

На правах рукописи



Куприянов Петр Игоревич

**Рак молочной железы с изолированным
поражением надключичных и парастернальных лимфатических узлов**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Зикирходжаев Азизжон Дилшодович

Официальные оппоненты:

Исмагилов Артур Халитович – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, радиотерапии и паллиативной медицины, профессор кафедры

Хайленко Виктор Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра онкологии, заведующий кафедрой

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

Защита диссертации состоится «8» июня 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние годы рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической патологии в Российской Федерации у женщин в возрастном диапазоне 40–85 лет и второе место (после рака шейки матки) в возрастном диапазоне 15–39 лет. Наиболее высокая встречаемость заболевания отмечается в группе 40–54 года (29,5 %) [Зеленина А.В., Федоров Н.М., 2019; Огнерубов Н.А., 2015].

Во всем мире ежегодно выявляется более 1,7 млн случаев РМЖ, в нашей стране - свыше 66 тыс. Заболеваемость в течение последних 20 лет увеличилась на 64 %, распространенность опухоли с 2005 по 2018 гг. выросла почти в 1,5 раза. В 2017 г. на территории Российской Федерации было зарегистрировано 70 293 новых случая РМЖ, количество случаев выявления заболевания I–II стадий в этот период составило 49134 (69,9 % от общего числа новых случаев). Распространенность РМЖ в Российской Федерации в 2018 г. составила 471,5 случай на 100 тыс. населения [Состояние онкологической помощи населению., 2019].

Высокий уровень заболеваемости определяет стратегию борьбы с РМЖ, которая ориентирована на сокращение смертности, увеличение безрецидивного периода и улучшение качества жизни больных. При этом основным методом лечения этой опухоли является хирургическое вмешательство, в рамках которого подразумевается обязательное удаление молочной железы (МЖ), пораженной опухолью, и клетчатки с лимфатическими узлами (ЛУ) в зонах регионарного метастазирования [Алимходжаева Л.Т. и др., 2020; Дергунова Ю.А. и др., 2018; Канаев С.В., Новиков С.Н., 2015; Barrio A.V. et al., 2020; Elshof L.E. et al., 2016; Wang S. et al., 2018]. Также необходимо обращать внимание и на парастернальные ЛУ, поскольку при локализации опухоли в медиальных и центральных квадрантах МЖ возрастает роль парастернального пути, поскольку внутренний грудной коллектор является важнейшим путем метастазирования РМЖ [Коваленко В.Л. и др., 2014; Сниткин В.М. и др., 2019; Yamashita T. et al., 2014].

Наличие метастазов опухоли в регионарных ЛУ рассматривается в качестве одного из важнейших прогностических факторов РМЖ, в значительной степени

определяющих исход заболевания [Байтингер В.Ф.и др., 2018; Звонарев Е.Г., Манихас А.Г., 2009; Vorm K.J.et al., 2020; Kim H.et al., 2020; Vrieling C.et al., 2016].

Регионарное лимфогенное метастазирование происходит в подмышечные, подлопаточные, подключичные, парастернальные и надключичные ЛУ [Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., 2015; Криворотько П.В.и др., 2018; Старкова М.В.и др., 2018; Dean M.Ketal., 2019; Hastings J.etal., 2014.]. Если подмышечные, подлопаточные, подключичные ЛУ обязательно удаляются в ходе выполнения стандартных операций, парастернальные - при медиальных и центральных локализациях опухоли, то тактика в отношении надключичных ЛУ до настоящего времени дискутируется.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время факт наличия ипсилатерального метастаза РМЖ в надключичной области рассматривают в качестве признака местнораспространенной формы рака [69; 159; 210]. При этом необходимость проведения местного лечения – хирургического вмешательства и лучевой терапии (ЛТ) – обусловлена тем, что эта форма опухоли характеризуется ярко выраженной способностью к местному (локарегионарному) рецидивированию [47; 65; 66].

Ранее для улучшения результатов лечения больных с надключичными метастазами в ЛУ предлагалось лишь расширение объемов лимфодиссекции, однако, в последние годы все чаще применяют методы лекарственного лечения [57]. Дополнение лекарственной терапии методами местного лечения и позволяет все большему количеству авторов рассматривать данную группу больных РМЖ как «перспективную» с относительно хорошими показателями отдаленной выживаемости [57].

Важным фактором является возможность проведения биопсии сторожевого ЛУ после проведения неoadьювантной химиотерапии (НАПХТ). В течение длительного времени у пациентов, которым в качестве терапии первой линии проводится НАПХТ, обычно выполняют полную подмышечную лимфодиссекцию [8; 97]. В то же время появляются сообщения, в которых ставится под сомнение обоснованность подобного рутинного подхода [119; 226].

Необходимо отметить, что для больных РМЖ с метастазами в надключичных и парастернальных ЛУ характерен высокий риск недиагностированных отдаленных

метастазов даже в отсутствие явных клинических признаков их наличия. Это подтверждает необходимость проведения комплексного лечения данному контингенту пациенток.

В целом на сегодняшний день накоплен достаточно большой объем информации и опыт изучения особенностей лимфогенного метастазирования РМЖ. Продемонстрирована взаимосвязь характеристик первичной опухоли с ее метастатическим потенциалом, предпринимаются попытки поиска факторов прогноза развития рецидивов и выживаемости данного контингента больных [31; 63; 76; 130; 153; 198]. Большинство авторов сходятся в необходимости проведения исследований, направленных на оценку клинической эффективности и безопасности различных подходов к лечению пациенток с метастазами в надключичные и парастернальные ЛУ [45; 58; 65; 106]. Актуальным является выявление надежных молекулярных маркеров для достоверной оценки статуса ЛУ, что позволило бы максимально индивидуализировать объем хирургического лечения [33; 73; 84; 157].

