

ЕМЕЛЬЯНОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА В КОМПЛЕКСНОМ  
НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Семиглазов Владимир Фёдорович**

**Официальные оппоненты:**

**Бит-Сава Елена Михайловна** - доктор медицинских наук, заведующая отделением опухолей молочных желез государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург)

**Манихас Алексей Георгиевич** – доктор медицинских наук, заведующий 1 онкологическим хирургическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург)

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.nioncologii.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202 г.

**Учёный секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Неoadьювантная системная терапия считается стандартом лечения местно-распространенных форм рака молочной железы (PMЖ), а также частым выбором терапии первично-операбельного заболевания. Большие клинические испытания, такие как EORTC 10902 и NSABP B-18 (при участии НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова) не показали различий в общей и безрецидивной выживаемости пациентов после проведения адьювантной и неoadьювантной терапии [Semiglazov V., 2008; Mauri D., 2005].

В связи с усовершенствованием схем химиотерапии, эндокринотерапии и таргетной терапии, основанном на фундаментальном представлении о предиктивном и прогностическом влиянии биологического подтипа рака молочной железы на клиническое течение и прогноз заболевания, в последнее десятилетие наблюдается возрастающее улучшение ответа опухоли на неoadьювантную системную терапию вплоть до патоморфологически полного регресса опухоли и регионарных метастазов (pCR). Частота pCR, особенно при трижды-негативном PMЖ и HER2+ PMЖ, может достигать 40 - 60% [Gianni L., 2012; Van la Parra R., 2016]. При этих опухолях полный патоморфологический регресс (pCR) коррелирует с улучшением показателей общей и безрецидивной выживаемости.

В современной практике, даже у пациентов, с выраженным клиническим регрессом опухоли в результате проведения неoadьювантной системной терапии (НСТ), нередко выполняются значительные по объему хирургические вмешательства на молочной железе и подмышечной области, основываясь на первичной стадии заболевания до проведения НСТ. Вместе с тем, результаты исследования Agarwal S. [2014] свидетельствуют о том, что общая и безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы после неoadьювантной системной терапии с частичным или полным клиническим ответом сравнима при выполнении органосохраняющей операции и лучевой терапии, и не уступает радикальной мастэктомии, но с лучшими косметическими и эстетическими результатами [Agarwal S., 1999].

Патоморфологический полный регресс (pCR) метастазов в подмышечных лимфоузлах (ypT0/is ypN0) достигается у 40-75% пациентов с клинически occultными или доказанными с помощью биопсии регионарными метастазами [Dominici LS., 2010]. Исследования ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC показали безопасность БСЛУ у пациентов с клинически не пораженными лимфоузлами (ypN0) после неoadьювантной химиотерапии [Boughey JC., 2015; Voileau JF, 2015; Kuehn T., 2013]. Поэтому необходимость полной аксиллярной лимфодиссекции в этой группе пациентов вызывает сомнения. Анализ данных проспективного исследования TAD в MD Anderson Cancer Center [Caudle AS., 2015] и MARI в Голландском институте рака (Амстердам) показал, что самым подходящим лимфатическим узлом для оценки эффекта системной терапии является лимфоузел с подтвержденным биопсией метастазом до начала терапии, поэтому клипирование данного узла до неoadьювантной химиотерапии позволяет снизить частоту ложноотрицательных результатов до 7 % [Donker M., 2014].

### **Степень разработанности темы исследования**

Неoadьювантная системная терапия приобрела большое терапевтическое и прогностическое значение за последние десять лет, а показания для ее проведения расширились и стали включать пациентов с операбельными формами рака молочной железы. По завершении неoadьювантной терапии, полная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) остается стандартом хирургического вмешательства у пациентов категории cN+ до начала лечения, во многих центрах по всему миру. Исследования показали, что до 40% пациентов с клинически позитивными

лимфатическими узлами достигают полного патоморфологического регресса лимфоузлов в подмышечной области после неоадьювантной терапии [Semiglazov V., 2008; Mauri D., 2005].

У пациентов с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы, например, с HER2-позитивным РМЖ, частота полного патоморфологического регресса измененных аксиллярных лимфатических узлов достигает 74% [Gianni L., 2012].

Таким образом, полная аксиллярная лимфодиссекция является избыточным методом хирургического лечения и стадирования подмышечной области для большего числа пациентов, получающих неоадьювантную терапию при наличии позитивных лимфоузлов до начала лечения.

У пациентов категории cN0 до начала неоадьювантной терапии биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) является таким же стандартом хирургического стадирования аксиллярной области, как и при первичном хирургическом вмешательстве.

Возможность выполнения БСЛУ после неоадьювантной терапии у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 рассматривалась в проспективных исследованиях ACOSOG Z1071, SENTINA и SN-FNAC. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ в данных испытаниях достигала 12,6%, 14,2% и 13,3%, а частота идентификации сигнальных лимфатических узлов - 93%, 80% и 87,6% соответственно. Стабильно высокая частота ложноотрицательных заключений выше 10%, продемонстрированная в этих исследованиях, затрудняет безопасное выполнение БСЛУ у всех пациентов категории cN+, перешедших в категорию ycN0. Но, подгрупповой анализ данных исследований, продемонстрировал, что частота ложноотрицательных заключений значительно снижается при использовании методики двойной маркировки сигнальных лимфатических узлов (радиоизотоп в сочетании с красителем), при обнаружении трех или более сигнальных лимфатических узлов, в также при маркировке изначально метастатического лимфатического узла, верифицированного до начала лечения, и его последующее удаление во время хирургического этапа лечения [Boughey JC., 2016; Voileau JF., 2015; Kuehn T., 2013]. Маркировка метастатических лимфатических узлов до начала неоадьювантной терапии вошла в международные стандарты лечения РМЖ [Caudle AS., 2015].

Таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) - это методика, при которой до начала неоадьювантной терапии с помощью клипсы, красителя или радиоактивного вещества, маркируется верифицированный метастатический лимфатический узел [Caudle AS., 2015; Classe JM., 2009; DiSipio T., 2013; Dominici LS., 2010; Donker M., 2015]. В ходе хирургического вмешательства после неоадьювантной терапии выполняется стандартная процедура БСЛУ и прицельное удаление маркированного лимфатического узла. Для оптимизации поиска маркированного лимфатического узла можно провести его пред- или интраоперационную локализацию, но самым удобным в практическом отношении представляется метод ТАД с использованием микроисточника радиоизотопа I-125, позволяющий обнаружить маркированный лимфоузел с помощью гамма-датчика. Данная методика обладает меньшей травматичностью по сравнению с полной аксиллярной диссекцией, и значительно реже приводит к развитию лимфедемы.

**Цель исследования** – Де-эскалация хирургического этапа лечения у больных раком молочной железы подвергшихся неоадьювантной системной терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Определить предикторы ответа (полного патоморфологического ответа pCR) опухоли и регионарных метастазов на неоадьювантную системную терапию.
2. Определить частоту выполнения органосохраняющих вмешательств на молочной железе, биопсии сигнальных лимфатических узлов после неоадьювантной системной терапии.

