (58,9%)	98 (45,6%)*
Стадия T¹				
T1	58 (32,0%)	110 (33,6%)	40 (26,5%)	46 (21,3%)
T2	29 (16,0%)	49 (15,0%)	22 (35,1%)	38 (17,7%)
T3	61 (33,7%)	93 (28,4%)	53 (35,1%)	85 (39,5%)
T4	33 (18,2%)	75 (22,9%)	36 (23,8%)	46 (21,4%)
Стадия N¹				
N0	11 (7,0%)	23 (3,7%)	10 (6,6%)	9 (3,7%)
N1	56 (28,7%)	94 (33,5%)	53 (35,1%)	72 (33,5%)
N2	93 (47,4%)	155 (45,6%)	67 (44,4%)	98 (45,6%)
N3	21 (16,8%)	55 (17,2%)	21 (13,9%)	37 (17,2%)
Стадия AJCC				
IIA	130 (71,8%)	206 (63,0%)	98 (64,9%)	137 (63,7%)
IIВ	30 (16,6%)	66 (20,2%)	32 (21,2%)	41 (19,1%)
IIС	21 (11,6%)	55 (16,8%)	21 (13,9%)	37 (17,2%)

Продолжение Таблицы 39

Гистотип				
Протоковый	159 (87,8%)	294 (89,9%)	125 (82,8%)	215 (100%)*
Дольковый	19 (10,5%)	31 (9,5%)	21 (13,9%)	0 (0%)
БДУ/другие	3 (1,7%)	2 (0,6%)	5 (3,3%)	0 (0%)
Ст.злокачественности				
Grade 1	46 (25,4%)	84 (25,7%)	36 (23,8%)	0 (0%)
Grade 2	87 (48,1%)	152 (46,5%)	85 (56,3%)	92 (42,8%)
Grade 3	91 (27,8%)	91 (27,8%)	30 (19,9%)	123 (57,2%)*
Предоперационная²				
Химиотерапия	142 (78,5%)	286 (87,5%)	151 (100%)*	215 (100%*)
ЭТ	39 (21,5%)*	46 (14,1%)*	0 (0%)	0 (0%)
Анти-HER2-терапия	5 (2,8%)	198 (60,6%)*	148 (98,0%)*	10 (4,7%)
Другое	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	3 (1,4%)
Мутации BRCA1/2				
Выявлены	12 (6,6%)	23 (7,0%)	9 (6,0%)	58 (27,0%)*
Не выявлены	135 (74,6%)	244 (74,6%)	109 (74,6%)	130 (60,5%)
Статус неизвестен	34 (18,8%)	60 (18,3%)	33 (21,9%)	27 (12,6%)
Полный патоморфоз				
Не достигнут	156 (86,2%)	258 (78,9%)	88 (58,3%)	111 (51,6%)
Достигнут	25 (13,8%)	69 (21,1%)	63 (41,7%)*	104 (48,4%)*
Время до хирургического лечения, дней	32 (13-77)	30 (11-95)	28 (10-66)	30 (11-72)

¹указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; ²сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неоадьювантной терапии; БДУ – без дополнительного уточнения; *различия статистически достоверны при пороговом уровне статистической значимости $p < 0,05$

Как видно из Таблицы выше, суррогатный подтип опухоли оказывал существенное влияние на большинство значимых клинических характеристик пациенток. В частности, пациентки с тройным негативным фенотипом РМЖ были достоверно моложе по сравнению с другими категориями пациенток, чаще имели

протоковый вариант опухоли и высокую степень злокачественности, кроме того, наличие данного подтипа опухоли было ассоциировано с достоверно более высокой частотой встречаемости патогенных мутаций в генах BRCA1/2. Патогенные мутации в указанные гены при люминальном А, люминальном В, HER2-позитивном и тройном негативных подтипах заболевания были выявлены у 12 (6,6%), 23 (7,0%), 9 (6,0%) и 58 (27,0%) пациенток, соответственно. В 72% случаев мутации BRCA1/2 были выявлены при помощи ПЦР-тестирования, у 28% случаев – после выполнения секвенирования нового поколения (NGS). Фенотипические характеристики опухоли также тесно коррелировали с вероятностью достижения полной патоморфологической регрессии (Рисунок 43).

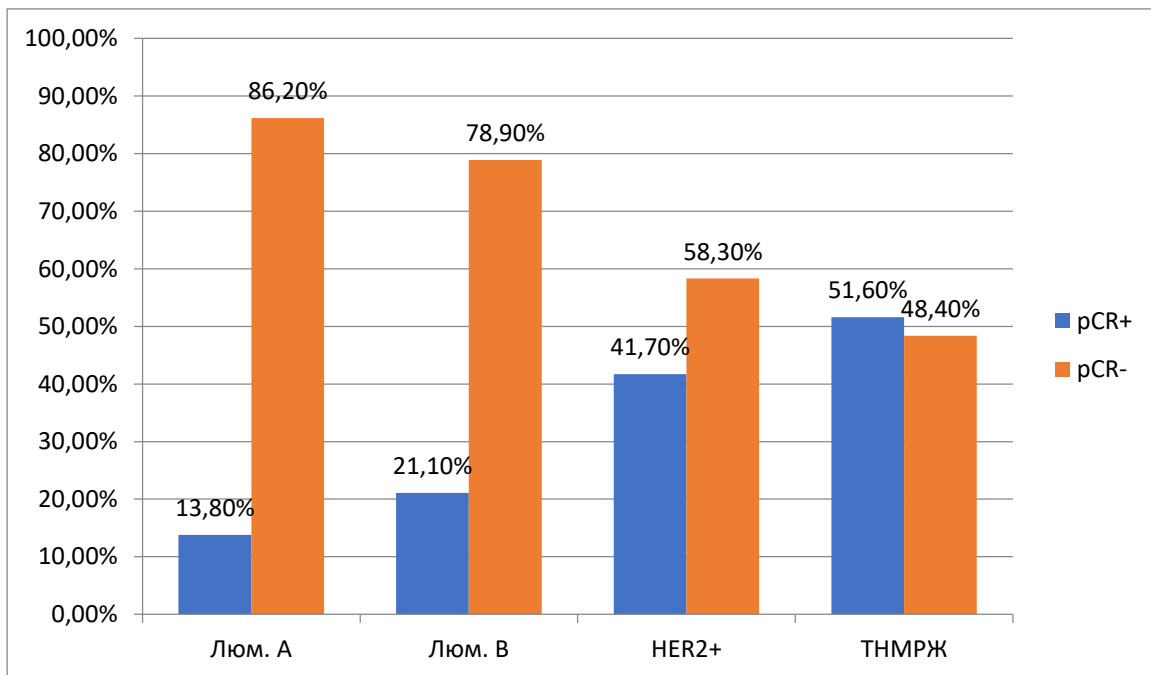


Рисунок 43 – Вероятность достижения полного лечебного патоморфоза в зависимости от суррогатного подтипа опухоли

Наиболее часто в качестве предоперационного лечения назначалась химиотерапия – вне зависимости от подтипа опухоли. Данный вид лечения был проведен всем (100%) пациенткам с тройным негативным вариантом РМЖ и с HER2-позитивным подтипом данного заболевания. При люминальном А и люминальном В подтипах химиотерапия проводилась у 142 (78,5%) и 286 (87,5%) пациенток

соответственно. Неoadъювантная эндокринотерапия как самостоятельный метод лечения была назначена 39 (21,5%) и 46 (14,1%) пациенткам, соответственно, при этом у 5 (0,57%) пациенток был осуществлен переход с эндокринотерапии на химиотерапию в связи с отсутствием клинического эффекта.

Активация сигнального пути HER2/ERBB2 была выявлена суммарно у 350 пациенток, из них на долю люминальных подтипов пришлось 199 (56,8%) пациенток. У 290 (82,9%) пациенток гиперэкспрессия HER2 была выявлена по данным иммуногистохимического исследования (3+), еще у 60 (17,1%) уровень экспрессии HER2-neu был оценен как 2+, но по данным FISH была выявлена амплификация соответствующего гена. Отметим, что число пациенток, которым проводилась анти-HER2-терапия, указанное в таблице, не соответствует числу пациенток, которые были отнесены к категории HER2-позитивных (вне зависимости от наличия или отсутствия экспрессии рецепторов женских половых гормонов). Этот факт объясняется тем, что в наше исследование вошло 12 пациенток, у которых гиперэкспрессия HER2-neu была выявлена только в неинвазивном компоненте опухоли, но которым несмотря на это была проведена анти-HER2-терапия трастузумабом в составе неoadъювантной терапии. Подробнее результаты лечения в данной категории пациенток обсуждены ниже. Кроме того, было включено 19 (2,2%) пациенток, которым, несмотря на наличие иммуногистохимической гиперэкспрессии HER2 или амплификации соответствующего гена (по данным *in situ* гибридизации) данный вид лечения проведен не был. Еще у 5 (0,57%) пациенток получали другие виды противоопухолевой терапии в составе режиме неoadъювантного лечения в рамках различных клинических исследований (иммунотерапия, ингибиторы CDK4/6). С учетом малого числа этих пациенток мы не проводили отдельный анализ влияния данного фактора в последующем.

5.2. Время до выполнения хирургического лечения

Медиана времени до проведения хирургического лечения в общей популяции исследования составила 30 дней (от 10 до 95 дней), Рисунок 44 отображает инвертированную кривую Каплана-Майера по времени до выполнения хирургического лечения. Как видно из отображенных данных, большинство пациенток прошли хирургический этап лечения в срок от 23 до 39 дней. На Рисунке 45 проведен аналогичный анализ в зависимости от суррогатного подтипа опухоли. Нами не проводился сбор информации и анализ эффективности в зависимости от схем использованной лекарственной терапии, а также анализ эффективности различных видов предоперационной терапии, так как это не было предусмотрено целями и задачами данной диссертационной работы. Медиана длительности наблюдения за включенными в исследование пациентками составила 147 мес. (95% ДИ 144-152 мес.) Расчет последнего проводился обратным методом Каплана-Майера.

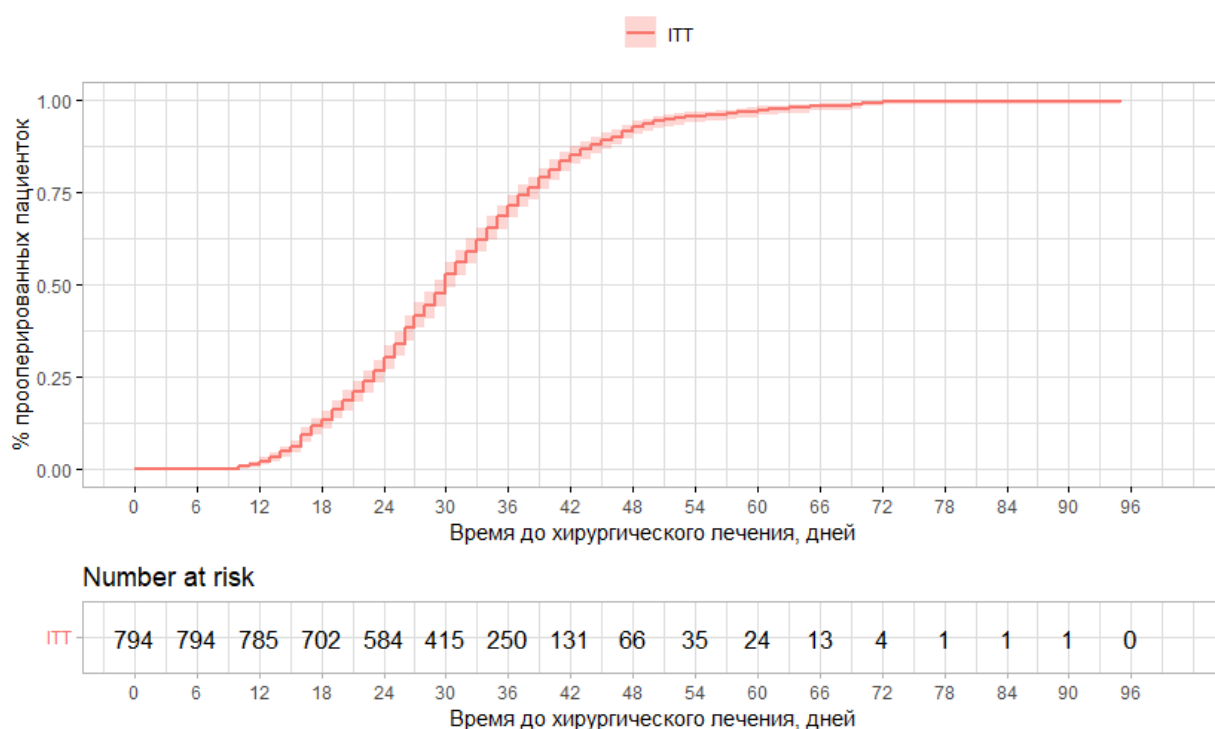


Рисунок 44 – Инвертированная кривая Каплана-Майера по времени до выполнения хирургического лечения (все пациентки, получавшие химиотерапию)

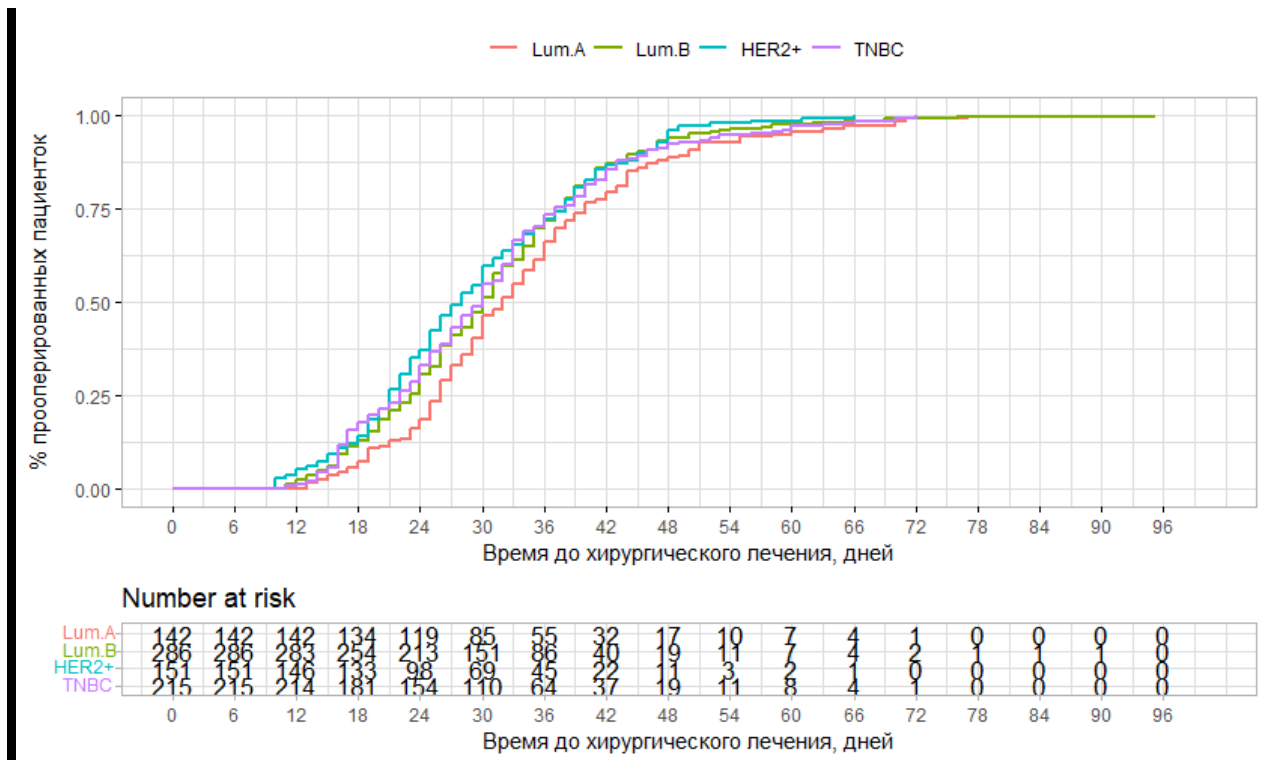


Рисунок 45 – Инвертированная кривая Каплана-Майера по времени до выполнения хирургического лечения (в зависимости от фенотипа опухоли)

Как видно исходя из данных, представленных на Рисунке 45, достоверных различий между суррогатными подгруппами пациенток, по сравнению с пациентками с люминальным А подтипом, пациентки с другими подтипами РМЖ характеризовались достоверно более коротким периодом до выполнения хирургического этапа лечения ($p=0,012$).

5.3. Частота достижения полной патоморфологической регрессии в зависимости от сроков выполнения хирургического лечения и других факторов

5.3.1. Однофакторный логистический регрессионный анализ

Первичной конечной точкой данной части диссертационной работы была частота достижения полной патоморфологической регрессии опухоли в зависимости от сроков проведения хирургического лечения. Всего в популяции

пациенток, включенных в данную часть диссертационного исследования, полный лечебный патоморфоз был отмечен у 250 (31,4%) пациенток. Для анализа указанной конечной точки на первом этапе нами был проведен логистический регрессионный анализ влияния различных факторов на вероятность достижения полного патоморфоза опухоли при местно-распространенном РМЖ. Результаты проведенного анализа суммированы в Таблице 40.

Таблица 40 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности достижения полной патоморфологической регрессии

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
Время, дней*	0,982	0,969-0,996	0,009
Возраст, лет*	0,979	0,957-1,001	0,112
Размер опухоли*	0,991	0,982-0,999	0,041
ECOG (0 vs 1)	0,951	0,705-1,283	0,743
Grade*	1,336	1,091-1,685	0,007
Стадия			
IIIА	1 (референс)	-	-
IIIВ	1,036	0,703-1,515	0,855
IIIС	1,290	0,844-1,952	0,233
ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,286	0,208-0,392	<0,001
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,237	0,158-0,346	<0,001
HER2+	0,657	0,480-0,895	0,008
Ki67 >20%	2,075	1,527-2,832	<0,001
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,723	1,025-2,791	0,052
HER2+	4,367	2,501-7,899	<0,0001
ТНРМЖ	5,715	3,380-10,064	<0,0001
Мутация <i>BRCA1/2</i>			
Не выявлена	1 (референс)	-	-
Выявлена	1,483	0,942-2,312	0,085
Статус неизвестен	0,845	0,553-1,269	0,426

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

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; $p = 0,009$). Ожидается, другими факторами, оказывающими значимое влияние на вероятность достижения полного лечебного патоморфоза были подтип опухоли – «агрессивные» подтипы РМЖ, нелюминальный HER2-позитивный и тройной негативный характеризовались наибольшей вероятностью достижения полной патоморфологической регрессии опухоли ($p < 0,0001$ для обоих сравнений) по сравнению с люминальным А подтипом.

Увеличение степени злокачественности опухоли на каждую единицу градации также было ассоциировано с достоверным повышением шансов достижения полного патоморфоза (ОШ 1,336; $p = 0,007$), как и высокий уровень пролиферативной активности опухоли – при значении индекса Ki-67 $\geq 20\%$ отношение шансов достижения полного патоморфоза увеличивалось до 2,075 ($p < 0,001$).

Примечательно, что при оценке влияния размеров первичной опухоли на вероятность достижения полного патоморфоза было выявлено, что его вероятность тем ниже, чем больше размеры первичной опухоли – за каждый 1 мм увеличения размеров первичной опухоли вероятность полной патоморфологической регрессии статистически достоверно снижалась (ОШ 0,99; $p = 0,041$). Такие факторы, как возраст пациенток и общий статус по шкале ECOG не оказывали значимого влияния на вероятность достижения полного лечебного патоморфоза опухоли.

5.3.2. Многофакторный логистический регрессионный анализ

Следующим шагом, с целью проверки независимого «вклада» проанализированных факторов было решено провести многофакторный анализ влияния различных признаков на вероятность достижения полного патоморфоза. В многофакторную модель были включены те факторы, которые оказались

достоверными по результатам однофакторного анализа. В то же время, мы не включали в анализ по отдельности экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерона и уровень пролиферативной активности опухоли, так как эти факторы «заложены» в определение суррогатных молекулярных подтипов опухоли и, очевидно, тесно коррелируют с этими переменными. Результаты проведенного многофакторного анализа суммированы в Таблице 41.

Таблица 41 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности достижения полной патоморфологической регрессии

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
β_0 (intercept)	0,376	0,139-0,994	0,048
Размер опухоли*	0,991	0,981-0,999	0,038
Grade*	1,065	0,840-1,351	0,487
Время, дней*	0,986	0,972-1,000	0,049
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1 (референс)	-	-
Люм. В подтип	1,675	0,979-2,972	0,067
HER2+	4,232	2,409-7,696	<0,001
ТНРМЖ	5,362	3,115-9,598	<0,001

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

Таким образом, в многофакторный анализ были включены такие переменные, как время до выполнения хирургического лечения, размер опухоли перед хирургическим лечением, степень её злокачественности, а также суррогатный молекулярный подтип новообразования. Размер опухоли, время до выполнения хирургического лечения, а также тройной негативный или HER2-позитивный подтип оказывали достоверное влияние на вероятность достижения полного патоморфоза опухоли.

Проиллюстрируем полученные результаты следующим образом – вероятность достижения полного лечебного патоморфоза у пациентки с трижды негативным фенотипом РМЖ (ОШ 5,362), размером опухоли 30 мм (ОШ 0,991³⁰)

при заданном исходном значении ОШ для β_0 равном 0,376 при увеличении сроков выполнения хирургического лечения с 20 дней (ОШ 0,986²⁰) до 40 дней (ОШ 0,986⁴⁰) снижается с 54% до 46%, а при HER2-позитивном подтипе опухоли (ОШ 4,245) – с 49% до 41%. Таким образом, по результатам проведенного многофакторного анализа нами было подтверждено независимое негативное влияние временного интервала до проведения хирургического лечения на вероятность достижения полной патоморфологической регрессии опухоли. В то же время, нами было выявлено отсутствие четкой линейной зависимости вероятности pCR от времени до выполнения хирургического лечения (Рисунок 46).

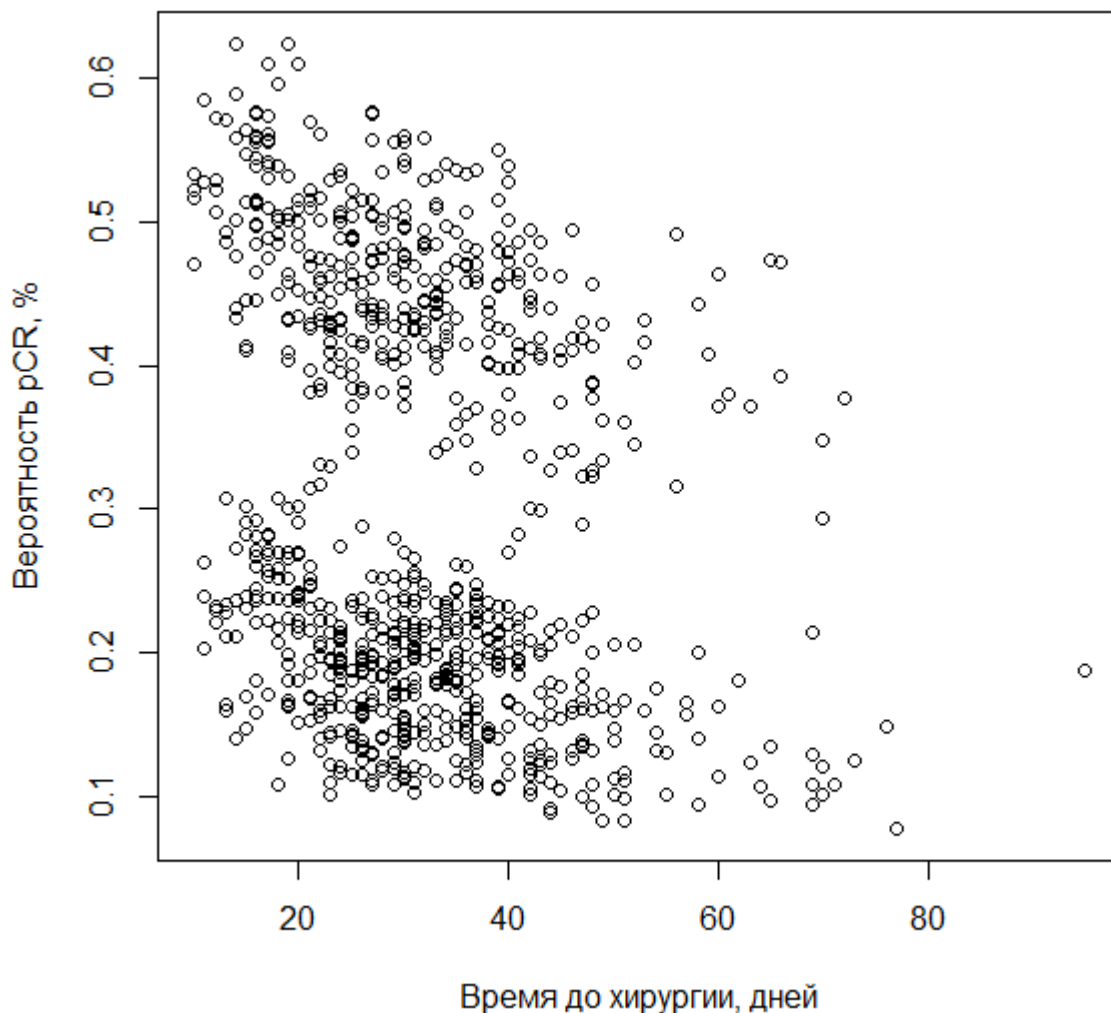


Рисунок 46 – Графическое представление вероятности достижения полной патоморфологической регрессии опухоли от времени до хирургического лечения в итоговой предиктивной модели

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). Такое разделение по времени было выбрано с учетом данных литературы.

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 42). Аналогично, был повторно проведен многофакторный анализ с использованием тех же факторов, что были использованы при исходном его проведении (Таблица 43).

Таблица 42 – 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

Таблица 43 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности достижения полной патоморфологической регрессии

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
β_0 (intercept)	0,276	0,108-0,688	0,007
Размер опухоли*	0,990	0,981-0,999	0,033
Grade*	1,092	0,852-1,399	0,487

Продолжение Таблицы 43

Время			
≤21 дня	1 (референс)	-	-
22-42 дня	0,944	0,643-1,395	0,772
>42 дней	0,643	0,374-1,093	0,063
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1 (референс)	-	-
Люм. В подтип	1,678	0,980-2,978	0,066
HER2+	4,323	2,460-7,864	<0,001
ТНRMЖ	5,445	3,160-9,758	<0,001

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

В целом, результаты проведенного многофакторного анализа соответствовали представленным в Таблице 41, где была использована исходная кодировка данных по оценке времени до хирургического лечения, однако в первом случае мы смогли более четко оценить «вклад» различных факторов и их влияние на вероятность достижения полного терапевтического патоморфоза. В то же время, 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 представлены в Таблице 44.

Таблица 44 – 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

Продолжение Таблицы 44

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
ТНRMЖ	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

Результаты, приведенные в Таблице 44, на наш взгляд 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.

Аналогично с вышеприведенным примером, мы провели расчет вероятностей достижения полного лечебного патоморфоза в процентном отношении – в соответствии со значениями коэффициентов, полученных по результатам многофакторного анализа. В Таблице 45 приведены расчетные вероятности достижения полного лечебного патоморфоза для пациентки с размерами опухоли 30 мм.

Таблица 45 – Вероятность полного патоморфологического ответа в зависимости от подтипа опухоли и времени до выполнения хирургического лечения – предиктивная модель

	ТНRMЖ	HER2+ РМЖ	Люм. В	Люм. А
<42 дней	52,0%	46,2%	25,0%	16,5%
>42 дней	42,1%	36,6%	18,3%	11,7%

ТНRMЖ – тройной негативный рак молочной железы

5.4. Безрецидивная выживаемость пациенток

Ключевой вторичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость пациенток, которая определялась как время от начала специфического противоопухолевого лечения до выявления рецидива заболевания или смерти по любой причине. В анализ БВ вошли все пациентки, включенные в первичный анализ. По результатам исследования с указанной медианой наблюдения у 794 анализируемых пациенток было отмечено 219 событий, связанных с прогрессированием, медиана безрецидивной выживаемости достигнута не была (95% ДИ 200-НД).

Был проведен анализ выживаемости пациенток в соответствии с вышеуказанным разделением временных интервалов. Как видно на Рисунке 47, результаты выживаемости в категориях пациенток с временным интервалом 0-21 и 22-42 дня выглядят сопоставимыми, в то время как при увеличении интервала до хирургического лечения >42 дней ассоциируется со значимым снижением безрецидивной выживаемости пациенток. Для корректной оценки влияния данного фактора на отдаленные результаты лечения нами был проведен однофакторный и многофакторный анализ путем построения регрессионной модели Кокса, результаты которых суммированы в Таблице 46 В качестве «референсной» категории для проведения анализа была выбрана категория 22-42 дня в связи с её наибольшей численностью.

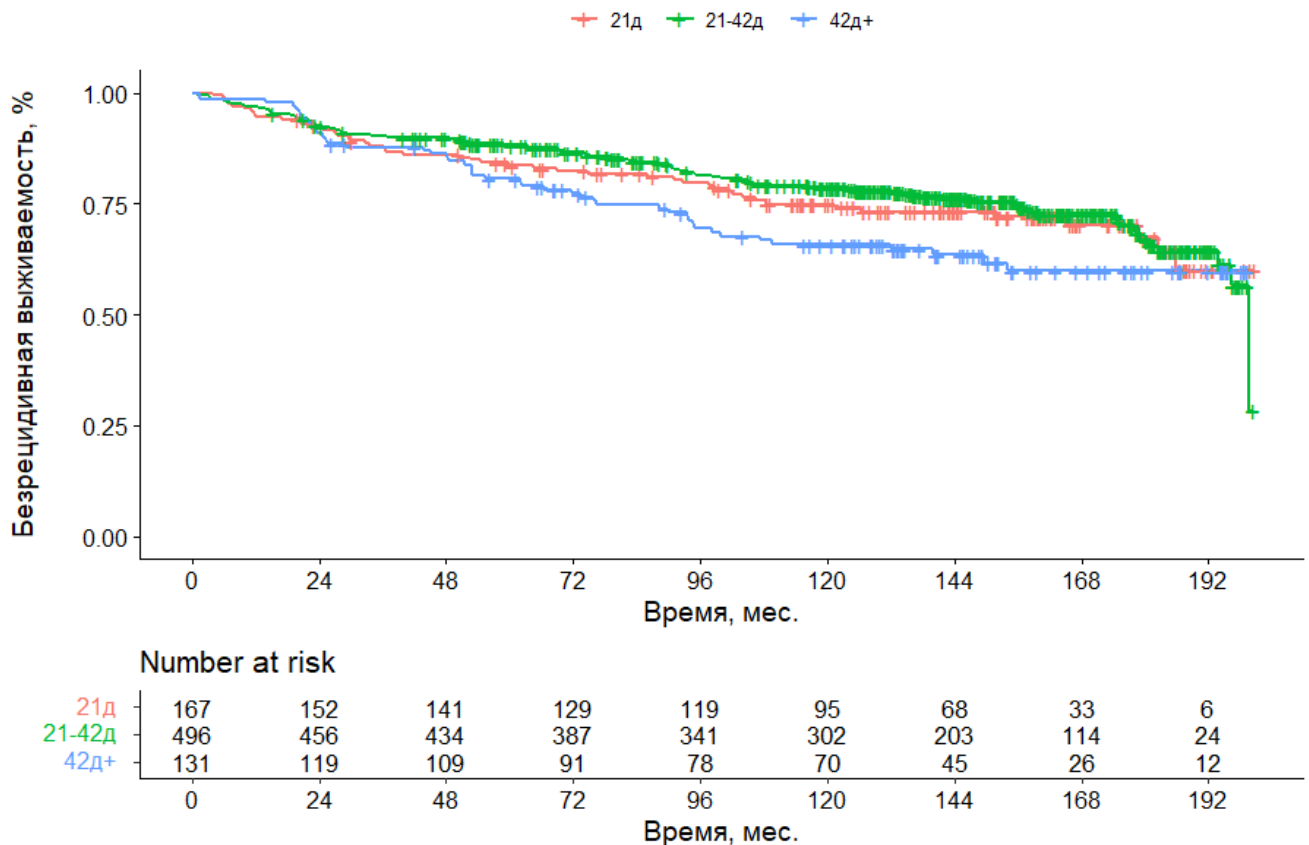


Рисунок 47 – Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства

Таблица 46 – Регрессионный анализ Кокса - безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства

Фактор	N	HR	95% ДИ	p
22-42 дня	496	1 (референсная категория)		
0-21 день	167	1,126	0,771-1,645	0,540
>42 дней	131	1,606	1,069-2,414	0,022

Данные, представленные в Таблице 46, подтверждают выводы, полученные при эмпирическом анализе кривых Каплана-Майера – достоверные различия в отдаленных результатах лечения пациенток, прооперированных в срок 0-21 дня и 22-42 дней после завершения неoadъювантной терапии выражены слабо или отсутствуют ($p=0,540$). С другой стороны, увеличение срока до выполнения хирургического лечения >42 дней приводит к выраженному снижению показателей безрецидивной выживаемости. Для категории пациенток, прооперированных в

срок после 42 дней с момента завершения, относительный риск прогрессирования опухолевого процесса повышался на 60% (ОР 1,606; 95% ДИ 1,069-2,414; $p=0,022$), различия статистически достоверны.

5.4.1. Однофакторный регрессионный анализ

В соответствии с вышеуказанной находкой было принято решение о проведении расширенного однофакторного и многофакторного анализов безрецидивной выживаемости пациенток с оценкой временного фактора как в «продолжительном» ключе, так и в виде бинарной категориальной переменной. Результаты проведенного анализа суммированы в Таблице 47. Сразу отметим, что использование бинарного подхода к классификации позволило выявить статистически достоверные различия 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; $p=0,029$) в то время как использование исходных данных позволило выявить лишь тенденцию к таким различиям (ОР 1,009; 95% ДИ 0,999-1,020; $p=0,080$). В связи с этим в последующий многофакторный анализ был включен именно «бинарный» вариант оценки данного фактора. На Рисунке 48 представлены кривые Каплана-Майера, отражающие оценку безрецидивной выживаемости пациенток, разделенных в соответствии с этим классификационным признаком.

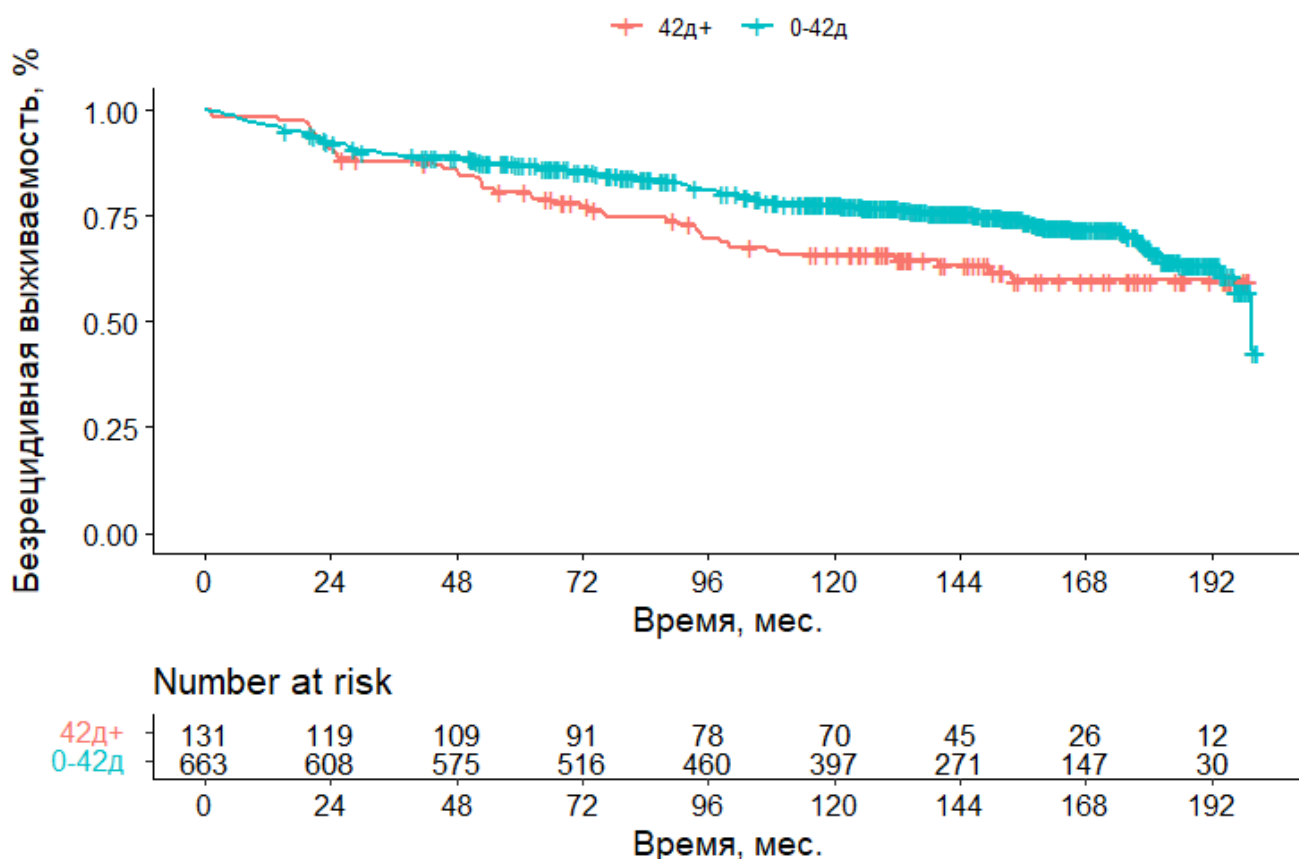


Рисунок 48 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства – 0-42 дня по сравнению со сроком до хирургического лечения >42 дней

Как и в регрессионном анализе факторов, ассоциированных с достижением полной патоморфологической регрессии опухоли, было выявлено достоверное ухудшение прогноза пациенток с ПС стадией РМЖ стадией опухолевого процесса (ОР 2,004; $p < 0,001$). Увеличение степени злокачественности опухоли также было ассоциировано с повышением риска прогрессирования или смерти пациенток (ОР 1,286; $p = 0,013$). Среди различных подтипов РМЖ достоверное негативное прогностическое значение продемонстрировал только тройной негативный подтип – пациентки с данным вариантом РМЖ характеризовались значительно менее благоприятным прогнозом не только по сравнению с люминальным А вариантом опухоли (ОР 1,985; $p < 0,001$), но и по сравнению с другими вариантами опухоли (ОР 1,734; $p < 0,001$ – Рисунок 49). Статус ECOG, возраст пациенток, размеры

опухоли, мутационный статус генов BRCA1/2 не оказывали самостоятельного достоверного влияния на отдаленные результаты лечения пациенток.

