

КОНЦЕПЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАСПАДАЮЩИМСЯ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Михайличенко В.Ю.¹, Садыгова С.Н.², Котков П.А.², Сигуа Б.В.², Самарин С.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, (структурное подразделение) – медицинская академия им. С.И. Георгиевского», Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

²ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Традиционно пациентки с распадающимся раком молочной железы относятся к категории первично неоперабельных, поэтому в качестве up-front терапии избирается тот или иной вариант лекарственной терапии, а хирургическое вмешательство откладывается на неопределенный срок. В то же время существует ряд работ, свидетельствующих о том, что удаление первичной опухоли устраняет опухолевую супрессию иммунитета, препятствует распространению опухолевых клеток из первичного очага и может способствовать улучшению выживаемости за счет снижения онкологической нагрузки. В приведенном исследовании разработан и апробирован лечебный алгоритм, подразумевающий проведение максимально ранних хирургических вмешательств у больных распадающимся раком молочной железы при наличии у них предикторов неблагоприятного течения заболевания. Указанные прогностические факторы выявлены на основе анализа результатов лечения 86 больных группы сравнения, а разработанный алгоритм реализован в основной группе численностью 90 пациенток. Эффективность и безопасность описываемого лечебного подхода оценены исходя из структуры послеоперационных осложнений, трехлетней общей и бессобытийной выживаемости. Достигнуто статистически значимое повышение общей трехлетней выживаемости (с 69,3% до 76,8%) без существенного влияния на бессобытийную выживаемость (69,1 и 68,9 для групп сравнения и основной соответственно), а также частоту и структуру послеоперационных осложнений. Изучены возможности применения хирургического этапа с целью проведения «условно радикального» лечения. Полученные данные позволяют рекомендовать разработанный алгоритм к применению в клинической практике.

Ключевые слова: распадающийся рак молочной железы, неоперабельный рак молочной железы, адьювантная, неoadьювантная терапия, мастэктомия.

CONCEPT OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DISEASING BREAST CANCER

Mykhaylichenko V.Yu.¹, Sadygova S.N.², Kotkov P.A.², Sigua B.V.², Samarin S.A.¹

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, (structural subdivision) – Medical Academy named after S.I. Georgievsky Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Traditionally, patients with disintegrating breast cancer are classified as primarily inoperable, which means that one or another drug therapy option is chosen as up-front therapy, and surgery is postponed indefinitely. At the same time, there are a number of studies indicating that removal of the primary tumor eliminates tumor suppression of immunity, prevents the proliferation of tumor cells from the primary focus, and can improve survival by reducing the oncological burden. In this study, a treatment algorithm has been developed and tested, which implies the earliest possible surgical interventions in patients with decaying breast cancer in the presence of predictors of an unfavorable course of the disease. These prognostic factors were identified based on the analysis of treatment results in 86 patients in the comparison group, and the developed algorithm was implemented in the main group of 90 patients. The effectiveness and safety of the described treatment approach was assessed based on the structure of postoperative complications, 3-year overall and event-free survival. A statistically significant increase in the overall three-year survival rate (from 69.3% to 76.8%) was achieved without a significant effect on event-free survival (69.1 and 68.9 for the comparison and main groups, respectively), as well as the frequency and structure of postoperative complications. The possibilities of using the surgical stage for the purpose of carrying out "conditionally radical" treatment have been studied. The data obtained make it possible to recommend the developed algorithm for use in clinical practice.

Keywords: disintegrating breast cancer, inoperable breast cancer, adjuvant, neoadjuvant therapy, mastectomy.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, вовлечение в злокачественный процесс кожи при раке молочной железы (РМЖ) расценивается как локорегиональное распространение карциномы [1–4], что автоматически позволяет отнести таких пациенток к группе первично неоперабельных и диктует необходимость проведения на первом этапе лекарственной терапии. При этом локальное хирургическое лечение часто откладывается на неопределенные сроки, определяемые эффективностью назначенной неоадьювантной терапии. Более того, в ряде случаев прорастание опухоли в кожу приводит к возникновению ран, язв с их вторичным инфицированием и, как следствие, к общей интоксикации организма, что, в свою очередь, откладывает проведение лекарственной противоопухолевой терапии и является абсолютным противопоказанием для проведения лучевой терапии [5, 6].

