

На правах рукописи

**ТРУФАНОВА
ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА**

**Роль ОФЭКТ-КТ в планировании и проведении биопсии
сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы
после проведения неoadъювантной химиотерапии**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2017

Работа выполнена на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Криворотько Петр Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор **Канаев Сергей Васильевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Рыжкова Дарья Викторовна**, профессор кафедры лучевых методов и медицинской визуализации, заведующая НИЛ ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

- доктор медицинских наук **Манихас Алексей Георгиевич**, заведующий 1 онкологическим хирургическим отделением Санкт-Петербургского Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «__»_____ 2017 г. в 14.00 ч на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ российской Федерации по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «__»_____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Актуальность работы

Диагностика поражения подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ) имеет важное значение, так как наличие опухолевых изменений в этой группе узлов рассматривается как один из наиболее ранних признаков генерализации опухолевого процесса и играет ключевую роль при дифференциальной диагностике локализованных и местно-распространенных форм РМЖ. Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов является поводом для индивидуализации выбора тактики противоопухолевого лечения: планируемого объема хирургического вмешательства, необходимости проведения адьювантной и/или неoadьювантной системной терапии [Семиглазов В.Ф., 2017]. Диагностические методы, позволяющие не только выявлять злокачественный процесс, но и осуществлять динамический контроль за эффектом проводимого лечения, являются наиболее перспективными. К ним относятся методы ядерной медицины, то есть методы качественной и количественной оценки нарушений метаболических процессов в опухоли и окружающих тканях [Salvatore M., 1998; Абдураимов А.Б., Терновой С.И., 2008].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ), является важным методом для оценки результата проводимой системной терапии, так как позволяет одновременно получать как анатомическую, так и функциональную информацию об изменениях в том или ином органе, а также оценивать степень выраженности обнаруженных нарушений. Механизмом поглощения туморотропных радиофармпрепаратов (РФП), используемых для ОФЭКТ-КТ, является пассивная диффузия через клеточные мембраны в соответствии с существующим электрическим градиентом и последующее накопление РФП на внутреннем слое функционально активных митохондрий. Можно сказать, что поглощение туморотропных катионных РФП (технетрил, тетrafosмин и др.) отражает энергетическую активность клеток [Bekis R., 2005; Taillefer R. et al., 2005].

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) относится к числу современных методов ядерной медицины. Интерстициальное введение красителя с возможностью интраоперационной визуализации в 80% случаев уступило место радионавигации с интратуморальной инъекцией радиоактивных коллоидных частиц, повысив информативность метода до 88-90%, совместное же их применение увеличивает вероятность обнаружения сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) до 94-97%. Лимфосцинтиграфия, проведенная до хирургического вмешательства, облегчает интраоперационный поиск СЛУ [Groheux D. et al., 2012; Valdes Olmos R.A. et al., 2014].

После проведенной неoadьювантной полихимиотерапии отмечаются заметные изменения не только в первичной опухоли, но и в местах

регионарного метастазирования. Блокировка лимфатических сосудов некротическими массами, появление альтернативных лимфодренажей – это неполный список возможных изменений после системного лечения [Pecha V., 2011; Takahashi M. et al., 2014]. Одним из ключевых вопросов в этой ситуации становится информативность БСЛУ после неoadьювантного лечения.

Сокращение объема хирургического вмешательства с интраоперационным исследованием сигнальных лимфатических узлов дает возможность исключить инвалидизирующую лимфодиссекцию аксиллярной области, что снижает риск интра- и послеоперационных осложнений [Bourez R. et al., 2002; Buscombe J. et al., 2004; Lucci A., 2007].

Показаниями для БСЛУ на сегодняшний день являются рак молочной железы ранних стадий с отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов [Senkus E., 2015]. Но в тоже время существующие данные не дают однозначного ответа о целесообразности проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadьювантной химиотерапии.

Цель исследования

Оптимизировать диагностические исследования регионарных лимфатических узлов при первичном стадировании и рестадировании у больных местно-распространенным раком молочной железы после неoadьювантной терапии.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее информативные методы первичной диагностики поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.
2. Оценить возможности динамического контроля за эффективностью неoadьювантной химиотерапии с помощью ОФЭКТ-КТ у пациенток с местно-распространенными формами рака молочной железы.
3. Определить показания для биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток с местно-распространенными формами рака молочной железы.
4. Провести корреляционно-регрессионный анализ влияния параметров (возраст, статус аксиллярных лимфатических узлов, размер опухоли, гормональный и HER2/neu статус, Ki67), характеризующих опухолевый процесс, на вероятность ложноотрицательного результата при ОФЭКТ-КТ и биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Научная новизна

Проведена сравнительная оценка информативности различных методов первичной диагностики поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы, которым проводилась неoadьювантная химиотерапия.

Изучена информативность ОФЭКТ-КТ для динамического контроля за статусом регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ после неoadьювантного лечения.

Впервые проведена оценка информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток с диагнозом РМЖ, которым в качестве первого этапа специфического лечения проводилась химиотерапия.

Научно-практическое значение работы

Доказана необходимость использования для первичной диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов рака молочной железы методов не только с анатомической направленностью, но и методов, основанных на функциональной оценке характеристик опухоли на основании различного градиента накопления туморотропных радиофармпрепаратов.

Показана высокая чувствительность ОФЭКТ-КТ, которая является весьма информативным методом исследования при оценке изменений в первичной опухоли после неoadьювантной терапии рака молочной железы. Однако чувствительность и специфичность метода несколько снижаются после проведенного лечения.

Удалось определить группу больных с местно-распространенным раком молочной железы, получивших в качестве первого этапа специфического лечения химиотерапию, которым показана биопсия сигнальных лимфатических узлов.

