

ЧЖАН ЛЭ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

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

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

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

на отдаленные результаты лечения пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом РМЖ.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Методология и методы и исследования

Расчет общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проводился при помощи метода Каплана-Майера, сравнение достоверности различий осуществлялось при помощи log-rank теста. Для сравнения биноминальных факторов в сформированных группах исследования был использован критерий χ^2 (Chi square). Заданным порогом статистической значимости для первичной и вторичной конечных точек было выбрано значение $p < 0,05$. Для сравнения количественных признаков был использован критерий Манн-Уитни.

Однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования были проведены при помощи метода логистической регрессии, регрессии Кокса. Результаты однофакторного анализа были использованы для отбора факторов для проведения многофакторного анализа. Для указанных целей в качестве порога статистической значимости был выбран уровень значения $p \leq 0,1$.

Однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования были проведены при помощи метода логистической регрессии. Для проведения статистического анализа были использованы пакеты программного обеспечения STATISTICA ver. 12, IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0., Microsoft Excel 2010, GraphPad Prism версия 6.01.

Научная новизна

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведенного исследования было установлено, что при мультицентрическом раке молочной железы выполнение органосохраняющих и реконструктивных вариантов хирургического лечения ассоциировано с хорошими функциональными и онкологическими результатами лечения. Выполнение одномоментной реконструкции не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения.

Вышеописанные вмешательства не приводят к повышению риска развития местного рецидива заболевания. Вместе с тем, подтверждено что улучшение косметических результатов лечения, наблюдаемое в группах выполнения органосохраняющих вмешательств и мастэктомии с проведением реконструкции молочной железы, ассоциировано с выраженным улучшением качества жизни онкологических пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста.

Личный вклад

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме, изучена степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем сформирована база данных, произведена обработка и статистический анализ клинического материала. Самостоятельно проведено планирование, разработка математических алгоритмов морфометрии, обобщение и анализ полученных результатов, подготовка публикаций. Автором оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация, выполненная Чжан Лэ, соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»).

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в ежедневной работе онкологического отделения онкологического хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы)

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 25 апреля 2021года на научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), отделения пластической хирургии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации

По теме диссертации автором опубликованы 5 работ, из них 3 в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты, обсуждение) и изложена на 108 страницах. Работа проиллюстрирована 14 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 91 источников, в том числе 4 на русском языке, 87 на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Включение 190 пациенток в исследование проводилось как ретроспективно, так и проспективно. Ретроспективно включались пациентки, прошедшие хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.

Блохина» Минздрава России по поводу мультицентрического рака молочной железы в период с 2007г. по 2017 г. Проспективно в данное исследование включались пациентки, проходившие хирургическое лечение в период с 2017 г. по 2019 г.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Суммарно в ретроспективную часть исследования было включено 116 пациенток. Стадирование пациенток осуществлялось в соответствии с принципами классификации TNM American Joint Cancer Committee (AJCC): при установке T стадии заболевания принимался во внимание только размер наибольшего (по данным послеоперационного патоморфологического исследования или клинического/инструментального обследования – для пациенток, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия) опухолевого узла. Размеры и количество дополнительных очагов опухолевого роста не влияли на итоговую стадию опухолевого процесса, но дополнительно фиксировались в регистрационной карте пациента в базе данных исследования.

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

Критерии включения в исследование

Критериями включения в данное исследование были:

1. Пациентки в возрасте от 18 до 75 лет;
2. Гистологически верифицированный рак молочной железы;
3. TNM стадия заболевания T₁₋₄N₀₋₁M₀. Для пациенток с местно-распространенными стадиями опухолевого процесса обязательно проведение индукционной химиотерапии перед включением в исследование;
4. Общий статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов;

5. Мультицентрический рак молочной железы, определяемый как наличие двух и более узловых образований в разных квадрантах молочной железы определяемых клинически и/или по данным радиологических методов обследования;
6. Отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии, включая, но не ограничиваясь: тяжелая сердечная недостаточность (III-IV степени по классификации NYHA), декомпенсированная ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет в стадии отсутствия компенсации, неконтролируемая артериальная гипертензия;
7. Согласие пациентки на участие в исследовании (только для проспективной группы исследования).