На настоящий момент предложен ряд схем лечения пациенток с распадающимся РМЖ, в большинстве своем подразумевающих стартовое неоперативное лечение в виде системной неоадьювантной химио- или гормонотерапии. Оперативное вмешательство предпринимается при наличии убедительной положительной динамики после проведенного неоадьювантного лечения. В то же время существуют работы, указывающие на то, что удаление первичной опухоли ассоциировано с улучшением показателей выживаемости при других заболеваниях, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак и рак желудка. Известно, что удаление первичной опухоли устраняет опухолевую супрессию иммунитета, препятствует распространению опухолевых клеток из первичного очага и может способствовать устранению источника формирования резистентных клонов опухолевых клеток, а может просто являться циторедуктивной манипуляцией, если рассматривать первичную опухоль как просто еще один метастатический очаг [7, 8, 9]. Положительный эффект, а именно улучшение выживаемости, достигается в этой ситуации за счет снижения опухолевой нагрузки и некоторого иммуномодулирующего эффекта [10–14]. Вероятно, экстраполяция этих данных в вопросах лечения распадающихся форм рака молочной железы также может быть справедлива.

Цель работы – улучшение отдаленных результатов лечения больных с распадающимся раком молочной железы путем применения хирургического этапа в комплексном лечении рака молочной железы.

Материал и методы исследования. Основу работы составил анализ отдаленных результатов лечения 176 пациенток, находившихся на лечении с 2009 по 2015 гг. по поводу распадающегося РМЖ. В исследование включены больные с РМЖ, осложненным местным распространением и изъязвлением кожи (T4), при этом стадия заболевания соответствовала ШЬ-IV согласно классификации UICC/AJCC. В статистический анализ не вошли больные, у которых на момент первичного обращения в клинику были зафиксированы рецидивные

формы рака молочной железы, а также пациентки, чьи отдаленные результаты не удалось отследить по разным причинам, не связанным с течением основного или сопутствующих заболеваний.

Отобранные для проведения исследования 176 пациенток были разделены на 2 группы в соответствии с применявшимся лечебным алгоритмом:

– группа сравнения в составе 86 больных с распадающимся раком молочной железы, которые получали лечение в соответствии с общепринятыми схемами, подразумевающими стартовую неоадьювантную лекарственную или лучевую терапию, а также комбинации указанных методов лечения. На основании клинических и патогистологических сведений были определены особенности распадающегося РМЖ, оказывающие существенное негативное влияние на прогноз заболевания, и разработана схема стратификации пациенток в соответствии с риском неблагоприятного течения;

– основная группа в составе 90 пациенток, в которой практиковался тактический подход, разработанный на основе анализа результатов лечения больных группы сравнения. Ключевой компонент разработанного алгоритма подразумевал разделение больных в соответствии с риском неблагоприятного течения заболевания, высокие значения которого служили показанием к более ранним хирургическим вмешательствам, направленным на снижение онкологической нагрузки.

Сопоставимость описанных групп больных определялась путем сравнения ряда параметров – среднего возраста, коморбидного фона согласно шкале CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric), стадии заболевания, наличия и локализации отдаленных метастазов, иммуногистохимических и патогистологических характеристик опухолей.

Возраст больных варьировал от 33 до 91 года, составив $56,3 \pm 26,2$ и $59,1 \pm 25,6$ года для групп сравнения и основной соответственно, при этом статистически значимой разницы при сравнении указанных показателей выявлено не было (95%-ный доверительный интервал (ДИ) для разницы средних возрастов $-6,6$ - $1,1$, $p=0,16$). С учетом возрастного состава исследуемых пациенток коморбидный фон в большинстве случаев был отягощен за счет наличия заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем различной степени компенсации. Объективизация тяжести сопутствующих заболеваний была осуществлена путем подсчета средних значений шкалы CIRS-G. Последующее сравнение полученных результатов позволило выявить отсутствие статистически значимых различий между средними значениями указанной балльной шкалы: $13,5 \pm 10,4$ балла в группе сравнения против $12,6 \pm 9,7$ балла в основной группе ($p=0,21$).

Распространенность заболевания в исследовании определялась согласно международной классификации по системе TNM. Все больные имели распадающуюся

опухоль с местным распространением и изъязвлением кожи, при этом стадия IIIb диагностирована у большей части женщин (94 человека, или 53,4%), стадия IIIc выявлена у 23 (13,1%) больных и стадия IV – у 59 (33,5%) пациенток (рис. 1). Сравнение распределения согласно стадиям заболевания между исследуемыми группами продемонстрировало отсутствие статистически достоверных различий – критерий значимости p согласно тесту Колмогорова–Смирнова составил 0,2. Дальнейший, более детальный анализ стадии заболевания, осуществленный путем сравнения распределения больных согласно параметрам TNM-классификации (варьирувавшем от $pT4N0M0$ до $pT4N$ любое $M1$), продемонстрировал схожие статистические результаты ($p=0,58$).