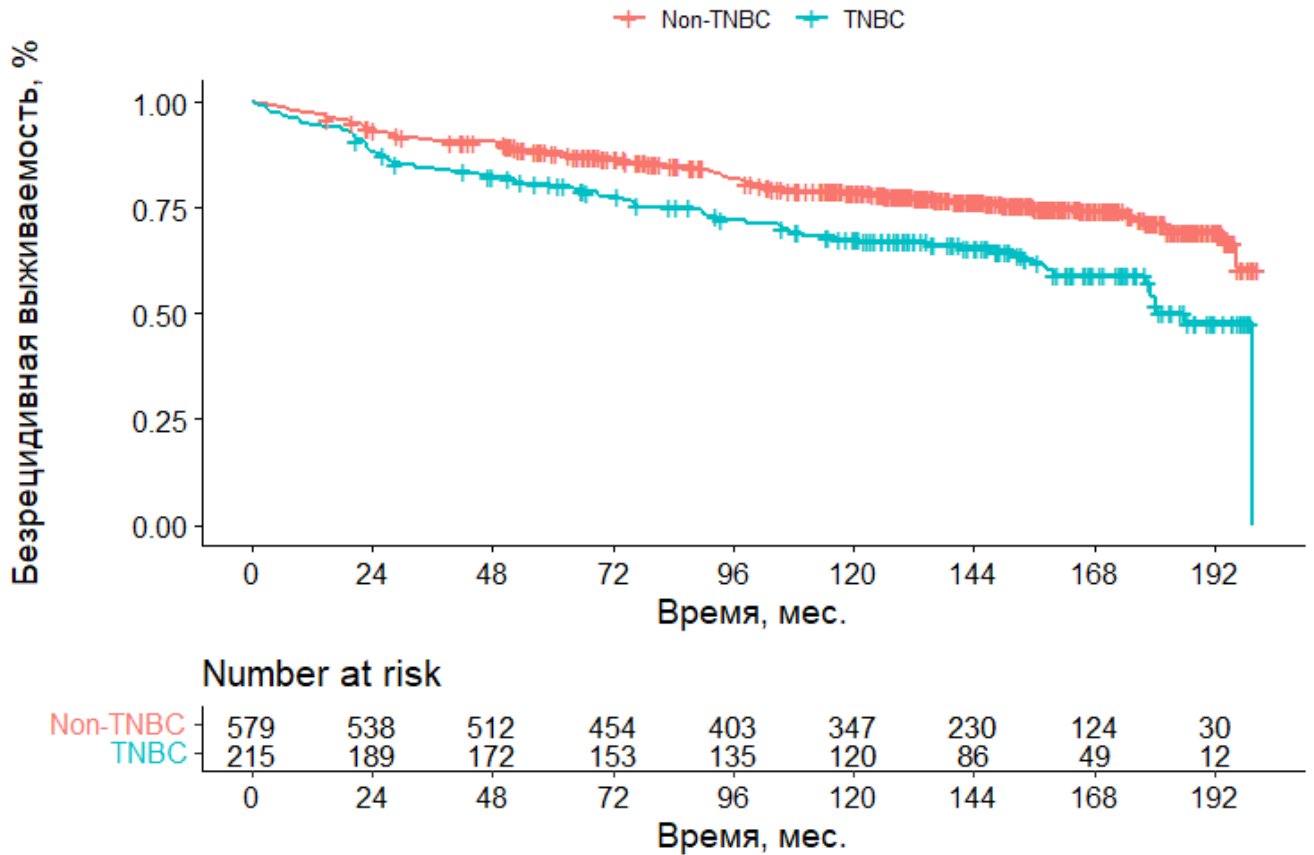


Рисунок 49 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток (тройной негативный РМЖ по сравнению с другими вариантами РМЖ)

Таблица 47 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса – оценка безрецидивной выживаемости пациенток

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Время, дней*	1,009	0,999-1,020	0,08
Время – периоды			
>42 дней	1**	-	-
0-42 дня	0,696	0,502-0,964	0,029
Возраст, лет*	0,996	0,978-1,015	0,709
Размер опухоли*	1,006	0,998-1,013	0,123
ECOG (0 vs 1)	0,921	0,706-1,202	0,545
Grade*	1,286	1,061-1,559	0,013

Продолжение Таблицы 47

Стадия			
IIIА	1**	-	-
IIIВ	1,254	0,890-1,767	0,195
IIIС	2,004	1,428-2,813	<0,001
ER+ (0-2 vs ≥3)	0,650	0,496-0,848	<0,001
PR+ (0-2 vs ≥3)	0,593	0,434-0,810	0,001
HER2+	0,690	0,521-0,914	0,009
Ki67 >20%	1,354	1,034-1,771	0,027
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,145	0,742-1,769	0,541
HER2+	1,282	0,792-2,075	0,312
ТНPMЖ	1,985	1,300-3,030	<0,001
Мутация <i>BRCA1/2</i>			
Не выявлена	1 (референс)	-	-
Выявлена	1,405	0,958-2,060	0,082
Статус неизвестен	1,141	0,807-1,615	0,455
Полный патоморфоз			
Нет	1 (референс)	-	-
Да	0,672	0,494-0,914	0,011

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

5.4.2. Многофакторный регрессионный анализ

Для уточнения независимого «вклада» анализируемых факторов и их влияния на безрецидивную выживаемость пациенток был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса, чьи результаты представлены в Таблице 48. В модель были включены все факторы, продемонстрировавшие значимость по результатам однофакторного анализа данных, за исключением отдельного анализа по РЭ, РП, Ki-67 и HER2-neu, так как эти факторы неразрывно связаны с «молекулярными» подтипами опухоли.

Как мы упоминали выше, основной анализируемый в рамках этой главы показатель – время до выполнения хирургического лечения – был включен в

модель как биномиальная переменная. Было выявлено, что увеличение времени до хирургического лечения >42 дней приводит к клинически и статистически значимому повышению риска прогрессирования заболевания (ОР 0,669; $p=0,017$). Особенно важно, что данный результат был получен в результате многофакторного анализа, с поправкой на возраст пациенток, размеры опухоли и степень её злокачественности, стадию опухолевого процесса, подтип опухоли и факт достижения полного лечебного патоморфоза. Отметим, что при анализе данного фактора в его исходном виде в аналогичной многофакторной модели была зарегистрирована статистическая достоверность к повышению рисков прогрессирования пациенток по мере увеличения срока до хирургического лечения (ОР 1,01; $p=0,045$).

Другими факторами, продемонстрировавшими независимое прогностическое значение в многофакторном анализе, были ПС стадия опухолевого процесса (ОР 2,091; $p<0,001$), достижение полного патоморфоза (ОР 0,533; $p<0,001$), а среди суррогатных подтипов опухоли – тройной негативный вариант заболевания (ОР 2,271; $p<0,001$). Размер опухоли, степень её злокачественности и возраст пациенток не имели самостоятельного прогностического значения по результатам проведенного анализа ($p>0,1$). Для HER2-позитивного подтипа РМЖ была выявлена тенденция к повышению риска прогрессирования опухолевого процесса с пограничной статистической значимостью (ОР 1,531; $p=0,087$).

Таблица 48 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса – оценка безрецидивной выживаемости пациенток

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Время – периоды			
>42 дней	1 (референс)	-	-
0-42 дня	0,669	0,481-0,932	0,017
Grade*	1,156	0,940-1,421	0,170
Стадия			
ША	1 (референс)	-	-
ШВ	1,330	0,941-1,881	0,106
ШС	2,091	1,486-2,943	<0,001
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1 (референс)	-	-
Люм. В подтип	1,203	0,776-1,866	0,408
HER2+	1,531	0,939-2,497	0,087
ТНRMЖ	2,271	1,457-3,538	<0,001
Полный патоморфоз			
Нет	1 (референс)	-	-
pCR	0,533	0,386-0,734	<0,001

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

Кроме того, была проведена оценка влияние сроков до хирургического лечения на результаты лечения пациенток в зависимости от фенотипа опухоли, результаты представлены на Рисунках 50 (A-D). Очевидно, наиболее важное клиническое значение время до хирургического лечения имело при тройном негативном варианте РМЖ. Примечательно, что в то время как при другом агрессивном подтипе РМЖ – HER2-позитивном – таких различий выявлено не было, при люминальном В подтипе выживаемость пациенток, прооперированных в срок >42 дней после завершения химиотерапии также значительно снижалась.

Последний феномен было решено изучить подробнее. Внутри люминального В подтипа РМЖ мы дополнительно разделили пациенток на HER2-позитивных и HER2-негативных и, ожидаемо, были получена тенденция к значимости различий только у HER2-позитивных пациенток (Рисунок 51).

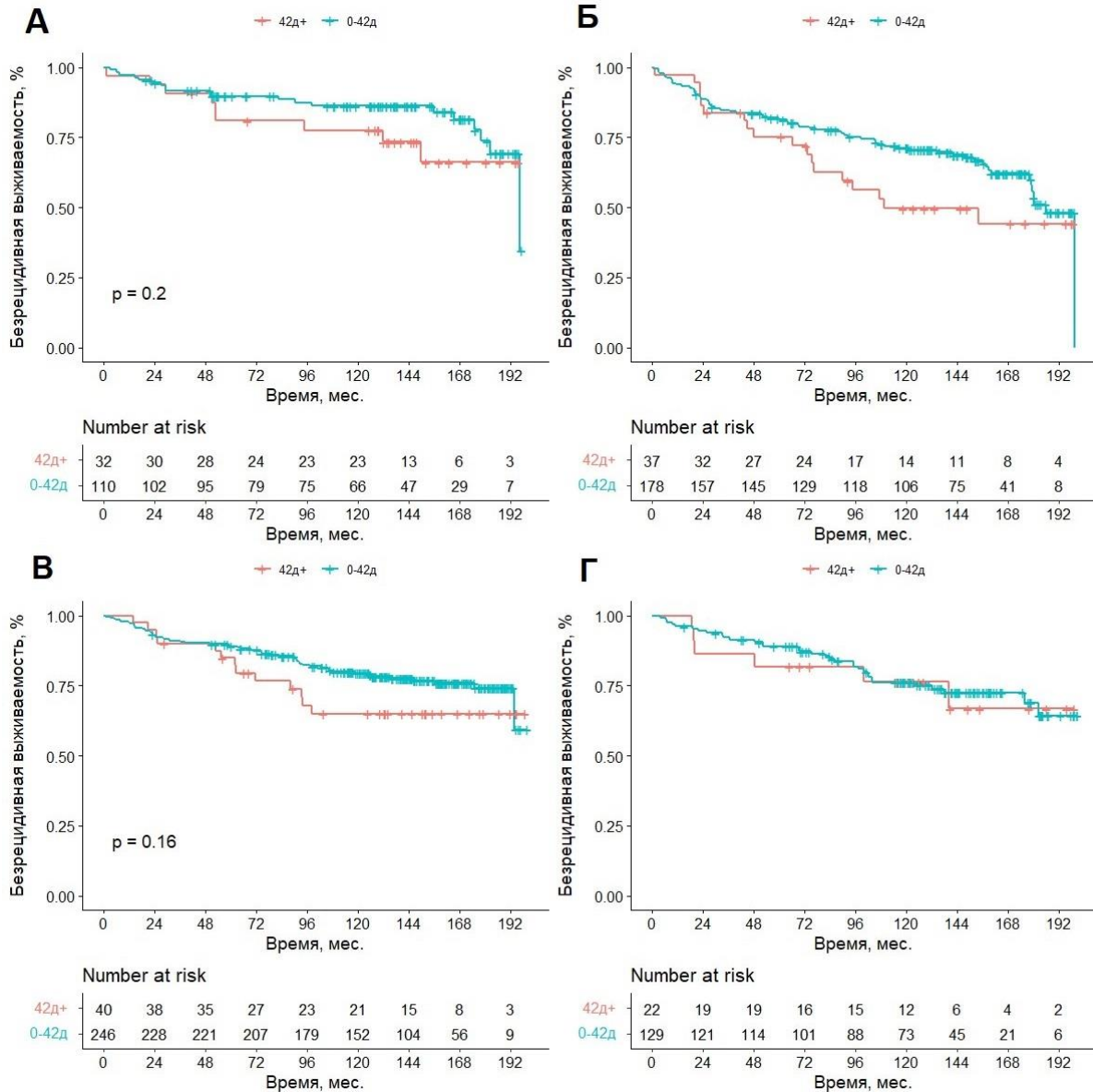


Рисунок 50 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства – 0-42 дня по сравнению со сроком до хирургического лечения >42 дней (А – люминальный А фенотип, Б – тройной негативный фенотип, В – люминальный В HER2+/HER2- фенотипы, Г – HER2-позитивный фенотип).

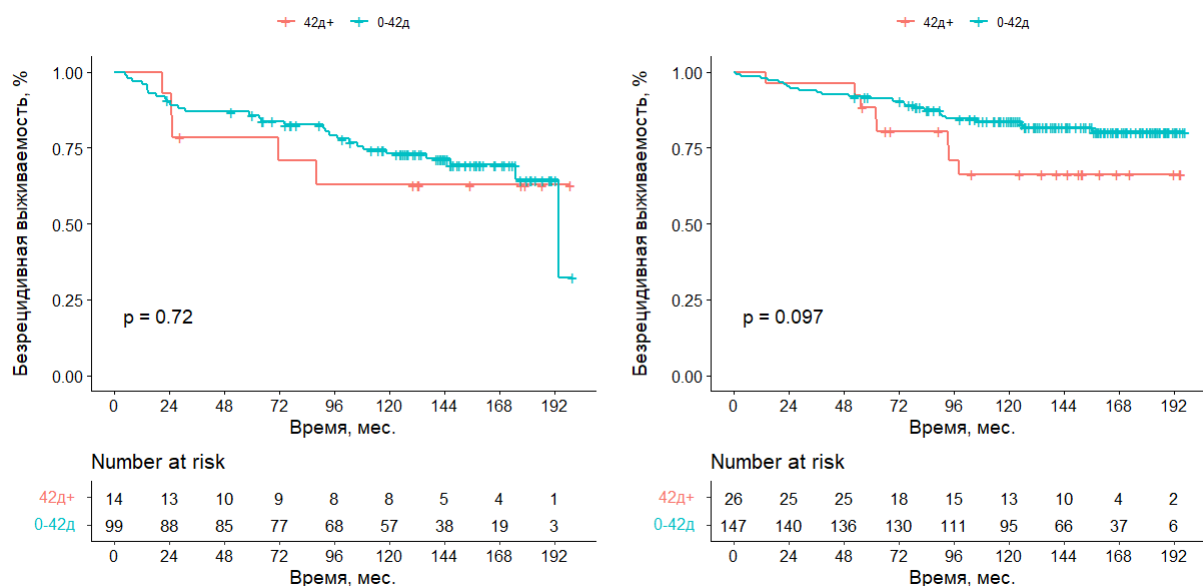


Рисунок 51 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства – 0-42 дня по сравнению со сроком до хирургического лечения >42 дней, люминальный В фенотип (А – ER+/HER2-, В – ER+/HER2+ фенотип)

С учетом вышеизложенного нами была выделена подгруппа пациенток с «агрессивными» морфологическими формами РМЖ, в которую были включены больные с тройным негативным вариантом заболевания и пациентки с люминальным и нелюминальным HER2-позитивным РМЖ. Анализ безрецидивной выживаемости продемонстрировал значимые различия в отдаленных результатах лечения в зависимости от времени до выполнения хирургического лечения (Рисунок 52).

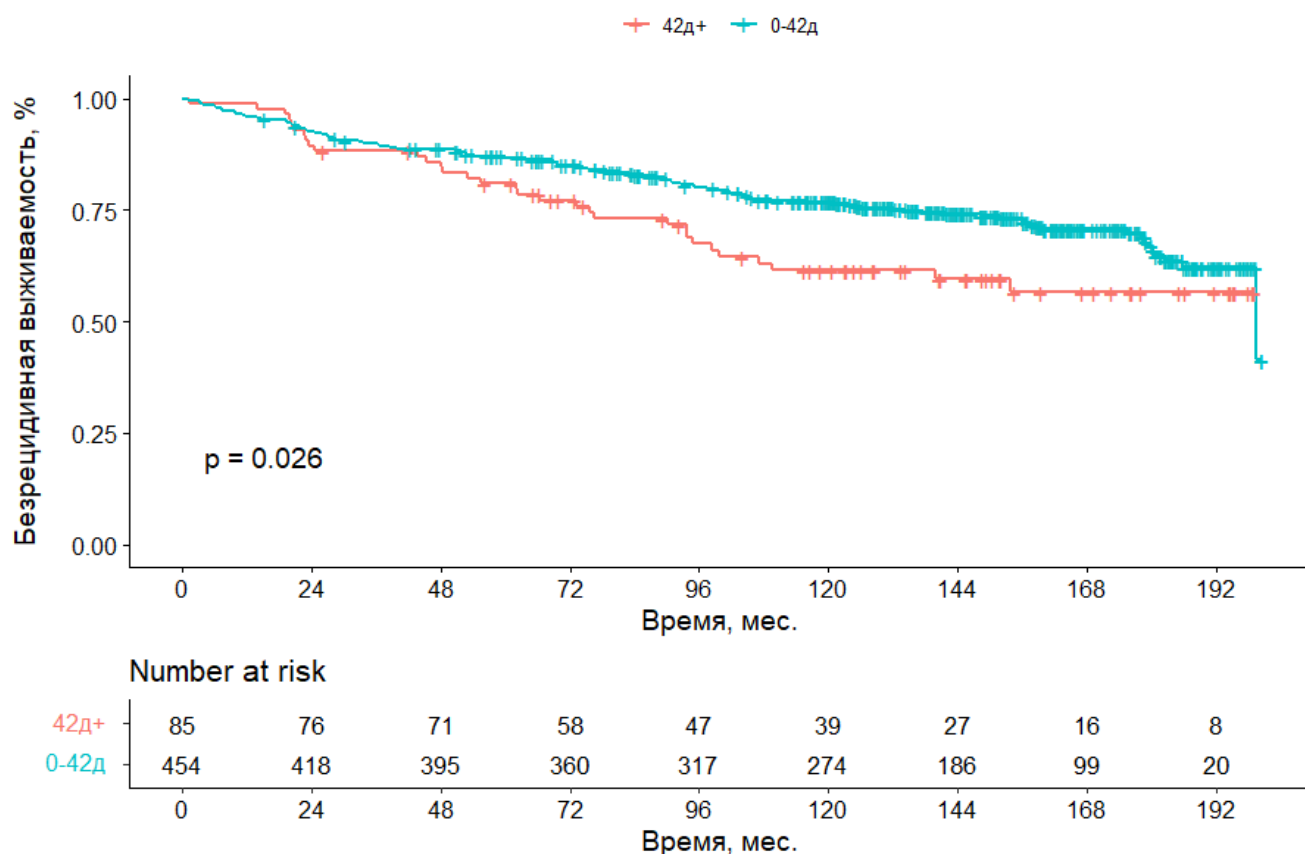


Рисунок 52 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства – 0-42 дня по сравнению со сроком до хирургического лечения >42 дней («агрессивные фенотипы» РМЖ)

5.4.3. Время завершения анти-HER2-терапии

Кроме того, мы ввели и дополнительно проанализировали еще один фактор, специфический для HER2-позитивных пациенток – время между завершением анти-HER2-терапии и выполнением хирургического лечения. Было выявлено, что именно этот показатель, оказывает выраженное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток (ОР 0,429; $p=0,019$), кривые Каплана-Майера, иллюстрирующие данное наблюдение, представлены на Рисунке 53.

Эта находка представляется крайне важной как с научной, так и с клинической точек зрения – у пациенток с агрессивным HER2-позитивным раком молочной железы негативное влияние отсрочки хирургического лечения может

быть нивелирована путем продолжения анти-HER2-терапии – до момента выполнения хирургического лечения.

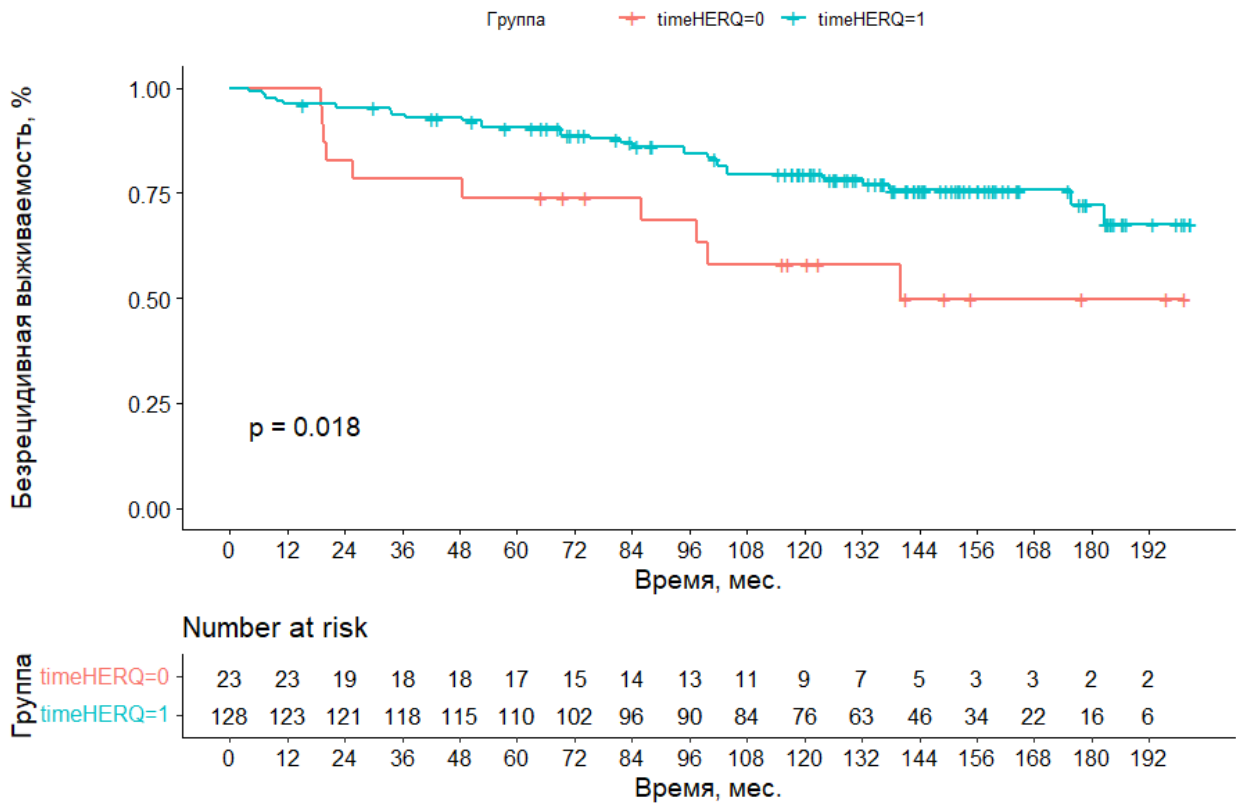


Рисунок 53 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени между завершением анти-HER2-терапии до выполнения хирургического вмешательства – 0-42 дня по сравнению со сроком до хирургического лечения >42 дней (нелюминальный HER2-позитивный РМЖ)

В том числе, наши данные позволяют несколько шире взглянуть на результаты исследований, посвященных изучению «сокращенной» длительности анти-HER2-терапии и поднять вопрос насколько эти находки релевантны для длительности такого вида лечения до момента выполнения хирургического лечения? [57; 82; 86]

5.5. Частота осложнений хирургического лечения

Одним из анализируемых в рамках данного подраздела показателей была частота осложнений после хирургического лечения в зависимости от временного интервала между его выполнением и завершением химиотерапии. Предполагалось, что ранние сроки выполнения оперативного вмешательства могут повышать риски непосредственных осложнений хирургического лечения за счет влияния таких факторов, как миелосупрессия и связанное с ней угнетением местных и системных факторов иммунологической защиты (повышение рисков раневой инфекции) и нарушения регенеративных способностей ткани (риски отторжения трансплантатов, заживления швов). В соответствии с данной гипотезой был проведен анализ. Включались все пациентки, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия (но не эндокринотерапия), у которых было проведено хирургическое лечение. Всего в данную часть анализа вошло 794 пациентки, что составило 90,8% от общей популяции для этой части диссертационной работы.

На первом этапе научного поиска мы провели однофакторный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с проанализированными типами осложнений. Для обеспечения возможности логистического регрессионного анализа все осложнения оценивались в соответствии с биномиальным принципом деления (есть или нет) без дополнительного разделения по подтипам и степени тяжести. Результаты анализа представлены в Таблице 49.

Таблица 49 – Результаты однофакторного регрессионного анализа по оценке вероятности развития осложнений хирургического лечения

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
Время, дней*	0,996	0,978-1,013	0,698
Возраст, лет*	1,018	0,996-1,041	0,100
Размер опухоли*	0,998	0,986-1,010	0,701
ECOG (0 vs 1)	1,156	0,754-1,778	0,507

Продолжение Таблицы 49

Grade*	1,159	0,857-1,577	0,341
Вид хир. лечения			
Мастэктомия	1**	-	-
ОСЛ	0,943	0,614-1,444	0,786
Стадия			
IIA	1**	-	-
IIB	0,852	0,472-1,458	0,575
IIIC	0,617	0,291-1,178	0,171
ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,699	0,455-1,072	0,101
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,648	0,400-1,023	0,069
HER2+	0,931	0,597-1,437	0,752
Ki67 >20%	1,293	0,844-1,991	0,238
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	1,121	0,605-2,152	0,722
HER2+	1,417	0,697-2,905	0,334
ТНPMЖ	1,627	0,867-3,156	0,137
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,220	0,623-2,229	0,537
Статус неизвестен	0,991	0,540-1,721	0,976

ОШ – отношение шансов; ОСЛ – органосохраняющее лечение; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОШ за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных

Как демонстрирует Таблица 49, ни один из проанализированных факторов не был ассоциирован с риском развития хирургических осложнений, включая наш основной анализируемый показатель – время до выполнения хирургического лечения. Для уточнения роли данного фактора, в соответствии с теми же принципами, которые были использованы при проведении предшествующих аналитических этапов, мы проанализировали фактор времени как категориальную переменную с разделением его на три основных временных периода - 0-21, 22-42 и ≥ 42 дней между завершением химиотерапии и выполнением хирургического лечения. Результаты представлены в Таблице 50.

Таблица 50 – Результаты логистического регрессионного анализа по оценке вероятности развития хирургических осложнений в зависимости от времени до выполнения операции

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
β_0 (intercept)	1,416	1,325-1,513	<0,001
Время			
≤ 21 дня	1,939	1,165-3,175	0,009
22-42 дня	1 (референс)	-	-
>42 дней	1,437	0,802-2,486	0,206

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

Как видно из Таблицы 50, временной фактор в действительности продемонстрировал нелинейное отношение к вероятности развития хирургических осложнений. 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 ко 2 анализируемому периоду (8,1%) и далее оставались стабильными – достоверных различий в частоте хирургических осложнений между 2 и 3 анализируемыми периодами отмечено не было ($p=0,206$). Рисунок 54 иллюстрирует нелинейное взаимодействие описанных факторов. Данная находка представляется крайне важной с практической точки зрения, так как может быть имплементирована в клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи.

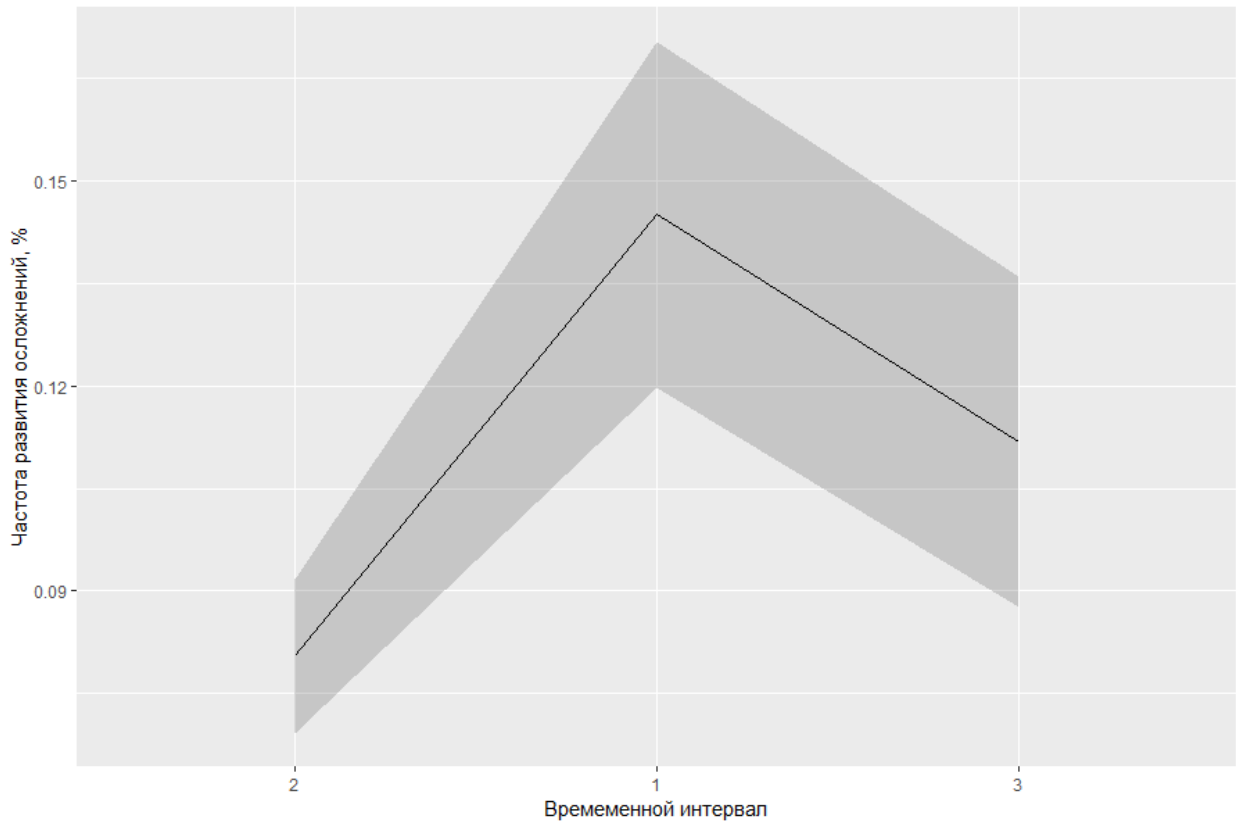


Рисунок 54 – Частота развития хирургических осложнений в зависимости от времени выполнения оперативного лечения цифры «1», «2», «3» соответствуют временные периодам 0-21, 22-42 и ≥ 42 дней между завершением химиотерапии и выполнением хирургического лечения, темно-серый фон обозначает доверительный интервал для каждого временного периода

Так как результаты однофакторного анализа не смогло выявить достоверного влияния какого-либо из изученных параметров, было принято решение отказаться от проведения многофакторного анализа – такие факторы, как возраст пациенток, стадия заболевания, иммунофенотип опухоли или вид хирургического лечения не оказывали достоверного влияния на риски возникновения хирургических осложнений.

ГЛАВА 6. РОЛЬ СРОЧНОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6.1. Характеристики пациенток

Данная глава посвящена оценке современной роли срочной патоморфологической диагностики в процессе лечения пациенток с местно-распространенным РМЖ. В эту часть диссертационной работы были включены все пациентки, прошедшие хирургическое лечение в анализируемый период времени (n=874). Из них 179 пациенткам (20,5%) было проведено органосохраняющая операция. Среди этой подгруппы 106 (59,2%) пациенткам выполнялось срочное патоморфологическое исследование. Еще 73 (40,8%) пациенткам было проведено органосохраняющее лечение без срочного интраоперационного патоморфологического исследования. Таким образом, для анализа 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%). Характеристики пациенток представлены в Таблице 51.

Таблица 51 – Роль срочной патоморфологической диагностики - характеристики пациенток

Признак	ОСЛ + СИ	ОСЛ	Мастэктомия	p1*	p2*
Всего пациенток	106 (100%)	73 (100%)	695 (100%)	-	-
Возраст, медиана	45 (28,6-61,9)	46,2 (32,6-63,1)	45,8 (25,9-74,0)	0,958	0,804
Статус ECOG				0,118	0,969
0	51 (48,1%)	42 (57,5%)	333 (47,9%)		
1	55 (51,9%)	31 (42,5%)	362 (52,1%)		

Продолжение Таблицы 51

Стадия T¹				0,493	0,020
T1	37 (34,9%)	20 (27,4%)	197 (28,3%)		
T2	18 (17,0%)	10 (13,7%)	110 (15,8%)		
T3	39 (36,8%)	35 (47,9%)	218 (31,4%)		
T4	12 (11,3%)	8 (11,0%)	170 (24,5%)		
Стадия N¹				0,762	0,033
N0	4 (3,8%)	3 (4,1%)	45 (6,5%)		
N1	27 (25,5%)	27 (37,0%)	221 (31,8%)		
N2	53 (50,0%)	34 (46,6%)	326 (46,9%)		
N3	22 (20,8%)	9 (12,3%)	103 (14,8%)		
Стадия AJCC					
ША	73 (68,9%)	57 (78,1%)	441 (63,5%)	0,062	0,947
ШВ	11 (10,4%)	7 (9,6%)	151 (21,7%)		
ШС	22 (20,8%)	9 (12,3%)	103 (14,8%)		
Гистотип				0,698	0,115
Протоковый	100 (94,3%)	67 (91,8%)	626 (90,1%)		
Дольковый	6 (5,7%)	5 (6,8%)	60 (8,6%)		
БДУ/другие	0 (0,0%)	1 (1,4%)	9 (1,3%)		
Ст.злокачественности				0,697	0,118
Grade 1	25 (23,6%)	12 (16,4%)	129 (18,6%)		
Grade 2	54 (50,9%)	39 (53,4%)	323 (46,5%)		
Grade 3	27 (25,5%)	22 (30,1%)	243 (35,0%)		
Подтип опухоли					
Люминальный А	28 (26,4%)	15 (20,5%)	138 (19,9%)	0,890	0,121
Люминальный В	42 (39,6%)	26 (35,6%)	259 (37,3%)	0,782	0,641
HER2+	14 (13,2%)	16 (21,9%)	121 (17,4%)	0,011	0,976
Тройной негативный	22 (20,8%)	16 (21,9%)	177 (25,5%)	0,503	0,295
Предоперационная³					
Химиотерапия	97 (91,5%)	64 (87,7%)	633 (91,1%)	0,338	0,886
ЭТ	9 (8,5%)	10 (13,7%)	66 (9,5%)	0,250	0,745
Анти-HER2-терапия	41 (38,7%)	32 (43,8%)	288 (41,4%)	0,693	0,592
Другое	1 (1,0%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)	-	-
Мутации BRCA1/2				0,726	0,715
Не выявлены	74 (69,8%)	53 (72,6%)	491 (70,6%)		
Выявлены	12 (11,3%)	5 (6,8%)	85 (12,2%)		
Статус неизвестен	20 (18,9%)	15 (20,5%)	119 (17,1%)		

Продолжение Таблицы 51

Полный патоморфоз				0,229	0,113
Не достигнут	82 (77,4%)	46 (63,0%)	485 (69,8%)		
Достигнут	24 (22,6%)	27 (37,0%)	210 (30,2%)		

¹указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; ²пациентки с отсутствием определяемой опухоли в молочной железе, у которых единственным проявлением заболевания были метастазы в регионарных лимфатических узлах; ³сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadъювантной терапии; БДУ – без дополнительного уточнения; ; ОСЛ – органосохраняющее лечение; СИ – срочное патоморфологическое исследование; p1 – сравнение между группой ОСЛ без срочного исследования и референсной группой мастэктомии; p2 – сравнение между группой ОСЛ со срочным исследованием и референсной группой мастэктомии

Как видно из Таблицы 51, в целом сформированные группы были сбалансированы по основным характеристикам. Медиана возраста пациенток в группе органосохраняющего лечения со срочным гистологическим исследованием, группе без срочного исследования и группе мастэктомии составила 45 (28,6-61,9), 46,2 (32,6-63,1) и 45,8 (25,9-74,0) лет, соответственно. Примерно у половины пациенток в каждой из подгрупп общий статус по шкале ECOG соответствовал 0 баллов ($p > 0,5$). Группы также были сбалансированы по распределению пациенток по суррогатным подтипам опухоли, мутационному статусу генов BRCA1/2 и частоте достижения полного лечебного патоморфоза опухоли ($p > 0,1$ для всех сравнений).

Дисбаланс в характеристиках пациенток был выявлен между подгруппой больных, прошедших органосохраняющее лечение со срочным патоморфологическим исследованием и группой пациенток после мастэктомии по T стадии первичной опухоли ($p = 0,02$) – в частности, у вдвое большего количества пациенток в группе мастэктомии стадия соответствовала T4 (11,3% и 24,5%, соответственно), дисбаланс также был выявлен по N стадии ($p = 0,033$). Напомним, что в соответствии с критериями включения и исключения в исследовании могли принять участие пациентки с III стадией РМЖ без ограничений по

морфологическому и иммуногистохимическому подтипу, а также стадии опухолевого процесса (сT1-сT4), если им могло быть выполнено органосохраняющее лечение.

6.2. Оценка частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака молочной железы в анализируемых группах

Первоочередно нами было принято решение изучить влияние выполнения срочного патоморфологического исследования на частоту возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ, результаты представлены на Рисунке 55. Расчетный показатель 3-летней безрецидивной локорегионарной выживаемости составил 96,7% (95% ДИ 0,953-0,981), 100% (95% ДИ 100-100%) и 98,0% (95% ДИ 95,3-100,0%) в группе выполнения мастэктомии, органосохраняющего лечения без интраоперационного патоморфологического исследования и органосохраняющего лечения со срочным исследованием, соответственно ($p < 0,2$ для всех сравнений).