Критерии исключения

Основными критериями исключения из исследования были:

1. Ранее проведенная химиотерапия или лучевая терапия (за исключением условий, описанных выше);
2. Общий статус по шкале ECOG >2 баллов;
3. Наличие отдаленных метастазов по данным инструментальных методов обследования;
4. Наличие декомпенсированной сопутствующей патологии;
5. Наличие любых других состояний, которые в соответствии с мнением исследователя могли бы помешать участию пациенток в данном исследовании;

Сведения об этической экспертизе проведения исследования и регистрация исследования

До начала данного исследования было получено одобрение Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и локального этического комитета того же учреждения.

Статистический анализ данных

Для сравнения частоты развития тошноты в сформированных группах исследования был использован критерий χ^2 (Chi square). Заданным порогом статистической значимости для первичной и вторичной конечных точек было

выбрано значение $p < 0,05$. Для сравнения выраженности седации был использован критерий Манн-Уитни. Однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования были проведены при помощи метода логистической регрессии, регрессии Кокса. Результаты однофакторного анализа были использованы для отбора факторов для проведения многофакторного анализа. Для указанных целей в качестве порога статистической значимости был выбран уровень значения $p \leq 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографические характеристики больных

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали лечение в условиях отделения радиохирургии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Суммарно в проспективную часть исследования было включено 190 пациенток.

Основные характеристики больных проанализированы в таблице 1.

Медиана возраста больных составила 51 (27-76) год. У 3 (1,6%) пациенток был выявлен только неинвазивный рак (in situ), указанные пациентки были также включены в анализ. Наиболее частым морфологическим вариантом опухоли во всех группах исследования был инвазивный рак неспецифического типа (66,4%). У большинства пациенток (150 (78,9%)) были люминальные HER2-негативные опухоли, в то время как «агрессивные» (HER2-гиперэкспрессирующие, тройные негативные опухоли) были у 40 (21,1%) пациенток. Нами не было выявлено значимого дисбаланса между группами исследования с точки зрения иммунофенотипических характеристик злокачественных новообразований включенных пациенток. Отметим, что у всех пациенток в группе органосохраняющего лечения была проведена оценка состояния краев резекции опухоли, у 56 (100%) пациенток было констатировано отсутствие опухолевого роста во всех краях резекции.

Таблица 1 - Демографические характеристики пациенток, принимавших участие в исследовании

	Всего	РМЭ	ОСЛ	РМЭ + реконструкция	Р**
Кол-во пациенток	190	94	56	40	>0.05
Возраст (лет)	51 (27-76)	50 (28-76)	49 (27-73)	48 (31-73)	>0.05
Стадия Т:					<u>0.03</u>
Tis	3 (1.6%)	0 (0%)	2 (3,5%)	1 (2,5%)	
T1	59 (31.1%)	24 (25,5%)	20 (35,7%)	15 (37,5%)	
T2	97 (51.1%)	48 (51,1%)	30 (53,6%)	19 (47,5%)	
T3	7 (3.7%)	0 (0%)	4 (7,1%)	3 (7,5%)	
T4	24 (12.5%)	22 (23,4%)	0 (0%)	2 (5,0%)	
Стадия N:					>0.05
N0	73 (38,4%)	26 (27,6%)	32 (57,2%)	15 (37,5%)	
N1	57 (30,0%)	36 (38,3%)	14 (25,0%)	7 (17,5%)	
N2	16 (8,4%)	10 (10,6%)	4 (7,1%)	2 (5,0%)	
N3	30 (15,8%)	22 (23,4%)	6 (10,7%)	2 (5,0%)	
Стадия M:					>0.05
M0	190 (100%)	94 (100%)	56 (100%)	40 (100%)	
Стадия					>0.05
0 (in situ)	3 (1,6%)	0 (0%)	2 (3,5%)	1 (2,5%)	
I	40 (21,1%)	12 (12,7%)	18 (32,1%)	10 (25,0%)	
II	89 (46,8%)	44 (46,8%)	22 (39,4%)	23 (57,5%)	
III	58 (30,5%)	38 (40,5%)	14 (25,0%)	6 (15,0%)	
Количество очагов					>0.05
2	139 (73,2%)	78 (83,0%)	36 (64,3%)	25 (62,5%)	
3	35 (18,4%)	12 (12,7%)	12 (21,4%)	11 (27,5%)	
≥4	16 (8,4%)	4 (4,3%)	8 (14,3%)	4 (10,0%)	
Гистологический вариант:					>0.05
Рак НСТ	126 (66,4%)	58 (61,7%)	38 (67,9%)	30 (75,0%)	
Дольковый рак	37 (19,4%)	20 (21,3%)	14 (25,0%)	3 (7,5%)	
Другие варианты	27 (14,2%)	16 (17,0%)	4 (7,1%)	7 (17,5%)	

