

На правах рукописи

СОПРОМАДЗЕ СОФИО ВАСОЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
САРКОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Соболевский Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты:

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Портной Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения №1 Частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина».

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

Защита состоится «16» марта 2023 года в 13-00 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 «.....»..... 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинский наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Саркомы молочной железы (СМЖ) представляют собой чрезвычайно редкую и гетерогенную группу неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы, составляющую менее 1% от общего количества злокачественных новообразований молочной железы и менее 5% всех сарком мягких тканей (May D. и соавт., 1991; Kattan M. и соавт., 2002; Yin M. и соавт., 2016).

Редкость первичных СМЖ затрудняет любое проспективное исследование и создает значительные трудности в диагностике и лечении данной патологии. Практически все опубликованные работы, касающиеся СМЖ, содержат небольшие выборки, колеблющиеся от 25 до 83 пациентов. При этом клиничко-патологические характеристики материала широко варьируют. Так, медианный возраст пациентов при первичной диагностике СМЖ варьирует от 30 до 60 лет, 5-летняя выживаемость больных колеблется от 14 до 90%, частота местного рецидива – от 15-73%, разнообразен и подтип СМЖ (Terrier P. и соавт., 1989; McGowan T. и соавт., 2000; Adem C. и соавт., 2004; Lahat G. и соавт., 2012).

Ввиду редкости и неоднородности СМЖ в настоящее время нет рандомизированных исследований и нет единых рекомендаций, подтверждающих эффективность какой-либо конкретной стратегии лечения. Однако существует общепринятое мнение о том, что радикальное хирургическое удаление опухоли с адекватными краями резекции во всех случаях должно быть приоритетным методом лечения (Hefny A., 2004; Sheth G., 2012; Wang F. и соавт., 2015; Holm M. и соавт., 2016; Chugh R. и соавт., 2016г.), а химио- и лучевую и терапию следует использовать у пациентов с высоким риском прогрессирования болезни при наличии опухолевых клеток в краях резекции, СМЖ высокой степени злокачественности и размерами более 5 см (Hefny A. и соавт., 2004; Surov A., 2011г.; Wang F. и соавт., 2015; Holm M. и соавт., 2016). Режим лечения нужно разрабатывать индивидуально с обязательным использованием междисциплинарного подхода (Monroe A. и соавт., 2003г.; Harris J. и соавт.,

2010г.). При этом следует отметить низкую частоту ответов на системные методы терапии (Torres К.и соавт., 2013г.).

В нашей стране первые исследования проблем диагностики и лечения СМЖ проведены Воротниковым И.К. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 1999 г. (Воротников И.К., 1999г.). После этого в течение более 20 лет никаких исследований этой редкой опухоли в России не проводилось. Поэтому в настоящее время в стране нет оптимизированного подхода к лечению СМЖ. В зарубежных источниках литературы также нет единого мнения, и продолжается дискуссия об объемах хирургического вмешательства, включающих органосохраняющие операции и мастэктомию. Эффективность химио- и лучевой терапии СМЖ также изучена недостаточно.

Цель исследования

Оптимизация существующих режимов хирургического и комбинированного лечения сарком молочной железы для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить общую и безрецидивную выживаемость больных саркомой молочной железы в зависимости от гистологического подтипа опухоли, степени злокачественности и объема проведенного лечения.

2. Определить виды, частоту и сроки прогрессирования сарком молочной железы в зависимости от гистологического подтипа опухоли, степени злокачественности и объема проведенного лечения.

3. Уточнить показания и противопоказания к различным объемам хирургического и комбинированного лечения пациентов с саркомами молочной железы.

4. Уточнить показания и противопоказания к различным объемам органосохраняющих хирургических вмешательств, мастэктомии и реконструктивно-пластическим операциям у больных саркомами молочной железы.

5. Оценить факторы прогноза прогрессирования сарком молочной железы.

Методология и методы исследования

В исследование включены 56 пациенток с саркомой молочной железы, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2000-2017 гг.

Проведена сравнительная оценка общей и безрецидивной выживаемости больных, а также видов, частоты и сроков прогрессирования болезни в зависимости от размеров, гистологического подтипа, степени дифференцировки саркомы молочной железы и объема проведенного лечения.

В зависимости от размеров опухоли выделены 3 группы:

В I группу включены 27 (48,2%) пациенток с опухолью размером 5 см и менее.

Во II группу вошли 26 (46,4%) больных, у которых размер опухоли превышал 5 см.

В III группу включены 3 (5,4%) пациентки, у которых размер опухоли не определен ввиду нерадикального хирургического лечения до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

В зависимости от степени дифференцировки саркомы молочной железы выделены следующие группы:

Группа I – 17 (30,4%) пациенток со степенью злокачественности опухоли G1 (n=5) и G2 (n=12).

Группа II – 39 (69,6%) больных, у которых степень злокачественности опухоли соответствовала G3 (n=34) и Gx (n=5).

В зависимости от гистологического подтипа саркомы сформированы 3 группы:

В I группу включена 21 (37,5%) больная плеоморфной саркомой молочной железы.

В II группу – 15 (26,8%) пациенток со злокачественной листовидной опухолью молочной железы с дифференцировкой в саркому. Из них у 6 (10,7%)

наблюдалась дифференцировка в фибросаркому, у 4 (7,1%) – в плеоморфную саркому, у 4 (7,1%) – в липосаркому и у 1 (1,8%) – в лейомиосаркому.