В то же время сообщения, посвященные особенностям ведения больных РМЖ с метастазами в эти группы ЛУ, единичны и несистематизированы. Не определен объем хирургического вмешательства у этих пациенток, четко не сформулированы показания и противопоказания к выполнению лимфодиссекции у пациенток с метастазами РМЖ в надключичных или парастернальных лимфатических узлах [57].

Цель исследования - улучшение результатов лечения больных раком молочной железы с метастазами в надключичных или парастернальных лимфатических узлах.

Задачи исследования:

1. Определить особенности поражения различных групп регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.
2. Оценить гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли у пациенток с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы.
3. Выявить особенности лечения больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы по сравнению с поражением других групп регионарных лимфатических узлов.

4. Оценить отдаленные результаты комбинированного/комплексного лечения пациенток с РМЖ и метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы.

5. Определить роль хирургического лечения у пациенток с метастазами в надключичных и парастернальных лимфатических узлах.

Научная новизна

По результатам работы представлены новые данные об особенностях поражения различных групп лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Приведены сведения о клинических, гистологических, иммуногистохимических характеристиках опухоли у пациенток с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы.

Нами осуществлена сравнительная оценка особенностей и результатов лечения больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы при сравнении с соответствующими характеристиками пациенток без поражения этих групп лимфатических узлов.

Проанализированы отдаленные результаты комбинированного/комплексного лечения пациенток с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы в зависимости от объема хирургического вмешательства, при этом продемонстрировано, что выполнение лимфаденэктомии этой категории больных приводит к меньшей (по сравнению с группой больных, которым не выполнялась лимфодиссекция) выживаемости, более частому прогрессированию и метастазированию.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили:

- улучшить качество диагностики распространенности рака молочной железы;
- оптимизировать планирование адъювантного лечения пациенток с метастазами рака молочной железы в надключичных или парастернальных лимфатических узлах;
- объективизировать оценку эффективности проводимого лечения с учетом

более точного стадирования заболевания.

По результатам работы продемонстрирована необходимость индивидуального подхода к выполнению лимфатической диссекции у больных с метастазами рака молочной железы в надключичных или парастеральных лимфатических узлах.

Разработан и внедрен алгоритм диагностики и лечения больных парастеральными и надключичными метастазами рака молочной железы.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

В данном исследовании применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Объектом исследования явились 134 пациентки с диагнозом рак молочной железы, которым было выполнено комбинированное/комплексное лечение, а также динамическое наблюдение за пациентами в течение 5 лет.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы чаще, чем у женщин без поражения этих групп лимфоузлов, выявляют признаки периваскулярной и периневральной инвазии и раковой эмболии, значимо реже встречается тройной негативный молекулярный тип.

2. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастеральные лимфоузлы составляет 41,0%, у пациенток без поражений этих групп лимфатических узлов значение этого показателя статистически значимо выше – 70,6% ($F=2,455$; $p = 0,0005$).

3. Выполнение лимфаденэктомии пациенткам с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы выявило меньшую пятилетнюю выживаемость (по сравнению с группой больных, которым проводят ЛТ на эти зоны) и более высокой частотой прогрессирования и метастазирования опухоли как в парастеральные, так и в регионарные лимфатические узлы.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждена проведением ретроспективного когортного нерандомизированного контролируемого клинического исследования, которое позволило получить статистически обоснованную объективную информацию.

Основные положения диссертационной работы были доложены, обсуждены и одобрены на научно-практических конференциях и конгрессах: Втором международном Форуме онкологии и радиологии в Москве (г. Москва, 23–27 сентября 2018 г.); Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020» (г. Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 г.); VI Конференции памяти академика Миланова Н.О. «Пластическая хирургия в России. Актуальные вопросы микрохирургии» (г. Москва, 20–21 февраля 2021 г.); V Научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии: клинические и организационные аспекты» (г. Москва, 4 февраля 2022 г.); VI Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (г. Москва, 16–18 февраля 2022 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 22.02.2023, протокол №2/2).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования включены в учебную программу профильной кафедры онкологии, радиотерапии, и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт №144 от 17.10.2022г.

Данная методика внедрена в клиническую практику онкологического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт № 145 от 17.10.2022 г.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного диссертационного исследования: самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разрабатывал тему, формулировал цели и задачи диссертационной работы, подходы к решению задач. Автором проанализированы результаты обследования и лечения 134 больных раком молочной железы, а также динамическое наблюдение за пациентами в течение 5 лет, самостоятельно выполнил анализ полученных результатов и статистическую обработку, на основании чего были сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По теме, методам научного исследования, а также предложенным научным положениям представленная научно-исследовательская работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в научно-практических журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 2 иные публикации по теме диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 252 источника, из них 114 отечественных и 138 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Основу работы составило ретроспективное когортное нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, выполненное на кафедре онкологии, радиотерапии, и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи и отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Проведен анализ историй болезни, результатов обследования и лечения 134 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с 2005 по 2015 гг., из них у 134 пациенток были диагностированы поражения парастеральных, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов.

