



© А.В. Петровский^{1,2}, В.А. Амосова¹, А.А. Румянцев¹, М.А. Фролова¹,
Е.И. Коваленко¹, Е.В. Артамонова¹

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

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

© Alexander V. Petrovsky^{1,2}, Viktoria A. Amosova¹, Alexey A. Rumyantsev¹, Mona A. Frolova¹,
Elena I. Kovalenko¹, Elena V. Artamonova¹

Influence of the Timing of Surgery on the Long-term Outcomes in Patients with Locally Advanced Breast Cancer

¹FSBI N.N. Blokhin NMRC of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). Несмотря на увеличение выявления РМЖ на ранних стадиях, по-прежнему значительная часть впервые выявленных случаев носят местно-распространенный характер. Подходы к лечению таких стадий претерпевали серьезные изменения, в результате которых общепринятым стандартом был признан комплексный (тримодальный) подход, включающий применение на первом этапе неoadъювантной лекарственной терапии и локальных методов (хирургическое лечение, лучевая терапия) на втором. При этом, несмотря на постоянно увеличивающийся объем знаний об эффективности и безопасности хирургических вмешательств, нерешенными остаются многие аспекты. В частности, открытым остается вопрос влияния сроков выполнения хирургического лечения на вероятность полной патоморфологической регрессии опухоли, а также отдаленные результаты лечения пациенток.

Цель. Выработать оптимальный подход к определению сроков выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным раком молочной железы.

Материалы и методы. В данной работе представлен ретроспективный сравнительный анализ данных пациенток с местно-распространенным РМЖ со стадией опухолевого процесса IIIA-IIIС, проходивших обследование и лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2020 гг. На первом этапе всем больным была проведена неoadъювантная химиотерапия и/или эндокринотерапия, далее — хирургическое лечение. В работе описано влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с различными подтипами РМЖ; а также на безрецидивную выживаемость и частоту развития хирургических осложнений.

Introduction. Over the past few decades, the incidence of breast cancer (BC) has been steadily growing. Despite an increase in the detection of early-stage BC, a significant number of newly diagnosed cases are still locally advanced. Approaches to the treatment of these stages have changed considerably. As a result, a comprehensive (trimodal) approach, including the use of neoadjuvant drug therapy in the first stage and local methods (surgery, radiotherapy) in the second stage, has been recognised as the generally accepted standard. At the same time, despite an ever-increasing body of knowledge about the efficacy and safety of surgery, many issues remain unresolved. In particular, the influence of the timing of surgery on the likelihood of complete pathomorphological regression of the tumour and the long-term outcomes of treatment remain unresolved.

Aim. To develop an optimal approach to determining the timing of surgery after completion of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced BC.

Materials and Methods. This paper presents a retrospective comparative analysis of the data of patients with locally advanced stage IIIA-IIIС BC who were evaluated and treated at the Research Institute of Clinical Oncology of FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia from 2000 to 2020. All patients received neoadjuvant chemotherapy and/or endocrine therapy in the first stage, followed by surgical treatment. The paper describes the effect of the timing of surgical treatment on the rate of complete pathological tumor regression in patients with different BC subtypes, as well as on recurrence-free survival and the incidence of surgical complications.

Результаты. По результатам проведенного многофакторного анализа было показано независимое негативное влияние временного интервала (> 42 дней) до проведения хирургического лечения на вероятность констатации полной патоморфологической регрессии опухоли ($p = 0,049$). Факт позднего проведения хирургического вмешательства также снижает показатели безрецидивной выживаемости пациенток, в первую очередь, при высокоагрессивных опухолях молочной железы (тройной негативный, люминальный и нелюминальный HER2-позитивный варианты, $p = 0,026$). Кроме того, выявлено, что выполнение хирургических вмешательств в ранние сроки (до 21 дня) после завершения неoadъювантной химиотерапии ассоциируется с достоверным повышением рисков хирургических осложнений (14,5 %, $p = 0,009$).

Заключение. Результаты нашего исследования позволили определить оптимальные сроки выполнения хирургического вмешательства у больных местно-распространенным РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; сроки выполнения хирургического этапа; отдаленные результаты; полный патоморфологический ответ

Для цитирования: Петровский А.В., Амосова В.А., Румянцев А.А., Фролова М.А., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Влияние сроков выполнения хирургического лечения на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 340-350.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-340-350

✉ Контакты: Амосова Виктория Андреевна, Amosova_va@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — всемирный лидер в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В структуре общей онкологической заболеваемости (оба пола) доля РМЖ составила 12,1 %. В 2021 г. в Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано 69 714 новых случаев развития РМЖ, что соответствует доле в 22,1 % от числа всех выявленных злокачественных новообразований у женщин [1]. Следует отметить, что несмотря на улучшение методов диагностики и визуализации, удельный вес пациентов с запущенными стадиями (III–IV) остается на достаточно высоком уровне — 27,7 % [2].

Подходы к лечению местно-распространенного РМЖ претерпевали колоссальные изменения, в результате которых общемировым стандартом был признан комплексный (тримодальный) подход, включающий применение на первом этапе неoadъювантной лекарственной терапии и локальных методов на втором. Это позволило добиться значительных успехов в снижении частоты местных рецидивов, увеличения частоты полных морфологических ответов, а также улучшения качества жизни.

При лечении местнораспространенных форм РМЖ задача предоперационной лекарственной терапии состоит в переводе нерезектабельных опухолей в резектабельное состояние. Регрессия опухоли под влиянием лекарственной терапии может способствовать выполнению органосохраняющих операций у пациентов, изначально обреченных на полное удаление железы.