В III группу вошли 20 (35,7%) пациенток с редкими видами саркомы молочной железы. Из них у 6 (10,7%) выявлена ангиосаркома, у 6 (10,7%) – липосаркома, у 3 (5,4%) – фибросаркома, у 1 (1,8%) – рабдомиосаркома, у 1 (1,8%) – лейомиосаркома. У 3 (5,4%) человек была радиоиндуцированная саркома молочной железы, у двух из них – лейомиосаркома и у одной (1,8%) – ангиосаркома.

В зависимости от объема проведенного лечения саркомы молочной железы выделены следующие группы:

Группа I – 30 (53,4%) пациенток, которым выполнено только хирургическое лечение.

Группа II – 26 (46,6%) больных, которым проведено комбинированное (n=22) или комплексное (n=4) лечение.

Критерием включения в исследование являлось наличие гистологической верификации саркомы молочной железы и отсутствие отдаленных метастазов.

Для анализа результатов исследования все данные формализованы с помощью самостоятельно разработанного кодификатора и внесены в базу, созданную на основе электронных таблиц MS EXCEL из пакета MICROSOFT OFFICE. Статистическую обработку данных и построение диаграмм выполнили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel с использованием пакета программ медико-биологической статистики «ФАКТОР».

Научная новизна

Проведено первое за последние 20 лет исследование саркомы молочной железы в России. На сравнительно большом репрезентативном клиническом материале оценены уровни общей и безрецидивной выживаемости пациенток с крайне редкой онкологической патологией. Определены показатели выживаемости в зависимости от гистологического подтипа опухоли, степени ее злокачественности и объема проведенного лечения. Оценены лечебная тактика и риск прогрессирования плеоморфной саркомы молочной железы,

злокачественной листовидной саркомы, липосаркомы, агниосаркомы, фибросаркомы и рабдомиосаркомы молочной железы. Выявлены клинико-морфологические факторы прогноза заболевания и определены показания к различным объемам оперативного вмешательства и комбинированному лечению. Разработан оптимальный алгоритм лечения больных саркомой молочной железы, базирующийся на клиническом состоянии пациентов и морфологических характеристиках опухоли.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты клинического исследования редко встречающейся саркомы молочной железы позволяют:

- персонализировать тактику лечения пациентов в зависимости от гистологического подтипа опухоли и степени ее злокачественности;
- определить необходимость максимального объема оперативного вмешательства и проведения комбинированного или комплексного лечения.

Разработан современный алгоритм лечения больных саркомой молочной железы, учитывающий клинико-морфологические характеристики опухоли.

Личный вклад

Автор самостоятельно провела аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, касающейся саркомы молочной железы, разработала дизайн исследования и проанализировала регистр данных.

Автор принимала непосредственное участие в ряде хирургических вмешательств различного объема, выполненных по поводу саркомы молочной железы, а также участвовала в консилиумах, принимающих решение о тактике ведения пациенток, включенных в данное исследование.

Автор самостоятельно провела анализ результатов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных, включенных в исследование, выполнила статистическую обработку данных, интерпретировала полученные результаты и оформила диссертационную работу.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»), направлению исследований п. 4. Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. Общая и безрецидивная выживаемость больных саркомой молочной железы статистически значимо зависит от фенотипа опухоли, ее степени злокачественности и состояния края резекции после органосохраняющих операций.

2. Факторами риска прогрессирования саркомы молочной железы являются высокая степень злокачественности (G3), такие гистологические подтипы опухоли как фибросаркома, плеоморфная саркома, ангиосаркома и выполнение органосохраняющей операции в объеме радикальной или секторальной резекции молочной железы.

3. Разработанный в данном исследовании алгоритм лечения пациентов с саркомой молочной железы учитывает основные клиничко-морфологические характеристики опухоли и является эффективным инструментом персонифицированного выбора тактики лечения.

Внедрение результатов исследования

Разработанный в исследовании алгоритм лечения пациентов с саркомой молочной железы апробирован, внедрен в клиническую практику и в настоящее время активно применяется в отделении пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Материалы диссертации используются в процессе лекционного и практического обучения врачей на кафедре онкологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XX итоговой научной конференции Общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 08.04.2022 г. на совместной научной конференции отделения пластической хирургии, онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоортопедии), онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной хирургии) отдела общей онкологии, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 3 научных публикациях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 46 рисунками. Список литературы представлен 89 источниками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Согласно цели и задачам исследования проведен ретроспективный анализ клинико-морфологических показателей сарком молочной железы (СМЖ) у 56 больных женщин, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 г. по 2017 г.

В исследование вошли только пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом саркомы молочной железы. Ни у кого из них не было полиморфной опухоли с элементами рака молочной железы и отдаленных метастазов.

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2017 г.

В зависимости от выбранной тактики лечения все пациентки разделены на три группы, сопоставимые по возрасту и стадии заболевания и представленные на рисунке 1.