Пациентки были включены в 2 группы:

1) Группу 1 составили 83 женщины с поражением надключичных и парастеральных ЛУ, как изолированных, так и в сочетании с поражением любых других групп ЛУ

2) Группу 2 составила 51 пациентка, у которых наблюдались изолированные или сочетанные поражения только подключичных либо подмышечных ЛУ.

На первом этапе исследования выполняли оценку состояния лимфатических узлов у больных раком молочной железы (изолированное, сочетанное). При этом оценивали частоту поражения различных групп лимфоузлов: парастеральных, надключичных, подключичных, подмышечных.

В ходе изучения различных сочетаний поражений ЛУ оценивали наличие одновременного поражения надключичных и подключичных ЛУ, сочетания поражения подключичных и подмышечных ЛУ, надключичных и подмышечных, подключичных и парастеральных, комбинированные поражения 3 групп ЛУ, в том числе:

надключичных+подмышечных+парастеральных,

надключичных+подключичных+ подмышечных.

Проводили гистологическое исследование материала, взятого с помощью core-биопсии, выполняли полуколичественную оценку рецепторного статуса пациенток, оценивали гормональный статус опухоли пациенток РМЖ с выявлением, люминального типа А, люминального типа В с оценкой статуса по Her 2+ Her 2-, тройной негативный рак.

Оценку результатов лечения больных раком молочной железы выполняли по результатам контрольных УЗИ и маммографии, при этом результаты характеризовали как полная и частичная регрессия заболевания, а также прогрессирование заболевания: выявление метастазов в парастернальные, регионарные ЛУ и отдаленные метастазы.

Также была оценена 1-, 3- и 5-летняя заболеваемость пациенток, включенных в работу.

На заключительном этапе работы был проведен анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастернальных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения. Пациентки группы 1 с поражением надключичных и парастернальных ЛУ были разделены на 2 подгруппы в зависимости от варианта лечения:

- в группу 1А были включены 27 женщин, которым выполнялось удаление пораженных лимфоузлов;

- в группу 1Б были включены 56 пациенток, которым не выполнялась лимфаденэктомия. Этим больным проводились различные варианты химио- и лучевой терапии.

При этом оценивали частоту регрессии (полной или частичной) и прогрессирование заболевания, было произведено сравнение частоты метастазирования опухоли в парастернальные и регионарные ЛУ, а также частота выявления отдаленных метастазов.

В вышеуказанных группах больных РМЖ оценивали 1-, 3 и 5-летнюю выживаемость с помощью метода Каплан-Майер.

Обследование больных включало сбор анамнеза, осмотр молочных желез, выполняли пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном

положениях, пальпацию лимфатических узлов (подмышечных и шейно-надключичных).

Инструментальное системное обследование больных включало: УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование легких, остеосцинтиграфию (по показаниям), ЭКГ.

Оценка распределения пациенток по классификации TNM показала, что стадия cT1N3M0 была выявлена у 23 пациенток (17,2%) (Рисунок 1). Стадии опухоли cT2N3M0 и cT3N3M0 были диагностированы соответственно у 46 (34,3%) и 9 пациенток (6,7%). РМЖ стадии cT4N3M0 был диагностирован в 56 случаях (41,8%), доля пациенток с этой стадией опухоли была максимальной.

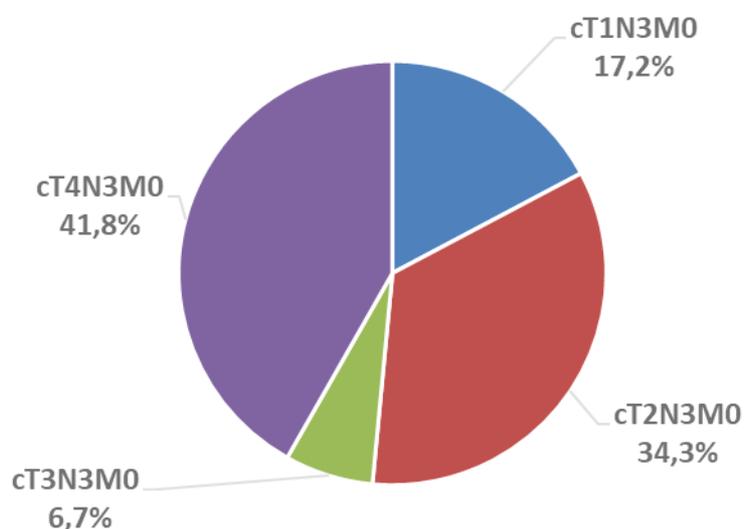


Рисунок 1 – Распределение больных РМЖ во всей выборке по классификации TNM

Сравнение распределения пациенток по классификации TNM в группах показало, что стадия cT1N3M0 была диагностирована у 13 пациенток (15,7%) группы 1 и у 10 больных (19,6%) группы 2 (Таблица 1).

Чаще всего у больных РМЖ, включенных в исследование, выявлялись стадия опухоли cT2N3M0 и cT4N3M0 - соответственно в 27 (32,5%) и 39 (47,0%) случаях в первой группе и в 19 (37,3%) и 5 (9,8%) случаях во второй группе.

Реже всего диагностировали стадию опухоли cT3N3M0 - только у 4 (4,8%) женщин группы 1 и у 5 пациенток (9,8%) группы 2. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте выявления различных стадий опухоли выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Распределение больных РМЖ в группах по классификации TNM (7;8-е издание)

Стадия	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
cT1N3M0	13	15,7	10	19,6	0,285
cT2N3M0	27	32,5	19	37,3	0,364
cT3N3M0	4	4,8	5	9,8	0,156
cT46N3M0	39	47,0	17	33,3	0,126
Всего	83	100,0	51	100,0	-

Степень дифференцировки опухоли в общей выборке пациенток приведена на Рисунке 2. Высоккодифференцированные опухоли были выявлены у 30 пациенток (22,2%), опухоли средней и низкой степени дифференцировки диагностированы соответственно в 85 (64,4%) и 19 случаях (14,2%). Таким образом, у большинства больных РМЖ степень дифференцировки опухоли составила G2.