Results. Multivariate analysis showed an independent negative effect of the time interval (> 42 days) before surgical treatment on the probability of complete pathological tumor regression ($p = 0.049$). Late surgical intervention also reduces recurrence-free survival, primarily in patients with highly aggressive BCs (triple negative, luminal and non-luminal HER2-positive variants, $p = 0.026$). In addition, surgical interventions performed early (up to 21 days) after completion of neoadjuvant chemotherapy were found to be associated with a significantly increased risk of surgical complications (14.5 %, $p = 0.009$).

Conclusion. The results of our study allowed us to determine the optimal timing of surgery in patients with locally advanced BC.

Keywords: breast cancer; timing of the surgical treatment; long-term outcomes; complete pathological response

For Citation: Alexander V. Petrovsky, Viktoria A. Amosova, Alexey A. Rumyantsev, Mona A. Frolova, Elena I. Kovalenko, Elena V. Artamonova. Influence of the timing of surgery on the long-term outcomes in patients with locally advanced breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 340-350. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-340-350

Постоянно увеличивающийся объем знаний об эффективности и безопасности хирургических вмешательств при РМЖ закономерно ведет к расширению показаний к их выполнению — с одновременным возникновением новых вопросов и вызовов, на которые еще только предстоит найти ответы клиницистам и исследователям.

До сих пор не определены оптимальные сроки выполнения хирургического вмешательства у пациенток с местно-распространенным РМЖ после неoadъювантной лекарственной терапии. Большинство авторов склоняются к интервалу до выполнения хирургического лечения ≤ 6 нед., хотя литературные данные носят противоречивый характер. Так, одной из первых работ, подтвердивших данный факт, стало исследование в MD Anderson Cancer Center. В 2015 г. R. Sanford и соавт. опубликовали одноцентровый ретроспективный анализ (1995–2007 гг.), в который вошла 1 101 пациентка с I–III стадиями РМЖ, которым проводилась антрациклин- и/или таксан-содержащая неoadъювантная химиотерапия. В зависимости от времени до выполнения хирургического лечения пациентки были разделены на 3 группы: ≤ 4 нед. ($n = 335$; 30,4 %), 4–6 нед. ($n = 524$; 47,6 %) и 6–24 нед. ($n = 242$; 22,0 %) соответственно. По результатам исследования, авторами были получены противоречивые результаты. В подгруппах пациенток с временем до выполнения хирургического лечения ≤ 4 нед., 4–6 нед. и > 6 нед. показатель 5-летней

общей выживаемости составил 79 %, 87 % и 81 % соответственно, при этом различия между группой 4–6 нед. и остальными были статистически достоверными ($p < 0,05$). В свою очередь, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 74 %, 78 % и 74 % соответственно ($p > 0,2$). Однако в дальнейшем авторами работы был проведен дополнительный многофакторный анализ, результаты которого продемонстрировали отсутствие различий в общей выживаемости и безрецидивной выживаемости между сформированными подгруппами пациенток [3].

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

M. Al-Masri и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты анализа лечения 468 пациенток с I–III стадиями РМЖ, проходившие лечение в клинике King Hussein Cancer Center (Иордания). Медиана наблюдения составила 46 мес. В зависимости от времени до выполнения хирургического лечения пациентки были разделены на три группы: < 4 нед. ($n = 142$), 4–8 нед. ($n = 284$) и > 8 нед. ($n = 42$). В группе пациенток с временем до выполнения хирургического лечения < 4 нед. у большего числа пациенток (69 %) была III стадия опухолевого процесса по сравнению с группой 4–8 нед. (57 %) и > 8 нед. (38 %), различия были статистически достоверными ($p < 0,001$). По другим характеристикам сформированные группы были сопоставимы. По результатам исследования, достоверных различий в отдаленных результатах лечения между группами пациенток с точки зрения безрецидивной выживаемости выявлено не было ($p = 0,546$). В то же время обращает на себя внимание тот факт, что пациентки с временем до хирургического лечения ≥ 8 нед. характеризовались достоверно худшей общей выживаемостью (ОР 2,851; $p = 0,044$), по сравнению с группой 4–8 нед. Значимых различий между пациентками, прооперированными в срок < 4 нед. и 4–8 нед. отмечено не было [5].

C. Arciego и соавт. в 2019 г. опубликовали ретроспективную работу, посвященную оценке

временного интервала между завершением неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) и выполнением хирургического этапа лечения у пациенток с I–III стадиями РМЖ, в анализ вошло 388 пациенток, проходивших лечение в период с 1998 по 2010 гг. Медиана времени между НАХТ и хирургическим лечением составила 35 дней (5–163 дня). Авторами не было получено значимых различий в результатах лечения пациенток с точки зрения общей или безрецидивной выживаемости в зависимости от временного интервала до хирургического лечения при анализе временных интервалов (≤ 4 нед., 4–6 нед., 6–8 нед. или > 8 нед.), а также при анализе данного показателя как продолжительной переменной [6].

