

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТРУФАНОВА

Екатерина Сергеевна

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Криворотько Петр Владимирович,

доктор медицинских наук, профессор

Канаев Сергей Васильевич

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	11
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	29
2.1. Характеристика материала.....	29
2.2. Методы обследования.....	31
2.3. Методы лечения.....	41
2.4. Статистический анализ.....	44
Глава 3. Результаты исследования.....	48
3.1. Первичное клиническое и инструментальное обследование пациентов.....	48
3.2. Контроль эффективности химиотерапии с помощью ОФЭКТ- КТ.....	58
3.3. Роль ОФЭКТ-КТ для диагностики поражения аксиллярных лимфатических узлов после неоадьювантной терапии.....	62
3.4. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при местно- распространенном раке молочной железы.....	66
3.5. Статистический анализ (одно- и многофакторный) предикторов ложноотрицательных результатов при ОФЭКТ-КТ и БСЛУ.....	71
Обсуждение полученных результатов и заключение.....	76
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

Список сокращений

БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов

ИО – истинноотрицательный

ИП - истинноположительный

КН – коэффициент накопления

КТ – компьютерная томография

ЛО – ложноотрицательный

ЛП - ложноположительный

ЛУ – лимфатический узел

СЛУ – сигнальный лимфатический узел

МБк - мегабеккерель

МГ - маммография

МЖ – молочная железа

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РВЛУ – радионуклидная визуализация лимфатических узлов

РМЖ – рак молочной железы

РФП - радиофармпрепарат

СЛУ – сигнальный лимфатический узел

СМЖ – сцинтиграфия молочных желез

УЗИ – ультразвуковое исследование

18F-ФДГ - 18-фтордезоксиглюкоза

^{99m}Tc – 99m -технеций

ASCO - American Society of Clinical Oncology - Американское Общество Клинической Онкологии

AUC - Area Under Curve – площадь под кривой

BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System - система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы

CI – confidence interval – доверительный интервал

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer - Европейская организация по изучению и лечению рака

Her-2 - Human Epidermal growth factor Receptor 2 - рецептор эпидермального фактора роста 2

ROC - Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника

SE – standard error – стандартная ошибка

Z – статистика значимости отклонения частот признака

χ^2 – хи-квадрат

ВВЕДЕНИЕ

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 адъювантной и/или неoadъювантной 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.К., 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), использующихся 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, тетрофосмин и др.) отражает энергетическую активность клеток [Bekis R., 2005; Tallefer 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 неоадьювантной 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 неоадьювантного 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 неоадьювантной химиотерапии.

Цель исследования

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

Изучена информативность ОФЭКТ-КТ для динамического контроля за статусом регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ после неoadъювантного 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 неoadъювантной 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 сN0 возможно сокращение хирургического вмешательства на подмышечной области до биопсии сигнальных лимфатических узлов.
4. При статусе регионарных лимфатических узлов сN1-3, диагностированном после неoadьювантной 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. Апробация диссертации состоялась 14 марта 2017 г. на базе объединенной научно-практической конференции хирургического отделения опухолей молочной железы, хирургического торакального отделения, хирургического отделения общей онкологии, хирургического онкогинекологического отделения, отделения химиотерапии и инновационных технологий, химиотерапевтического отделения с паллиативной помощью, отделения радиотерапии и радионуклидной диагностики и клиничко-диагностического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, проведена оценка данных медицинской документации, совместно с радиологами и патоморфологами осуществлена интерпретация гистологических результатов, сцинтиграфических изображений. Автором лично проанализирована информация о результатах других диагностических методов, разработан дизайн исследования, с участием автора составлена и модифицирована программа математико-статистической обработки данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико- статистической обработке – более 90%, в обобщении и анализе – 100%.

По материалам исследования опубликовано 12 работ в центральных научных журналах, в том числе 6, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов кандидатской диссертаций, в сборниках научных трудов, изданы тезисы докладов; пособие для врачей, аспирантов, ординаторов «Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы», «Роль маммолимфосцинтиграфии в оценке эффективности неoadьювантного лечения рака молочной железы».

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.

ГЛАВА 1

Обзор литературы

Заболеваемость раком молочной железы за последние несколько десятков лет возросла более чем на 60% в связи с популяризацией скрининга и ранней диагностикой злокачественных новообразований молочных желез. Такой рост показателя сложно контролировать. Главной задачей является повышения эффективности ранней визуализации с целью выявления рака на начальных стадиях, а также использование диагностических методов для своевременной оценки результативности того или иного метода лечения и индивидуализации программы терапии.

Методами качественной и количественной оценки нарушений метаболических процессов в опухоли и окружающих тканях являются методы ядерной медицины [Salvatore M., 1998; Абдураимов А.Б., Терновой С.К., 2008]. Диагностика статуса аксиллярных лимфатических узлов у больных РМЖ имеет крайне важное значение, так как наличие опухолевых изменений в лимфоколлекторах рассматривается как один из ранних признаков генерализации опухолевого процесса и играет ключевую роль при дифференциальной диагностике локализованных и местно-распространенных форм РМЖ [Труфанов Г.Е., 2009; Christensen B. et al., 1980; Cwikia J. et al., 1997].

Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов является поводом для индивидуализации выбора тактики противоопухолевого лечения: планируемого объема оперативного вмешательства, необходимости проведения адъювантной и/или неадъювантной системной терапии [Семиглазов В.Ф., 2017]. Кроме того, эта информация о наличии и объеме специфических изменений в подмышечной области имеет значение для планирования локорегионального лечения (аксиллярная лимфодиссекция, возможность и необходимость проведения БСЛУ).

Диагностические методы, позволяющие не только выявлять

злокачественный процесс, но и осуществлять динамический контроль за эффектом проводимого лечения, являются наиболее перспективными [Кушлинский Н.Е. и соавт., 2005].

В настоящее время для оценки эффекта от проводимого предоперационного системного лечения используются различные методы лучевой диагностики. Для определения оптимального объема хирургического вмешательства, необходимы наиболее точные данные об остаточной опухолевой ткани на фоне системного лечения или после его окончания. Маммография (МГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) в данный момент являются стандартными методами контроля за эффективностью неoadьювантной терапии. Тем не менее, точность этих методов зависит от множества параметров, наиболее существенными из которых являются возраст, наличие фиброгландулярного компонента, морфологический тип опухолевой ткани, некоторые из них могут существенно усложнить лучевую диагностику злокачественного образования. Учитывая вышеперечисленное, разрабатываются и внедряются методы, позволяющие наиболее информативно оценивать динамику размера опухоли и состояние регионарных лимфатических узлов. Для решения этой задачи все больше применяются однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Указанные методы диагностики имеют свои недостатки и преимущества, что требует изучения их диагностических возможностей с учетом клинических и морфологических параметров опухоли, а также степени патоморфологического регресса. Анализ этих признаков позволяет определить ценность каждого метода в оценке эффективности проводимого лечения. Ответ на многие вопросы, такие как длительность неoadьювантного лечения, необходимость смены схем цитотоксического лечения, объем и, что немаловажно, радикальность хирургического вмешательства, зависит от правильной оценки локорегионарного распространения опухолевого процесса.

Международным противораковым союзом (UICC) базовыми неинвазивными методами выявления метастатического поражения подмышечных ЛУ были

определены ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ). Основными диагностическими признаками, которые используются для установления метастатических изменений в ЛУ и в случае выполнения КТ и при проведении УЗИ, являются округлая форма, четкий, ровный контур, нарушение внутреннего строения, изменения размеров [Канаев С.В. и соавт., 2011]. Однако специфичность и чувствительность этих методов оставляют желать лучшего. Метаанализ 16 различных исследований показал, что чувствительность различных лучевых признаков метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ колеблется от 43,9% до 71%, в то время как показатели чувствительности метода в целом составляют 75,2-86,2% [Alvarez S. et al., 2006; Schulz-Wendtland R., 2012].

Достижения радиофармакологии дали толчок для быстрого развития методов функциональной диагностики. К примеру, однофотонная эмиссионная томография позволяет не только выявить образование на ранних стадиях, но и оценить распространенность злокачественного процесса [Усов В.Ю. и соавт., 2001; Uren R.F. et al., 2012]. В последние десятилетия в арсенале терапевтического подхода появились новые классы противоопухолевых препаратов (таксаны, антитела к HER2-позитивным опухолям молочной железы, ингибиторы ангиогенеза и ароматазы, блокаторы факторов роста опухоли), что дало необходимость оценки эффективности их использования и прогнозирования заболевания [Рябчиков Д.А. и соавт., 2009].

Одним из первых важное клиническое значение изотопного исследования показал I. Khalkhali и соавт. (1994). По данным авторов в группе из 59 больных с высоким риском опухолевого поражения молочных желез чувствительность сцинтиграфии молочных желез (СМЖ) достигла 95,8%, специфичность – 86,8%, точность для положительных результатов – 82,1%, для отрицательных результатов – 97,1%. На основании полученных данных I. Khalkhali сделал заключение о высокой чувствительности и специфичности СМЖ и о целесообразности ее использования для повышения точности положительных маммографических заключений и снижения количества неоправданных биопсий молочных желез.

Начался период активного изучения возможностей метода при использовании в клинической практике [Mansi L. et al., 1996; Versaci A. et al., 2001; Yilditz A. et al., 2001; Schillachi O. et al., 2005].

Исследования возможностей сцинтиграфии для диагностики изменений в аксиллярных лимфатических узлах показывают высокую чувствительность, специфичность, точность положительных и отрицательных заключений метода, составляющие 79%, 83%, 81% соответственно [Канаев С.В. соавт., 2010; Birdwell R.L. et al., 2001]. Сравнимые показатели приводят и другие авторы: чувствительность – от 41% до 91%, специфичность - от 81% до 86%. Обладая высокой специфичностью и предсказательной ценностью отрицательного результата, метод радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов не дает ложноположительных результатов при отсутствии выявленных сигнальных лимфатических узлов.

В табл. 1 приведены основные исследования, касающиеся СМЖ. Эталонными методами этих анализов служили патоморфологическое заключение, радиоизотопный метод или клиническое наблюдение.

При составлении модели данных со случайными эффектами оказалось, что объединенная чувствительность и специфичность СМЖ составляли 95% (95% CI 93-96%) и 80% (95% CI 78-82%) соответственно (рис. 1, 2).

Литературные данные свидетельствуют о недостаточной информативности сцинтиграфии в диагностике поражения регионарных лимфатических узлов [Massardo T. et al., 2005]. В проспективном исследовании A. Spanu и соавт. (2002) возможностей СМЖ при определении подмышечных и парастернальных метастазов у 100 первичных пациенток показано, что чувствительность, специфичность, точность положительных и отрицательных заключений метода составили 79% (38/48), 85% (44/52), 83%, 81% соответственно. Подобные показатели приводят и другие авторы: чувствительность – от 41% до 91%, специфичность - от 81% до 86% (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика исследований СМЖ

Автор	Страна	Число пациентов	Число зон поражения	Средний возраст, (размах), годы	Дизайн исследования	«Эталонный» метод
Coover L.R. et al., 2004	США	37	37	54 (34-80)	Проспективное	Патоморфологический или маммографический
Brem R.F. et al., 2005	США	94	94	55 (36-78)	Проспективное	Патоморфологический или изотопный или клиническое наблюдение
Schillaci O. et al., 2006	Италия	29	29	(27-77)	Проспективное	Патоморфологический или изотопный или клиническое наблюдение
Brem R.F. et al., 2007	США	20	22	55 (34-76)	Ретроспективное	Патоморфологический
O'Connor M.K. et al., 2007	США	99	114	59 (18-86)	Не известно	Патоморфологический
Brem R.F. et al., 2008	США	146	167	53 (32-98)	Ретроспективное	Патоморфологический
Hruska C.B. et al., 2008	США	149	245	Не известно	Не известно	Патоморфологический или изотопный или клиническое наблюдение
Zhou M. et al., 2009	США	138	163	55 (30-81)	Ретроспективное	Патоморфологический
Killelea B.K. et al., 2009	США	82	100	53 (33-83)	Ретроспективное	Патоморфологический
Brem R.F. et al., 2010	США	159	213	54 (29-93)	Ретроспективное	Патоморфологический или изотопный или клиническое наблюдение
Kessler R. et al., 2011	США	100	100	Не известно	Не известно	Патоморфологический
Siegal E. et al., 2012	США	416	416	Не известно	Ретроспективное	Патоморфологический или изотопный или клиническое наблюдение
Weigert J.M. et al., 2012	США	329	329	Не известно	Ретроспективное	Патоморфологический или изотопный или клиническое наблюдение
Keto J.L. et al., 2012	США	18	18	51	Проспективное	Патоморфологический
Spanu A. et al., 2012	Италия	467	554	57 (26-81)	Проспективное	Патоморфологический
Spanu A. et al., 2012	Италия	33	33	56,8 (41-81)	Ретроспективное	Патоморфологический
Lee A. et al., 2012	Корея	471	474	49,63±10,4	Ретроспективное	Патоморфологический или изотопный или клиническое наблюдение
Kim B.S. et al., 2012	Корея	121	228	45±8,1	Ретроспективное	Патоморфологический