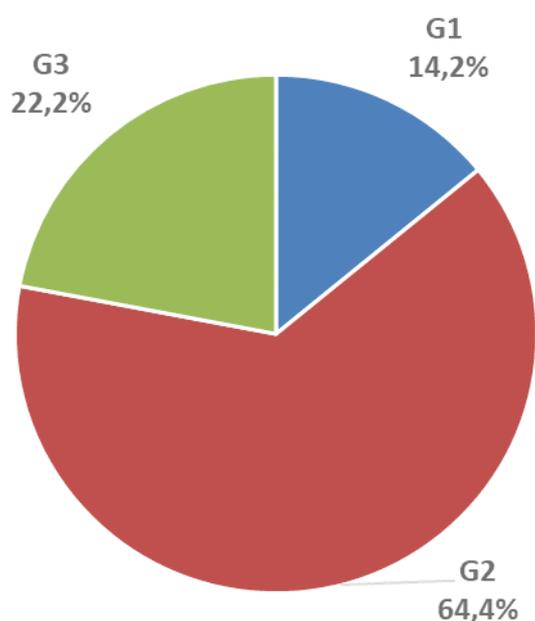


Рисунок 2 – Распределение пациенток по степени дифференцировки опухоли (n=134)

Сравнение распределения больных РМЖ по степени дифференцировки опухоли показало, что доли пациенток с низкодифференцированной опухолью были практически одинаковы - 12 пациенток (14,5%) в группе 1 и 7 женщин (13,7%) в группе 2 (Таблица 2).

Количество женщин со степенью G2 в первой группе составило 57 (68,7%), их доля была выше, чем в группе 2 - 54,9% (28 пациенток), однако статистически значимых различий при этом отмечено не было ($p=0,118$).

Опухоль высокой степени дифференцировки была выявлена в 14 случаях (16,8%) в группе 1, тогда как в группе 2 доля таких пациенток была почти в 2 раза выше - 31,4% (16 женщин), при этом выявленные различия, не имели статистическую значимость ($p=0,051$).

В целом у большинства пациенток обеих групп степень дифференцировки опухоли составила G2.

Таблица 2 – Распределение пациенток 1 и 2 группы по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
G1	12	14,5	7	13,7	0,157
G2	57	68,7	28	54,9	0,118
G3	14	16,8	16	31,4	0,051
Всего	83	100,0	51	100,0	-

Анализ особенностей локализации опухоли показал, что чаще всего РМЖ выявлялся в верхне-наружном квадранте - в 56 случаях (41,8%), в остальных областях - значительно реже: у 11 (8,2%) пациенток - в центральном квадранте, в нижне-наружном квадранте - в 9 (6,6%) случаях, в нижне-внутреннем - у 10 (7,5%) пациенток и только у одной - в верхне-внутреннем квадранте (0,8%) (Таблица 3). Более чем в одной трети случаев опухоль локализовалась на границе квадрантов - у 47 (35,1%) пациенток.

Таблица 3 – Особенности локализация опухоли

Локализация	Вся выборка (n=134)	
	Абс.	%
Верхне-наружный квадрант	56	41,8
Нижне-наружный квадрант	9	6,6
Верхне-внутренний квадрант	1	0,8
Нижне-внутренний квадрант	10	7,5
Центральная область	11	8,2
Границы квадрантов	47	35,1
Всего	134	100,0

Анализ распределения пациенток по локализации опухоли в группах исследования показал, что в верхне-наружном квадранте РМЖ располагался у 28 (33,7%) пациенток группы 1, в группе 2 - у 28(54,9%) женщин, статистически значимо чаще ($p=0,016$) (Таблица 4). В нижне-наружном квадранте опухоль была выявлена у 5 (6,0%) женщин первой группы, а также у 4 (7,8%) пациенток в группе 2, в верхне-внутреннем квадранте - у одной пациентки (1,2%) группы 1, во второй группе таких случаев не было. В нижне-внутреннем квадранте опухоль локализовалась у 8 (9,6%) пациенток первой группы и в 2 случаях (3,9%) во второй группе. Статистически значимых различий по вышеприведенным показателям отмечено не было. В то же время у пациенток группы 1 статистически значимо чаще ($p=0,039$) была выявлена опухоль в центральной области, чем в группе 2, количество случаев составило соответственно 10 (12,1%) и 1 (2,0%), соответственно.

Таблица 4 – Распределение больных РМЖ по локализации опухоли в группах исследования

Локализация	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Верхне-наружный квадрант	28	33,7	28	54,9*	0,016
Нижне-наружный квадрант	5	6,0	4	7,8	0,324

Продолжение Таблицы 4

Верхне-внутренний квадрант	1	1,2	-	-	-
Нижне-внутренний квадрант	8	9,6	2	3,9	0,222
Центральная область	10	12,1	1	2,0*	0,039
Границы квадрантов	31	37,4	16	31,4	0,315
Всего	83	100,0	51	100,0	-

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили на компьютере с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США) и Exel (Microsoft, США). С целью описания полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения по группам для всех количественных показателей. Для качественных данных определяли частоты в %.