3. Изучить влияние суррогатных подтипов (фенотипов) рака молочной железы на объем хирургического вмешательства на молочной железе и регионарных лимфатических узлах после неoadьювантной системной терапии у пациентов с ранними формами рака молочной железы (сT1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0).
4. Определить вероятность обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах после проведения неoadьювантной терапии при различных биологических подтипах опухоли, стадии заболевания и ответе первичного очага в молочной железе.
5. Определить условия для безопасного выполнения БСЛУ после проведения неoadьювантной терапии.
6. Определить частоту ложноотрицательных результатов таргетной аксиллярной диссекции с использованием микроисточника радиоизотопа I-125.

### **Научная новизна**

Впервые описана техника выполнения таргетной аксиллярной лимфодиссекции с использованием микроисточников с радиоизотоп йода-125 у больных РМЖ после неoadьювантной системной терапии.

Определены факторы, влияющие на безопасность выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов после предоперационной химиотерапии.

Исследованы характеристики заболевания, влияющие на хирургический этап лечения больных раком молочной железы после неoadьювантной терапии.

Изучены предикторы полного патоморфологического ответа как первичной опухоли молочной железы, так и метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Выявлена частота изменения объема хирургического вмешательства не только на молочной железе, но и на регионарных лимфатических коллекторах.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан оптимальный алгоритм хирургических вмешательств на молочной железе и зоне регионарного лимфооттока у больных раком молочной железы при планировании неoadьювантной системной терапии.

Данная работа показала безопасность выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 при снижении стадии до ycN0 на фоне НХТ.

Разработана эффективная методика отказа от аксиллярной лимфодиссекции у больных раком молочной железы при отсутствии клинических данных о поражении регионарных лимфатических узлов.

### **Методология и методы исследования**

Материалом для исследования послужили данные диагностики и лечения 310 пациентов с морфологически верифицированным инвазивным раком молочной железы, получавших лечение на отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Методологическая часть исследования включала в себя изучение международных литературных данных и национальных рекомендаций по неoadьювантной терапии РМЖ, хирургическим вмешательствам на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока. На

основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования и выдвинуты гипотезы. По систематизированным результатам исследования были верифицированы выводы и разработаны практические рекомендации.

### **Реализация работы**

Результаты исследования представлены в печатных научных работах и научно-практических конференциях. Практические рекомендации используются в работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) чаще наблюдается при HER2-позитивном и трижды-негативном подтипе раке молочной железы.
2. Неоадьювантная терапия позволяет увеличить частоту органосохраняющего лечения.
3. У больных HER2-позитивным и трижды-негативным РМЖ категории cN0, достигших полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе определяется самая низкая частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах.
4. Неоадьювантная терапия позволяет снизить стадию заболевания с cN1 до ypN0 у больных РМЖ.
5. Проведение неоадьювантной терапии позволяет снизить частоту выполнения полной аксиллярной лимфодиссекции.
6. Фактором безопасного выполнения биопсии сигнальных лимфатических у больных РМЖ перешедших из категории cN1 в категорию ycN0 является удаление трех и более сигнальных лимфатических узлов.
7. Таргетная аксиллярная диссекция является безопасной процедурой стадирования регионарных лимфатических коллекторов вне зависимости от числа удаляемых лимфатических узлов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки – 310 пациентов, соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением современных методов статистического анализа данных.

Результаты исследования представлены и обсуждены на конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (Москва, Российская Федерация, 30 января 2021 г.), международной конференции Fourth Annual Conference of the Asian Society of Mastology, "ASOMACON-2020" (Джайпур, Индия, 6 декабря 2020 г.), конференции «Белые ночи» Санкт-Петербург, Российская Федерация в 2019 и 2022 годах.

Апробация диссертации состоялась 06.09.2022 г. на базе научно-практической конференции хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По материалам исследования опубликовано 7 работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях. Подготовлено 1 руководство для врачей.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения опухолей молочной железы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (Акт внедрения 04.10.2022).

## **Личное участие автора в получении результатов**

Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования: формулирование цели и задач исследования, разработка плана и методики исследования, набор исследуемых данных (отбор пациентов в соответствии с критериями включения), диагностика онкологического заболевания, консультирование пациентов, установка микроисточников с радиоизотопом I-125 в пораженные региональные лимфатические узлы, проведение неоадьювантной химиотерапии, выполнение хирургических вмешательств на молочной железе и зонах регионального лимфооттока (АЛД, ТАД, БСЛУ), статистическая обработка полученных результатов, подготовка публикаций, апробация работы на Российских и международных конференциях.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения, результаты и выводы диссертации, соответствуют п. 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний) паспорта специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

## **Объем и структура диссертации**

Стиль диссертации традиционный. Диссертация изложена на 94 страницах, включает в себя 17 таблиц и 24 рисунка. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Обсуждение результатов и заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации». Список литературы состоит из 79 источников, в том числе 1 отечественного и 78 иностранных.

## **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование выполнено на отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России период с 2019 по 2021 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (номер протокола 3/198 от 20.11.2018 г.).

В исследование включено 310 пациентов с морфологически верифицированным инвазивным раком молочной железы T1-3N0-1M0. Включались пациентки только с уницентричной формой РМЖ. Всем пациенткам выполнялись диагностические исследования, неоадьювантная химиотерапия, хирургическое лечение на отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Распространенность злокачественного процесса до начала лечения оценивали у всех пациенток в соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей TNM-8 (классификация Союза по международному противораковому контролю [Union for International Cancer Control, UICC]) на основании осмотра и инструментального обследования, включавшего в себя: маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока, маммолимфосцинтиграфию, компьютерную томографию органов брюшной, грудной полости, остеосцинтиграфию.

## Критерии включения и исключения

### Критерии включения

- Первичный инвазивный рак молочной железы (подтвержденный трепан-биопсией)
- Стадия cT1N1M0, cT2N0M0, cT2N1M0, cT3N0M0, cT3N1M0
- Стадия cN +, подтвержденная трепан-биопсией или тонкоигольной аспирационной биопсией из лимфатического узла
- Пациенты женского пола  $\geq 18$  лет
- Кандидаты для неoadьювантной системной терапии

### Критерии исключения

- Отдаленные метастазы
- Рецидив рака молочной железы
- Воспалительные формы РМЖ
- Экстрамаммарный рак молочной железы
- Билатеральный рак молочной железы
- В анамнезе рак молочной железы или любой другой вид рака
- Проведенное хирургическое вмешательство на аксиллярной области до НХТ
- Поражение надключичных, подключичных лимфатических узлов
- Поражение парастернальных лимфатических узлов
- Беременность
- Проведение менее 4 циклов НХТ
- Пациенты, не подходящие для хирургического лечения

В исследование вошли пациентки разных возрастных категорий, от 27 до 78 лет. Средний возраст составил  $49 \pm 8$  лет.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациенток

Параметр	N=310	% 0-100
Клиническая стадия заболевания		
cT1N0M0	0	0
cT2N0M0	85	27,4
cT2N1M0	157	50,6
cT1N1M0	14	4,5
cT3N0M0	13	4,2
cT3N1M0	41	13,2
Распределение по стадиям cT		
cT1	14	4,5
cT2	242	78,1
cT3	54	17,4
Распределение по стадиям cN		



cN0	98	31,6
cN1	212	68,4
Распределение по биологическим подтипам		
HR+/HER2-	87	28,1
HR+/HER2+	66	21,3
HR-/HER2+	46	14,8
HR-/HER2-	111	35,8
Распределение по экспрессии гормональных рецепторов		
HR+	153	49,3
HR-	157	50,7
Распределение по экспрессии рецепторов человеческого эпидермального фактора роста HER2		
HER2+	112	36,1
HER2-	198	63,9
Распределение по степени гистологической злокачественности		
G1	4	1,3
G2	127	40,1
G3	179	58,6

С целью оценки частоты де-эскалации хирургического этапа лечения у больных раком молочной железы после проведения неoadъювантной химиотерапии, консилиум хирургов-онкологов отделения опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова определял объем хирургического вмешательства, который возможно выполнить пациенту с учетом стадии заболевания, размера и расположения опухоли до начала терапии.