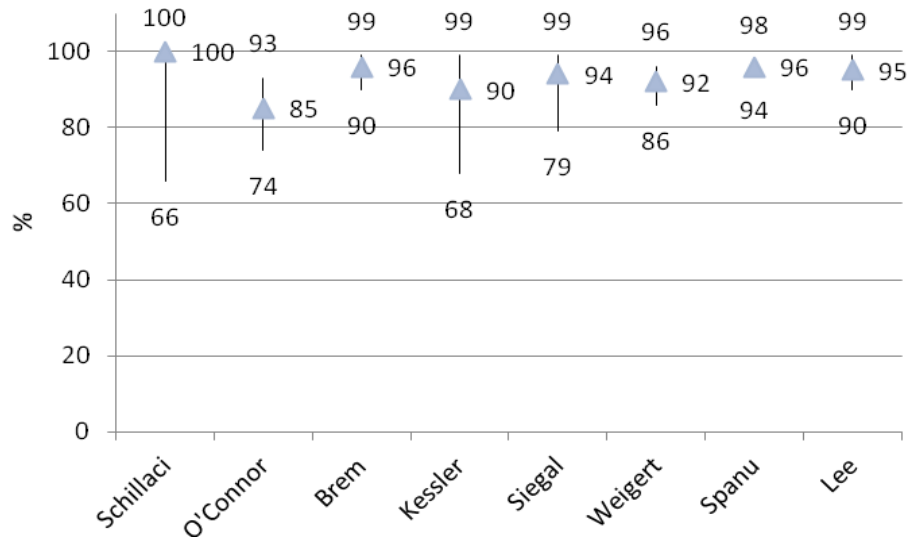


Рис. 1. Чувствительность СМЖ (общая чувствительность 95% (95% CI 93-96%), $\chi^2=15,03$, $df=7$, $p=0,0356$)

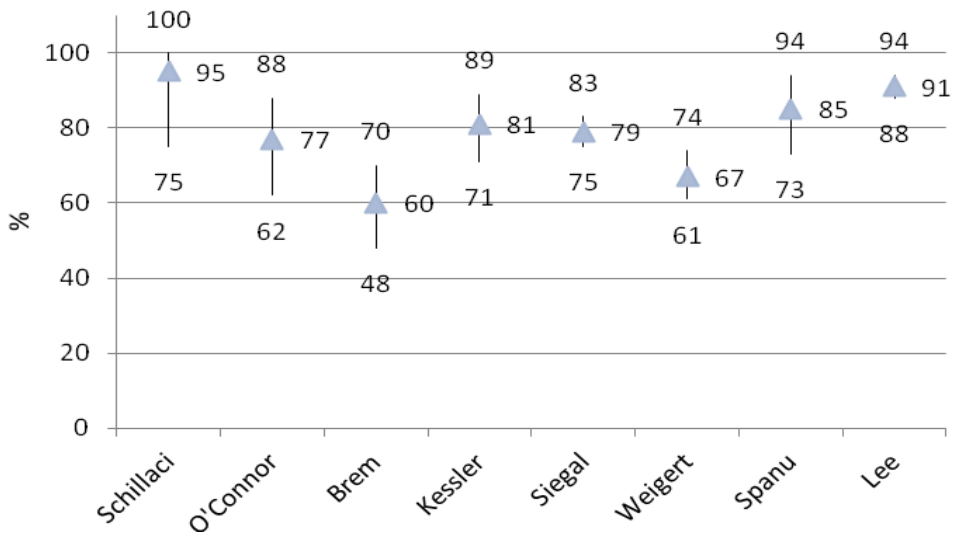


Рис. 2. Специфичность СМЖ (общая специфичность 80 (95% CI 78-82%), $\chi^2=74,30$, $df=7$, $p=0,0000$)

Таблица 2 Диагностическая ценность сцинтиграфии подмышечных лимфатических узлов

Автор	Число пациентов	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Lam W.W. и соавт., 1996	31	64	90
Cistaro A. и соавт., 1997	45	75	90
Schillaci O. и соавт., 1997	49	61,9	96,4
Аксау М.Н. и соавт., 1997	30	66	100
Tolmos J. и соавт., 1997	31	75	82
Perre C.I. и соавт., 1997	36	91	64
Taillefer R. и соавт., 1998	100	79,2	84,6
Danielsson R. и соавт., 1999	58	67	80
Arslan N. И соавт., 1999	77	68	93
Mulero F. и соавт., 2000	84	36	100
Yutani K. и соавт., 2000	40	38	нет данных
Nishiyama Y. И соавт., 2001	50	73	нет данных
Lumachi F и соавт., 2001	239	82,3	94,1
Spanu A. и соавт., 2002	100	79	85
Chen J. и соавт., 2003	60	83,3	86,1

У пациентов с регионарным распространением рака молочной железы лечение необходимо начинать с системного – неoadъювантной химио и/или гормонотерапии с последующим оперативным лечением и оценкой эффективности такого подхода с помощью патоморфологического исследования [Yasmin S. et al., 2000; Семиглазов В.Ф., 2017]. Инструментальная диагностика состояния регионарных лимфатических узлов оказывает существенное влияние на выбор лечебной тактики [Kinoshita T. et al., 2006]. Доказано, что усиление программы неoadъювантным лекарственным лечением повышает показатели 5-летней выживаемости до 35-50% [Mano M.S. et al., 2004; Dunnwald L.K. et al., 2005; Natoum H.A. et al., 2009].

Проведение сцинтиграфии с туморотропными РФП для оценки эффективности проводимого противоопухолевого лечения является одной из

важных и перспективных задач [Allen B. et al., 2001; Sciuto R. et al., 2002; Lee J.H. et al., 2009]. Как указывалось выше, достоинство данных методов заключается в том, что они могут выявлять ранние изменения функционального характера опухоли, которые предшествуют возникновению анатомических изменений, обнаруживаемых с помощью стандартных диагностических методов (УЗИ, рентгенографии, КТ и магнитно-резонансной томографии). В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с меченой глюкозой для ранней оценки «метаболического ответа опухоли». Чувствительность ПЭТ при оценке ответа на неоадьювантную полихимиотерапию достигает 67-96% при специфичности 79-85%. Высокая стоимость и ограниченная доступность этого исследования не позволяет использовать его в рутинной практике [Buscombe J.R. et al., 2004].

ОФЭКТ-КТ может стать альтернативой для ПЭТ при контроле за эффективностью проводимой неоадьювантной химиотерапии и лучевого лечения. Основным механизмом поглощения туморотропных 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 [Bekis R., 2005; Taillefer R. et al., 2005]. Можно сказать, что поглощение туморотропных катионных РФП (технетрил, тетрофосмин и др.) отражает энергетическую активность клеток и в определенной степени имеет однонаправленный характер с накоплением меченой глюкозы [Ряннель Ю.Э., 1999]. Сравнительный анализ указывает на сопоставимые возможности ПЭТ и ОФЭКТ-КТ при динамическом наблюдении за больными РМЖ и даже на большую информативность последней [Macfarlane D.J. et al., 1995; Mankoff D.A. et al., 1996]. Кроме того, следует помнить о преимуществах ОФЭКТ-КТ при оценке прогноза и возможной химиорезистентности опухолей молочной железы [Bender H. et al., 1995].

Для динамического наблюдения за эффективностью неоадьювантного лечения используется полуколичественный коэффициент накопления РФП

[Taillefer R., Robidoux A. , 1995; Fuster D. et al., 2002]. В исследовании D. Mankoff и соавт. (1996), включившим сведения о 14 пациентках, у всех (за исключением одной) женщин с выраженным клиническим эффектом через 2 месяца от начала специфического лекарственного лечения обнаружено уменьшение накопления РФП в опухоли по сравнению с исходным значением (до неoadьювантного лечения). Напротив, у больных, не имевших объективного ответа опухоли на лечение, результаты маммосцинтиграфии оказались негативными, т.е. отмечено увеличение накопления изотопа в злокачественной ткани [Mankoff D. et al., 1996].

A. Ciarmiello и соавт. в своих исследованиях изучали динамику накопления РФП (метоксиизобутилизонитрил) у пациенток, получающих эпиподофиллотоксины [Ciarmiello A. et al., 1996]. Быстрое выведение РФП из опухоли отмечено у 6 (75%) из 8 пациенток с отсутствием клинического ответа образования на химиотерапию и только у одной (12%) с клинически определяемым уменьшением опухолевого узла.

В работах С.L. Maini и соавт. изучена информативность клинического обследования, маммографии и маммосцинтиграфии, проводимых с целью определения эффективности неoadьювантной полихимиотерапии в группе из 29 больных. В качестве эталонного метода было использовано патоморфологическое заключение после оперативного лечения. Если в образце удаленного материала сохранялось более 25% опухолевой ткани, реакция на лечение определялась как неудовлетворительная. Чувствительность диагностических методов была следующей: маммосцинтиграфия - 65%, маммография – 69%, клиническое обследование – 35%; специфичность составила 100%, 33% и 67% соответственно [Maini С.L. et al., 1997]. Авторы приходят к выводу о том, что, несмотря на сопоставимую чувствительность маммографии и маммосцинтиграфии, 100%-ная специфичность изотопного метода указывает на его предпочтительность при оценке эффективности неoadьювантной терапии.

Использование дополнительных методов обследования с целью мониторинга эффективности предоперационного лечения, отличных от физикального осмотра, позволяет вовремя определиться со сроками

хирургического вмешательства, основываясь, таким образом, на принципах индивидуального подхода к лечению [Nieweg O.E. et al., 2005; Tanaka Y. et al., 2006].

Биопсия сигнальных лимфатических узлов может рассматриваться в качестве компонента методов ядерной медицины. Впервые об этом методе заговорили в 80-90-е гг. прошлого века. Поводом послужила концепция R. Cabanas (1977) о сигнальных (сторожевых) лимфатических узлах, являющимися первыми коллекторами, к которым оттекает лимфа из злокачественной опухоли. Процент ложноположительных результатов при использовании БСЛУ не превышал 7%.

Методология БСЛУ претерпела ряд изменений. Интерстициальное введение красителя с возможностью интраоперационной визуализации в 80% случаев уступило место радионавигации с интра- или перитуморальной инъекцией радиоактивных коллоидных частиц, повысив информативность метода до 88-90%, совместное же их применение увеличивает вероятность обнаружения 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].