Оценку статистической значимости различий между частотными показателями групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса.

При сравнении количественных показателей использовали критерий Стьюдента для несвязанных выборок после проведения проверки значений в каждой из групп пациенток на нормальность распределения по методу Колмогорова-Смирнова. Оценку статистической значимости различий при отсутствии нормального распределения показателей осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Оценку выживаемости пациенток с РМЖ проводили по методу Каплан-Майера, сравнение показателей выживаемости проводили с помощью F-теста Кокса.

Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты собственных исследований

Оценка трехлетней, пятилетней общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных РМЖ после комбинированного и комплексного лечения.

После проведенного лечения по результатам контрольных УЗИ и маммографии были выявлены признаки регрессии у части пациенток.

При этом у одной пациентки (0,7%) наблюдалась полная регрессия заболевания (Таблица 5), частичная регрессия отмечена в 67 случаях (50,0%), в то время как у 66 больных (49,3%) наблюдалось прогрессирование.

Таблица 5 – Частота регрессии заболевания после проведенного лечения (n=134)

Регрессия	Количество	
	Абс.	%
Полная	1	0,7
Частичная	67	50,0
Прогрессирование	66	49,3
Всего	134	100,0

Сравнение признаков регрессии в группах пациенток показало, что полная регрессия заболевания была отмечена у одной женщины (1,2%) из группы 1, в группе 2 таких случаев не было (рисунок 3.6).

Частичная регрессия наблюдалась у 42 пациенток (50,6%) группы 1, в группе 2 было 25 (49,0%) таких случаев. Прогрессирование было отмечено у 40 (48,2 %) и 26 (51,0%) больных соответственно первой и второй групп.

В целом статистически значимых межгрупповых различий по частоте регрессии опухоли после лечения выявлено не было ($p > 0,05$).

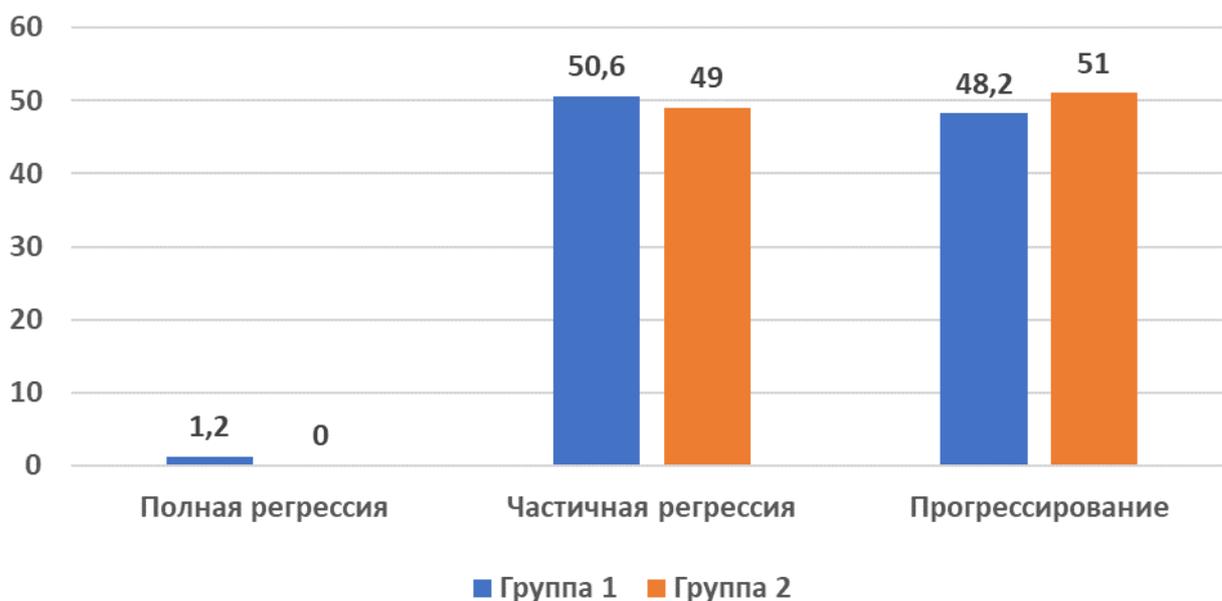


Рисунок 3 – Частота регрессии заболевания после проведенного лечения в группах больных РМЖ

В Таблице 6 представлены данные о метастазировании опухоли после проведенного лечения. При этом метастазы в регионарные ЛУ наблюдались у 9 из 30 пациенток (30%), парастернальные лимфоузлы были вовлечены в 7 случаях (23,3%). Отдаленные метастазы были диагностированы у 14 пациенток (46,7%).

Таблица 6 – Метастазы после проведенного лечения (n=30)

Метастазы	Количество	
	Абс.	%
В парастернальные ЛУ	7	23,3
В регионарные ЛУ	9	30,0
Отдаленные метастазы	14	46,7
Всего	30	100,0

Сравнение особенностей метастазирования опухоли после проведенного лечения показало, что метастазы в регионарные ЛУ наблюдались в 5 из 22 случаев (22,7%) в группе 1 и у 4 из 8 женщин (50,0%) второй группы (Таблица 7).

У 7 больных первой группы были диагностированы метастазы в парастернальные ЛУ. Частота отдаленного метастазирования была близкой в группах больных РМЖ, составив 10 случаев (45,5%) в группе 1 и 4 случая (50,0%) - в группе 2.