Первоначально только у 117 из 310 (38%) было возможно выполнить органосохраняющую операцию, у 193 (62%) оптимальным методом хирургического вмешательства консилиум рассматривал мастэктомию.

Всем пациентам категории cN1 (212 пациентов) возможно было выполнить только полную аксиллярную лимфодиссекцию.

С целью маркировки пораженного лимфатического узла и возможности выполнения после НСТ таргетной аксиллярной лимфодиссекции (ТАД) 45 (21,2%) из 212 пациентов категории cN1 до начала неoadъювантной химиотерапии выполнялась установка радиоизотопной метки в верифицированный тонкоигольной (пункционной) биопсией метастатический лимфоузел под контролем УЗИ. В мире не существует стандартных специализированных радиоизотопных меток для маркировки пораженных лимфатических узлов и последующего проведения таргетного удаления лимфатического узла. В НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова был предложен метод использования микроисточника с радиоизотопом йода 125, применяемы для брахитерапии рака предстательной железы, производство НИИ РОСАТОМ, Российская Федерация) [заявка подана 17.05.2021 в Роспатент №А61N 5/00]. Все пациенты, включенные в исследование, проходили неoadъювантную системную терапию в зависимости от биологического подтипа опухоли, согласно клиническим рекомендациям «Рак молочной железы» (разработчик клинической рекомендации: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»).

Пациенты с гормонзависимым/HER2-негативным раком молочной железы [HR+/HER2-] в неoadъювантном режиме получали химиотерапию по схеме: АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й

день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений.

Пациенты с гормонзависимым/HER-позитивным раком молочной железы [HR+/HER2+], и HER2-сверэкспрессирующим раком молочной железы [HR-/HER2+] в неoadьювантном режиме получали химиотерапию по схеме: АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 недели, 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели в/в в комбинации с таргетной терапией анти-HER2 терапией (трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели +/- пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла)

Пациенты с трижды-негативным раком молочной железы [HR-/HER2-] получали химиотерапию по схеме: АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + карбоплатин АUC2 в/в еженедельно, 12 введений.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся хирургический этап лечения на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока после завершения всех курсов неoadьювантной терапии.

Объем хирургического вмешательства определялся консилиумом хирургов-онкологов отделения опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова с учетом исходно стадии РМЖ, а также полученного ответа опухоли на неoadьювантную терапию, размера резидуального заболевания (включая молочную железу и подмышечные лимфатические узлы), локализации очага и письменного согласия пациентки.

Всем пациентам выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов. У пациентов с доказанными метастатическими лимфатическими узлами (cN1) при маркировке до НХТ выполнялась таргетная аксиллярная лимфодиссекция. У этих пациентов, после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов (таргетной аксиллярной лимфодиссекции) выполнялась полная (стандартная) подмышечная лимфодиссекция с целью определения частоты ложноотрицательных результатов биопсии и онкологической безопасности изучаемой процедуры.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов выполнялась радиоизотопным методом с меченым Технецием 99м коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) при помощи гамма-датчика Gamma Finder® II.

Таргетная аксиллярная лимфодиссекция выполнялась в комбинации с биопсией сигнальных лимфатических узлов также при помощи гамма-датчика Gamma Finder® II.



Рисунок 1 - Установка микроисточника с I-125 в пораженный лимфатический узел

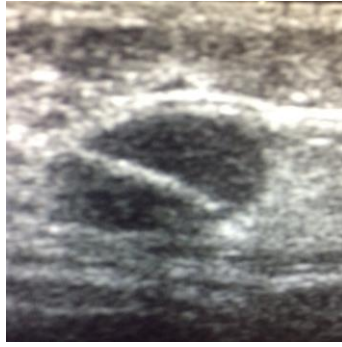


Рисунок 2 -Микроисточник с I-125 в лимфатическом узле



Рисунок 3 - Поиск и удаление маркированного лимфатического узла после проведения неoadъювантной химиотерапии с помощью гамма датчика

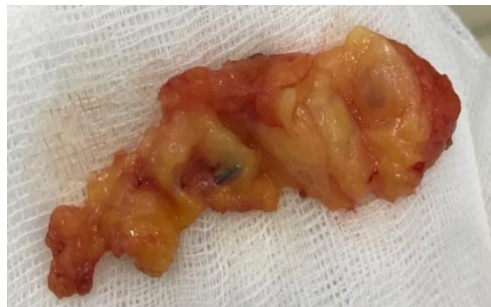


Рисунок 4 - Лимфатический узел с микроисточником удален в составе сигнальных Л/У в ходе выполнения хирургического этапа

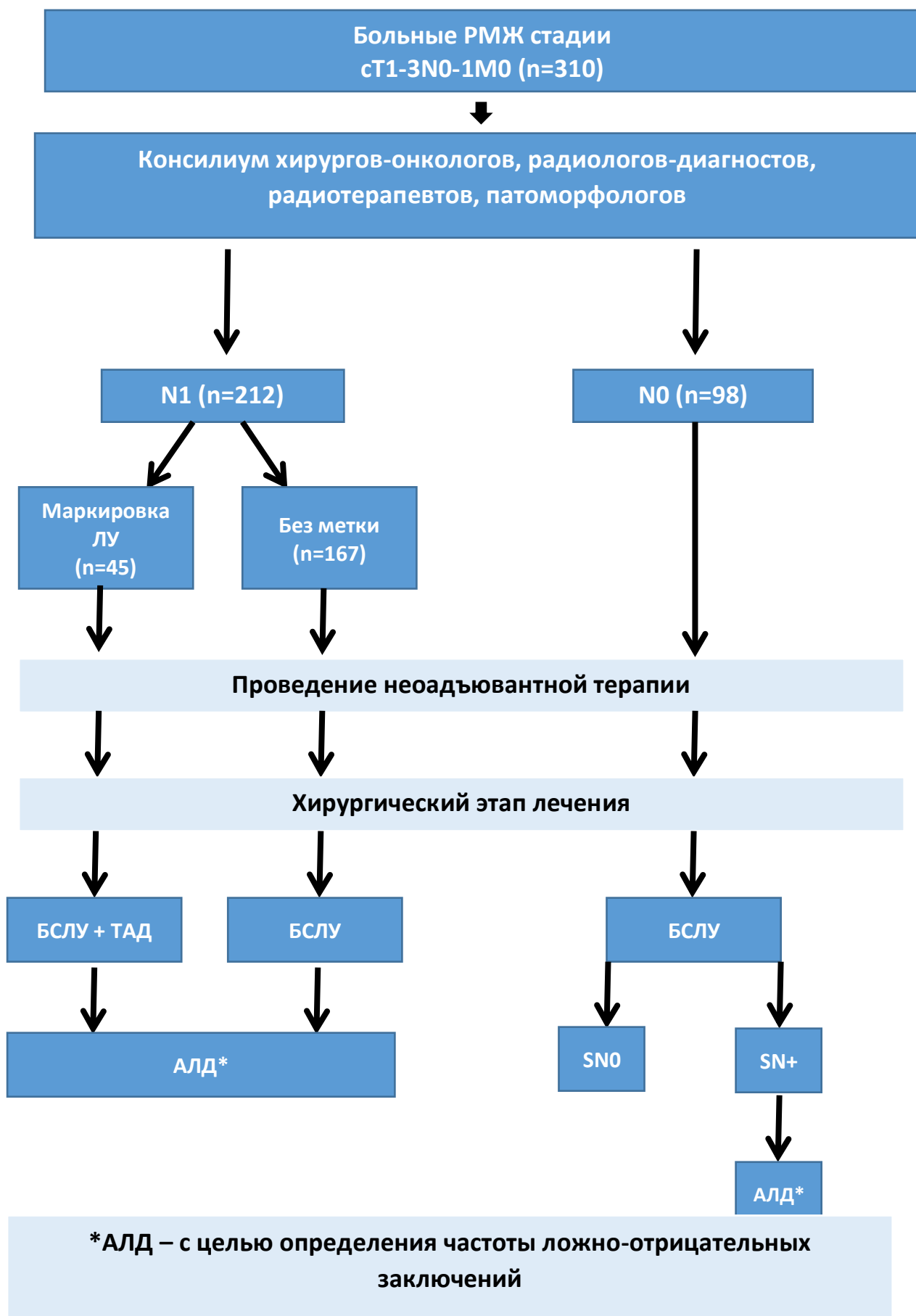


Рисунок 5 – схема исследования

## Статистическая анализ

Статистический анализ предикторов полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей (удельного веса) при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### **Предикторы ответа (полного патоморфологического ответа pCR) опухоли и регионарных метастазов на неоадьювантную системную терапию**

Полный патоморфологический ответ опухоли, в соответствии с рекомендациями «Российского общества онкомамологов» определялся как отсутствие инвазивной карциномы в первичной опухоли (ypT0) и лимфатических узлах (ypN0), либо наличие в первичной опухоли только компонентов карциномы *in situ* (ypTis) и отсутствие метастазов в лимфатических узлах (ypN0) после проведения неоадьювантной терапии.

Частота достижения полного патоморфологического регресса среди всех 310 пациентов составила 37% (115 из 310).

### **Биологический подтип опухоли**

В результате сравнения частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от подтипа опухоли, были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц).

Таблица 2 - Частота достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от подтипа опухоли

Показатель	Категории исхода/Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		Резидуальная опухоль (RT) n (%)	Полный патоморфологический регресс (pCR) n (%)	
Подтип опухоли абс. %	гормонзависимый/HER2-негативный РМЖ [HR+/HER2-]	81 (93.1)	6 (6.9)	$< 0,001^{*} = >$ Р гормонзависимый/HER2-негативный РМЖ [HR+/HER2-] $< 0,001^{*} = >$ Р HER2-сверхэкспрессирующий подтип РМЖ [HR-/HER2+] $< 0,001^{*} = >$ Р трижды-негативный РМЖ [HR-/HER2-] $< 0,001^{*} = >$
	гормонзависимый/HER2-положительный РМЖ [HR+/HER2+]	40 (60.61)	26 (39.39)	
	HER2-сверхэкспрессирующий подтип РМЖ [HR-/HER2+]	17 (36.96)	29 (63.04)	
	трижды-негативный РМЖ [HR-/HER2-]	57 (51.35)	54 (48.65)	
	Все подтипы	195 (62.9)	115 (37.1)	

\*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Полный патоморфологический регресс при гормонзависимом/HER2-негативном раке молочной железы [HR+/HER2-] достигнут только у 6,9% пациентов. При гормонзависимом/HER2-положительном раке молочной железы [HR+/HER2+] pCR выявлен у 39,39% пациентов. При HER2-сверхэкспрессирующем раке молочной железы [HR-/HER2+] pCR достигнут чаще всего – 63,04%. При трижды-негативном раке молочной железы [HR-/HER2-] pCR выявлен у 48,65% пациентов.

### Возраст пациента

При оценке частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от возраста пациента, не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,404$ ) (используемые методы: U-критерий МаннаУитни).

Таблица 3 – анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от возраста пациента

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Полный патоморфологический регресс (pCR)		p
		Резидуальная опухоль (RT)	Полный патоморфологический регресс (pCR)	
Возраст, Ме [Q1-Q3]	Лет	49 [42 – 59]	49 [42 – 58]	0,404

### Степени гистологической злокачественности

Таблица 4 - анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от степени гистологической злокачественности (G) опухоли

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Полный патоморфологический регресс (pCR)		p
		Резидуальная опухоль (RT)	Полный патоморфологический регресс (pCR)	
Степень гистологической злокачественности (G), абс. (%)	G1	4 (100)	-	< 0,001*="">> P <sub>G2-G3</sub> <0,001*="">>
	G2	96 (75,59)	31 (24,41)	
	G3	95 (53,07)	84 (46,93)	

\*-различия показателей статистически значимы (p, 0<05)="">>

Согласно полученным данным при оценке полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от степени гистологической злокачественности (G), нами были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) ="">(используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли при степени гистологической злокачественности G1 составила 0%, при G2 – 24,4%, при G3 – 46,9%.

### Экспрессия гормональных рецепторов ER/PR

Таблица 5 - Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов (ER/PR).

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Полный патоморфологический регресс (pCR)		p
		Резидуальная опухоль (RT)	Полный патоморфологический регресс (pCR)	
Экспрессия гормональных рецепторов (ER/PR), абс. (%)	ER/PR -	74 (47,13)	83 (52,87)	< 0,001*="">>
	ER/PR +	121 (79,08)	32 (20,92)	

\*- различия показателей статистически значимы (p < 0,05)="">>

В результате сопоставления частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов (ER/PR), были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) ="">(используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона)

Шансы на достижение полного патоморфологического регресса (pCR) в группе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов опухоли (ER/PR+) были ниже в 4,24 раза, по сравнению с группой пациентов ER/PR-, различия шансов были статистически значимыми (ОИШ = 0,24; 95% ДИ: 0,14–0,39).

## Экспрессия рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2

Таблица 6 - Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль(RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Экспрессия рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2, абс. (%)	HER2 -	138 (69,7)	60 (30,3)	< 0,001*
	HER2 +	57 (50,89)	55 (49,11)	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно полученным данным при сравнении частоты полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2, были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Шансы полного патоморфологического регресса (pCR) в группе HER2+ были выше в 2,22 раза, по сравнению с группой HER2 -, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,38 – 3,58).

## Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67

Таблица 7 - Анализ зависимости достижения полного патоморфологического регресса (pCR) от индекса пролиферации опухолевых клеток Ki67

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль(RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki 67, Me [Q1-Q3]	%	40 [25 - 60]	50 [30 - 80]	< 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В результате оценки зависимости достижения полного патоморфологического регресса (pCR) от индекса пролиферации опухолевых клеток Ki 67, были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни).



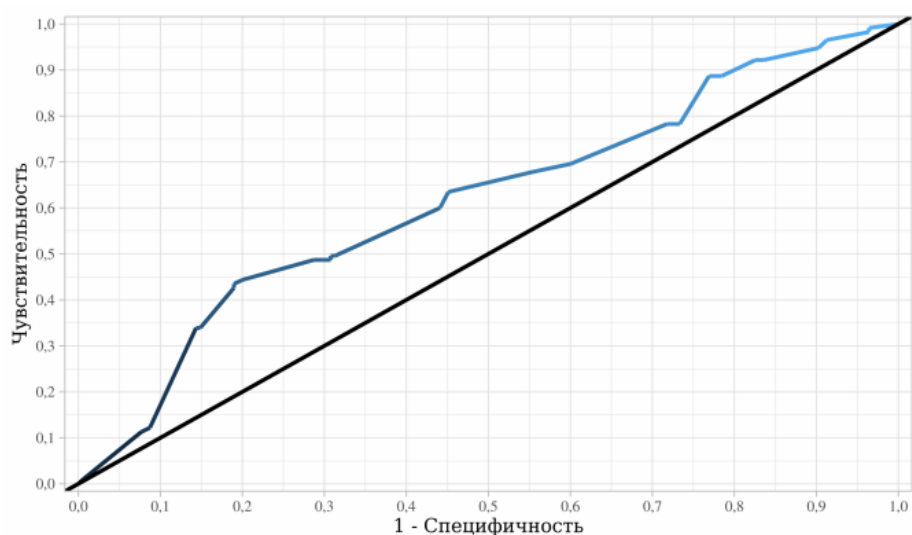


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности полного патоморфологического регресса (pCR) от индекса пролиферации опухолевых клеток Ki 67

Площадь под ROC-кривой составила  $0,616 \pm 0,033$  с 95% ДИ: 0,551 – 0,682. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение индекса пролиферации опухолевых клеток Ki 67 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 68. При значении индекса пролиферации опухолевых клеток Ki67 выше данной величины или равно ей, прогнозировался полный патоморфологический регресс (pCR).

### Стадия заболевания cT

В результате анализа полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии cT, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Частота достижения pCR при стадии заболевания T1 составила 57,14%, T2 - 41,32%, T3 - 12,96%.

Таблица 8 - анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии cT

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль(RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Стадия cT, абс. (%)	T1	6 (42,86)	8 (57,14)	< 0,001* p <sub>T1 - T3</sub> = 0,003* p <sub>T2 - T3</sub> < 0,001*
	T2	142 (58,68)	100 (41,32)	
	T3	47 (87,04)	7 (12,96)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

### Стадия заболевания cN

Согласно полученным данным при оценке частоты полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии cN, были установлены существенные различия ( $p = 0,015$ ) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Частота достижения pCR в группе больных cN0 составила 46,9%, в группе cN1 – 32,5% соответственно. Шансы на достижение полного патоморфологического регресса в группе

пациентов cN0 составили 0,88, а в группе cN1- 0,48. Шансы полного патоморфологического регресса (pCR) в группе пациентов cN1 до начала лечения были ниже в 1,83 раза, по сравнению с группой cN0, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,33 – 0,89).

Таблица 9 - оценка частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии cN

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Стадия cN, абс. (%)	N0	52 (53,06)	46 (46,94)	0,015*
	N1	143 (67,45)	69 (32,55)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

### Хирургические вмешательства на молочной железе

Органосохраняющая операция выполнена у 167 из 310 пациентов (54%), мастэктомия – у 143 из 310 пациентов (46%).

Благодаря эффективной неoadъювантной терапии объем хирургического вмешательства от мастэктомии (по решению консилиума до начала терапии) к органосохраняющему лечению составила 45% изменился у 87 из 193 пациентов, то есть в 45% случаев.

Было оценено влияние анатомо-биологических характеристик опухоли и возраста пациента на выбор метода хирургического вмешательства на молочной железе после НХТ.

В соответствии с полученными данными подтип опухоли, стадия заболевания cT и cN до начала лечения были статистически значимыми факторами, влияющими на выбор объема хирургического вмешательства на молочной железе ( $p = 0,036$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,024$ ) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц, Точный критерий Фишера для многопольных таблиц, Критерий Хи-квадрат Пирсона).

При оценке таких факторов, как возраст пациента, индекс пролиферации опухолевых клеток Ki 67%, не удалось установить статистически значимых различий в выборе метода операции ( $p = 0,29$ ,  $p = 0,618$ ) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни, U-критерий Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 10 - особенно часто (60,6-69,5%) органосохраняющие операции выполнялись при агрессивных HER2-позитивных подтипах рака молочной железы.

Таблица 10 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (подтип опухоли)

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Операция, фактическая после НХТ		p
		Мастэктомия	Органосохраняющая операция	
Подтип опухоли, абс. (%)	HR+/HER2-	46 (52,87)	41 (47,13)	0,036*
	HR+/HER2+	26 (39,39)	40 (60,61)	
	HR-/HER2+	14 (30,43)	32 (69,57)	
	HR-/HER2-	57 (51,35)	54 (48,65)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

По мере увеличения размера опухоли (Т) частота органосохраняющего лечения сокращалась от 85,7% в категории Т1 до 33,3% в категории Т3.

Таблица 11 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (стадия сТ)

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Операция, фактическая после НХТ		р
		Мастэктомия	Органосохраняющая операция	
Стадия сТ, абс. (%)	T1	2 (14,29)	12 (85,71)	< 0,001* pT1-T3 = 0,004* pT2-T3 = 0,006*
	T2	105 (43,39)	137 (56,61)	
	T3	36 (66,67)	18 (33,33)	

\* – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)

Соотношение шансов органосохраняющей операции к мастэктомии в группе пациентов сN0 составило – 1,72. Соотношение шансов органосохраняющей операции к мастэктомии в группе пациентов сN1 составило – 0,98. Соответственно шансы органосохраняющей операции в группе N1 были ниже в 1,76 раза, по сравнению с группой N0, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,35 – 0,93).

Таблица 12 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (стадия сN)

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Операция, фактическая после НХТ		р
		Мастэктомия	Органосохраняющая операция	
Стадия сN, абс. (%)	N0	36 (36,73)	62 (63,27)	0,024*
	N1	107 (50,47)	105 (49,53)	

\* – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)

Таблица 13 – частота выполнения различных видов хирургических вмешательств в зависимости от ответа опухоли на НХТ

Показатель	Категории исхода / Единицы Измерения	Степень патоморфологического регресса		р
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Операция, фактическая после НХТ, абс. (%)	Мастэктомия	112 (78,32)	31 (21,68)	< 0,001*
	Органосохраняющая операция	83 (49,7)	84 (50,3)	

\* – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)

При исследовании вероятности выполнения органосохраняющей операции у больных достигших полного патоморфологического регресса опухоли, были выявлены статистически значимые различия (р < 0,001) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Соотношение шансов органосохраняющей операции к мастэктомии в группе пациентов с резидуальной опухолью составило - 0,74, а в группе пациентов, достигших полного патоморфологического регресса - 2,7. Соответственно шансы органосохраняющей операции в группе полного патоморфологического регресса (pCR) были выше в 3,66 раза, по сравнению с группой пациентов с резидуальной опухолью (RT), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,22 – 6,03).