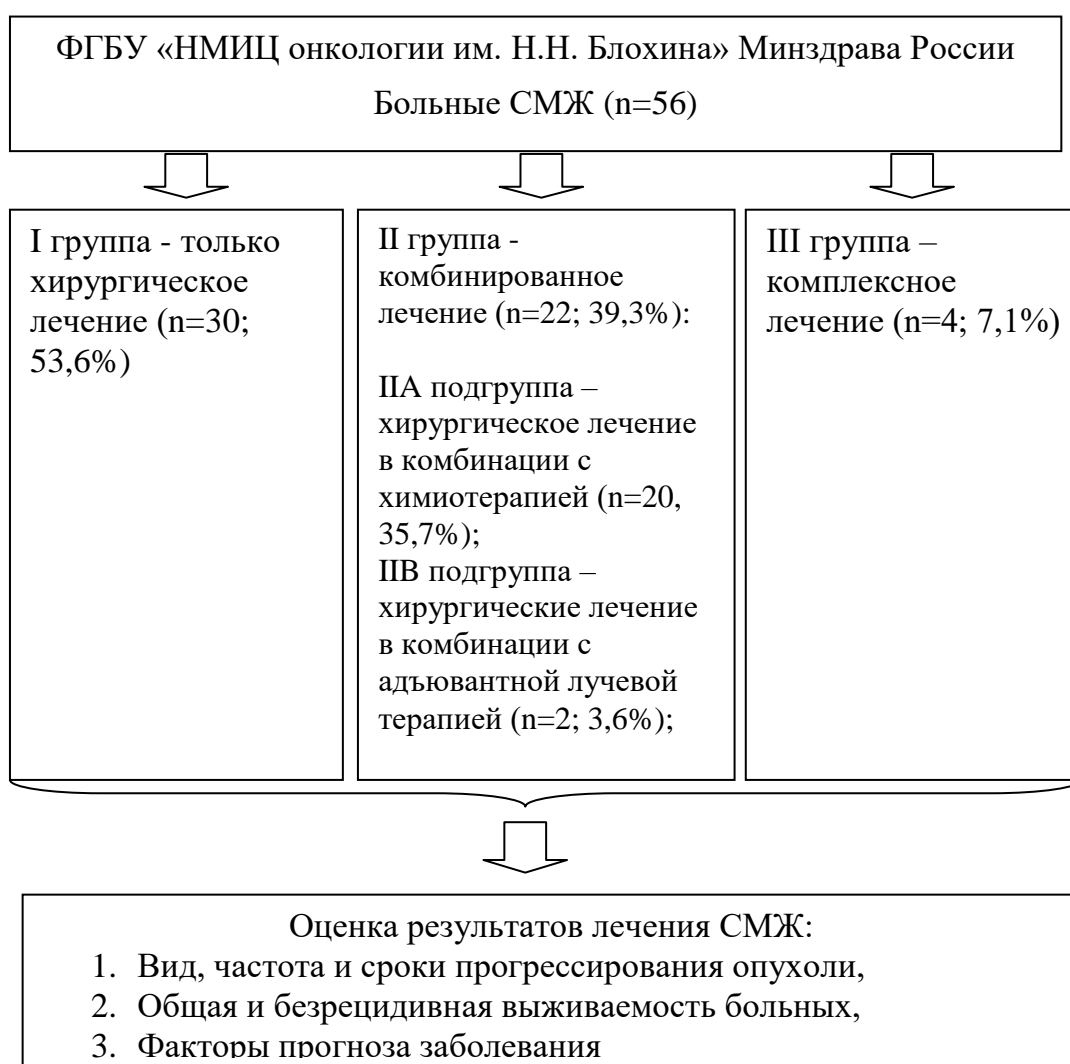


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Морфологическая характеристика СМЖ у 56 больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Морфологическая характеристика СМЖ

Показатель		Количество больных (n=56)	
		Абс.	%
Размер опухоли (Т)	T1	27	48,2
	T2	26	46,4
	Tx	3	5,4
Степень злокачественности (G)	G1	5	8,9
	G2	12	21,4
	G3	34	60,7
	Gx	5	8,9
Фенотип	ЗЛО ¹	15	26,8
	ПС ²	21	37,5
	Липосаркома	6	10,7
	РИС ³	3	5,4
	Лейомиосаркома	1	1,8
	Ангиосаркома	6	10,7
	Фибросаркома	3	5,4
	Рабдомиосаркома	1	1,8

Только хирургическое лечение СМЖ получили 30 (53,4%) больных, комбинированное – 22 (39,3%) и комплексное – 4 (7,1%). Объемы выполненных хирургических вмешательств представлены в таблице 2.

Лучевая терапия (РОД 2,5 Гр, СОД 50 Гр) проведена 6 пациенткам (10,7%), химиотерапия по индивидуальным схемам – 24 (42,9%).