Таблица 7 – Метастазы после проведенного лечения в группах больных РМЖ

Метастазы	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=8)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
В парастернальные ЛУ	7	31,8	-	-	-
В регионарные ЛУ	5	22,7	4	50,0	0,249
Отдаленные метастазы	10	45,5	4	50,0	0,150
Всего	22	100,0	8	100,0	-

На Рисунке 4 представлены данные о выживаемости пациенток РМЖ. Через 1 год после начала исследования умерло 4 пациентки, выживаемость составила 97,0%. В дальнейшем наблюдалось снижение выживаемости больных, включенных в исследование, при этом двухлетняя выживаемость больных составила 93,03%, трехлетняя - 82,8%, пятилетняя - 52,2%.

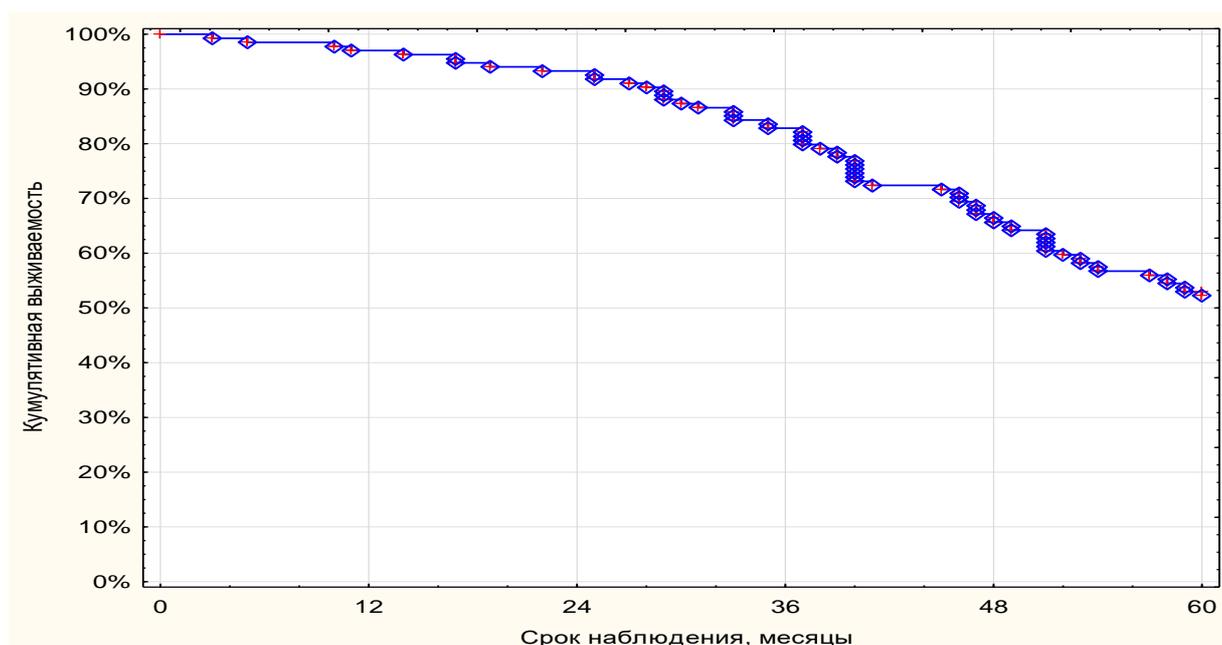


Рисунок 4 – Выживаемость в общей выборке больных РМЖ (n=134)

Сравнение показало, что через 1 год после начала исследования уровни выживаемости в группах 1 и 2 составили соответственно 96,4 и 98,0% (Рисунок 5). В дальнейшем наблюдалось снижение этого показателя в обеих группах, при этом 2-годовая выживаемость составила в первой и второй группах соответственно 91,6 и 96,1%, трехлетняя - соответственно 79,5 и 88,2 %. В эти сроки статистически

значимых межгрупповых различий по уровням выживаемости больных отмечено не было ($p > 0,05$).

4-летняя выживаемость в группе 1 составила 57,8%, тогда как в группе 2 была статистически значимо выше ($p = 0,015$) - 78,4%, еще более выраженными были различия 5-летней выживаемости: в первой группе значение этого показателя составило 41,0%, во второй группе - 70,6% ($p < 0,001$).

Сравнение уровней выживаемости в группах, выполненное с помощью F-критерия Кокса также показало наличие статистически межгрупповых значимых различий ($F = 2,455$; $p = 0,0005$).