#### **Вероятность обнаружения метастазов в лимфатических узлах у пациентов категории сN0 до начала лечения**

Был проведен анализ влияния биологического подтипа опухоли на вероятность обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах у пациентов категории сN0 (n= 98) до

начала лечения. Согласно полученным данным, минимальная частота обнаружения метастазов наблюдалась при HER2-позитивном и трижды-негативном раке молочной железы, различия были статистически значимыми ( $p = 0,013$ ) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Таблица 14 - частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах у пациентов категории cN0 до начала лечения.

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	ypN		p
		ypN0	ypN1	
Подтип опухоли, абс. (%)	HR+/HER2-	22 (66,67)	11 (33,33)	0,016
	HR+/HER2+	23 (92)	2 (8)	
	HR-/HER2+	14 (100)	-	
	HR-/HER2-	23 (88,46)	3 (11,54)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Согласно полученным данным частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах при достижении полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе после неoadьювантной системной терапии не превышала 5% ( $p < 0,001$ ) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Таблица 15 - частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах в зависимости от резидуального заболевания (категории ypT) после НХТ

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	ypN		p
		ypN0	ypN1	
ypT, абс. (%)	ypT0	38 (95)	2 (5)	$< 0,001^*$ $p_{ypT0-ypT2} < 0,001^*$ $p_{ypT1-ypT2} = 0,01^*$
	ypT1	27 (90)	3 (10)	
	ypT2	7 (41,18)	10 (58,82)	
	ypT3	2 (66,67)	1 (33,33)	
	ypTis	8 (100)	-	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

#### **Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) на фоне неoadьювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения**

Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypN0 на фоне НХТ составила 51,4% (109 из 212 пациентов). Наибольшая вероятность достижения ypN0 наблюдалась при HER2-позитивном и трижды-негативном раке молочной железы: 62,5% и 57,65 соответственно ( $p = 0,018$ ) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц).

Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) была максимальной в группе пациентов достигших полного регресса (ypT0) первичного очага в молочной железе и достигла 82,67% ( $p < 0,001$ ) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Таблица 16 – выраженность корреляции между резидуальной опухолью в молочной железе и резидуальными лимфатическими узлами (ypN1) после завершения неoadьювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	ypN		p
		ypN0	ypN1	
ypT, абс. (%)	ypT0	62 (82,67)	13 (17,33)	< 0,001* p <sub>ypT0-ypT1</sub> < 0,001* p <sub>ypT0-ypT2</sub> < 0,001* p <sub>ypT0-ypT3</sub> = 0,048 *
	ypT1	27 (34,18)	52 (65,82)	
	ypT2	13 (30,23)	30 (69,77)	
	ypT3	-	3 (100)	
	ypTis	7 (58,33)	5 (41,67)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

### Биопсия сигнальных лимфатических узлов и таргетная аксиллярная лимфодиссекция у пациентов категории cN1 до начала неoadьювантного системного лечения

Всем пациентам категории cN1 (212 пациентов) была произведена попытка биопсии сигнальных лимфатических узлов во время хирургического вмешательства после НСТ. Пациенты, которым до начала лечения в пораженный лимфатический узел устанавливался микроисточник с радиоизотопом I-125 дополнительной к БСЛУ выполнялась таргетная аксиллярная лимфодиссекция.

Частота идентификации сигнальных лимфатических узлов и частота ложноотрицательных заключений рассчитывалась с пределами достоверности по методу Клоппера-Пирсона для биномиальной пропорции.

Среди всех 212 пациентов сигнальный лимфатический узел был обнаружен у 193, частота идентификации сигнального лимфатического узла составила 91% (95% ДИ, от 86 до 94).

Частота ложноотрицательных заключений рассчитывалась как количество отрицательных результатов БСЛУ (отсутствие метастазов в сигнальных лимфатических узлах), деленное на общее количество пациентов с метастазами в лимфатических узлах, обнаруженными в ходе аксиллярной лимфодиссекции.

Среди 193 пациентов у которых сигнальный лимфатический узел был идентифицирован, метастазы в лимфатических узлах были найдены в ходе аксиллярной лимфодиссекции в 93 случаях (48%).

Частота ложноотрицательных заключений для всех случаев БСЛУ составила 12,9% (12 из 93) (95% ДИ, от 6,8 до 21,4). Соответственно частота истинно положительных заключений БСЛУ составила 87,1% (95% ДИ, от 78,5 до 93,1).

Была установлена статистически значимая зависимость ложноотрицательных результатов БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов ( $p = 0,015$ ) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни).

При оценке вероятности выявления ложноотрицательных результатов БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

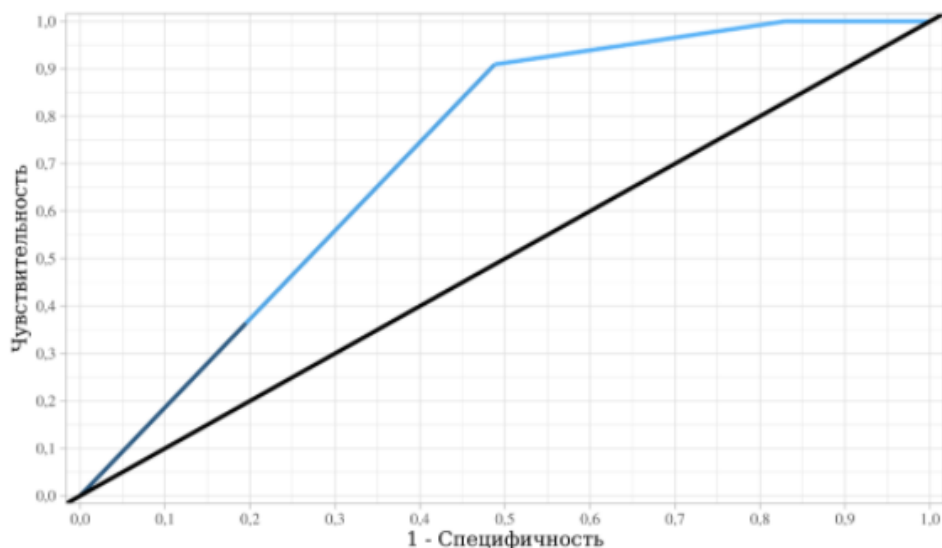


Рисунок 7 - вероятность выявления ложноотрицательных результатов БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов

Площадь под ROC-кривой составила  $0,718 \pm 0,062$  с 95% ДИ: 0,597 – 0,84. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение числа удаленных сигнальных лимфатических узлов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3. При количестве удаленных сигнальных лимфатических узлов ниже данной величины или равно ей, прогнозировался ложноотрицательный результат.

Частота идентификации только одного сигнального лимфатического узла составила 21% (40 из 193 пациентов), двух сигнальных лимфатических узлов – 30% (58 из 193 пациентов), более 3 – 49% (95 из 193 пациентов).

При обнаружении только 1 сигнального лимфатического узла частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (4 из 20) (95% ДИ, от 5,7 до 43,7).

При обнаружении двух сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (6 из 30) (95% ДИ, от 7,7 до 38,6).

При обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 4,7% (2 из 43) (95% ДИ, от 0,0 до 15,8).

Среди 45 пациентов, которым до начала лечения был установлен микроисточник с радиоизотопом йода-125 частота идентификации маркированного узла составила 100%. У 19 пациентов в лимфатических узлах были обнаружены опухолевые клетки. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с БСЛУ составила 5,3% (1 из 19) (95% ДИ, от 0,0 до 26,0).

Методика, предложенная для стадирования аксиллярной области после неoadьювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения со 100% до 48% (93 пациента upN1 из 193 пациентов cN1), и повысить частоту только БСЛУ с 0% до 52% (100 пациентов upN0 из 193 пациентов cN1).

**Алгоритм выбора метода хирургического вмешательства на аксиллярной области у больных РМЖ категории cN1, достигшим полного клинического регресса измененных регионарных лимфатических узлов после неoadьювантной системной терапии**

На основании данных, полученных в ходе исследования разработан алгоритм выбора метода хирургического вмешательства на аксиллярной области у пациентов с ранними формами рака молочной железы категории cN1, достигшим полного клинического регресса измененных регионарных лимфатических узлов после неoadьювантной системной терапии.

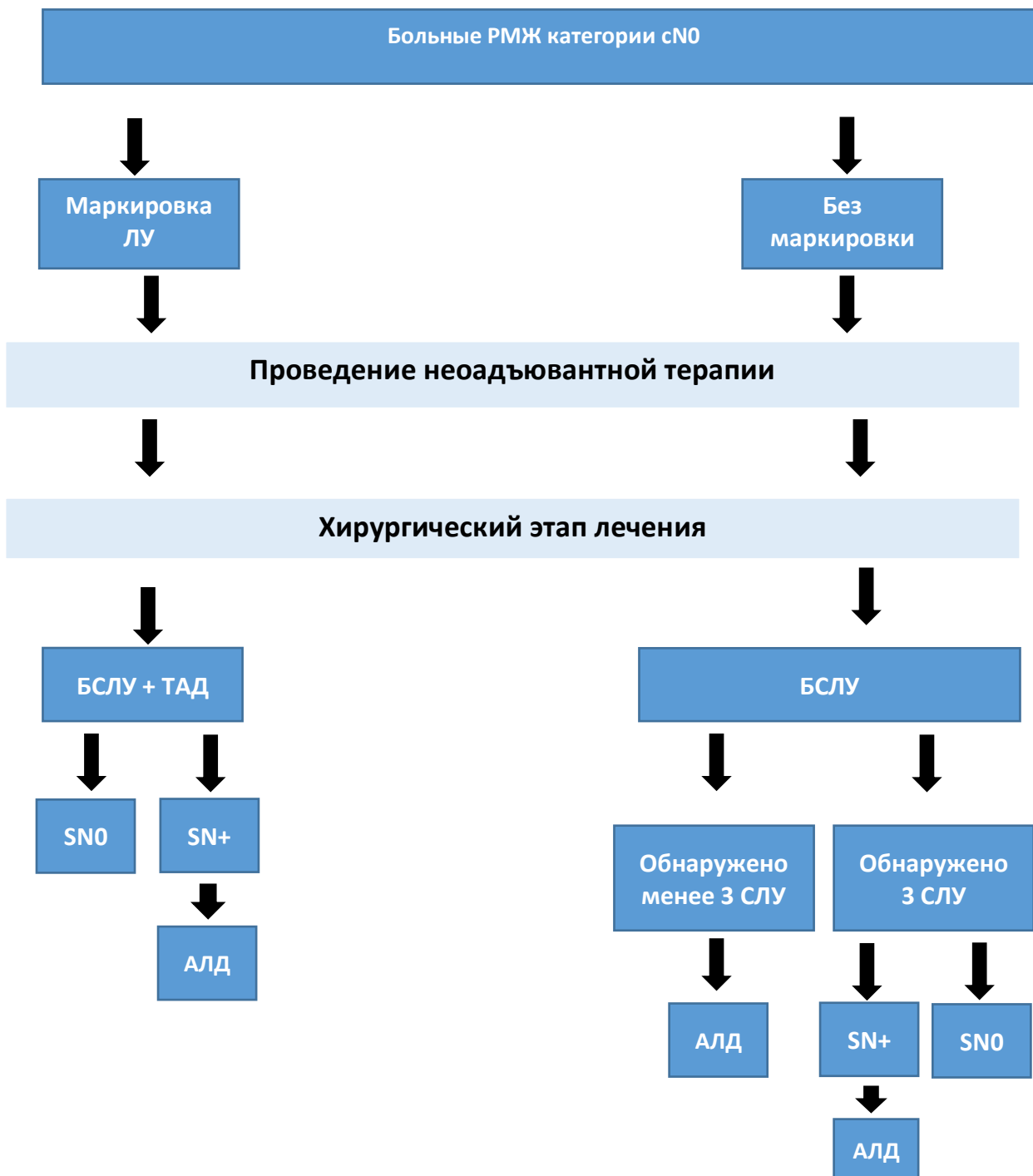


Рисунок 8 – алгоритм выбора метода хирургического вмешательства на аксиллярной области у больных РМЖ категории cN1, достигшим полного клинического регресса измененных регионарных лимфатических узлов после неoadьювантной системной терапии

Рассмотрим представленный алгоритм подробнее:

- 1) Больным РМЖ с диагностированным поражением аксиллярных лимфатических узлов, которым запланирована неoadъювантная терапия целесообразно маркировать пораженный лимфатический узел микроисточником с радиоизотопом I-125.
- 2) После проведения неoadъювантной терапии у больных достигших полного клинического регресса аксиллярных лимфатических узлов возможно проведение биопсии сигнального лимфатического узла.
- 3) Если пациенту до начала лечения была выполнена маркировка пораженного лимфатического узла в ходе хирургического вмешательства необходимо удалить маркированный лимфатический узел и другие сигнальные лимфатические узлы.
- 4) При отсутствии опухолевых клеток в лимфатических узлах необходимо отказаться от проведения дальнейшей полной аксиллярной диссекции.
- 5) При обнаружении опухолевых клеток в маркированном или сигнальных лимфатических узлах необходимо выполнить полную аксиллярную лимфодиссекцию.
- 6) В случае если пациенту не была установлена метка в пораженный лимфатический узел до начала неoadъювантной терапии, но клинически после завершения предоперационного системного лечения отмечается клинический регресс лимфатических узлов, возможно выполнение БСЛУ.
- 7) При обнаружении только одного или двух сигнальных лимфатических узлов и отсутствии маркировки, необходимо выполнить полную аксиллярную лимфодиссекцию.
- 8) В случае обнаружения трёх и более сигнальных лимфатических узлов и отсутствии в них опухолевых клеток необходимо отказаться от проведения дальнейшей полной аксиллярной диссекции.
- 9) В случае обнаружения трёх и более сигнальных лимфатических узлов, но наличии в них опухолевых клеток необходимо выполнить полную аксиллярную лимфодиссекцию.