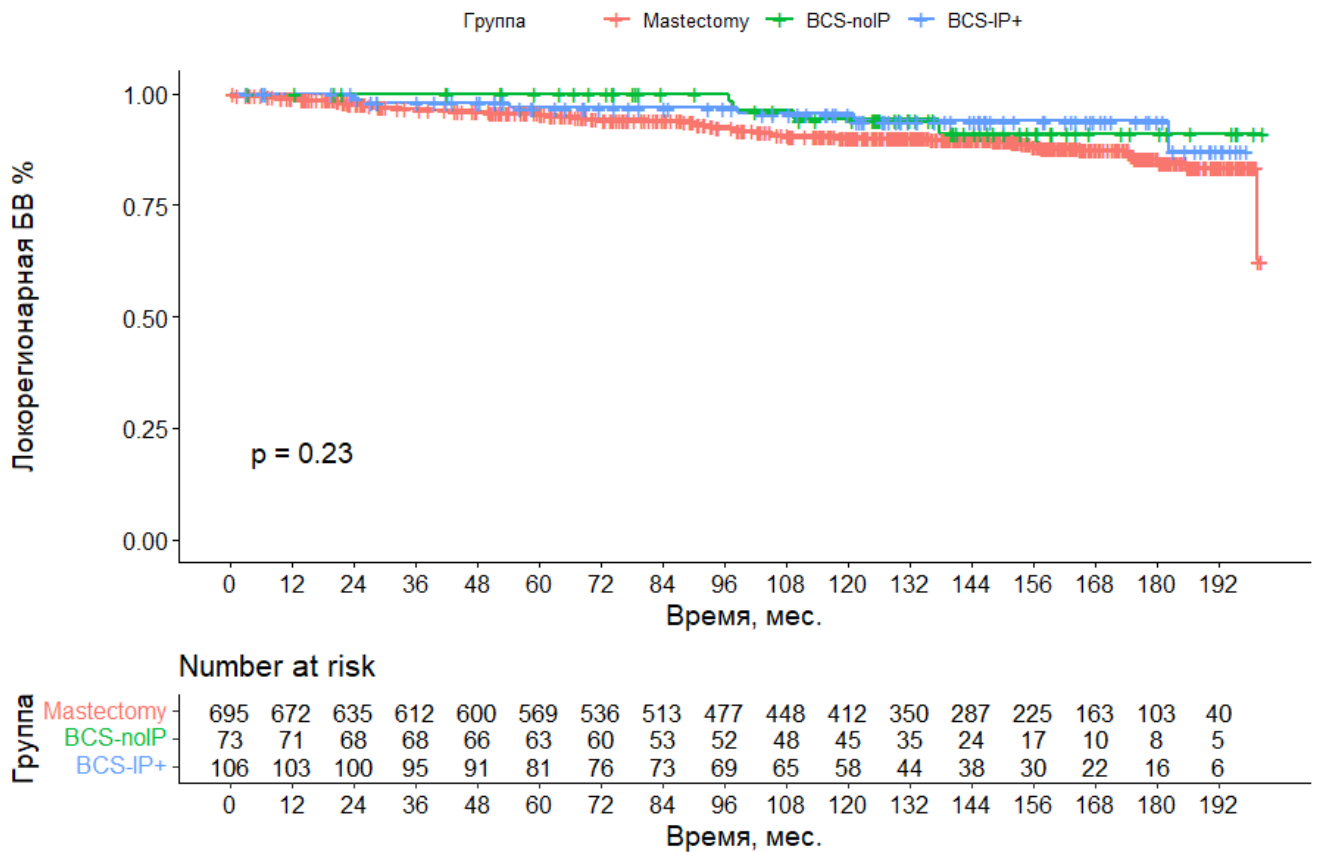


Рисунок 55 – Влияние выполнения срочного патоморфологического исследования на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток

Так как эмпирический визуальный анализ полученных результатов, отображенных на кривых, не позволил предположить каких-либо существенных различий в отдаленных результатах лечения пациенток между группами органосохраняющего лечения и группой мастэктомии, а результаты сравнительной оценки различных аспектов органосохраняющего лечения и выполнения мастэктомии были очень подробно нами проанализированы в ходе предыдущих этапов выполнения данной диссертационной работы, далее было принято решение сосредоточить внимание только на группах органосохраняющего лечения [23; 24]. В Таблице 52 отображены результаты оценки безрецидивной выживаемости в различных временных точках.

Таблица 52 – Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения

Группа	ОСЛ + СИ (N = 106)		ОСЛ без СИ (N = 73)	
	Лок. БВ, %	95% ДИ	Лок. БВ, %	95% ДИ
24	99,0%	97,1-100,0%	100,0%	100,0-100,0%
48	98,0%	95,3-100,0%	100,0%	100,0-100,0%
72	96,9%	93,4-100,0%	100,0%	100,0-100,0%
96	96,9%	93,4-100,0%	100,0%	100,0-100,0%
ОР	1,046 (95% ДИ 0,294-3,721; p = 0,945)			

*ОСЛ – органосохраняющее лечение, БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков; СИ – срочное интраоперационное патоморфологическое исследование

Как видно из Таблицы 52, анализируемые группы в целом характеризовались сопоставимыми результатами локорегионарной безрецидивной выживаемости, при этом в срок до 96 мес. ни у одной пациентки из группы органосохраняющего лечения не было отмечено развития локорегионарного рецидива РМЖ (Рисунок 56). Таким образом, нами не было выявлено достоверного влияния выполнения срочного патоморфологического исследования на частоту возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ.

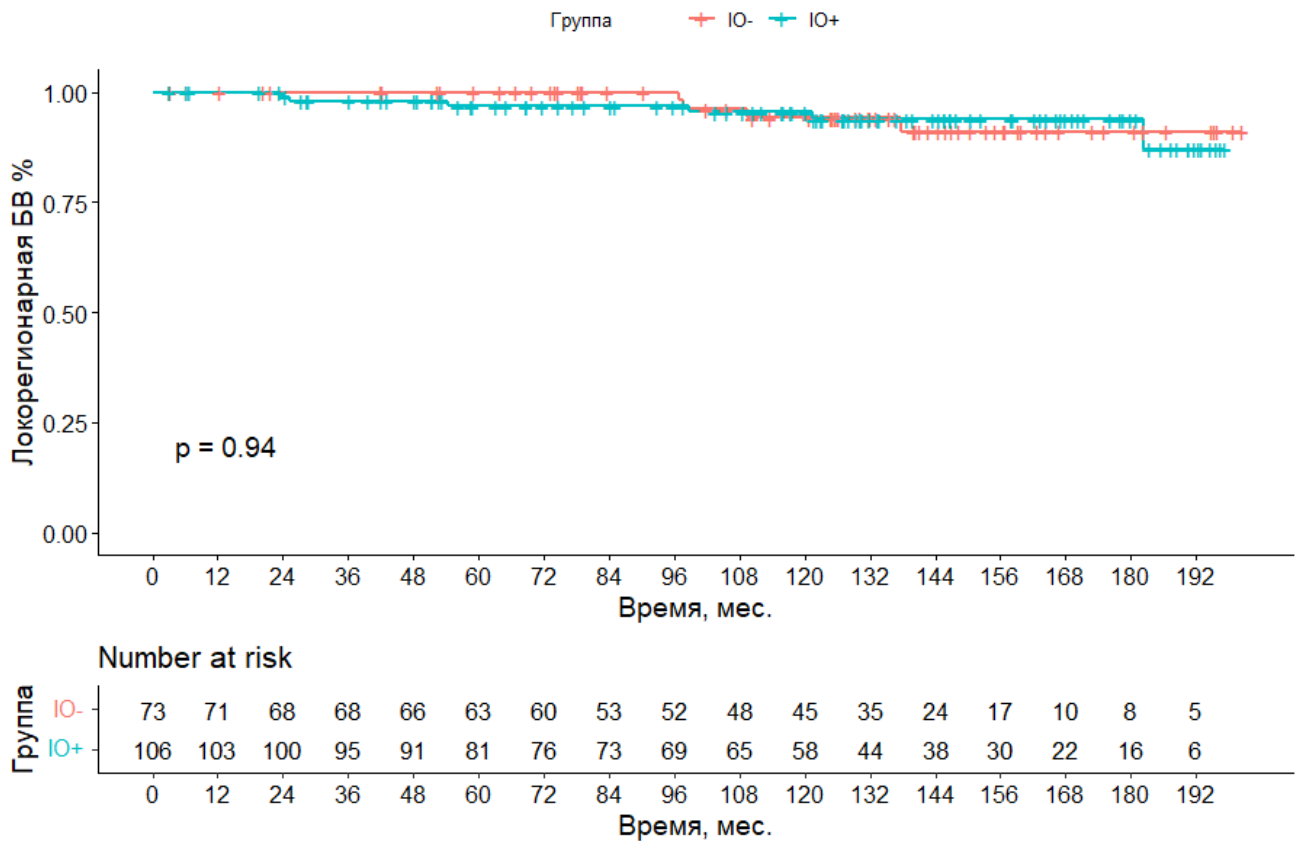


Рисунок 56 – Влияние выполнения срочного патоморфологического исследования на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток – сравнение групп органосохраняющего лечения с выполнением срочного патоморфологического исследования и без него

6.2.1. Однофакторный анализ

Для дополнительной оценки роли интраоперационного патоморфологического исследования влияния различных факторов на вероятность возникновения локорегионарного рецидива РМЖ было принято решение о проведении одно- и много- факторного анализов. На первом этапе для обеспечения корректности их проведения были сопоставлены характеристики пациенток, включенных в эти подгруппы, которые суммированы в Таблице 53.

Таблица 53 – Сравнение результатов органосохраняющего лечения в зависимости от выполнения срочного интраоперационного патоморфологического исследования – сравнение основных характеристик

Признак	ОСЛ	ОСЛ + СИ	p
Всего пациенток	73 (100%)	106 (100%)	-
Возраст, медиана	46,2 (32,6-61,3)	45 (28,6-61,2)	0,820
Статус ECOG			0,215
0	42 (57,5%)	51 (48,1%)	
1	31 (42,5%)	55 (51,9%)	
Стадия T^{1*}			0,258
T1	20 (27,4%)	37 (34,9%)	
T2	10 (13,7%)	18 (17,0%)	
T3	35 (47,9%)	39 (36,8%)	
T4	8 (11,0%)	12 (11,3%)	
Стадия N¹			0,078
N0	3 (4,1%)	4 (3,8%)	
N1	27 (37,0%)	27 (25,5%)	
N2	34 (46,6%)	53 (50,0%)	
N3	9 (12,3%)	22 (20,8%)	
Стадия AJCC			0,133
IIA	57 (78,1%)	73 (68,9%)	
IIВ	7 (9,6%)	11 (10,4%)	
IIС	9 (12,3%)	22 (20,8%)	
Гистотип			0,359
Протоковый	67 (91,8%)	100 (94,3%)	
Дольковый	5 (6,8%)	6 (5,7%)	
БДУ/другие	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
Ст.злокачественности			0,263
Grade 1	12 (16,4%)	25 (23,6%)	
Grade 2	39 (53,4%)	54 (50,9%)	
Grade 3	22 (30,1%)	27 (25,5%)	
Подтип опухоли			
Люминальный А	15 (20,5%)	28 (26,4%)	0,368
Люминальный В	26 (35,6%)	42 (39,6%)	0,587
HER2+	16 (21,9%)	14 (13,2%)	0,128
Тройной негативный	16 (21,9%)	22 (20,8%)	0,851
Предоперационная²			
Химиотерапия	64 (87,7%)	97 (91,5%)	0,403
ЭТ	10 (13,7%)	9 (8,5%)	0,270
Анти-HER2-терапия	32 (43,8%)	41 (38,7%)	0,490
Другое	0 (0,0%)	1 (1,0%)	-

Продолжение Таблицы 53

Мутации BRCA1/2			
Не выявлены	53 (72,6%)	74 (69,8%)	
Выявлены	5 (6,8%)	12 (11,3%)	0,335
Статус неизвестен	15 (20,5%)	20 (18,9%)	0,904
Полный патоморфоз			
Не достигнут	46 (63,0%)	82 (77,4%)	
Достигнут	27 (37,0%)	24 (22,6%)	0,038

¹указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; ²сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadьювантной терапии; БДУ – без дополнительного уточнения; *различия статистически достоверны при пороговом уровне статистической значимости $p < 0,05$; ОСЛ – органосохраняющее лечение; СИ – срочное исследование

Как видно из Таблицы 53, сравниваемые группы были сбалансированы по большинству характеристик, включая такие показатели, как функциональный статус по шкале ECOG, возраст пациенток, показатели исходной распространенности опухолевого процесса, степень его злокачественности, суррогатный подтип опухоли, варианты проведенной предоперационной лекарственной терапии и мутационный статус генов BRCA1/2. При этом была выявлена некоторая тенденция ($p=0,078$) к увеличению частоты встречаемости N2 и N3 стадий опухолевого процесса в группе выполнения срочного интраоперационного исследования, не достигшая статистической значимости. Единственным «разбалансированным» параметром между группами стала частота достижения полного лечебного патоморфоза после предоперационной терапии, который был отмечен у 27 (37,0%) пациенток в группе без выполнения срочного исследования и 24 (22,6%) пациенток в группе с его выполнением ($p=0,038$). На Рисунке 57 представлена гистограмма возрастного распределения пациентов.

Следующим этапом анализа был проведен однофакторный анализ с целью выявления потенциальных предикторов развития локорегионарных рецидивов РМЖ – в отличие от ранее проведенного анализа, этот был сосредоточен на подгруппах пациенток после органосохраняющего лечения. Результаты представлены в Таблице 54.

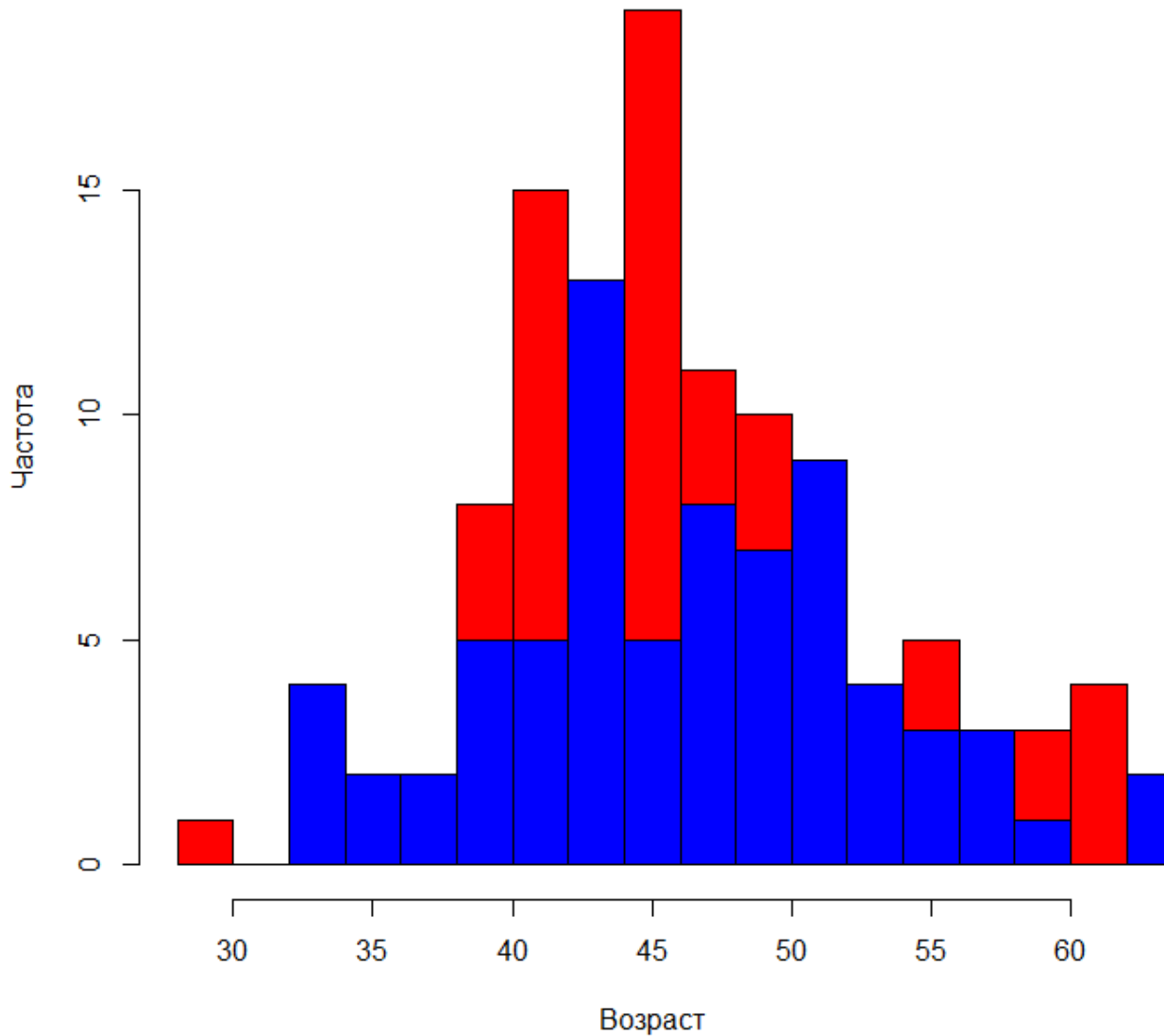


Рисунок 57 – Гистограмма возрастного распределения пациенток в группах органосохраняющего лечения, красным цветом обозначены пациентки в подгруппе срочного патоморфологического исследования, синим – в подгруппе без него

Таблица 54 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса по оценке вероятности возникновения локорегионарного рецидива заболевания

Фактор	ОР	95% ДИ	p
СИ – да/нет	1,046	0,294-3,721	0,945
Возраст, лет*	0,994	0,906-1,089	0,891
Размер опухоли*	1,005	0,970-1,042	0,769
ECOG (0 vs 1)	1,667	0,470-5,920	0,429
Grade*	1,383	0,551-3,473	0,490
Стадия – Т*	1,464	0,783-2,737	0,232
Стадия – N*	0,893	0,392-2,036	0,788

Продолжение Таблицы 54

Стадия			
IIA	1**	-	-
IIВ	N/A***	-	-
IIС	1,648	0,07-4,487	0,638
ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,378	0,107-1,341	0,132
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,291	0,062-1,370	0,118
HER2+	0,148	0,019-1,170	0,07
Ki67 >20%	1,346	0,389-4,657	0,639
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	0,673	0,093-4,829	0,694
HER2+	0,731	0,06-8,077	0,798
ТНPMЖ	3,448	0,663-17,928	0,141
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	1,568	0,912-25,240	0,064
Статус неизвестен	2,603	0,621-10,910	0,191
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	1,844	0,519-6,551	0,344

*закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных; ***коэффициент не может быть рассчитан в связи с отсутствием событий для анализа

По результатам проведенного однофакторного анализа нам не удалось выявить какие-либо предикторы возникновения локорегионарных рецидивов у пациенток при заданном пороговом уровне для статистической значимости фактора $p < 0,05$. В частности, выполнение срочного патоморфологического исследования не оказывало какого-либо влияния на частоту их возникновения (ОР 1,046; 95% ДИ 0,294-3,721; $p=0,945$). При этом была выявлена тенденция к повышению риска возникновения локорегионарного рецидива опухолевого процесса для пациенток с тройным негативным подтипом PMЖ (ОР 3,448; 95% ДИ 0,663-17,928; $p=0,141$), позитивным мутационным статусом генов BRCA1/2 (ОР 1,568; 95% ДИ 0,912-25,240; $p=0,064$). Экспрессия HER2-neu, напротив, ассоциировалась с тенденцией к снижению рисков локорегионарного рецидива PMЖ (ОР 0,148; 95% ДИ 0,019-1,170;

$p=0,07$). При этом, следует обратить внимание на низкое число событий для анализа – развитие локорегионарных рецидивов опухоли было отмечено всего у 10 пациенток в обеих группах. Это значительно снижает репрезентативность полученных данных и затрудняет их интерпретацию.

6.2.2. Многофакторный анализ

Учитывая полученные результаты – отсутствие выявленных достоверных предикторов возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ – нами было принято решение о проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса с учетом тех факторов, которые продемонстрировали свою значимость при анализе рисков локорегионарных рецидивов во все популяции исследования. Мы сочли это возможным и подходящим методом для проведения анализа, так как при ранее проведенной всесторонней оценке рисков нами не было выявлено различий между группами органосохраняющего лечения и группой мастэктомии. Соответственно, была выдвинута гипотеза о возможности включения этих факторов в многофакторный анализ, направленный на уточнение роли выполнения срочного патоморфологического исследования при РМЖ – особенно с учетом тенденции к достоверности, полученной при настоящем однофакторном анализе. Составленная многофакторная модель представлена в Таблице 55.

Таблица 55 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности возникновения локального рецидива

Фактор	ОР	95% ДИ	P
СИ – да	1,082	0,275-4,258	0,910
Мутации BRCA1/2			
Не выявлены	1**	-	-
Выявлены	3,720	0,656-21,076	0,138
Статус неизвестен	2,162	0,485-9,630	0,312
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	0,675	0,093-4,871	0,697
HER2+	0,903	0,078-10,479	0,935

Продолжение Таблицы 55

ТНРМЖ	3,027	0,567-16,158	0,195
-------	-------	--------------	-------

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

Таким образом, результаты многофакторного анализа не позволили выявить каких-либо достоверных различий с точки зрения рисков возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ – в частности, выполнение срочного патоморфологического исследования не оказывало влияния на данный показатель (ОР 1,082; 95% ДИ 0,275-4,258; p=0,910).

Аналогичным способом нами были проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток методом логистического регрессионного анализа – без учета фактора времени до возникновения события. Результаты представлены в Таблице 56.

Таблица 56 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа по оценке вероятности возникновения локорегионарного рецидива заболевания

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
СИ – да/нет	1,035	0,285-4,175	0,958
Возраст, лет*	1,006	0,907-1,108	0,908
Размер опухоли*	1,007	0,970-1,045	0,698
ECOG (0 vs 1)	1,669	0,460-6,726	0,441
Grade*	1,350	0,533-3,611	0,531
Стадия – Т*	1,328	0,714-2,612	0,381
Стадия – N*	0,846	0,368-1,960	0,692
Стадия			
IIIA	1**	-	-
IIIB	N/A***	-	-
IIIC	0,448	0,023-2,522	0,454
ER+ (0-2 vs ≥ 3)	0,386	0,095-1,404	0,152
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,305	0,045-1,265	0,141
HER2+	0,153	0,008-0,843	0,078
Ki67 >20%	1,315	0,353-4,891	0,674
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-

Продолжение Таблицы 56

Люм. В подтип	0,621	0,072-5,339	0,641
HER2+	0,706	0,031-7,716	0,781
ТНPMЖ	3,106	0,625-22,668	0,192
Мутация <i>BRCA1/2</i>			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	3,253	0,439-16,634	0,180
Статус неизвестен	2,287	0,450-9,830	0,274
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	1,730	0,426-6,331	0,412

*закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОШ за каждую единицу изменения переменной; **референсная категория при проведении анализа данных; ***коэффициент не может быть рассчитан в связи с отсутствием событий для анализа

Следует констатировать, что принципиальных различий в результатах оценки регрессионного анализа между теми, что были получены методом Кокса и текущим логистическим регрессионным анализом не было получено. По этой причине дополнительный многофакторный регрессионный анализ было решено не проводить.

6.3. Влияние срочного патоморфологического исследования на длительность хирургического вмешательства

Следующим этапом мы решили провести анализ влияния выполнения срочного интраоперационного патоморфологического исследования на дополнительные параметры, которые не связаны напрямую с выживаемостью пациенток, но также имеют важное значение с клинической и организационной точек зрения – длительность выполнения оперативного вмешательства, потребность в выполнении повторных резекций молочной железы, а также конкордантности между результатами срочного и планового патоморфологического исследований – в соответствии с предзапланированным дизайном исследования анализом дополнительных (вторичных) конечных точек

для этой части диссертационной работы. В анализ были включены как пациентки, прошедшие различные варианты органосохраняющего лечения, так и пациентки после мастэктомии. Последняя группа представляет собой интерес, в первую очередь, с точки зрения изучения роли срочного патоморфологического исследования с точки зрения выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов. Результаты суммированы в Таблице 57.

Таблица 57 – Дополнительные характеристики пациенток для анализа вторичных конечных точек

Признак	ОСЛ	Мастэктомия	p*
Всего пациенток	179 (100%)	695 (100%)	N/A
Выполнено срочное ПИ зоны резекции	106 (59,2%)	0 (0,0%)	N/A
Выполнена ререзекция	21 (11,7%)	0 (0,0%)	N/A
Выполнена БСЛУ	7 (3,9%)	31 (4,4%)	0,748
Выполнена реконструкция	50 (27,9%)	159 (22,9%)	0,158
Медиана длительности оперативного вмешательства, мин.	83 мин. (20-203) мин.	34 (16-220) мин.	<0,001*

ОСЛ – органосохраняющее лечение; СИ – срочное исследование; ПИ – патоморфологическое исследование; БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов; R1 резекция – выявлен рост; *различия статистически значимы при заданном уровне ошибки первого рода <0,05; N/A = не применимо (not applicable)

Как видно из Таблицы выше, срочное патоморфологическое исследование зоны резекции суммарно было выполнено у 106 (59,2%) пациенток в группе органосохраняющего лечения, повторная резекция была выполнена у 21 (11,7%) пациенток. Данные процедуры не выполнялись в группе радикальной мастэктомии. Биопсия сторожевых лимфатических узлов была выполнена у 7 (3,9%) и 31 (4,4%) пациенток в группах органосохраняющего лечения и группе мастэктомии, различия не были статистически достоверными (p=0,158). Реконструктивно-пластические вмешательства были выполнены у 50 (27,9%) пациенток и 159 (22,9%), соответственно (p=0,158). Медиана длительности выполнения

оперативного вмешательства составила 83 мин. в группах органосохраняющего лечения и 34 мин в группе мастэктомии, данные различия были статистически достоверными ($p < 0,001$), графически данные по длительности выполнения оперативного вмешательства представлены на Рисунке 58.

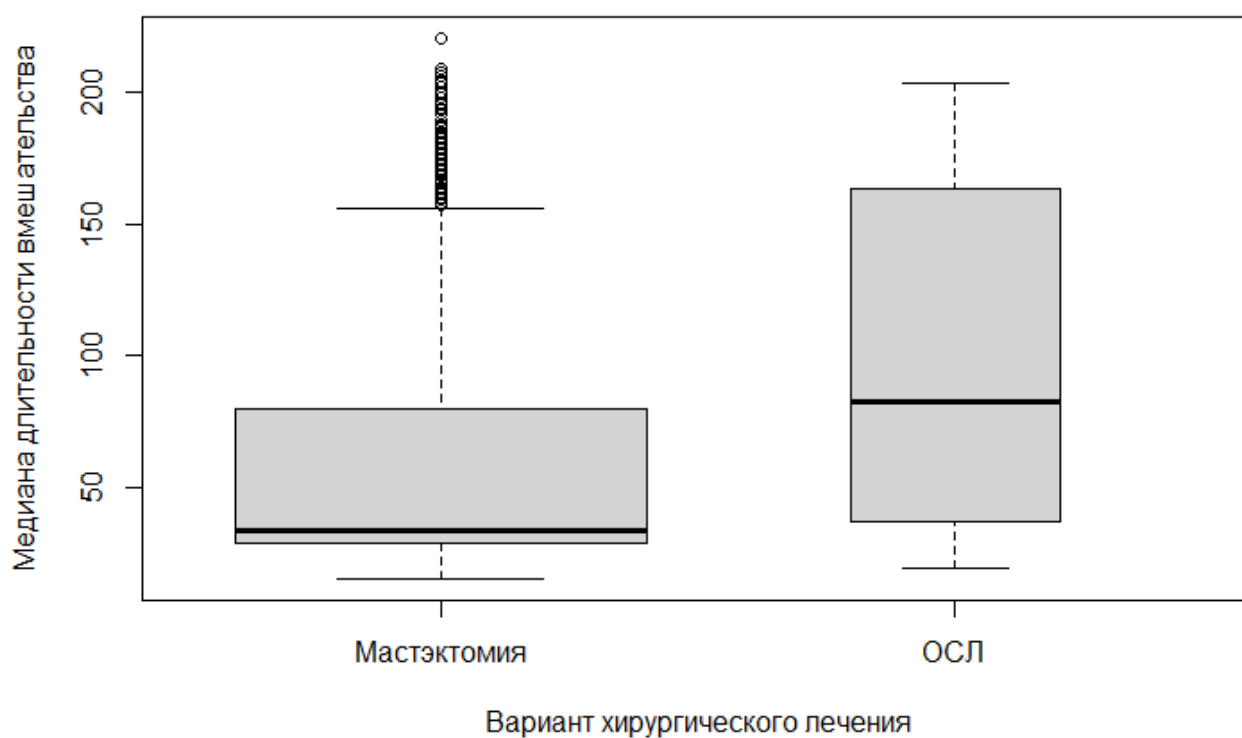


Рисунок 58 – Диаграмма размаха времени выполнения оперативного вмешательства в группе органосохраняющего лечения и в группе выполнения мастэктомии (ширина «ящика» пропорциональна размеру группы)

В соответствии со сформулированными задачами к данной главе диссертационной работы мы провели анализ факторов, которые могли оказывать влияние на длительность оперативного вмешательства. В качестве основной «зоны интереса» мы анализировали факторы, связанные с особенностями хирургического вмешательства – его вариант, выполнение реконструктивно-пластического компонента (выполнение онкопластического варианта резекции или одномоментной пластики молочной железы), биопсии сторожевых лимфатических узлов и выполнение срочного патоморфологического исследования зоны резекции молочной железы. Дополнительно были включены в данный анализ возраст

пациенток, а также факторы, связанные с особенностями опухолевого процесса и его роста – группировочную стадию заболевания по классификации AJCC, наличие первично-множественного роста опухоли, суррогатный молекулярный подтип опухоли. Полученные результаты представлены в Таблице 58 ниже.

Таблица 58 – Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа по оценке длительности оперативного вмешательства

Фактор	β_1	95% ДИ	p
ОСЛ – да/нет	29,093	19,382-38,803	<0,001
БСЛУ – да/нет	44,616	25,249-63,983	<0,001
Срочное ПИ – да/нет	41,958	30,040-53,876	<0,001
Реконструкция – да/нет	134,1	131,181-137,018	<0,001
Возраст, лет*	-0,809	-1,389- -0,228	0,006
Grade*	-4,170	-9,795-1,455	0,147
Стадия			
IIIА	1**	-	-
IIIВ	16,216	5,923-26,508	0,002
IIIС	6,541	-4,741-17,822	0,256
Подтип опухоли			
Люм. А подтип	1**	-	-
Люм. В подтип	4,136	-6,815-15,087	0,459
HER2+	3,543	-9,486-16,571	0,594
ТНPMЖ	1,820	-10,104-13,754	0,765
Мутация BRCA1/2			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	4,292	-8,336-16,920	0,505
Статус неизвестен	1,308	-9,333-11,949	0,810
Мультицентрический рост			
Да	2,482	-12,141-17,106	0,739
Нет	1**	-	-

β_1 – среднее изменение анализируемой переменной в мин.; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано изменение показателя β_1 за каждую единицу изменения переменной; **референсная категория при проведении анализа данных

Как видно из Таблицы 58, в однофакторном линейном регрессионном анализе значимое влияние продемонстрировал вариант выполненного хирургического вмешательства – средняя длительность выполняемой операции

была на 29,1 мин. больше при выполнении органосохраняющего лечения по сравнению с мастэктомией (95% ДИ 19,382-38,803; $p < 0,001$). Достоверное влияние на время выполнения оперативного вмешательства оказывали также такие факторы, как выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла ($\beta_1 = 44,616$; 95% ДИ 25,249-63,983; $p < 0,001$), реконструктивно-пластических вмешательств ($\beta_1 = 134,1$; 95% ДИ 131,181-137,018; $p < 0,001$). Выполнение срочного патоморфологического исследования зоны краев резекции достоверно увеличивало среднюю длительность хирургического вмешательства на 42 мин. (95% ДИ 30,040-53,876; $p < 0,001$). Таким образом, все проанализированные факторы, связанные с выполняемыми хирургическими процедурами, продемонстрировали значимое влияние по результатам проведенного регрессионного анализа. Наибольшим «весом» обладало выполнение реконструктивно-пластических вмешательств (Рисунок 59).

Дополнительно в рамках однофакторного анализа был проанализирован ряд характеристик, связанных с пациентом и особенностями опухолевого роста. Нами было отмечено, что средняя длительность оперативного лечения пациенток с ШВ стадией РМЖ была достоверно выше ($\beta_1 = 16,216$; 95% ДИ 5,923-26,508; $p = 0,002$), подобного влияния для ШС стадии отмечено не было ($p = 0,256$). Увеличение возраста пациенток было достоверно ассоциировано с сокращением средней длительности оперативного вмешательства (на 1 год увеличения возраста $\beta_1 = 0,809$; 95% ДИ -1,389- -0,228; $p = 0,006$). В то же время, степень злокачественности опухоли, её суррогатный подтип, мутационный статус генов BRCA1/2, а также мультицентрическая форма опухоли не оказывали достоверного влияния на среднюю длительность оперативного вмешательства. Последний фактор подробнее проанализирован ниже.

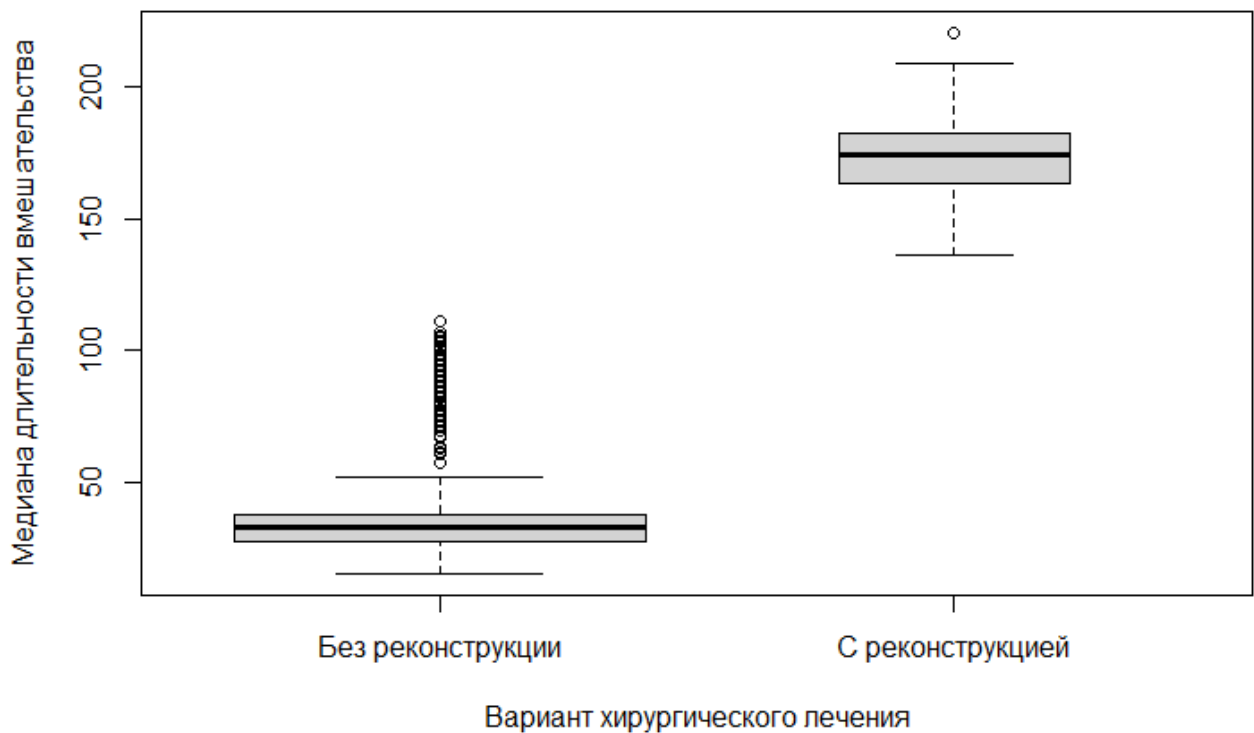


Рисунок 59 – Диаграмма размаха времени выполнения оперативного вмешательства в группе органосохраняющего лечения в зависимости от выполнения реконструктивно-пластических вмешательств

На основании полученных в однофакторном линейном регрессионном анализе данных было принято решение провести многофакторный анализ с целью уточнение независимого «вклада» каждого из факторов и его влияния на время выполнения хирургического вмешательства. Результаты представлены в Таблице 59.

Таблица 59 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа по оценке длительности оперативного вмешательства

Фактор	Коэфф.	95% ДИ	p
β_0 (исходная точка)	33,379	27,760-38,999	<0,001
ОСЛ – да/нет	1,771	-1,178-4,720	0,240
БСЛУ – да/нет	36,530	32,134-40,926	<0,001
Срочное ПИ – да/нет	35,562	31,932-39,191	<0,001
Реконструкция – да/нет	132,625	130,717-134,531	<0,001
Возраст, лет*	-0,010	-0,128-0,108	0,870

Продолжение Таблицы 59

Стадия			
IIА	1**	-	-
IIВ	2,285	-0,045-4,618	0,055
IIС	1,093	-1,199-3,385	0,350

β_0 – начальная точка прохождения регрессионной кривой (нулевой коэффициент в регрессионном уравнении); β_1 – среднее изменение анализируемой переменной; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано изменение показателя β_1 за каждую единицу изменения переменной; **референсная категория при проведении анализа данных

По результатам проведенного многофакторного анализа было выявлено, что выполнение срочного патоморфологического исследования ($\beta_1=35,562$; 95% ДИ 31,932-39,191; $p<0,001$) обладает независимым влиянием на длительность выполнения хирургического вмешательства при РМЖ. Аналогичное было справедливо и в отношении процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла ($\beta_1=36,530$; 95% ДИ 32,134-40,926; $p<0,001$), 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; $p<0,001$). В данном анализе возраст пациенток и стадия опухолевого процесса не обладали независимым влиянием на длительность хирургического вмешательства (для IIВ стадии была выявлена недостоверная статистическая тенденция), то же справедливо и в отношении выполнения органосохраняющих вмешательств – по результатам многофакторного анализа вариант выполненного хирургического вмешательства не оказывал достоверного влияния на длительность операции ($\beta_1=1,771$; 95% ДИ 1,178-4,720; $p=0,240$).