Реализация работы

Результаты исследования нашли отражение в научных работах (список прилагается), внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, кафедре онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основными методами первичной диагностики поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы являются УЗИ и ОФЭКТ-КТ, обладающие значимо большей информативностью по сравнению с физикальным осмотром и маммографией.

2. ОФЭКТ, совмещенная с КТ, – высокочувствительный метод диагностики метастатического вовлечения аксиллярных лимфатических узлов.

3. У пациенток с первичным или рестадирированным после предоперационного химиотерапевтического лечения статусом лимфатических узлов cN0 возможно сокращение хирургического вмешательства на подмышечной области до биопсии сигнальных лимфатических узлов.

4. При статусе регионарных лимфатических узлов cN1-3, диагностированном после неoadъювантной терапии, в подмышечной области рекомендуется хирургическое вмешательство в объеме аксиллярной лимфодиссекции.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XX Российском Онкологическом Конгрессе 16 ноября 2016 г., Всероссийской Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» 4 февраля 2016 г. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемые к включению в перечень рецензируемых научных изданий. Используя результаты диссертационного исследования созданы 2 учебно - методических пособия.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, проанализированы данные первичной документации, составлена база данных и проведена статистическая обработка клинического материала. Автором лично проанализирована информация результатов диагностических методов, разработан дизайн исследования и составлена, а также модифицирована программа математико-статистической обработки данных, сформулированы выводы и практические рекомендации

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 33 таблицами, 24 рисунками. Список литературы состоит из 144 источника, в том числе 18 отечественных и 126 иностранных авторов.

Материалы и методы

В исследование включены данные о 94 пациентках, лечившихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с диагнозом рак молочной железы в 2014-2016 гг. (таб. 1). Средний возраст больных составил 50 лет (диапазон от 28 до 79 лет).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	n	%
Возраст Среднее значение $49,8 \pm 10,9$ Медиана 49,2 (28-79,7)	94	100
Возрастная категория		
≤ 45 лет	32	34
46-55 лет	34	36,2
> 55 лет	28	29,8
Гистология опухоли		
Инвазивный протоковый рак	93	98,9
Инвазивный дольковый рак	1	1,1
Клинический статус региональных лимфатических узлов		
N0	17	18,1
N1	44	46,8
N2	26	27,6
N3	6	6,4
Nx	1	1,1
Гормональный статус		
ЭР+/ПР+	51	54,2
ЭР+/ПР-	15	16
ЭР-/ПР-	28	29,8
Статус HER2		
Отрицательный	40	42,6
1+	26	27,7
2+	5	5,3
3+	23	24,5
Ki67		
Низкий ($\leq 15\%$)	14	14,9
Средний (16-30%)	30	31,9
Высокий ($> 30\%$)	50	53,2

В возрастной категории до 45 лет было 32 женщины (34%), от 46 до 55 – 34 (36,2%), старше 55 лет – 28 пациенток (29,8%). Только у одной больной диагностирован инвазивный дольковый рак, в остальных случаях была инвазивная протоковая карцинома. Положительный гормональный статус выявлен у 66 пациенток (70,2%), отрицательный – у 28 (29,8%). Статус HER2 считался положительным в 28 случаях (29,8%). Низкий Ki67

зафиксирован в 14 наблюдениях (14,9%), средний – у 30 больных (31,9%), высокий – у 50 пациенток (53,2%).

Стадия II РМЖ диагностирована у 54 (57%) женщин, стадия III – у 37 (39,4%) и стадия IV – у 3 (3,2%) пациенток.

Рутинное клинико-инструментальное обследование включало в себя физикальный осмотр, маммографию, ультразвуковое исследование и ОФЭКТ-КТ. Верификация статуса аксиллярных лимфатических узлов осуществлялась посредством пункционной биопсии с УЗИ-наведением.

Распространенность заболевания в исследовании определялась согласно международной классификации по системе TNM [7 Edition AJCC, 2010 г.].

Протокол маммографии. Маммография проводилась в медиолатеральной и краниокаудальной плоскостях, при необходимости выполнялись снимки в латеромедиальных косых плоскостях. Находки при маммографическом обследовании описывались согласно рекомендациям системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System - система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы) [Eberl M.M. et al, 2006].

Протокол ультразвукового исследования. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате фирмы HITACHI «HI VISION 900» с использованием линейного датчика частотой 13 МГц. Основными признаками карциномы считались: гипоэхогенная ткань с нечеткими контурами и асимметричной акустической тенью, дополнительными – вертикальная ориентация и гиперэхогенный ободок вокруг, ретракция окружающих млечных протоков и связок Купера. Увеличение подмышечного ЛУ более 10 мм в наименьшем диаметре, изменение его формы, УЗИ сигнала от кортикального слоя и/или его расширение, исчезновение «жировых ворот» ЛУ рассматривались в качестве УЗИ признаков его метастатического поражения.

Протокол ОФЭКТ-КТ. Обследование проводилось на аппарате фирмы Siemens «Symbia T16» с использованием низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения (LEHR). Сбор информации начинался через 5-15 мин после введения в вену одной из стоп 740-1000 МБк ^{99m}Tc-технетрила. Верхняя граница поля сканирования располагалась на уровне верхней трети шеи, нижняя – на 1-2 см ниже купола диафрагмы. На первом этапе производилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография, при которой использовали следующие параметры – матрица 128x128, шаг сканирования - 3 градуса, время экспозиции кадра 15 сек, угол ротации для каждого детектора 180 градусов. После завершения ОФЭКТ (не изменяя положения пациентки на столе) проводилась спиральная КТ – напряжение трубки 100 Кв, сила тока 80-100 mAs, время оборота трубки 0,7-0,8 сек, время сканирования 10-15 сек, толщина среза 3 мм с реконструкцией 1 мм, шаг стола 1 мм.