## ВЫВОДЫ

1. Предикторам полного патоморфологического регресса рака молочной железы после неoadъювантной терапии являются: гормонзависимый/HER2-позитивный [HR+/HER2+], трижды-негативный [HR-/HER2-], HER2-сверхэкспрессирующий [HR-/HER2+] биологические подтипы опухоли в молочной железе ( $p < 0,001$ ); степень гистологической злокачественности G3 ( $p < 0,001$ ); отсутствие экспрессии гормональных рецепторов опухоли ER-/PR- (ОШ = 4,24; 95% ДИ: 2,47 – 6,89;  $p < 0,001$ ); наличие экспрессии рецептора человеческого эпидермального фактора роста: HER2 + (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,38 – 3,58;  $p < 0,001$ ); размер первичного очага в молочной железе до начала неoadъювантной терапии менее 2 см - cT1 ( $p < 0,05$ ); отсутствие поражения лимфоузлов до начала неoadъювантной терапии - cN0 (ОШ = 1,83; ДИ: 1,09 – 2,96;  $p < 0,05$ ).
2. Неoadъювантная химиотерапия увеличивает частоту выполнения органосохраняющей операции с 38% до 54%. Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypN0 на фоне НХТ составила 51,4%. Применяемая в исследовании методика стадирования аксиллярной области после неoadъювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения со 100% до 48%, и выполнить только БСЛУ в 52%.
3. Предикторами выполнения органосохраняющей операции после неoadъювантной терапии при раке молочной железы являются: размер первичного очага в молочной железе до начала неoadъювантной терапии менее 2 см - cT1 ( $p = 0,001$ ); отсутствие поражения лимфоузлов до начала неoadъювантной терапии - cN0 ( $p = 0,024$ ); гормонзависимый/HER2-позитивный [HR+/HER2+], HER2-сверхэкспрессирующий [HR-/HER2+] биологические подтипы опухоли в молочной железе ( $p = 0,036$ ); достижение полного патоморфологического регресса (pCR)



первичного очага в молочной железе после неoadьювантной терапии (ОШ = 3,66; ДИ 2,22 – 6,03;  $p < 0,001$ ).

4. Частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах после неoadьювантной терапии у пациентов категории cN0 составила: при HER2-сверхэкспрессирующем [HR-/HER2+], гормонзависимом/HER2-позитивном [HR+/HER2+], трижды-негативном [HR-/HER2-] биологических подтипах рака молочной железы 0%, 8%, 11,54% соответственно ( $p = 0,013$ ) и менее 5% при достижении полного патоморфологического регресса первичного очага на фоне неoadьювантной химиотерапии ( $p < 0,001$ ). Частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах после неoadьювантной терапии у пациентов категории cN1 при HER2-позитивном и трижды-негативном биологическом подтипе рака молочной железы составила 62,5% и 57,65% ( $p = 0,018$ ); при достижении полного патоморфологического регресса первичного очага на фоне неoadьювантной химиотерапии 17,33% ( $p < 0,001$ ).

5. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 4,7% при обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов (95% ДИ, от 0,0 до 15,8).

6. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с БСЛУ составила 5,3% (95% ДИ, от 0,0 до 26,0).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Пациентам, категории cN1, достигшим полного клинического регресса измененных регионарных лимфатических узлов после неoadьювантной системной терапии возможно выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов в качестве метода стадирования аксиллярной области и отказа от полной аксиллярной диссекции при условии:

1. Идентификации трех или более сигнальных лимфатических узлов и отсутствия в них опухолевых клеток.
2. Удалении маркированного до начала неoadьювантной терапии лимфатического узла (выполнения таргетной аксиллярной диссекции) и отсутствия в нем опухолевых клеток.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С учетом развития системной терапии РМЖ, увеличения числа больных, достигших полного патоморфологического регресса опухоли на фоне неoadьювантного лечения, представляется целесообразным продолжение исследований по де-эскалации хирургического этапа лечения больных РМЖ после НХТ.

Перспективными выглядят изучение методики вакуум-аспирационной биопсии опухолевого ложа первичного очага в молочной железе при достижении полного клинического регресса, особенно у больных трижды-негативным и HER-2 позитивным РМЖ.

Помимо этого, актуальными выглядят исследовательские работы по отказу от хирургического стадирования аксиллярной области у больных РМЖ, достигших полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКЛОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Дашян Г.А., Жильцова Е.К., Емельянов А.С., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Природа. – 2018. – №6. – С. 29-31.
2. P. Krivorotko, E. Zhiltsov, T. Tabagua, G. Dashayan, A. Komayachov, K. Nikolaev, A. Bessonov, S. Kanaev, S. Novikov, P. I. Krzivickiyi, O. Ivanova, K. Zernov, R. Paltuev, E. Trufanova, L. Gigolaeva, A.

- Emelyanov, V. Semiglazov. 258 (PB-053) Experience of the sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy // European Journal of Cancer. – 2018. – 92. - Suppl. 3. - S69.
3. P. Krivorotko, E. Zhiltsov, T. Tabagua, G. Dashayan, A. Komayachov, K. Nikolaev, A. Bessonov, S. Kanaev, S. Novikov, P. I. Krzivickiyi, O. Ivanova, K. Zernov, R. Paltuev, E. Trufanova, L. Gigolaeva, A. Emelyanov, V. Semiglazov. 259 (PB-054) Immediate results of determining the sentinel lymph nodes in breast cancer patients using a combination of radioisotope and fluorescent methods // European Journal of Cancer. – 2018. – 92. - Suppl. 3. - S69.
4. Емельянов А.С., Семиглазов В.Ф., Горелов В.П., Бессонов А.А., Криворотько П.В. Таргетная аксиллярная лимфодиссекция у больных раком молочной железы после проведения неoadъювантной системной терапии // Форум «Белые ночи 2019». – 2019. – С. 507.
5. **Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И., Комяхов А.В., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Бессонов А.А., Иванов В.Г., Гиголаева Л.П., Иванова О.А., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., Семиглазов В.В., Емельянов А.С., Бусько Е.А., Чёрная А.В., Артемьева А.С., Новиков С.Н.** Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // **Опухоли женской репродуктивной системы.** – 2020. – Т. 16. - №1. – С. 12-20.
6. Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Палтуев Р.М., Емельянов А.С. Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы: руководство для врачей. – МК, 2020. – 232 с.
7. Семиглазов В.Ф., Жильцова Е.К., Криворотько П.В., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И., Комяхов А.В., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Бессонов А.А., Иванов В.Г., Гиголаева Л.П., Иванова О.А., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Емельянов А.С., Бусько Е.А., Черная А.В., Артемьева А.С., Новиков С.Н. Опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии // **Вопросы онкологии.** – 2020. – Т. 66. - № 4. – С. 370-375.
8. Емельянов А.С., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Черная А.В., Новиков С.Н., Гиголаева Л.П., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Амиров Н.С., Чаннов В.С., Ерещенко С.С., Донских Р.В., Зернов К.Ю., Семиглазов В.Ф. Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациенток категории cN+ перешедших в категорию усN0 после неoadъювантной терапии // **Вопросы онкологии.** – 2022. – Т. 68. - № 3. – С. 322-332.