Culliane и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты мета-анализа, включавшего 5 исследований (8 974 пациентки) и посвященного попытке уточнения оптимальных сроков выполнения хирургического лечения при РМЖ после неoadъювантной химиотерапии. По результатам исследования, было выявлено, что выполнение хирургического лечения в сроках ≤ 8 нед. с момента завершения неoadъювантной химиотерапии ассоциировано с улучшением безрецидивной выживаемости пациенток (ОШ 0,71; $I^2 = 0$ %, $p = 0,04$). В то же время более короткий временной интервал до хирургического лечения, < 4 нед. не приводит к значимому улучшению как общей (ОШ 0,78; $p = 0,37$; $I^2 = 60$ %), так и безрецидивной выживаемости (ОШ 1,01; $p = 0,93$; $I^2 = 18$ %). Авторы не проводили дополнительного мета-регрессионного анализа для уточнения влияния на отдаленные результаты других факторов, таких как стадия опухолевого процесса или иммунофенотип опухоли [7].

A. Bartholomew и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного выполнению мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса после проведения НАХТ. В качестве одной из задач исследования авторы выбрали оценку частоты послеоперационных осложнений в зависимости от срока с момента завершения НАХТ. В работу было включено 832 пациентки. Медиана времени до выполнения хирургического лечения составила 40,5 дней (20–165 дней). Авторами исследования не было выявлено значимого влияния временного интервала между завершением неoadъювантной химиотерапии и выполнением хирургического лечения на частоту послеоперационных осложнений в одно- и многофакторном анализе ($p > 0,1$). К сожалению, авторы не провели анализ отдаленных результатов лечения пациенток в зависимости от временного фактора [8].

Все перечисленные выше работы обладают рядом недостатков и не позволяют достоверно определить оптимальные сроки проведения хи-

рургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным РМЖ. Это и предопределяет актуальность проведения нашего исследования. Цель исследования — выработать оптимальный подход к определению сроков выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным РМЖ (ША–ШС стадий).

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный сравнительный анализ данных пациентов с местно-распространенным РМЖ со стадией опухолевого процесса ША–ШС (за исключением пациенток с Т3N1M0 стадией по классификации TNM), проходивших обследование и лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2020 гг. Всем больным на первом этапе была проведена неoadьювантная химиотерапия и/или эндокринотерапия, далее они были подвергнуты хирургическому лечению. Адьювантное лечение в исследуемых группах назначалось с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения. Послеоперационные осложнения (серома, лимфорея, болевой синдром, отек верхней конечности, нарушение чувствительности плеча, инфицирование раны, ограничение подвижности в плечевом суставе) оценивались в соответствии с биномиальным принципом деления (есть или нет), без дополнительного разделения по подтипам и степени тяжести.

Первичной конечной точкой была выбрана частота полной патоморфологической регрессии (пПР) опухоли после выполнения хирургического лечения в зависимости от времени до выполнения хирургического лечения. Последнее рассчитывалось как количество дней между последним днем последнего курса химиотерапии и датой хирургического лечения. Вторичные конечные точки включали: влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с различными подтипами РМЖ; а также на безрецидивную выживаемость и частоту развития хирургических осложнений по классификации Clavien-Dindo.

Статистический анализ и обработка полученных результатов проводились с использованием программы IBM SPSS. Statistic 26. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана – Майера. Для сравнения уровней выживаемости использовался log-rank-тест. Применялся 95 % доверительный интервал и двусторонний Р. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 (p = 0,05).

Факторы риска, влияющие на выживаемость, искали при помощи регрессии Кокса (одно- и многофакторный анализы).

Результаты

Исследуемую когорту больных составили 874 пациентки с ША–ШС стадиями РМЖ (таблица).

**Общая характеристика пациенток
General characteristics of the patients**

Признак	N пациенток	% (min-max)
Всего включено	874	100 %
Возраст, медиана	45,8 лет	25,9–74,0 лет
Стадия Т*		
T1	254	29,1 %
T2	138	15,7 %
T3	292	33,4 %
T4	190	21,7 %
Стадия N*		
N0	52	5,9 %
N1	275	31,5 %
N2	413	47,2 %
N3	134	15,3 %
Стадия AJCC		
ША	571	65,3 %
ШВ	169	19,3 %
ШС	134	15,3 %
Размер опухоли, медиана	61 мм	20–121 мм**
Гистологический тип		
Протоковый	793	90,7 %
Дольковый	71	8,1 %
БДУ/другие типы	10	1,1 %
Ст. злокачественности		
Grade 1	166	19,0 %
Grade 2	416	47,6 %
Grade 3	292	33,4 %
Подтип опухоли		
Люминальный А	181	20,7 %
Люминальный В (HER2-)	128	14,6 %
Люминальный В (HER2+)	199	22,8 %
HER2+	151	17,4 %
Тройной негативный	215	24,5 %
Предоперационная**		
Химиотерапия	794	90,8 %
Эндокринотерапия	85	9,7 %
Анти-HER2-терапия	361	41,3 %
Другие виды терапии***	5	0,57 %
Мутации BRCA1/2		
Выявлены	102	11,7 %
Не выявлены	618	70,7 %
Статус неизвестен	154	17,6 %
Полный патоморфоз		
Нет	613	70,1 %
Да	261	29,9 %
Время до хирургического лечения, медиана	30 дней	10–95 дней

*указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; **сумма составляет > 100 %, т. к. одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadьювантной терапии (например, химиотерапия + анти-HER2-терапия); БДУ — без дополнительного уточнения.