Был проведен сравнительный анализ рецидивов РМЖ у пациентов, прошедших стандартную лимфаденэктомию, с одной стороны, и БСЛУ с другой. Частота регионарных рецидивов при медиане наблюдения 35 месяцев составила 0,25%, в группе пациентов с положительным статусом сигнальных лимфатических узлов без выполненной аксиллярной лимфодиссекции данный показатель был 1,4% [Naik A.M. et al., 2004]. Частота рецидивов в подмышечной области после органосохраняющих операций по поводу РМЖ, сопровождающихся стандартной лимфаденэктомией, согласно исследованиям I. Fredriksson и соавт. (2002) составила 1% через 5 лет после завершения лечения и 1,7% - после десятилетнего наблюдения. В наблюдении A. Recht и соавт. (1991) через 5 лет после органосохраняющего лечения и удаления подмышечных лимфатических узлов, выполненных у 1624 пациенток, регионарные рецидивы РМЖ определялись в 2,3% случаев, в целом, и в 2,1% случаев – при отсутствии

метастатических изменений в удаленных подмышечных лимфатических узлах. Данные наиболее крупного метаанализа 48 исследований, включающего в себя более 15000 пациентов, показал, что при использовании БСЛ у больных РМЖ риск рецидива заболевания в аксиллярных лимфатических узлах составляет всего 0,3% [Straver M.E. et al., 2010]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что БСЛ, выполненная в соответствии с современными требованиями и включающая в себя в обязательном порядке визуализацию СЛУ, может служить эффективной альтернативой стандартной подмышечной лимфаденэктомии, а ее диагностические возможности (чувствительность 92-100%, специфичность 100%) в группе больных локализованным раком молочной железы (T1-2Nx) значительно превосходят результаты, полученные при использовании современных методов визуализации [Veronesi U. et al., 1997]

Большинство исследований подтверждает высокую информативность БСЛУ, достигающую 95-100% при невысоком проценте ложноотрицательных результатов (5-10%). D.N. Krag и соавт. (2007) опубликовали сведения о 5611 пациентах и получили процент выявляемости пораженных лимфатических узлов 97,2%, при ложноотрицательном ответе у 9,8%. Эти же результаты получены при метаанализе нескольких исследований. Например, Т. Kim и соавт. (2006) на материале, состоящем из 8059 данных, точность и ложноотрицательный (ЛО) результат рассчитали как 96% и 7,3% соответственно.

До недавнего времени противопоказаниями к проведению БСЛУ являлись такие признаки как: большой размер опухолевого узла, предшествующее хирургическое и лучевое лечение, а также неoadьювантная химиотерапия, что в настоящее время активно обсуждается.

На протяжении последних лет неoadьювантная химиотерапия стала предпочтительным методом лечения для пациентов с местно-распространенной формой РМЖ с целью уменьшения размера первичной опухоли и выполнения органосохраняющих операций [Waljee J.F., 2007].

Данный вид лечения позволяет добиться эффекта у большинства больных с первично неоперабельной формой рака молочной железы, при этом у части

пациентов, особенно с полным клинично-инструментальным регрессом, возможно выполнение органосохраняющих операций [Schaeffgen B. et al., 2015]. Также было установлено, что предоперационное лечение не уступает по эффективности послеоперационному, но и имеет ряд преимуществ. Неоадьювантная системная терапия, кроме улучшения показателей хирургического лечения, позволяет оценить чувствительность опухолевой ткани к химиотерапевтическим препаратам и своевременно поменять схему химиотерапии при отсутствии эффекта от первичного лечения. При этом основным маркером эффективности данного вида лечения является степень лекарственного патоморфоза, которая устанавливается с помощью патоморфологического исследования операционного материала [Michishita S., 2015]. При полном лечебном патоморфозе у определенной группы больных РМЖ получены лучшие отдаленные результаты.

Дополнительно было показано, что неоадьювантная химиотерапия способна вызвать регресс аксиллярных лимфатических узлов у 30-40% пациентов [Charfare H., 2005].

Fisher В. и соавт. при анализе данных исследования сообщали о значительном уменьшении количества пораженных аксиллярных лимфатических узлов после проведения неоадьювантной полихимиотерапии по сравнению с группой адьювантной терапии, при этом ответ со стороны регионарных ЛУ коррелировал с регрессом первичной опухоли на фоне лечения [Canavese G. et al, 2011].

В табл. 3 представлены сведения из источников, опубликованных в зарубежной литературе и касающихся БСЛУ после неоадьювантного лечения.

Таблица 3. Клинические исследования оценки роли БСЛУ после неoadъювантной терапии

Автор, год	Период	Число пациентов	Точность метода, %	р	ЛО, %	р
Lang J.I. et al., 2004	1995-2003	53	94	Нет данных	4	Ниже у пациентов с N0
Kang S.H. et al., 2004	2001-2003	54	72,2	Выше у пациентов без НАХ	11,1	Нет различий
Newman E.A. et al., 2007	2001-2005	54	98	Нет данных	8,6	Нет данных
Shen J. et al., 2007	1994-2002	69	92,8	Ниже при вовлечении кожи	25	Выше при опухолях ≥ 2 см
Tanaka Y. et al., 2006	2001-2005	70	90	Нет данных	5	0% при N0 vs 6.3% при N1-N2
Kinoshita T. et al., 2006	2003-2005	77	93,5	Ниже при больших опухолях и ПР после НАХ	11,1	Нет различий
Kang S.H. et al., 2004	2001-2003	80	76,3	Нет данных	7,3	Нет различий
Kinoshita T., 2007	2003-2005	104	93,3	Нет различий	10	Нет различий
Yu J.C. et al., 2007	1998-2005	127	91,3	Нет данных	9,6	При интраоперационном УЗИ ЛО снижался до 1,39%
Gimbergues P. et al., 2008	2001-2006	129	93,8	Выше у пациентов моложе 60 лет	14,3	0% при N0
Tausch C. et al., 2008	2003-2008	167	86	Нет различий	8	Нет различий
Classe J.M. et al., 2009	2003-2007	195	90,2	Выше у N0 пациентов ($P=.008$); зависит от ответа на терапию	11,5	Нет корреляции со статусом N, зависит от ответа на терапию
Lee S. et al., 2007	2001-2005	238	77,6	Выше у пациентов без НАХ	5,6	Нет различий
Mamounas E.P. et al., 2005	1995-2000	428	84,8	Нет различий	10,7	Недостаточно ниже у пациентов в полной ремиссии и с небольшой опухолью
Xing Y. et al., 2006	1993-2004	1273	90	-	12	-

Mamounas E. представил данные многоцентрового исследования, в которое было включено 428 пациентов, прошедших БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии. В данной работе визуализация лимфатических узлов осуществлялась с использованием радиоизотопного коллоида у 15 % больных, красителя у 30%, сочетание обоих методов было применено у 55% пациентов. В результате полученных данных, частота обнаружения СЛУ была выше в группе с использованием РФП по сравнению с красителем (РФП -90%, краситель – 77%, сочетание методов -88%). Кроме того, частота ложноотрицательных результатов зависела от размеров первичного опухолевого узла – 5% (2.0 см), 10% (2,1 – 4,0 см), 14% (более 4 см) соответственно [Rubio I.T, 2015].

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 [Takahashi M. et al., 2014, Pecha V., 2011]. Кроме того, неoadьювантная химиотерапия способна привести к неравномерной регрессии опухолевой ткани в лимфатических узлах - часто бывает более эффективной в одних лимфатических узлах и менее эффективной в других [Alvarado R., 2012]. Подобные явления могут приводить к неточным результатам при проведении сцинтиграфии лимфатических узлов, часто приводя к ложно - отрицательным результатам. Одним из ключевых вопросов в этой ситуации становится информативность БСЛУ после неoadьювантного лечения.

В ранних исследованиях, посвященных проведению БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии, в группе пациентов с метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов уровень ложноотрицательных результатов варьировал в пределах 20-27% и аксиллярная лимфодиссекция являлась стандартным хирургическим объемом в подмышечной области.

В крупном ретроспективном исследовании, группу из 238 пациентов с позитивным статусом аксиллярных лимфатических узлов, которым выполнялась БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии сравнивали с группой из 637

первично операбельных больных. В результате частота идентификации СЛУ была ниже в группе пациентов, получивших системную терапию в качестве 1 этапа лечения (77,6%), несмотря на это, частота ложноотрицательных случаев в данных группах не различалась - 5,6 % .[Van Nijnatten, 2015]. По данным метаанализа при оценке выполнения БСЛУ после неoadьювантной системной терапии у пациентов с клинически установленным позитивным статусом аксиллярных лимфатических узлов частота выявления составила 92,3 %, а показатель ложноотрицательных результатов составил 15,1%. Показатель ЛО случаев был хуже при удалении только 1 лимфатического узла в группе пациентов со статусом N1-3.

При всех этих противоречивых результатах на сегодняшний день три проспективных исследования позволили реально оценить масштаб проблемы возможности выполнения БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии [Boughey J.C., 2013; Kuehn T., 2013; Voileau J.F., 2015].

В исследование ACOSOG было включено 700 пациентов (T0-4N1-2M0), которым выполнялась БСЛУ с дальнейшим выполнением аксиллярной лимфодиссекции после неoadьювантной химиотерапии. Показатель ложноотрицательных результатов составил 19,6% при удалении двух СЛУ, 8,3% при удалении трех СЛУ соответственно. У пациентов с комбинированной визуализацией СЛУ показатель ЛО случаев равнялся 10,8%. Авторы пришли к выводу, что точность БСЛУ повышается при статусе лимфатических узлов cN1, преобразовавшийся в cN0 после неoadьювантного лечения при удалении двух и более сигнальных лимфатических узлов с использованием комбинированного метода визуализации.

В более крупном исследовании SENTINA пациенты были разделены на 4 группы (A, B, C, D): первые 2 (A, B) включали 1022 пациента со статусом аксиллярных лимфатических узлов N0, которым до начала лечения выполнялась БСЛУ. В результате исследования были получены следующие данные: у 662 (группа A) пациентов статус лимфатических узлов остался прежним (N0), а у 360 (группа B) больных – статус расценивался как N+. В этой группе была выполнена повторная БСЛУ с аксиллярной лимфодиссекцией после неoadьювантного

лечения. Следующие 2 группы (С, D) включали 715 пациентов с клинически позитивным статусом аксиллярных лимфатических узлов. У 592 (группа С) пациентов статус cN1 лимфатических узлов преобразовался в cN0 после предоперационного лечения, данная группа больных подвергалась хирургическому лечению в объеме БСЛУ с дальнейшей аксиллярной лимфодиссекцией. 123 пациентам (группа D) выполнена подмышечная лимфаденэктомия с сохраненным позитивным статусом аксиллярных лимфатических узлов на фоне лечения. Точность выявления СЛУ в группах А и В составила 99,1%, для С группы 91% и 60,8% для повторной БСЛУ для В группы. Уровень ложноотрицательных случаев составил при повторной БСЛУ 50% (В группа). В группе С уровень ложнонегативных результатов зависел от числа удаленных СЛУ и составил 24,3% при иссечение одного СЛУ, 18,5% для двух ЛУ, и меньше 10% при удалении трех и более лимфатических узлов. Авторы отмечают, что показатель ЛО результатов при использовании комбинированного метода визуализации был в 2 раза ниже по сравнению с радиоизотопным методом (8,6/16)

В следующем исследовании (SN FNAC) оценивали возможность и точность проведения БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии у 153 больных РМЖ с цитологически верифицированным позитивным статусом аксиллярных лимфатических узлов. По результатам исследования точность обнаружения СЛУ составила 87,6%, частота ЛО случаев 9,6%. При патоморфологическом исследовании при обнаружении изолированных опухолевых клеток в ЛУ статус расценивался как N+ и показатель ЛО результатов составил 8,4 %. Как и в других исследованиях, при удалении двух и более СЛУ частота ЛО результатов снижалась до 4,9%.

Суммируя вышесказанное, авторы подчеркивают немаловажную роль техники выполнения визуализации СЛУ. При использовании комбинированного метода точность определения СЛУ была выше, показатель ЛО результатов был ниже, аналогично данный показатель был ниже в случае удаления трех и более СЛУ. Но, тем не менее, остается множество нерешенных вопросов относительно

выполнения БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии.

При морфологически установленном поражении 1-3 подмышечных ЛУ, рассматривается многими авторами в качестве веского аргумента в пользу проведения лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования РМЖ, а наличие изменений в 4-х и более подмышечных лимфатических узлах ассоциируется с достоверным снижением безрецидивной и общей выживаемости у больных, не прошедших адекватного лучевого лечения [Krag D.N. et al., 2007; Hino M. et al., 2008; Cheng G. et al., 2011; Louis-Sylvestre C. et al., 2004].

Сокращение хирургического вмешательства с радиоизотопной детекцией и интраоперационным исследованием сигнальных лимфатических узлов до органосохраняющего и функционально щадящего дает возможность исключить инвалидизирующую лимфодиссекцию, что снижает риск интра- и послеоперационных осложнений [Bougez R. et al., 2002; Lucci A., 2007].

