

значительно снижает риск возникновения неблагоприятных интраоперационных инцидентов, а с другой – обеспечивает гладкое течение послеоперационного периода(рис.1). Однако для более точной оценки роли применения лазерных технологий в резекционной хирургии лёгких по поводу туберкулем необходимо проанализировать отдалённые результаты данных вмешательств.

Литература:

1. Степанов С.А. Лазерный и плазменный скальпели в хирургии туберкулеза легких //Электронный сборник научных трудов "Здоровье и образование в XXI Веке" №11, 2009г. (Т.11) /Материалы X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва
2. Clavien P.A., Barkun J, de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. AnnSurg 2009; 250:187-96.
3. Frank F, Beck OJ, Hessel S, Keiditsch E. Comparative investigations of the effects of the Nd:YAG laser at 1.06 micron and 1.32 micron on tissue. Laser Med Surg 1987;6:546–51
4. Gelb A.F., Epstein J.D. Neodymium-Yttrium-Aluminum-Garnet Laser in Lung Cancer. AnnThoracSurg 1987;43:164-7
5. Kiriya M., Fujii Y., Yamakawa Y., Fukai I., Yano M., Masahiro Kaji M, Sasaki H. Endobronchial Neodymium:Yttrium-Aluminum Garnet Laser for Noninvasive Closure of Small Proximal Bronchopleural Fistula After Lung Resection. Ann ThoracSurg 2002;73:945–9
6. Kobak M. et al.. Resections of lung in cases of cavitary multidrug-resistant tuberculosis// Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. - T. 16. - №12. - suppl.1. - C. 421
7. Landreneau R.J., Keenan R.J., Hazelrigg S.R., Dowling R.D., Mack M.J., Ferson P.F. VATS Wedge Resection of the Lung Using the Neodymium:Yttrium-Aluminum Garnet Laser. AnnThoracSurg 1993;56:758-61
8. LoCicero J, Hartz RS, Frederiksen JW, Michaelis LL. Laser-assisted parenchyma-sparing pulmonary resection. J ThoracCardiovascSurg 1989;97:732–6.
9. Pontali e, Matteelli A, D'Ambrosio L, et al. Rediscovering high technology from the past: thoracic surgery is back on track for multidrug-resistant tuberculosis. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012; 10(10), 1109–1115.
10. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Bis B, Baier B. Laser Resection Technique and Results of Multiple Lung Metastasectomies Using a New 1,318 nm Nd:YAG Laser System. Lasers in Surgery and Medicine 2006;38:26–32.

УДК 616-006.66

М.А. Зафирова, С.М. Демидов

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Кафедра онкологии и медицинской радиологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация.

M.A.Zafirova, S.M. Demidov
**LONG-TERM RESULTS COMPLETE CLINICAL AND
PATOMORFOLOGICAL REGRESSION IN BREAST CANCER.**

Department of oncology and medical radiology.

Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: zafirovamarly@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрены 92 пациента, получавшие неoadъювантную химиотерапию по поводу рака молочной железы на базе ГКБ №40 города Екатеринбурга. Выявлены предикторные факторы развития полного регресса опухоли. Проведена оценка отдаленных результатов лечения полных клинических и патоморфологических регрессий при раке молочной железы.

Annotation. The article deals with 92 patients who received neoadjuvant chemotherapy for breast cancer based on GKB №40 city of Yekaterinburg . Identified predictive factors for complete tumor regression. Evaluation of long-term results of treatment of complete clinical and pathomorphological regression in breast cancer .

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантное лечение, оценка эффективности лечения, полный регресс опухоли, безрецидивная выживаемость.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant treatment, evaluation of the effectiveness of treatment, complete tumor regression, disease free survival.

Введение

Неoadъювантная терапия, использовавшаяся первоначально при местнораспространенных формах рака молочной железы, все чаще применяется у больных с операбельными опухолями. Уменьшая размеры первичной опухоли, это позволяет все чаще выполнять органосохраняющие операции [3].

Еще в исследованиях 1980х годов было продемонстрировано, что в тех случаях, когда удалось достичь полного патоморфологического регресса (pCR) после неoadъювантной химиотерапии, наблюдалось существенное улучшение отдаленных результатов по сравнению с историческим контролем [4].

Патологическая полная ответ, часто используется в качестве суррогатной конечной точки для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии, также считается сильным прогностическим показателем долгосрочных клинических исходов, в том числе EFS и OS [5].

Следовательно, определение факторов, которые предсказывают pCR имеют решающее значение в управлении рака молочной железы.