Наибольшее количество пациенток относилось к люминальным суррогатным подтипам РМЖ — 508 (58,2 %), из них люминальный А и люминальный В подтип были у 181 (20,7 %) и 327 (37,4 %) пациенток соответственно, у 151 (17,4 %) был HER2-позитивный РМЖ без экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а у 215 (24,5 %) был тройной негативный подтип РМЖ. Наиболее часто в качестве предоперационного лечения назначалась химиотерапия, вне зависимости от подтипа опухоли. Данный вид лечения был проведен всем (100 %) пациенткам с тройным негативным вариантом РМЖ и с HER2-позитивным подтипом данного заболевания. При люминальном А и люминальном В подтипах химиотерапия проводилась у 142 (78,5 %) и 286 (87,5 %) пациенток соответственно. Неoadъювантная эндокринотерапия как самостоятельный метод лечения была назначена 39 (21,5 %) и 46 (14,1 %) пациенткам соответственно, при этом у 5 (0,57 %) пациенток был осуществлен переход с эндокринотерапии на химиотерапию в связи с отсутствием клинического эффекта.

Медиана времени до проведения хирургического лечения в общей популяции исследования составила 30 дней (от 10 до 95 дней). Большинство пациенток прошли хирургический этап лечения в срок от 23 до 39 дней. Медиана длительности наблюдения за включенными в исследование пациентками составила 147 мес. (95 % ДИ 144–152 мес.). Нами проведен анализ (методом Каплана – Майера) по времени до выполнения хирургического лечения в зависимости от суррогатного подтипа опухоли (рис. 1). Было выявлено, что пациентки с люминальным А подтипом, по сравнению с другими подтипами РМЖ, характеризовались достоверно более долгим периодом до выполнения хирургического этапа лечения ($p = 0,012$).

Частота констатации полной патоморфологической регрессии в зависимости от сроков выполнения хирургического лечения и других факторов

По результатам проведенного однофакторного анализа данных, время до проведения хирургического лечения достоверно ассоциировалось с вероятностью обнаружения полной патоморфологической регрессии опухоли — увеличение данного срока на каждый 1 день было ассоциировано со снижением шансов на достижение полного патоморфоза опухоли (ОШ 0,982; $p = 0,009$). Ожидается, другими факторами, оказывающими значимое влияние на вероятность достижения полного лечебного патоморфоза были подтип опухоли — «агрессивные» подтипы РМЖ, нелюминальный HER2-позитивный и

тройной негативный характеризовались наибольшей вероятностью достижения полной патоморфологической регрессии опухоли ($p < 0,0001$ для обоих сравнений), по сравнению с люминальным А подтипом.

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

Примечательно, что при оценке влияния размеров первичной опухоли на вероятность достижения полного патоморфоза было выявлено, что его вероятность тем ниже, чем больше размеры первичной опухоли — за каждый 1 мм увеличения размеров первичной опухоли вероятность полной патоморфологической регрессии статистически достоверно снижалась (ОШ 0,99; $p = 0,041$).

По результатам проведенного многофакторного анализа, нами было подтверждено независимое негативное влияние временного интервала до проведения хирургического лечения на вероятность достижения полной патоморфологической регрессии опухоли ($p = 0,049$).

Для того, чтобы дополнительно уточнить влияние сроков до выполнения хирургического лечения на вероятность констатации полного патоморфоза опухоли у пациенток с местно-распространенным РМЖ проведен анализ с включением показателя времени до хирургического лечения в виде категориальной переменной — с трансформацией исходных данных и разбивкой их на три временных периода: 0–21 день (до 3 недель), 22–42 дня (3–6 нед.) и > 42 дней (> 6 нед.). Такое разделение по времени было выбрано с учетом данных литературы.

По результатам проведенного регрессионного анализа, было выявлено, что наиболее выраженное снижение шансов на обнаружение полной патоморфологической регрессии опухоли отмечалось при задержке выполнения оперативного лечения ≥ 42 дней с момента завершения химиотерапии ($p = 0,033$).

В то же время с учетом отсутствия достоверных различий между категориями ≤ 21 дня и 22–42 дней ($p = 0,332$) нами было принято решение об их объединении и проведении бинаминального анализа этого фактора в рамках схожей многофакторной модели. В таком случае время до хирургического лечения > 42 дней также достоверно оказывало негативное влияние на шансы достижения полного патоморфоза ($p = 0,049$).

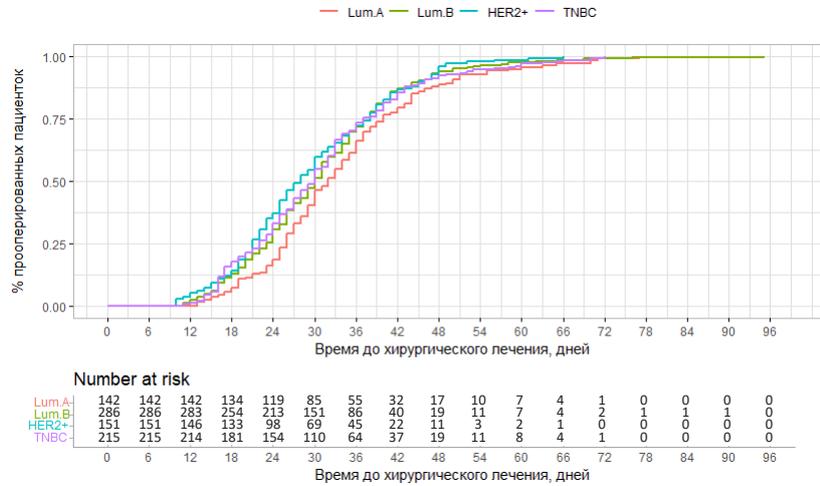


Рис. 1. Инвертированная кривая Каплана – Майера по времени до выполнения хирургического лечения (в зависимости от фенотипа опухоли)
 Fig. 1. Inverted Kaplan – Meier curve for time to surgical treatment (depending on tumor phenotype)