Эксперты международного противоракового союза в качестве стандартного метода при определении степени распространенности процесса у больных раком молочной железы рекомендуют считать биопсию сигнальных лимфатических узлов. В 2005 г. Американское общество клинической онкологии (ASCO) впервые опубликовало руководство по биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы (Lyman G.H. et al., 2005). Показаниями для БСЛУ на сегодняшний день являются рак молочной железы ранних стадий с отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов либо с пораженным одним или двумя сигнальными узлами. Кроме того, БСЛУ может быть предложена пациенткам, имеющим операбельный рак, но с мультицентричной или протоковой карциномой *in situ* и не имевшим оперативное вмешательство на молочной железе в анамнезе. Противопоказаниями для данной манипуляции принято считать распространенные формы РМЖ (Т3-4), воспалительный и протоковый рак [Senkus E., 2015].

Проведение рандомизированных исследований позволяет постоянно обновлять руководящие принципы ASCO, однако, остается ряд нерешенных проблем, связанных с точностью диагностики сигнальных узлов и снижением

визуализации путей лимфооттока от первичной опухоли (Канаев С.В. и соавт., 2009).

ГЛАВА 2

Материалы и методы исследования

2.1 Характеристика материала

В исследование включены данные о 94 пациентках, лечившихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с диагнозом рак молочной железы в 2014-2016 гг. (табл. 4). Средний возраст больных составил 50 лет (диапазон от 28 до 79 лет).

Таблица 4. Группировка больных по стадиям согласно cTNM (n=94)

Стадия	Число больных (%)
Стадия Ia T1N0M0	- -
Стадия Ib T0N1miM0 T1N1miM0	- - -
Стадия IIa T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0	17 (18,1) - 2 (2,1) 15 (16)
Стадия IIb T2N1M0 T3N0M0	37 (39,4) 35 (37,2) 2 (2,1)
Стадия IIIa T0N2M0 T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0	18 (19,1) - 2 (2,1) 1 (1,1) 9 (9,6) 6 (6,4)
Стадия IIIb T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0	15 (16) 1 (1,1) 5 (5,3) 9 (9,6)
Стадия IIIc T0-4N3M0	4 (4,3) 4 (4,3)
Стадия IV T0-4N0-3M1	3 (3,2) 3 (3,2)

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

Размеры опухолевого узла молочной железы варьировали от 2,5 до 100 мм

(средний размер 35,8 мм) (рис. 3). Клинически у одной (1,1%) больной размеры новообразования были до 10 мм, у 9 (9,6%) размах диапазона размера опухолевого узла составил от 11 до 20 мм, у 33 (35,1%) – от 21 до 30 мм, у 27 (28,7%) – от 31 до 40 мм, у 6 (6,4%) – от 41 до 50 мм, у 5 (5,3%) – от 51 до 60 мм, у 5 (5,3%) – от 61 до 70 мм, и у 2 (2,1%) больных – от 90 до 100 мм (рис. 3). В 6 (6,4%) случаях размеры опухоли не представлены.

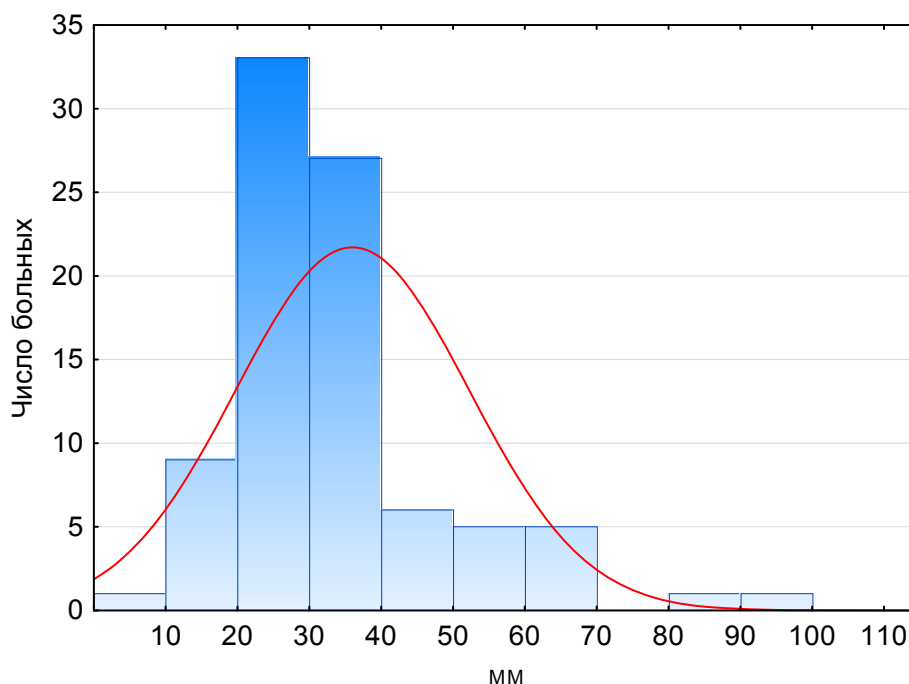


Рис. 3. Размеры опухолевого узла

При 95% доверительном интервале (CI – confidence interval) верхняя граница была равна 25 мм, нижняя - 40 мм (рис. 4).

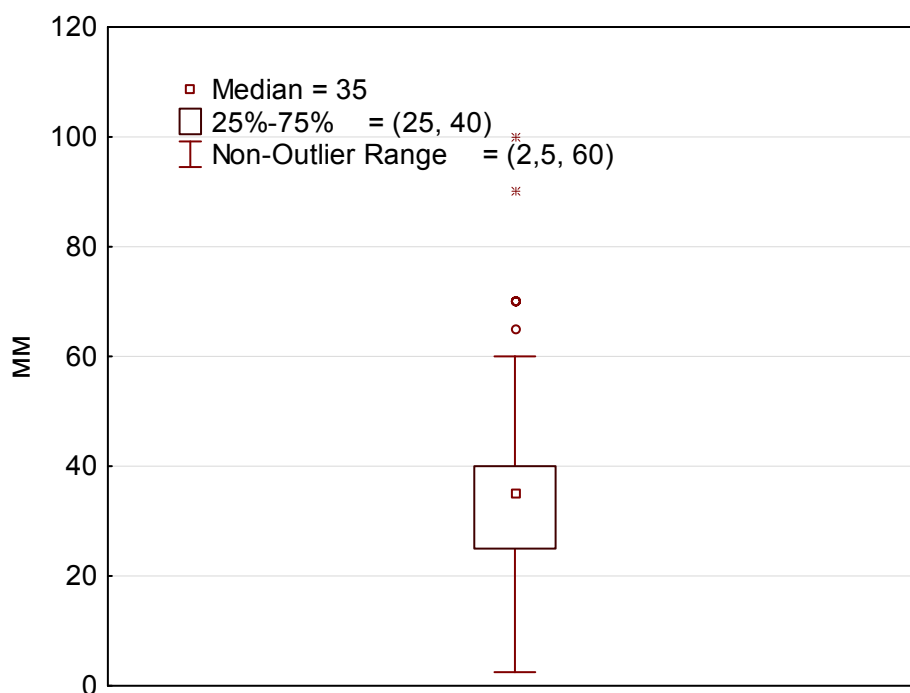


Рис. 4. Среднее значение и количественные границы опухолевого узла МЖ

Рутинное клинико-инструментальное обследование включало в себя физикальный осмотр, маммографию, ультразвуковое исследование и ОФЭКТ - КТ в планарном и томографическом режимах [Хайленко В.А. соавт., 2005; Давыдов М.И., Летагин В.П., 2010]. Верификация аксиллярных лимфатических узлов осуществлялась посредством пункционной биопсии с УЗИ-наведением.

2.2 Методы обследования

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 интерпретации

включал в себя следующие элементы:

1. Описание структуры молочных желез:

- 1 тип - молочные железы с преимущественным жировым компонентом, наличие фиброглангулярной ткани менее 25% площади маммограмм;
- 2 тип - есть очаги фиброглангулярной ткани, занимающие от 25 до 50% площади на маммограммах;
- 3 тип - молочные железы с гетерогенными плотностями (фиброглангулярные ткани), занимающие от 51 до 75% площади маммограммы;
- 4 тип - очень плотные молочные железы, процент фиброглангулярных тканей более 75% площади маммограмм;
- 5 тип - наличие протезов молочных желёз.

2. Наличие объемного образования:

- Форма (округлая, овальная, лобулярная, иррегулярная).
- Края (хорошо определяемые, микролобулярные, нечеткие, частично перекрытые окружающими тканями, плохо определяемые, неопределимые, спикулы).
- Плотность (жировая, гиподенсная, изоденсная, гиперденсная).
- Размер образования.

3. Наличие кальцификатов:

- Типичные.
- Нетипичные.
- Подозрительные (плеоморфные, линейные, точечные, ветвящиеся и т.д.).

4. Распределение кальцификатов (кластер, дорожка, сегментарное, региональное, диффузное распределение и т.д.).

5. Очаговая асимметрия.

6. Нарушение архитектоники.

7. Локализация патологических образований.

8. Использование специальной терминологии (втяжение соска, утолщение кожи, интрамаммарный лимфатический узел, аксиллярная аденопатия, утолщение трабекул, асимметричная тубулярная структура или одиночный расширенный проток).

На основании данных критериев каждая пациентка определена в ту или иную категорию. Категория 0 правомерна при скрининговых обследованиях, когда невозможно прийти к однозначному выводу по результатам визуализации и необходимо дообследование. К категории 1 отнесены нормальные результаты маммографии, когда нет образований, нарушений архитектоники или подозрительных кальцинатов. Категория 2 представляет собой доброкачественные образования. Категория 3 выставляется при наиболее вероятном доброкачественном процессе. При подозрении на злокачественный процесс маммографическая картина приравнивается к категории 4, при которой необходима морфологическая верификация заболевания. К категории 5 относятся маммограммы с признаками, указывающими на рак молочной железы. В категорию 6 включаются пациентки с верифицированным диагнозом злокачественного заболевания молочной железы.

Протокол ультразвукового исследования. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате фирмы HITACHI «HI VISION 900» с использованием линейного датчика частотой 13 МГц. Основными признаками карциномы считались: гипэхогенная ткань с нечеткими контурами и асимметричной акустической тенью, дополнительными – вертикальная ориентация и гиперэхогенный ободок вокруг, ретракция окружающих млечных протоков и связок Купера. Локализовали опухоль согласно общепринятому делению молочной железы на четыре квадранта. 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.

Анатомическая информация, полученная при маммографии и УЗИ молочных желез у данных больных, дополнена анализом функциональных

изменений, выявленных при использовании маммосцинтиграфии [Усов В.Ю. и соавт., 2001].

Протокол ОФЭКТ-КТ. Обследование проводилось с целью установления распространения опухолевого процесса 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 1-2см 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 получали с использованием фильтров В 30-60 и анализировались в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ сканирования составляло около 20-25 мин.

Полученные данные оценивались рентгенологом и радиологом с большим опытом работы (более 10 лет). Врач-рентгенолог анализировал следующие характеристики ЛУ: форма (овальный или округлый), размеры (по короткой и длинной оси), структура (наличие или отсутствие жировых ворот, толщина кортикального слоя). 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 врач-радиолог проводил анализ полученных ОФЭКТ изображений. Оценивали интенсивность накопления РФП (^{99m}Tc -технетрила) 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 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.

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

Протокол радионуклидной визуализации лимфатических узлов.
Визуализация выполнялась в виде серии статических изображений, полученных после внутриопухолевого введения ^{99m}Tc Технефита – радиоколлоида. Приготовление раствора радиоколлоидов осуществлялось в изотопной лаборатории НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова непосредственно перед употреблением. Один флакон препарата «Технефит» рассчитан на проведение исследования 3-5 пациентам. Для приготовления препарата 5 мл элюата из генератора ^{99m}Tc (при необходимости предварительно производили разбавление элюата изотоническим раствором хлористого натрия до требуемой объемной активности) добавляли стерильным шприцом во флакон с реагентом, содержащий лиофилизированную смесь фитина (15 мг), двуххлористого олова (0,25 мг) и двузамещенного фосфата натрия, после чего содержимое флакона тщательно перемешивали в течение 30-60 сек до полного растворения сухого вещества. При внутривенном введении ^{99m}Tc -технефита, путем хелатирования с дивалентным ионом Ca^{++} *in vivo* происходило формирование фитатного коллоидного комплекса.