Продолжение таблицы 1

Ст. злокачественности					
Grade 1					
Grade 2	23 (12,1%)	8 (8,5%)	10 (17,9%)	5 (5,0%)	>0.05
Grade 3	95 (50,0%)	38 (61,8%)	34 (60,7%)	23 (57,5%)	
Неизвестно	37 (19,4%)	16 (17,0%)	10 (17,9%)	11 (27,5%)	
	18 (9,5%)	12 (12,7%)	2 (3,5%)	2 (5,0%)	
Подтип опухоли***:					>0.05
Люм. А	61 (32,1%)	30 (31,9%)	18 (32,2%)	13 (32,5%)	
Люм. В (HER2-)	89 (46,8%)	42 (44,7%)	28 (50,0%)	19 (47,5%)	
Люм. В (HER2+)	19 (10,0%)	10 (10,6%)	6 (10,7%)	3 (7,5%)	
HER2+;	8 (4,2%)	4 (4,2%)	2 (3,5%)	2 (5,0%)	
Тройной негативный	13 (6,8%)	8 (8,5%)	2 (3,5%)	3 (7,5%)	
Лучевая терапия					0,0001
Да	148 (77,8%)	70 (74,4%)	54 (96,4%)	24 (60%)	
Нет	41 (21,7%)	24 (25,6%)	2 (3,6%)	15 (37,5%)	
Неизвестно	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	
Неoadъювантная химиотерапия					>0.05
Да	61 (32,1%)	30 (31,9%)	15 (26,8%)	16 (40%)	
Нет	(67,9%)	64 (68,1%)	41 (73,2%)	24 (60%)	
Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Адъювантная химиотерапия					>0.05
Да	59 (31,1%)	27 (28,7%)	17 (30,3%)	15 (37,5%)	
Нет	131 (68,9%)	67 (71,3%)	39 (69,7%)	25 (62,5%)	
Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Эндокринотерапия					>0.05
Да	168 (88,4%)	82 (87,3%)	50 (89,3%)	36 (90%)	
Нет	22 (11,6%)	12 (12,7%)	6 (10,7%)	4 (10%)	
Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

*гиперэкспрессия (3+) при проведении иммуногистохимического исследования или выявление амплификации гена HER2-neu при выполнении *in situ* гибридизации; ОСЛ – органосохраняющее лечение; *сравнение между группами радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии с

реконструкцией по сравнению группой ОСЛ, при отсутствии достоверных различий указывалось значение $p > 0.05$; ***результаты послеоперационного иммуногистохимического исследования наиболее крупного опухолевого очага (результаты иммуногистохимических исследований «дополнительных» очагов описаны в соответствующем разделе диссертации)

Первичная конечная точка

Как отмечалось выше, первичной конечной точкой настоящего исследования была 3-летняя ВБП. По результатам исследования указанный показатель составил 97,9% в группе органосохраняющего лечения, 90,2% - среди пациенток, перенесших радикальную мастэктомию ± реконструкцию молочной железы (ОР 0,66; 95% ДИ 0,34-1,30; $p = 0,19$). Медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп пациенток. Кривые Каплана-Майера по ВБП пациенток представлены на рисунке 1. Выявленные различия в отдаленных результатах лечения пациенток не достигли статистической значимости, хотя была отмечена минимальная тенденция к увеличению ВБП в группе пациенток, прошедших органосохраняющее лечение. Полученные данные позволяют сделать вывод о равной эффективности выполнения радикальной мастэктомии и органосохраняющих вмешательств при мультицентрических формах рака молочной железы.

При проведении анализа результатов исследования и оценки ВБП в зависимости от конкретного вида хирургического лечения было выявлено, что показатель 3-летней ВБП составил 88,2% в группе радикальной мастэктомии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,37-1,51), 94,7% в группе мастэктомии + выполнения реконструктивных вмешательств (ОР 0,38; 95% ДИ 0,14-1,20) по сравнению с 97,9% в группе органосохраняющего лечения ($p=0,24$). Все приведенные статистические данные получены при сравнении группы выполнения органосохраняющих вмешательств по сравнению с группой радикальной мастэктомии/радикальной мастэктомии + реконструктивных операций. Кривые Каплана-Майера представлены на рисунке 2.