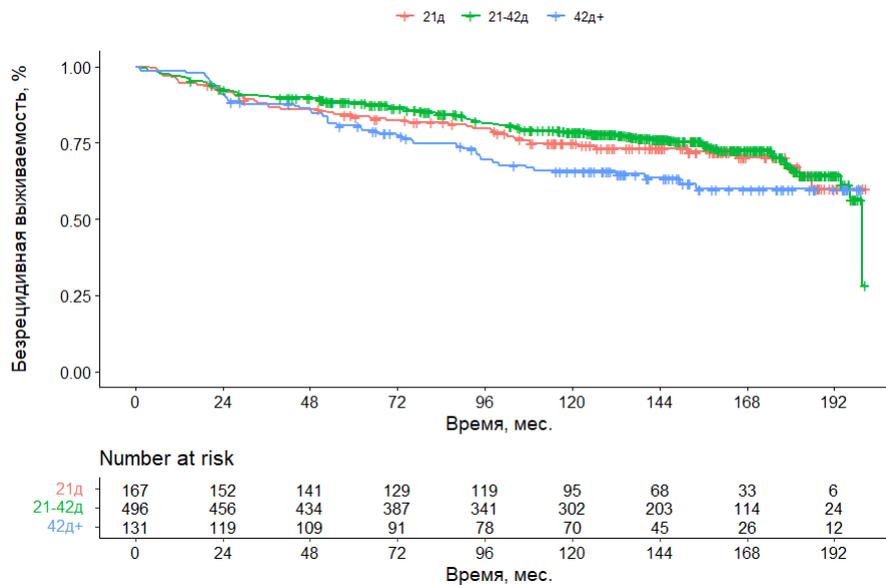


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от сроков выполнения хирургического вмешательства
 Fig. 2. Relapse-free survival of patients depending on the timing of surgical intervention

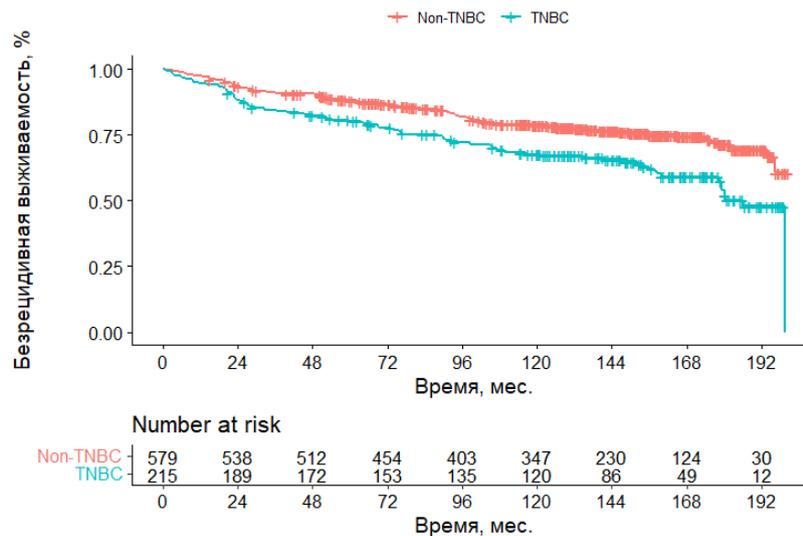


Рис. 3. Кривые Каплана – Майера по безрецидивной выживаемости пациенток (тройной негативный РМЖ по сравнению с другими вариантами РМЖ)
 Fig. 3. Kaplan – Mayer curves for relapse-free survival of patients (triple negative BC versus other BC variants)