Обработка полученных данных осуществлялась на рабочей станции «Syngo» фирмы Siemens: для сцинтиграфических данных применяли итеративный метод реконструкции («iterations» -8, «subsets» - 16) с обязательной коррекцией ослабления. КТ изображения подмышечных ЛУ получались с использованием фильтров В 30-60 и анализировались в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ сканирования составляло около 20-25 мин. Признаками метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов считались классические критерии: округлая форма и увеличение размеров ЛУ по короткой оси (более 10 мм), солидная структура ЛУ (отсутствие жировых ворот), неравномерное увеличение толщины кортикального слоя ЛУ (более 4 мм). Округлые ЛУ с солидной структурой (без жировых ворот) размерами до 10 мм по короткой оси также оценивались как пораженные [Канаев С.В. и соав., 2014].

На следующем этапе оценивалась интенсивность накопления РФП в проекции ЛУ согласно следующей классификации: первая (I) степень - незначительное накопление РФП, не превышающее поглощения в окружающей клетчатке (уровень фона); вторая (II) степень - умеренное накопление РФП, превышающее уровень фона, но менее интенсивное, чем поглощение в окружающих мышечных структурах; третья (III) степень - активное, приближающиеся по интенсивности к мышечной ткани, поглощение РФП; четвертая (IV) степень - максимальная интенсивность, на уровне поглощения РФП в окружающих мышечных тканях и выше. В качестве основного критерия метастатического поражения ЛУ рассматривали III и IV степени накопления РФП [Канаев С.В. и соав., 2013].

Степень эффективности противоопухолевого лечения по ОФЭКТ-КТ определялась следующим образом [Канаев С.В. и соав., 2013]:

I степень – прогрессирование; нарастание интенсивности и/или увеличение площади накопления РФП (увеличение коэффициента опухоль/фон более, чем на 25%);

II степень - стабилизация; отсутствие существенной динамики сцинтиграфической картины: сохранение интенсивности и площади накопления РФП (уменьшение коэффициента накопления менее, чем на 30%, или его увеличение не более, чем на 25%);

III степень - частичный ответ опухоли; снижение интенсивности и/или уменьшение площади накопления РФП (уменьшение коэффициента накопления на 30-70%);

IV степень – практически полная нормализация сцинтиграфической картины при сохранении незначительного остаточного накопления РФП в проекции патологического очага (уменьшение коэффициента более чем на 70%);

V степень - полный ответ на лечение; полное исчезновение патологической гиперфиксации РФП в проекции первичных опухолевых очагов.

Протокол радионуклидной визуализации лимфатических узлов (РВСУ). Визуализация выполнялась в виде серии статических изображений, полученных после внутриопухолевого введения ^{99m}Tc Технефита – радиоколлоида. После приготовления РФП согласно инструкциям производителей, 37-150 МБк меченого коллоидного РФП в объеме от 0,1 до 1,0 мл вводилось непосредственно в опухоль. В течение первых 30 мин после введения РФП до момента появления изображения сигнального лимфатического узла выполнялись статические исследования с интервалом 5-10 мин.

Были определены сигнальные лимфатические узлы: единственный лимфоузел, накапливающий радиоколлоиды, или первый визуализированный лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов. Все лимфатические узлы, визуализированные в той или иной анатомической области (за исключением парастернальной) после появления в данной области СЛУ, рассматривались как ЛУ второго или третьего порядка.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов. Непосредственно перед началом хирургического этапа лечения с помощью гамма-детектора проводился поиск сигнального лимфатического узла. Метка, нарисованная на коже, являлась местом предполагаемого СЛУ. Через кожный разрез тупым и острым путем выделялся лимфатический узел с наибольшим накоплением РФП. После удаления сигнального узла проводился контроль накопления РФП в оставшихся узлах. В случае нахождения узлов с постоянным коэффициентом накопления, они также отправлялись на гистологическое исследование. Операция завершалась аксиллярной лимфодиссекцией.

Протокол патоморфологического исследования. У всех больных была выполнена трепан-биопсия первичной опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием полученного материала. Морфологическое исследование проводилось до начала специфической терапии и после хирургического лечения. Наличие или отсутствие опухолевой ткани определялось во всех удаленных лимфатических узлах в послеоперационном материале. Оценка экспрессии стероидных гормонов (ЭР – эстроген и ПР – прогестерон) выполнялась полуколичественным иммуногистохимическим методом по Allred scoring system. Экспрессия HER2 считалась позитивной при иммуногистохимической оценке как 3+ либо 2+ с последующим подтверждением методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH). Все количественные параметры методов обследования измерялись относительно стандартного метода – гистологической картины опухоли после оперативного лечения.

Патоморфологическая классификация ответа опухоли на проводимое лекарственное воздействие проводилась в соответствии с критериями:

предложенными I.D. Miller и S. Payne (1999, 2001). В классификации выделено 5 степеней лечебного патоморфоза:

1 степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;

2 степень – незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность оставалась высокой ($\leq 30\%$);

3 степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь (30%-90%);

4 степень – выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток; определялись лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток ($>90\%$ клеточных потерь);

5 степень – не было определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Градация поражения регионарных лимфатических узлов проводилась бинарно: есть поражение, нет поражения.

Статистический анализ

Анализируемый материал был представлен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ, обработка данных и графическое представление осуществлялись с использованием пакета прикладных программ «Statistica», версия 10,0. При сравнении дихотомических переменных были применены критерий точной вероятности Фишера для малых выборок и парный критерий Стьюдента, различия считались статистически достоверными при значении $"p" \leq 0,05$.

В настоящем исследовании проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) диагностической эффективности методов исследования с использованием статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», версия 12.2.1.0). Характеристическая кривая ROC сравнивала две альтернативные величины, выявляя зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицируемых отрицательных примеров (т.е. истинно положительных (ИП) от ложноотрицательных (ЛО)).

В частных случаях истинно положительными трактовались совпадения выявленных СЛУ по применяемому методу и патоморфологической картине. Истинно отрицательными (ИО) считались случаи отсутствия СЛУ при исследовании и гистологическом заключении. Ложноположительный (ЛП) результат (гипердиагностика) выставлялся при несовпадении положительного результата исследования (выявленных СЛУ) и отрицательной гистологической картине. Доля истинно положительных результатов представляла собой относительный показатель чувствительности, доля истинно отрицательных – показатель специфичности. В дополнение к оценке использовалась предсказательная (или прогностическая) ценность положительного результата и

предсказательная (или прогностическая) ценность отрицательного результата. Ниже представлены формулы для расчета диагностической ценности методов.

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})$$

$$\text{Точность} = (\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛП}+\text{ЛО})$$

$$\text{Прогностическая ценность положительного результата} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП})$$

$$\text{Прогностическая ценность отрицательного результата} = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО})$$

Кроме того, в исследовании была вычислена площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve), рассчитанная численными методами.

В процессе исследования был проведен корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определялась взаимосвязь между факторами-предикторами и вероятностью ложноотрицательного результата ОФЭКТ-КТ и БСЛУ при диагностике поражения регионарных лимфатических узлов, проведенной после неoadьювантной химиотерапии. Для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат был использован многомерный (или многофакторный) анализ, который давал информацию о степени влияния на исход каждой переменных, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичное клиническое и инструментальное обследование пациентов

На первичном этапе обследования определены диагностические возможности физикального осмотра, маммографии, УЗИ и ОФЭКТ-КТ. Наиболее значимыми для выявления поражения регионарных лимфатических узлов оказались УЗИ и ОФЭКТ-КТ. Чувствительность, специфичность и точность УЗИ составили 90%, 55,9% и 77,7% соответственно; предсказательная ценность положительного результата была 78,3%, отрицательного результата – 76%. Метод ОФЭКТ-КТ также оказался весьма информативным: чувствительность, специфичность и точность его были равны 98,3%, 41,7% и 80% соответственно, предсказательная ценность положительного результата – 85,7%, отрицательного результата - 76,2%. Площади по ROC-кривой составили 0,715 и 0,712 для УЗИ и ОФЭКТ-КТ соответственно.

Достоверные различия в информативности были выявлены между маммографией (МГ) и ОФЭКТ-КТ ($p=0,0438$) и МГ и УЗИ ($p=0,0259$). На грани статистической достоверности оказалась информативность в отношении оценки состояния регионарных лимфатических узлов между физикальным осмотром и УЗИ (табл. 2).

Таблица 2. Парные сравнения ROC кривых

Осмотр vs МГ	
Различия между AUC	0,0289
Стандартная ошибка	0,0464
95% CI	-0,0619 to 0,120
z statistic	0,624
P	0,5327
Осмотр vs УЗИ	
Различия между AUC	0,109
Стандартная ошибка	0,0595
95% CI	-0,00736 to 0,226
z statistic	1,836
P	0,0663
Осмотр vs ОФЭКТ-КТ	
Различия между AUC	0,107
Стандартная ошибка	0,0641
95% CI	-0,0188 to 0,232
z statistic	1,667
P	0,0954
МГ vs УЗИ	
Различия между AUC	0,138
Стандартная ошибка	0,0620
95% CI	0,0166 to 0,260
z statistic	2,228
P	0,0259
МГ vs ОФЭКТ-КТ	
Различия между AUC	0,136
Стандартная ошибка	0,0673
95% CI	0,00380 to 0,268
z statistic	2,016
P	0,0438
УЗИ vs ОФЭКТ-КТ	
Различия между AUC	0,00245
Стандартная ошибка	0,0491
95% CI	-0,0938 to 0,0987
z statistic	0,0499
P	0,9602

Контроль эффективности неoadъювантной химиотерапии с помощью ОФЭКТ-КТ

Для изучения результатов ОФЭКТ-КТ был использован полуколичественный коэффициент накопления (КН), который показывал интенсивность поглощения туморотропного радиофармпрепарата по отношению к прилежащим «фоновым» участкам молочной железы. Это было необходимо, чтобы более объективно оценивать интенсивность гиперфиксации РФП в проекции патологических очагов.

Среднее значение коэффициента до начала лечения при ОФЭКТ-КТ составило $3,1 \pm 1$ (вариация от 1,3 до 5,5) (рис. 1). После проведения неoadъювантной терапии среднее значение КН составило $2,1 \pm 1,6$ (вариация от 1 до 9).

Динамика коэффициента накопления после лечения варьировала от «минус» 76,7% до «плюс» 33,3%, среднее значение динамики показателя составило «минус» 43,9% (рис. 2). При среднем центильном интервале 25-75% верхняя количественная граница преобразования коэффициента была равна «минус» 8,3%, нижняя «минус» 62,3%.