Так как именно выполнения реконструктивно-пластического компонента хирургического вмешательства оказалось наиболее мощным предиктором длительности оперативного вмешательства было решено дополнительно оценить – какой независимый вклад вносит выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла и срочного патоморфологического исследования зоны резекции молочной железы в контексте выполнения реконструктивного вмешательства? Соответственно, был проведен дополнительный «разведочный»

анализ данных с включением в многофакторную регрессионную модель еще двух факторов – компонента взаимодействия (interaction term) между выполнением реконструкции и срочного исследования зоны резекции, а также компонента взаимодействия между реконструкцией и биопсией сторожевого лимфатического узла. Результаты обновленного многофакторного анализа представлены в Таблице 60.

Таблица 60 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа по оценке длительности оперативного вмешательства с оценкой влияния компонентов взаимодействия

Фактор	Коэфф.	95% ДИ	p
β_0 (исходная точка)	33,777	29.290-38.264	<0,001
ОСЛ – да/нет	0,773	-1.584-3.131	0,520
БСЛУ – да/нет	48,575	44.520-52.630	<0,001
Срочное ПИ – да/нет	48,605	45.451-51.759	<0,001
Реконструкция – да/нет	140,319	138.652-141.985	<0,001
Возраст, лет*	-0,052	-0.146-0.043	0,285
Стадия			
ША	1**	-	-
ШВ	1,726	-0.137-3.588	0,070
ШС	0,091	-1.741-1.923	0,922
Компоненты взаимодействия			
БСЛУ*реконструкция	-37,959	-44.953 - -30.964	<0,001
СИ*реконструкция	-44,155	-48.616 – -39.695	<0,001

β_0 – начальная точка прохождения регрессионной кривой (нулевой коэффициент в регрессионном уравнении); β_1 – среднее изменение анализируемой переменной; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано изменение показателя β_1 за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных

Результаты, представленные в Таблице 60, убедительно показывают корректность сформулированной гипотезы – введение в регрессионную модель двух дополнительных компонентов взаимодействия позволило более точно оценить влияние каждого из оцениваемых компонентов хирургического вмешательства на длительность операции. Например, одновременное выполнение пациентки реконструкции молочной железы с выполнением биопсии сторожевого

лимфатического узла было ассоциировано с сокращением суммарной длительности оперативного вмешательства по сравнению с исходной регрессионной моделью за счет введения дополнительного компонента ($\beta_1 = -37,959$; 95% ДИ $-44,953 - -30,964$; $p < 0,001$). Остальные компоненты многофакторной регрессионной модели не претерпели существенных изменений. На наш взгляд полученные результаты совершенно корректно отражают логику выполнения оперативных процедур – общая длительность операции в таких случаях значимо сокращается за счет уменьшения периода «простоя» оперативной бригады на период получения отчета по срочному гистологическому исследованию отправленных препаратов и отчета врача-патоморфолога по изучению образца.

Отсутствие влияния мультицентрического роста по результатам анализа показалось нам несколько контринтуитивным. Была предпринята попытка дополнительного включения данного фактора в многофакторную регрессионную модель, однако данный показатель также не продемонстрировал достоверного влияния ($\beta_1 = -2,099$; 95% ДИ $-5,053 - 0,855$; $p = 0,164$), достоверного изменения весов других коэффициентов также не произошло. При этом, можно логично предположить, что в случае выполнения резекции молочной железы удаление нескольких узлов будет более времязатратным по сравнению с удалением только одного узла. Исходя из этого предположения, мы дополнительно провели анализ влияния данного фактора на длительность выполнения оперативного вмешательства в подгруппе пациенток, которым выполнялось органосохраняющее лечение. В данной подгруппе пациенток наличие мультицентрического роста было ассоциировано с достоверным увеличением средней длительности оперативного вмешательства на 33,94 минуты по сравнению с пациентками с унифокальным ростом опухоли (95% ДИ $3,512 - 64,359$), различия были статистически достоверными ($p = 0,030$). Графически результаты отображены на Рисунке 60.

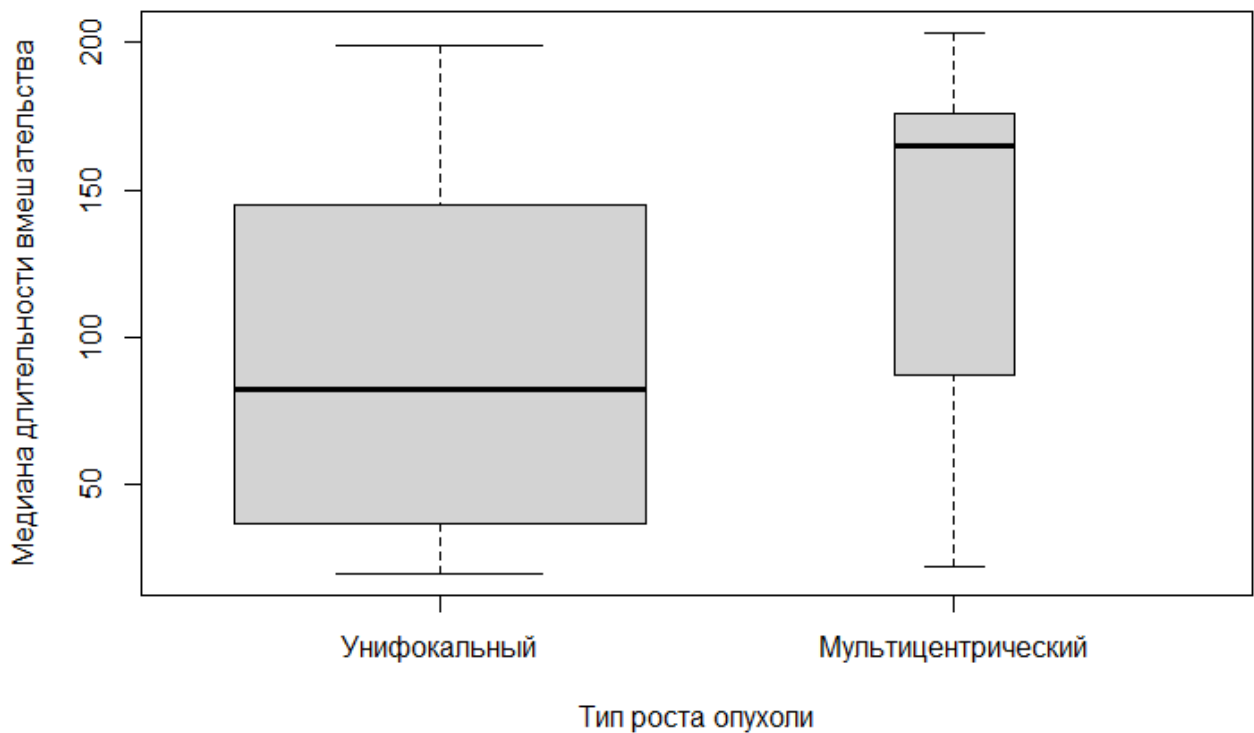


Рисунок 60 – Диаграмма размаха времени выполнения оперативного вмешательства в группе органосохраняющего лечения в зависимости от наличия или отсутствия мультицентрического роста опухоли

6.4. Возможности выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространённом раке молочной железы: результаты валидационного исследования

6.4.1. Характеристики пациенток

В данной части диссертационной работы проведен подробный анализ различных аспектов выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при РМЖ. Как было отмечено выше, нами было идентифицировано 38 пациенток, которым была выполнена данная процедура, их основные характеристики представлены в Таблице 61.

Таблица 61 – Сравнение результатов органосохраняющего лечения в зависимости от выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла – сопоставление характеристик пациенток

Признак	БСЛУ+	Без БСЛУ	p
Всего пациенток	38 (100%)	836 (100%)	-
Возраст, медиана	47,4 (25,94-66,05)	45,69 (27,77-74,00)	0,250
Статус ECOG			0,874
0	19 (50,0%)	407 (48,7%)	
1	19 (50,0%)	429 (51,3%)	
Стадия T¹*			<0,001
T1	0 (0,0%)	254 (30,4%)	
T2	0 (0,0%)	138 (16,5%)	
T3	0 (0,0%)	292 (34,9%)	
T4	38 (100,0%)	152 (18,2%)	
Стадия N¹			<0,001
N0	38 (100,0%)	14 (1,7%)	
N1	0 (0,0%)	275 (32,9%)	
N2	0 (0,0%)	413 (49,4%)	
N3	0 (0,0%)	134 (16,0%)	
Стадия AJCC			<0,001
ША	0 (0,0%)	571 (68,3%)	
ШВ	38 (100,0%)	131 (15,7%)	
ШС	0 (0,0%)	134 (16,0%)	
Гистотип			0,642
Протоковый	35 (92,1%)	758 (90,7%)	
Дольковый	3 (7,9%)	68 (8,1%)	
БДУ/другие	0 (0,0%)	10 (1,2%)	
Ст.злокачественности			0,730
Grade 1	6 (15,8%)	160 (19,1%)	
Grade 2	22 (57,9%)	394 (47,1%)	
Grade 3	10 (26,3%)	282 (33,7%)	
Подтип опухоли			
Люминальный А	8 (21,1%)	173 (20,7%)	0,957
Люминальный В	15 (39,5%)	312 (37,3%)	0,789
HER2+	8 (21,1%)	143 (17,1%)	0,530
Тройной негативный	7 (18,4%)	208 (24,9%)	0,369
Предоперационная²			
Химиотерапия	38 (100%)	756 (90,4%)	0,045
ЭТ	0 (0,0%)	85 (10,2%)	0,039
Анти-HER2-терапия	17 (44,7%)	344 (41,1%)	0,661

Продолжение Таблицы 61

Мутации BRCA1/2			0,125
Не выявлены	23 (60,5%)	595 (71,2%)	
Выявлены	5 (13,2%)	97 (11,2%)	
Статус неизвестен	10 (26,3%)	144 (17,2%)	
Полный патоморфоз			0,337
Не достигнут	24 (63,2%)	589 (70,5%)	
Достигнут	14 (36,8%)	247 (29,5%)	
Хирургическое вмешательство			0,748
Мастэктомия	31 (81,6%)	664 (79,4%)	
ОСЛ	7 (18,4%)	172 (20,6%)	

¹указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; ²сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неоадьювантной терапии; БДУ – без дополнительного уточнения; *различия статистически достоверны при пороговом уровне статистической значимости $p < 0,05$; ОСЛ – органосохраняющее лечение; СИ – срочное исследование

Как видно из Таблицы 61 в целом сформированные группы были сопоставимы по большинству анализируемых характеристик. Медиана возраста пациенток в группе выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов составила 47,4 лет (от 25,94 до 66,05 лет) по сравнению с 45,69 годами (от 27,77 до 74,00), различия не были статистически достоверными, графически данные отображены на Рисунке 61. Приблизительно у половины пациенток в каждой группе общий статус по шкале ECOG соответствовал 0 баллов ($p = 0,874$).

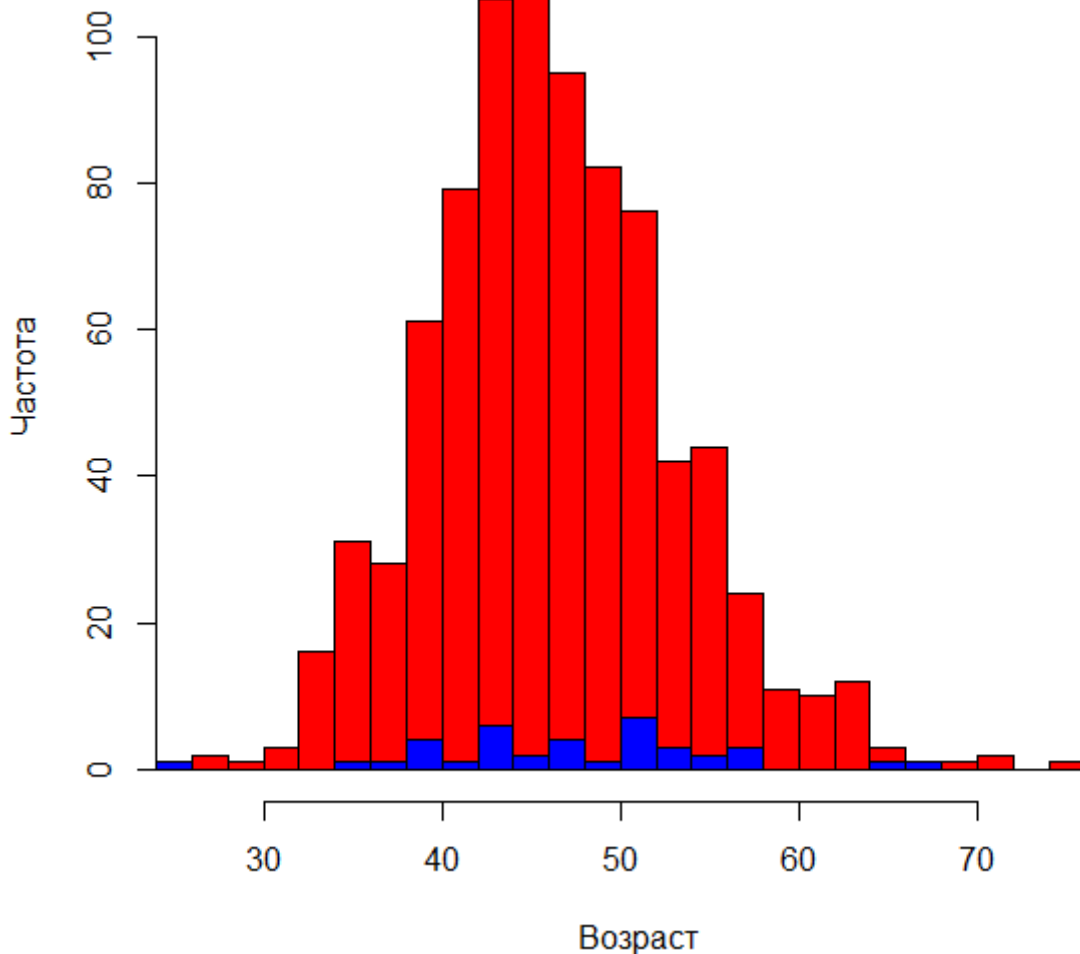


Рисунок 61 – Гистограмма распределения пациенток по возрасту в зависимости от выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла, синим обозначены пациентки в группе выполнения данной процедуры, красным – в контрольной группе

Группы также достоверно не различались с точки зрения суррогатного подтипа опухоли ($p > 0,300$ для всех сравнений), мутационного статуса генов BRCA1/2 ($p = 0,125$), а также частоты достижения полной патоморфологической регрессии опухоли, которая была отмечена у 14 (36,8%) пациенток в группе выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов по сравнению с 247 (29,5%) в контрольной группе.

Единственным выражено разбалансированным клиническим фактором было распределение пациенток по стадиям – у всех пациенток ($n = 38$, 100%) в группе биопсии сторожевого лимфатического узла стадия первичной опухоли (Т индекс по классификации TNM) соответствовала Т4, по сравнению с 152 (18,2%) в

контрольной группе ($p < 0,001$), у всех пациенток в группе биопсии сторожевого лимфатического узла не было выявлено поражения регионарных лимфатических узлов (N0) по сравнению с 14 (1,7%) в контрольной группе ($p < 0,001$). Очевидной причиной этого несоответствия является то, что в группу биопсии сторожевого лимфатического узла набирались только пациентки с отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов, что в контексте лечения местно-распространенного РМЖ соответствует T4N0M0 (ШВ) стадии опухолевого процесса. Кроме того, в 38 (100%) случаях в группе биопсии сторожевого лимфатического узла пациенткам проводилась химиотерапия по сравнению с 756 (90,4%) в контрольной группе, различия были статистически достоверными ($p = 0,045$), однако едва ли это имеет большое клиническое значение. Наиболее часто пациенткам в группе сторожевого лимфатического узла, как и в контрольной группе, выполнялась радикальная мастэктомия (81,6% и 79,4%, соответственно; $p = 0,748$).

6.4.2. Технические аспекты выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов

В Таблице 62 суммированы технические аспекты и основные непосредственные результаты выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов у пациентов с местно-распространенным РМЖ.

Таблица 62 – Технические аспекты и основные непосредственные результаты выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов у пациентов с местно-распространенным РМЖ

Признак	Показатель	%
Всего пациенток	38	100%
Использованный РФП		
Технефит ¹	25	65,7%
Нанотоп ²	13	34,3%

Продолжение Таблицы 62

Идентификация СЛУ		
СЛУ идентифицирован	38	100%
СЛУ не идентифицирован	0	0,0%
Медиана количества удаленных ЛУ	3 (1-7)	-
Выявлено N+	7	18,42%
Медиана длительности операции	91,5 мин. (от 58,0 до 206 мин)	-

РФП – радиофармацевтический препарат; ЛУ – лимфатический узел; СЛУ – сторожевой лимфатический узел; N+ - пациентки с выявленным поражением сторожевого лимфатического узла по результатам патоморфологического исследования; ¹Технеция [99mTc] фитат; ²меченный технецием (99mTc) нанокolloид микрочастиц альбумина человеческого

Как видно из Таблицы 62, у всех пациенток, которым выполнялась биопсия сторожевого лимфатического узла, была произведена его успешная идентификация, ни у одной пациентки не было отмечено «неудачи» при попытке идентификации. Вероятно, это связано с большим накопленным опытом выполнения БСЛУ у больных с ранними стадиями РМЖ. У всех включенных пациенток в качестве трейсера использовались радиоактивные метки на основе изотопов технеция, наиболее часто использовался препарат «Технефит» (технеция [99mTc] фитат), который был применен у 25 (65,7%) пациенток, остальным 13 (34,3%) пациентками для идентификации сторожевого лимфатического узла был введен радиофармацевтический препарат «Нанотоп» (меченный технецием (99mTc) нанокolloид микрочастиц альбумина человеческого).

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.

Влияние выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла на длительность оперативного вмешательства подробно обсуждено выше – было выявлено достоверное увеличение длительности оперативного вмешательства в группе выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла, однако другие факторы, такие как выполнение реконструктивно-пластических вмешательств, могли существенно модифицировать данный показатель.

Дополнительно мы проанализировали эффективность использования различных радиоактивных трейсеров с точки зрения количества идентифицируемых лимфатических узлов. Нами были выявлены достоверных отличия между сравниваемыми радиофармацевтическими препаратами – медиана количества идентифицированных лимфатических узлов в группе применения препарата «Технефит» составило 2 (от 1 до 5) узла по сравнению с 3 (2-7) в группе препарата «Нанотоп», различия были статистически достоверными ($p=0,029$). Графически результаты представлены на Рисунке 62.

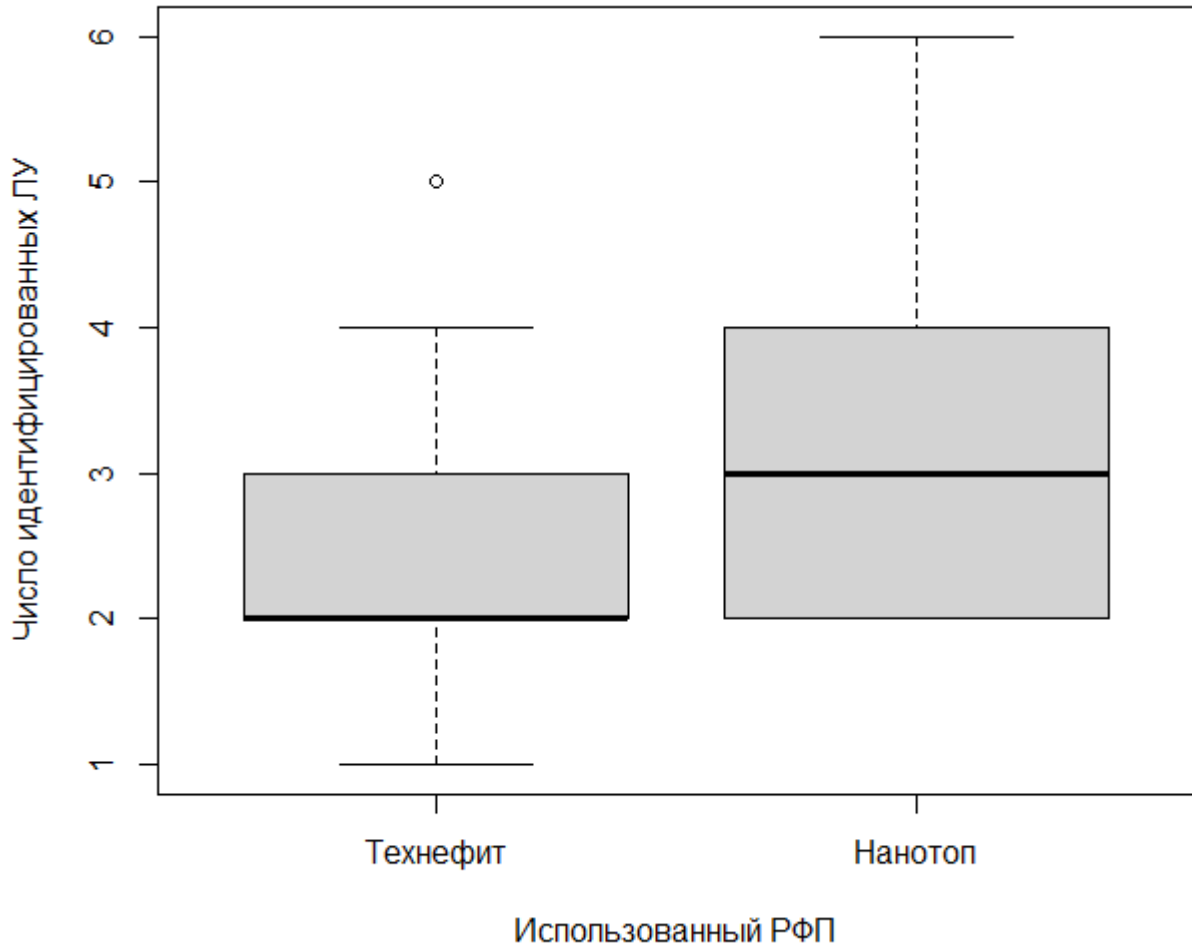


Рисунок 62 – Диаграмма размаха количества идентифицированных сторожевых лимфатических узлов в зависимости от использованного радиофармацевтического препарата

Таким образом, при использовании обоих радиофармацевтических препаратов позволило добиться удовлетворительных показателей идентификации сторожевых лимфатических узлов, однако использование препарата «Нанотоп» оказалось более эффективным, если принимать во внимание количество идентифицированных лимфатических узлов. Этот факт целесообразно учитывать при выборе препарата в клинической практике.

6.4.3. Непосредственные результаты выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы

Наконец, нами была проведена валидация использования методики биопсии сторожевого лимфатического узла при местно-распространенном РМЖ у пациенток с исходным отсутствием данных за их вовлечение в опухолевый процесс. Это стало возможным за счет того, что в нашей работе всем пациенткам проводилась подмышечная лимфаденэктомия с целью последующего планового исследования морфологического материала – без учета формальных результатов выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла.

Основные полученные результаты суммированы в Таблице 63, где проведено сопоставление данных, полученных при выполнении биопсии сторожевого лимфатического узла после срочного патоморфологического исследования и планового исследования, на основании чего рассчитана чувствительность и специфичность метода. В качестве «золотого стандарта» при оценке данных параметров была выбрана лимфаденэктомия.

Таблица 63 – Валидационные данные по использованию методики биопсии сторожевого лимфатического узла при местно-распространенном РМЖ

	БСЛУ		Лимфаденэктомия
	СИ	ПИ	
Н пациенток	38 (100,0%)	38 (100,0%)	38 (100,0%)
Оценено ЛУ (медиана)	3 (1-7)	3 (1-7)	14 (7-22)
Выявлено N+	6 (15,8%)	7 (18,4%)	8 (21,1%)
Чувствительность (95% ДИ)	76,7% (34,9-96,7%)	87,5% (47,4-99,7%)	100,0%
Специфичность (95% ДИ)	100,0% (88,-100,0%)	100,0% (88,1-100,0%)	100,0%
ППЗ (95% ДИ)	100,0% (54,1- 100,0%)	100,0% (59,0-100,0%)	100,0%
НПЗ (95% ДИ)	93,8%	96,77%	100,0%

Продолжение Таблицы 63

НПЗ (95% ДИ)	(79,2%- 99,2%)	(83,3-99,2%)	
--------------	-------------------	--------------	--

Как видно из Таблицы 63, при выполнении биопсии сторожевого лимфатического узла медиана количества оцененных лимфатических узлов составила 3 узла, после подмышечной лимфаденэктомии – 14 лимфатических узлов. При этом при выполнении срочного патоморфологического исследования биопсийного материала лимфатические узлы у 6/38 (15,8%) пациенток были расценены как метастатически пораженные, при плановом исследовании данный показатель составил 7/38 (18,4%). 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. Таким образом, с учетом результатов планового патоморфологического исследования выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла не позволило выявить метастазы в регионарных лимфатических узлах всего у 1 из 38 (2,6%) пациенток. Для срочного патоморфологического исследования данный показатель был вдвое выше – метастазы в регионарные лимфатические узлы не были обнаружены у 2 (5,2%) пациенток.

При помощи таблиц 2x2 была проведена оценка чувствительности и специфичности срочного и планового вариантов патоморфологических исследований при выполнении биопсии сторожевого лимфатического узла – по сравнению с действующим стандартом – выполнением подмышечной лимфаденэктомии, расчет представлен в Таблице 64 на примере вычисления соответствующих значений для планового патоморфологического исследования биопсийного материала сторожевых лимфатических узлов.

Таблица 64 – Пример построения таблицы 2x2 для уточнения диагностической ценности метода биопсии сторожевого лимфатического узла при использовании плановой патоморфологической диагностики

	Метастаз есть (N+)*	Метастаза нет (N-)**	Всего
Клетки опухоли обнаружены (N+)	7	0	7
Клетки опухоли не обнаружены (N-)	1	30	31
Сумма	8	30	38

*обозначены случаи, когда в действительности выявляется опухолевое поражение регионарных лимфатических узлов при последующем патоморфологическом исследовании материала после лимфаденэктомии;
 **обозначает истинное отсутствие опухолевого поражения лимфатических узлов

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.

Подводя итоги вышеизложенного, отметим, что у 8 из 38 (21,1%) пациенток с клинической N0 стадией опухолевого процесса было выявлено микроскопическое поражение регионарных лимфатических узлов. Из них 6 (75,0%) и 7 (87,5%) пациенток, соответственно, наличие метастатического поражения удалось выявить при помощи процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла по результатам срочного и планового морфологического исследований, соответственно. Еще в 1 (12,5%) случаях наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов не было выявлено по результатам «сентинальной» биопсии после планового или срочного исследования биопсийного материала, но было обнаружено по результатам планового исследования послеоперационного

гистологического материала после выполнения подмышечной лимфаденэктомии – ложноотрицательные результаты проведения биопсии. Ожидаемо, ни в одной случае мы не отметили ложноположительных результатов выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла.

Небольшое количество наблюдений сделало нецелесообразным проведение регрессионного анализа с целью попытки выявления клинических факторов, которые могли быть ассоциированы с вероятностью получения ложноотрицательных результатов биопсии сторожевого лимфатического узла – низкая мощность не позволила бы выявить достоверные различия. Тем не менее, с учетом описанных выше достоверных различий в «результативности» выполнения изучаемой процедуры в зависимости от использованного радиофармацевтического препарата мы решили провести отдельную оценку результатов в зависимости от применения препарата «Технефит» и «Нанотоп». Оценивались результаты только планового патоморфологического исследования биопсийного материала, результаты срочного исследования не учитывались. Результаты проведенного сравнительного исследования указанных радиофармацевтических препаратов суммированы в Таблице 65.

Таблица 65 – Сравнение результатов применения различных радиофармацевтических препаратов

	Технефит ¹		Нанотоп ²	
	БСЛУ	ЛАЭ	БСЛУ	ЛАЭ
№ пациенток	25	25	13	13
Выявлено N+	5	6	3	3
Чувствительность (95% ДИ)	83,3% (35,9-99,6%)	100%	100,0% (29,24-100,0%)	100%
Специфичность (95% ДИ)	100,0% (82,4-100,0%)	100%	100,0% (69,15-100,0%)	100%
ППЗ (95% ДИ)	100,0% (40,0-100,0%)	100%	100,0% (29,2-100,0%)	100%

Продолжение Таблицы 65

НПЗ (95% ДИ)	96,2% (80,4-99,9%)	100%	100,0% (69,15- 100,0%)	100%
-----------------	-----------------------	------	------------------------------	------

БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла, ЛАЭ - лимфаденэктомия; ДИ – доверительный интервал; ППЗ – позитивное предиктивное значение; НПЗ – негативное предиктивное значение; ¹Технеция [99mTc] фитат; ²меченный технецием (99mTc) нанокolloид микрочастиц альбумина человеческого

Как видно из Таблицы 65, оба случая получения ложноотрицательных результатов выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла пришлось на использование препарата «Технефит», в то время, как в группе препарата «Нанотоп» не было выявлено ни одного такого случая. Естественно, с учетом малого числа наблюдения были получены очень широкие доверительные интервалы, вследствие чего различия между группами не были статистически достоверными ($p=0,778$).

Таким образом, при местно-распространенном РМЖ выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла после завершения неoadьювантной химиотерапии продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности. Важная задача для дальнейших проспективных исследований – провести валидацию полученных данных на более обширной выборке пациентов, оптимально – в условиях мультицентрового исследования с использованием различных вариантов обнаружения сигнальных лимфатических узлов, так как это позволит наиболее точно определить возможности использования данной методики при местно-распространенных формах РМЖ.

Не менее важное значение имеет и уточнение онкологической безопасности данной методики – в рамках проспективных исследований следует оценить влияние отказа от выполнения лимфаденэктомии при негативных результатах биопсии сторожевого лимфатического узла. В нашей работе мы не оценивали данный показатель – так как всем пациенткам после биопсии сторожевого лимфатического узла была выполнена «традиционная» подмышечная лимфаденэктомия. Расширение возможностей применения биопсии сторожевых

лимфатических узлов будет способствовать снижению частоты выполнения «напрасных» лимфаденэктомий и, соответственно, повышению качества жизни пациенток за счет снижения частоты негативных отделенных последствий, связанных с нарушениями процессов лимфооттока, а следовательно – будет снижаться частота необоснованной инвалидизации пациенток без ущерба онкологическому радикализму проводимого комбинированного противоопухолевого лечения.

6.5. Оценка клинической значимости опухолевого роста в краях резекции опухоли

6.5.1. Характеристики пациенток

Как было отмечено выше, у части пациенток, вошедших в данную диссертационную работу, была выполнена нерадикальная резекция молочной железы с наличием роста опухолевых клеток по краю резекции (R1) по результатам планового патоморфологического исследования. Суммарно мы идентифицировали 29 (3,3% от общего числа включенных в диссертационную работу больных) таких пациенток, что составило 16,2% от числа всех пациенток, которым были проведены органосохраняющие варианты хирургического лечения. Как правило, таким пациенткам выполнялись повторные хирургические вмешательства с целью механической эрадикации резидуальной болезни, однако у 7 (0,8%) пациенток, достигших полного лечебного патоморфоза опухоли, повторные хирургические вмешательства не выполнялись. Мы проанализировали отдаленные результаты лечения в этой подгруппе пациенток. Основные характеристики пациенток представлены в Таблице 66. В данный анализ вошли только те пациентки, которым были выполнены органосохраняющие вмешательства на молочной железе (n=179), пациентки, прошедшие радикальную мастэктомию, не включались в анализ.

Таблица 66 – Краткие характеристики пациенток после нерадикальных (R1) оперативных вмешательств

Признак	R1	R0	p
Всего пациенток	29 (100%)	150 (100%)	-
Возраст, медиана	47,1 (38,8-61,9)	45,0 (28,6-61,1)	0,408
Стадия AJCC			0,786
IIIA	20 (69,0%)	110 (73,3%)	
IIIB	4 (13,8%)	14 (9,3%)	
IIIC	5 (17,2%)	26 (17,3%)	
Гистотип			0,939
Протоковый	27 (93,1%)	140 (93,3%)	
Дольковый	2 (6,9%)	9 (6,0%)	
БДУ/другие	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
Ст.злокачественности			0,548
Grade 1	3 (10,3%)	34 (22,7%)	
Grade 2	19 (65,5%)	74 (49,3%)	
Grade 3	7 (24,1%)	42 (28,0%)	
Подтип опухоли			
Люминальный А	6 (20,7%)	37 (24,7%)	0,649
Люминальный В	7 (24,1%)	61 (40,7%)	0,094
HER2+	6 (20,7%)	24 (16,0%)	0,539
Тройной негативный	10 (34,5%)	28 (18,7%)	0,057
Мутации BRCA1/2			0,324
Не выявлены	23 (79,3%)	104 (69,3%)	
Выявлены	2 (6,9%)	15 (10,0%)	
Статус неизвестен	4 (13,8%)	31 (20,7%)	
Полный патоморфоз			0,438
Не достигнут	19 (65,5%)	109 (72,7%)	
Достигнут	10 (34,5%)	41 (27,3%)	
Срочное исследование			0,735
Выполнялось	18 (62,1%)	88 (58,7%)	
Не выполнялось	11 (37,9%)	62 (41,3%)	
Повторная резекция			
Выполнена	20 (69,0%)	Не применимо	
Не выполнена	9 (31,0%)	Не применимо	

БДУ – без дополнительного уточнения

Характеристики пациенток в целом были сбалансированы между группами. Медиана возраста пациенток в подгруппе R1 резекций составила 47,1 год (от 38,8

до 61,9 лет), графически данные по возрастному распределению пациенток представлены на Рисунке 63.

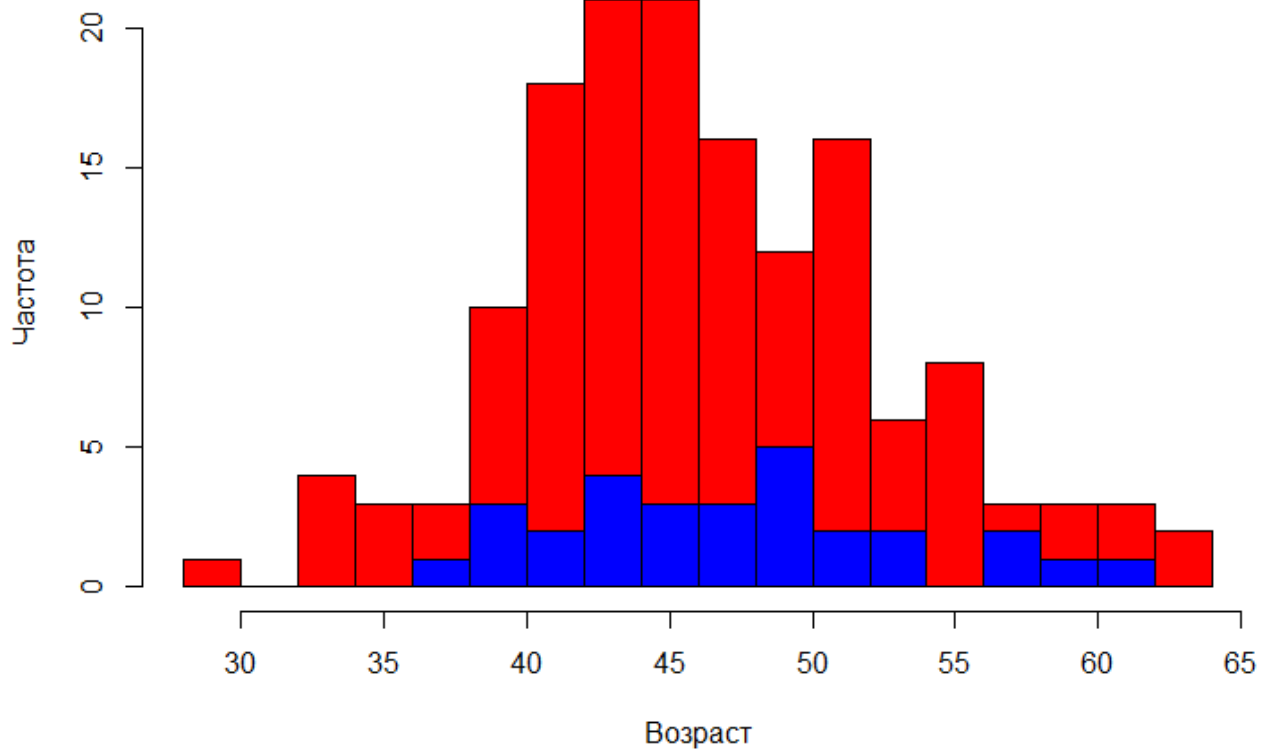


Рисунок 63 – Диаграмма возрастного распределения пациенток, синим обозначены пациентки после не радикального хирургического вмешательства

Наиболее часто встречалась IIIA стадия опухолевого процесса (69,0%), достоверных различий по этим параметрам между группами отмечено не было. В обеих группах наиболее часто (93%) встречался протоковый подтип опухоли. Среди не радикально прооперированных пациенток несколько выше была распространённость тройного негативного подтипа РМЖ (34,5%) по сравнению с группой сравнения (18,7%), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,057$). Полная патоморфологическая регрессия опухоли было отмечена у 10 (34,5%) и 41 (27,3%) пациенток, соответственно ($p = 0,438$). Срочное патоморфологическое исследование было проведено у 18 (62,1%) пациенток в группе не радикальной резекции и 88 (58,7%) в группе сравнения. При этом в

контрольной группе в 31 (29,2%) случае по результатам проведения срочного интраоперационного патоморфологического исследования были получены данные о наличии опухолевого роста в крае резекции образца, по результатам чего был увеличен объем оперативного вмешательства и получен «чистый» край резекции. Эти данные были учтены при расчете диагностической ценности метода в ходе дальнейшей оценки его результативности и клинической значимости (см. ниже).

6.5.2. «Общая» и локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от радикальности выполненного хирургического вмешательства

Первоочередно нами были проанализированы отдаленные результаты лечения в зависимости от исходной радикальности проведенного оперативного вмешательства. В качестве основного анализируемого показателя в данном контексте была выбрана локорегионарная безрецидивная выживаемость – так именно на этот показатель может оказать основное влияние нерадикальность выполненной резекции молочной железы. Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости представлены на Рисунке 64.