¹Здесь и далее: ЗЛО – злокачественная листовидная опухоль с дифференцировкой в саркому молочной железы

²Здесь и далее: ПС – плеоморфная саркома молочной железы

³Здесь и далее: РИС – радиоиндуцированная саркома молочной железы)

Таблица 2 — Распределение больных СМЖ в зависимости от объема хирургического лечения

Объем хирургического лечения	Количество больных (n=56)	
	Абс.	%
Секторальная резекция	15	26,8
Радикальная резекция	3	5,4
Радикальная мастэктомия	12	21,4
Радикальная мастэктомия реконструкцией экспандером-эндопротезом Беккера	3	5,4
Мастэктомия реконструкцией экспандером-эндопротезом Беккера	4	7,1
Мастэктомия	15	26,8
Мастэктомия с резекцией грудной стенки	2	3,6
Радикальная мастэктомия с резекцией большой грудной мышцы с реконструкцией TRAM-лоскутом	2	3,6

Результаты исследования

После проведенного лечения у 27 (48,2%) из 56 больных, включенных в исследование, выявили прогрессирование СМЖ в сроки от 1 до 89 мес. У 8 (14,29%) человек диагностированы только локальные рецидивы, у 12 (21,43%) – только отдаленные метастазы, у 7 (12,5%) – выявлены и локальный рецидив опухоли, и отдаленные метастазы.

Мы проанализировали зависимость характера прогрессирования СМЖ от 6 факторов. Статистически значимое влияние оказали только 4 фактора: степень злокачественности и фенотип опухоли, объем проведенного лечения и величина края резекции опухоли при органосохраняющих операциях. Результаты представлены в таблицах 3 и 4.

Максимальная частота прогрессирования (64,7%) отмечена у пациенток с низкодифференцированными (G3) СМЖ. Частота рецидивов у них составила 32,3%, частота метастазов достигла 50%. У 17,7% больных этой группы выявлены

и рецидив, и отдаленные метастазы. В группе пациенток с высокодифференцированными СМЖ (G1) частота прогрессирования минимальна (1,8%, $p=0,045$ по сравнению с G3).

Таблица 3 — Характер прогрессирования СМЖ в зависимости от степени злокачественности опухоли, ее фенотипа и объема проведенного лечения

Показатель	Прогрессирование СМЖ								
	Частота		Срок ($m \pm \sigma$; мес.)	Вид					
				Рецидив		Метастазы		Рецидив + метастазы	
	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Степень злокачественности									
G1 (n=5)	1	1,8*	89	-	-	1	20*	-	-
G2 (n=12)	3	25*	7,7±4	3	25	-	-	-	-
G3 (n=34)	22	64,7	15,4±17	11	32,3	17	50	6	17,7
Gx (n=5)	1	20	14	-	-	-	-	1	20
Фенотип									
ЗЛО (n=15)	6	40 ⁺	7,0±2,8	4	26,7	1	6,7 ⁺	1	6,7 ⁺
ПС (n=21)	17	71,4	16,5±17,4	7	33,3	14	66,7	6	28,6
Редкие СМЖ (n=20)	6	30 ⁺	26,8±31,9	3	15	3	15 ⁺	-	-
Объем лечения									
Хирургическое (n=30)	19	63,6	19,4±24,2	10	33,3	15	50	6	20
Комбинированное (n=22)	7	31,8 [#]	10,7±8,6	4	18,2	3	13,6 [#]	-	-
Комплексное (n=4)	1	25	20	-	-	-	-	1	20
* различия достоверны по сравнению с G3 ($p<0,05$)									
+ различия достоверны по сравнению с ПС ($p<0,001$)									
# различия достоверны по сравнению с хирургическим лечением ($p<0,05$)									

Самое неблагоприятное течение заболевания наблюдалось у больных плеоморфной саркомой молочной железы. Частота прогрессирования составила 71,4%, частота локальных рецидивов – 33,3%, частота отдаленных метастазов – 66,7%. У 28,6% пациенток выявлены и рецидив, и метастазы. Редкие СМЖ протекали более благоприятно. Частота их прогрессирования в 2,4 раза ниже по сравнению с плеоморфной саркомой – 30% ($p=0,01$), частота метастазов – в 4,4 раз ниже (6,7%, $p=0,001$), сочетания рецидива с метастазами ни у кого не было.

Проведенное нами исследование показало, что у больных, получивших комбинированное лечение, частота прогрессирования СМЖ в 2 раза ниже, чем у пациентов, которым выполнено только хирургическое вмешательство (31,8% vs 63,6%; $p=0,04$; таблица 3). Показатели местных рецидивов не имели статистически значимых различий, однако частота метастазов была в 3,7 раз ниже (13,6% vs 50%; $p=0,005$). Ни у кого из пациентов, получивших комплексное лечение, не было сочетания местного рецидива с отдаленными метастазами.

При анализе характера прогрессирования СМЖ у 18 пациенток, которым выполнены органосохраняющие операции, выявлена прямая статистически значимая зависимость срока развития локального рецидива от величины края резекции (Рисунок 2).