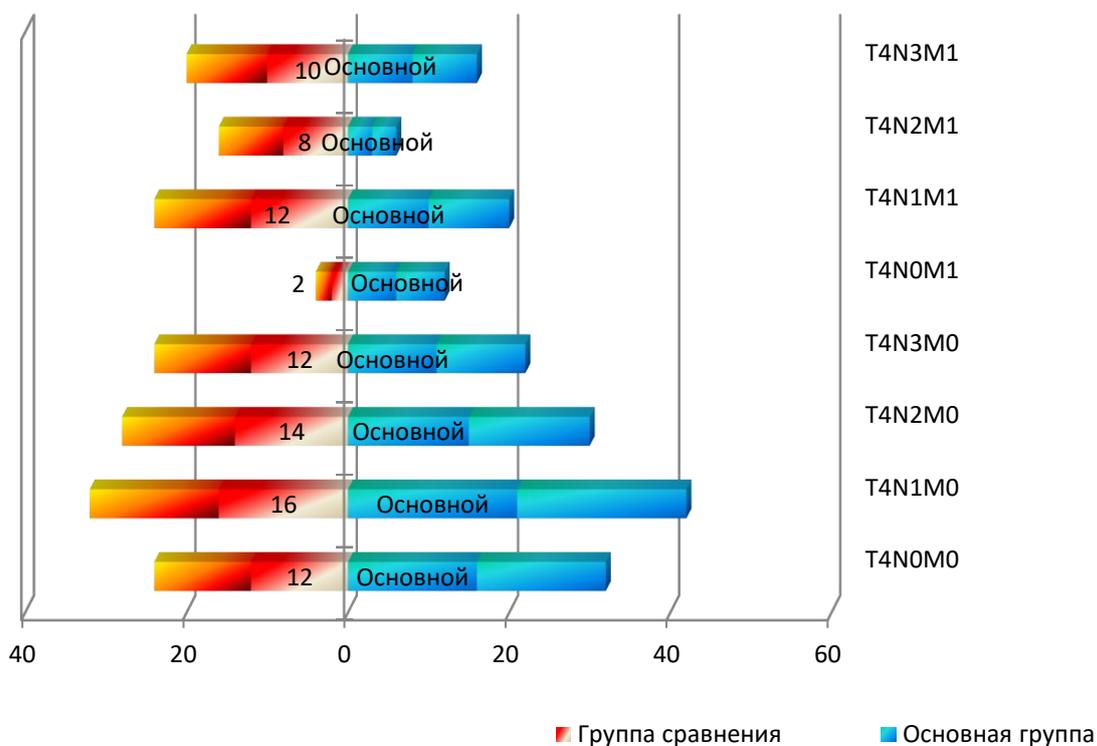


Рис. 1. Стадии заболевания исследуемых групп больных (патологоанатомическая классификация)

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика патогистологических и иммуногистохимических характеристик опухолей в сравниваемых группах. Исходя из представленных данных существенных отличий в структуре степени злокачественности, гормональном и рецепторном статусах, а также в биологическом подтипе опухолей выявлено не было.

Таблица 1

Результаты сравнения морфологических особенности опухолей в исследуемых группах

| Морфологическая характеристика опухоли | | Исследуемые группы (176) | | χ^2 | p |
|--|----------------------------|--------------------------|---------------|----------|------|
| | | Сравнения (86) | Основная (90) | | |
| Степень злокачественности | G1 | 7 (8,1%) | 8 (8,8%) | 2,29 | 0,52 |
| | G2 | 24 (27,9%) | 30 (33,3%) | | |
| | G3 | 53 (61,7%) | 47 (52,4%) | | |
| | н/д* | 2 (2,3%) | 5 (5,5%) | | |
| Экспрессия рецепторов к эстрогенам | + | 44 (51,2%) | 55 (61,1%) | 3,84 | 0,15 |
| | – | 40 (46,5%) | 30 (33,4%) | | |
| | н/д | 2 (2,3%) | 5 (5,5%) | | |
| Экспрессия рецепторов к прогестерону | + | 37 (43,0%) | 40 (44,4%) | 1,35 | 0,51 |
| | – | 47 (54,7%) | 45 (50,1%) | | |
| | н/д | 2 (2,3%) | 5 (5,5%) | | |
| HER2-статус | 1+ | 45 (52,3%) | 31 (34,4%) | 8,69 | 0,07 |
| | 2+ | 28 (32,6%) | 30 (33,3%) | | |
| | 3+ | 3 (3,5%) | 7 (7,8%) | | |
| | – | 8 (9,3%) | 17 (18,9%) | | |
| | н/д | 2 (2,3%) | 5 (5,6%) | | |
| Средние значения Ki67 | | 42,8±29,5% | 35,7±25,0% | – | 0,09 |
| Биологический подтип опухоли | Люминальный А | 25 (29,1%) | 31 (34,5%) | 8,75 | 0,07 |
| | Люминальный В HER2 | 13 (15,1%) | 24 (26,7%) | | |
| | – | | | | |
| | Люминальный В HER2 + | 6 (7,0%) | 4 (4,4%) | | |
| | HER2 гипер-экспрессирующий | 2 (2,3%) | 6 (6,7%) | | |
| | Трижды негативный | 38 (44,2%) | 22 (24,4%) | | |
| н/д | 2 (2,3%) | 3 (3,3%) | | | |

Исследуемые группы были сопоставимы как по характеристикам общесоматического фона, так и по параметрам онкологического процесса.