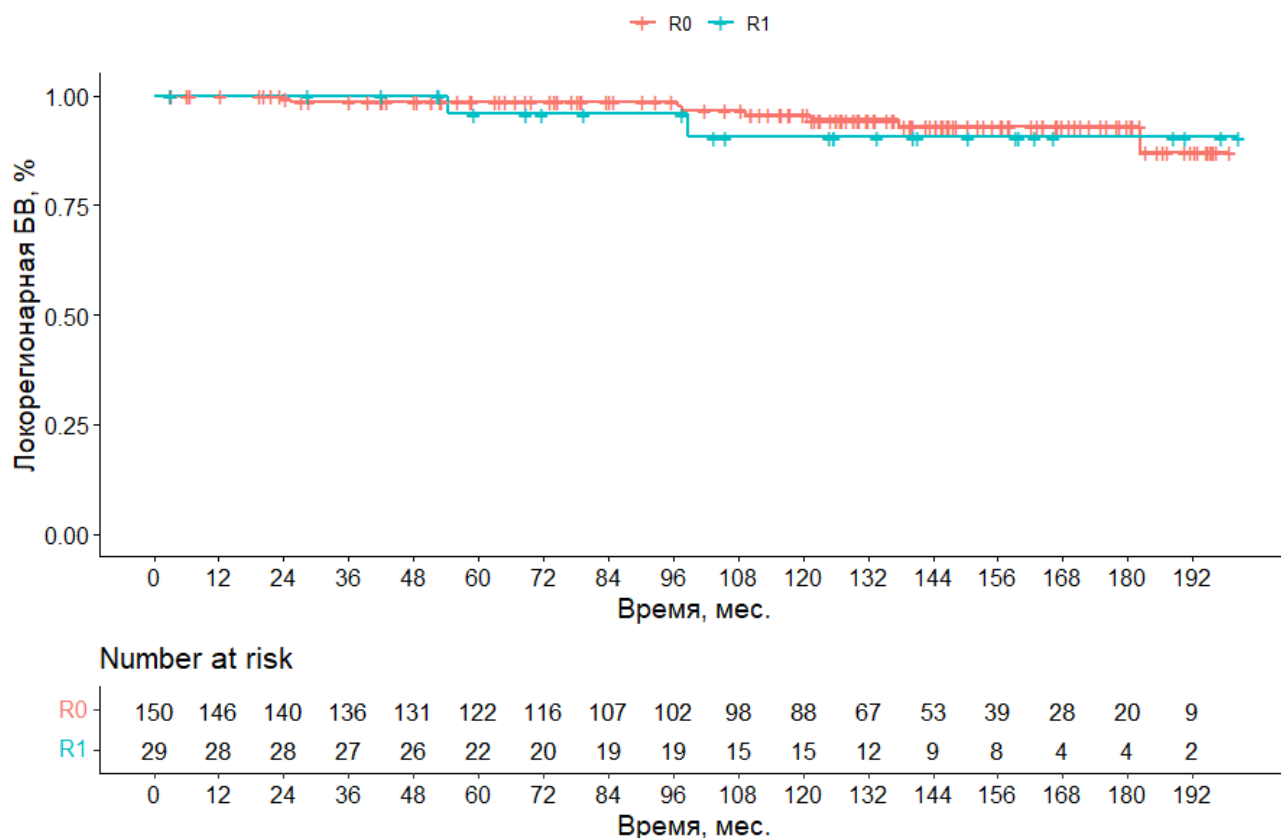


Рисунок 64 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от непосредственных результатов хирургического вмешательства

Показатель 3-летней локорегионарной безрецидивной выживаемости составил 100% среди нерадикально прооперированных пациенток по сравнению с 98,6% среди пациенток, которым была выполнена R0 резекция молочной железы (ОР 1,321; 95% ДИ 0,279-6,230; $p = 0,725$). В целом можно отметить низкую частоту возникновения локорегионарных рецидивов в сравниваемых группах пациенток в данном исследовании – их возникновения было отмечено у 2 пациенток в подгруппе R1 резекции и 8 пациенток в группе R0 резекции ($p = 0,916$). В Таблице 67 представлены данные по показателям локорегионарной выживаемости без прогрессирования в других проанализированных временных точках. Достоверных различий в отдаленных результатах лечения между группами выявлено не было, однако в силу небольшого числа пациенток и событий для анализа сделать определенные выводы не представляется возможным.

Таблица 67 – Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения

Группа	Резекция R1 (N = 29)		Резекция R0 (N = 150)	
	Лок. БВ, %	95% ДИ	Лок. БВ, %	95% ДИ
24	100,0%	100,0-100,0%	99,3%	97,9-100,0%
48	100,0%	100,0-100,0%	98,6%	96,6-100,0%
72	95,9%	88,2-100,0%	98,6%	96,6-100,0%
96	95,8%	88,2-100,0%	98,6%	96,6-100,0%
ОР	ОР 1,321; 95% ДИ 0,279-6,230; p = 0,725			

БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Аналогичным образом был проанализирован и другой показатель – безрецидивная выживаемость – вне зависимости от характера и локализации рецидива. Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток представлены на Рисунке 65. Как и при анализе локорегионарной выживаемости без прогрессирования, мы не выявили достоверных различий в отдаленных результатах лечения между анализируемыми подгруппами пациенток. Прогрессирование опухолевого процесса было отмечено у 7 пациенток в группе R1 и 33 пациенток в группе R0 резекций (p = 0,991). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 96,5% в группе нерадикально прооперированных пациенток и 91,3% в группе пациенток после R0 резекции молочной железы, различия не были статистически достоверными (ОР 1,060; 95% ДИ 0,471-2,387; p = 0,888). Дополнительная информация по отдаленным результатам лечения пациенток в различных временных точках и группах исследования представлена в Таблице 68.

Таблица 68 – Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта хирургического лечения

Группа	Резекция R1 (N = 29)		Резекция R0 (N = 150)	
	БВ, %	95% ДИ	БВ, %	95% ДИ
24	96,6%	90,1-100,0%	93,3%	89,4-97,4%

Продолжение Таблицы 68

48	96,6%	90,1-100,0%	90,6%	86,1-95,4%
72	80,8%	66,9-97,5%	87,2%	81,9-92,7%
96	80,8%	66,9-97,5%	82,5%	76,5-89,0%
ОР	ОР 1,060; 95% ДИ 0,471-2,387; p = 0,888			

БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков;

Ни в одной анализируемой временной точки нами не было выявлено достоверных различий в результатах лечения пациенток. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии достоверных различий в отдаленных результатах лечения пациенток с точки зрения безрецидивной выживаемости, в том числе – локорегионарной безрецидивной выживаемости в анализируемой популяции пациенток.

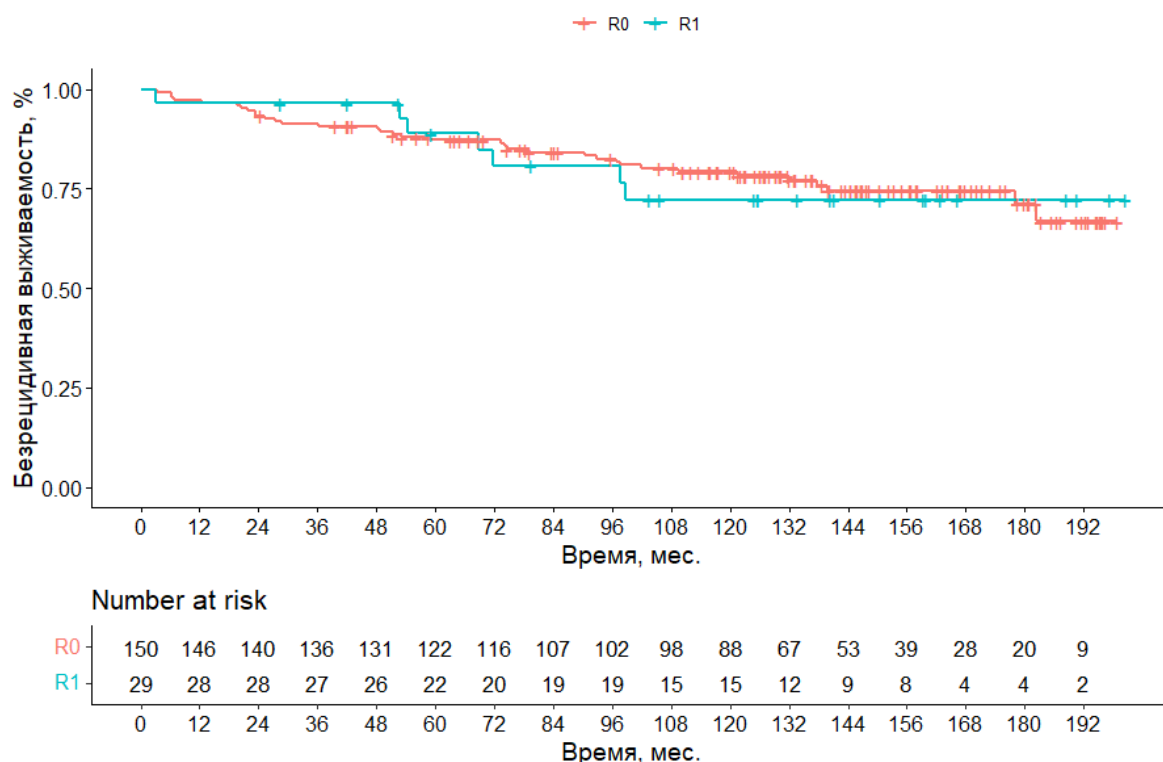


Рисунок 65 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от непосредственных результатов хирургического вмешательства

Как отмечалось выше, у 20 (69,0%) пациенток в группе после нерадикальной резекции молочной железы были выполнены повторные хирургические вмешательства – ререзекции, направленные на механическую эрадикацию

остаточной опухолевой массы, из них в 3 (15%) случаях в связи с невозможностью выполнения адекватного объема повторной резекции была выполнена радикальная мастэктомия. Для уточнения роли данного аспекта лечения пациенток дополнительно были проанализированы локорегионарная безрецидивная выживаемость и «общая» безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от выполнения повторных резекций молочной железы. Во всех случаях ($n = 20$, 100%) после повторной резекции молочной железы было констатировано отсутствие резидуального опухолевого роста по результатам срочного и планового морфологических исследований послеоперационного материала. Кривые Каплана-Майера представлены на Рисунке 66.

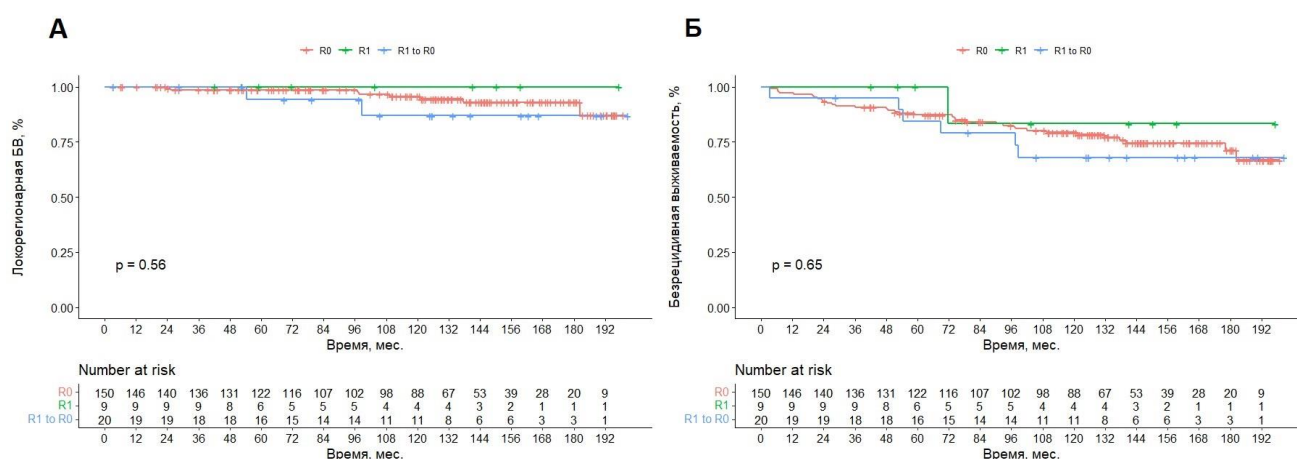


Рисунок 66 – Кривые Каплана-Майера по (А) локорегионарной безрецидивной выживаемости и (Б) безрецидивной выживаемости пациенток после выполнения R1 или R0 резекций в зависимости от выполнения повторного хирургического вмешательства

Полученные результаты могут свидетельствовать об отсутствии достоверных различий в отдаленных результатах лечения в зависимости от выполнения повторной резекции молочной железы после выполнения R1 резекции, как с точки зрения «общей» ($p=0,650$), так и локорегионарной ($p=0,560$) безрецидивной выживаемости пациенток.

6.5.3. Клиническая значимость достижения полной патоморфологической регрессии опухоли

По причине небольшого числа наблюдений и событий в соответствующих группах исследования – интерпретировать полученные данные следует с осторожностью, так как малая мощность исследования могла сделать невозможным получение достоверных различий. Но при этом невозможно игнорировать тот факт, что среди формально нерадикально прооперированных пациенток не было отмечено ни одного случая развития локорегионарного прогрессирования опухолевого процесса. При более подробном анализе характеристик пациенток, которым не было проведено повторное хирургическое вмешательство мы выявили, что у 8 (88,9%) из 9 нерадикально прооперированных больных был достигнут полный лечебный патоморфоз опухолевой ткани после проведенной неоадьювантной химиотерапии. Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от достигнутого полного патоморфоза представлены на Рисунке 67.

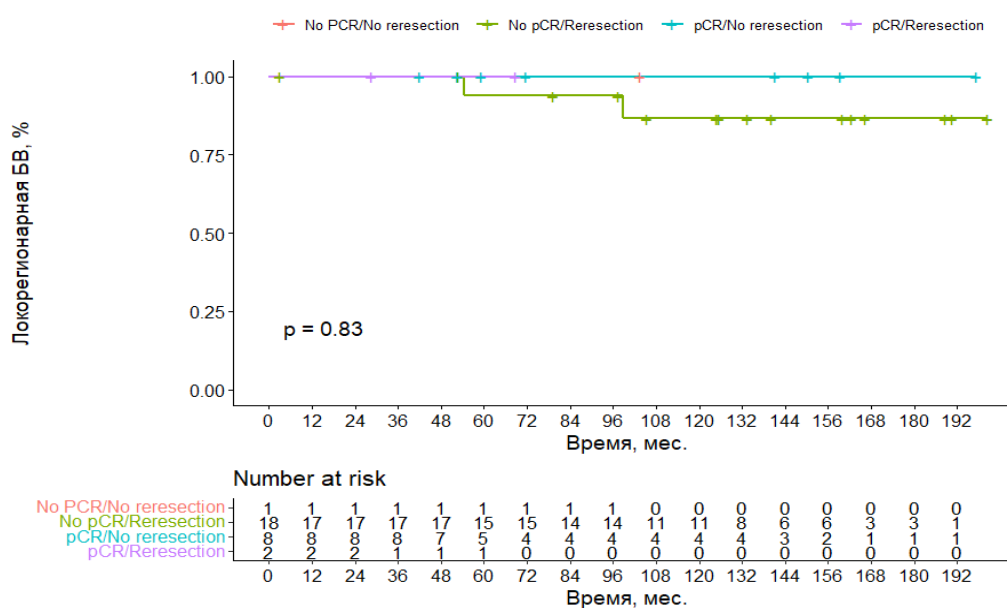


Рисунок 67 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от повторного выполнения хирургического лечения и достижения полного лечебного патоморфоза

Соответственно, у большинства нерадикального прооперированных пациенток «остаточный» опухолевый рост в крае резекции был представлен нежизнеспособными опухолевыми клетками. Как показывают результаты проведенного анализа, при достижении полного терапевтического патоморфоза этот фактор не оказывает достоверного влияния на риски возникновения локорегионарного рецидива. В целом, развитие рецидивов опухолевого процесса было отмечено всего у 2 «нерадикально» прооперированных пациенток (Рисунок 68).

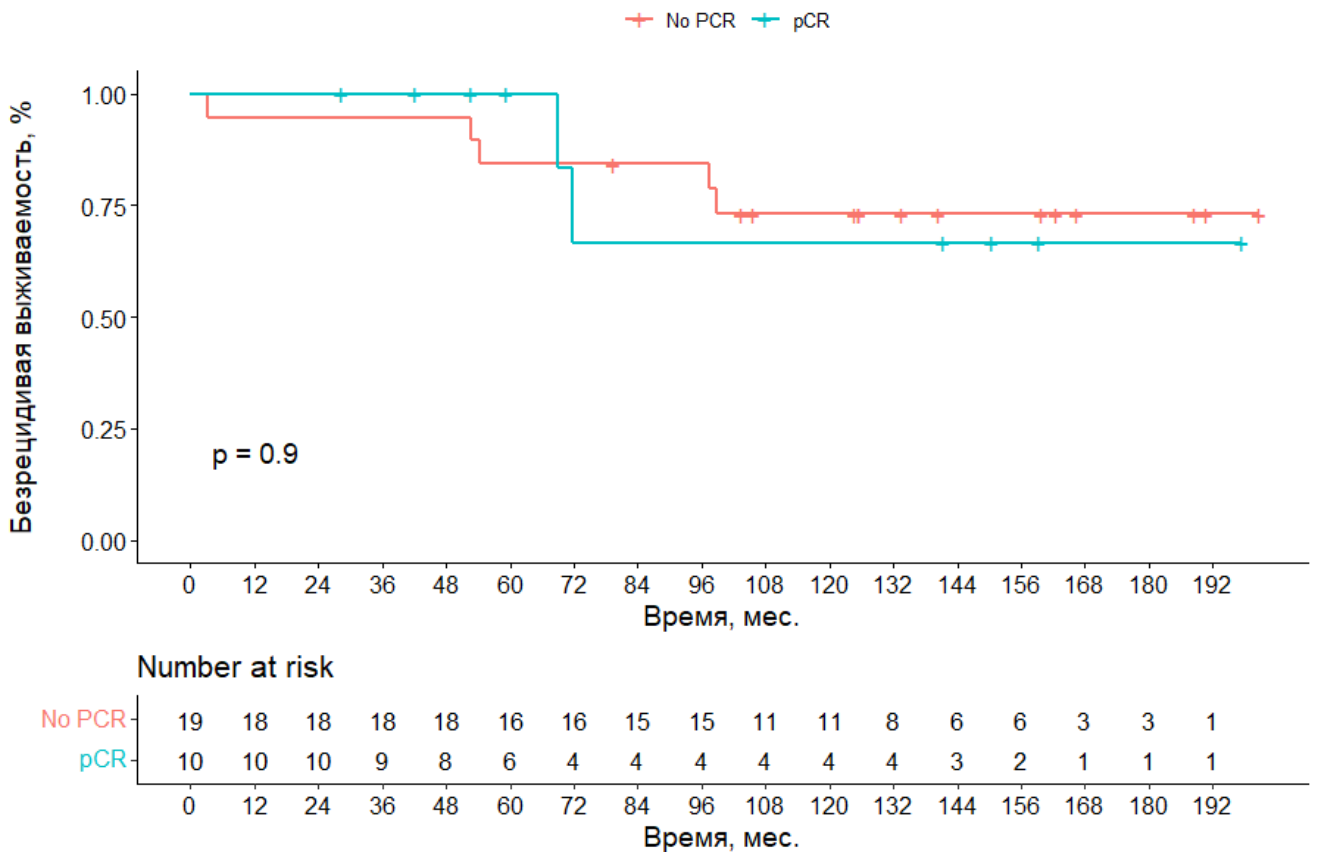


Рисунок 68 – Кривые Каплана-Майера по безрецидивной выживаемости пациенток после R1 резекции молочной железы в зависимости от достижения полного лечебного патоморфоза

Таким образом, ни у одной пациентки с достигнутым полным патоморфозом не было выявлено возникновения рецидива опухолевого процесса в оперированной молочной железе или ипсилатеральных лимфатических узлах. Основываясь на наших данных, можно сформулировать гипотезу о возможности отказа от

повторных хирургических вмешательств у таких пациенток. Важная задача для дальнейших исследований – проверить эту гипотезу и уточнить клиническую значимость позитивного края резекции в контексте достижения полного лечебного патоморфоза, а также роль повторных хирургических вмешательств при лечении данной категории пациенток. Возможно, отказ от их выполнения не окажет негативного влияния на отдаленные результаты, но станет очередным шагом на пути «деэскалации» лечебных подходов при лечении различных стадий РМЖ.

6.6. Оценка целесообразности выполнения срочной патоморфологической диагностики в клинической практике

Анализ вышеприведенных данных позволяет сделать выводы о том, насколько целесообразно использование методик срочной патоморфологической диагностики в реальной клинической практике. Для решения этой задачи нами был проведен расчет чувствительности, специфичности, а также позитивного и негативного предиктивного значений срочного интраоперационного патоморфологического исследования. Результаты проанализированы отдельно для исследования пострезекционных образцов, биоптатов сторожевых лимфатических узлов, а также для их комбинированной оценки. Результаты представлены в Таблице 69, сопоставление полученных результатов проведено с результатами плановых патоморфологических заключений, которые использованы в качестве «референсной» категории при оценке диагностических параметров; проанализированы были результаты использования метода срочного патоморфологического исследования по отношению к препаратам зоны резекции молочной железы, биоптатам сторожевых лимфатических узлов. Отметим, что для последних в качестве «референсной» категории, в отличие от данных, представленных выше в Таблицах 63 и 65, были использованы результаты планового исследования тех же биопсийных образцов, а не результаты исследования материала после выполнения лимфаденэктомии.

Таблица 69 – Оценка диагностических параметров срочной интраоперационной патоморфологической диагностики

	Зона резекции молочной железы		Биоптаты сторожевых лимфатических узлов*		Без срочного исследования
	СИ	ПИ	СИ	ПИ	
Оценено образцов	106	106	38	38	73
Выявлен опухолевый рост	31	49	6	7	11
Не выявлено роста опухоли	75	57	32	31	62
Чувствительность (95% ДИ)	63,3% (48,3-76,6%)		85,7% (42,1-99,6%)		-
Специфичность (95% ДИ)	100% (93,7-100,0%)		100,0% (88,8-100,0%)		-
ППЗ (95% ДИ)	100% (88,8-100,0%)		100,0% (54,1-100,0%)		-
НПЗ (95% ДИ)	76% (64,8-85,1%)		96,9% (83,8-99,9%)		-

*в качестве референсного метода исследования учитывались результаты планового исследования биоптатов сторожевых лимфатических узлов, а не результаты исследования материала после лимфаденэктомии

Результаты, представленные в Таблице 69, иллюстрируют диагностическую ценность выполнения срочного патоморфологического исследования при лечении пациенток с местно-распространенным РМЖ. Сравнение полученных данных с референсным методом показывает, что при оценке адекватности краев резекции выполнение срочного исследования позволило обнаружить резидуальный опухолевый рост в 31 случае (29,2%), тогда как «пропущенными» остались факты наличия резидуальной опухоли в зоне резекции у оставшихся 18 (17,0%) пациенток (ложноотрицательные результаты). Это позволило выполнить интраоперационную ререзекцию у значительного количества пациенток, однако в одной трети всех случаев желаемый результат исследования получен не был. Случаев получения ложноположительных результатов, то есть выявления опухолевого роста по данным срочного исследования при отсутствии его по данным планового

патоморфологического исследования, в нашей когорте пациенток отмечено не было. Полученные данные соответствуют показателям чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предиктивных значений в 63,3% (95% ДИ 48,3-76,6%), 100% (95% ДИ 93,7-100,0%), 100% (95% ДИ 88,8-100,0%) и 76% (95% ДИ 64,8-85,1%), соответственно. Для сравнения, среди тех пациенток, кому было проведено органосохраняющее лечение без срочного интраоперационного патоморфологического исследования ($n = 73$), нерадикальная резекция молочной железы была выполнена у 11 пациенток, что составило 15,1% от численности данной подгруппы пациенток.

Схожая картина была выявлена и при срочном патоморфологическом исследовании биопсийных образцов сторожевых лимфатических узлов – оценка результатов «сентинальной» биопсии позволила при срочном патоморфологическом исследовании выявить опухолевый рост в 6 (85,7%) случаях из 7, тогда как в 1 (14,3%) случае опухолевый рост был обнаружен только по результатам планового гистологического исследования. Расчетные показатели чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предиктивных значений в нашем исследовании составили 85,7% (95% ДИ 42,1-99,6%), 100,0% (95% ДИ 88,8-100,0%), 100,0% (95% ДИ 54,1-100,0%) и 96,9% (95% ДИ 83,8-99,9%), соответственно.

На финальном этапе оценки результативности проведения срочных патоморфологических исследований мы составили «комбинированную» оценку, объединив данные, полученные для образцов из зоны резекции и образцов после биопсии сторожевых лимфатических узлов. Как и ранее срочной «сентинальной» биопсии были сопоставлены с результатами планового исследования, данные, полученные по результатам лимфаденэктомии не учитывались, так как в текущую задачу не входила оценка самой методики биопсии сторожевых лимфатических узлов. Полученные результаты представлены в Таблице 70.

Таблица 70 – Оценка диагностических параметров срочной интраоперационной патоморфологической диагностики – комбинированная оценка

	Срочное исследование*	Плановое исследование
Оценено образцов	144 (100,0%)	144 (100,0%)
Выявлен опухолевый рост	37	56
Не выявлено роста опухоли	107	88
Чувствительность (95% ДИ)	66,1% (52,9-78,2%)	
Специфичность (95% ДИ)	100% (95,9-100,0%)	
ППЗ (95% ДИ)	100% (90,5-100,0%)	
НПЗ (95% ДИ)	82% (73,7-89,0%)	

*проведена комбинированная оценка результативности использования срочного патоморфологического исследования по сравнению с результатами планового исследования по оценке состояния биоптатов сторожевых лимфатических узлов и зоны резекции; ДИ – доверительный интервал; ППЗ – положительное предиктивное значение; НПЗ – негативное предиктивное значение

Итоговые значения чувствительности, специфичности, положительного и негативных предиктивных значений по результатам составленной «комбинированной» модели составили 66,1% (95% ДИ 52,9-78,2%), 100% (95% ДИ 95,9-100,0%), 100% (95% ДИ 90,5-100,0%) и 82% (95% ДИ 73,7-89,0%), соответственно. Таким образом, выполнение срочного патоморфологического исследования при местно-распространенных формах РМЖ демонстрирует высокие показатели специфичности исследования, однако чувствительность метода можно охарактеризовать как умеренно-высокую – примерно в 30% случаев по результатам срочного исследования не удается выявить опухолевый рост, который затем выявляется по результатам планового исследования.

Более того, как было отмечено выше, выполнение срочного патоморфологического исследования не приводит к улучшению показателей безрецидивной выживаемости пациенток, не позволяет снизить частоту возникновения местных рецидивов заболевания, но существенным образом

увеличивает длительность выполнения оперативного пособия пациенткам – особенно в тех ситуациях, когда пациентке не выполняется онкопластический вариант резекции молочной железы или одномоментная пластика при выполнении мастэктомии. Выполнение срочных патоморфологических исследований также оказывает существенную нагрузку на патологоанатомическую службу онкологических учреждений, что естественным образом увеличивает затраты системы здравоохранения. Это требует проведения специального всестороннего медикоэкономического анализа целесообразности рутинного выполнения данного вида исследований, что, однако, выходит далеко за рамки текущего диссертационного исследования, но может быть целью проведения будущих научных изысканий в области лечения различных стадий резектабельного и местно-распространенного РМЖ.

ГЛАВА 7. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИОННУЮ РАБОТУ

7.1. Сбор данных по качеству жизни

Основными целями лечения онкологических пациентов являются две цели – увеличение продолжительности жизни и повышение её качества. Вопросам увеличения продолжительности жизни были посвящены все предыдущие главы диссертационной работы, но в завершение изложения собственных результатов диссертационной работы, считаем нужным поговорить про вторую цель – повышение качества жизни пациенток. Как было отмечено в разделе «Материалы и методы» мы проводили оценку аспектов качества жизни пациенток, включенных в данную диссертационную работу, 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. Включает в себя 30 основных вопросов, связанных с оценкой различных аспектов состояния здоровья, включая вопросы, связанные с ограничениями при самообслуживании, повседневной активностью, выполнения различных несложных действий в течение дня, а также аспектов психологического состояния и ограничений в социальных взаимодействиях (Приложение А);
- QLQ-BR23 – дополнительный модуль для использования в сочетании со шкалой EORTC QLQ-C30, включает в себя 5 шкал для оценки восприятия пациенткой своего тела, внешнего вида, симптомов и последствий после хирургического лечения, побочных эффектов системной терапии, а также симптомов со стороны верхней конечности на стороне выполненного хирургического вмешательства (Приложение Б).

Выбор этих инструментов для оценки качества жизни пациенток был обусловлен рядом преимуществ их использования, включая давнюю историю их применения в клинических исследованиях, наличие официальных русскоязычных версий, а также валидированность этих опросников в различных популяциях пациенток с различными культурными и психоэмоциональными особенностями [72; 83; 95; 154]. Получаемые результаты также возможно сопоставлять с репортированными другими авторами.

Принимая во внимание преимущественно ретроспективный характер этой диссертационной работы, мы проводили сбор данных о качестве жизни пациенток при помощи вышеуказанных опросников в формате односрезового исследования – контакт с пациентками для заполнения опросников был проведен одномоментно, спустя 12 мес. или более после выполнения хирургического лечения. Такой вариант проведения исследования качества жизни пациенток может уступать варианту с двумя срезами данных, в ходе которого можно оценить динамику изменений различных показателей в течение времени, однако ряд автором продемонстрировал, что качество жизни пациенток с РМЖ характеризуется устойчивыми изменениями на горизонте наблюдения >12 мес. от момента проведения хирургического лечения, что было подтверждено в наших предыдущих работах [19; 20]. Кроме того, другие варианты оценки качества жизни представляются нереализуемыми с учетом характера проводимого исследования [33; 38; 66].

Для удобства ознакомления шкалы для оценки качества жизни, использованные в данном исследовании, приведены в приложениях к диссертационной работе (Приложение А – шкала EORTC QLQ-C30, Приложение Б – QLQ-BR23).

Для непосредственной оценки качества жизни осуществлялся очный или заочный, посредством телефонного контакта или с использованием других средств коммуникации, контакт с пациентками, в ходе которого они приглашались на визит в центр для сбора необходимой информации. Сбор данных также осуществлялся в

ходе плановых визитов пациенток в центр. Качество жизни оценивалось только у тех пациенток, у которых не было отмечено признаков прогрессирования опухолевого процесса, так как в ином случае было бы затруднительно или невозможно отличить симптомы прогрессирования опухолевого процесса или осложнения проводимого лечения от остаточных симптомов/последствий ранее проведенного вмешательства.

По итогам проведения исследования попытка контакта с целью сбора данных по качеству жизни была предпринята со всеми пациентками, идентифицированными в базе данных, которые не имели признаков прогрессирования и были живы по имеющейся у исследователей информации. Таким образом, «целевая» популяция для проведения этой части диссертационной работы включила 764 пациентки, что составило 67,7% от общей популяции исследования. В то же время, мы в соответствии с задачами исследования оценка качества жизни проводилась только у тех пациенток, которые прошли хирургический этап лечения, что уменьшает итоговую целевую популяцию исследования до 728 (64,5%).

В результате нам удалось успешно провести сбор интересующих данных по качеству жизни пациенток при помощи вышеуказанных опросников у 352 пациенток (48,4%) пациенток из 728 пациенток, которые составляли нашу «целевую популяцию». Эта цифра, в то же время, составляет чуть больше трети (31,2%) от общей популяции исследования, однако по нашему мнению данный показатель является удовлетворительным, принимая во внимание временной период проведения данного исследования – напомним, что в него включались больные, проходившие лечение в период с 2000 по 2022 гг. Информация представлена отдельно для групп выполнения радикальной мастэктомии и органосохраняющих вариантов хирургического лечения, при этом пациентки в группе мастэктомии были дополнительно разделены на подгруппу выполнения мастэктомии без реконструкции и с её выполнением, так как ранее нами было показано, что этот фактор существенно влияет на качество жизни пациенток после

мастэктомии [20]. На Рисунке 69 представлена графическая информация о процессе сбора информации по качеству жизни у пациенток, включенных в исследование, построенная в соответствии с принципами построения диаграммы CONSORT.

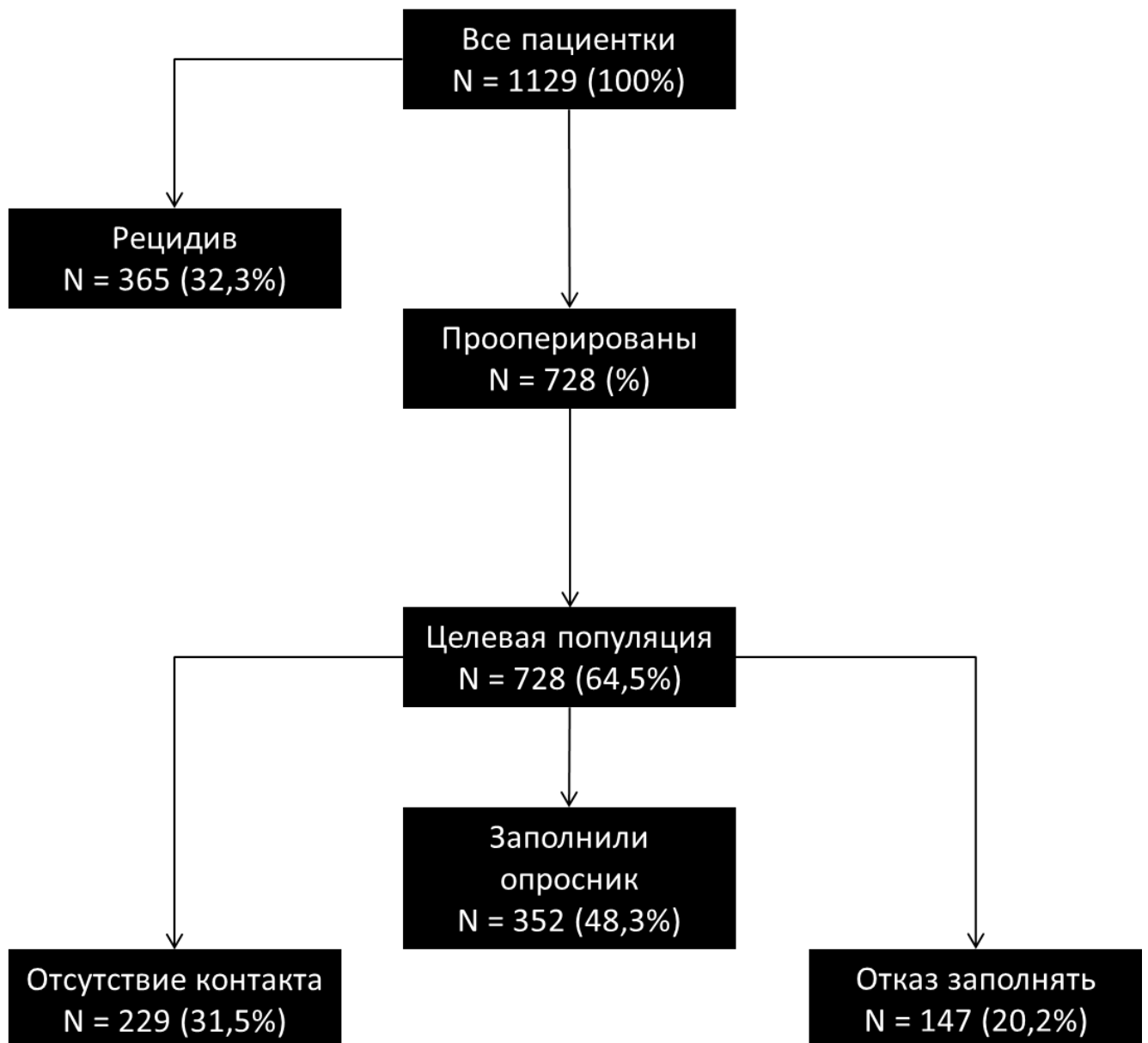


Рисунок 69 – Диаграмма CONSORT, отражающая процесс сбора информации по качеству жизни пациенток, включенных в исследование

Из целевой популяции исследования по причине отсутствия контакта опросники не были заполнены у 229 (31,5%) пациенток, еще 147 (20,2%) отказались заполнять опросные листы или не смогли это сделать в силу различных

объективных причин. Таким образом, причины «неудачи» при сборе данных по качеству жизни пациенток были:

- Прогрессирование заболевания – $n = 365$;
- Невозможность контакта с пациенток – $n = 228$;
- Отказ заполнять опросный лист или невозможность это сделать по каким-либо объективным причинам – $n = 147$.

7.2. Результативность сбора данных по качеству жизни пациенток, включенных в диссертационную работу

В Таблице 71. представлена информация по заполнению опросных листов по различными анализируемым группам исследования, а также по частоте выполнения реконструктивно-пластических вмешательств в анализируемых группах данного диссертационного исследования.

Таблица 71 – Общая информация о сборе данных о качестве жизни пациенток, включенных в исследование

Группа	Мастэктомия	ОСЛ
Число пациенток	591	137
Контакт невозможен	209	20
Отказ заполнять опросный лист	126	21
Успешно заполнен опросник	256 (44,4%)*	96 (70,0%)*
Выполнена реконструкция / онкопластическая резекция	97 (37,9%)**	28 (29,2%)

ОСЛ – органосохраняющее лечение; *указан процент от численности соответствующей подгруппы в исследовании, которые потенциально могли бы заполнить опросные листы; **44 пациенткам была выполнена одномоментная реконструкция, еще 53 – отсроченная

Как видно из Таблицы 71, в группе пациенток после выполнения радикальной мастэктомии опросные листы по оценке качества жизни успешно

заполнила 256 (44,4%) пациенток, в группе органосохраняющего лечения – 96 (70,0%) пациенток. При этом различия в частоте успешного заполнения опросников между группами мастэктомии и органосохраняющего лечения были статистически достоверными ($p < 0,01$). Реконструктивно-пластические вмешательства были выполнены у 97 (37,9%) пациенток в группе мастэктомии и 28 (29,2%) пациенток в группе органосохраняющих хирургических вмешательств, различия между сравниваемыми группами пациенток не были статистически достоверными ($p = 0,317$).

Все пациентки (100%), принявшие участие в данной части нашего исследования, заполнили два опросника: EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. Интерпретация полученных по результатам заполнения пациентками опросников данных проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями и руководством, разработанным кооперативной исследовательской группой EORTC по изучению качества жизни пациенток с диагнозом рака молочной железы, соответствующие рекомендации доступны по референсной ссылке [67]. Таким образом, ниже приводятся и обсуждаются проанализированные результаты заполнения опросников по отдельным шкалам, а не ответы на отдельные вопросы, которые входят в состав перечисленных ниже шкал.