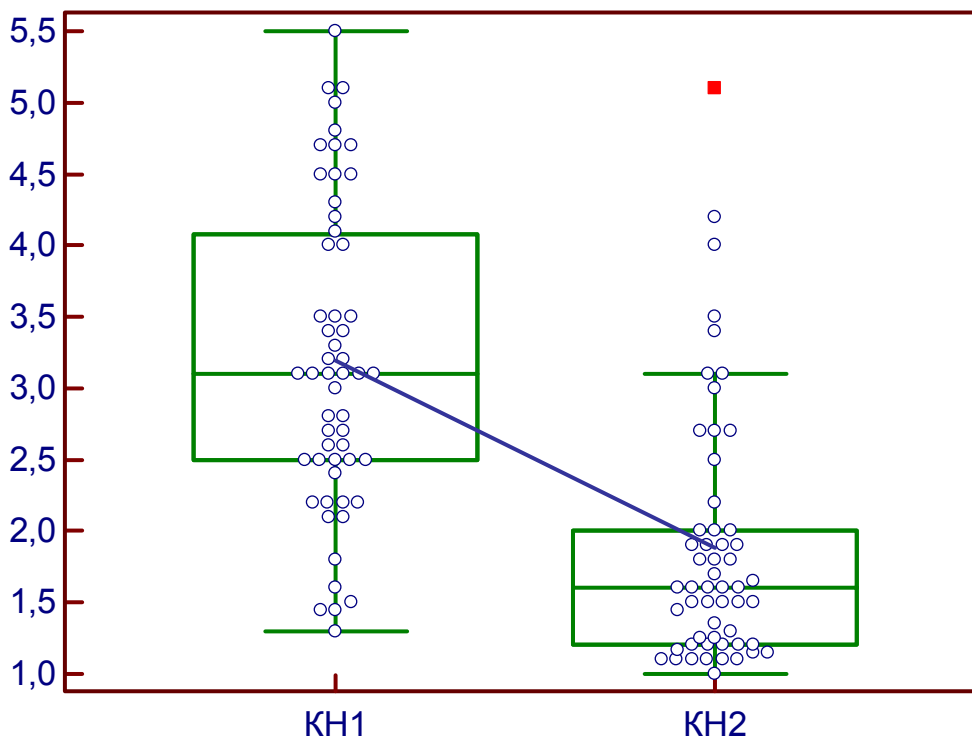


Рис. 1. Коэффициенты накопления РФП до (КН1) и после (КН2) проведения неoadъювантной химиотерапии

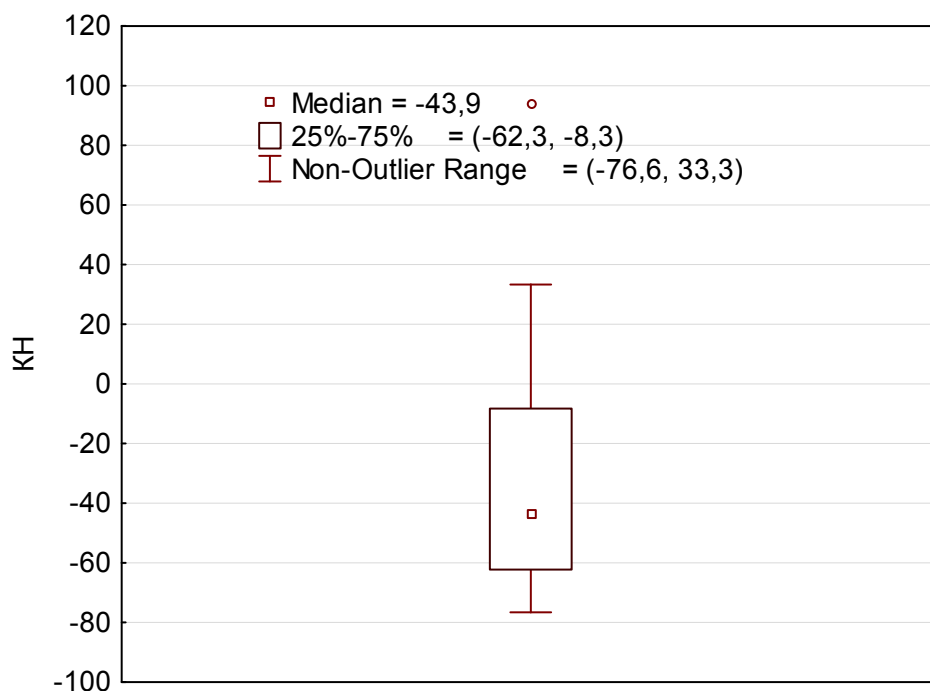


Рис. 2. Среднее значение и количественные границы динамики КИ после проведения неoadьювантной химиотерапии

При оценке возможностей ОФЭКТ-КТ, характеризующих эффективность неoadьювантной полихимиотерапии, получены следующие результаты: истинно положительных заключений - 42 (48,8%), истинно отрицательных – 40 (46,5%), ложноположительных - 3 (3,5%) и ложноотрицательных заключений – 1 (1,2%)

Т.о. информативность ОФЭКТ-КТ в отношении первичной опухоли и эффективности полихимиотерапии оказалась достаточной высокой: чувствительность составила 97,7%, специфичность – 93%, диагностическая точность – 95,3%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов – 93,3% и 97,7%, соответственно (табл. 3). AUC составила 0,910 (SE 0,0537), уровень достоверности <0,0001.

Таблица 3. Информативность ОФЭКТ-КТ в оценке эффективности неoadьювантной терапии

Показатели	%
Чувствительность	97,7
Специфичность	93
Точность	95,3
Предсказательная ценность положительного результата	93,3
Предсказательная ценность отрицательного результата	97,7

Роль ОФЭКТ-КТ для диагностики пораженных аксиллярных лимфатических узлов после неoadьювантной химиотерапии

При ОФЭКТ-КТ до начала лечения истинно положительных результатов (случаи подтверждения поражения региональных лимфатических узлов) оказалось 30 (42,9%), истинно отрицательных (заключения об отсутствии регионального метастазирования) – 6 (8,6%); гипердиагностика (ложноположительные примеры) допущена у 32 (45,7%) больных и гиподиагностика (ложноотрицательные примеры) - у 2 (2,9%) женщин.

При ОФЭКТ-КТ, проведенной после неoadьювантного лечения, цифры были другими: истинно положительных результатов было 19 (27,1%), истинно отрицательных – 27 (38,6%), ложноположительных – 11 (15,7%) и ложноотрицательных – 13 (18,6%).