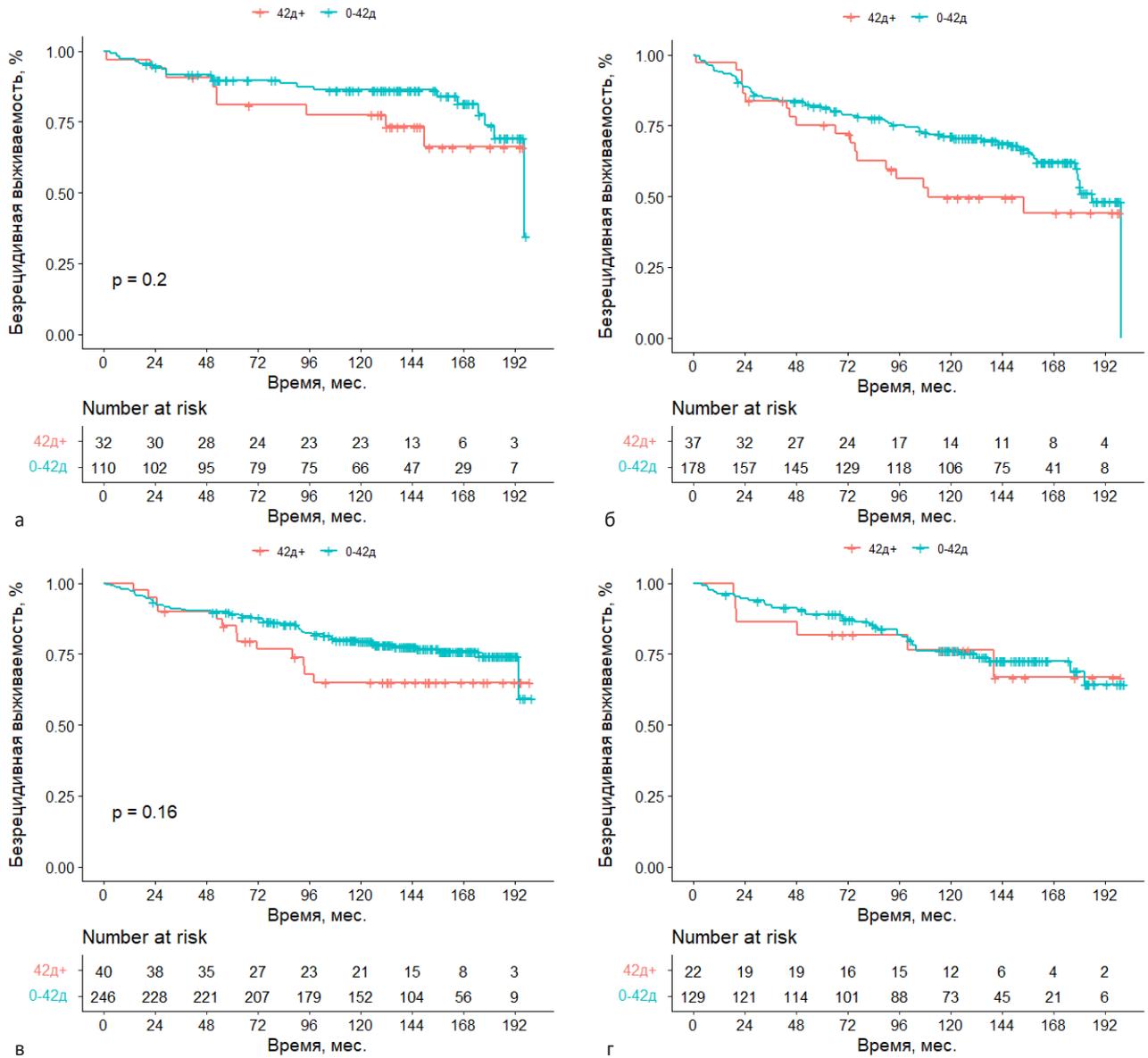


Рис. 4. Кривые Каплана – Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства — 0–42 дня, по сравнению со сроком до хирургического лечения > 42 дней (а — люминальный А фенотип, б — тройной негативный фенотип, в — люминальный В HER2+/HER2- фенотипы, г — HER2-позитивный фенотип)

Fig. 4. Kaplan – Mayer curves for relapse-free survival of patients depending on the time before surgery: 0–42 days versus > 42 days (a — luminal A phenotype, б — triple negative phenotype, в — luminal B HER2+/HER2 phenotypes, г — HER2-positive phenotype)

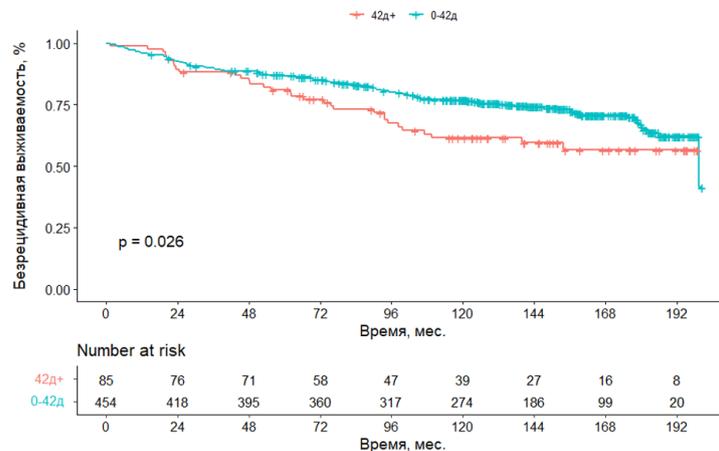


Рис. 5. Кривые Каплана – Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства — 0–42 дня, по сравнению со сроком до хирургического лечения > 42 дней («агрессивные фенотипы» РМЖ)

Fig.5. Kaplan-Mayer curves for relapse-free survival of patients depending on the time before surgery: 0–42 days versus > 42 days (aggressive phenotypes of BC)

Анализ выживаемости

Ключевой вторичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость пациенток, которая определялась как время от начала специфического противоопухолевого лечения до выявления рецидива заболевания или смерти по любой причине.

Был проведен анализ выживаемости пациенток в соответствии с вышеуказанным разделением временных интервалов до выполнения хирургического вмешательства (рис. 2). Результаты выживаемости в категориях пациенток с временным интервалом 0–21 и 22–42 дня выглядят сопоставимыми, в то время как при увеличении интервала до хирургического лечения > 42 дней ассоциируется со значимым снижением безрецидивной выживаемости пациенток ($p = 0,022$). Для корректной оценки влияния данного фактора на отдаленные результаты лечения нами был проведен однофакторный и многофакторный анализ путем построения регрессионной модели Кокса.

Достоверные различия в отдаленных результатах лечения пациенток, прооперированных в срок 0–21 дня и 22–42 дней после завершения неoadьювантной терапии выражены слабо или отсутствуют ($p = 0,540$). Для категории пациенток, прооперированных в срок после 42 дней с момента завершения, относительный риск прогрессирования опухолевого процесса повышался на 60 % (ОР 1,606; 95 % ДИ 1,069–2,414; $p = 0,022$), различия статистически достоверны.