Цель исследования - Сравнительно оценить отдаленные результаты лечения полных клинических и патоморфологических резорбций при раке молочной железы

Материалы и методы исследования

В ходе ретроспективного анализа пациентов, получавших неоадьювантное лечение первичного рака молочной железы на базе ГКБ№ 40 г. Екатеринбурга в период с 2010 по 2015 год, были выявлены пациенты с полным патоморфологическим и полным клиническим регрессом опухоли. Полный патоморфологический ответ опухоли определялся как отсутствие инвазивного рака и рака *in situ* в молочной железе, без вовлеченных лимфоузлов. Полный клинический регресс опухоли был подтвержден данными МРТ исследования. Пациенты, получавшие только гормонотерапию были признаны неподходящими для включения. Подтипы рака молочной железы определялись по клинико-морфологическим (ИГХ) критериям, включая гормонально-рецепторный статус (рецепторы эстрогена и прогестерона), сверхэкспрессию HER2, определение индекса ki-67, гистологическую степень злокачественности. Схема химиотерапии была выбрана по усмотрению онколога на основании установленных стандартов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и STATISTICA 13,0 фирмы StatSoft Inc. (США).

В ходе исследования использовались тесты Вилкоксона (для непрерывных переменных), хи-квадрат или точный критерий Фишера (для категориальных переменных) и анализ множественной регрессии для изучения предикторных факторов потенциально связанных с патоморфологическим и клиническим полным регрессом опухоли. Для оценки безрецидивной выживаемости (DFS) был использован метод оценки Каплана-Мейера с использованием F-критерия Кокса и логарифмического рангового критерия для сравнения выживаемости в группах.

Корреляционные связи вычислялись методом множественной регрессии. Для проведения данного теста необходимо выполнение следующих условий:

Предположение линейности - для определения линейности связи между переменными были построены простые диаграммы рассеяния переменных.

Предположения нормальности – в множественной регрессии предполагается, что остатки распределены нормально (построение нормальных вероятностных графиков остатков и гистограмм для визуального анализа их распределения)

Для определения доли вариации результативного показателя связанного с вариацией факторных показателей использовался коэффициент детерминации R-квадрат (показывает на сколько процентов построенная модель регрессии объясняет вариацию значений результативной переменной относительно своего

среднего уровня). Для приемлемых моделей предполагается, что коэффициент детерминации должен быть хотя бы не меньше 50%, модели с коэффициентом детерминации выше 80% можно признать достаточно хорошим. Значение коэффициента детерминации 1 означает функциональную связь между переменными.

Для определения степени зависимости трех предикторов с зависимой переменной использовался коэффициент множественной корреляции R (квадратный корень из коэффициента детерминации). При значении $R < 0,3$ зависимость между величинами считалась малой, при значении $0,3 < R < 0,6$ – средняя теснота связи, $R > 0,6$ – существенная связь.

Для интерпретации направления связи между переменными был использован регрессионный коэффициент или B -коэффициент. Если B -коэффициент положителен, то связь между переменными положительна, если B -коэффициент отрицателен – отрицательна, если B -коэффициент равен 0 – связь отсутствует.

Для проверки гипотезы о значимости регрессии использовался F -критерий. Регрессия считалась значимой, если значение F -критерия в наблюдении было больше значения табличного F -критерия.

На диаграммах рассеяния проверен каждый важный случай значимой корреляции с определением выбросов (экстремальных значений) и их субъективным исключением.

Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05[1,2].

Результаты исследования и их обсуждение

В общей сложности были оценены 92 пациентов, средний возраст пациентов составил $50 \pm 1,23$ лет. Полный патоморфологический регресс опухоли был достигнут у 42 пациентов. Среди этих пациентов 5 (11,9%) имели IA стадию, 20 (47,6%) – IIA стадию, 6 (14,3%) – IIB стадию, 3 (7,1%) – IIIA стадию, 7 (16,7%) – IIIB стадию и 1 (2,4%) – IV стадию. 22 (52,4%) имели высокую (G3) степень злокачественности опухоли, 20 (47,6%) – среднюю (G2) степень злокачественности. У 23 пациентов (54,8%) были ER(+), у 24 (57,1%) HER2-позитивный рак молочной железы. 18 пациентов получали комбинированный режим антрациклинов и таксанов, 24 получали только антрациклиновый режим. Средний период наблюдения составил 37,3 месяца. У 4 пациентов отмечено появление метастазов в кости, у 1 – в печень, у 1 – локорегиональный рецидив, у 1 – метакхронный рак. При проведении анализа множественной регрессии полный патоморфологический ответ был связан с ER-отрицательным статусом ($p < 0,001$), трижды негативным подтипом ($p < 0,0027$), отрицательным статусом лимфатических узлов ($p < 0,01$). Вероятность полного патоморфологического ответа значительно снизилась с увеличением опухолевого размера ($p < 0,022$), эта связь была статистически значимой в трижды негативной и HER-2-позитивной подгруппе.

При проведении анализа множественной регрессии связь между всеми переменными была линейна во всех исследуемых случаях, остатки были распределены нормально.