Диагностическая ценность ОФЭКТ-КТ при исследовании регионарных лимфатических узлов до начала лечения оказалась достаточно высокой: чувствительность метода составила 93,8%, при этом количество ложноотрицательных результатов было невелико (2 или 2%).

После неoadьювантной химиотерапии чувствительность ОФЭКТ-КТ снизилась до 59,4%, число ложноотрицательных результатов увеличилось до 13 (18,6%) (табл. 4).

Таблица 4. Диагностическая информативность (%) ОФЭКТ-КТ при оценке регионарных лимфатических узлов до и после неoadьювантной химиотерапии

Диагностические показатели	ОФЭКТ-КТ до химиотерапии	ОФЭКТ-КТ после химиотерапии
Чувствительность	93,8	59,4
Специфичность	15,8	71,1
Диагностическая точность	51,4	65,7
Предсказательная ценность положительного результата	48,4	63,3
Предсказательная ценность отрицательного результата	75	67,5

Следует отметить, что ОФЭКТ-КТ регионарных лимфатических узлов, проведенная до и после неoadьювантной химиотерапии, обладает средней прогностической силой в выявлении поражения в подмышечных лимфатических узлах (табл. 5).

Таблица 5. Значения AUC для ОФЭКТ-КТ

Метод	AUC	Стандартная ошибка	95% Доверительный интервал
ОФЭКТ-КТ до химиотерапии	0,652	0,0577	0,529-0,762
ОФЭКТ-КТ после химиотерапии	0,548	0,0370	0,424-0,667

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы

Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациенток с местно-распространенным РМЖ в настоящее время является предметом дискуссий. Нам показалось интересным определить показания для БСЛУ у больных локорегиональным раком молочной железы.

У 87 из 94 пациенток (92,6%) удалось визуализировать сигнальные лимфатические узлы до операции методом радионуклидной визуализации. Число узлов составляло от 1 до 4. Суммарно выявлено 129 СЛУ, при этом среднее число 1,4 на пациентку (медиана 1). Интраоперационно было визуализировано 106 СЛУ, среднее число 1,1 на больную (медиана 1). Всего удалено 764 лимфатических узла, среднее число – 10 на пациентку (медиана 10).

При анализе скинтиграфических изображений с целью определения локализации регионарных лимфатических узлов выделялись три области лимфооттока: подмышечная, включающая в себя подмышечные лимфатические узлы 1-2 уровня, поднадключичная, покрывающая подключичные ЛУ и все ЛУ, локализующиеся выше ключицы, и парастернальная область.

При введении в опухоль коллоидов СЛУ в аксиллярной области визуализировались в 80% случаев, за пределами подмышечной области - в 22,3% наблюдений.

Гистологически 159 лимфатических узлов с метастатическим поражением, из них выявленными сигнальными были 37 узлов. Поражение 4 и более лимфатических узлов выявлено в 18 (19,1%) случаях, у 27 (28,7%) больных в опухолевый процесс было вовлечено не более 3 подмышечных ЛУ: у 9 (9,6%) пациенток – три лимфатических узла, у 6 (6,4%) - два и у 12 (12,8%) - один ЛУ.

У 18 пациенток после проведения неоадьювантной терапии статус cN1 перешел в статус ypN0. В зависимости от клинического статуса регионарных лимфатических узлов менялась и информативность ОФЭКТ-КТ и БСЛУ (табл. 6).

Таблица 6. Сводная таблица клинической и патологоанатомической классификации поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы (n=90)

Клиническая классификация	ОФЭКТ-КТ	БСЛУ	Патологоанатомическая классификация
cN0 (n=17)	"- " (n=15)	"-" (n=13)	ypN0 (n=12) ypN1 (n=1)
		"+" (n=2)	ypN1 (n=2)
	"+ " (n=2)	"-" (n=0)	-
		"+" (n=2)	ypN1 (n=2)
cN1 (n=44)	"- " (n=20)	"-" (n=18)	ypN0 (n=18)
		"+" (n=2)	ypN1 (n=1) ypN2 (n=1)
	"+ " (n=22)	"-" (n=11)	ypN0 (n=8) ypN1 (n=1) ypN2 (n=2)
		"+" (n=11)	ypN0 (n=1) ypN1 (n=3) ypN2 (n=6) ypN3 (n=1)
cN2 (n=23)	"- " (n=12)	"-" (n=12)	ypN0 (n=10) ypN1 (n=1) ypN2 (n=1)
		"+" (n=0)	-
	"+ " (n=11)	"-" (n=0)	-
		"+" (n=11)	ypN0 (n=1) ypN1 (n=3) ypN2 (n=7)
cN3 (n=6)	"- " (n=2)	"-" (n=0)	-
		"+" (n=2)	ypN1 (n=1) ypN2 (n=1)
	"+ " (n=4)	"-" (n=1)	ypN0 (n=1)
		"+" (n=3)	ypN1 (n=2) ypN2 (n=1)

Как видно из табл. 7, число ложноотрицательных результатов при рестадировании после неоадьювантной терапии меняется в зависимости от первичного статуса лимфатических узлов. При cN1 этот показатель минимальный (0%), при cN3 – максимальный (100%).

Таблица 7. Показатель ложноотрицательных заключений (%) БСЛУ после неоадьювантной терапии

Трансформация	ЛО, %
cN1/ycN0	0
cN2/ycN0	16,7
cN2/ycN1	27,3
cN3/ycN0	100

Чувствительность биопсии сигнальных лимфатических узлов оказалась равной 90%, точность – 95,2%, предсказательная ценность отрицательного результата составила 91,7%, при этом число ложноотрицательных заключений было 10% (табл. 8).

Таблица 8. Диагностические показатели (%) БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии

Диагностические показатели	БСЛУ
Чувствительность	90
Диагностическая точность	95,2
ЛО	10
Предсказательная ценность отрицательного результата	91,7

Процент ложноотрицательных результатов зависел от числа удаленных лимфатических узлов (табл. 9).