При однофакторном анализе было выявлено достоверное ухудшение прогноза пациенток с ПС стадией РМЖ опухолевого процесса (ОР 2,004; $p < 0,001$). Увеличение степени злокачественности опухоли также было ассоциировано с повышением риска прогрессирования или смерти пациенток (ОР 1,286; $p = 0,013$). Среди различных подтипов РМЖ достоверное негативное прогностическое значение продемонстрировал только тройной негативный подтип (рис. 3). Пациентки с данным вариантом РМЖ характеризовались значительно менее благоприятным прогнозом не только по сравнению с люминальным А вариантом опухоли (ОР 1,985; $p < 0,001$), но и по сравнению с другими вариантами опухоли (ОР 1,734; $p < 0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение времени до хирургического лечения > 42 дней приводит к клинически и статистически значимому повышению риска прогрессирования заболевания (ОР 0,669; $p = 0,017$). Особенно важно, что данный результат был получен в результаты многофакторного анализа, с поправкой на возраст пациенток, размеры опухоли и степень её злокачественности, стадию опухолевого процесса, подтип опухоли и факт достижения полного лечебного патоморфоза. Отметим,

что при анализе данного фактора в его исходном виде в аналогичной многофакторной модели была зарегистрирована статистическая достоверность к повышению рисков прогрессирования пациенток по мере увеличения срока до хирургического лечения (ОР 1,01; $p = 0,045$). Другими факторами, продемонстрировавшими независимое прогностическое значение в многофакторном анализе, были ПС стадия опухолевого процесса (ОР 2,091; $p < 0,001$), достижение полного патоморфоза (ОР 0,533; $p < 0,001$), а среди суррогатных подтипов опухоли — тройной негативный вариант заболевания (ОР 2,271; $p < 0,001$).

Кроме того, была проведена оценка влияния сроков до хирургического лечения на результаты лечения пациенток в зависимости от фенотипа опухоли (рис. 4). Очевидно, наиболее важное клиническое значение время до хирургического лечения имело при тройном негативном варианте РМЖ.

Примечательно, что в то время как при другом агрессивном подтипе РМЖ — HER2-позитивном — таких различий выявлено не было ($p = 0,087$), при люминальном В подтипе выживаемость пациенток, прооперированных в срок > 42 дней после завершения химиотерапии также значительно снижалась.

Последний феномен было решено изучить подробнее. Внутри люминального В подтипа РМЖ мы дополнительно разделили пациенток на HER2-позитивных и HER2-негативных и, ожидаемо, были получены тенденция к значимости различий только у HER2-позитивных пациенток ($p = 0,097$).

С учетом вышеизложенного нами была выделена подгруппа пациенток с «агрессивными» морфологическими формами РМЖ, в которую были включены больные с тройным негативным вариантом заболевания и пациентки с люминальным и нелюминальным HER2-позитивным РМЖ. Анализ безрецидивной выживаемости продемонстрировал значимые различия в отдаленных результатах лечения в зависимости от времени до выполнения хирургического лечения, $p = 0,026$ (рис. 5).

Частота осложнений хирургического лечения

Одним из анализируемых в рамках данного подраздела показателей была частота осложнений после хирургического лечения в зависимости от временного интервала между его выполнением и завершением химиотерапии. Предполагалось, что ранние сроки выполнения оперативного вмешательства могут повышать риски непосредственных осложнений хирургического лечения за счет влияния таких факторов, как миелосупрессия и связанное с ней угнетением местных и системных факторов иммунологической защиты (повышение

рисков раневой инфекции) и нарушения регенеративных способностей ткани (риски отторжения трансплантатов, заживления швов). В соответствии с данной гипотезой был проведен анализ. Включались все пациентки, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия (но не эндокринотерапия), у которых было проведено хирургическое лечение. Всего в данную часть анализа вошло 794 пациентки.

Ни один из проанализированных факторов не был ассоциирован с риском развития хирургических осложнений, включая наш основной анализируемый показатель — время до выполнения хирургического лечения. Для уточнения роли данного фактора, в соответствии с теми же принципами, которые были использованы при проведении предшествующих аналитических этапов, мы проанализировали фактор времени как категориальную переменную с разделением его на три основных временных периода: 0–21, 22–42 и ≥ 42 дней между завершением химиотерапии и выполнением хирургического лечения. Временной фактор в действительности продемонстрировал нелинейное отношение к вероятности развития хирургических осложнений. Риски были максимальными у тех пациенток, которые были прооперированы в короткие сроки, до 21 дня с момента завершения противоопухолевой химиотерапии (14,5 %, $p = 0,009$). Это повышение рисков нивелировалось ко 2 анализируемому периоду (8,1 %) и далее оставались стабильными — достоверных различий в частоте хирургических осложнений между 2 и 3 анализируемыми периодами отмечено не было ($p = 0,206$). Данная находка представляется крайне важной с практической точки зрения, т. к. может быть имплементирована в клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что оптимальным временем для выполнения хирургического этапа лечения при местно-распространенном РМЖ является временной интервал до 42 дня с точки зрения вероятности констатации полной патоморфологической регрессии опухоли. Что немаловажно, это транслировалось и в увеличение безрецидивной выживаемости пациенток — ключевой вторичной конечной точки нашего исследования.

В контексте работ других авторов, опубликованных в международной литературе по данной теме, наше исследование отличается уникальной особенностью — оно было полностью посвящено изучению популяции пациенток с местно-распространенными формами РМЖ, в

то время как в других исследованиях эти пациентки включались только как часть общей популяции больных и, как правило, их доля не превышала 30 % от всех включенных в исследование. Тем не менее полученные результаты согласуются с публикацией Sanford и соавт., которые продемонстрировали ухудшение выживаемости пациенток при увеличении срока до выполнения хирургического лечения > 6 нед., а также ряда других авторов. Отдельно отметим, что нами не были выявлены различия в выживаемости между временными периодами 0–22 и 22–42 днями до выполнения хирургического лечения — результат контрастирует с крупным исследованием Omarini и соавт., в котором было показано, что «позднее» хирургическое лечение снижает 5-летнюю БВ с 96 % до 76 % (ОР 3,11; $p = 0,008$), а также ассоциируется со снижением показателя 5-летней общей выживаемости (ОР 3,10; $p = 0,03$) [9]. Тем не менее авторами была изучена только одна временная точка, что снижает точность представленных результатов.