При внутривенном и подкожном введении радиоколлоидов в дозе от 4,2 до 9,1 МБк/кг массы тела величина дозовой нагрузки на все тело и на критические органы была ниже допустимых пределов дозовых нагрузок, регламентируемых нормами радиационной безопасности (НРБ-2000).

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 (рис. 5) или перитуморально. В течение первых 30 мин после введения РФП до момента появления изображения сигнального лимфатического узла выполнялись статические исследования с интервалом 5-10 мин. Отсроченные сцинтиграммы производились через 240 мин, а у 53 обследованных – через 240 и 480-720 мин после введения РФП.

При анализе сцинтиграфических 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 парастеральная область, состоящая из ЛУ, расположенных по обе стороны от грудины.

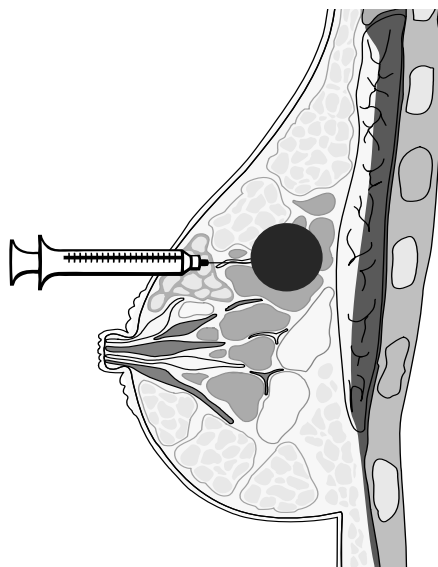


Рис. 5. Методика введения коллоида

Были определены сигнальные лимфатические узлы, которые представляли собой единственный лимфоузел (рис. 6), накапливающий радиоколлоиды, или первый визуализированный лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов (рис. 7). Все лимфатические узлы, определяемые в той или иной анатомической области (за исключением парастеральной) после появления в данной области СЛУ, рассматривались как ЛУ второго или третьего порядка.

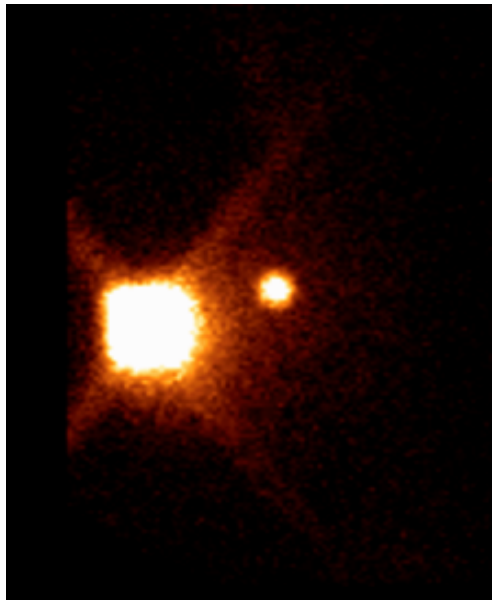


Рис. 6. Единственный сигнальный лимфатический узел в подмышечной области



Рис. 7. Сигнальный лимфатический узел подмышечной области, связанный «дорожкой» лимфооттока с местом введения РФП в опухоль молочной железы

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 завершилась аксиллярной лимфодиссекцией.

Протокол патоморфологического исследования. У всех больных была выполнена трепан-биопсия первичной опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием полученного материала. При трепан-биопсии опухоли использовался биопсийный пистолет Бард-Магнум (игла 14 калибра). 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 хирургического лечения. При анализе гистологического материала определялись следующие параметры:

- 1) гистологический тип рака - протоковый, дольковый и особые формы;
- 2) степень инвазивности опухоли (рак in situ с начальной инвазией, инвазивный рак с преобладающим интрадуктальным компонентом, инвазивный с выраженным интрадуктальным компонентом или инвазией жировой клетчатки);
- 3) размер опухоли (по наибольшему диаметру);
- 4) характер роста опухоли (отграниченный с правильным контуром или инфильтрирующий, без четких границ);

- 5) интегральная оценка степени злокачественности опухоли по Elliston-Ellis (I степень злокачественности – низкая, соответствовали опухоли с суммарным числом 3–5 баллов; II степень злокачественности - промежуточная – умеренная, соответственно 6–7 баллов; III степень злокачественности – высокая – 8-9 баллов);
- 6) патологический митоз (количество, разновидность, преимущественный тип);
- 7) вторичные изменения в опухоли (степень выраженности некроза и наличие кальцификатов);
- 8) наличие инвазии опухолью кровеносных и/или лимфатических сосудов;
- 9) характер десмопластической реакции (рыхлая, плотная соединительная ткань, гиалинизированная ткань и миксоматоз);
- 10) характер клеточной инфильтрации (лейкоцитарная, лимфоцитарная, смешанная);
- 11) фон, на котором развивался РМЖ с учетом степени пролиферации (пролиферативная форма фиброаденоматоза и непролиферативная);
- 12) число метастатически пораженных лимфатических узлов;
- 13) реакция лимфатических узлов при отсутствии метастазов (гиперплазия, гистиоцитоз синусов, липоматоз, плазматизация);
- 14) мультифокальность и мультицентричность опухоли.

Инвазивный протоковый рак выявлен в 93 (98,9%) случаях, инвазивный дольковый – в одном (1,1%).

При оценке биологических подтипов использовались следующие критерии:

1. Люминальный А: положительные рецепторы эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессия HER2 отсутствует, низкая (G1) и умеренная (G2) степени злокачественности, Ki67 менее 14.

2. Люминальный В HER2-негативный: положительные рецепторы эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессия HER2 отсутствует, высокая степень злокачественности (G3), Ki67 более 14.
3. Люминальный В HER2-позитивный: положительные рецепторы эстрогенов и/или прогестерона, гиперэкспрессия HER2, любой Ki67.
4. HER2-гиперэкспрессирующий: отсутствие определяемых гормональных рецепторов (ЭР-/ПР-), гиперэкспрессия HER2.
5. Трижды-негативный: отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона, 2 и менее баллов по Allred scoring system, отсутствие гиперэкспрессии HER2.

Патоморфологическая классификация ответов 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.

2.3 Методы лечения

Схемы полихимиотерапии включали в себя антрациклиновые антибиотики, таксаны и антиметаболиты (табл. 5, 6).

Таблица 5. Схемы терапии больных с HER2-отрицательным раком молочной железы

Схема	Доза и режим введения
АС	Доксорубин 60 мг/м ² + Циклофосфамид 600 мг/м ² Каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
АСx4→Dx4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Доцетаксел 75-100 мг/м ² каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
АСx4→Px12	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно 12 введений
АСx4→Px4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 175 мг/м ² каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
АСx4→(D+карбо)x4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Доцетаксел 75 мг/м ² + Карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
АСx4→(P+карбо)x12	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 60 мг/м ² + Карбоплатин АUC-2 еженедельно 12 введений
АСx4→(P+карбо)x4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 175 мг/м ² + Карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
CMF	Циклофосфамид 100 мг/м ² 1-14 дни + Метотрексат 40 мг/м ² в 1 и 8 дни + 5-фторурацил 600 мг/м ² в 1 и 8 дни каждые 4 нед, суммарно 6 циклов
DC	Доцетаксел 75 мг/м ² + Циклофосфамид 600 мг/м ² каждые 3 нед, суммарно 4-6 циклов

Таблица 6. Схемы терапии больных с HER2-положительным раком молочной железы

Схема	Доза и режим введения
АСx4→(D+трастузумаб)x4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Доцетаксел 75-100 мг/м ² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
АСx4→(P+трастузумаб)x4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно 12 введений
АСx4→(Pх4+трастузумаб)x12	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 175 мг/м ² каждые 3 нед, суммарно 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 3 нед, суммарно 4 цикла _
АСx4→(D+карбо+трастузумаб)x4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Доцетаксел 75 мг/м ² + Карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед суммарно 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
АСx4→(P+карбо+трастузумаб)x12	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 60 мг/м ² + Карбоплатин АUC-2 + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно 12 введений
АСx4→(P+карбо+трастузумаб)x4	АС каждые 3 нед, суммарно 4 цикла → Паклитаксел 175 мг/м ² + Карбоплатин АUC-6 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 3 нед, суммарно 4 цикла
P+ трастузумаб	Паклитаксел 80 мг/м ² + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно 12 введений
DCH	Доцетаксел 75 мг/м ² + Карбоплатин АUC-6 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 3 нед, суммарно 6 циклов

2.4 Статистический анализ

Анализируемый материал был представлен в виде массива с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ, обработка данных и графическое представление осуществлялись с использованием пакета прикладных программ «Statistica», версия 10,0. Этап предварительного анализа реализовался с помощью модуля *Основные статистики/таблицы* (Basic Statistics and Tables). 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 (Zweig M.H., 1993). 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 и отрицательной гистологической картине, ложноотрицательный – при несовпадении отрицательного результата метода положительному исходу по секционному материалу. В терминологии ROC анализа данные названия включены в бинарную классификацию, которая выделяет два класса: класс с положительными исходами и класс с отрицательными исходами.

В табл. 7 подведены итоги количества пациентов, относящихся к различным классам. Следует отметить, что первая колонка резюмирует число больных, вторая

– число здоровых. Сумма в первой строке представляет собой число пациентов с положительным результатом диагностического метода, во второй строке – с отрицательным результатом.

Таблица 7. Таблица сопряженности de jure и de facto принадлежности примеров к классам

Модель	Фактически		Всего
	положительно	отрицательно	
положительно	истинно положительный	ложноположительный	истинно положительный + ложноположительный
отрицательно	ложноотрицательный	истинно отрицательный	ложноотрицательный + истинно отрицательный
Итого	истинно положительный + ложноотрицательный	ложноположительный+ истинно отрицательный	-

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. Ниже (табл. 8)

представлена экспертная шкала для значений AUC.

Таблица 8. Значения AUC, рассчитанные с целью доказательности эффективности модели

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

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, проведенных после неoadьювантной химиотерапии. Было построено уравнение регрессии, определены коэффициенты регрессии (Айвазян С.А., Мхитарян В.С., 2001). Этот коэффициент является количественным, обозначается R , и имеет область значений от -1 до $+1$. $R = 1$ означает максимально сильную положительную линейную взаимосвязь между X и Y ; $R = -1$ означает максимальную отрицательную линейную взаимосвязь между X и Y ; $R = 0$ означает отсутствие линейной взаимосвязи между X и Y .

Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона (R^2). Чем больше коэффициент корреляции отклоняется от 1 или -1 , тем меньше будет значение коэффициента детерминации и тем слабее будут две переменные коррелировать между собой.

При построении линейной модели, помимо R и R^2 , были вычислены Adjusted R^2 – скорректированный коэффициент детерминации, F – расчетное значение критерия Фишера, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения.

С помощью линейного регрессионного анализа определяются параметры

прямой, которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной на основании значения другой согласно формуле:

$$\bar{y} = a + bx,$$

где y - значение одной переменной, a – точка пересечения прямой с осью ординат (вертикальная ось, ось Y), b задает наклон линии, а x – значение другой переменной.

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 переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Первичное клиническое и инструментальное обследование пациенток

В табл. 9 представлены сведения о пациентках, включенных в исследование.

Таблица 9. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	n	%
Возраст Среднее значение 49,8 ± 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 (≤ 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%). 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%).

В табл. 10 представлено распределение больных в зависимости от биологического подтипа РМЖ

Таблица 10. Распределение больных в зависимости от биологического подтипа РМЖ

Биологический подтип	Число больных (%)
Люминальный А	9 (9,6)
Люминальный В HER2-негативный	37 (39,3)
Люминальный В HER2-позитивный	14 (14,9)
HER2-гиперэкспрессирующий	9 (9,6)
Трижды-негативный	25 (26,6)
Итого	94 (100)

На первичном этапе обследования были определены диагностические возможности физикального осмотра, маммографии, УЗИ и ОФЭКТ-КТ.

Клинически метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов было подтверждено у 32 (34%) пациенток. Размеры узлов варьировали от 10 до 55 мм со средним значением 18 ± 7 мм (рис. 8, 9), у 9 (9,6%) больных размеры в медицинской документации не представлены.