Таблица 9. Показатель ложноотрицательных результатов БСЛУ в зависимости от числа удаленных СЛУ

Количество СЛУ	ЛО, %
1	33
2	21
≥3	0

В табл. 10 представлены диагностические показатели БСЛУ у пациентов со статусом cN0 или cN1, преобразовавшуюся в cN0 в процессе или после неoadьювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ: чувствительность – 91,2%, точность – 96,3%, предсказательная ценность отрицательного результата – 92,4%, число ложноотрицательных заключений было 9,8%.

Таблица 10. Диагностические показатели (%) БСЛУ у пациентов со статусом cN0 или cN1, преобразовавшуюся в cN0 в процессе или после неoadьювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ

Диагностические показатели	БСЛУ
Чувствительность	91,2
Диагностическая точность	96,3
ЛО	9,8
Предсказательная ценность отрицательного результата	92,4

Используя полученные данные, были сформулированы показания к биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток после неoadъювантной химиотерапии. При местно-распространенной форме рака молочной железы сокращение оперативного вмешательства до биопсии сигнальных лимфатических узлов возможно лишь у больных со статусом cN0 или cN1, преобразовавшуюся cN0 в процессе или после неoadъювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ; в остальных случаях рекомендуется выполнять аксиллярную лимфодиссекцию.

Статистический анализ (одно- и многофакторный) предикторов ложноотрицательных результатов при ОФЭКТ-КТ и БСЛУ

Следующей задачей являлось проведение одно- и многофакторного анализа. В исследование включено 6 параметров (табл. 10). Первым этапом было оценено их влияние на ложноотрицательный результат ОФЭКТ-КТ после неoadъювантной терапии. Было выявлено 2 детерминанты: возраст пациентки ($p=0,04$) и размер первичной опухоли ($p=0,03$).

Таблица 10. Коэффициенты парной регрессии предикторов и вероятности ЛО результата при ОФЭКТ-КТ

Параметры	B параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Возраст	-0,009460	0,004620	-2,04742	0,044662
N статус	0,008456	0,063439	0,13329	0,894373
ЭР	0,006913	0,022581	0,30615	0,760467
ПР	0,001994	0,021003	0,09494	0,924653
HER2	0,037628	0,041359	0,90980	0,366291
Ki67	-0,000904	0,002148	-0,42071	0,675358
Размер опухоли	0,009169	0,004228	2,16850	0,033786

Пороговым значением возраста, повышающим вероятность ложноотрицательного ответа, оказался возраст меньше или равный 52 годам. Площадь под ROC кривой при этом показала среднее качество модели (0,638, $p=0,07$).

Кроме того, на ложноотрицательный результат, согласно однофакторному анализу, влияли и размеры первичной опухоли, показатель более 30 мм значимо снижал вероятность выявления поражения в регионарных лимфатических узлах. Площадь под ROC кривой при этом также показывала среднее качество модели (0,672, $p=0,04$).

Следующим этапом анализа стало построение корреляционной матрицы с целью обоснованного отбора факторов для включения в уравнение множественной регрессии. Оказалось, что на ложноотрицательный результат при ОФЭКТ-КТ влиял только размер первичной опухоли (коэффициент корреляции 0,2347, $p=0,044$). Уравнение

регрессии с фактором «размер первичной опухоли» выглядит следующим образом: $\bar{y} = -0,055356 + 0,008088x[\text{размер}]$; $R^2 = 0,04193987$

Проведен одно- и многофакторный анализ предикторов ЛО результатов при биопсии сигнальных лимфатических узлов. Это исследование не показало влияния на ЛО одного из факторов (табл. 11). На грани статистической достоверности ($p = 0,068$) оказалось влияние размера опухоли.

Таблица 11. Коэффициенты парной регрессии предикторов и вероятности ЛО результата при БСЛУ

Параметры	В параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Возраст	0,000140	0,003719	0,03762	0,970100
N статус	0,006952	0,049665	0,13997	0,889084
ЭР	-0,006413	0,018477	-0,34707	0,729581
ПР	-0,009767	0,017182	-0,56841	0,571575
HER2	-0,043635	0,033583	-1,29934	0,198092
Ki67	-0,002707	0,001761	-1,53766	0,128639
Размер опухоли	0,005846	0,003163	1,84808	0,068816

В корреляционной матрице также не найдено параметров достоверно влияющих на показатель ЛО ответа биопсии сигнальных лимфатических узлов.

В настоящем исследовании доказано, что биопсия сигнальных лимфатических узлов необходима не только пациентам с ранними формами рака молочной железы, но и при местно-распространенном процессе при условии достижения полного регресс со стороны регионарных лимфатических узлов.

Выводы

1. Высокоинформативными методами первичной диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы являются УЗИ и ОФЭКТ-КТ: чувствительность, специфичность и точность УЗИ составляют 90%, 55,9% и 77,7% соответственно; предсказательная ценность положительного результата - 78,3%, отрицательного результата - 76%; чувствительность, специфичность и точность ОФЭКТ-КТ равны 98,3%, 41,7% и 80% соответственно, предсказательная ценность положительного результата - 85,7%, отрицательного результата - 76,2%.

2. ОФЭКТ-КТ является информативным методом динамического контроля за эффективностью неоадьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы: чувствительность метода при оценке первичного очага составляет 97,7%, специфичность - 93%, диагностическая точность - 95,3%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов - 93,3% и 97,6% соответственно.

3. После проведения неоадьювантной химиотерапии чувствительность ОФЭКТ-КТ при диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов составляет 59,4%, при этом увеличивается показатель ложноотрицательных результатов (с 2,9% до 18,6%).