Ожидаемо, обратной стороной проблемы определения оптимальных сроков выполнения хирургического лечения оказалась частота развития осложнений. В нашей работе было убедительно продемонстрировано, что с одной стороны, раннее выполнение хирургического лечения способствует улучшению отдаленных результатов лечения пациенток. С другой стороны, этот же фактор тесно связан с рисками возникновения осложнений. Решением этой проблемы может быть подход, основанный на анализе рисков в зависимости от периода выполнения хирургического лечения — наши результаты демонстрируют, что срок выполнения хирургического лечения до 42 дней (6 нед.) ассоциируется с благоприятными непосредственными и отдаленными результатами лечения пациенток даже с «агрессивными» подтипами РМЖ. В то же время период ≥ 21 дня с момента завершения химиотерапии представляется наиболее безопасным для проведения хирургического лечения. Несложные математические расчеты показывают, что для большинства пациенток оптимальным сроком выполнения хирургического лечения является период 22–42 дней.

Все перечисленные исследования и работы, включая настоящую, по своей природе являются ретроспективными, что может быть причиной ряда непредумышленных искажений, связанных с природой ретроспективных исследований. В то же время принимая во внимание этические и организационные аспекты данного вопроса, едва ли когда-либо будут проведены проспективные рандомизированные исследования, посвященные проблеме выбора оптимального времени выполнения хирургического лечения

после завершения НАХТ при РМЖ или других заболеваниях. Соответственно, рационально проведенные ретроспективные работы следует рассматривать как безальтернативный источник информации для принятия клинических решений в данном аспекте лечения пациенток.

Заключение

Таким образом, результаты данного исследования суммируют и обобщают научный и практический опыт крупнейшей в Европе онкологической клиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в лечении пациенток с местно-распространенным РМЖ.

В данном исследовании было подтверждено, что позднее проведение хирургического вмешательства снижает показатели безрецидивной выживаемости пациенток. На большом клиническом материале продемонстрировано, что чем позже выполняется хирургический этап лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии, тем ниже вероятность констатации полной патоморфологической регрессии опухоли, в первую очередь – при высокоагрессивных опухолях молочной железы. Выявлено, что выполнение хирургических вмешательств в ранние сроки после завершения неoadъювантной химиотерапии ассоциируется с достоверным повышением рисков хирургических осложнений, однако данный негативный эффект нивелируется по истечению 3-недельного срока с момента завершения химиотерапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Петровский А.В. — работа с литературой, анализ полученных результатов, написание статьи;

Амосова В.А. — редактирование и переработка рукописи; Румянцев А.А. — статистическая обработка;

Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Фролова М.А. — редактирование и переработка рукописи, консультация по определенным вопросам.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Petrovsky A.V. — processed literature, analyzed the results, wrote the article;

Amosova V.A. — participated in editing and revision of the manuscript;

Rumyantsev A.A. — performed statistical analysis;

Frolova M.A., Kovalenko E.I., Artamonova E.V. — participated in editing and revision of the manuscript, provided consultation on certain issues.

All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021;(илл.): 252. ISBN 978-5-85502-268-1. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2021;(ill.): 252. ISBN 978-5-85502-268-1. (In Rus)].
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022;(илл.): 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2022;(ill.): 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. (In Rus)].
3. Sanford R.A., Lei X., Barcenas C.H., et al. Impact of time from completion of neoadjuvant chemotherapy to surgery on survival outcomes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(5): 1515-21.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5020-3>.
4. Sutton T.L., Johnson N., Schlitt A., et al. Surgical timing following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer affects postoperative complication rates. *Am J Surg.* 2020; 219(5): 741-745.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.02.061>.
5. Al-Masri M., Aljalabneh B., Al-Najjar H., et al. Effect of time to breast cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy on survival outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186(1): 7-13.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06090-7>.
6. Arciero C., Buhariwalla K., Liu Y., et al. Time from completion of neo-adjuvant chemotherapy to surgery: effects on outcomes in breast cancer patients. *Breast J.* 2020; 26(2): 155-161.-DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.13482>.
7. Cullinane C., Shrestha A., Al Maksoud A., et al. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(7): 1507-1513.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.01.025>.

8. Bartholomew A.J., Dervishaj O.A., Sosin M., et al. Neoadjuvant chemotherapy and nipple-sparing mastectomy: timing and postoperative complications. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(9): 2768-2772.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07418-4>.
9. Omarini C., Guaitoli G., Noventa S., et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast

cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(4): 613-618.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.09.020>.

Поступила в редакцию / Received / 12.11.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 22.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>; SPIN-code: 5441-2747.

Виктория Андреевна Амосова / Viktoria A. Amosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7207-631X>; SPIN-code: 4726-5951.

Алексей Александрович Румянцев / Alexey A. Rumyantsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>; SPIN-code: 9536-3474.

Мона Александровна Фролова / Mona A. Frolova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>; SPIN-code: 2809-7737.

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>; SPIN-code: 5414-9471.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; SPIN-code: 2483-6309.