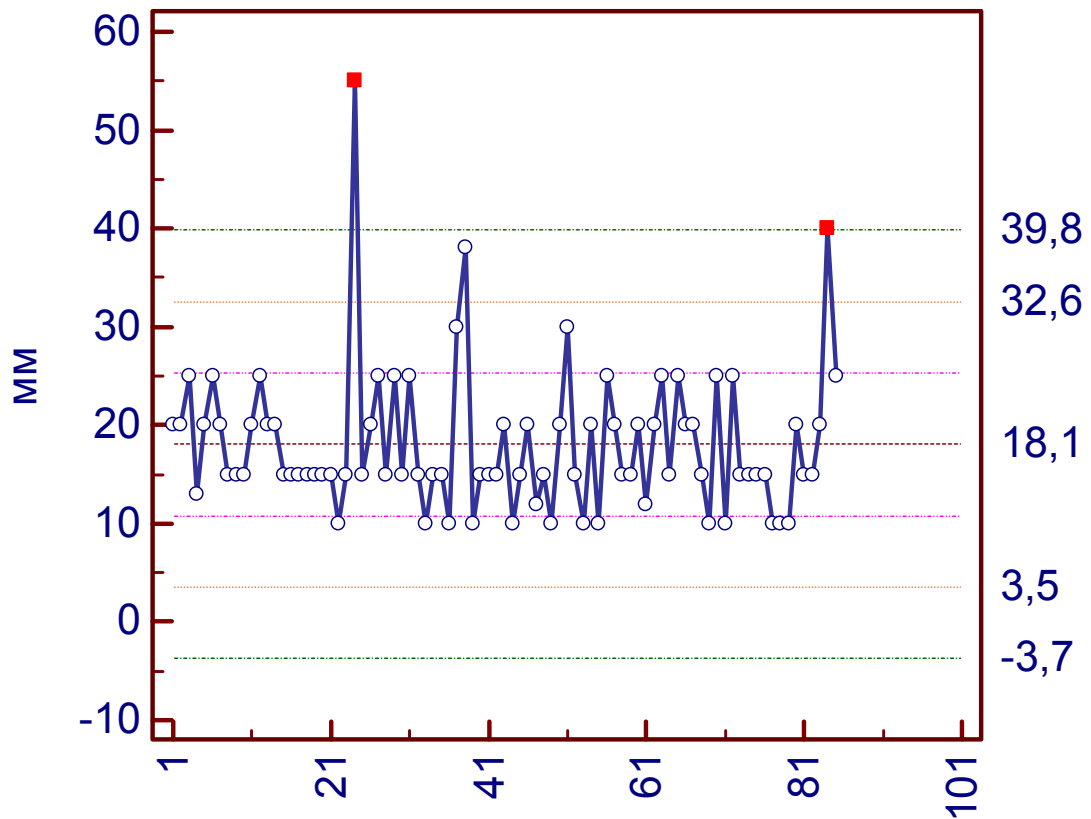


Рис. 8. Размер пораженных подмышечных лимфатических узлов

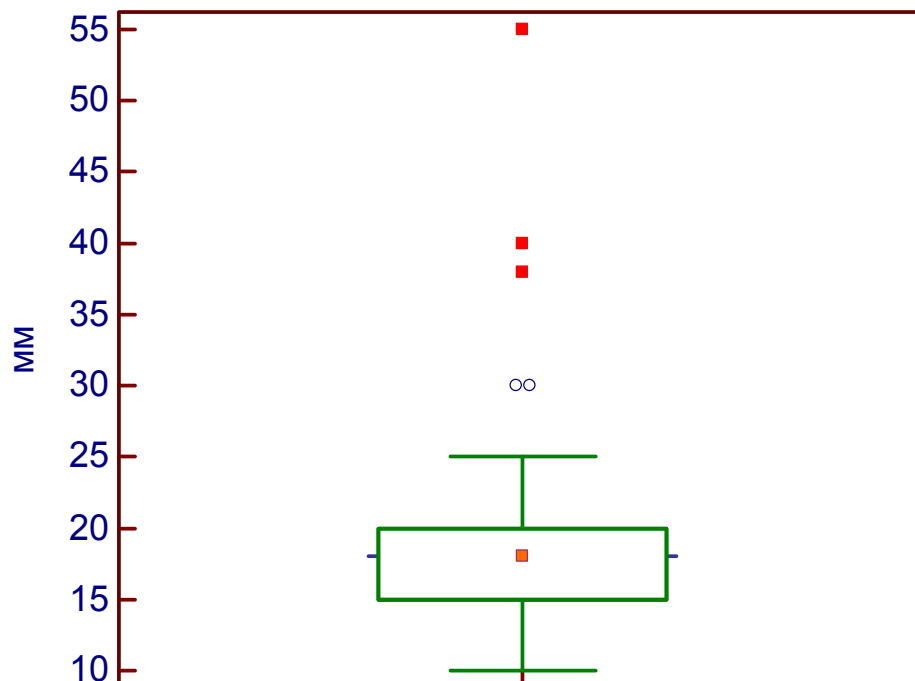


Рис. 9. Среднее значение и количественные границы размеров лимфатических узлов

При физикальном осмотре истинно положительных результатов (случаи подтверждения поражения региональных лимфатических узлов) оказалось 26 (27,7%) пациенток, истинно отрицательных (заклучения об отсутствии регионального метастазирования) – 27 (28,7%); гипердиагностика (ложноположительные примеры) допущена у 7 (7,4%) больных и гиподиагностика (ложноотрицательные примеры) - у 34 (36,2%) женщин (табл. 11).

Таблица 11. Результаты различных методов диагностики поражения регионарных лимфатических узлов до и после химиотерапии

Результат	Физикальный осмотр (%)	МГ (%)	УЗИ (%)	ОФЭКТ-КТ (%)
Истинно положительный	26 (27,7)	18 (19,1)	54 (57,4)	57 (60,6)
Истинно отрицательный	27 (28,7)	30 (31,9)	19 (20,2)	15 (16)
Ложноположительный	7 (7,4)	5 (5,3)	15 (16)	21 (22,3)
Ложноотрицательный	34 (36,2)	41 (43,6)	6 (6,4)	1 (1,1)

Чувствительность, специфичность и точность физикального осмотра составила 43,3%, 79,4% и 56,4% соответственно, предсказательная ценность положительного результата – 78,8%, предсказательная ценность отрицательного результата – 44,3% (табл. 12).

Таблица 12. Информативность (%) методов в выявлении регионарного метастазирования

Диагностические показатели	Физикальный осмотр	МГ	УЗИ	ОФЭКТ-КТ
Чувствительность	43,3	30,5	90	98,3
Специфичность	79,4	85,7	55,9	41,7
Диагностическая точность	56,4	51,1	77,7	80
Предсказательная ценность положительного результата	78,8	78,3	78,3	85,7
Предсказательная ценность отрицательного результата	44,3	42,3	76	76,2

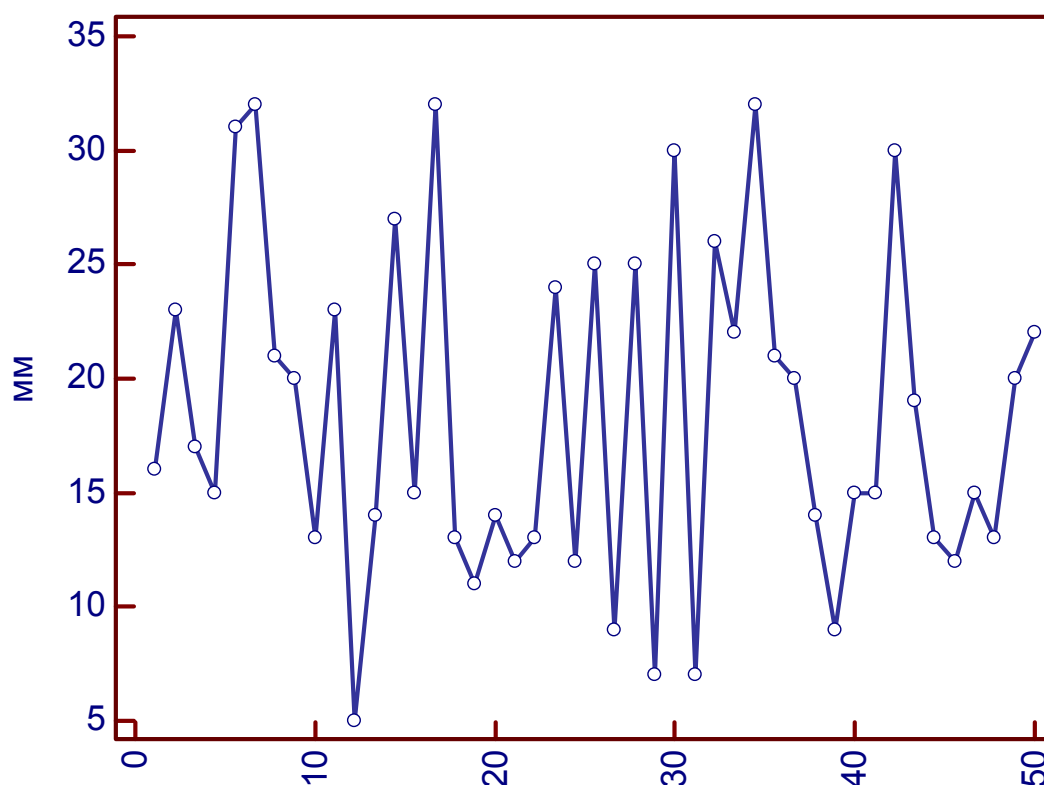


Рис. 10. Размер пораженных подмышечных лимфатических узлов согласно маммографии

По данным маммографии размеры лимфатических узлов варьировали от 5 до 32 мм (среднее значение $18,1 \pm 7,4$) (рис. 10).

Истинно положительных результатов было 19,1%, истинно отрицательных – 31,9%, ложноположительных примеров – 5,3%, ложноотрицательных – 43,6% (табл. 11).

Чувствительность маммографии была небольшой, составив 30,5%, напротив, специфичность метода была 85,7%, точность равна 51,1%; предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов не отличались от данных параметров при физикальном осмотре и составляли 78,3% и 42,3% соответственно (табл. 12).

Согласно УЗИ-данным средний размер лимфатических узлов составил $9,7 \pm 10,5$ мм (вариация от 7 до 61 мм) (рис. 11, 12).

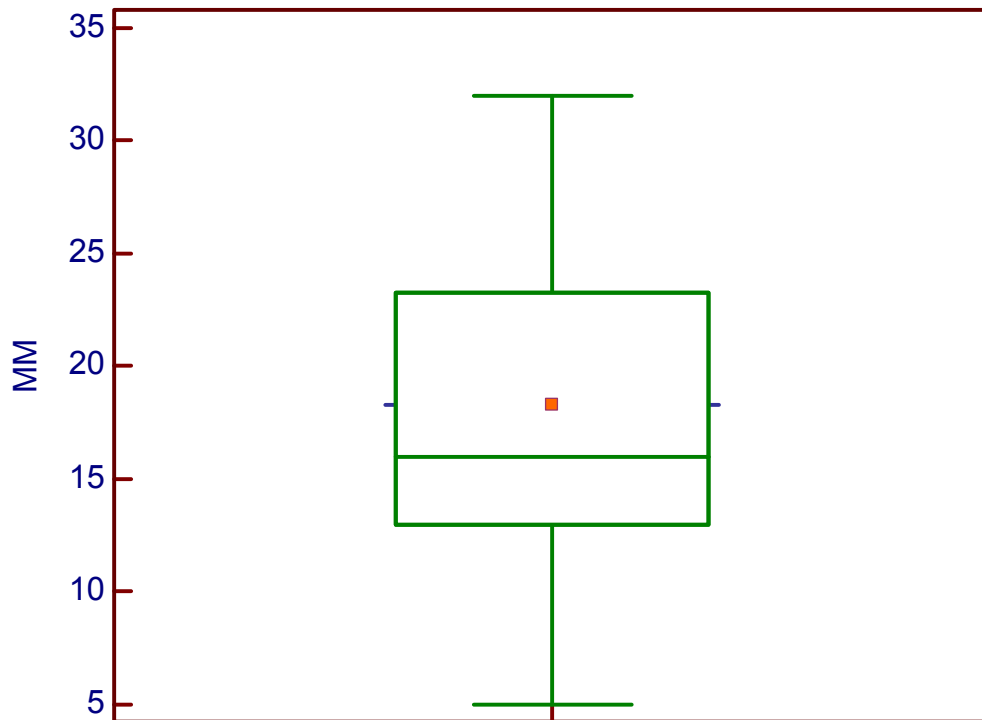


Рис. 11. Среднее значение и количественные границы размеров лимфатических узлов при УЗИ

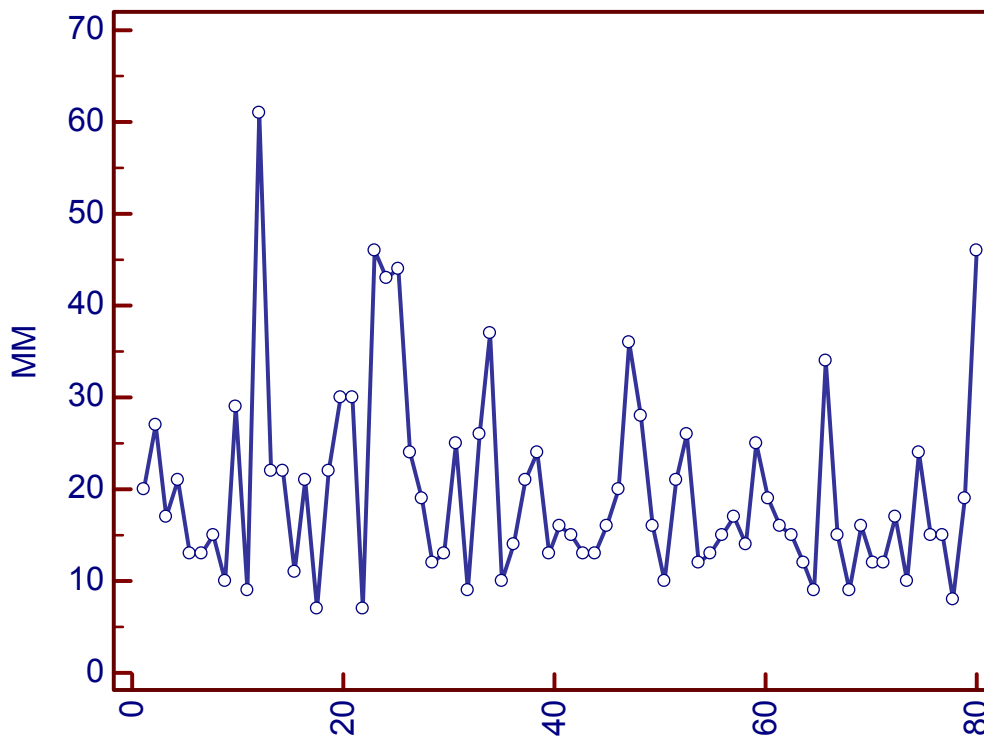


Рис. 12. Размер пораженных подмышечных лимфатических узлов согласно УЗИ

При данном методе было выявлено 57,4% истинно положительных результатов, 20,2% истинно отрицательных, 16% ложноположительных и 6,4% ложноотрицательных исхода (табл. 11).

Таким образом, чувствительность, специфичность и точность метода составили 90%, 55,9% и 77,7% соответственно; предсказательная ценность положительного результата была 78,3%, отрицательного результата – 76% (табл. 12).

Диагностический метод ОФЭКТ-КТ оказался наиболее чувствительным. Средний размер лимфатических узлов составил $9,7 \pm 10,5$ мм (вариация от 7 до 61 мм) (рис. 13, 14). Эти данные совпадали с УЗИ.

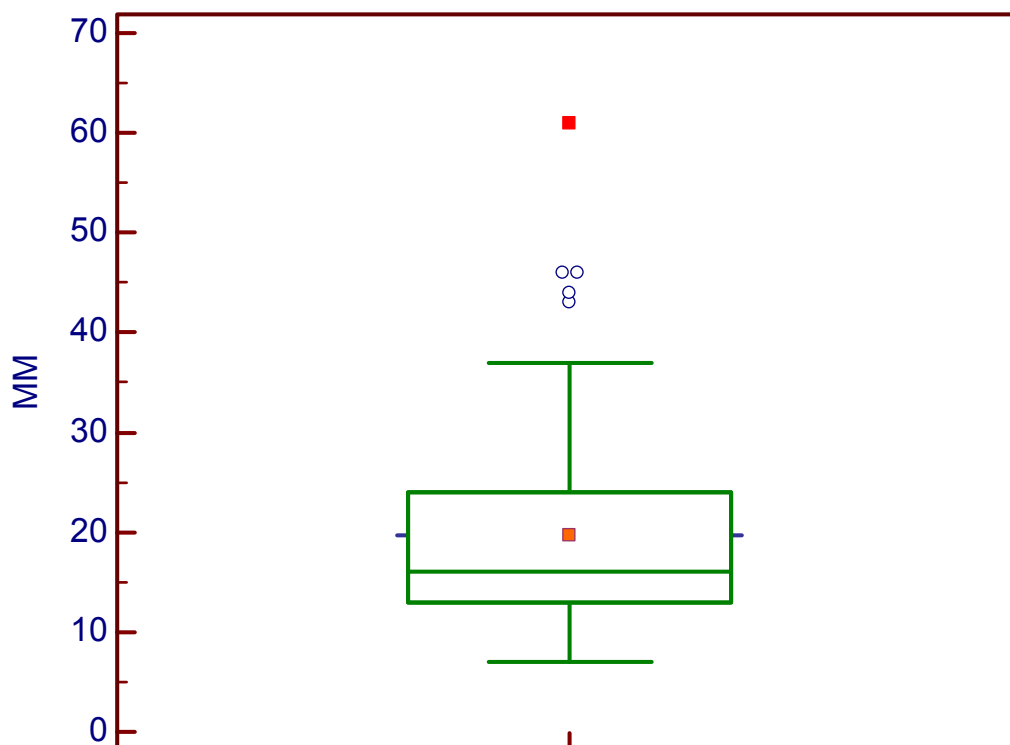


Рис. 13. Среднее значение и количественные границы размеров лимфатических узлов при ОФЭКТ-КТ

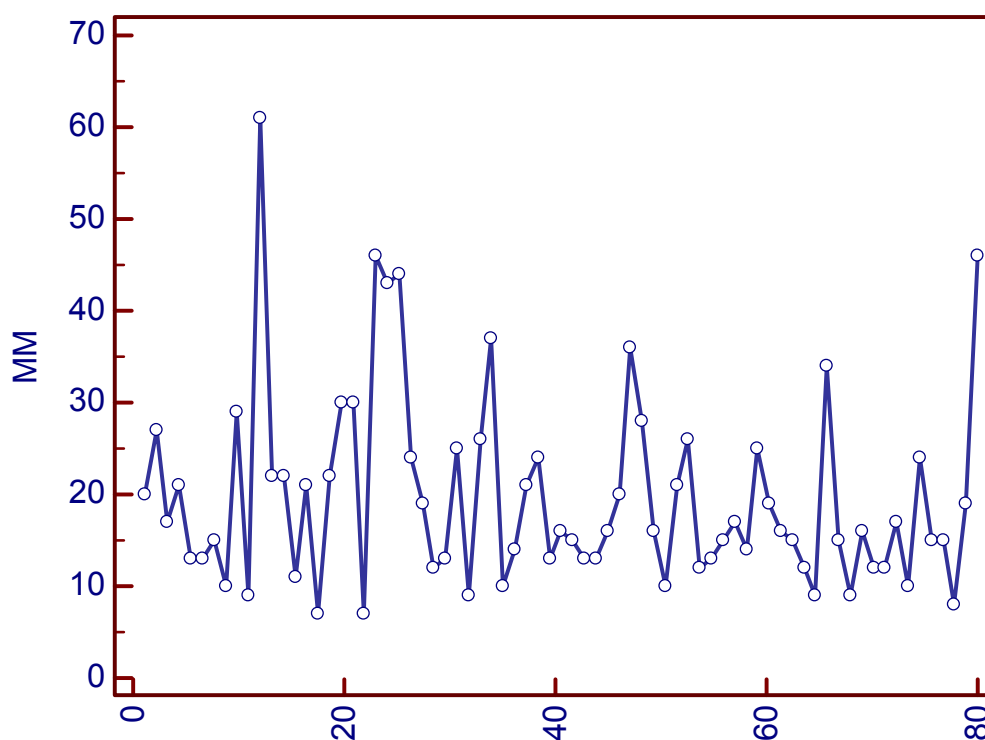


Рис. 14. Размер пораженных подмышечных лимфатических узлов согласно ОФЭКТ-КТ

При ОФЭКТ-КТ истинно положительный результат наличия поражения в аксиллярных лимфатических узлах был обнаружен в 60,6% случаев, истинно отрицательные результаты были у 16% пациентов, изображения на ОФЭКТ-КТ были ложноотрицательными в 1,1% случаев, ложноположительными у 22,3% больных (табл. 11).

Показатели информативности метода были достаточно высокими: чувствительность, специфичность и точность составили 98,3%, 41,7% и 80% соответственно, предсказательная ценность положительного результата – 85,7%, отрицательного результата - 76,2% (табл. 12).

Площади по ROC-кривой составили 0,605, 0,576, 0,715 и 0,712 для физикального осмотра, МГ, УЗИ и ОФЭКТ-КТ соответственно (табл. 13).

Таблица 13. Значения AUC для различных методов первичной диагностики поражения регионарных лимфатических узлов

Метод	AUC	SE	95% CI
Осмотр	0,605	0,0476	0,499-0,705
МГ	0,576	0,0429	0,470-0,678
УЗИ	0,715	0,0476	0,612-0,803
ОФЭКТ	0,712	0,0440	0,610-0,801

На рис. 15 представлен проведенный ROC-анализ всех первичных методов исследования.

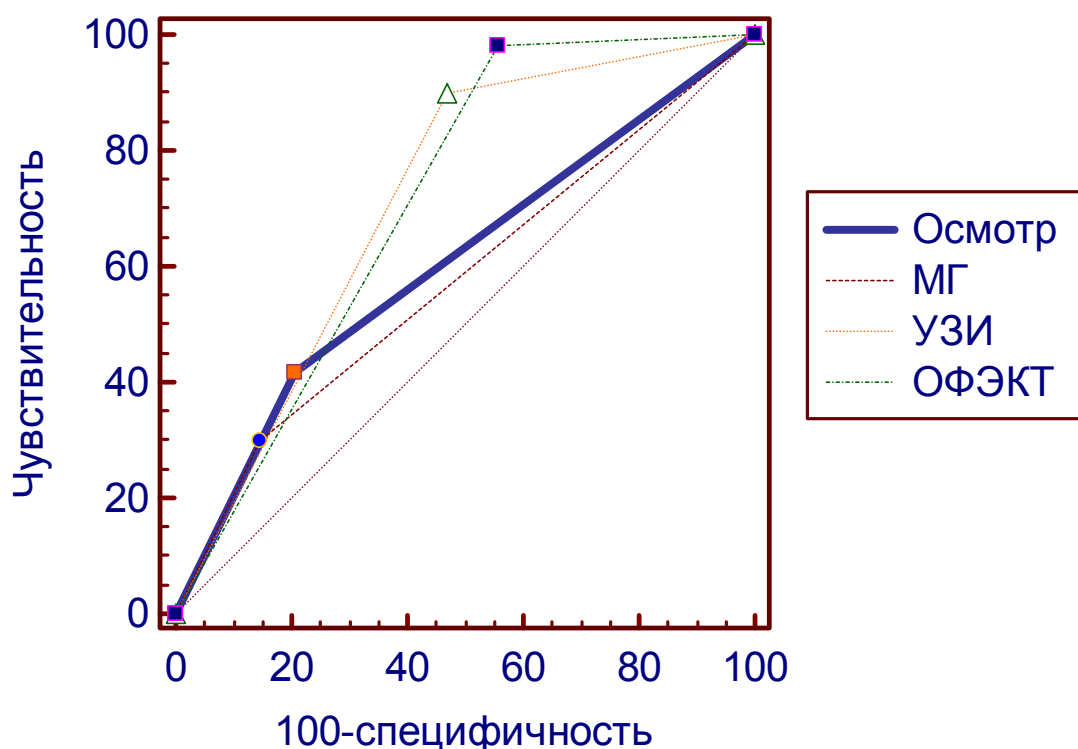


Рис. 15. ROC анализ информативности методов диагностики поражение подмышечных лимфатических узлов

Достоверные различия в информативности были выявлены между МГ и ОФЭКТ ($p=0,0438$) 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. 14).