Лечение больных группы сравнения проводилось в соответствии с общепринятыми принципами, подразумевавшими неoadьювантную лекарственную или лучевую терапию с последующим оперативным лечением в различные сроки от обращения пациенток в лечебное учреждение. В большинстве случаев первым и единственным методом неoadьювантного лечения была химиотерапия (58 больных – 67,5% случаев). У 10 пациенток (11,6%) этот метод лечения дополнялся гормональными препаратами, а в 2 случаях (2,3%) – и местной лучевой терапией. Комбинированная химио- и лучевая терапия была проведена у 8 больных (9,3%), изолированное лечение гормональными препаратами – еще у 8 пациенток (9,3%). В дальнейшем все пациентки группы сравнения были подвергнуты оперативному лечению в различные сроки от момента обращения в стационар, значения которых варьировали от 2,1 до 87,3 месяца, составив в среднем 20,1±15,9 месяца. Наиболее частым оперативным вмешательством, практиковавшимся в группе сравнения, была мастэктомия по Pateu,

проведенная 64 пациенткам (73,6%), на втором и третьем местах по частоте были различные варианты санитарных ампутаций (15 больных – 18,1%) и мастэктомий по Холстеду (2 – 2,3%) соответственно. Различные варианты адъювантной терапии были проведены в подавляющем большинстве случаев – у 65 больных из 86 (75,6%).

Комплекс лечебных мероприятий, практиковавшихся в группе сравнения, соответствовал общепринятым, подразумевавшим неоадъювантную терапию в качестве *up-front* методики. В дальнейшем на основе сведений об отдаленных результатах такого лечения была проанализирована связь между рядом клинических, патоморфологических и иммуногистохимических характеристик, с одной стороны, и общей трехлетней выживаемостью – с другой. Однофакторному анализу подверглись ряд клинических, патогистологических и иммуногистохимических характеристик, после чего 14 параметров, обладавших наибольшими коэффициентами корреляции, были отобраны для проведения ROC-анализа с целью выявления пороговых значений. В таблице 2 суммированы результаты проведенного однофакторного анализа прогностически значимых детерминант с указанием общей выживаемости различных подгрупп пациенток, сформированных в соответствии с выявленными *cut-off* критериями, а также приведены соответствующие критерии значимости.

Таблица 2

Однофакторный анализ предикторов риска развития неблагоприятного исхода у женщин с распадающимся раком молочной железы в группе сравнения

| Фактор | | Число пациентов | ОВ (%) | χ^2 | Log-rank test |
|-----------------------|-----------|-----------------|-----------|----------|---------------|
| Возраст | ≥55 лет | 44 | 81,4±6,9 | 5,0565 | 0,018 |
| | <55 лет | 43 | 58,9±7,5 | | |
| Менопаузальный статус | Менопауза | 78 | 88,9±10,5 | 3,503 | 0,018 |
| | Menses | 8 | 65,7±5,8 | | |
| Клиническая стадия | IIIB | 43 | 70,3±5,7 | 5,4239 | 0,0254 |
| | IIIC+IV | 44 | 58,3±14,2 | | |
| Статус л/у* | N0 | 14 | 73,3±11,4 | 14,86 | 0,0019 |
| | N1 | 28 | 82,4±8 | | |
| | N2 | 22 | 82,6±9,1 | | |
| | N3 | 22 | 23,1±11,7 | | |
| Статус л/у | N0-2 | 64 | 79,8±5,5 | 12,5824 | 0,0021 |

| | | | | | |
|---------------------------|-------------------|----|------------|---------|---------|
| | N3 | 22 | 23,1±11,7 | | |
| Висцеральные метастазы | Есть | 44 | 57,1±9,4 | 5,8588 | 0,0015 |
| | Нет | 42 | 77,3±6 | | |
| Костные метастазы | Есть | 17 | 64,8±16,5 | 0,7584 | 0,3886 |
| | Нет | 69 | 70,4±5,6 | | |
| Множественные метастазы | Есть | 32 | 57,8±8,4 | 7,5282 | 0,0047 |
| | Нет | 54 | 77,6±6,6 | | |
| Степень злокачественности | G1 | 7 | 88±10,5 | 1,4668 | 0,0242 |
| | G2 | 24 | 77,3±8,9 | | |
| | G3 | 53 | 56,5±7,3 | | |
| Степень злокачественности | G1-2 | 31 | 80,7±7,1 | 3,5707 | 0,049 |
| | G3 | 53 | 56,5±7,3 | | |
| Эстрогеновый статус | + | 44 | 78,8 ± 6,3 | 16,6374 | 0,00004 |
| | – | 40 | 49,5±9,2 | | |
| Прогестероновый статус | + | 37 | 82,4±6,5 | 18,862 | 0,0000 |
| | – | 47 | 53,4±8,1 | | |
| Гормональный статус | + | 46 | 62,3±9 | 6,3456 | 0,0119 |
| | – | 40 | 47,6±10,9 | | |
| HER2 статус | + | 31 | 40±15,5 | 0,0034 | 0,9523 |
| | – | 53 | 62,9±7,6 | | |
| Ki67 статус | Низкий | 26 | 83,7±6,7 | 14,7195 | 0,00064 |
| | Высокий | 52 | 54,6±8,8 | | |
| Ki67 статус | ≤ 15% | 36 | 81,1±5,7 | 26,9469 | 0,0000 |
| | > 15% | 50 | 45,3±9,6 | | |
| Биологический подтип | Люминальный А | 25 | 85,7±6,7 | 17,6223 | 0,00015 |
| | Люминальный В | 19 | 58,6±12,1 | | |
| | Трижды негативный | 38 | 51,3±10,1 | | |

* – лимфатический узел

В дальнейшем все выявленные факторы были включены в многофакторный регрессионный анализ, позволивший выделить ряд параметров, обладавших наибольшим прогностическим весом: статус лимфатических узлов N3, отрицательный гормональный статус, значения Ki67 более 15% и наличие висцеральных метастазов. Ранжирование округленных прогностических коэффициентов, рассчитанных с помощью уравнения логарифмированного коэффициента правдоподобия, привело к разделению упомянутых параметров на «большие» и «малые» факторы риска, имеющие связь с прогнозом заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Прогностическая карта с выделением «больших» и «малых» факторов риска неблагоприятного прогноза

| Параметры | Коэффициент правдоподобия | Прогностический коэффициент | Округленный прогностический коэффициент |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---|
| «Большие» факторы | | | |
| Статус N3 | 7,32 | 8,645111 | 8 |
| Отрицательный гормональный статус | 4,68 | 6,702459 | 6 |
| Ki67 более 15% | 4,49 | 6,522463 | 6 |
| «Малые» факторы | | | |
| Наличие висцеральных метастазов | 2,28 | 3,579348 | 3 |
| Возраст <55 лет | 1,49 | 1,731863 | 1 |

Исходя из приведенных данных наибольшее значение округленного прогностического коэффициента имели статус лимфатических узлов N3, отрицательный гормональный статус опухоли и Ki67 более 15%, что позволило отнести указанные параметры к «большим» факторам риска неблагоприятного прогноза. Наличие висцеральных метастазов и возраст женщины младше 55 лет характеризовались меньшими значениями округленного

прогностического коэффициента. На основании приведенных балльных значений был разработан индекс риска неблагоприятного течения заболевания у пациенток с распадающимся РМЖ, согласно которому все больные были стратифицированы на три подгруппы:

– высокого риска (сумма баллов >11). В группе сравнения таких больных было 49, общая трехлетняя выживаемость составила $46,9 \pm 4,5\%$;

– среднего риска (сумма баллов от 5 до 10). Показатель ОВ в этой подгруппе, состоявшей из 21 пациентки, был $66,5 \pm 7,4\%$;

– низкого риска (<5 баллов). Данная подгруппа (16 пациенток) характеризовалась наилучшим показателем трехлетней общей выживаемости – $81,2 \pm 6,6\%$. Различия ОВ между выделенными подгруппами были статистически достоверны (критерий χ^2 Пирсона 6,7, двусторонняя асимптотическая значимость 0,036).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что подобное разделение является обоснованным.

Описанное разделение было применено в основной группе с целью выделения подгруппы пациенток высокого риска, нуждавшихся в более активной хирургической тактике, направленной на максимально раннее снижение общей опухолевой нагрузки оперативным путем. На рисунке 2 приведена последовательность мероприятий, практиковавшаяся в основной группе, состоявшей из 90 больных с распадающимся раком молочной железы.



Рис. 2. Лечебный алгоритм, применявшийся в основной группе

В соответствии с предложенным индексом, все пациентки основной группы были подразделены следующим образом.

Подгруппа высокого риска (51 больная – 56,7%), в которой в качестве первичного лечебного мероприятия было избрано оперативное вмешательство. Этому контингенту больных, как правило, выполнялись обширные резекции с иссечением существенных площадей кожных покровов, требовавшие выполнения послабляющих разрезов с целью закрытия образовавшихся дефектов кожных покровов. Каждой из 51 больной в послеоперационном периоде проводилась адъювантная химио- или гормонотерапия, а также комбинации указанных методик. С учетом времени, необходимого для предоперационного стадирования опухоли и проведения иммуногистохимического анализа, оперативные вмешательства пациенткам указанной подгруппы выполнялись в кратчайшие сроки – в пределах 2 недель от обращения в стационар.

В подгруппе среднего риска, состоявшей из 29 пациенток (32,2%), в качестве up-front терапии осуществлялась лекарственная или лучевая терапия по сокращенной программе с дальнейшим оперативным лечением независимо от эффекта неoadъювантного лечения. В дальнейшем пациентки, у которых не было зафиксировано ответа на стартовую терапию, получали в обязательном порядке послеоперационную адъювантную лекарственную терапию.

Больные в подгруппе низкого риска неблагоприятного течения рака молочной железы (10 пациенток – 11,1%) получали лечение в соответствии с общепринятыми принципами, аналогичными практиковавшимся в группе сравнения.

Анализ основной и группы сравнения согласно описываемому распределению продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы, иными словами, средний риск неблагоприятного течения в обеих группах был примерно одинаков (критерий χ^2 Пирсона 2,62, двусторонняя асимптотическая значимость 0,27).

Исходя из разработанного алгоритма специфическое дооперационное лечение проводилось в подгруппах среднего и низкого риска (39 – 43,3% больных основной группы). Сравнение структуры и длительности дооперационных мероприятий с аналогичными в группе сравнения продемонстрировало статистически значимую разницу в характере выбранного неoadъювантного лечения за счет относительного преобладания в основной группе комбинированных способов неoadъювантной терапии – химио- + гормонотерапии (критерий χ^2 Пирсона 12,3, $p=0,015$). Подобные, более жесткие схемы обусловлены уменьшенными сроками дооперационной терапии и стремлением провести более раннее оперативное вмешательство в подгруппе больных среднего риска. Итоговая продолжительность предоперационного лечения составляла от 1,1 до 30,4 месяца, составив в среднем $7,1 \pm 6,0$ месяца. Упомянутая разница в длительности предоперационного лечения в сравниваемых

группах составила 13,0 месяца (95%-ный ДИ для разницы средних 9,4–16,6) в пользу основной группы.

Все пациенты основной группы были прооперированы в различные сроки после обращения в стационар: после предоперационного обследования (группа высокого риска), предоперационного лечения по сокращенной (больные среднего риска) и стандартной программам (пациентки низкого риска). Сравнительный анализ структуры выполненных оперативных вмешательств продемонстрировал несколько большее количество санитарных резекционных вмешательств в группе сравнения: 15 (17,4%) против 9 (10%) в основной группе. Впрочем, величина указанных различий не достигала статистически значимых значений (критерий χ^2 Пирсона 3,84, $p=0,28$). Различия имелись также в частоте назначения послеоперационной терапии (92,2% в основной против 75,6% группы сравнения, критерий χ^2 Пирсона 9,1, $p=0,003$). При сохранении приблизительно равных пропорций химио- и гормонотерапии комбинированное лечение в основной группе практиковалось чаще (отношение рисков 4,85, 95%-ный ДИ 1,87–12,56 в пользу основной группы).

Результаты исследования и их обсуждение. Эффективность разработанного алгоритма оценивалась исходя из сравнения общей и бессобытийной трехлетней выживаемости в группе сравнения и основной группы, а также частоты и структуры послеоперационных осложнений.

Неосложненный послеоперационный период имел место у 79 (87,7%) больных основной и 82 (95,3%) пациентов группы сравнения. В остальных случаях зафиксированы различные (чаще всего раневые) осложнения, связанные с проведением обширных резекционных вмешательств. Летальный исход в раннем послеоперационном периоде был зафиксирован у одной пациентки основной группы в результате развития тяжелой послеоперационной пневмонии с явлениями сепсиса на фоне метастатического поражения легких. Структура отклонений от нормального течения послеоперационного периода представлена в таблице 4.

Таблица 4

Послеоперационные осложнения в сравниваемых группах

| Характер послеоперационных осложнений | Исследуемые группы (176) | |
|---|--------------------------|---------------|
| | Сравнения (86) | Основная (90) |
| Неосложненное послеоперационное течение | 79 (87,7%) | 82 (95,3%) |
| Серома послеоперационной раны | 4 (4,7%) | 3 (3,3%) |

| | | |
|---|----------|----------|
| Заживление раны вторичным натяжением вследствие краевого некроза послеоперационной раны | 2 (2,3%) | 6 (6,7%) |
| Бронхолегочные осложнения | 2 (2,3%) | 4 (4,4%) |
| Желудочно-кишечное кровотечение | 1 (1,2%) | 0 |
| Острый инфаркт миокарда | 1 (1,2%) | 1 (1,1%) |
| Другие осложнения | 0 | 1 (1,1%) |

Таким образом, частота раневых осложнений в основной группе в среднем превышала аналогичный показатель в группе сравнения. Впрочем, статистически значимого уровня данные различия не достигали (критерий χ^2 Пирсона 3,23, $p=0,072$).

Сравнительная характеристика временных параметров, зафиксированных в исследуемых группах (средних длительности наблюдения, выживания, в том числе бессобытийного, а также общей и бессобытийной трехлетней выживаемости) приведена в таблице 5.

Таблица 5

Результаты наблюдения за пациентками сравниваемых групп

| Параметр | Группа сравнения (86) | | Основная группа (90) | | p |
|--|-----------------------|------------|----------------------|------------|-------|
| | Среднее | 95%-ный ДИ | Среднее | 95%-ный ДИ | |
| Длительность наблюдения, месяцев | 39,2 | 34,4–44,0 | 36,3 | 32,9–39,7 | 0,33 |
| Длительность выживания, месяцев | 54,5 | 46,1–62,9 | 66,9 | 58,1–75,6 | <0,05 |
| Длительность бессобытийного выживания, месяцев | 51,9 | 44,3–59,5 | 58,3 | 50,5–66,2 | <0,05 |
| Количество событий | 8 (9,3%) | – | 12 (13,3%) | – | 0,4 |
| Общая выживаемость, % | 69,3 | 58,3–79,5 | 76,8 | 66,2–87,4 | 0,015 |
| Бессобытийная выживаемость, % | 69,1 | 58,5–79,7 | 68,9 | 57,9–79,9 | 0,174 |

Исходя из полученных результатов средняя длительность наблюдения существенным образом не отличалась в сравниваемых группах: 39,2 и 36,3 месяца в группе сравнения и основной соответственно. Также статистически значимых отличий не было выявлено при сравнении частоты событий – 9,3 против 13,3% (критерий χ^2 Пирсона 5,48, $p=0,91$) – и бессобытийной выживаемости, составившей 69,3% и 68,9% в группах сравнения и основной соответственно ($p=0,17$). Напротив, общая трехлетняя выживаемость в основной группе, равно как и продолжительность выживания, значимо превышали аналогичные показатели группы сравнения (рис. 3 и 4).

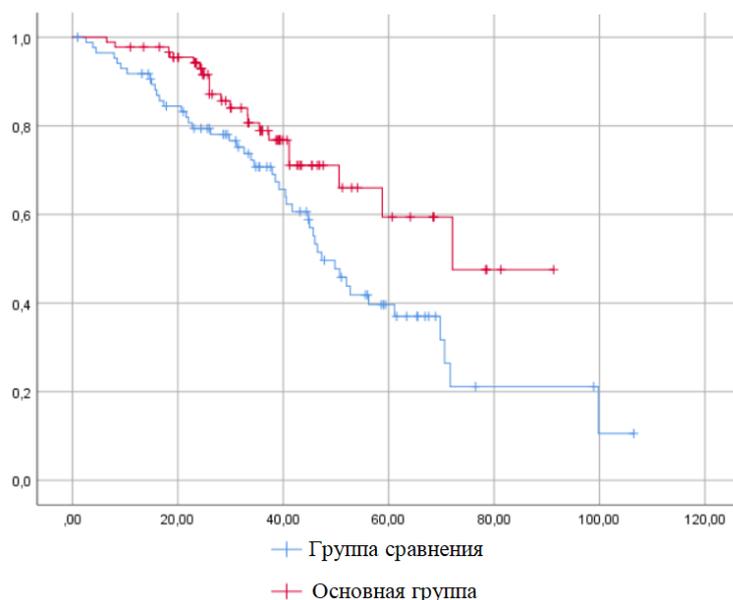


Рис. 3. Общая трехлетняя выживаемость в сравниваемых группах ($p=0,015$)

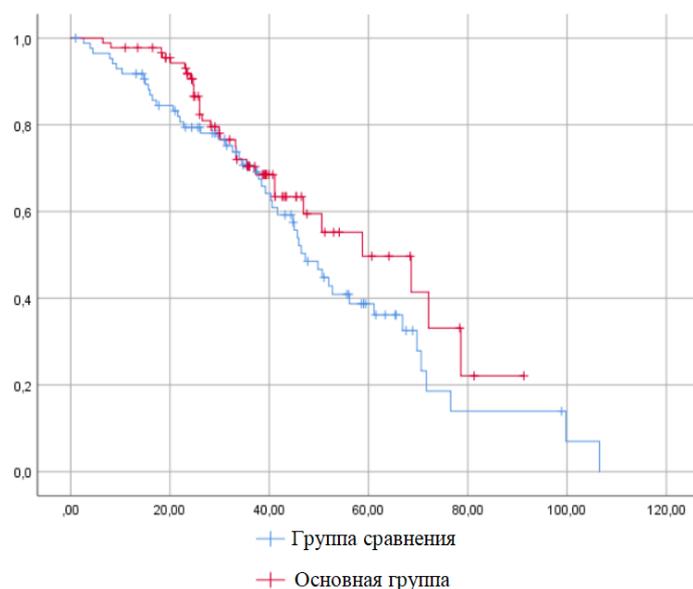


Рис. 4. Бессобытийная трехлетняя выживаемость в сравниваемых группах ($p=0,174$)

Таким образом, применение разработанного алгоритма позволило увеличить общую выживаемость среди пациенток основной группы без существенного влияния на остальные показатели результативности лечения. Безусловно, итоговая разница в показателях трехлетней выживаемости невелика, однако с учетом особенностей изучаемого контингента больных распадающимся раком молочной железы III и IV стадий подобные отличия имеют значение. Дальнейшая работа в данном направлении может способствовать улучшению результатов лечения пациенток с поздними стадиями рака молочной железы.

Выводы

1. Частота применения лекарственной противоопухолевой терапии, как и средняя ее продолжительность, значительно меньше за счет применения комбинированных схем и стремления осуществить раннее оперативное вмешательство.

2. Применение хирургического метода в комплексном лечении распадающегося РМЖ позволило провести «условно радикальное» лечение 152 (86,37%) больных, что дало возможность провести послеоперационное лечение в полном объеме.

3. Применение указанного алгоритма не оказывает влияния на частоту рецидивов и прогрессирования заболевания, однако способствует росту общей трехлетней выживаемости.

4. Отсутствие изменений в бессобытийной выживаемости при наличии достоверной разницы в ОВ можно объяснить снижением общей онкологической нагрузки в результате практики более ранних оперативных вмешательств; при этом какого-либо патогенетического воздействия на звенья патологического процесса не оказывается, ввиду чего частота рецидивов и прогрессирования сохраняется на прежнем уровне.

Список литературы

1. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Назаров А.А. Системная лучевая терапия: варианты лечения метастатического поражения скелета // Паллиативная медицина и реабилитация. 2013. № 1. С. 5-9.
2. Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019. № 8. С. 295-302.
3. Lang J.E., Tereffe W., Mitchell M.P., Rao R., Feng L., Meric-Bernstam F., Bedrosian I., Kuerer H.M., Hunt K.K., Hortobagyi G.N., Babiera G.V. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. P. 1893-1899.
4. Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р., Бекашев А.Х., Медведев С.В., Белов Д.М., Гаспарян Т.Г. Клинический случай комбинированного лечения рака молочной железы с метастазами в головной мозг и его оболочки // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016. №1. С. 83-87.
5. Орлова Р.В., Вайзьян Р.И. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы // Вопросы онкологии. 2015. № 2. С. 244-251.
6. Akay C.L., Ueno N.T., Chisholm G.B., Hortobagyi G.N., Woodward W.A., Alvarez R.H., Bedrosian I., Kuerer H.M., Hunt K.K., Huo L., Babiera G.V. Primary tumor resection as a component

of multimodality treatment may improve local control and survival in patients with stage IV inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2014. Vol. 120. P. 1319-1328.

7. Чернова Е.В., Хайленко В.А., Артамонова Е.В., Лактионов К.П., Трофимова О.П., Манзюк Л.В., Комов Д.В. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы // *Российский онкологический журнал*. 2013. № 2. С. 27-30.

8. Badwe R., Hawaldar R., Nair N., Kaushik R., Parmar V., Siddique S., Budrukkar A., Mittra I., Gupta S. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16. P. 1380-1388.

9. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247 (5). P. 732-738.

10. Cady B., Nathan N.R., Michaelson J.S., Golshan M., Smith B.L. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. P. 3384-3395.

11. Harris E., Barry M., Kell M.R. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. P. 2828-2834.

12. Закиряджаев А.Д., Болотина Л.В., Сухотько А.С. Хирургическое удаление первичной опухоли в составе комплексного лечения у больных раком молочной железы IV стадии // *Сибирский онкологический журнал*. 2015. Т. 1. С. 19-25.

13. Hazard H.W., Gorla S.R., Scholtens D., Kiel K., Gradishar W.J., Khan S.A. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2008. Vol. 113 (8). P. 2011-2019.

14. Timuçin Erol, Nazlı Eylem İmamoglu, Büsra Aydın, Z. Ekim Taslıkiran, Günes Esendaglı Primary tumor resection for initially staged IV breast cancer An emphasis on programmed death-ligand 1 expression, promoter methylation status, and survival. *Medicine*. 2019. № 98. P. 1-6.