Среди пациентов с полным клиническим регрессом опухоли 3 (42,3%) имели IA стадию, 4 (57,1%) – IIA стадию. Высокую степень злокачественности (G3) опухоли имели 3 (42,3%) пациента, среднюю степень (G2) – 4 пациента (G3). Все 7 пациентов получали комбинированный режим антрациклинов и таксанов. Средний период наблюдения составил 27,4 месяца. У 1 пациента было отмечено появление метастазов в ипсилатеральные аксиллярные лимфоузлы. При проведении анализа множественной регрессии ни для одной переменной не было установлено статистически достоверной связи с развитием полного клинического регресса опухоли.

При проведении анализа отдаленных результатов в зависимости от типа патологического ответа была выявлена статистически достоверная связь между статусом лимфатических узлов и безрецидивной выживаемостью ($p < 0,00001$) (рис. 1).

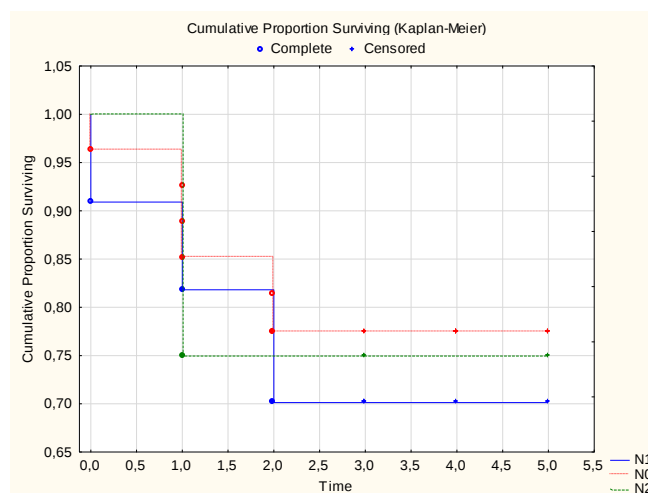


Рис. 1. Связь между статусом лимфатических узлов и DFS

Статистически значимого взаимодействия между молекулярным подтипом опухоли, гистологической степенью злокачественности и безрецидивной выживаемости в группе полного морфологического и клинического ответа выявлено не было. В тоже время такая связь была выраженной в группе неoadъювантной терапии с остаточной резидуальной опухолью ($p < 0.04$).

Не было выявлено статистически значимых различий безрецидивной выживаемости (DFS) в группах полного патоморфологического и полного клинического ответов ($p = 0,93$) (рис. 2).

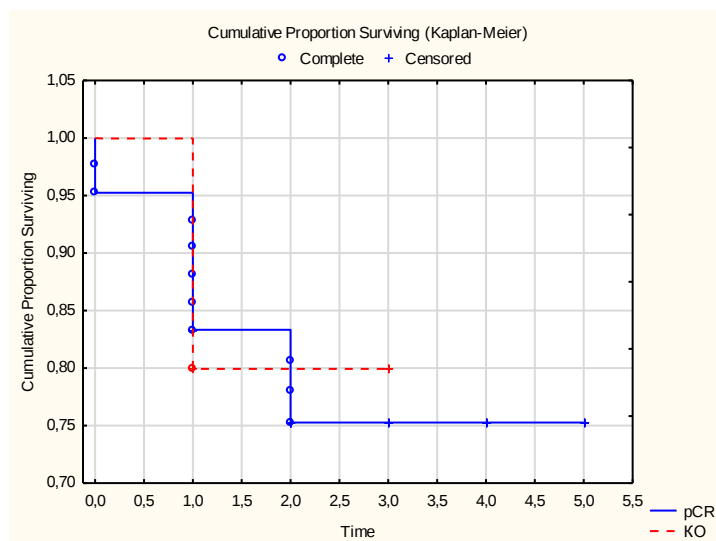


Рис. 2. DFS в группах полного патоморфологического и полного клинического ответов

Выводы:

1. ER-отрицательный статус, трижды негативный подтип опухоли и отрицательный статус лимфатических узлов являются значимыми предикторными факторами развития полной регрессии опухоли.
2. Вероятность полной регрессии опухоли снижается при размер опухоли > 5см у больных с трижды негативным и HER2-neu позитивным подтипами опухоли.
3. Отрицательный статус лимфатических узлов статистически достоверно предсказывает улучшение безрецидивной выживаемости.
4. Статистически значимого взаимодействия между молекулярным подтипом опухоли, гистологической степенью злокачественности и безрецидивной выживаемости в группе полного морфологического и клинического ответа выявлено не было.

Литература:

1. Боровиков, В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков - 2-е издание – Спб : ПИТЕР, 2003. - 700 с.
2. Электронный учебник по статистике. Москва, StatSoft. [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>.
3. Bear HD. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol/ HD. Bear, S. Anderson, R.E. Smith // J Clin Oncol. - 2006;24:2019–2027.
4. Feldman, LD. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer / LD. Feldman, GN. Hortobagyi, AU. Buzdar, FC. Ames, GR. Blumenschein.// Cancer Res. - 1986. — vol.46. — pp.2578-2581.
5. Rastogi P. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. / P. Rastogi, SJ. Anderson, HD. Bear // J Clin Oncol - 2008;26:778–785.