7.3. Непосредственные результаты оценки данных по качеству жизни пациенток, включенных в диссертационную работу: EORTC-BR23 и EORTC QLQ-C30

Результаты проведенной оценки качества жизни пациенток в нашем исследовании представлены в Таблице 72. Так как в процессе заполнения опросных листов проводился дополнительный контроль качества и оценка полноты заполнения и предоставляемых ответов, все 352 (100%) пациентки, заполнившие опросники, ответили на все внесенных вопросы. Очевидным исключением стали вопросы, относящиеся к половой жизни пациенток (соответствуют вопросам №44

и №45 в опросном листе EORTC BR-23), на которые пациентки отвечали только в тех случаях, если живут половой жизнью. Данные по шкале «Половая жизнь» были собраны у 247 (70,2%) пациенток из 352 пациенток, заполнивших опросники и принявших участие в данной части диссертационной работы. Показатель медианы времени между завершением противоопухолевого лечения и заполнением опросников по качеству жизни составил 49,4 мес.

Таблица 72 – Оценка показателей качества жизни – опросный лист EORTC QLQ-C30 в зависимости от вида хирургического лечения

	PMЭ*	ОСЛ*	p
Шкала оценки функционального состояния пациенток			
Шкала	Средний балл		Знач.
Общее состояние	68,9	74,3	<0,001
Физическое состояние	82,1	83,2	0,002
Ролевая функция	82,7	83,4	0,052
Эмоциональное состояние	79,5	89,6	<0,001
Когнитивная функция	87,4	87,5	>0,05
Социальная функция	84,9	85,1	0,902
Шкала оценки выраженности симптомов			
Шкала	Средний балл		Знач.
Общая слабость	28,8	29,3	0,260
Тошнота/рвота	3,0	3,1	0,403
Боль	11,7	9,3	<0,001
Одышка	9,1	8,8	0,472
Бессонница	12,2	12,2	0,901
Потеря аппетита	17,2	16,4	0,091
Запоры	13,2	12,7	0,280
Диарея	7,1	7,0	0,759
Финансовые трудности	16,7	16,6	0,935

PMЭ – радикальная мастэктомия; ОСЛ – органосохраняющее лечение; *в скобках указано стандартное отклонение для показателя

Как видно из данных, представленных в Таблице 72, при сравнении качества жизни пациенток в различных группах исследования были отмечены статистически достоверные различия между пациентками, которым была выполнена радикальная мастэктомия и органосохраняющее лечения. Суммарно достоверные различия при оценке данных опросника EORTC QLQ-C30 были

отмечены по четырем основным аспектам качества жизни пациенток. К таким показателям относятся следующие шкалы (Рисунок 70):

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

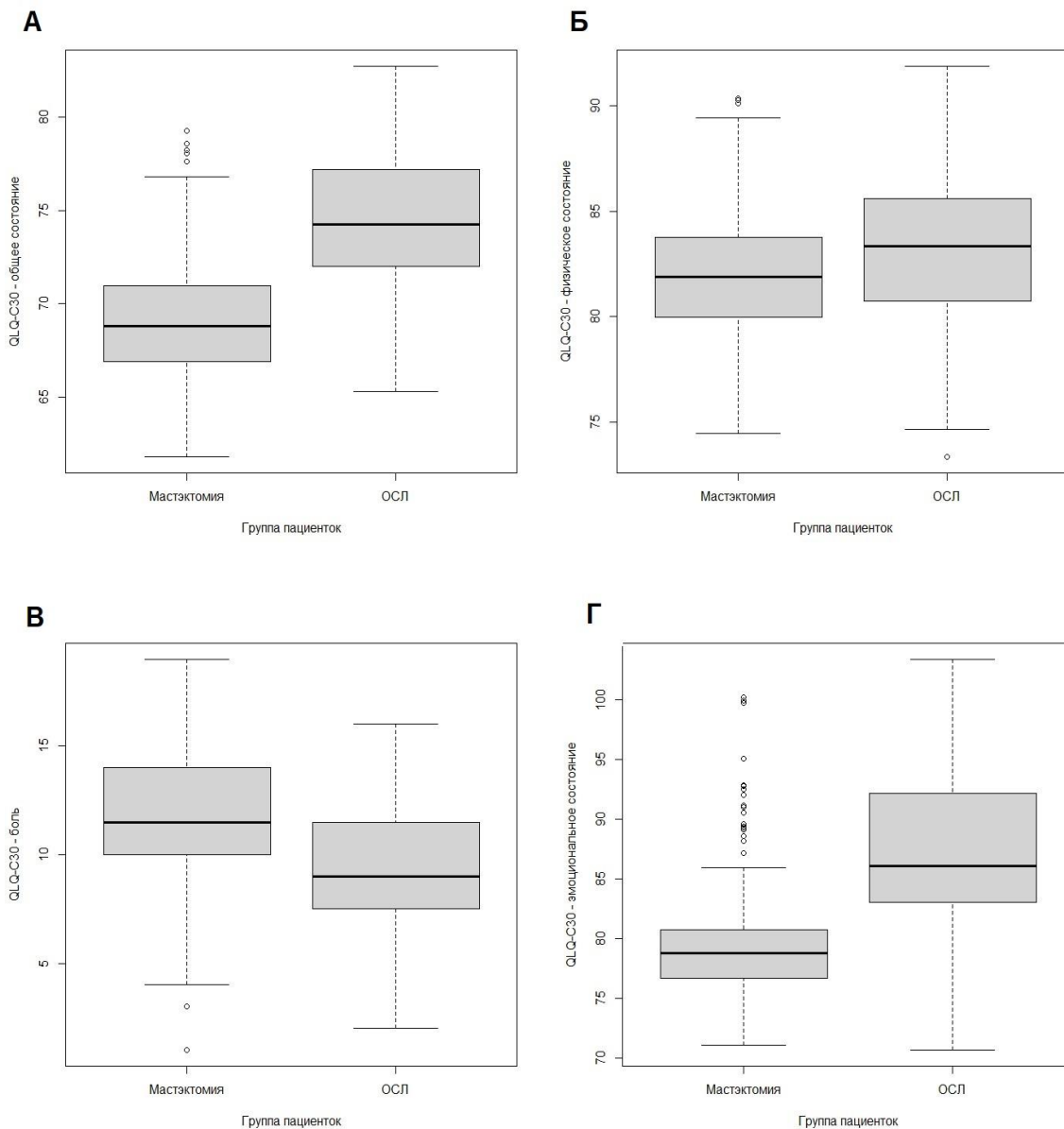


Рисунок 70 – Диаграмма размаха – графические данные о качестве жизни пациенток по шкалам, продемонстрировавшим статистически достоверные различия между группой мастэктомии и органосохраняющего лечения по

опроснику QLQ-C30, (А) шкала общего состояния пациенток; (Б) физическое состояние; (В) выраженность болевого синдрома; (Г) эмоциональное состояние пациенток; по оси Y указано количество баллов

Считаем необходимым также отметить, что статистическая достоверность, естественно, не может считаться полным эквивалентом клинической значимости. Интерпретация результатов заполнения опросников и оценка клинической значимости получаемых различий до сих пор остается дискуссионным моментом и разные авторы репортировали различные сравнительные показатели в качестве определения «минимально клинически значимых» различий. Такие различия могут быть значимыми при разности 5-14 балла в зависимости от шкалы [114; 121]. Описаны также и межэтнические различия в клинической значимости получаемых ответов [109], которые могут быть связаны с различным социально-экономическим и культурным подтекстом, а также некоторым «исходным» уровнем, характерным для каждой популяции [93]. Таким образом, различия, полученные по шкале общего и эмоционального состояния пациенток, можно считать как высоко статистически достоверными, так и значимыми с клинической точки зрения. В то же время, клиническая значимость различия полученных по шкалам физического состояния пациенток и выраженности болевого синдрома, не смотря на формальную статистическую достоверность различий между группами, представляется сомнительной. Со стороны других шкал, входящих в состав опросника EORC QLQ-C30, достоверных различий отмечено не было.

Аналогичным образом были проанализированы результаты, полученные при заполнении шкалы EORTC QLQ-BR23, полученные результаты представлены в Таблице 73.

Таблица 73 – Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-BR23 в зависимости от вида хирургического лечения

	РМЭ*	ОСЛ*	р
Шкала оценки функционального состояния пациенток			
Восприятие своего тела	74,8 (3,001)	77,0 (4,047)	0.017
Сексуальная функция	65,7 (5,275)	66,5 (4,823)	0,207

Продолжение таблицы 73

Удовольствие от половой жизни**	74,5 (8,520)	76,1 (8,771)	0,147
Восприятие будущего	51,2 (5,603)	50,3 (4,909)	0,166
Шкала оценки выраженности симптомов			
Побочные эффекты системной терапии	9,8	10,0	0,543
Симптомы со стороны молочной железы	12,3	9,2	<0,001
Симптомы со стороны верхней конечности	32,8	30,5	<0,001
Негативное влияние алопеции	12,3	12,4	0,683

РМЭ – радикальная мастэктомия; ОСЛ – органосохраняющее лечение; **в скобках указано стандартное отклонение для показателя; **опросные листы заполнили 247 пациенток

Данные, представленные в Таблице 73, также демонстрируют статистически значимые различия по нескольким оцененным аспектам жизнедеятельности пациенток, достоверные различия были получены по 3 из 8 проанализированных шкал оценки качества жизни (на Рисунке 71 представлены соответствующие диаграммы размаха):

- 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 со стороны верхней конечности на стороне поражения (Δ 2,3 балла; $p < 0,001$).

Анализ результатов, полученных по шкале BR-23, демонстрирует статистически значимое улучшение качества жизни пациенток в группе выполнения органосохраняющего лечения со стороны шкалы восприятия пациентками собственного тела, оценки выраженности симптомов со стороны молочной железы, а также выраженности симптомов со стороны верхней конечности. При этом клиническая значимость выявленных различий для первой и последней из указанных шкал представляется сомнительной в связи с небольшим их абсолютным значением – только для шкалы симптомов со стороны молочной железы были отмечены различия ≥ 3 баллов. Со стороны таких шкал, как

восприятие будущего, побочные эффекты системной терапии или негативное влияние алопеции, равно как и со стороны шкал, оценивающих сексуальную сферу жизни пациенток, достоверных различий отмечено не было.

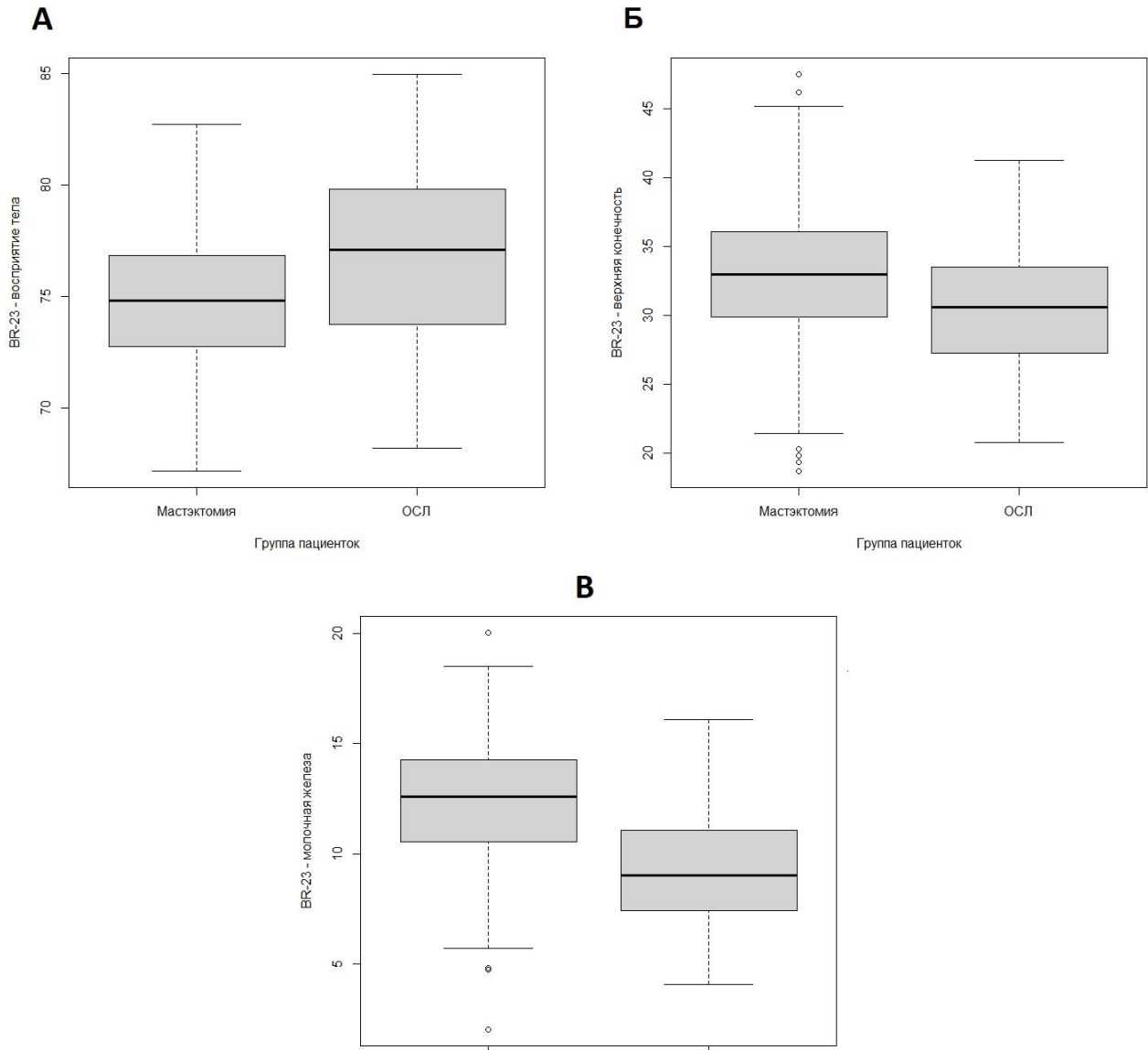


Рисунок 71 – Диаграмма размаха – графические данные о качестве жизни пациенток по шкалам, продемонстрировавшим статистически достоверные различия между группой мастэктомии и органосохраняющего лечения по опроснику BR-23, (А) шкала восприятия тела; (Б) шкала симптомов со стороны верхней конечности; (В) шкала симптомов со стороны молочной железы; по оси Y указано количество баллов

Для удобства проведения сравнения и более полного понимания наших результатов в Таблице 74 приведены «референсные» показатели по качеству жизни

пациенток для шкалы EORTC QLQ-C30, опубликованные группой-разработчиком использованных оценочных шкал [139]. Эти данные собраны группой EORTC с учетом результатов опросников, заполненных 9028 онкологическими пациентками, у 2782 (28,0%) из них был рак молочной железы различных стадий.

Таблица 74 – Референсные показатели для шкалы EORTC QLQ-C30 у женщин с различными злокачественными новообразованиям

	Среднее	Ст. откл.	Медиана
Шкала оценки функционального состояния пациенток			
Общее состояние	59,3	24,9	58,3
Физическое состояние	74,7	23,3	80
Ролевая функция	67,1	32,9	66,7
Эмоциональное состояние	67,8	24,7	75
Когнитивная функция	80,9	23,1	83,3
Социальная функция	72,9	30,1	83,3
Шкала оценки выраженности симптомов			
Общая слабость	37,7	28,2	33,3
Тошнота/рвота	11,1	21,3	0
Боль	29,3	30,3	0
Одышка	20,3	28,1	0
Бессонница	20,3	28,10	33,3
Потеря аппетита	23,8	32,6	33,3
Запоры	19,9	29,8	0
Диарея	9,3	20,8	0
Финансовые трудности	17,5	28,5	0

Intercept – нулевая точка начала регрессионной линии на условном графике; РМЭ – радикальная мастэктомия; ОСЛ – органосохраняющее лечение; *различия статистически достоверны при допустимом уровне ошибки первого рода $< 0,05$; β_n – коэффициенты регрессионного уравнения; ст. откл. – стандартное отклонение

7.4. Линейный регрессионный анализ влияния факторов, связанных с хирургическим лечением на качество жизни пациенток

Как было отмечено выше, значительному количеству пациенток, принявших участие в нашем исследовании, были выполнены различные варианты реконструктивно-пластических вмешательств. Для оценки влияния их выполнения

на качество жизни пациенток была сформирована регрессионная модель, оценивающая в качестве ковариат такие показатели, как выполнение реконструктивно-пластических вмешательств, вид хирургического вмешательства, а также коэффициент взаимодействия между ними. Полученные результаты представлены в Таблице 75 – для «общей» шкалы оценки качества жизни EORTC QLQ-30, в Таблице 76 – для шкалы оценки качества жизни EORTC BR-23.

Таблица 75 – Множественный регрессионный анализ результатов оценки качества жизни пациенток – шкала EORTC QLQ-30

	β_0 (Intercept)	β_1 (ОСЛ)	β_2 (Реконструкт.)	β_3 (КВ)
Общее состояние	68,102*	7,0448	5,307*	-8,219*
Физическое состояние	81,864*	1,330*	1,618*	-1,655
Ролевая функция	82,644*	0,869*	0,126	-0,596
Эмоциональное состояние	78,135*	8,780*	7,990*	-8,006*
Когнитивная функция	87,623*	0,583	-1,078	-1,378
Социальная функция	84,841	0,643	-0,068	-1,352
Общая слабость	28,962*	-0,353	-0,711	1,857
Тошнота/рвота	2,984*	0,222*	0,016	-0,508
Боль	12,153*	-3,227*	-3,085*	4,229*
Одышка	8,869*	-0,133	0,427	-0,233
Бессонница	11,989	0,232	1,170	-1,212
Потеря аппетита	17,213*	-1,110*	-0,190	1,302
Запоры	13,022*	-0,625	0,523	0,365
Диарея	7,153*	-0,109	0,324	-0,333
Финансовые трудности	14,109*	6,729	3,550	-7,924

Intercept – нулевая точка начала регрессионной линии на условном графике; РМЭ – радикальная мастэктомия; ОСЛ – органосохраняющее лечение; *в скобках указано стандартное отклонение для показателя; β_n – коэффициенты регрессионного уравнения

Таблица 76 – Множественный регрессионный анализ результатов оценки качества жизни пациенток – шкала EORTC BR-23

	β_0 (Intercept)	β_1 (ОСЛ)	β_2 (Реконструкт.)	β_3 (КВ)
Восприятие своего тела	74,624*	2,706*	0,183	-1,415
Сексуальная функция	66,037*	0,614	-2,122	1,580

Продолжение Таблицы 76

Удовольствие от половой жизни**	74,449*	1,292	-0,703	1,692
Восприятие будущего	50,915*	-0,871	1,452	-0,575
Побочные эффекты системной терапии	9,793*	0,154*	-0,0216	0,208
Симптомы со стороны молочной железы	12,948*	-3,902*	-3,643*	4,121*
Симптомы со стороны верхней конечности	33,059*	-2,256*	-0,140	-0,974
Негативное влияние алопеции	12,345*	-0,019	-0,486	0,773

Intercept – нулевая точка начала регрессионной линии на условном графике; РМЭ – радикальная мастэктомия; ОСЛ – органосохраняющее лечение; *в скобках указано стандартное отклонение для показателя; β_n – коэффициенты регрессионного уравнения

Как видно исходя из данных, приведенных в Таблицах 75 и 76, проведение линейного регрессионного анализа с введением поправок на выполнение реконструктивно-пластических вмешательств, вид хирургического лечения и коэффициент взаимодействия между ними, позволило более точно уточнить параметры качества жизни пациенток. Было отмечено, что различия между группами пациенток после выполнения мастэктомии и органосохраняющих вариантов хирургического лечения по ряду шкал нивелируются за счет выполнения реконструктивно-пластических вмешательств. К таким шкалам можно отнести нижеперечисленные:

- Шкала общего состояния опросника EORTC-QLQ30;
- Шкала физического состояния опросника EORTC-QLQ30;
- Шкала эмоционального состояния пациенток опросника EORTC-QLQ30;
- Шкала оценки выраженности боли опросника EORTC-QLQ30;
- Шкала оценки симптомов со стороны молочной железы опросника EORTC-BR-23;
- Шкала оценки симптомов со верхней конечности опросника EORTC-BR-23

7.5. Интерпретация полученных результатов

Проиллюстрируем полученные данные на примере шкалы эмоционального состояния опросника EORTC-QLQ30. Все перечисленные коэффициенты можно отнести к условному регрессионному уравнению следующего вида:

$$y = \beta_0 + \beta_1 * x_1 + \beta_2 * x_2 + \beta_3 * x_1 * x_2$$

, где y – искомый «средний» показатель качества жизни пациенток по анализируемой шкале, β_0 – исходный показатель β_0 , отражающий средний балл оценки качества жизни гипотетических пациенток, для которых все остальные коэффициенты в данном регрессионном уравнении равны 0, β_1 – коэффициент выполнения органосохраняющего лечения, β_2 – коэффициент выполнения реконструктивно-пластического вмешательства, β_3 – коэффициент взаимодействия между ними. Для шкалы эмоционального состояния пациенток вышеперечисленные коэффициенты составили:

- β_0 – 78,135;
- β_1 – 8,780;
- β_2 – 7,990;
- β_3 – -8,0086

Соответственно, для пациентки, которой было проведено органосохраняющее лечение будет равен 8,780 – так как $x_1 = 1$, а для пациентки, которой была выполнена радикальная мастэктомия коэффициент $\beta_1 = 0$ – так как $8,780 * 0 = 0$. При этом для пациентки, которой была выполнена мастэктомия с реконструкцией $\beta_2 = 7,990$ (так как $7,990 * 1 = 7,990$), а пациентке, которой она выполнена не была этот коэффициент будет равен 0. Третий же указанный коэффициент, β_3 , является коэффициентом взаимодействия и имеет отрицательное значение – это число, которое следует вычесть, если и x_1 и x_2 равны 1 – таким образом, этот коэффициент позволяет оценить влияние на качество жизни пациенток выполнения реконструктивных вмешательств у пациенток, которым

были выполнены органосохраняющие вмешательства – главным образом, онкопластических резекций, хотя малое количество пациенток ($n = 28$), которым были выполнены данные вмешательства ограничивает возможности интерпретации этих различий. В цели и задачи диссертационной работы не входила оценка этого аспекта, но он был внесен в уравнение для обеспечения корректности расчетов для остальных пациенток. Исключением из этого является коэффициент β_0 , который всегда равен указанному числу без дополнительных условий – как можно видеть, указанная выше формула не подразумевает умножения «нулевого» регрессионного коэффициента β_0 на какую-либо переменную.

Подставим в указанное регрессионное уравнение полученные ранее коэффициенты – при этом необходимо учитывать, что так как для всех оцениваемых коэффициентов $p < 0,05$, в анализ включаются все из них. Таким образом, для пациенток, которым было проведено органосохраняющее вмешательство без выполнения реконструктивно-пластического этапа хирургического вмешательства формула для получения расчетного показателя среднего бала по шкале эмоционального состояния EORTC QLQ-C30 будет выглядеть следующим образом:

$$y = 78,135 + (8,780 * 1) + (7,990 * 0) + (-8,006 * 1 * 0),$$

а y , расчетный показатель среднего балла качества жизни по обсуждаемой шкале, составит 86,915 баллов. В свою очередь, для пациенток, которым была выполнена радикальная мастэктомия без реконструкции $y = 78,135$ баллов, а для пациенток, которым был выполнен реконструктивно-пластический этап хирургического лечения - $y = 86,125$ баллов, что фактически нивелирует значимые различия между группой органосохраняющего лечения и группой мастэктомии – при условии выполнения реконструктивно-пластических вмешательств в последней группе. Для тех же пациенток, которым было проведено реконструктивно-пластическое вмешательство после органосохраняющего лечения, при расчете итогового показателя будут учитываться все три коэффициента:

$$\gamma = 78,135 + (8,780 * 1) + (7,990 * 1) + (-8,006 * 1 * 1),$$

таким образом, получаемое значение оцениваемого показателя качества жизни будет $y = 86,899$, что в целом представляется сопоставимым с показателями для группы органосохраняющего лечения. При этом важно подчеркнуть, что на этом основании невозможно сделать вывод о «напрасности» выполнения онкопластических резекций при РМЖ с точки зрения качества жизни пациенток – несмотря на отмеченные схожие показатели качества жизни этих больных. Во-первых, повторимся – малое количество пациенток резко ограничивает возможность экстраполяции результатов и достоверность выводов, которые можно сделать на основании этих наблюдений. Во-вторых, необходимо принимать во внимание по каким показаниям этим пациенткам выполнялись реконструктивно-пластические вмешательства – вероятно, без их выполнения органосохраняющее лечение было бы невозможно или нецелесообразно? Это не входило в сформированные цели и задачи диссертации, соответственно, мы не оценивали эти аспекты хирургического лечения – но несомненно, оценка роли реконструктивно-пластических вмешательств при выполнении органосохраняющего лечения местно-распространенного РМЖ заслуживает внимания при проведении будущих исследований в области лечения этого заболевания.

ГЛАВА 8. ВЛИЯНИЕ РАЗМЕТКИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Данная глава нашего диссертационного исследования логично дополняет главу по срочной интраоперационной патоморфологической диагностике – проведение эффективной неоадьювантной противоопухолевой лекарственной терапии способствует выраженному сокращению размеров первичной опухоли. Это, в свою очередь, помимо очевидного позитивного эффекта – достоверно известно, что пациентки с выраженным ответом на предоперационную лекарственную терапию характеризуются лучшими отдаленными результатами лечения, может затруднять само выполнение хирургического лечения и последующее проведение патоморфологического исследования. Так происходит вследствие следующих основных причин:

- При выполнении радикальной мастэктомии – «традиционного» варианта хирургического лечения при местно-распространенном РМЖ – наличие предварительно размеченной зоны опухолевого роста облегчает задачу врача-патоморфолога по обнаружению опухоли, что особенно актуально при выраженном клиническом ответе после неоадьювантной химиотерапии, исходно небольших размерах новообразования, а также при анатомически большом размере пораженной молочной железы;
- При лечении пациенток, для которых удалось создать условия для выполнения органосохраняющего лечения, остро стоит вопрос о корректной идентификации опухолево-пораженного сектора молочной железы, а также последующей идентификации «зон интереса» при проведении патоморфологического исследования;

- Само наличие заблаговременно установленной в молочную железу метки может способствовать принятию решения о выполнении органосохраняющего варианта хирургического лечения;
- При мультифокальных или мультицентрических формах опухолевого роста выполнение разметки всех имеющихся на момент начала лечения опухолевых узлов снижает риск неудачи при попытке их интраоперационного обнаружения, а также их идентификации в удаленном макропрепарате;
- Выполнение предварительной разметки лимфатических узлов создает возможность для выполнения таргетной лимфодиссекции и уменьшения возможного объема оперативного вмешательства на лимфатических узлах и, как следствие – снижение морбидности хирургического лечения и повышение качества жизни пациенток.

Вышеперечисленные соображения и легли в основу проведения данной части диссертационной работы. Мы проанализировали влияние выполнения предоперационной разметки молочной железы и/или регионарных лимфатических узлов на непосредственные результаты хирургического лечения пациенток с местно-распространенными формами РМЖ.

8.1. Характеристики пациенток и процедура проведения «псевдорандомизации»

При анализе базы данных мы идентифицировали 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 соответствующий 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. Для формирования сравниваемых групп мы использовали те клинические и иммуноморфологические факторы, которые продемонстрировали значимость по результатам однофакторного или многофакторного анализов безрецидивной выживаемости пациенток. Таким образом, «балансировка» групп была осуществлена по таким факторам, как возраст, стадия опухолевого процесса по AJCC, оценка T индекса стадии по классификации TNM, размеры первичной опухоли, степень её злокачественности, суррогатный подтип опухоли, а также достижение полного лечебного патоморфоза после неoadьювантной химиотерапии. В эту часть нашего диссертационного исследования были включены только те пациентки, которые после завершения этапа неoadьювантной терапии достигли резектабельного состояния.

С учетом разницы в абсолютной численности сравниваемых групп, было принято решение выбрать целевое соотношение распределенных субъектов для «псевдорандомизации» 3:1, то есть, численность подгруппы пациенток, которым была установлена «метка» в молочную железу и/или в регионарные лимфатические узлы была в 3 раза меньше, чем численность пациенток в контрольной группе. Характеристики сформированных групп пациенток представлены в Таблице 77. Всего в данную часть диссертационной работы было включено 288 пациенток, 72 (25%) из них вошли в группу выполнения разметки лимфатических узлов, 216 (75%) пациенток – в контрольную группу, в которой не проводилось выполнение предварительной разметки первичной опухоли или регионарных лимфатических узлов перед началом проведения неoadьювантной химиотерапии.

Таблица 77 – Характеристики пациенток после процедуры псевдорандомизации – оценка клинической значимости установления метки в молочную железу или регионарные лимфатические узлы

Признак	Группа разметки	Контрольная группа	p
Всего пациенток	74 (100%)	222 (100%)	-
Возраст, медиана	46 (35-61)	46 (29-71)	0,824
Статус ECOG			0,894
0	44 (59,5%)	109 (49,1%)	0,159
1	30 (40,5%)	113 (50,9%)	
Стадия T¹			
T1	18 (24,3%)	50 (22,5%)	0,751
T2	9 (12,2%)	24 (10,8%)	0,650
T3	26 (35,1%)	85 (38,3%)	0,629
T4	21 (28,4%)	63 (28,4%)	0,997
Стадия N¹			
N0	-	-	-
N1	32 (43,2%)	87 (39,2%)	0,618
N2	23 (31,1%)	81 (36,5%)	0,401
N3	19 (25,7%)	54 (24,3%)	0,816
Стадия AJCC			
IIA	38 (51,4%)	115 (51,8%)	0,947
IIIB	17 (23,0%)	53 (23,9%)	0,875
IIIC	19 (25,7%)	54 (24,3%)	0,816
Гистотип			
Протоковый	69 (93,2%)	206 (92,8%)	0,943
Дольковый	4 (5,4%)	14 (6,3%)	0,787
БДУ/другие	1 (1,4%)	2 (0,9%)	0,744
Ст.злокачественности			
Grade 1	9 (12,2%)	34 (15,3%)	0,507
Grade 2	35 (47,3%)	99 (44,6%)	0,687
Grade 3	30 (40,5%)	89 (40,1%)	0,946
Подтип опухоли			
Люминальный А	0 (0,%)	0 (0%)	-
Люминальный В	24 (32,4%)	77 (34,7%)	0,725
HER2+	18 (24,3%)	53 (23,9%)	0,938
Тройной негативный	32 (43,2%)	92 (41,4%)	0,786
Предоперационная²			
Химиотерапия	71 (95,9%)	210 (94,6%)	0,648
ЭТ	3 (4,1%)	14 (6,3%)	0,472
Анти-HER2-терапия	33 (44,6%)	105 (47,3%)	0,688

Продолжение Таблицы 77

Мутации BRCA1/2			
Выявлены	17 (23,0%)	27 (12,2%)	0,024
Не выявлены	44 (59,5%)	158 (71,2%)	-
Статус неизвестен	13 (17,6%)	37 (16,7%)	-
Полный патоморфоз			0,488
Не достигнут	54 (73,0%)	167 (75,2%)	
Достигнут	20 (27,0%)	55 (24,8%)	
Вид хирургического лечения			0,702
ОСЛ	56 (75,7%)	164 (73,9%)	
Мастэктомия	18 (24,3%)	58 (26,1%)	
Метка установлена			
В молочной железе	69 (93,2%)	-	-
В ЛУ	66 (89,2%)	-	-
В мол. железе и в ЛУ	63 (85,1%)	-	-
Вид установленных меток			
Радиоизотопная	51 (68,9%)	-	-
Rg-контрастная	23 (31,1%)	-	-

¹указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; ²сумма >100%, так как одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неоадьювантной терапии; БДУ – без дополнительного уточнения; ОСЛ – органосохраняющее лечение; Rg – рентген

Как видно из Таблицы 77, по результатам проведения процедуры «псевдорандомизации» были сформированы две хорошо сбалансированные по всем основным характеристикам группы пациенток. Медиана возраста больных составила 46 лет в обеих группах, на Рисунке 72 представлены графические данные по распределению пациенток по возрастному признаку. Статистически достоверных различий по возрастным характеристикам пациенток выявлено не было ($p=0,824$). Общий статус по шкале ECOG всех включенных пациенток составил 0-1 балл, при этом в группе установки «меток» несколько чаще встречался статус ECOG, соответствующий 0 баллов, который был у 44 (59,5%) пациенток в группе «меток» и 109 (49,1%) в контрольной группе, но различия не были статистически достоверными ($p = 0,159$).

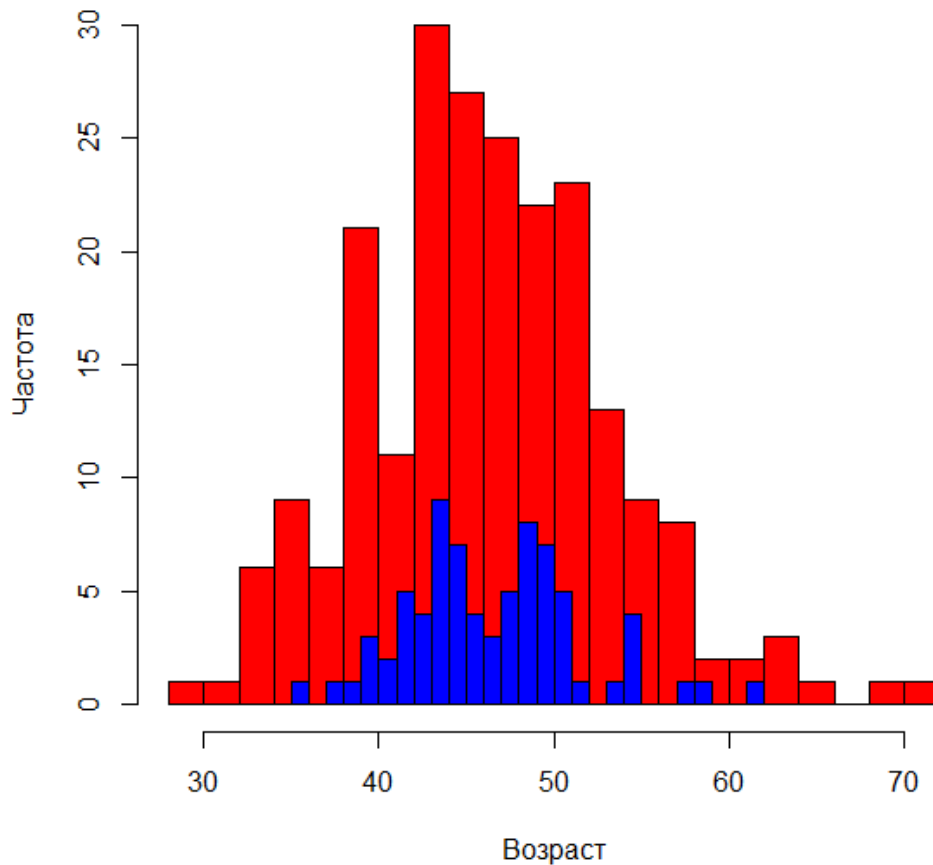


Рисунок 72 – Диаграмма возрастного распределения пациенток; красным обозначена контрольная группа пациенток, синим – группа пациенток, которым были установки «метки» в молочные железы или регионарные лимфатические узлы

С точки зрения частоты встречаемости стадии Т по классификации TNM сформированные группы были сбалансированы, стадии Т1, Т2, Т3 и Т4 были у 18 (24,3%), 9 (12,2%), 26 (35,1%) и 21 (28,4%) пациенток в группе установки «меток» и 50 (22,5%), 24 (10,8%), 85 (38,3%) и 63 (28,4%) пациенток в контрольной группе, соответственно, различия не были статистически достоверными ($p > 0,5$ для всех сравнений). Можно отметить, что более, чем у четверти пациенток, включенных в эту часть диссертационной работы, была выявлена наиболее распространенная стадия по первичной опухоли, соответствующая Т4, различия также не были статистически достоверными ($p=0,998$). Аналогичная картина отмечается и при проведении оценки распространенности опухолевого процесса с точки зрения поражения регионарных лимфатических узлов – каких-либо достоверных различий между группами выявлено не было ($p>0,4$ для всех проведенных сравнений).

Соответственно, при оценке «группировочных» стадий опухолевого процесса в соответствии с классификацией AJCC не было отмечено достоверных различий между группами пациенток. Так, IIIA, IIIB и IIIC стадии по AJCC были у 38 (51,4%), 115 (51,8%), 17 (23,0%) пациенток в группе установки «меток» и у 53 (23,9%), 19 (25,7%), 54 (24,3%) пациенток в контрольной группе, достоверных различия отмечено не было.

Как и общей анализируемой популяции нашего исследования наиболее частым морфологическим вариантом опухоли, встречавшимся у пациенток. Был протоковый рак, который был отмечен у 69 (93,2%) в группе установки «меток» и 206 (92,8%) пациенток в контрольной группе ($p=0,943$), значительно реже встречался дольковый вариант РМЖ, выявленный от 4 (5,4%) и 14 (6,3%) пациенток, соответственно ($p = 0,787$); еще у 1 (1,4%) и 2 (0,9%) подтип опухоли не был определен либо эта информация не была доступна в имеющейся медицинской документации. Наиболее часто встречалась умеренная степень злокачественности опухоли (grade 2 по Ноттингемской классификации), выявленная у 35 (47,3%) и 99 (44,6%) пациенток, соответственно ($p=0,687$). Высокозлокачественные опухоли (grade 3) были у 30 (40,5%) и 89 (40,1%) пациенток ($p=0,946$), опухоли низкой степени злокачественности были отмечены всего у 9 (12,2%) пациенток в группе установки меток и 34 (15,3%) пациенток в контрольной группе ($p=0,507$).

Описанная выше частота встречаемости grade 3 опухолей превышает показатели «превалентности» высокоагрессивных опухолей, отмеченных в общей популяции нашего исследования, что, по всей вероятности, объясняется более частым использованием методики дополнительной разметки опухоли/лимфатических узлов при лечении пациенток с высокой ожидаемой вероятности выраженной регрессии опухоли на фоне проведения неoadьювантной лекарственной терапии.

Подтверждает эту гипотезу и оценка частоты встречаемости различных иммунофенотипических вариантов РМЖ в данной части диссертационной работы – например, сюда не было включено ни одной пациентки с люминальным А

подтипом РМЖ. Наиболее часто встречался тройной негативный подтип РМЖ, который был зарегистрирован у 32 (43,2%) пациенток в группе изучаемого метода лечения и 92 (41,4%) в контрольной группе ($p=0,786$). Люминальный В подтип заболевания был выявлен у 24 (32,4%) в группе установки «меток» и 77 (34,7%) в контрольной группе ($p=0,725$). HER2-позитивный подтип опухоли был у 18 (24,3%) и 53 (23,9%) пациенток, соответственно. В сумме гиперэкспрессия белка HER2-neu или амплификация соответствующего гена по FISH была у 33 (44,6%) и 101 (45,5%) пациенток ($p=0,893$). Полная патоморфологическая регрессия опухоли была достигнута у 20 (27,0%) пациенток в группе установки «меток» и 55 (24,8%) в контрольной группе, различия не были достоверными ($p=0,488$).

Единственный несбалансированным фактором по результатам оценки характеристик пациенток, оказался мутационный статус генов BRCA1/2 – подтвержденные патогенные мутации в указанных генах были выявлены у 17 (23,0%) пациенток в группе установки «меток» по сравнению с 27 (12,2%) в группе сравнения, различия были статистически достоверными ($p = 0,024$). С учетом той всесторонней оценки влияния мутационного статуса в указанных генах на отдаленные результаты лечения пациенток, а также небольшое абсолютное число пациенток с мутациями BRCA1/2 маловероятно, что данный фактор может оказать существенное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток, однако было принято решение при оценке влияния «разметки» опухоли на локорегионарную безрецидивную выживаемость делать поправку на данный фактор.

Наконец, при анализе аспектов непосредственной установки «меток» в молочную железу и регионарные лимфатические узлы, разметка первичной опухоли была проведена у 69 (93,2%) пациенток, разметка лимфатических узлов была выполнена у 66 (89,2%) пациенток. Установка метки и в молочную железу, и в регионарные лимфатические узлы была произведена у 63 (85,1%) пациенток, включенных в исследование. Несколько чаще использовались радиоизотопные метки, которые были установлены у 51 (68,9%) пациенток, включенных в исследование, остальным 23 (31,1%) пациенткам были установлены

рентгеноконтрастные метки. Более подробно методика описана в наших предшествующих работах [18].

Отдельно стоит отметить, что не во всех случаях нам удалось обнаружить установленные метки в ходе выполнения оперативного вмешательства – в 5 (6,8%) случаях идентифицировать имплантированную метку не удалось. У 2 (8,7%) пациенток, которым были установлены рентгеноконтрастные метки в молочную железу и 1 (4,3%) у пациентки, с размеченными лимфатическими узлами, ранее имплантированные метки не были обнаружены в ходе выполнения планового оперативного вмешательства. В группе установки радиоизотопных меток только у 2 пациенток (3,2%) не удалось выявить ранее установленную метку, у 1 (1,6%) пациентки – в первичной опухоли и еще у 1 (1,6%) – в предварительно маркированных лимфатических узлах. Различия между сравниваемыми группами были статистически значимыми ($p < 0,001$), что указывает на предпочтительность использования радиоизотопных меток в рутинной клинической практике. Это согласуется с ранее представленными нами данными, отражающими собственный опыт использования различных вариантов «разметки» при ранних стадиях РМЖ [18].

В соответствии с принципом проведения анализа в популяции пациенток, которым были установлены метки, эти пациентки не были исключены из анализа и учитывались при оценке результатов хирургического лечения в категории пациенток с установленными метками. Таким образом, показатель успешной идентификации установленных меток составил 93,2%, в графическом виде данные представлены на Рисунке 73.

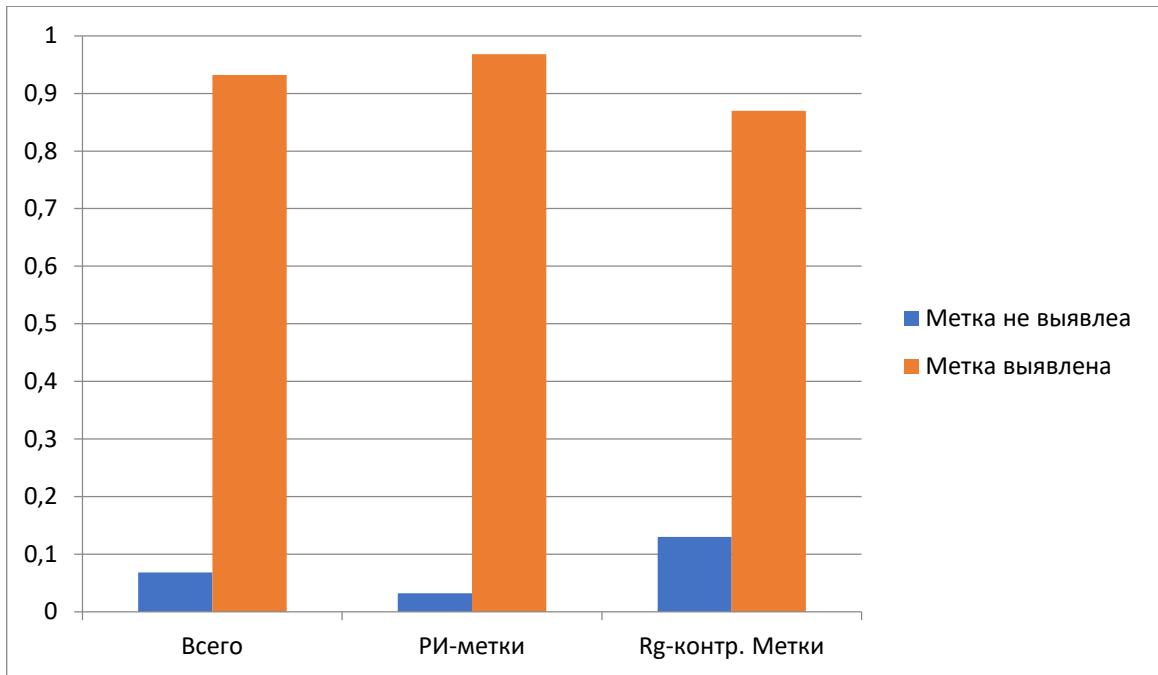


Рисунок 73 – Показатели успешного выявления установленных меток в зависимости от варианта использованной метки; РИ – радиоизотопные метки, Rg-контр. – рентгеноконтрастные метки

8.2. Оценка локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток: однофакторный анализ

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; $p=0,783$).

Дополнительно мы оценили влияние выполнения разметки первичной опухоли и/или регионарных лимфатических узлов с поправкой на мутационный статус генов BRCA1/2, однако это не привело к существенному изменению полученных результатов (ОР_{поправка} 1,165; 95% ДИ 0,328-4,141; $p=0,813$). В

графическом виде результаты оценки локорегионарной безрецидивной выживаемости представлены на Рисунке 74. В Таблице 78 приведены данные по оценке локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в других оцененных временных точках.

Таблица 78 – Локорегионарная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от выполнения «разметки» молочной железы

Группа	Группа установки «меток» (N = 74)		Контрольная группа (N = 222)	
	Время, мес.	БВ, %	95% ДИ	БВ, %
12	98,5%	95,6-100,0%	98,6%	97,1-100,0%
24	96,4%	91,6-100,0%	96,8%	94,5-99,2%
36	96,4%	91,6-100,0%	95,4%	92,7-98,2%
48	96,4%	91,6-100,0%	94,5%	91,6-97,6%
60	96,4%	91,6-100,0%	93,1%	89,8-96,5%
ОР	ОР 1,195; 95% ДИ 0,337-4,241; p = 0,783			

БВ – безрецидивная выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Для корректной оценки влияния оцениваемого варианта лечения на отдаленные результаты лечения мы провели одно- и много- факторный анализ – с использованием вышеприведенного подхода к анализу данных. Несмотря на то, что независимое влияние различных факторов было подробно проанализировано ранее в предыдущих главах этой диссертационной работы, мы сочли это целесообразным – так как данный анализ проводится не в общей популяции исследования, а в искусственно созданной группе пациенток, отобранных методов «псевдорандомизации». Результаты проведенного однофакторного анализа суммированы в Таблице 79.

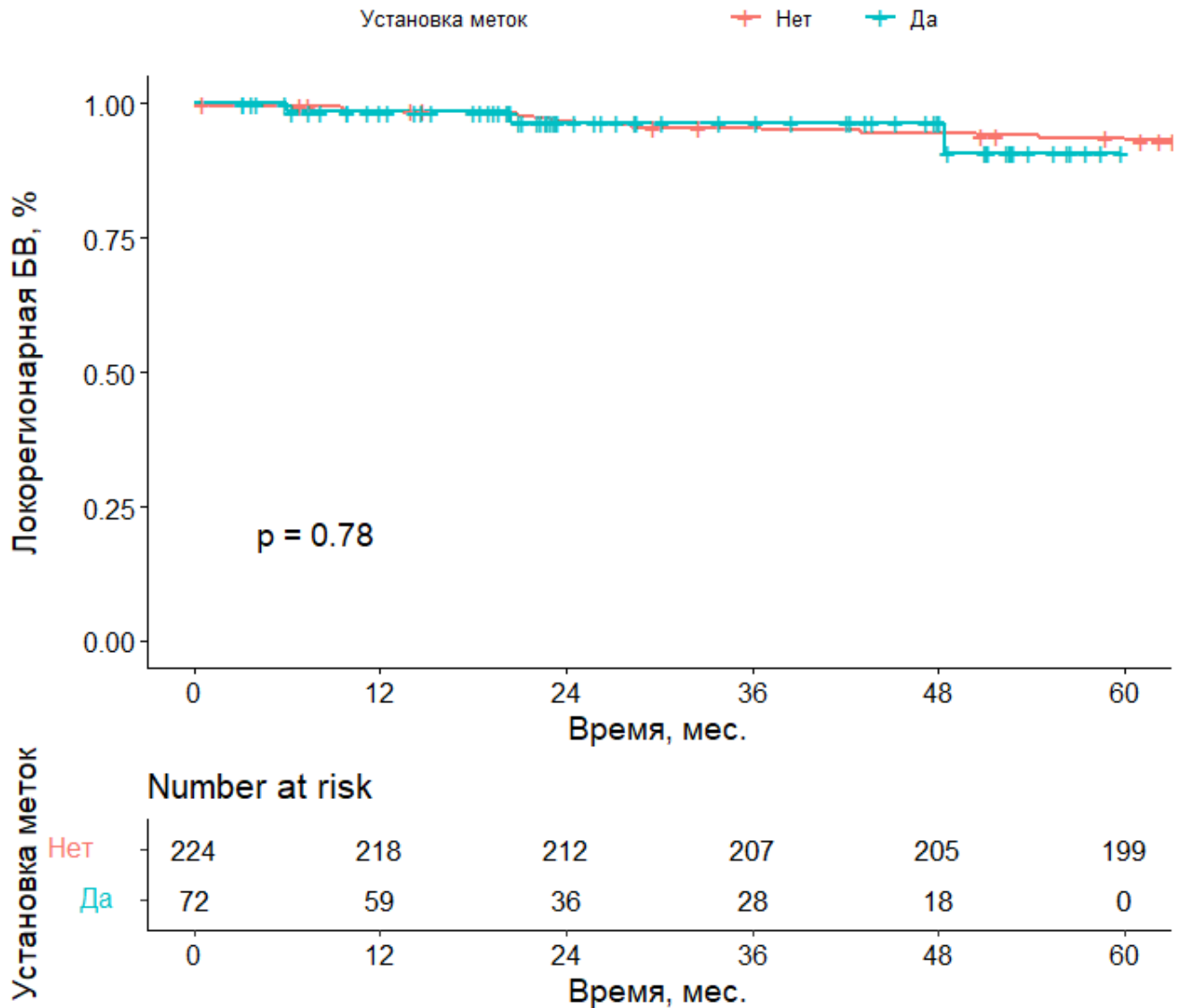


Рисунок 74 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от выполнения разметки молочной железы и и/или регионарных лимфатических узлов

Таблица 79 – Результаты однофакторного регрессионного анализа методом Кокса по оценке вероятности локорегионарного выживаемости пациенток – анализ влияние разметки первичной опухоли и/или лимфатических узлов

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Установка метки	1,195	0,337-4,241	0,783
ОСЛ – да/нет	0,357	0,125-1,020	0,054
Возраст, лет*	0,981	0,932-1,034	0,478
Размер опухоли*	1,005	0,986-1,025	0,590
ECOG (0 vs 1)	1,130	0,564-2,263	0,730
Grade*	1,074	0,657-1,756	0,775
Стадия – Т*	1,097	0,796-1,510	0,572
Стадия – N*	1,062	0,710-1,590	0,770
Стадия			
IIIA	1**	-	-
IIIB	1,645	0,711-3,804	0,244
IIIC	1,624	0,703-3,755	0,257
ER+ (0-2 vs ≥ 3)	1,115	0,545-2,280	0,766
PR+ (0-2 vs ≥ 3)	0,843	0,325-2,190	0,726
HER2+	0,640	0,315-1,301	0,217
Ki67 >20%	1,154	0,548-2,428	0,706
Подтип опухоли			
Люм. В подтип	1**	-	-
HER2+	0,559	0,195-1,600	0,278
ТНPMЖ	1,099	0,518-2,336	0,805
Мутация BRCA1/2***			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	2,187	0,912-5,245	0,079
Статус неизвестен	1,971	0,848-4,583	0,115
Полный патоморфоз			
Не достигнут	1**	-	-
Достигнут	0,541	0,209-1,406	0,208

ОР – отношение рисков; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных; ***определен у 246 пациенток; ОСЛ – органосохраняющее лечение

Как видно из представленных данных, по результатам проведенного однофакторного анализа в популяции, сформированной методом псевдорандомизации, не было выявлено каких-либо артефактов или влияния на локорегионарную безрецидивную выживаемость ранее неучтенных факторов. Сам

по себе факт выполнения предварительной «разметки» первичной опухоли или регионарных лимфатических узлов не оказывал достоверного влияния на анализируемую конечную точку (ОР 1,195; 95% ДИ 0,337-4,241; $p=0,783$). При этом была выявлена тенденция к снижению риска локорегионарного рецидива у пациенток, которым было проведено органосохраняющее лечение по сравнению с выполнением радикальной мастэктомии (ОР 0,357; 95% ДИ 0,125-1,020; $p=0,054$).

Такие факторы, как возраст пациенток (ОР 0,981; 95% ДИ 0,932-1,034; $p=0,478$), размер опухоли (ОР 1,005; 95% ДИ 0,986-1,025; $p=0,590$), а также степень ее злокачественности (за каждое изменение анализируемого показателя – ОР 1,074; 95% ДИ 0,657-1,756; $p=0,775$) не оказывали самостоятельного влияния на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток. Аналогично, не было выявлено достоверных различий в зависимости от стадии Т (ОР 1,097; 95% ДИ 0,796-1,510; $p=0,572$) или стадии N (ОР 1,062; 95% ДИ 0,710-1,590; $p=0,770$) по классификации TNM, а также влияния «группировочной» стадии по AJCC на оцениваемый показатель. Для оценки стадии по первичной при оценке различных категорий по критерию Т достоверных различий также не было отмечено ($p>0,3$ для всех сравнений). При проведении такого варианта анализа по критерию Т была отмечена только тенденция к улучшению показателей локорегионарной безрецидивной выживаемости для пациенток с T1 статусом (ОР 0,318; 95% ДИ 0,093-1,089; $p=0,0712$), для остальных факторов подобных трендов или различий зарегистрировано не было.

Среди проанализированных молекулярно-биологических факторов, которые ассоциируются с особенностями биологического поведения опухолей и их агрессивностью мы также не выявили достоверного влияния какого-либо из проанализированных признаков. В отличие от ранее проведенных регрессионных анализов, в качестве «референсной» категории при проведении данного анализа были выбраны пациентки с люминальным В подтипом РМЖ, так как в эту часть диссертационной работы не вошло ни одной пациентки с люминальным А подтипом заболевания. По сравнению с оцениваемой опорной категорией,

пациентки с HER2-позитивным подтипом (ОР 0,559; 95% ДИ 0,195-1,600; $p=0,278$) или тройным негативным подтипом РМЖ (ОР 1,099; 95% ДИ 0,518-2,336; $p=0,805$) характеризовались схожим риском локорегионарного рецидива заболевания. В то же время, для пациенток с наличием патогенных мутаций в генах BRCA1/2 была обнаружена тенденция к повышению рисков локорегионарного рецидивирования РМЖ по сравнению с пациентками с негативным мутационным статусом указанных генов (ОР 2,187; 95% ДИ 0,912-5,245; $p=0,079$).

Наконец, при оценке влияния на оцениваемый показатель исследования, фактора достижения полной патоморфологической регрессии опухоли нами не было отмечено достоверных различий (ОР 0,541; 95% ДИ 0,209-1,406; $p=0,208$) по сравнению с пациентками с жизнеспособной резидуальной опухолью после проведения неoadъювантной химиотерапии. Наиболее очевидной причиной отсутствия достоверных различия здесь выступает малое количество событий среди пациенток, достигших полного патоморфоза ($n=75$) – в этой категории больных было отмечено всего 5 (6,7%) случаев локорегионарного прогрессирования РМЖ, по сравнению с 28 (12,7%) пациентками среди больных, не достигших полного патоморфоза ($n=221$). Дополнительно это проиллюстрировано на Рисунке 75.

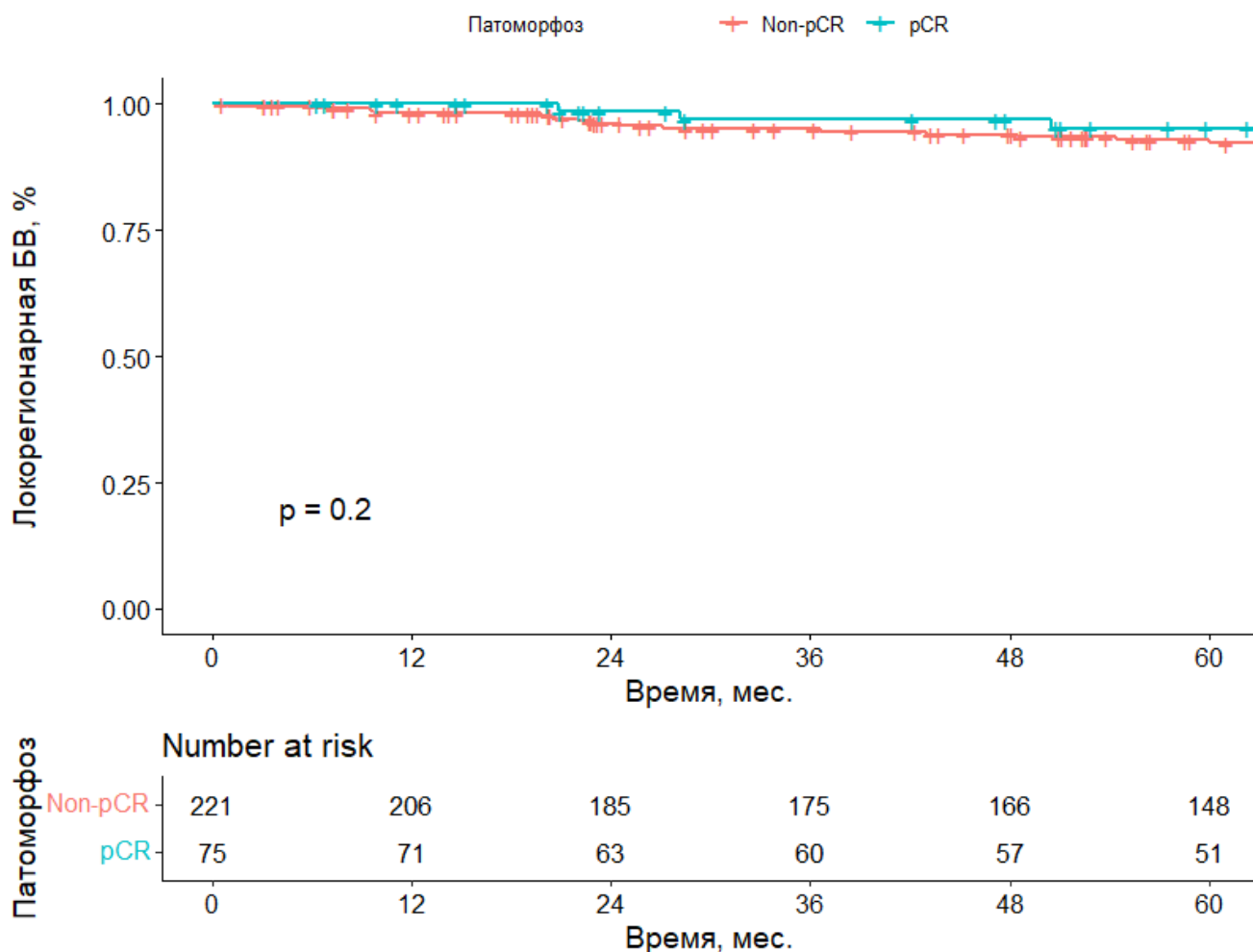


Рисунок 75 – Кривые Каплана-Майера по локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости достижения полного патоморфоза

8.3. Оценка локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток: многофакторный анализ

На основании вышеперечисленных факторов было принято решение провести многофакторный анализ с целью уточнения роли «разметки» первичной опухоли в молочной железе и/или регионарных лимфатических узлов на локорегионарную безрецидивную выживаемость пациенток. С учетом результатов однофакторного анализа, в многофакторный анализ было решено включать факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость при допустимом уровне ошибки первого рода $<0,1$. Соответственно, в многофакторный анализ, помимо факта выполнения «разметки», были включены мутационный статус генов

BRCA1/2, а также выполнение органосохраняющего варианта хирургического лечения. Результаты представлены в Таблице 80.

Таблица 80 – Результаты многофакторного регрессионного анализа методом Кокса по оценке вероятности локорегионарной выживаемости пациенток – анализ влияние разметки первичной опухоли и/или лимфатических узлов

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Установка метки	1,195	0,336-4,263	0,785
ОСЛ – да/нет	0,372	0,130-1,060	0,064
Мутация BRCA1/2***			
Не выявлена	1**	-	-
Выявлена	2,001	0,836-4,826	0,119
Статус неизвестен	1,998	0,848-4,707	0,120

ОР – отношение рисков; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано показатель ОР за каждую единицу изменения переменной; ** референсная категория при проведении анализа данных; ***определен у 246 пациенток

Как видно из результатов многофакторного анализа, нами не было идентифицировано достоверных предикторов для локорегионарной безрецидивной выживаемости пациенток. Установка «меток» не ухудшала результаты лечения (ОР 1,195; 95% ДИ 0,336-4,263; $p=0,785$); для проведения органосохраняющего варианта хирургического лечения сохранялась статистическая тенденция к снижению рисков возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ по сравнению с выполнением радикальной мастэктомии (ОР 0,372; 95% ДИ 0,130-1,060; $p=0,064$).

8.4. Оценка объема удаляемых тканей в зависимости от выполнения разметки первичной опухоли

С целью проверки нашей гипотезы о позитивном влиянии выполнения разметки первичной опухоли на результаты лечения пациенток с точки зрения объема удаляемой опухолевой ткани мы провели оценку размеров объема удаляемого сегмента опухоли в зависимости от наличия в первичной опухоли предварительно установленной метки. Напомним, что всего разметка первичной

опухоли была выполнена 69 пациенткам, что составило 93,2% от всех пациенток, которым были установлены метки. Оценка влияния наличия метки на объем удаляемого сектора была произведена только в популяции пациенток, которым выполнялось органосохраняющее хирургическое лечение ($n = 179$). Средний объем удаляемого сектора молочной железы в общей популяции исследования составил $16,3 \text{ см}^3$ ($6,2-33,1 \text{ см}^3$).

Для оценки влияния данного фактора был использован метод линейного регрессионного анализа, позволяющий оценить среднее изменение анализируемого параметра при изменении значения независимой ковариаты (предиктора). Результаты анализа представлены в Таблице 81.

Таблица 81 – Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа по оценке влияния различных факторов на размер удаляемого сегмента при органосохраняющем лечении РМЖ

Фактор	β_0	β_1	95% ДИ β_1	p
Наличие метки – да/нет	17,492	-5,609	-8,771- - 2,447	<0,001
Реконструкция – да/нет	15,714	1,986	-1,210-5,182	0,117
Возраст, лет*	12,191	0,087	-0,126-0,301	0,425
Grade*	16,213	0,021	-2,071-2,094	0,992
Стадия**				
ША	17,000	-1,208	-4,142-1,725	0,422
ШВ	16,188	-4,388-5,440	-4,388-5,440	0,834
ШС	15,186	1,186	-1,981-4,354	0,465
Подтип опухоли				
Люм. А подтип	-	-	-	-
Люм. В подтип	16,321	0,621	-2,302-3,543	0,678
HER2+	16,571	-1,271	-4,486-1,944	0,441
ТНPMЖ	16,082	0,437	-2,531-3,405	0,774
Мутация <i>BRCA1/2</i>				
Выявлена	16,460	-0,02	-4,920-4,889	0,995

β_1 – среднее изменение анализируемой переменной в мин.; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано изменение показателя β_1 за каждую единицу изменения переменной; **каждая оцениваемая категория признака оценивалась отдельно

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 ($p < 0,001$).

Выполнение онкопластических операций не ассоциировалось с достоверным сокращением или увеличением размеров удаляемого сектора молочной железы, хотя была отмечена тенденция к увеличению размеров удаляемого объема ткани у пациенток, которым выполнялись подобные вмешательства с 15,714 до 17,7 см ($p = 0,117$). Возраст пациенток не оказывал достоверного влияния на оцениваемый показатель (изменение показателя β_1 0,087 за каждый 1 год возраста; $p = 0,425$).

Не было отмечено достоверных различий и при анализе влияния на объем резецируемых тканей степени злокачественности опухоли ($p = 0,992$). При анализе степени злокачественности опухоли в виде категориальной переменной нами также не было отмечено никаких различий в размере удаляемого сектора молочной железы в зависимости от оцениваемого фактора ($p > 0,5$ для всех проведенных сравнений). Стадия опухолевого процесса, суррогатный подтип опухоли и мутационный статус генов BRCA1/2 не оказывали достоверного влияния на объем резецируемой ткани.

Таким образом, по результатам проведенного однофакторного линейного регрессионного анализа наличие установленной метки оказалось единственным фактором, оказывающим достоверное влияние на объем резецируемой ткани. Так как других достоверных предикторов выявлено не было, мы отказались от проведения многофакторного анализа. Полученные результаты подтверждают нашу исходную гипотезу о позитивном влиянии установки метки в первичную опухоль. Это позволяет рекомендовать выполнение разметки первичной опухоли всем пациенткам с местно-распространенным РМЖ.

8.5. Оценка размера разреза в зависимости выполнения разметки первичной опухоли

Выполнение предварительной разметки первичной опухоли может оказывать влияние на размер необходимого для удаления опухоли разреза кожи. Размер кожного разреза, в свою очередь, влияет на внешний вид формирующегося послеоперационного рубца, соответственно – определяет эстетический компонент хирургического вмешательства на молочной железе. С целью проверки гипотезы о влиянии разметки на размер разреза мы проанализировали взаимосвязь этих факторов на основании имеющегося массива данных.

Средний размер кожного разреза в анализируемой группе пациенток составил 13 см (от 3 до 25 см). Результаты линейного регрессионного анализа по оценке влияния на данный параметр различных клинических факторов представлены в Таблице 82.

Таблица 82 – Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа по оценке влияния различных факторов на размер кожного разреза

Фактор	β_0	β_1	95% ДИ β_1	p
Наличие метки – да/нет	13,778	-3,133	-5,731- -0,535	0,021
Реконструкция – да/нет	12,750	1,250	-1,284-3,783	0,337
Возраст, лет*	19,797	0,144	0,021-0,310	0,091
Grade*	10,769	1,077	-0,549-2,703	0,198
Стадия**				
ША	13,786	-1,119	-3,432-1,195	0,346
ШВ	13,210	1,346	-2,524-5,216	0,498
ШС	12,563	1,865	-0,610-4,339	0,144
Подтип опухоли				
Люм. А подтип	-	-	-	-
Люм. В подтип	12,851	0,597	-1,710-2,905	0,613
HER2+	13,482	-1,532	-4,058-0,993	0,238
ТНPMЖ	12,837	0,682	-1,659-3,023	0,570

Продолжение Таблицы 82

Мутация <i>BRCA1/2</i>				
Выявлена	12,900	0,7667	-2,784-4,316	0,674

$\beta 1$ – среднее изменение анализируемой переменной в мин.; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано изменение показателя $\beta 1$ за каждую единицу изменения переменной; **каждая оцениваемая категория признака оценивалась отдельно

Как видно из Таблицы 82, единственным фактором, оказывающим влияние на размер кожного разреза, опять же, оказался фактор выполнения предварительной разметки зоны опухоли – средний размер кожного разреза у пациенток, которым была выполнена оцениваемая процедура составил 10,645 см по сравнению с 13,778 см среди пациенток, которым данная процедура выполнена не была, различия были статистически достоверными ($p = 0,021$). Остальные проанализированные факторы не оказывали достоверного влияния на размер кожного разреза. По этой причине многофакторный анализ было принято решение не проводить.

8.6. Оценка целесообразности выполнения разметки регионарных лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы

Разметка лимфатических узлов была произведена 66 (89,2%) пациенток, включенных в наше диссертационное исследование. С учетом целей выполнения данной процедуры, нами было проанализировано влияния выполнения предварительной разметки лимфатических узлов на длину кожного разреза в подмышечной области, а также время выполнения подмышечной лимфодиссекции. Напомним, что обязательным условием включения пациенток в данную часть диссертационной работы было наличие цитологической верификации метастатического поражения лимфатических узлов. Средний размер разреза в подмышечной области, необходимого для выполнения подмышечной

лимфаденэктомии, составил 5,07 см (от 3 до 8 см), результаты линейного регрессионного анализа представлены в Таблице 83.

Таблица 83 – Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа по оценке влияния различных факторов на размер кожного разреза в аксиллярной области

Фактор	β_0	β_1	95% ДИ β_1	p
Наличие метки в лимфатических узлах – да/нет	5,288	-0,935	-1,496- -0,374	0,016
Реконструкция – да/нет	5,071	0,028	-0,539-0,596	0,922
Возраст, лет*	4,498	0,125	-0,025-0,500	0,515
Grade*	5,132	-0,025	-0,391-0,342	0,896
Стадия T**	5,429	-0,144	-0,384-0,096	0,245
Стадия N**	4,344	0,388	0,102-0,673	0,002
Стадия**				
ША	5,143	-0,101	-0,619-0,416	0,703
ШВ	5,174	-1,031	-1,864- -1,031	0,017
ШС	4,927	0,549	0,003-1,093	0,049
Подтип опухоли				
Люм. А подтип	-	-	-	-
Люм. В подтип	5,030	0,207	-0,305-0,719	0,431
HER2+	5,161	-0,311	0,874-0,253	0,283
ТНPMЖ	5,061	0,049	-0,472-0,572	0,852
Мутация BRCA1/2				
Выявлена	5,049	0,037	-0,166-0,240	0,721

β_1 – среднее изменение анализируемой переменной в мин.; *закодированы как «продолжительные» переменные, указано изменение показателя β_1 за каждую единицу изменения переменной; **каждая оцениваемая категория признака оценивалась отдельно

Как видно из Таблицы 83, единственными факторами, ассоциированными с объемом вмешательства на подмышечной впадине с точки зрения размера кожного разреза, были проведенная разметка лимфатических узлов, а также выраженность поражения регионарных лимфатических узлов. Так, для пациенток с проведенной разметкой средний размер кожного разреза в подмышке составил 4,35 см по сравнению с 5,30 см среди пациенток в контрольной группе, различия были

статистически достоверными ($p = 0,016$), хотя очевидно, что их клиническая значимость представляется достаточно сомнительной – маловероятно, что столь незначительные различия приведут к существенным изменениям с точки зрения косметического эффекта хирургического вмешательства и/или качества жизни пациенток после хирургического лечения. Размер разреза также достоверно увеличивался по мере увеличения выраженности поражения регионарных лимфатических узлов по классификации TNM.

Мы не проводили анализ выполнения разметки на время выполнения оперативного вмешательства, так как эта проблема подробно разобрана в соответствующей главе диссертационной работы. Не подвергались оценке также аспекты, связанные с количеством удаленных лимфатических узлов. В то же время, важно подчеркнуть, что результаты нашего исследования показали, что использование радиоизотопных меток для предоперационной разметки лимфатических узлов позволяет достичь практически 100-процентного показателя идентификации «размеченных» лимфатических узлов – только у 1 пациентки не удалось выявить предварительно установленную метку в «размеченном» лимфатическом узле. Интересной представляется идея оценки корреляции размеченных лимфатических узлов и последующего определения «сторожевого» лимфатического узла – в каком проценте «размеченный» лимфатический узел и «сторожевой» окажутся одним и тем же лимфатическим узлом? Это создает задел для проведения будущих работ в данной области с целью поиска возможности деэскалации лечения для отдельных категорий пациенток с местно-распространенным РМЖ.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что выполнение предварительной «разметки» первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов позволяет сократить объем оперативного вмешательства на молочной железе и регионарных лимфатических коллекторах без снижения онкологического радикализма. Результаты нашего исследования могут стать основой для будущих работ в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная конечная точка нашего исследования была достигнута – результаты нашего исследования продемонстрировали, 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.

В контексте работ других авторов, опубликованных в международной литературе по данной теме, наше исследование отличается уникальной особенностью – оно было полностью посвящено изучению популяции пациенток с местно-распространенными формами РМЖ, в то время как в других исследованиях эти пациентки включались только как часть общей популяции больных и, как правило, их доля не превышала 30% от всех включенных в исследование. Тем не менее, полученные результаты согласуются с публикацией Sanford и соавт., которые продемонстрировали ухудшение выживаемости пациенток при увеличении срока до выполнения хирургического лечения >6 недель, а также ряда других авторов. Отдельно отметим, что нами не были выявлены различия между временными периодами 0-22 и 22-42 днями до выполнения хирургического лечения – результат контрастирует с крупным исследованием Omarini и соавт., в было показано, что «позднее» хирургическое лечение снижает 5-летнюю БВ с 96% до 76% (ОР 3,11; $p=0,008$), а также ассоциируется со снижением показателя 5-летней общей выживаемости (ОР 3,10; $p=0,03$) [119]. Тем не менее, авторами была изучена только одна временная точка, что снижает точность представленных результатов.

Врачи-клиницисты, оказывающие медицинскую помощь пациентке, не могут изменить «вклад» в прогноз биологических факторов – агрессивность фенотипа опухоли, её размеры не момент начала лечения, степень её злокачественности. В то

же время – время до выполнения хирургического лечения является модифицируемым фактором и избежать необоснованных задержек проведения хирургического лечения – то, на что может повлиять врач и система здравоохранения.

Ожидаемо, обратной стороной проблемы определения оптимальных сроков выполнения хирургического лечения оказалась частота развития осложнений. В нашей работе было убедительно продемонстрировано, что с одной стороны, раннее выполнение хирургического лечения способствует улучшению отдаленных результатов лечения пациенток. С другой стороны – этот же фактор тесно связан с рисками возникновения осложнений. Решением этой проблемы может быть подход, основанный на анализе рисков в зависимости от периода выполнения хирургического лечения – наши результаты демонстрируют, что срок выполнения хирургического лечения до 42 дней (6 недель) ассоциируется с благоприятными непосредственными и отдаленными результатами лечения пациенток даже с «агрессивными» гистотипами РМЖ. В то же время, период ≥ 21 дня с момента завершения химиотерапии представляется наиболее безопасным для проведения хирургического лечения. Несложные математические расчеты показывают, что для большинства пациенток оптимальным сроком выполнения хирургического лечения является период 22-42 дней. Некоторым исключением из этого могут быть пациентки с HER2-позитивными опухолями – было выявлено, что продолжение терапии трастузумабом позволяет нивелировать негативное влияние «отсрочки» выполнения хирургического лечения. Установить оптимальные сроки хирургического лечения для этой категории пациенток может быть задачей будущих исследований.

Все перечисленные исследования и работу, включая настоящую, по своей природе являются ретроспективными, что может быть причиной ряда непредумышленных искажений, связанных с природой ретроспективных исследований. В то же время, принимая во внимание этические и организационные аспекты данного вопроса, едва ли когда-либо будут проведены проспективные

рандомизированные исследования, посвященные проблеме выбора оптимального времени выполнения хирургического лечения после завершения НАХТ при РМЖ или других заболеваниях. Соответственно, рационально проведенные ретроспективные работы следует рассматривать как безальтернативный источник информации для принятия клинических решений в данном аспекте лечения пациенток.

Bartholomew А и соавт. в 2019 году опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного выполнению мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса после проведения НАХТ. Хотя в целом результаты этого исследования выходят за рамки и цели настоящего обзора литературы, это исследование, безусловно заслуживает внимание – в качестве одной из задач исследования авторы выбрали оценку частоты послеоперационных осложнений в зависимости от срока с момента завершения НАХТ. В работу было включено 832 пациентки. Медиана времени до выполнения хирургического лечения составила 40,5 дней (20-165 дней). Авторами исследования не было выявлено значимого влияния временного интервала между завершением неoadьювантной химиотерапии и выполнением хирургического лечения на частоту послеоперационных осложнений в одно- и много- факторном анализе ($p > 0,1$). К сожалению, авторы не провели анализ отдаленных результатов лечения пациенток в зависимости от временного фактора [36].

Заканчивая обсуждение, нельзя не упомянуть еще об одной важной проблеме в лечении РМЖ – время до начала неoadьювантной терапии у пациенток с РМЖ. В качестве примера, иллюстрирующую важность исследований в данной направлении приведем работу – De Meo Gagliato и соавт. в 2020 году провели подробный анализ результатов лечения пациенток, получавших лечение в клинике MD Anderson Cancer Center в период с 1995 по 2015 гг. по поводу I-III стадий РМЖ. Авторами работы оценили выживаемость пациенток в зависимости временного интервала между диагнозом РМЖ и началом неoadьювантной химиотерапии, в исследование было включено 5137 пациенток, в зависимости от изучаемого показателя они были разделены на три группы – 0-30, 31-60 и ≥ 61 дня до начала

неoadьювантной химиотерапии [108]. По результатам исследования при проведении многофакторного анализа было выявлено, что отсрочка начала лечения ≥ 61 дня ассоциирована с ухудшением общей выживаемости пациенток по сравнению с интервалом ≤ 30 дней (ОР 1,28; 95% ДИ 1,06-1,54; $p = 0,009$), различия были особенно выражены среди пациенток с тройным негативным РМЖ (ОР 2,12; $p < 0,05$). Этот аспект лечения пациенток выходит за рамки нашего исследования, но, безусловно, заслуживает внимания в рамках будущих исследований по оптимизации лечения пациенток с различными стадиями РМЖ.

Таким образом, результаты данного диссертационного исследования суммируют и обобщают научный и практический опыт крупнейшей в Европе онкологической клиники – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в лечении пациенток с местно-распространенным раком молочной железы.

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 неoadъювантной лекарственной терапии в многофакторном анализе показало достоверное преимущество в безрецидивной выживаемости перед проведением неoadъювантного 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 неoadъювантной терапии 83 пациентки, которым была проведена лучевая терапия по радикальной программе. Разницы в показателях безрецидивной выживаемости у больных, получивших неoadъювантное химиолучевое лечение с последующей операцией и неoadъювантное лекарственное лечение с последующей лучевой терапией 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 со 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 неоадьювантной химиотерапии и оперативным вмешательством у больных местнораспространенным раком молочной железы.

2. Органосохраняющие операции у пациенток с местнораспространенными 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 неоадьювантного 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 неоадьювантной лекарственной терапии.

5. Определение сторожевых лимфатических узлов у больных стадии T4N0 после неоадьювантной 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 неоадьювантной лекарственной терапией для уменьшения объема удаляемых тканей и уменьшению длины кожного разреза.

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 – неоадьювантная 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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, и др. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5. – № 2. – С. 64-75.
2. 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, и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 18. – № 6. – С. 31-38.
3. Методология расчета площади локального отека кожи при раке молочной железы / В. А. Амосова, А. К. Загаштокова, М.С. Карпова, и др. // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 11. – № 4. – С. 14-22.
4. 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, и др. // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2022. – Т. 11. – № 4. – С. 39.
5. Патент на изобретение № 2782489 Российская Федерация, МПК А61В 5/103. Способ определения площади отека кожи у больных местнораспространенным раком молочной железы : № 2022103399 : заявл. 10.02.2022 : опубл. 28.10.2022 / Амосова В. А., Петровский А. В., Макаров Е. С., Фролова М. А., Трофимова О. П., Карпова М. С., Понедельникова Н. В., Притула С. И., Касимова А. А., Шолохов В. Н., Бердников С. Н., Махотина М. С., Сниткин В. М.
6. Сравнение методов локального лечения рака молочной железы с отеком кожи при неполном ответе на неоадьювантную лекарственную терапию / В. А. Амосова, А. В. Петровский, О. П. Трофимова, и др. // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – № 3S1. – С. 34.
7. 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 др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 17-22.
8. Рак молочной железы / Л. Г. Жукова, Ю. Ю. Андреева, Л. Э. Завалишина, и др. // Современная онкология. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 5-40.
9. Оптимизация показаний для проведения лучевой терапии на парастернальную зону у больных раком молочной железы / А. А. Зайцева, А. В. Петровский, В. А. Уйманов, и др. – 2014. – № 1. – С. 49-57.
10. 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, и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25. – № 1-2 (94). – С. 5-13.
11. Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом / Е. О. Игнатова, М. А. Фролова, М. Б. Стенина, и др. // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 4. – С. 29-40.
12. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность): книга / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с. – ISBN 978-5-85502-268-1.
13. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году: книга / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с. – ISBN 978-5-85502-275-9.
14. Дозоуплотненная неoadьювантная химиотерапия первично-операбельного и местно-распространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования / Е. И. Коваленко, Я. И. Жуликов, Е. В. Артамонова, и др. // Медицинский алфавит. – 2023. – № 10. – С. 11-18.

15. Лавникова, Г. А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли // Методические рекомендации / Г. А. Лавникова. – М., 1979. – 13 с.
16. Современные стандарты лечения больных первичным раком молочной железы (по материалам Международной конференции «Рак молочной железы», Москва, 22–24 января 2014 г.) / В. П. Летягин, М. Б. Стенина, А. В. Петровский, и др. – 2014. – № 1. – С. 21-31.
17. BRCA-ассоциированный рак молочной железы и вопросы репродукции / А. А. Пароконная, А. В. Петровский, М. Г. Филиппова, и др. // Онкогинекология. – 2022. – Т. 15. – № 3. – С. 15-24.
18. Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы / А. В. Петровский, А. И. Солощенко, А. Н. Герасимов, и др. // Malignant tumours. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 11-16.
19. Качество жизни больных, страдающих раком молочной железы, после подмышечной лимфаденэктомии в сравнении с качеством жизни женщин после биопсии сторожевого лимфатического узла. Сравнительный анализ / А. В. Петровский, К. В. Афанасьева, М. И. Нечушкин, и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2017. – Т. 28. – № 1-2. – С. 45-52.
20. Качество жизни у больных мультицентрическим раком молочной железы. / А. В. Петровский, Л. Чжэн, В. А. Соболевский, и др. // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 21-28.
21. Комбинация доксорубицина, капецитабина и циклофосфамида в первой линии химиотерапии местно-распространенного и метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом / М. А. Скрыпникова, М. Б. Стенина, М. А. Фролова, и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 4 (86). – С. 78-86.
22. Интенсифицированный платиносодержащий режим неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы с тройным

негативным / М. Б. Стенина, Е. В. Глазкова, М. А. Фролова, и др. // Практическая онкология. – 2022. – Т. 23. – № 1. – С. 40-50.

23. 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, и др. // Современная онкология. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 457-465.

24. Метастазы рака молочной железы в парастернальные лимфоузлы: нужна ли морфологическая верификация? / А. В. Триголосов, В. А. Уйманов, М. В. Черных, и др. // Современная онкология. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 22-27.

25. Роль неoadъювантного подхода в лечении первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы. / М. А. Фролова, Е. В. Глазкова, А. В. Петровский, и др. // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 45-52.

26. Surgical Outcomes of Primary Versus Post-Neoadjuvant Chemotherapy Breast Conservation Surgery: A Comparative Study from a Developing Country / G. Agarwal, C. Sonthineni, S. Mayilvaganan, et al. // World Journal of Surgery. – 2018. – Т. 42. – № 5. – С. 1364-1374.

27. Al-Ghazal, S. K. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction / S. K. Al-Ghazal, L. Fallowfield, R. W. Blamey // European Journal of Cancer. – 2000. – Т. 36. – № 15. – С. 1938-1943.

28. Effect of time to breast cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy on survival outcomes / M. Al-Masri, B. Aljalabneh, H. Al-Najjar, et al. // Breast Cancer Research and Treatment. – 2021. – Т. 186. – № 1. – С. 7-13.

29. The Role for Sentinel Lymph Node Dissection after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients who Present with Node-Positive Breast Cancer / R. Alvarado, M. Yi, H. Lepetros, et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – Т. 19. – № 10. – С. 3177-3184.

30. Time from Completion of Neo-adjuvant Chemotherapy to Surgery: Effects on Outcomes in Breast Cancer Patients / C. Arciero, K. Buhariwalla, Y. Liu, et al. // The Breast Journal. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 155-161.

31. Breast-conservation Therapy After Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Compromise 10-Year Breast Cancer-specific Mortality / R. L. Arlow, L. E. Paddock, X. Niu, et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – T. 41. – № 12. – C. 1246-1251.
32. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer / N. Armstrong, S. Ryder, C. Forbes, et al. // *Clinical Epidemiology*. – 2019. – T. Volume 11. – C. 543-561.
33. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study / V. Arndt, C. Stegmaier, H. Ziegler, et al. // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2008. – T. 134. – № 12. – C. 1311-1318.
34. Austin, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies / P. C. Austin // *Multivariate Behavioral Research*. – 2011. – T. 46. – № 3. – C. 399-424.
35. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy After Preoperative Therapy for Stage II and III Breast Cancer / G. C. Balch, S. K. Mithani, K. R. Richards, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2003. – T. 10. – № 6. – C. 616-621.
36. Neoadjuvant Chemotherapy and Nipple-Sparing Mastectomy: Timing and Postoperative Complications / A. J. Bartholomew, O. A. Dervishaj, M. Sosin, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2019. – T. 26. – № 9. – C. 2768-2772.
37. Baum, M. Biological considerations in the treatment of breast cancer: the «fall out» from clinical trials / M. Baum // *Bulletin Du Cancer*. – 1975. – T. 62. – № 4. – C. 391-400.
38. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors / J. R. Bloom, S. L. Stewart, S. Chang, et al. // *Psycho-Oncology*. – 2004. – T. 13. – № 3. – C. 147-160.
39. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study / J.-F. Boileau, B. Poirier, M. Basik, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – T. 33. – № 3. – C. 258-264.

40. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0–T4, N1–N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance) / J. C. Boughey, K. V. Ballman, H. T. Le-Petross, et al. // *Annals of Surgery*. – 2016. – T. 263. – № 4. – C. 802-807.
41. Impact of analysis of frozen-section margin on reoperation rates in women undergoing lumpectomy for breast cancer: Evaluation of the National Surgical Quality Improvement Program data / J. C. Boughey, T. J. Hieken, J. W. Jakub, et al. // *Surgery*. – 2014. – T. 156. – № 1. – C. 190-197.
42. Boughey, J. C. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial / J. C. Boughey // *JAMA*. – 2013. – T. 310. – № 14. – C. 1455.
43. Factores de riesgo de afectación de los márgenes quirúrgicos en la cirugía conservadora del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante / A. Bouzón, B. Acea, A. García, et al. // *Cirugía Española*. – 2016. – T. 94. – № 7. – C. 379-384.
44. Surgical Outcomes for Mastectomy Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A Propensity-Matched Analysis / M. E. Bowen, M. C. Mone, S. S. Buys, et al. // *Annals of Surgery*. – 2017. – T. 265. – № 3. – C. 448-456.
45. Neoadjuvant Therapy Combined With Oncoplastic Reduction for High-Stage Breast Cancer Patients / J. S. Broecker, A. M. Hart, T. M. Styblo, et al. // *Annals of Plastic Surgery*. – 2017. – T. 78. – № 6S. – C. S258-S262.
46. Efficacy of different neoadjuvant treatment regimens in BRCA-mutated triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis / O. Caramelo, C. Silva, F. Caramelo, et al. // *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. – 2022. – T. 20. – № 1. – C. 34.
47. Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up / G. Carrara, C. Scapulatempo-Neto, L. Abrahão-Machado, et al. // *Clinics*. – 2017. – T. 72. – № 3. – C. 134-142.

48. Therapeutic mammoplasties: Full local control of breast cancer in one surgical stage with frozen section / F. Caruso, M. Ferrara, G. Castiglione, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2011. – T. 37. – № 10. – C. 871-875.
49. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection / A. S. Caudle, W. T. Yang, S. Krishnamurthy, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – T. 34. – № 10. – C. 1072-1078.
50. Selective Surgical Localization of Axillary Lymph Nodes Containing Metastases in Patients With Breast Cancer: A Prospective Feasibility Trial / A. S. Caudle, W. T. Yang, E. A. Mittendorf, et al. // *JAMA Surgery*. – 2015. – T. 150. – № 2. – C. 137.
51. Chang Y.-K. Conversion rate from mastectomy to breast conservation after neoadjuvant dual target therapy for HER2-positive breast cancer in the Asian population / Y.-K. Chang, M. Co, A. Kwong // *Breast Cancer*. – 2020. – T. 27. – № 3. – C. 456-463.
52. A nomogram to predict non-sentinel lymph node metastasis in patients with initial cN+ breast cancer that downstages to cN0 after neoadjuvant chemotherapy / M. Cheng, X. Zhuang, L. Zhang, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – T. 122. – № 3. – C. 373-381.
53. Is higher dose radiation necessary for positive resection margin after breast-conserving surgery for breast cancer? / W. K. Cho, D. H. Choi, W. Park, et al. // *The Breast*. – 2019. – T. 47. – C. 16-21.
54. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study / J.-M. Classe, V. Bordes, L. Champion, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – T. 27. – № 5. – C. 726-732.
55. The Development of Breast Cancer-Related Lymphedema After Mastectomy in a Rural Population / D. J. Clegg, E. N. Whiteaker, B. J. Salomon, et al. // *The American Surgeon*. – 2023. – C. 000313482311610 [Epub ahead of print].

56. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: the Westmead experience: NAST in breast cancer: Westmead experience / A. M. Cocco, D. Messer, A. Brown, et al. // ANZ Journal of Surgery. – 2018. – T. 88. – № 6. – C. 640-644.
57. 410 Nine weeks vs 1-year adjuvant trastuzumab: Long term outcomes of the ShortHER randomised trial / P. F. Conte, A. Frassoldati, G. Bisagni, et al. // Annals of Oncology. – 2021. – T. 32. – C. S37.
58. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch, et al. // The Lancet. – 2014. – T. 384. – № 9938. – C. 164-172.
59. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis / C. Cullinane, A. Shrestha, A. Al Maksoud, et al. // European Journal of Surgical Oncology. – 2021. – T. 47. – № 7. – C. 1507-1513.
60. Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery / M. R. Decker, D. Y. Greenblatt, J. Havlena, et al. // Surgery. – 2012. – T. 152. – № 3. – C. 382-388.
61. The Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Margin Re-excision in Breast-Conserving Surgery / L. A. Devane, C. K. Baban, A. O'Doherty, et al. // World Journal of Surgery. – 2020. – T. 44. – № 5. – C. 1547-1551.
62. Association between underestimation of tumour size by imaging and incomplete excision in breast-conserving surgery for breast cancer / J. M. Dixon, C. Newlands, C. Dodds, et al. // British Journal of Surgery. – 2016. – T. 103. – № 7. – C. 830-838.
63. Intra-operative assessment of excised breast tumour margins using ClearEdge imaging device / J. M. Dixon, L. Renshaw, O. Young, et al. // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2016. – T. 42. – № 12. – C. 1834-1840.
64. Marking Axillary Lymph Nodes with Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients: The MARI Procedure / M. Donker, M. E. Straver, J. Wesseling, et al. // Annals of Surgery. – 2015. – T. 261. – № 2. – C. 378-382.

65. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials / M. Clarke, R. Collins, S. Darby, et al. // *The Lancet*. – 2005. – Т. 366. – № 9503. – С. 2087-2106.
66. Quality of Life Following Breast-Conserving Therapy or Mastectomy: Results of a 5-Year Prospective Study / J. Engel, J. Kerr, A. Schlesinger-Raab, et al. // *The Breast Journal*. – 2004. – Т. 10. – № 3. – С. 223-231.
67. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual / P. M. Fayers, N.K. Aaronson, K. Bjordal, M. Groenvold, D. Curran, A. Bottomley; Brussels: EORTC, 2001. – 78 с. – ISBN 2-930064-22-6
68. FDA Panel Recommendation. Summary of safety and effectiveness data (SSED) - MarginProbe [Электронный ресурс]. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/p110014b.pdf (дата обращения: 01.03.2023).
69. Fisher, B. Surgical Adjuvant Chemotherapy in Cancer of the Breast: Results of a Decade of Cooperative Investigation / B. Fisher // *Annals of Surgery*. – 1968. – Т. 168. – № 3. – С. 20.
70. Fu, M. R. Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management / M. R. Fu // *World Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 241.
71. Optimal Time Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer / R. Gabordi, J. Huth, A. Rivers, et al. – 2014. – Т. 15. – С. 51.
72. Gadisa D.A. Reliability and validity of Amharic version of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 modules for assessing health-related quality of life among breast cancer patients in Ethiopia / D. A. Gadisa, E. T. Gebremariam, G. Y. Ali // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 182.
73. 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. Glazkova, M. Frolova, M. Stenina, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – T. 37. – № 15_suppl. – C. e12116-e12116.

74. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial / M. Golshan, S. Loibl, S. M. Wong, et al. // *JAMA Surgery*. – 2020. – T. 155. – № 3. – C. e195410.

75. Gulcelik M.A. Unplanned breast-conserving surgery after systemic therapy in locally advanced breast cancer: The results of level II oncoplastic techniques / M. A. Gulcelik, L. Dogan // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – T. 75. – № 8.

76. Rationale for Mastectomy after Neoadjuvant Chemotherapy / L. H. Gusic, K. Walsh, T. Flippo-Morton, et al. // *The American Surgeon*. – 2018. – T. 84. – № 1. – C. 126-132.

77. Seroma formation after surgery for breast cancer / E. Hashemi, A. Kaviani, M. Najafi, et al. // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2004. – T. 2. – № 1. – C. 44.

78. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis / N. Houssami, P. Macaskill, M. Luke Marinovich, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – T. 21. – № 3. – C. 717-730.

79. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score / E. H. Huang, E. A. Strom, G. H. Perkins, et al. // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. – 2006. – T. 66. – № 2. – C. 352-357.

80. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate and Reduces the Need for Axillary Dissection in Breast Cancer Patients / K. K. Hunt, M. Yi, E. A. Mittendorf, et al. // *Annals of Surgery*. – 2009. – T. 250. – № 4. – C. 558-566.

81. Frozen-section-guided breast-conserving surgery: Implications of diagnosis by frozen section as a guide to determining the extent of resection / T. Ikeda, K. Enomoto, K. Wada, et al. // *Surgery Today*. – 1997. – T. 27. – № 3. – C. 207-212.

82. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis / A. Inno, S. Barni, A. Ghidini, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – T. 173. – № 2. – C. 247-254.
83. Jassim G. Reliability and Validity of the Arabic Version of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 Questionnaires / G. Jassim, A. AlAnsari // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2020. – T. Volume 16. – C. 3045-3052.
84. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics / R. Jeevan, D. A. Cromwell, M. Trivella, et al. // *BMJ*. – 2012. – T. 345. – № jul12 2. – C. e4505-e4505.
85. A systematic review and meta-analysis of BRCA1/2 mutation for predicting the effect of platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer / X. Jia, K. Wang, L. Xu, et al. // *The Breast*. – 2022. – T. 66. – C. 31-39.
86. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide with Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial / H. Joensuu, P. Bono, V. Kataja, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – T. 27. – № 34. – C. 5685-5692.
87. Is Intraoperative Frozen Section Analysis of Reexcision Specimens of Value in Preventing Reoperation in Breast-Conserving Therapy? / J. M. Jorns, S. Daignault, M. S. Sabel, et al. // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2014. – T. 142. – № 5. – C. 601-608.
88. Effect of Neural Tissue Mobilization on Sensory-Motor Impairments in Breast Cancer Survivors with Lymphedema: An Experimental Study / D. Joshi, S. Shah, S. Shinde, et al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2023. – T. 24. – № 1. – C. 313-319.
89. Locoregional recurrence by tumor biology in breast cancer patients after preoperative chemotherapy and breast conservation treatment / E. Jwa, K. H. Shin, J. Y. Kim, et al. // *Cancer Research and Treatment*. – 2016. – T. 48. – № 4. – C. 1363-1372.
90. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant

- chemotherapy / Y.-J. Kang, W. Han, S. Park, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2017. – T. 166. – № 2. – C. 473-480.
91. Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy / O. Kantor, C. Pesce, P. Singh, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – T. 115. – № 6. – C. 668-676.
92. The Shifting Paradigm for Breast Cancer Surgery in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy / O. Kantor, G. Ajmani, C.-H. Wang, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – T. 25. – № 1. – C. 164-172.
93. Real-world reference scores for EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 in early breast cancer patients / M. M. Karsten, R. Roehle, S. Albers, et al. // *European Journal of Cancer*. – 2022. – T. 163. – C. 128-139.
94. Utility of intraoperative frozen section examinations of surgical margins: implication of margin-exposed tumor component features on further surgical treatment / M. Kikuyama, S. Akashi-Tanaka, T. Hojo, et al. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – T. 45. – № 1. – C. 19-25.
95. Kontodimopoulos N. Validity of the Greek EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 for measuring health-related quality of life in breast cancer patients: Validity of the Greek EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 / N. Kontodimopoulos, K. Ntinoulis, D. Niakas // *European Journal of Cancer Care*. – 2011. – T. 20. – № 3. – C. 354-361.
96. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study / T. Kuehn, I. Bauerfeind, T. Fehm, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2013. – T. 14. – № 7. – C. 609-618.
97. Fewer Reoperations After Lumpectomy for Breast Cancer with Neoadjuvant Rather than Adjuvant Chemotherapy: A Report from the National Cancer Database / J. Landercasper, B. Bennie, B. M. Parsons, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2017. – T. 24. – № 6. – C. 1507-1515.

98. Reoperation Rates in Ductal Carcinoma In Situ vs Invasive Breast Cancer After Wire-Guided Breast-Conserving Surgery / L. Langhans, M.-B. Jensen, M.-L. M. Talman, et al. // *JAMA Surgery*. – 2017. – T. 152. – № 4. – C. 378.
99. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer / C. Liedtke, C. Mazouni, K. R. Hess, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – T. 26. – № 8. – C. 1275-1281.
100. Lin J. Clinical Impact of Delaying Surgery in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Recurrence and Survival / J. Lin, L. Anna // *Journal of Global Oncology*. – 2018. – T. 4. – № Supplement 2. – C. 70s-70s.
101. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial / S. Loibl, J. O'Shaughnessy, M. Untch, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2018. – T. 19. – № 4. – C. 497-509.
102. Impact in delay of start of chemotherapy and surgery on pCR and survival in breast cancer: A pooled analysis of individual patient data from six prospectively randomized neoadjuvant trials. / S. Loibl, G. Werutsky, V. Nekljudova, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – T. 35. – № 15_suppl. – C. 571-571.
103. Impact in delay of start of chemotherapy and surgery on pCR and survival in breast cancer: A pooled analysis of individual patient data from six prospectively randomized neoadjuvant trials. / S. Loibl, G. Werutsky, V. Nekljudova, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – T. 35. – № 15_suppl (poster). – C. 571-571.
104. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / E.P. Mamounas, A. Brown, S. Anderson, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – T. 23. – № 12. – C. 2694-2702.
105. Is local recurrence higher among patients who downstage to breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? / A. Mamtani, V. Sevilimedu, T. Le, et al. // *Cancer*. – 2022. – T. 128. – № 3. – C. 471-478.

106. Man, V. C. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer / V. C. Man, P. S. Cheung // *Hong Kong Medical Journal*. – 2017.
107. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database / A. M. Mazor, A. M. Mateo, L. Demora, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – T. 173. – № 2. – C. 301-311.
108. Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer / D. de Melo Gagliato, X. Lei, S. H. Giordano, et al. // *The Oncologist*. – 2020. – T. 25. – № 9. – C. 749-757.
109. Reference values of EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, and EQ-5D-5L for women with non-metastatic breast cancer at diagnosis and 2 years after / C. Miret, M. Orive, M. Sala, et al. // *Quality of Life Research*. – 2023.
110. How Effective is Neoadjuvant Endocrine Therapy (NET) in Downstaging the Axilla and Achieving Breast-Conserving Surgery? / G. Montagna, V. Sevilimedu, M. Fornier, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2020. – T. 27. – № 12. – C. 4702-4710.
111. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy / G. Montagna, A. Mamtani, A. Knezevic, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2020. – T. 27. – № 11. – C. 4515-4522.
112. Is Clinical Exam of the Axilla Sufficient to Select Node-Positive Patients Who Downstage After NAC for SLNB? A Comparison of the Accuracy of Clinical Exam Versus MRI / T.-A. Moo, M. S. Jochelson, E. C. Zabor, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2019. – T. 26. – № 13. – C. 4238-4243.
113. Contemporary operative management of T4 breast cancer / B. L. Murphy, T. L. Hoskin, J. C. Boughey, et al. // *Surgery*. – 2016. – T. 160. – № 4. – C. 1059-1069.
114. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer / J. Z. Musoro, C. Coens, F. Fiteni, et al. // *JNCI Cancer Spectrum*. – 2019. – T. 3. – № 3. – C. pkz037.

115. Sentinel Lymph Node Biopsy Performed After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate in Patients with Documented Node-Positive Breast Cancer at Presentation / E. A. Newman, M. S. Sabel, A. V. Nees, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – T. 14. – № 10. – C. 2946-2952.
116. Intraoperative histologic assessment of surgical margins and lymph node metastasis in breast-conserving surgery / M. Noguchi, M. Minami, M. Earashi, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 1995. – T. 60. – № 3. – C. 185-190.
117. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival / K. N. Ogston, I. D. Miller, S. Payne, et al. // *The Breast*. – 2003. – T. 12. – № 5. – C. 320-327.
118. Frozen Section Analysis for Intraoperative Margin Assessment During Breast-Conserving Surgery Results in Low Rates of Re-excision and Local Recurrence / T. P. Olson, J. Harter, A. Muñoz, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – T. 14. – № 10. – C. 2953-2960.
119. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients / C. Omarini, G. Guaitoli, S. Noventa, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2017. – T. 43. – № 4. – C. 613-618.
120. Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer / T. Osako, R. Nishimura, Y. Nishiyama, et al. // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – T. 20. – № 6. – C. 1093-1101.
121. Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time / A. Ousmen, T. Conroy, F. Guillemin, et al. // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2016. – T. 14. – № 1. – C. 167.
122. Breast conservation treatment in women with locally advanced breast cancer – Experience from a single centre / V. Parmar, A. Krishnamurthy, R. Hawaldar, et al. // *International Journal of Surgery*. – 2006. – T. 4. – № 2. – C. 106-114.

123. Oncological Safety of Oncoplastic Level II Mammoplasties After Neoadjuvant Chemotherapy for Large Breast Cancers: A Matched-Cohort Analysis / R.F.D. van la Parra, K. B. Clough, H. H. Thygesen, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2021. – T. 28. – № 11. – C. 5920-5928.
124. Optimal time to surgery following neoadjuvant chemotherapy and its effect on the survival of patients with breast cancer / B. Pedamallu, D. Hassanally, A. Kasem, et al. // *World Academy of Sciences Journal*. – 2021. – T. 4. – № 1. – C. 5.
125. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? / O. Petruolo, V. Sevilimedu, G. Montagna, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2021. – T. 28. – № 1. – C. 287-294.
126. Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: Current Modalities and Future Directions / R. G. Pleijhuis, M. Graafland, J. de Vries, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2009. – T. 16. – № 10. – C. 2717-2730.
127. Time to surgery among women treated with neoadjuvant systemic therapy and upfront surgery for breast cancer / I. Prakash, S. M. Thomas, R. A. Greenup, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2021. – T. 186. – № 2. – C. 535-550.
128. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.R-project.org/>.
129. Rahman, M. Breast cancer metastasis and the lymphatic system / M. Rahman, S. Mohammed // *Oncology Letters*. – 2015. – T. 10. – № 3. – C. 1233-1239.
130. Investigating the feasibility of a hand-held photoacoustic imaging probe for margin assessment during breast conserving surgery / E. Rascevska, L.C.M. Yip, P. Omid, et al. // *Photoacoustics*. – 2022. – T. 28. – C. 100424.
131. Reducing bias in cancer research: application of propensity score matching / B. B. Reeve, A. W. Smith, N. K. Arora, et al. // *Health Care Financing Review*. – 2008. – T. 29. – № 4. – C. 69-80.

132. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up / A.C.P. Ribeiro Pereira, R. J. Koifman, A. Bergmann // *The Breast*. – 2017. – Т. 36. – С. 67-73.
133. Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer / O. Riedl, F. Fitzal, N. Mader, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2009. – Т. 35. – № 3. – С. 264-270.
134. Early Adoption of the SSO-ASTRO Consensus Guidelines on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer: Initial Experience from Memorial Sloan Kettering Cancer Center / L. H. Rosenberger, A. Mamtani, S. Fuzesi, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Т. 23. – № 10. – С. 3239-3246.
135. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors / R. Rouzier, M.-C. Mathieu, L. Sideris, et al. // *Cancer*. – 2004. – Т. 101. – № 5. – С. 918-925.
136. Immediate latissimus dorsi miniflap volume replacement for partial mastectomy: use of intra-operative frozen sections to confirm negative margins / J. E. Rusby, N. Paramanathan, S.A.M. Laws, et al. // *The American Journal of Surgery*. – 2008. – Т. 196. – № 4. – С. 512-518.
137. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients / R. A. Sanford, X. Lei, C. H. Barcenas, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Т. 23. – № 5. – С. 1515-1521.
138. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Т. 382. – № 9. – С. 810-821.
139. Scott N. EORTC QLQ-C30 Reference Values [Электронный ресурс]. – URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf (дата обращения: 07.03.2023).
140. Survival Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy Timing Start in Relation to Date of Diagnosis and Surgery in Cases of Breast Cancer / M. E. Sebai, K. J. Psoter, R. C.

Gilmore, et al. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2017. – T. 225. – № 4. – C. S25-S26.

141. A comprehensive literature review and meta-analysis of the prevalence of pan-cancer *BRCA* mutations, homologous recombination repair gene mutations, and homologous recombination deficiencies / C. Shao, J. Wan, F.C. Lam, et al. // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. – 2022. – T. 63. – № 6. – C. 308-316.

142. Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts / P. Sharma, S. López-Tarruella, J. A. García-Saenz, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – T. 23. – № 3. – C. 649-657.

143. Breast-Conserving Surgery After Tumor Downstaging by Neoadjuvant Chemotherapy is Oncologically Safe for Stage III Breast Cancer Patients / H.-C. Shin, W. Han, H.-G. Moon, et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – T. 20. – № 8. – C. 2582-2589.

144. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). / W. M. Sikov, M.-Y. Polley, E. Twohy, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – T. 37. – № 15_suppl. – C. 591-591.

145. Song, X. The poor prognosis of lower-inner quadrant breast cancer in patients who received neoadjuvant chemotherapy / X. Song, Q. Zhang // *Annals of Palliative Medicine*. – 2020. – T. 9. – № 4. – C. 1859-1871.

146. Diagnostic Accuracy of Intraoperative Techniques for Margin Assessment in Breast Cancer Surgery: A Meta-analysis / E. R. St John, R. Al-Khudairi, H. Ashrafian, et al. // *Annals of Surgery*. – 2017. – T. 265. – № 2. – C. 300-310.

147. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery / E. R. St John, J. Balog, J. S. McKenzie, et al. // *Breast Cancer Research*. – 2017. – T. 19. – № 1. – C. 59.

148. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? / K. Suleman, O. Almalik, E. Haque, et al. // *Oncology*. – 2020. – T. 98. – № 3. – C. 168-173.
149. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / Y. Sun, M. Liao, L. He, et al. // *Medicine*. – 2017. – T. 96. – № 43. – C. e8367.
150. Surgical timing following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer affects postoperative complication rates / T. L. Sutton, N. Johnson, A. Schlitt, et al. // *The American Journal of Surgery*. – 2020.
151. Young women with locally advanced breast cancer who achieve breast conservation after neoadjuvant chemotherapy have a low local recurrence rate / R. S. Sweeting, N. Klauber-Demore, M. O. Meyers, et al. // *The American Surgeon*. – 2011. – T. 77. – № 7. – C. 850-855.
152. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy / W. F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – T. 25. – № 28. – C. 4414-4422.
153. Biopsia selectiva de ganglio centinela en carcinomas de mama N+ convertidos a N0 después de quimioterapia neoadyuvante / D. Tamayo Carabaño, R. Álvarez Pérez, Á. De Bonilla Damiá, et al. // *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. – 2019. – T. 38. – № 3. – C. 140-146.
154. Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore / M. L. Tan, D. B. Idris, L. W. Teo, et al. // *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. – 2014. – T. 1. – № 1. – C. 22-32.
155. Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO-ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breast-conserving therapy in the UK and Ireland / S.

- S.-K. Tang, S. Kaptanis, J. B. Haddow, et al. // *European Journal of Cancer*. – 2017. – T. 84. – C. 315-324.
156. Magnetic resonance imaging system for intraoperative margin assessment for DCIS and invasive breast cancer using the ClearSight™ system in breast-conserving surgery—Results from a postmarketing study / M. Thill, I. Szwarcfiter, K. Kelling, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2022. – T. 125. – № 3. – C. 361-368.
157. Thill, M. MarginProbe®: intraoperative margin assessment during breast conserving surgery by using radiofrequency spectroscopy / M. Thill // *Expert Review of Medical Devices*. – 2013. – T. 10. – № 3. – C. 301-315.
158. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis: Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy / A. Valachis, E. P. Mamounas, E. A. Mittendorf, et al. // *Cancer*. – 2018. – T. 124. – № 14. – C. 2923-2930.
159. Van de Bruelle A.D. Axillary Downstaging in Occult Primary Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy / A. D. Van de Bruelle, J. Lavery, G. Plitad. – 2021. – T. 28. – № 2. – C. 968-974.
160. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery – Consequences on margin status and excision volumes / J. H. Volders, M. H. Haloua, N.M.A. Krekel, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2016. – T. 42. – № 7. – C. 986-993.
161. Patterns of Care in the Administration of Neo-adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. A Population-Based Study / G. Vugts, A.J.G. Maaskant-Braat, G.A.P. Nieuwenhuijzen, et al. // *The Breast Journal*. – 2016. – T. 22. – № 3. – C. 316-321.
162. Rising Bilateral Mastectomy Rates Among Neoadjuvant Chemotherapy Recipients in California From 1998 to 2012 / I. L. Wapnir, A. W. Kurian, D. Y. Lichtensztajn, et al. // *Annals of Surgery*. – 2017. – T. 266. – № 2. – C. 353-360.
163. Accuracy of Frozen Section Analysis Versus Specimen Radiography During Breast-Conserving Surgery for Nonpalpable Lesions / W. P. Weber, S. Engelberger, C. T. Viehl, et al. // *World Journal of Surgery*. – 2008. – T. 32. – № 12. – C. 2599-2606.

164. Matching methods in precision oncology: An introduction and illustrative example / D. Weymann, J. Laskin, S.J.M. Jones, et al. // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2021. – T. 9. – № 1.
165. Short term safety of oncoplastic breast conserving surgery for larger tumors / D. J. Wijgman, B. ten Wolde, N.R.A. van Groesen, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2017. – T. 43. – № 4. – C. 665-671.
166. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery / M. R. Woeste, N. Bhutiani, M. Donaldson, et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – T. 123. – № 2. – C. 439-445.
167. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / N. Wolmark, J. Wang, E. Mamounas, et al. // *JNCI Monographs*. – 2001. – T. 2001. – № 30. – C. 96-102.
168. Xiao, Y. Therapeutic pattern and progress of neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer (Review) / Y. Xiao, W. Gao // *Oncology Letters*. – 2022. – T. 24. – № 1. – C. 219.
169. The impact of neoadjuvant systemic therapy on breast conservation rates in patients with HER2-positive breast cancer: Surgical results from a phase II randomized controlled trial / T. Yamaguchi, Y. Hozumi, Y. Sagara, et al. // *Surgical Oncology*. – 2021. – T. 36. – C. 51-55.
170. Zhou, X. Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer - a Meta-Analysis / X. Zhou, Y. Li // *Breast Care*. – 2016. – T. 11. – № 5. – C. 345-351.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А: опросник для оценки качества жизни пациенток EORTC
BR23**



EORTC QLQ - BR23

Пациенты иногда сообщают о наличии перечисленных ниже симптомов или проблем. Пожалуйста укажите, в какой степени эти симптомы или проблемы проявлялись у Вас на протяжении последней недели.

В течение последней недели:	Не		Сущест-	
	ка было	Слег	Очень	венно
	1	2	3	4
	ка было	Слег	Очень	венно
	1	2	3	4
1. Была ли у Вас сухость во рту?	1	2	3	4
2. Отличался ли вкус пищи и напитков от обычного?	1	2	3	4
3. Была ли боль в глазах, раздражение или слезотечение?	1	2	3	4
4. Была ли потеря волос?	1	2	3	4
5. Отвечайте на этот вопрос только если была потеря волос: были ли Вы огорчены потерей волос?	1	2	3	4
6. Чувствовали ли вы болезненность или недомогание?	1	2	3	4
7. Были ли у Вас горячие приливы?	1	2	3	4
8. Были ли у Вас головные боли?	1	2	3	4
9. Ощутили ли Вы себя физически менее привлекательной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
10. Чувствовали ли Вы себя менее женственной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
11. Было ли Вам трудно смотреть на себя обнаженную?	1	2	3	4
12. Вызывало ли у Вас чувство неудовлетворения Ваше тело?	1	2	3	4
13. Были ли Вы обеспокоены в отношении своего здоровья в	1	2	3	4

будущем?

На протяжении последних четырёх недель :

	Не был о	Слег ка	Сущес т- венн о	Очен ь силь но
14. Насколько Вы были заинтересованы в сексе?	1	2	3	4
15. Насколько Вы были сексуально активны? (при наличии полового акта или без него)	1	2	3	4
16. Отвечайте на этот вопрос только если Вы были сексуально активны: насколько секс принес вам наслаждение?	1	2	3	4

В течение последней недели:

	Не ка было	Слег было	Сущест- Очень венно сильно	
17. Была ли у Вас боль в руке или плече?	1	2	3	4
18. Была ли рука или кисть отечной?	1	2	3	4
19. Было ли Вам трудно поднимать руку или отводить ее в сторону?	1	2	3	4
20. Была ли у Вас боль в области пораженной молочной железы?	1	2	3	4
21. Была ли область пораженной молочной железы отечной?	1	2	3	4
22. Была ли область пораженной молочной железы гиперчувствительной?	1	2	3	4
23. Были ли у Вас проблемы с кожей на пораженной молочной железе или около нее (зуд, сухость, шелушение)?	1	2	3	4

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б: опросник для оценки качества жизни пациенток EORTC
QLQ-30**



EORTC QLQ-C30 (версия 3)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет «верных» или «неверных» ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.): □ □ □ □

Дату рождения (день, месяц, год): □ □ □ □ □ □ □ □

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): □ □ □ □ □ □ □ □

	Не было	Слегк а	Сущес т- венно	Очен ь ильн о
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>длительную</u> прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Требуется ли Вам находиться в постели или в кресле в течение дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
В течение последней недели:	Не было	Слег ка	Сущес т- венно	Очен ь ильн о
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4

7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или при ином проведении свободного времени?	1	2	3	4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14. Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15. Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16. Был ли у Вас запор?	1	2	3	4

В течение последней недели:

	Не было	Слегк а	Суще ст- венн о	Очен ь силнь о
17. Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18. Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19. Мешала ли Вам боль заниматься Вашиими повседневными делами?	1	2	3	4
20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4
21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4
22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4
25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение <u>появляться на людях</u> (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отлично е

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

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отлично е

ПРИЛОЖЕНИЕ В: Патент на изобретение № 2782489 «Способ определения площади отека кожи у больных местно-распространенным раком молочной железы»