4. При местно-распространенной форме рака молочной железы сокращение оперативного вмешательства до биопсии сигнальных лимфатических узлов возможно лишь у пациентов со статусом cN0 или cN1, преобразовавшуюся в cN0 в процессе или после неоадьювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ (показатель ложноотрицательных результатов в таких случаях равен 9,8%).

5. При статусе лимфатических узлов cN1-2 после неоадьювантной терапии общая точность результатов ОФЭКТ-КТ и биопсии сигнальных лимфатических узлов не превышает 90%, при показателе ложноотрицательных результатов более 15,6%, что дает основания рекомендовать таким больным аксиллярную лимфодиссекцию.

6. Согласно многофакторному анализу, включившему 6 параметров, на ложноотрицательный ответ ОФЭКТ-КТ после неоадьювантной химиотерапии оказывает влияние лишь один фактор, а именно размер первичной опухоли более 30 мм, который значительно снижает вероятность выявления поражения в регионарных лимфатических узлах (коэффициент корреляции 0,2347, $p=0,044$); существенных факторов, влияющих на ложноотрицательный ответ биопсии сигнальных лимфатических узлов, выявлено не было.

Практические рекомендации

При первичной диагностике местно-распространенного рака молочной железы необходимо использовать как анатомические, так и функциональные методы. Наиболее информативными из них являются УЗИ и ОФЭКТ-КТ.

Для оценки анатомических и структурных изменений в первичной опухоли, возникающих после проведения неoadъювантной химио- и/или гормонотерапии, необходимо использование ОФЭКТ-КТ, метода, позволяющего анализировать инверсии в опухоли, используя полуколичественный коэффициент накопления радиофармпрепарата.

В связи с нарушением лимфооттока из-за некротических опухолевых масс и появлением альтернативных коллатералей на фоне и после предоперационного системного лечения динамическая лимфосцинтиграфия может не дать исчерпывающей информации о поражении регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы. В таких случаях исследование дополняется радионуклидной визуализацией и биопсией сигнальных лимфатических узлов.

Сокращение хирургического вмешательства на регионарных лимфоколлекторах до биопсии сигнальных лимфатических узлов возможно при местно-распространенном раке молочной железы, но с первичным или рестадированным после неoadъювантной химиотерапии статусом лимфатических узлов cN0.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С. Маммосцинтиграфия, как маркер эффективности неoadьювантного лечения рака молочной железы для различных биологических подтипов рака молочной железы // VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ. - 2014. - С. 155-156.
2. Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Труфанова Е.С., Котова З.С. Маммосцинтиграфия, как ранний маркер эффективности неoadьювантного лечения рака молочной железы // XVIII Российский онкологический конгресс. - Москва. - 2014. - С. 197-198.
3. **Брянцева Ж.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Труфанова Е.С., Котова З.С. Роль сцинтиграфии молочных желез с ^{99m}Tc -технетрилом для прогнозирования патоморфологического статуса регионарных лимфатических узлов у больных местно-распространенным раком молочной железы после проведения неoadьювантной химиотерапии // Вопросы онкологии. - 2015. -Т.61. - №2. - С. 185-188.**
4. Дашян Г.А., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Донских Р.В., Рогачев М.В., Брянцева Ж.В., Труфанова Е.С., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2015. - 44 с.
5. **Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Черная А.В., Туркевич Е.А., Брянцева Ж.В., Крживицкий П.И., Труфанова Е.С., Петрова А.С. Клиническое значение результатов маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы, получающих неoadьювантную полихимиотерапию. // Вопросы онкологии. - 2016. - Т.62. - №4. - С. 479-484.**
6. **Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Клиценко О.А, Ильин Н.Д., Попова Н.С., Пономарева О.И, Черная А.В., Труфанова Е.С., Криворотько П.В. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. - 2017. - Т.63. - №2. - С. 261-266.**
7. **Криворотько П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Зернов К.Ю., Бессонов А.А., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К., Воротников В.В., Николаев К.С., Труфанова Е.С., Гиголаева Л.П., Хаджиматова Ш.М., Белобородова К.А., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Злокачественные опухоли. - 2016. - №4. - С. 4-8.**

8. Криворотько П.В., С.В. Канаев, В.Ф. Семиглазов, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, И.И. Семенов, Е.А. Туркевич, Е.А. Бусько, Р.В. Донских, Ж.В. Брянцева, Е. А. Пискунов, Е.С. Труфанова. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // X Международная ежегодная конференция "Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы". - 2013. - С. 91-92.

9. **Криворотько П.В, Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Семенов И.И., Туркевич Е.А., Бусько Е.А., Донских Р.В., Брянцева Ж.В., Пискунов Е.А., Труфанова Е.С. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. - 2015. - Т.61. - №3. - С. 418-423.**

10. Криворотько П.В, Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Семиглазова Т.Ю., Туркевич Е.А., Черная А.В., Бусько Е.А., Труфанова Е.С., Котова З.С. Роль маммолимфосцинтиграфии в оценке эффективности неoadъювантного лечения рака молочной железы. Методическое пособие. – СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. – 40 с.

11. **Криворотько П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Бессонов А.А., Гиголаева Л.П., Труфанова Е.С., Черная А.В., Белобородова К.А., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Иванов В.Г., Николаев К.С., Воротников В.В., Брянцева Ж.В., Дашян Г.А., Зернов К.Ю., Донских Р.В., Палтуев Р.М., Артемьева А.С., Туркевич Е.А. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова // Вопросы онкологии. - 2017. - Т.63. - №2. - С. 267-273.**

12. V. Semiglazo, P. Krivorotko, E. Trufanova, S. Kanaev, S. Novkov, P. Krzhivitskiy, A. Artemyeva, L. Jukova. Is it possible to determine candidates for sentinel lymph node biopsy after the end of neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer// The Breast. 2017. - 32. - P81.