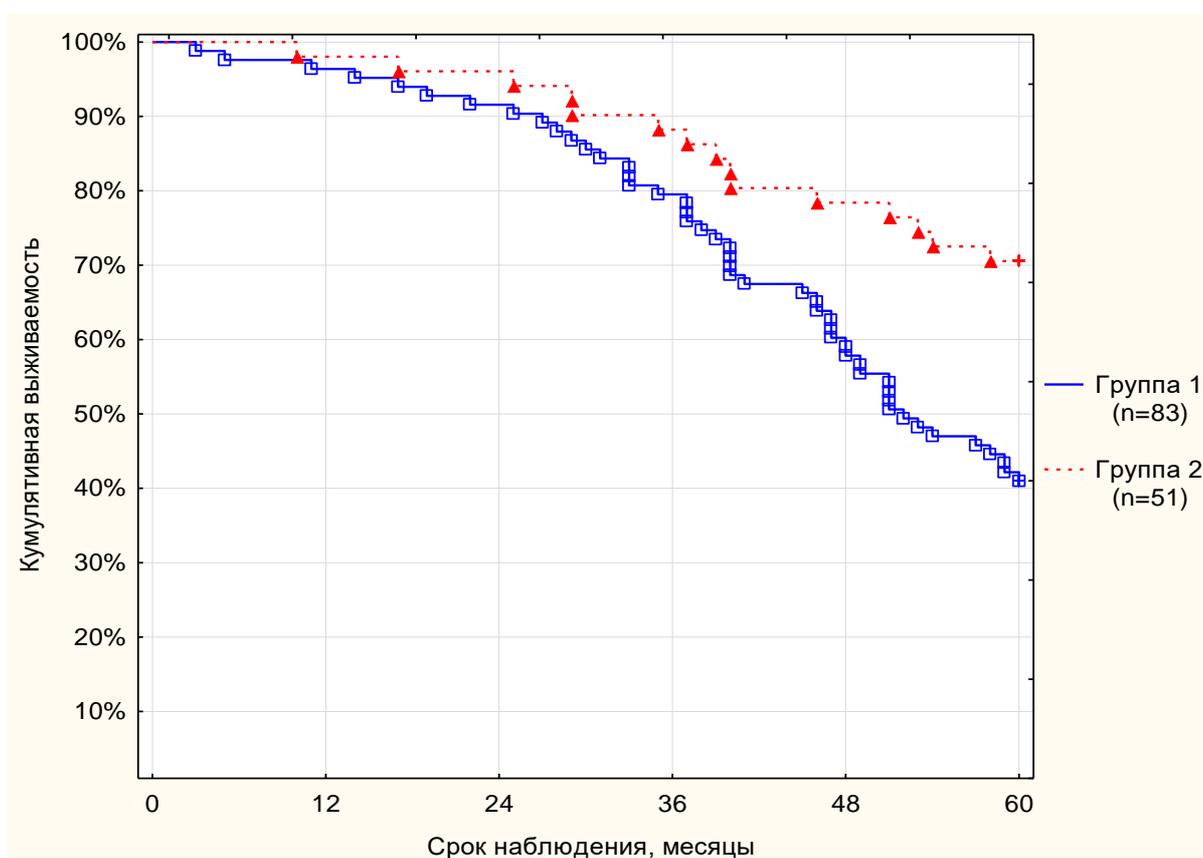


Рисунок 5 – Выживаемость больных в группах больных РМЖ

Нами был проведен анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастеральных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения. Пациентки группы 1 с поражением надключичных и парастеральных ЛУ были разделены на 2 подгруппы в зависимости от варианта лечения:

– в группу 1А были включены 27 женщин, которым выполнялось удаление пораженных лимфоузлов, в том числе в 18 случаях лимфаденэктомия надключичных лимфоузлов, в 9 случаях – лимфаденэктомия парастернальных лимфоузлов;

– в группу 1Б были включены 56 пациенток, которые получили различные варианты химио-, таргетной и лучевой терапии: 41 пациентке было проведено облучение надключичных, 15 пациенткам – парастернальных лимфоузлов. Дозы лучевой терапии при этом составили: при облучении над-, подключичных, парастернальных лимфоузлов справа – РОД 2,5 Гр до СОД 50 Гр. Далее в зависимости от молекулярно-биологического типа опухоли проведена таргетная терапия, гормонотерапия.

Группы 1А и 1Б были сопоставимы по возрасту пациенток, по времени возникновения метастазов в надключичные и парастернальные лимфатические узлы, по молекулярно-биологическому типу опухоли.

Сравнение частоты метастазирования опухоли после лечения показало, что в группе 1А чаще, чем в группе 1Б выявляли метастазы в парастернальные и регионарные ЛУ (Таблица 8). Частота отдаленных метастазов в группе 1А также была выше. При этом статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Таблица 8 – Метастазирование опухоли после проведенного лечения

Метастазы	Группа 1А (n=27)		Группа 1Б (n=56)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
В парастернальные ЛУ	4	14,8	3	5,4	0,182
В регионарные ЛУ	3	11,1	2	3,6	0,087
Отдаленные метастазы	5	18,5	5	8,9	0,168

Оценка выживаемости показала, что через 1 год наблюдения значения показателя были практически одинаковыми, составив в группах 1А и 1Б соответственно 96,3 и 96,4% (Таблица 9). Через 3 года значение показателя было несколько выше в подгруппе 1Б – 80,4%, тогда как в группе 1А составило 77,8%, 5-летняя выживаемость в группе 1А была на уровне 33,3%, в группе 1Б значение показателя было выше и составило 44,6%. При этом статистически значимых различий во все сроки исследования выявлено не было.

Таблица 9 – Выживаемость больных РМЖ в группах 1А и 1Б

Срок, годы	Группа 1А(n=27)			Группа 1Б (n=56)			р
	Умерших	Выживших	Выживаемость, %	Умерших	Выживших	Выживаемость, %	
1	1	26	96,3	2	54	96,4	0,562
2	1	25	92,6	3	51	91,1	0,451
3	4	21	77,8	6	45	80,4	0,297
4	6	15	55,6	12	33	58,9	0,323
5	6	9	33,3	8	25	44,6	0,218
Итого	18	9	33,3	31	25	44,5	0,134

За период наблюдения в группах 1А и 1Б не было выявлено местных рецидивов в области передней грудной стенки после радикальной мастэктомии, а также в области оставшейся части молочной железы после радикальной резекции.