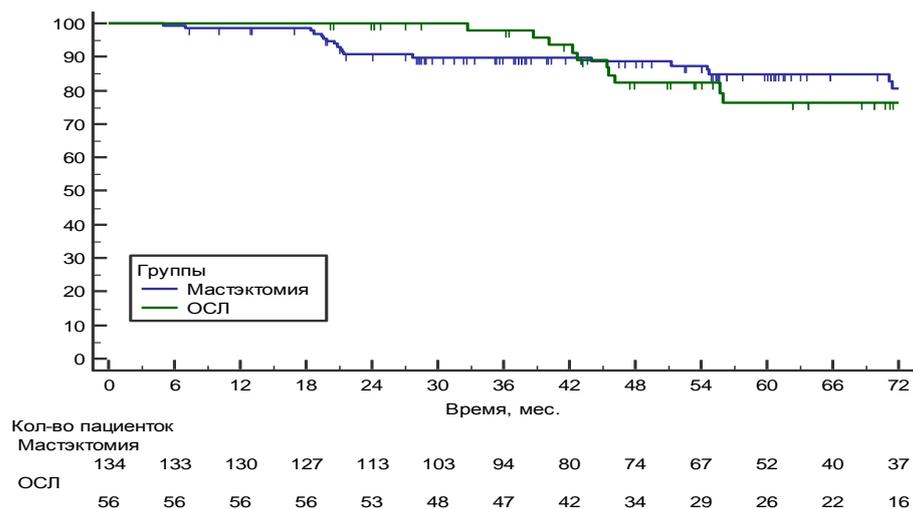


Рисунок 1 - Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и среди пациенток, которым была выполнена мастэктомия ± реконструктивная операция

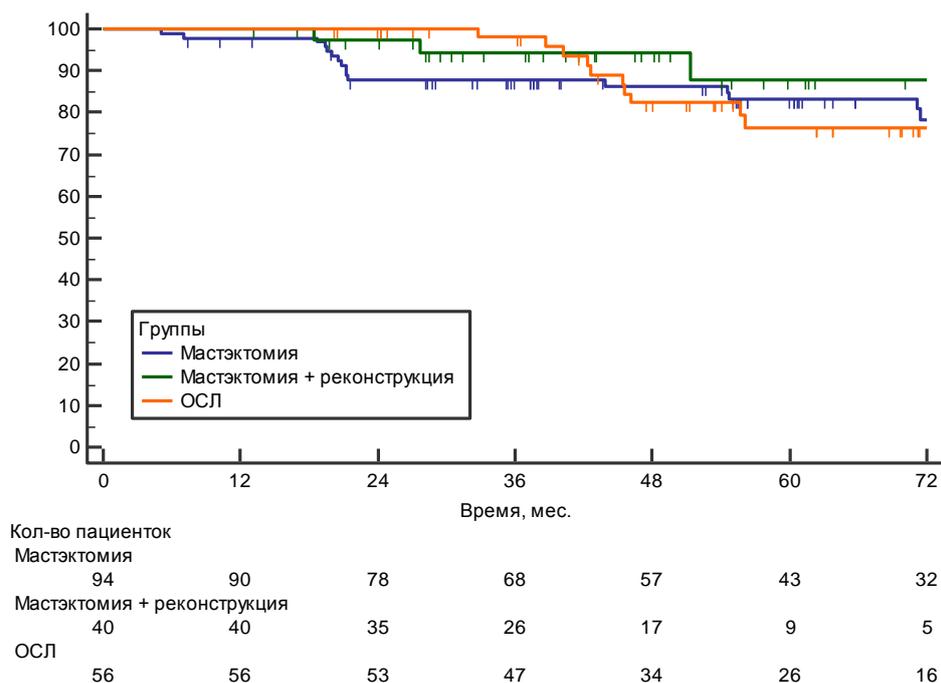


Рисунок 2 - Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение, среди пациенток, которым была выполнена мастэктомия и мастэктомия + реконструктивная операция

Как и при проведении предыдущего анализа, медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп исследования. В общей популяции исследования показатель 3-х

летней ВБП составил 92,4%. Вышеприведенные данные также свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в отдаленных результатах лечения пациенток при минимальной тенденции к улучшению ВБП в группе пациенток, которым были выполнены органосохраняющие варианты хирургического лечения.

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

Вторичные конечные точки

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

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

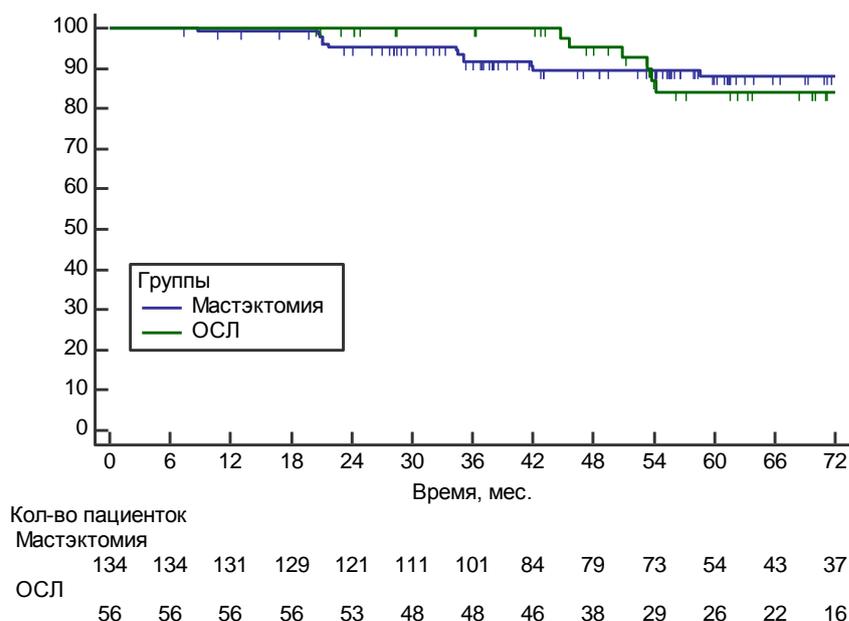


Рисунок 3 - Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение и среди пациенток, которым была выполнена мастэктомия ±реконструктивная операция

При проведении анализа эффективности лечения во всех подгруппах исследования нами также не было выявлено достоверных различий в ОВ пациенток. Показатель 3-летней ОВ в группе органосохраняющего лечения, группе радикальной мастэктомии и группе мастэктомии и реконструкции молочной железы составил 100%, 100% (ОР 1,11; 95% ДИ 0,44-2,78) и 89,4% соответственно (ОР 0,50; 95% ДИ 0,14-1,72). В общей популяции исследования показатель 3-летней ОВ составил 94,4%. Таким образом, среди пациенток с мультицентрическими формами роста РМЖ были отмечены хорошие отдаленные онкологические результаты лечения вне зависимости от вида проведенного хирургического лечения. Использование органосохраняющих методик лечения не было ассоциировано с повышением риска прогрессирования заболевания или смерти пациенток. Кривые Каплана-Майера представлены на рисунке 4.

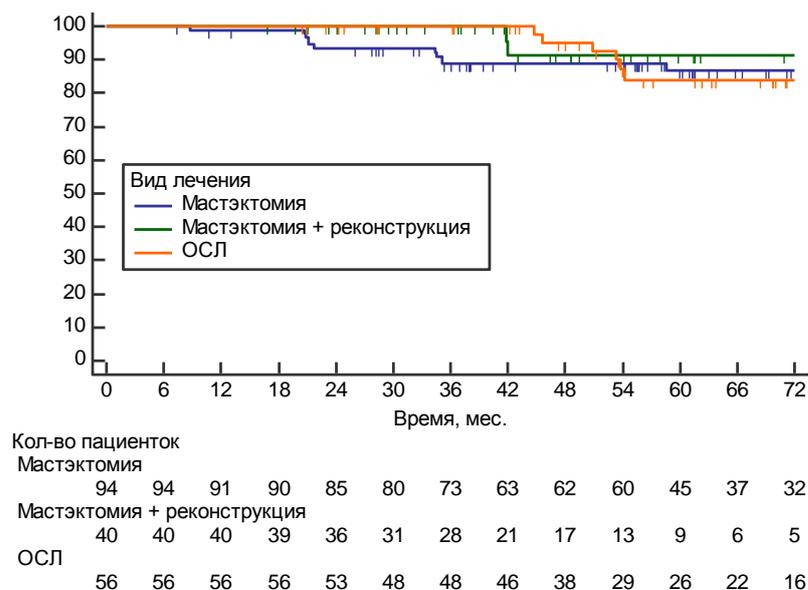


Рисунок 4 - Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение, среди пациенток, которым была выполнена мастэктомия и мастэктомия + реконструктивная операция.

Качество жизни пациенток

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

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

Контакт с пациентками с целью оценки качества жизни и приглашением приехать на визит в центр осуществлялся в ходе рутинных визитов в центр или при помощи телефонного звонка. Суммарно сбор данных по качеству жизни был успешно проведен у 147 (77,3%) пациенткам из 190 больных, составивших популяцию данного исследования. В таблице 2 суммирована информация о сборе данных о качестве жизни пациенток. У 43 пациенток (22,7%) сбор данных о качестве жизни проведен не был в силу различных причин. Наиболее частыми причинами невозможности получения данных о текущем качестве жизни были:

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

Таблица 2 - Сбор данных о качестве жизни пациенток

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

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

опросных листов проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями EORTC по изучению качества жизни пациенток [14].

Результаты анализа опросных листов для оценки качества жизни пациенток представлены в таблице 3 (представлены данные по опросному листу EORTC QLQ-C30) и таблице 4 (данные по результатам заполнения опросного листа EORTC QLQ-BR23).

Таблица 3 - Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-C30 в зависимости от вида хирургического лечения

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

PMЭ – радикальная мастэктомия, PMЭ + рек. – радикальная мастэктомия + реконструкция, ОСЛ – органосохраняющее лечение; *значение p указывалось для обоих сравнений (¹радикальная мастэктомия + реконструкция молочной

железы vs только радикальная мастэктомия, ²органосохраняющее лечение vs радикальная мастэктомия), если значимые различия были получены только при одном сравнении указывалось два значения p.

Таблица 4 - Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-BR23 в зависимости от вида хирургического лечения

	PMЭ	PMЭ + рек.	ОСЛ	p*
Шкала оценки функционального состояния пациенток				
Восприятие своего тела	55,5 (3,3)	61,1 (2,9)	80,9 (3,2)	<0.01
Сексуальная функция	74,2 (2,2)	76,1 (3,1)	75,5 (3,3)	>0,05
Удовольствие от половой жизни	68,4 (2,0)	69,2 (2,5)	68,2 (2,4)	>0,05
Восприятие будущего	44,0 (2,8)	43,4 (3,0)	42,1 (3,1)	>0,05
Шкала оценки выраженности симптомов				
Побочные эффекты системной терапии	19,1 (1,8)	18,7 (2,1)	19,8 (2,0)	>0,05
Со стороны молочной железы	11,3 (2,7)	10,5 (2,5)	9,0 (3,0)	>0,05
Со стороны верхней конечности	25,7 (3,0)	14,1 (2,9)	13,2 (3,3)	<0,01
Расстройство из-за алопеции	27,6 (2,3)	28,1 (3,2)	27,3 (2,7)	>0,05

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

Как видно из представленных данных, выполнение органосохраняющего лечения и реконструктивных вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ является предпочтительным по показателям качества жизни пациенток, в первую очередь – с точки зрения общего восприятия собственного здоровья ($p < 0,05$) и

эмоционального состояния ($p < 0,05$). Не отмечается достоверных различия между группами органосохраняющего лечения и мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5) Выполнение органосохраняющего лечения и реконструктивных вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ является предпочтительным по показателям качества жизни пациенток, в первую очередь – с точки зрения общего восприятия собственного здоровья ($p < 0,05$) и эмоционального состояния

($p < 0,05$). Не отмечается достоверных различия между группами органосохраняющего лечения и мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

б) Гетерогенность иммунофенотипа опухолей очагов является частым явлением при мультицентрическом раке молочной железы (21%). Целесообразно выполнение иммуногистохимического исследования всех очагов инвазивного роста злокачественной опухоли после хирургического лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. **Чжан, Лэ** Клинический случай: мультицентрический рак молочной железы на фоне беременности-редкие наблюдения. / Лэ Чжан, Ко Чэнь, М.В. Синельников // Поволжский онкологический вестник. — 2018. — Т.9. — №5. — С. 70-72.

3. Чэнь, Ко Хирургические методы лечения рака молочной железы по типу Педжета / Ко Чэнь, **Лэ Чжан**, М.Е. Синельников, И.В. Решетов // Московский хирургический журнал. — 2018. — Т.9. — №6. — С. 23-27.

4. Высоцкая, И.В. Рак Педжета молочной железы: тактика хирургического лечения / И.В. Высоцкая, В.П. Летягин, Чэнь Ко, **Чжан Лэ**, Е.М. Погодина // Онкогинекология. — 2017. — №4. — С. 21-25.

5. **Чжан, Лэ** Современные возможности мини-инвазивных методов диагностики и лечения в Китае / Лэ Чжан, Ко Чэнь // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — Т.12. — №1. — С. 19-25.