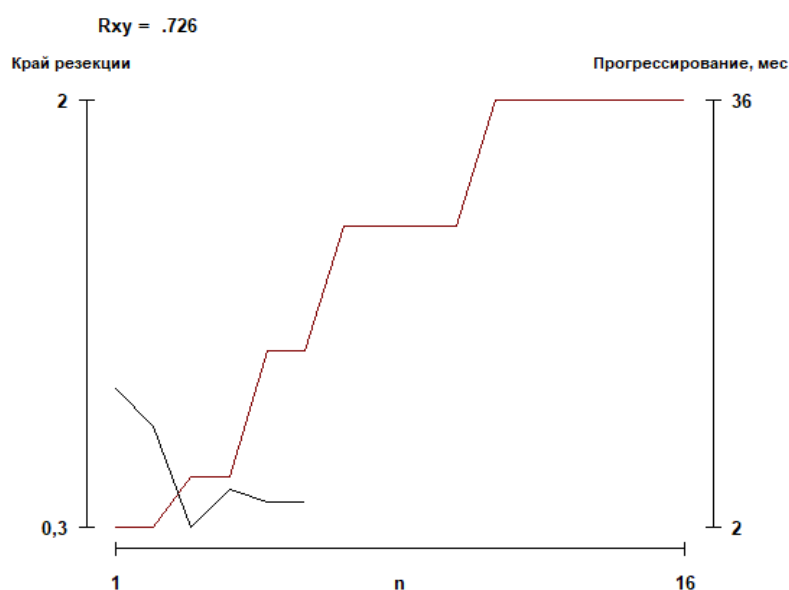


Рисунок 2 — Прямая зависимость срока развития рецидива СМЖ от величины края резекции опухоли

Следует отметить, что, по данным морфологического исследования операционного материала, у всех больных были «чистые края резекции», размеры которых колебалась от 0,3 см до 2,5 см включительно. При величине края резекции менее 1,0 см частота прогрессирования СМЖ в виде локального рецидива составила 80% в среднем через 7,5 мес. после операции, в то время как при крае резекции 2,0 см и более ни у кого не было локального рецидива (Таблица 4).

Таблица 4 — Характер прогрессирования СМЖ в зависимости от величины края резекции опухоли

Величина края резекции	Прогрессирование СМЖ								
	Частота		Срок (m±б; мес.)	Вид					
				Только рецидив		Метастазы		Рецидив + метастазы	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<2 см (n=12)	8	66,7	8±2,6*	4	33,3*	2	16,7	2	16,7
<i><1 см (n=5)</i>	4	80	7,5±4,9	1	20	1	20	2	40
<i>1-2 см (n=7)</i>	4	57,1*	8,5±7,7*	3	42,6*	1	14,3	-	-
≥2 см (n=6)	1	16,7	36	-	-	1	16,7	-	-

* различия достоверны по сравнению с краем резекции 2,0 см (p<0,02)

В таблице 5 представлены благоприятные и неблагоприятные признаки прогноза прогрессирования СМЖ, выявленные в результате многофакторного анализа.

Таблица 5 — Коэффициент веса (КВ) информативных признаков прогноза прогрессирования СМЖ

Фактор	Неблагоприятный	КВ	Благоприятный	КВ
Размер опухоли	T2	0,114	-	-
Степень злокачественности опухоли (G)	G3	0,383	G1	-0,16
			G2	-0,041
Фенотип опухоли	Фибросаркома	0,949	Липосаркома	-0,215

Продолжение таблицы 5

Фенотип опухоли	ПС	0,432	Лейомиосаркома	-1,307
	Ангиосаркома	0,432		
	ЗЛО	0,219		
Объем операции	Радикальная резекция	0,555	Мастэктомия	-0,231
Объем лечения	-	-	Химиотерапия	-0,309
			Адьювантная лучевая терапия	-0,292
Схемы химиотерапии	Монохимиотерапия доксорубицином	1,046	GemTax	-0,205

К благоприятным факторам прогноза прогрессирования СМЖ относятся такой фенотип опухоли как липосаркома и лейомиосаркома, высокая и умеренная степени дифференцировки опухоль (G1 и G2), выполнение мастэктомии, проведение химиотерапии в рамках комбинированного лечения, частности, использование схемы включающей GemTax (гемзар и таксотер), адьювантная лучевая терапия. Использование факторов, представленных в таблице 5, позволяет предсказать прогрессирование СМЖ с вероятностью 75%. График соответствия расчетных прогностических значений по весовой функции регрессионно-факторного анализа и опытных значений по критерию «прогрессирование» представлен на рисунке 3.

Ретроспективно мы смогли предсказать прогрессирование СМЖ у 45 (80,3%) из 56 больных, включенных в исследование.

Для решения вопроса об индивидуальном прогнозе прогрессирования СМЖ необходимо суммировать соответствующие коэффициенты веса с учетом их знака. При положительном значении суммы коэффициентов возможно прогрессирование болезни. Отрицательный результат свидетельствует о благоприятном течении. При анализе совокупности признаков необходимо учитывать все коэффициенты веса, так как они могут нивелировать друг друга.