ВЫВОДЫ

1. У больных с изолированным или сочетанным поражением надключичных и парастернальных лимфатических узлов по сравнению с пациентками с поражением других групп регионарных лимфатических узлов достоверно чаще встречается:

- периваскулярная и периневральная инвазия ($p < 0,0001$);
- раковая эмболия ($p = 0,008$).

Реже выявляется тройной негативный тип ($p = 0,008$).

2. Статистически чаще парастернальные лимфатические узлы поражаются при локализации первичного узла в центральном и медиальных квадрантах при размере ≥ 5 см. ($p = 0,039$)

3. ДЛТ в традиционном режиме фракционирования на зону парастернальных и надключичных лимфатических узлов является оптимальным методом комплексного и комбинированного лечения больных РМЖ и улучшает результаты общей и безрецидивной выживаемости.

4. Изолированное хирургическое удаление парастернальных и надключичных лимфатических узлов при их поражении не улучшило результатов общей и безрецидивной выживаемости.

5. Общая 5-ти летняя выживаемость больных раком молочной железы, которым выполнялась надключичная и парастернальная лимфаденэктомия (группа 1А), по

сравнению с группой больных, которым выполнялась лучевая терапия (группа 1 Б) составила 33,3 против 44,6% ($p=0,134$) была лучше в группе в ЛТ.

6. НАПХТ по схемам CAF, 4АС+4Т, 4АС+4ТН с частичным и полным ответом дает возможность снизить объем хирургического вмешательства на зонах регионарного лимфооттока.

7. АПХ и Г/Т с Т/Т при HER2/neu + типами при люминальных типах являются неотъемлемой частью комплексного лечения больных с поражением парастеральных и надключичных лимфатических узлов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рак молочной железы с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы без признаков отдаленного метастазирования целесообразно рассматривать как регионарный и, следовательно, потенциально излечимый.

2. В процессе предварительного обследования больных раком молочной железы с признаками метастазирования в лимфатические узлы следует тщательно оценивать реальную распространенность опухолевого процесса для оптимизации планирования адъювантного лечения с учетом результатов диагностики и объективной оценки эффективности проводимого лечения.

3. Рекомендуется проводить комбинированное/комплексное лечение больных раком молочной железы с поражением парастеральных и надключичных лимфатических узлов. При этом решение о выполнении лимфатической диссекции у больных с метастазами рака молочной железы в надключичных или парастеральных лимфатических узлах должно приниматься индивидуально на основании оценки клинических характеристик пациента.

4. Облучение парастеральных лимфатических узлов больным раком молочной железы показано при подтверждении наличия в них метастазов после выполнения биопсии, при больших размерах первичной опухоли (более 5 см).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. А.Д. Зикирходжаев, Е.А. Рассказова, М.В. Ермошченкова, **П.И. Куприянов**, В.К. Токаев / Особенности комбинированного лечения рака молочной железы с

изолированным метастатическим поражением надключичных или парастеральных лимфатических узлов / *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2019. – Т. 8. – №. 5. – С. 394-401.

2. Е.А. Рассказова, Э.К. Сарибекян, А.К. Смирнов, Л.В. Болотина, **П.И. Куприянов** / Клинический пример 17-летнего наблюдения за больной раком молочной железы III стадии с метастазами в парастеральных лимфатических узлах / *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2019. – Т. 8. – №. 3. – С. 208-211. [Scopus]

3. В.К. Токаев, А.Д. Зикийходжаев, Е.А. Трошенков, Е.А. Рассказова, Е.С. Глотов, Ю.А. Ким, **П.И. Куприянов**, Е.А. Никитина, Д.С. Малик / Возможность выполнения органосохранных операций у больных раком молочной железы после неoadьювантной полихимиотерапии / *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2019. – №. 11. – С. 193-198.

4. Э.К. Сарибекян, С.В. Медведев, М.Ю. Власова, Н.В. Аблицова, Л.Ю. Мительман, **П.И. Куприянов** / Клинический случай комплексного лечения первично-неоперабельного местно-распространённого рака молочной железы с применением конформной лучевой терапии / *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. – 2020. – Т. 29. – №. 3. – С. 79-87.

5. А.Д. Зикийходжаев, Н.Н. Волченко, Н.Н. Рожкова, К.В. Максимов, Д.В. Багдасарова, М.Л. Мазо, **П.И. Куприянов** / Изучение эффективности мультифокальной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadьювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы / *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2022. – Т. 6. – №. 11. – С. 5-11. [Scopus]

6. Д.Ф. Омарова, А.Д. Зикийходжаев, Ф.Н. Усов, Ф.С. Хугаева, И.С. Дуадзе, А. Р. Босиева, **П.И. Куприянов**, И.В. Решетов, А.Д. Каприн / Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы / *Вопросы онкологии*, 2022. – Т. 68. – №. 6. – С. 752-757.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПХТ – адьювантная полихимиотерапия
БРВ – безрецидивная выживаемость
ИО – инфилтративно-отечная (форма)
ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатические узлы
МЖ – молочная железа
МРМЖ – местнораспространенный РМЖ
НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия
НКл – надключичный
ОВ – общая выживаемость
ОСЛ – органосохраняющее лечение
ПД – подмышечная диссекция
ПХТ – полихимиотерапия
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
РМЖ – рак молочной железы
РМЭ – радикальная мастэктомия
РП – рецепторы к прогестерону
РЭ – рецепторы к эстрогенам
СОД – суммарная общая доза
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФДГ – фтордезоксиглюкоза
ХТ – химиотерапия
СМФ – химиотерапия циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом.