

АМОСОВА ВИКТОРИЯ АНДРЕЕВНА

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ОТЕКОМ КОЖИ И НЕПОЛНЫМ
ОТВЕТОМ НА НЕОАДЬЮВАНТНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ
ТЕРАПИЮ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Петровский Александр Валерьевич

доктор медицинских наук

Трофимова Оксана Петровна

Официальные оппоненты:

Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Аникеева Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, руководитель Центра радиотерапии и ядерной медицины, заместитель главного врача по онкологии Клинической больницы №1 Акционерного Общества Группы Компаний Медси.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «20» апреля 2023 года в 13 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Согласно данным официальной статистики в России рак молочной железы (РМЖ) прочно удерживает первое место среди злокачественных опухолей: на долю данной нозологии приходится 21,7% всех онкологических заболеваний у женщин (на 2020г.). По-прежнему отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости РМЖ. Так, с 2010 по 2020гг. заболеваемость выросла с 355,7 до 500,5 случаев на 100 000 населения. РМЖ заболевают женщины всех возрастных категорий. Следует отметить, что, несмотря на улучшение методов диагностики и визуализации, удельный вес пациентов с местно-распространёнными стадиями РМЖ (III-IV) остается на достаточно высоком уровне – 27,7%.

Наиболее спорным и интересным остается вопрос лечения пациентов РМЖ с отеком кожи (IIIB-IIIC стадии), поскольку зачастую даже после проведения неоадьювантной лекарственной терапии больные этой категории остаются в пограничном положении между операбельным и неоперабельным процессом. Кроме того, проведенный анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что многие вопросы, касающиеся диагностики и стадирования данной категории больных, не систематизированы, а применяющиеся тактики их ведения - противоречивы. В целом, показатели выживаемости пациенток РМЖ с отеком кожи до настоящего время остаются неудовлетворительными, а достичь полного ответа, как клинического, так и патоморфологического, удается не всегда.

В настоящее время «золотым» стандартом лечения больных РМЖ с отёком кожи считается применение на первом этапе неоадьювантной лекарственной терапии (НАЛТ) и локальных методов - на втором. Однако нерешенным остается вопрос выбора тактики лечения больных при неполном ответе после проведения НАЛТ. Отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и оптимальность последовательности дистанционной лучевой терапии и оперативного вмешательства у данной категории пациентов, затрудняет определение стратегии лечения.

Цель исследования

Определение оптимальной тактики лечения больных раком молочной железы с отеком кожи при неполном клиническом ответе после проведения неоадьювантной лекарственной терапии (сохранение отека кожи) с целью улучшения показателей выживаемости и локорегионального контроля.

Задачи исследования

1. Сравнить отдаленные результаты лечения (общая, безрецидивная выживаемость, выживаемость без локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов) в зависимости от

этапности проведения хирургического и лучевого лечения у больных РМЖ с отеком кожи и неполным ответом на неоадьювантную лекарственную терапию.

2. Определить факторы риска, влияющие на отдаленные результаты лечения, у больных РМЖ с отеком кожи и неполным ответом на неоадьювантную лекарственную терапию.

3. Сравнить частоту послеоперационных осложнений и лучевых повреждений в зависимости от этапности проведения хирургического лечения и лучевой терапии у больных РМЖ с отеком кожи и неполным ответом на неоадьювантную лекарственную терапию.

4. Разработать количественный метод определения площади отека кожи у больных раком молочной железы.

5. Определить оптимальную этапность проведения хирургического и лучевого лечения у больных РМЖ с отеком кожи с неполным ответом на неоадьювантную лекарственную терапию.

Методология и методы и исследования

Работа основана на ретроспективном анализе данных пациентов раком молочной железы с отеком кожи, получивших на первом этапе лечения лекарственную терапию, с неполным эффектом в виде сохраняющегося отека кожи, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 года по 2018 год.

Объектом исследования стали 182 пациентки РМЖ T4N0-3M0 стадий, которым при неполном ответе на НАЛТ выполнялось хирургическое вмешательство (91 пациентка) либо дистанционная лучевая терапия (91 пациентка) с последующим выполнением оперативного вмешательства (50 пациентов) или без (41 пациентка).

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц «Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Различия считались достоверными при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$. Количественные критерии сравнивали с использованием Хи-квадрат теста. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера. Для сравнения показателей выживаемости использовался log-rank test. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. При одно- и многофакторном (включались параметры однофакторного анализа при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$) анализе в зависимости от типа анализируемой переменной использовался метод регрессии Кокса или логистический регрессионный анализ.

Научная новизна

Впервые в России на значительном объеме клинического материала, включающем 182 больных РМЖ T4N0-3M0 стадий, выполнена оценка эффективности и значимости этапности проводимого локального лечения при неполном клиническом ответе на НАЛТ у пациентов РМЖ с отеком кожи. В диссертационной работе проведено сравнительное ретроспективное исследование, проанализированы частота местного и отдалённого прогрессирования, 3-х, 5-, 10-летняя общая и безрецидивная выживаемости в зависимости от объема и последовательности хирургического и лучевого этапов лечения у больных РМЖ, включённых в исследование. Выявлен ряд факторов, коррелирующих с отдаленными результатами. Предложена методика оценки площади локального отека кожи.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в исследовании данные имеют важное практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании определена наиболее эффективная тактика комплексного лечения пациенток РМЖ с сохраняющимся отеком кожи после НАЛТ, продемонстрировавшая улучшение непосредственных и отсроченных результатов лечения.

Проанализировано прогностическое значение различных клинико-морфологических факторов, потенциально влияющих на отдаленные результаты. В ходе данной работы также был разработан метод определения площади отека кожи, который позволит в дальнейшем выработать критерии «локальности» отека.

Оптимизация подходов в лечении пациентов раком молочной железы с отеком кожи позволит выбрать наиболее эффективный способ лечения в каждом конкретном случае, а также снизить его токсичность для улучшения качества жизни и отдаленных результатов. Полученные данные могут быть применены в рутинной практике для индивидуализации и персонализации лечения для достижения наилучших результатов путем определения оптимальной последовательности локальной терапии у больных РМЖ.

Личный вклад

Автор работал в рамках представленной темы с 2019 года. Автором обоснована актуальность и необходимость проведения научно-исследовательской работы; проанализированы результаты исследований, выполненных в России и за рубежом. Самостоятельно составлена структура и дизайн диссертационной работы, сформулирована цель и задачи исследования, обработаны результаты лечения больных, проведен статистический анализ информации, интерпретация полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты исследования оформлены автором в виде диссертации, опубликованы в печатных работах, получен патент на изобретение.

Соответствие паспорту специальности

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

Положения, выносимые на защиту

1. Интегрирование разработанного количественного метода определения степени отека кожи позволит оценить его динамику в процессе проведения неoadъювантной лекарственной терапии.

2. Лечение пациенток раком молочной железы с сохраняющимся отеком кожи после неoadъювантной лекарственной терапии должно включать локальные этапы – радикальное хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Определена оптимальная последовательность их применения - хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией, что потенциально улучшает 5-ти и 10-ти летние онкологические результаты лечения.

3. Применение ДЛТ до или после операции не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, однако, проведение ДЛТ по радикальной программе сопряжено с большим числом поздних лучевых повреждений лёгочной ткани.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования (в том числе, методология расчета площади локального отека кожи) применяются в практической работе в онкологическом отделении хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), онкологического отделения хирургических методов лечения № 16 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 08.06.2022г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась «06» июля 2022 года (протокол №120) на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), онкологического отделения хирургических методов лечения №16, онкологического отделения пластической хирургии, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова и отделения

радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований, получен 1 патент.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка сокращений, библиографического указателя. Список литературы включает 140 источников, в том числе 7 отечественных и 133 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 33 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинической базой для изучения результатов комплексного лечения послужили данные историй болезни 182 пациенток, имеющих диагноз рак молочной железы Т4N0-3M0, с неполным ответом после НАЛТ в виде сохраняющегося отека кожи, получавших лечение в период с 2010 по 2018гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Всем больным проводилось комплексное лечение: на первом этапе - неoadъювантная лекарственная терапия, далее – локальные методы лечения. Так, 91 пациентка получила сначала хирургическое лечение, а 91 – лучевое (из них 50 больных - с последующей операцией).

Критериями включения в исследование являлись:

- впервые выявленный инвазивный местнораспространённый невоспалительный РМЖ с отеком кожи (стадии Т4N0-3M0);
- наличие морфологического подтверждения диагноза;
- отсутствие выраженной сопутствующей патологии;
- сохраняющийся отек кожи после проведенной НАЛТ.

Критериями исключения являлись:

- наличие отдаленные метастазы;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- прогрессирование заболевания во время НАЛТ;
- беременность и лактация.

На первом этапе всем пациенткам проводилась неoadъювантная лекарственная (гормона- или химио- или химио-таргетная) терапия. Неoadъювантная ХТ (в т.ч. в комбинации с

таргетной терапией) была у 160 больных. Из них 36 получили лечение по схеме FАС, 60 – 4АС + 4 доцетаксел (или 12 паклитаксел), 30 - 4АС+4Д+Н. 37 получили альтернативные варианты ХТ, длительностью от 4 до 12 курсов.

Для пациенток, получавших ХТ, средняя продолжительность лечения в первой групп составила $5,05 \pm 0,17$ месяцев (среднее число курсов – $9,35 \pm 0,52$), во второй - $6,69 \pm 0,79$ месяцев (среднее число курсов – $7,97 \pm 0,53$), в третьей – $6,14 \pm 0,33$ месяцев (среднее число курсов – $7,86 \pm 0,47$). Различия недостоверны, $p = 0,069$.

Медиана времени от окончания НАХТ до выполнения ДЛТ/операции составила 36 (12–181) дней, средний срок – 44,5 дня, < 1 мес – 36,1 %, > 1 мес – 63,9%.

Для пациенток с ГТ средняя суммарная длительность неoadъювантного лечения составила $10,48 \pm 1,87$ мес.

Далее проводилась оценка непосредственного эффекта лечения согласно системе RECIST (по данным маммографии) и клинически (осмотр, пальпация). Оценка изменения степени выраженности отека осуществлялась согласно следующим характеристикам:

- уменьшение отека (положительная динамика) – частичная регрессия отека на 30% и более;
- прогрессирование отека (отрицательная динамика) – увеличение отека на 20% и более;
- стабилизация – прочие случаи.

Пациентки, у которых отек полностью отсутствовал после проведенного неoadъювантного лечения, исключались из исследования.

После проведения НАЛТ хирургами оценивалась резектабельность процесса, в результате чего пациенткам проводилось либо оперативное вмешательство, либо дистанционная лучевая терапия (с возможным последующим хирургическим лечением). Поскольку единого стандарта лечения данной категории больных нет, то объем хирургического вмешательства выбирался индивидуально на основании субъективного мнения конкретного специалиста, а также с учетом клинико-anamнестических особенностей пациентки и ее предпочтений.

В зависимости от этапности локального лечения все пациентки РМЖ, включённые в исследование, были разделены на 3 группы. Больные I группы – (n=91 пациентки) получили лечение в объеме неoadъювантной лекарственной терапии, операции и дистанционной лучевой терапии (НАЛТ+Опер+ЛТ). Больные II группы (n=41 пациентка) получили неoadъювантную лекарственную и лучевую терапию (ЛТ) по радикальной программе (НАЛТ + ЛТ). Больные III (n=50 пациенток) получили неoadъювантную лекарственную и дистанционную лучевую терапию, операцию (НАЛТ + ЛТ + Опер).

Сравнительная характеристика клинико-морфологических данных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика 182 больных РМЖ Т4N0-3M0 в исследуемых группах

Характеристика	НАЛТ + Опер + ЛТ	НАЛТ + ЛТ	НАЛТ + ЛТ + Опер	p 1и2	p 1и3	p 2и3	p общее
Количество больных, n (%):	91 (50%)	41 (22,5%)	50 (27,5%)				
Средний возраст, годы:	57,64 (55,1-60,2)	60,9 (57,1 – 64,7)	57 (53,5 – 60,5)	0,16	0,769	0,136	0,265
Возраст, n:							
< 45 лет	21(23%)	5(12,2%)	9(18%)	0,109	0,315	0,321	0,329
46-55	17(18,7%)	8(19,6%)	14(28%)	0,543	0,144	0,245	0,411
56-65	26(28,6%)	14(34,1%)	17(34%)	0,328	0,314	0,581	0,726
> 66	27(29,7%)	14(34,1%)	10(20%)	0,375	0,147	0,1	0,29
общее							0,492
Сторона поражения, n:							
правая	53	22	26	0,38	0,295	0,521	0,717
левая	38	19	24				
Локализация опухоли в квадранте молочной железы, n:							
центральный	11 (12%)	2 (4,9%)	4 (8%)	0,166	0,327	0,434	0,391
верхне- внутренний	6 (6,6%)	2 (4,9%)	1 (2%)	0,523	0,219	0,425	0,484
нижне- внутренний	4 (4,4%)	1 (2,4%)	3 (6%)	0,505	0,479	0,387	0,712
верхне- наружный	40 (44%)	26(63,4%)	25 (50%)	0,07	0,037	0,566	0,118
нижне- наружный	9 (9,9%)	2 (4,9%)	6 (12%)	0,276	0,45	0,208	0,494
граница верхних	9 (9,9%)	0 (0%)	2 (4%)	0,031	0,18	0,299	0,068
граница наружных	3 (3,3%)	1 (2,4%)	0 (0%)	0,633	0,266	0,45	0,439

за пределы 1 квадранта	9 (9,9%)	7 (17,1%)	9 (18%)	0,187	0,133	0,566	0,319
Размер опухолевого узла, см:	4,56 (4,1 – 5)	4,68 (4 – 5,4)	4,37 (3,8-5)	0,773	0,607	0,485	0,782
Состояние регионарных лимфоузлов, n:							
N0							
N1	6 (7%)	1 (2%)	2 (4%)	0,301	0,413	0,575	0,557
N2	50 (55%)	20 (49%)	26 (52%)	0,32	0,437	0,462	0,8
N3	4 (4%)	3 (7%)	1 (2%)	0,375	0,417	0,237	0,468
общее	31 (34%)	17 (42%)	21 (42%)	0,266	0,226	0,565	0,564 0,462
Стадии заболевания, n:							
IIIa							
IIIb	6 (7%)	3 (7,4%)	2 (4%)	0,57	0,413	0,406	0,766
IIIc	55 (60%)	19(46,3%)	27 (54%)	0,093	0,286	0,302	0,311
общее	30(33%)	19(46,3%)	21 (42%)	0,101	0,188	0,419	0,287 0,545
Гистологический тип, n (%):							
дольковый	5 (6%)	1 (3%)	1 (2%)	0,393	0,305	0,7	0,509
протоковый	86 (94%)	40 (97%)	49 (98%)				
Степень злокачественности, n (%):							
2	70 (77%)	38 (93%)	43 (86%)	0,022	0,141	0,252	0,067
3	21 (23%)	3 (7%)	7 (14%)				
Иммунофенотип, n (%):							
Люм. А	7 (8%)	3 (7%)	5 (10%)	0,623	0,429	0,474	0,866
Люм.В/Her -	25 (27%)	24 (58%)	26(52%)	0,001	0,003	0,341	<0,001
Люм.В/Her +	12 (14%)	4 (10%)	4 (8%)	0,404	0,262	0,526	0,616
Her2/neu +	18 (20%)	6 (15%)	5 (10%)	0,327	0,1	0,361	0,306
Тройной негативный	29 (31%)	4 (10%)	10 (20%)	0,004	0,094	0,145	0,017
Неoadъювантная терапия, n (%):							
ГТ	14(15,4%)	7 (17%)	1 (2%)	0,496	0,01	0,014	0,035
ХТ	77 (%)	34 (83%)	49 (98%)				

Таким образом, мы сравнили больных РМЖ, включенных в исследование в трех группах в зависимости от проведенного лечения по их индивидуальным характеристикам (таблица 1), включающим в себя возраст, стадию заболевания, гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли и пр., и пришли к выводу, что группы сопоставимы друг с другом по основным признакам (за исключением двух параметров, на которые в дальнейшем будет сделана поправка при расчете выживаемости).

Результаты исследования

В ходе нашего исследования в качестве критериев для определения оптимальной тактики лечения у больных раком молочной железы с отеком кожи были выбраны показатели общей, безрецидивной выживаемости, а также уровень показателей локорегионарного контроля и отдаленного метастазирования.

Общая выживаемость (ОВ) 182 больных РМЖ T4N0-3M0

При среднем времени наблюдения $56,75 \pm 2,39$ месяцев (от 7 до 139 месяцев), медиане наблюдения 48,56 месяцев (ДИ 95% 43,2 до 56,32 месяцев): 100 из 182 (55,0%) больных живы (53 из 91 (58%) в I группе, 23 из 41 (56%) во II группе, 26 из 50 (52%) в III группе), в том числе 84/182 (46%) без признаков прогрессирования. Показатель 3-летней ОВ всех пациентов составил 76,7%, показатель 5-летней ОВ – 60,7%, 10-летней – 30,5%.

При анализе показателей ОВ больных РМЖ в трёх исследуемых группах статистически значимые различия не получены (при попарном сравнении р I и II группы = 0,387, р I и III группы = 0,569, р II и III группы = 0,873) (Рисунок 1).

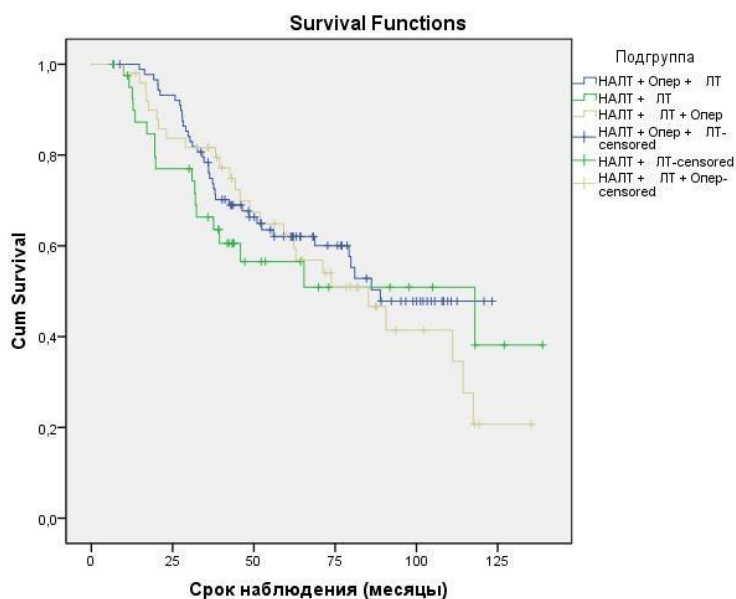


Рисунок 1 – Общая выживаемость с делением пациентов по группам

У больных I группы 3-летняя ОВ составила 78,4%, 5 – летняя – 62,0%, 10-летняя – 47,8%, у больных II группы – 66,4%, 56,5% и 38,2%, в III группе – 81,7%, 62,3% и 20,7%, соответственно. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Общая выживаемость по срокам наблюдения с делением пациенток по группам

Срок наблюдения, годы	НАЛТ+Опер+ЛТ (n = 91)			НАЛТ+ ЛТ (n = 41)			НАЛТ +ЛТ+Опер (n = 50)		
	ОВ	95%-ный ДИ		ОВ	95%-ный ДИ		ОВ	95%-ный ДИ	
		от	до		от	до		От	до
3	78,4%	69,8%	87%	66,4%	51,4%	81,3%	81,7%	70,8%	92,5%
5	62,0%	51,6%	72,5%	56,5%	40%	73%	62,3%	47,9%	76,7%
10	47,8%	34,9%	60,7%	38,2%	12,6%	63,7%	20,7%	2%	39,4 %

При анализе статистически значимых различий в зависимости от длительности наблюдения было выявлено преимущество показателей общей выживаемости при 10-летнем периоде наблюдения пациентов I группы по сравнению с III ($p=0,017$), также отмечалась тенденция к увеличению при сравнении I и II группы ($p=0,081$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ статистически значимых различий общей выживаемости у больных с делением по группам и срокам наблюдения

Срок наблюдения, годы	p I и II группы	p I и III группы	p II и III группы
3	0,109	0,402	0,076
5	0,236	0,506	0,227
10	0,081	0,017	0,499
p общее	0,387	0,569	0,873

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа, статистически значимо ассоциировавшимися с улучшением показателей ОВ оказались возраст пациенток (возраст до 45 лет, $p = 0,034$), степень лечебного патоморфоза в лимфатических узлах (пациенты с 4 степенью лечебного патоморфоза, $p = 0,049$), а также количество пораженных лимфоузлов (до 5 лимфоузлов, $p = 0,021$).

Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал достоверную связь с ОВ только количества пораженных лимфоузлов ($p=0,012$), возраста (0,011).

Безрецидивная выживаемость (БРВ) 182 больных РМЖ Т4N0-3M0

При анализе результатов исследования больные с проведением хирургического вмешательства с последующей ЛТ имели достоверное преимущество. При попарном сравнении показателей БРВ больных I и II группы значение p составило 0,028, для больных I и III группы $p=0,049$, II и III группы $p=0,75$ (Рисунок 2).

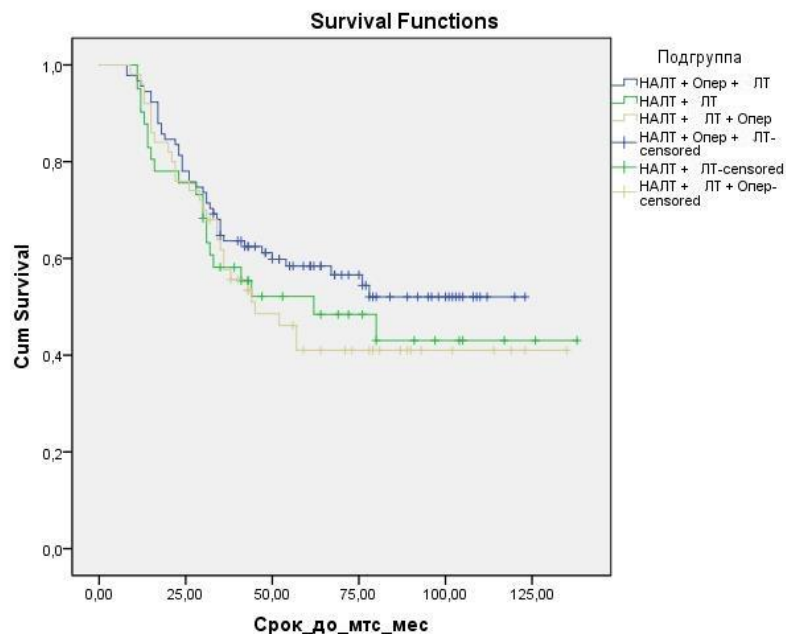


Рисунок 2 - Безрецидивная выживаемость с делением пациентов по группам

Однако, при более подробном анализе было выявлено, что достоверные различия в показателях БРВ получены только при 5-летнем периоде наблюдения: 54,7% в I группе против 40,7% во II группе ($p = 0,032$). При 10-летнем периоде наблюдения отмечалась тенденция к улучшению показателей ($p=0,06$) – 50,2% против 23,8%. Анализ показателей БРВ больных II и III групп не продемонстрировал статистически значимых различий. Данные представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Анализ статистически значимых различий безрецидивной выживаемости у больных с делением по группам и срокам наблюдения

Срок наблюдения, годы	p I и II группы	p I и III группы	p II и III группы
3	0,181	0,421	0,32
5	0,032	0,304	0,084
10	0,06	0,387	0,151
Р общее	0,028	0,049	0,75

Таблица 5 – Безрецидивная выживаемость по срокам наблюдения с делением пациенток по группам

Группа	НАЛТ + Опер +ЛТ (n = 91)			НАЛТ + ЛТ (n = 41)			НАЛТ + ЛТ + Опер (n = 50)		
	Срок наблюдения, годы	БРВ	95%-ный ДИ		БРВ	95%-ный ДИ		БРВ	95%-ный ДИ
от			до	от		до	От		до
3	60,1%	49,9%	70,4%	49,8%	34,2%	65,4%	56,0%	42,2%	69,8%
5	54,7%	44,1%	65,3%	40,7%	24,9%	56,5%	34,8%	21,3%	48,3%
10	50,2%	38,8%	61,7%	23,8%	7,9%	39,7%	32,3%	19%	45,7%

При проведении однофакторного анализа установлено, что пациенты с прогрессирующим отеком кожи молочной железы ($p = 0,045$), с длительным периодом между НАЛТ и началом локальной терапии (более 9 недель, $p=0,028$), а также с большим количеством пораженных лимфатических узлов ($p=0,01$), отсутствием лечебного патоморфоза в опухоли ($p=0,013$) и лимфатических узлах ($p=0,014$) имеют худшие показатели БРВ.

Проведенный в нашем исследовании многофакторный анализ продемонстрировал значимое влияние на БРВ только количества пораженных лимфоузлов (более 5 лимфоузлов, $p = 0,011$), а также прогрессирующее отекание кожи ($p = 0,047$).

Выживаемость без локорегионарного рецидива 182 больных РМЖ Т4N0-3M0

При анализе выживаемости больных РМЖ без локорегионарного рецидива было отмечено, что ни в одном из случаев медиана наблюдения не была достигнута, поскольку данный показатель составил больше 50%. Средний срок возникновения локорегионарного рецидива в целом составляет $30,29 \pm 2,99$ месяцев (в I группе – $29,50 \pm 5,99$ месяцев, в II – $33,20 \pm 5,41$ месяцев, в III – $28,67 \pm 4,42$ месяцев, $p=0,825$). При 3-летнем периоде наблюдения локорегионарный контроль (ЛРК) для 182 больных составил 90,4%, 5 – и 10-летнем – 84,6% (Таблица 6).

Таблица 6 – Выживаемость без локорегионарного рецидива всех пациенток

Срок наблюдения, годы	ЛРК	95%-ный ДИ	
		от	до
3	86,0%	80,9%	91,1%
5	81,5%	75,7%	87,3%
10	79,6%	73,3%	85,9%

Сравнение показателей выживаемости без локорегионарного рецидива больных РМЖ T4N0-3M0 стадий в изучаемых группах не продемонстрировало значимых различий (при попарном сравнении р I и II группы = 0,24, р I и III группы = 0,214, р II и III группы = 0,204) (Рисунок 3).

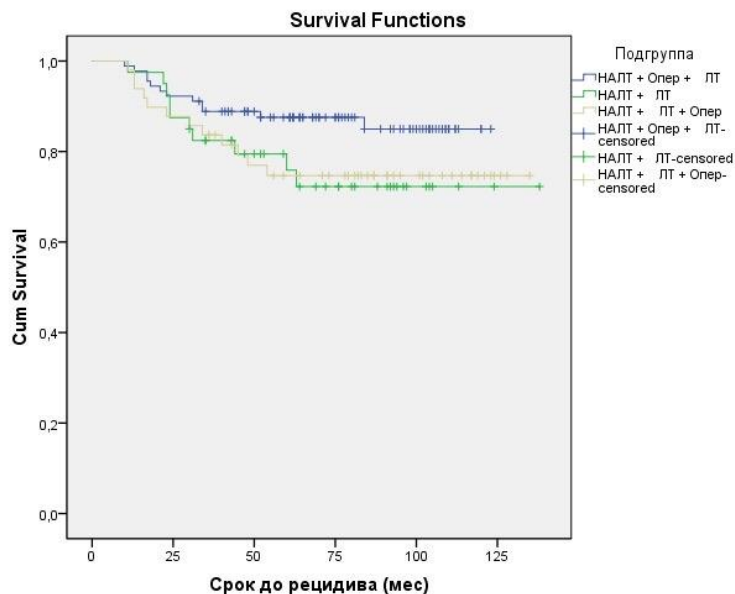


Рисунок 3 - Выживаемость без локорегионарного рецидива с делением пациентов по группам (умершие пациенты цензурируются)

Однако, при более детальном анализе 5-летняя выживаемость без локорегионарного рецидива оказалась значимо лучше в I группе по сравнению с III, и составила 87,6% против 74,7% ($p=0,047$). Кроме того, отмечается тенденция к улучшению показателей локорегионарного контроля: при 10-летнем периоде наблюдения – 85% в I группе против 74,7% в III ($p=0,078$), а также при аналогичных сроках – между I и II группой (85% против 72,3%, $p = 0,085$). В остальных случаях статистически значимых различий получено не было. Данные представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Выживаемость без локорегионарного рецидива по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Группа	НАЛТ+Опер+ЛТ (n = 91)			НАЛТ+ ЛТ (n = 41)			НАЛТ +ЛТ+Опер (n = 50)		
	Срок наблюдения, годы	95%-ный ДИ		Срок наблюдения, годы	95%-ный ДИ		Срок наблюдения, годы	95%-ный ДИ	
		ЛРК	От		до	ЛРК		от	до
3	88,9%	82,4%	95,4%	82,4%	70,6%	94,3%	83,7%	73,3%	94,0%
5	87,6%	80,7%	94,5%	75,9%	61,9%	89,9%	74,7%	62,3%	87,1%
10	85,0%	76,6%	93,3%	72,3%	57,3%	87,3%	74,7%	62,3%	87,1%

Таблица 8 – Анализ статистически значимых различий выживаемости без локорегионарного рецидива у больных с делением по группам и срокам наблюдения

Срок наблюдения, годы	р I и II группы	р I и III группы	р II и III группы
3	0,233	0,267	0,551
5	0,11	0,049	0,514
10	0,085	0,078	0,574
Р общее	0,24	0,214	0,204

При изучении факторов, значимо влияющих на возникновение локорегионарных рецидивов, можно выделить следующие: возраст (моложе 45 лет, $p = 0,021$), длительность НАЛТ (7 и более месяцев, $p = 0,009$), количество пораженных лимфоузлов (более 5 лимфоузлов, $p = 0,021$) и временной промежуток между операцией и ДЛТ (более 12 недель, $p=0,017$).

Многофакторный анализ продемонстрировал корреляцию с выживаемостью без локорегионарного рецидива только временного промежутка между операцией и ДЛТ ($p = 0,006$).

Выживаемость без отдаленного метастазирования (ВБОМ) 182 больных РМЖ Т4N0-3M0

Средний срок возникновения отдаленных метастазов у 182 больных составил $28,92 \pm 1,71$ месяцев (в I группе - $29,28 \pm 2,67$ месяцев, во II - $27,76 \pm 3,90$ месяцев, в III - $29,29 \pm 2,64$ месяцев, $p=0,933$).

При сравнении показателей ВБОМ за разный период наблюдения в разных группах (Рисунок 4) нами получено статистически значимое преимущество только при 5-летнем периоде наблюдения в I группе пациентов по сравнению с III (58,4% против 41,0%, $p = 0,046$). Данные представлены в таблицах 9 и 10.

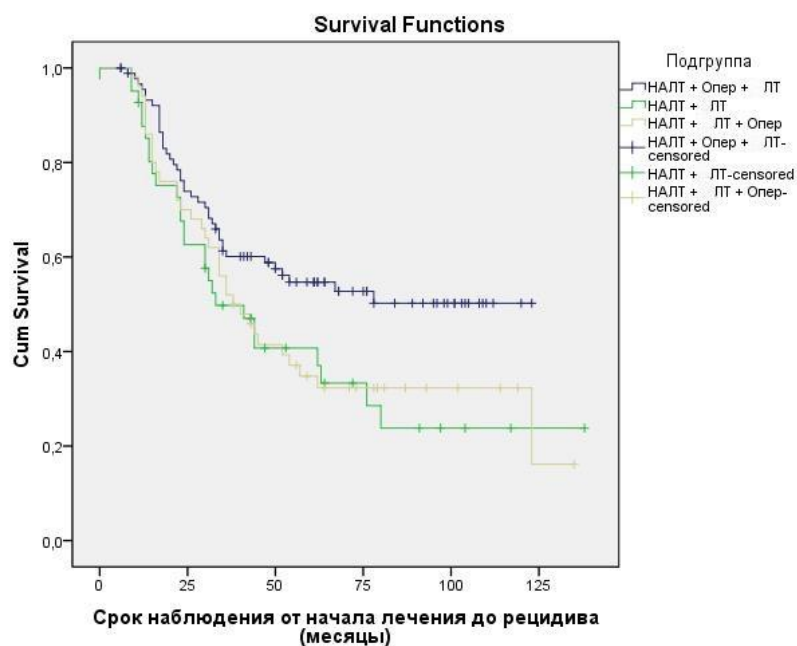


Рисунок 4 – Выживаемость без отдаленного метастазирования с делением пациентов по группам

Таблица 9 – Выживаемость без отдаленного метастазирования по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Группа	НАЛТ+Опер+ЛТ (n = 91)			НАЛТ+ ЛТ (n = 41)			НАЛТ +ЛТ+Опер (n = 50)		
	Срок наблюдения, годы	95%-ный ДИ		Срок наблюдения, годы	95%-ный ДИ		Срок наблюдения, годы	95%-ный ДИ	
		ВБОМ	от		до	ВБОМ		от	До
3	63,6%	53,7%	73,5%	58,2%	43,0%	73,4%	61,8%	48,3%	75,2%
5	58,4%	48,1%	68,7%	52,2%	36,3%	67,9%	41,0%	26,6%	55,4%
10	52,1%	40,6%	63,5%	43%	25,5%	60,6%	41,0%	26,6%	55,4%

Таблица 10 – Анализ статистически значимых различий выживаемости без отдаленного метастазирования по срокам наблюдения с делением пациентов по группам

Срок наблюдения, годы	p I и II группы	p I и III группы	p II и III группы
3	0,33	0,473	0,444
5	0,312	0,046	0,244
10	0,254	0,105	0,411
P общее	0,34	0,214	0,882

Однофакторный анализ продемонстрировал, что одним из значимых факторов, достоверно влияющим на ВБОМ, стал временной интервал между окончанием неoadьювантного лечения и началом локального лечения (оптимальнее всего начинать локальное лечение в период до 2 месяцев после окончания НАЛТ, $p = 0,031$). Другим значимым фактором, влияющим на ВБОМ, является количество пораженных лимфатических узлов (более 5 лимфоузлов, $p=0,033$).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что статистически значимо на показатели ВБОМ влияло только количество пораженных лимфоузлов ($p=0,017$) и временной интервал между окончанием неoadьювантного лечения и началом локального лечения, $p = 0,036$.

Послеоперационные осложнения и лучевые повреждения

182 больных РМЖ Т4N0-3M0

Этот анализ проведен на основании данных личного осмотра, записей в лучевых и амбулаторных картах 182 больных, включённых в исследование. Анализ хирургических осложнений представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение больных по видам послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Вид осложнения	I группа (n=91)		III группа (n=50)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Болевой синдром в области верхней конечности	17	18,7	10	20	$p > 0,05$
Отек (лимфедема) верхней конечности	15	16,5	9	17,6	$p > 0,05$
Нарушение чувствительности плеча	35	38,5	20	40	$p > 0,05$
Инфицирование послеоперационной раны	2	2,1	1	2	$p > 0,05$
Ограничение подвижности в плечевом суставе	12	13,2	5	10	$p > 0,05$
Длительная лимфоррея	47	51,6	24	48	$p > 0,05$
Серома	7	7,6	4	7,8	$p > 0,05$

Как видно из представленной таблицы, самым частым послеоперационным осложнением у больных, получивших хирургическое лечение, является длительная лимфоррея – в 47 (51,6%) случаях I группы и в 24 (48%) случаях III группы, что связано с достаточно большим объемом удаляемых регионарных лимфатических узлов, а также пересечением лимфатических сосудов. Как видно из представленной таблицы, самым частым послеоперационным осложнением у больных, получивших хирургическое лечение, является длительная лимфоррея – в 47 (51,6%) случаях I группы и в 24 (48%) случаях III группы, что связано с достаточно большим объемом удаляемых регионарных лимфатических узлов, а также пересечением лимфатических сосудов.

Для оценки частоты, выраженности, сроков регрессии лучевых повреждений лёгочной ткани у больных РМЖ после комплексного лечения мы использовали данные из амбулаторных карт и историй болезни - заключения рентгенологических исследований при контрольных или внеочередных обследованиях пациенток. Нам удалось проанализировать данные о развитии лучевых повреждений лёгких у 132 больных (73%) из нашего исследования.

Только рентгенологические исследования были проведены 122 пациенткам, компьютерная томография органов грудной клетки – 10. Каждой пациентке было выполнено от 5 до 12 исследований. Для определения степени выраженности рентгенологических изменений лёгочной ткани использовалась классификация по Arriagada, согласно которой к ранним лучевым повреждениям лёгочной ткани относятся усиление лёгочного рисунка, тогда как рентгенологическими признаками поздних лучевых повреждений является наличие фиброзных изменений.

Рентгенологические признаки повреждений лёгочной ткани были выявлены у 50 (37,9%) из 132 больных, включённых в исследование. Частота рентгенологически выявляемой лёгочной токсичности в зависимости от суммарной дозы проведенной ЛТ представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Частота рентгенологически выявляемой лёгочной токсичности

	СД 50 Гр	СД 60-64 Гр	P
Число больных	101 (76,5%)	31 (23,5%)	
Без признаков лёгочной токсичности	70 (69,3%)	12 (38,7%)	0,859
С рентгенологическими признаками лёгочной токсичности	31 (30,7%)	19 (61,3%)	0,046

Из представленных в таблице данных, видно, что рентгенологические признаки лучевых повреждений лёгочной ткани после комплексного лечения достоверно чаще определялись в подгруппе больных с проведенной лучевой терапией по радикальной программе (суммарные дозы 60-64 Гр) – у 19 (61,3%) больных по сравнению с подгруппой пациенток с проведенной лучевой терапией в суммарной дозе 50 Гр – у 31 (30,7%) больных ($p = 0,046$).

Частота ранних и поздних лучевых повреждений лёгочной ткани у 50 больных в зависимости от суммарной очаговой дозы, проведенной ЛТ представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Частота ранних и поздних лучевых повреждений лёгочной ткани

	Суммарная доза 50 Гр	Суммарная доза 60-64 Гр	Всего:	P
Число больных	31	19	50	
Ранние лучевые повреждения (усиление лёгочного рисунка)	24 (77,4%)	10 (52,6%)	34 (68%)	0,056
Поздние лучевые повреждения (фиброзные изменения лёгочной ткани)	7 (22,5%)	9 (47,3%)	15 (30%)	0,043

Данные, представленные в таблице 33, свидетельствуют о том, что в большинстве случаев рентгенологически выявляемые признаки лучевых повреждений лёгких в виде усиления лёгочного рисунка выявлены у 35 (70%) больных. Достоверно чаще они регистрировались в группе больных с суммарной дозой 50 Гр – у 25 (80,6%) больных в сравнении с их частотой в подгруппе больных с радикальной проведенной ЛТ – у 10 (52,6%), $p = 0,031$.

Рентгенологически выявляемые признаки поздних повреждений лёгочной ткани, наоборот, достоверно чаще были зарегистрированы у больных с более высокой курсовой суммарной дозой лучевой терапии – у 9 (47,3%) больных в сравнении с 6 (19,4%) больных, $p = 0,043$.

Выводы

1. На основании анализа результатов лечения 182 больных РМЖ Т4N0-3M0 стадии установлено, что показатели 10-летней общей выживаемости достоверно выше у пациенток I группы (НАЛТ + Опер+ ЛТ) по сравнению с III (НАЛТ+ ЛТ + Опер) (47,8% против 20,7%, $p = 0,017$). При оценке 5-летней безрецидивной выживаемости выявлены достоверные преимущества у больных I группы в сравнении с II (НАЛТ + ЛТ) (54,7% против 40,7%, $p = 0,032$). 5-летняя выживаемость без локорегионарного рецидива больных достоверно выше в I группе по сравнению с III (87,6% против 74,7%, $p=0,047$). Установлено, что 5-летние показатели выживаемости без отдаленных метастазов достоверно лучше у больных I группы по сравнению с III (58,4% против 41%, $p = 0,046$).

2. По данным проведенного многофакторного анализа на показатели общей выживаемости влияют: количество пораженных лимфоузлов ($p = 0,012$), возраст пациенток ($p = 0,011$). На показатели безрецидивной выживаемости влияют: количество пораженных лимфоузлов ($p = 0,011$), прогрессирование отека кожи молочной железы ($p = 0,047$). На

показатели выживаемости без локорегионарного рецидива влияет длительность периода между операцией и лучевой терапией (12 и больше недель, $p=0,006$), на показатели выживаемости без отдаленных метастазов - количество пораженных лимфоузлов ($p = 0,017$).

3. Проведение ДЛТ по радикальной программе сопряжено с большим числом поздних ($p = 0,043$) лучевых повреждений лёгочной ткани. Выполнение ДЛТ до или после хирургического этапа лечения не влияет на частоту возникновения данных осложнений.

4. Разработан количественный метод определения степени отека кожи, позволяющий оценить его динамику в процессе неoadъювантной лекарственной терапии, что является прогностически значимым фактором.

5. Последовательное проведение неoadъювантной лекарственной терапии, хирургического вмешательства, дистанционной лучевой терапии позволяет улучшить онкологические результаты лечения и является оптимальной последовательностью у больных с сохраняющимся отеком кожи после неoadъювантной лекарственной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ по ГОСТу

1. **Амосова, В.А.** Методология расчета площади локального отека кожи при раке молочной железы / В.А. Амосова, А.К. Загаштокова, М. С. Карпова, Н. В. Понедельникова, А.А. Касымова, О.П. Трофимова, М.А. Фролова, Е.С. Макаров, А.В. Петровский // Злокачественные опухоли. — 2021. — Т.11. – №4, — С.20–28.

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

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

4. **Амосова, В.А.** Можно ли стадировать любое утолщение кожи молочной железы как T4? / В.А. Амосова, А.В. Петровский, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, М. А. Фролова. // Современная Онкология. – 2021. – Т.23. – №3. — С. 466-469.

5. Патент №2782489 РФ. Способ определения площади отека кожи у больных местнораспространенным раком молочной железы // **В.А. Амосова**, А.В. Петровский, Е.С. Макаров, М.А. Фролова, О. П. Трофимова - № 2022103399; заявл. 10.02.2022; опубл. 28.10.2022.