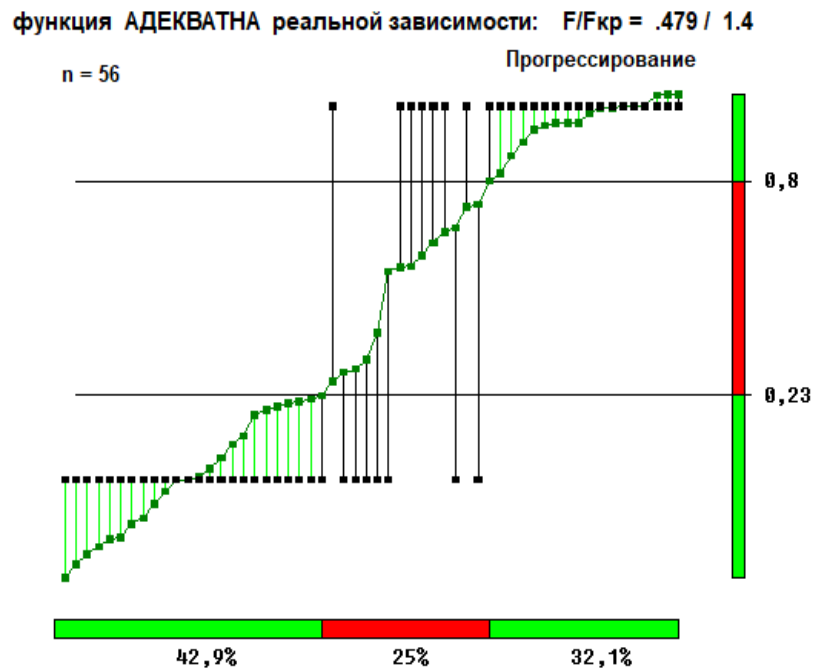


Рисунок 3 — График соответствия расчетных прогностических значений по весовой функции регрессионно-факторного анализа и опытных значений по критерию «прогрессирование»

Средний срок наблюдения за 56 пациентами после проведенного лечения СМЖ составил $64 \pm 6,3$ мес., 5-летняя общая выживаемость больных – $50 \pm 6,2\%$ (медиана $59,5 \pm 6,3$ мес.), безрецидивная выживаемость – $37,1 \pm 6,7\%$, (медиана $28 \pm 6,7$ мес.), соответственно 10-летняя выживаемость $5,3 \pm 7,9\%$ и $5,2 \pm 2,3\%$.

Проведен анализ выживаемости в зависимости от размеров СМЖ, ее фенотипа, степени злокачественности, объема и характера лечения, величины края резекции опухоли. В таблице 6 представлены только статистически значимые факторы: степень злокачественности СМЖ, ее фенотип и величина края резекции опухоли.

Так как выживаемость пациентов с высоко (G1) и умеренно (G2) дифференцированными опухолями была аналогичной, мы объединили их в одну группу (n=17). Вторую группу (n=39) составили больные низкодифференцированными (G3) СМЖ и пациентки с неустановленной степенью злокачественности опухоли (Gx), их выживаемость также была аналогичной.

Таблица 6 — Показатели выживаемости больных СМЖ

Фактор		5-летняя выживаемость			
		Общая		Безрецидивная	
		%	p	%	p
Степень злокачественности СМЖ (G)	G1+G2	76,4±4,6		64,6±2,9	
	G3+Gx	38,3±4,8	p=0,005	25,6±9,5	p=0,01
Фенотип СМЖ	ЗЛО	62,3±9,8	p=0,04	43,5±3,6	
	ПС	23,7±8,6		18,8±10,5	
	Редкие СМЖ	68,4±2,6	p=0,005	52,6±4,2	p=0,01
Величина края резекции опухоли	< 2,0 см	30,8±4,6		22,8±3,1	
	≥ 2,0 см	80±10,1	p=0,04	60±8,1	p=0,04

Пятилетняя общая выживаемость больных группы G1+G2 составила 76,4% (медиана 92±13,7 мес.) и в 2 раза (p=0,005) превысила аналогичный показатель группы G3+Gx (38,3%; медиана 45±5,6 мес.). Уровень безрецидивной выживаемости был в 2,5 раза выше (64,6% vs 25,6%; p=0,01; Рисунок 4).

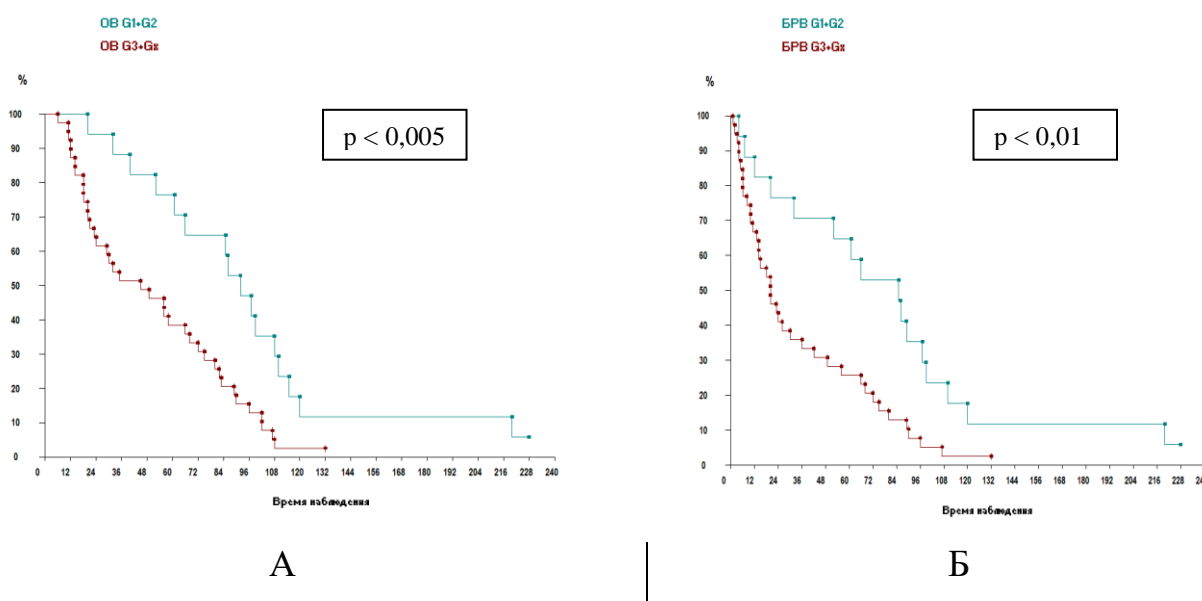


Рисунок 4 — Выживаемость больных в зависимости от степени злокачественности СМЖ: А - Общая выживаемость, Б - Безрецидивная выживаемость

Фенотип опухоли также статистически значимо повлиял на выживаемость больных. Максимальные показатели отмечены у пациенток с редкими СМЖ (68,4%), минимальные – с плеоморфной саркомой (Рисунок 5, Таблица 6).

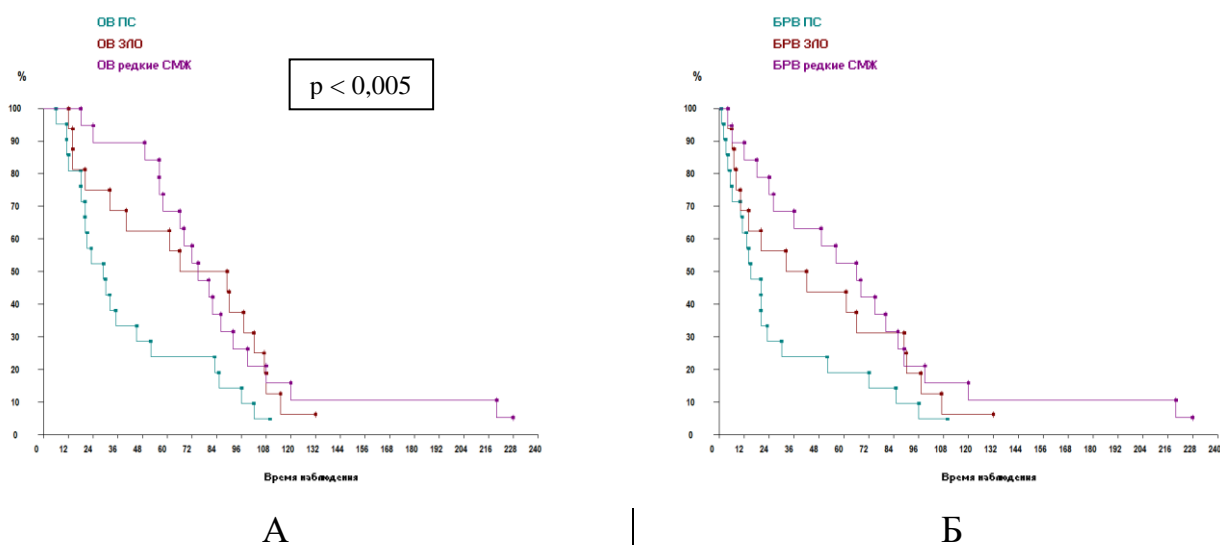


Рисунок 5 —Выживаемость больных СМЖ в зависимости от фенотипа опухоли: А - Общая выживаемость, Б - Безрецидивная выживаемость

При анализе выживаемости в зависимости от объема проведенного лечения и вида хирургического вмешательства, включающего органосохраняющие операции и мастэктомию, достоверных различий не получено.

Следует отметить, что выполнение лимфаденэктомии (n=20) также статистически значимо не повлияло на показатели общей и безрецидивной выживаемости больных СМЖ. Существенное влияние оказала только величина края резекции опухоли (Рисунок 6, Таблица 6).

Пятилетняя общая выживаемость больных, у которых край резекции 2 см и более, составила 80% (медиана $97 \pm 37,1$ мес.) и 2,6 раза превысила показатель пациенток с краем резекции менее 2 см (30,8%, медиана $40 \pm 8,1$ мес.; $p=0,04$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациенток первой группы также в 2,6 раз выше (60,1%, медиана $97 \pm 40,7$ мес. vs 22,8%, медиана $13 \pm 9,9$ мес.; $p=0,04$).

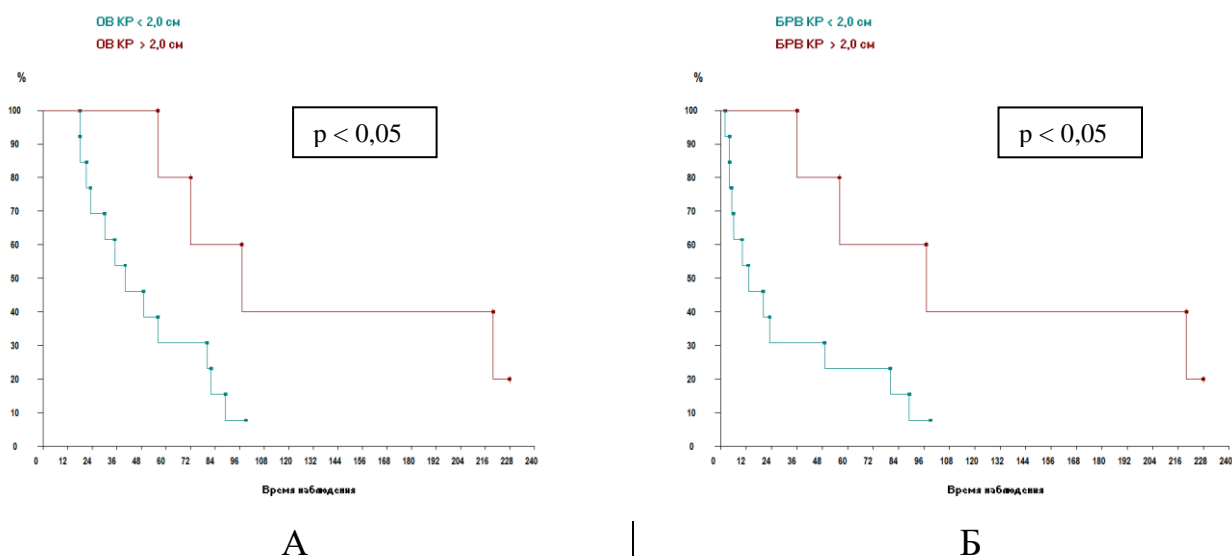


Рисунок 6 — Выживаемость больных СМЖ в зависимости от величины края резекции опухоли: А Общая выживаемость, Б - Безрецидивная выживаемость

Руководствуясь результатами проведенного исследования, мы рекомендуем при оценке степени тяжести СМЖ и выборе тактики лечения учитывать не только классификацию TNM, но и фенотип опухоли. Алгоритм лечения сарком молочной железы представлен на рисунке 7.



Рисунок 7 – Алгоритм лечения сарком молочной железы

Выполнение органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций возможно при размере опухолевого узла менее 5 см с соблюдением «чистого края резекции», величина которого должна быть 2 см и более, при этом необходимо проведение адъювантной терапии. Комбинированный подход в объеме хирургического вмешательства и адъювантной терапии необходим у больных СМЖ высокой степени злокачественности (G3) с учетом морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли.

ВЫВОДЫ

1. Общая и безрецидивная выживаемость больных саркомой молочной железы статистически значимо зависят от фенотипа ($p < 0,05$) и степени злокачественности ($p < 0,005$) опухоли. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями G1-G2 составляет 76,4%, безрецидивная – 64,62%, с опухолями G3+Gx – только 38,3%, и 34,4%. Аналогичные показатели больных плеоморфной СМЖ соответственно составляют 23,7% и 18,8%, злокачественной листовидной опухолью с дифференцировкой в саркому – 62,3% и 43,5%, редкими формами СМЖ (ангиосаркома, фибросаркома, лейомиосаркома, РИС, рабдомиосаркома, липосаркома) – 68,4% и 52,6%.

2. Частота прогрессирования СМЖ у больных опухолями G1-G2 составляет 23,5% в среднем через $28 \pm 40,8$ мес. после окончания лечения. При опухолях G3-Gx частота прогрессирования достигает 58,9% в среднем через $16,8 \pm 16,6$ мес. после окончания лечения. Плеоморфная саркома молочной железы прогрессирует в 71,4% случаев, злокачественная листовидная опухоль – в 40% случаев, редкие формы СМЖ – в 30%. Частота прогрессирования СМЖ после только хирургического лечения составила 63,3%, после комбинированного и комплексного лечения – 31,8% и 25% соответственно.

3. Комбинированное лечение (операция и нео-/адъювантная химиотерапия или адъювантная лучевая терапия) целесообразно рекомендовать при лечении низкодифференцированных СМЖ, в то время как только хирургическое лечение показано при высокодифференцированных СМЖ.

4. Лимфаденэктомия не оказывает влияния ни на прогрессирование болезни, ни на выживаемость пациентов. У больных, перенесших органосохраняющее хирургическое лечение СМЖ, эти показатели напрямую статистически значимо зависят от величины края резекции. Фактором благоприятного течения СМЖ является соблюдение «чистого» края резекции 2 см и более, при отсутствии таковой необходимо выполнение мастэктомии. Таким пациентам можно проводить реконструктивно-пластические операции.

5. Факторами риска прогрессирования СМЖ являются высокая степень злокачественности (G3), такой фенотип опухоли как плеоморфная саркома, фибросаркома, ангиосаркома, выполнение органосохраняющей операции в объеме радикальной или секторальной резекции молочной железы.

6. Разработанный в данном исследовании алгоритм лечения пациентов с саркомой молочной железы учитывает основные клиничко-морфологические характеристики опухоли и является эффективным инструментом персонифицированного выбора тактики лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Сопромадзе, С.В.** Лечение сарком молочной железы. Обзор литературы (включены результаты диссертационного исследования) / С.В. Сопромадзе, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, А.А. Феденко // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2018. — Т.10. — №1. — С. 33-38.

2. **Сопромадзе, С.В.** Результаты лечения сарком молочной железы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» / С.В. Сопромадзе, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, А.А. Феденко // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2018. — Т.10. — №2. — С. 43-48.

3. **Сопромадзе, С.В.** Саркома молочной железы. Выбор тактики лечения. Факторы прогноза / С.В. Сопромадзе, В.А. Соболевский, А.А. Феденко, О.В. Крохина, О.Ю. Горбачева, А.С. Соловьева // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2019. — Т.11. — №2. — С. 25-33.