Таблица 14. 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

3.2 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 при ОФЭКТ-КТ до начала лечения составило $3,1 \pm 1$ (вариация от 1,3 до 5,5). После проведения неoadъювантной терапии среднее значение КН составило $2,1 \pm 1,6$ (вариация от 1 до 9) (рис. 16).

Динамика коэффициента накопления после лечения варьировала от «минус» 76,7% до «плюс» 33,3%, среднее значение динамики показателя составило «минус» 43,9% (рис. 17). При среднем центильном интервале 25-75% верхняя количественная граница преобразования коэффициента была равна «минус» 8,3%, нижняя «минус» 62,3% (рис. 18).

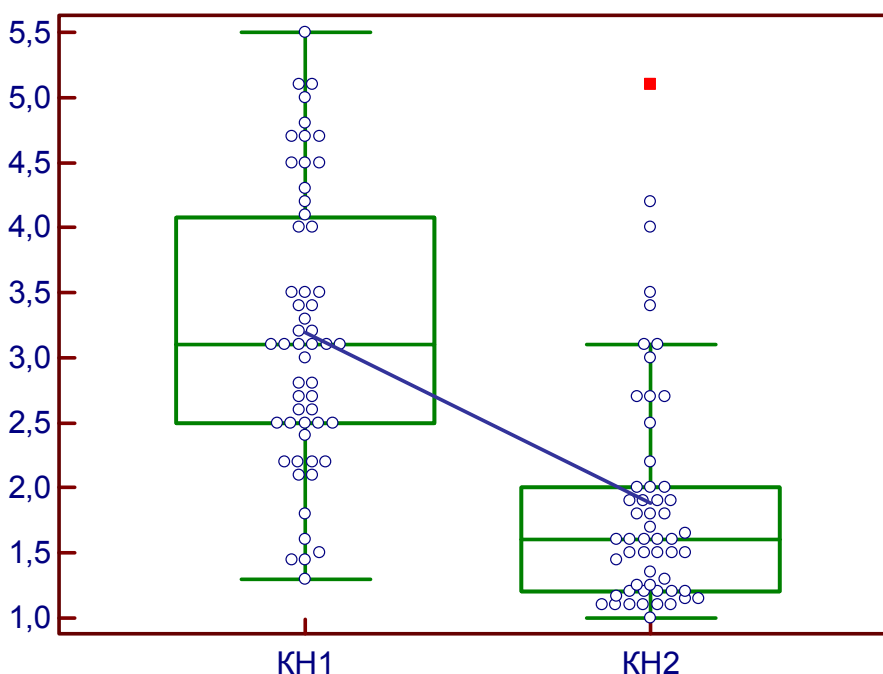


Рис. 16. Коэффициенты накопления РФП до (КН1) и после (КН2) проведения неoadъювантной химиотерапии

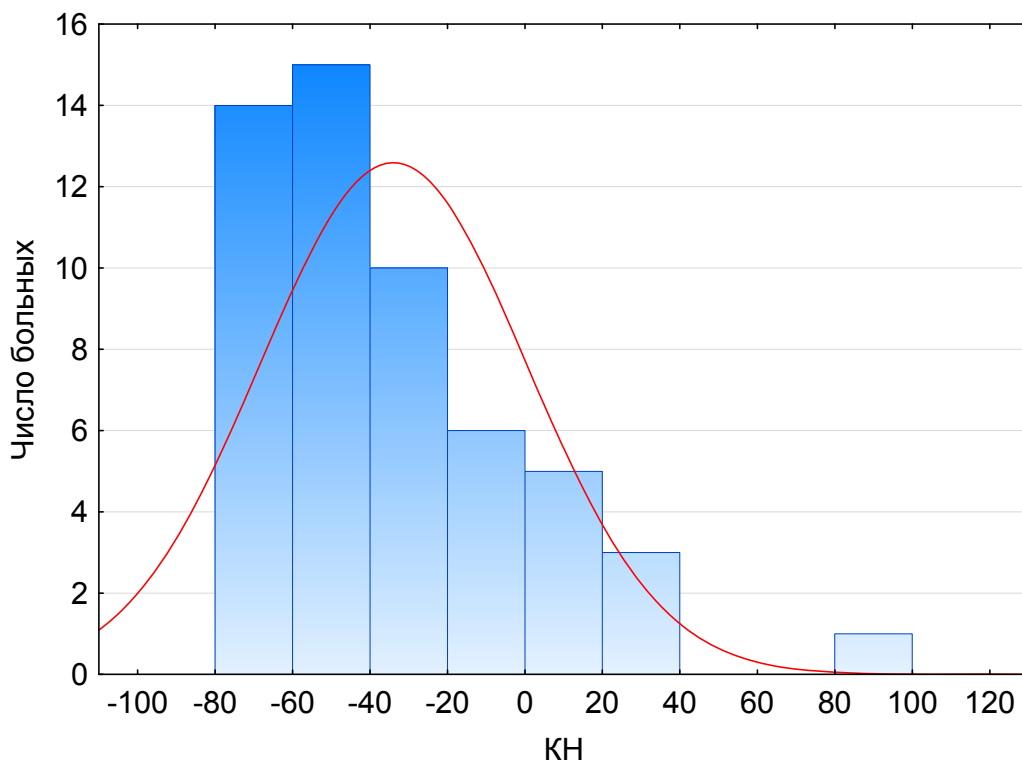


Рис. 17. Разнонаправленность динамики КН после проведения неoadьювантной химиотерапии

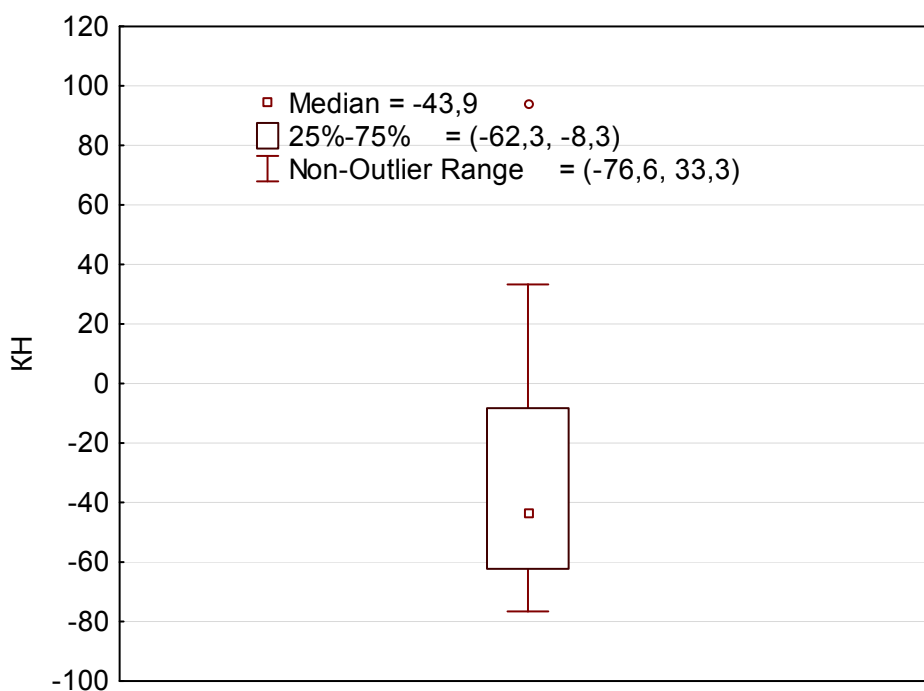


Рис. 18. Среднее значение и количественные границы динамики КН после проведения неoadьювантной химиотерапии

Табл. 15 является сводной для оценки эффективности неoadьювантной

полихимиотерапии, полученной по ОФЭКТ-КТ и патоморфологической картине. Выраженный регресс опухоли по данным сцинтиграфии молочных желез и ОФЭКТ-КТ (IV-V степень) описывается у 20 пациенток (23,3%), частичный (III степень) имел место у 57 больных (66,3%), I-II степень регресса после неоадьювантной полихимиотерапии выявлена в 9 случаях (10,5%).

Таблица 15. Лечебный патоморфоз и степени реализации эффекта по ОФЭКТ-КТ

Степень патоморфоза	Градации ответа на неоадьювантную ПХТ по ОФЭКТ-КТ			
	I-II число пациентов (%)	III число пациентов (%)	IV-V число пациентов (%)	Всего: число пациентов (%)
1-я	5 (5,8)	4 (4,7)	1 (1,2)	10 (11,6)
2-я	1 (1,2)	17 (19,8)	-	18 (20,9)
3-я	3 (3,5)	16 (18,6)	3 (3,5)	22 (25,6)
4-я	-	9 (10,5)	2 (2,3)	11 (12,8)
5-я	-	11 (12,8)	14 (16,3)	25 (29,1)
Всего: число пациентов (%)	9 (10,5)	57 (66,3)	20 (23,3)	86 (100)

При оценке возможностей ОФЭКТ-КТ, характеризующих эффективность неоадьювантной 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%) (табл. 16).

Таблица 16. Результаты ОФЭКТ-КТ первичной опухоли после неоадьювантной химиотерапии (n=86)

Результат	Число случаев (%)
Истинно положительный	42 (48,8)
Истинно отрицательный	40 (46,5)
Ложноположительный	3 (3,5)
Ложноотрицательный	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. 17). AUC составила 0,910 (SE 0,0537), уровень достоверности <0,0001 (рис. 19).

Таблица 17. 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

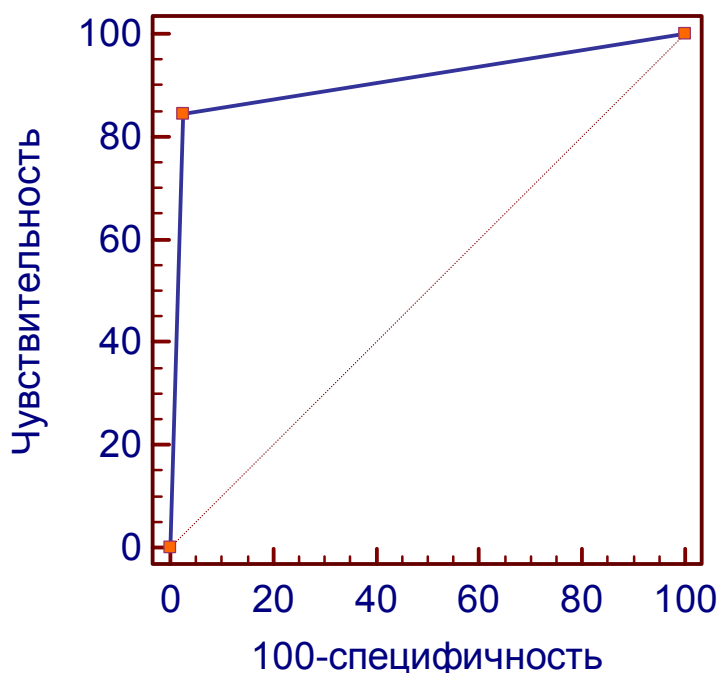


Рис. 19. ROC кривая анализа прогностической силы ОФЭКТ-КТ в оценке ответа первичной опухоли на неoadьювантную терапию

3.3 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 (табл. 18).

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

Таблица 18. Результаты ОФЭКТ-КТ диагностики поражения регионарных лимфатических узлов до и после химиотерапии

Результат	ОФЭКТ-КТ до химиотерапии		ОФЭКТ-КТ после химиотерапии	
	Число больных	%	Число больных	%
Истинно положительный	30	42,9	19	27,1
Истинно отрицательный	6	8,6	27	38,6
Ложноположительный	32	45,7	11	15,7
Ложноотрицательный	2	2,9	13	18,6

Теоретически идеальный метод диагностики должен точно интерпретировать заболевание (без ложноположительных и ложноотрицательных результатов). На практике же любой тест имеет свои недостатки.

В табл. 19 представлены диагностические показатели ОФЭКТ-КТ до и после проведения неoadьювантной химиотерапии.

Таблица 19. 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

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%).

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

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. 20, рис. 20).

Таблица 20. 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

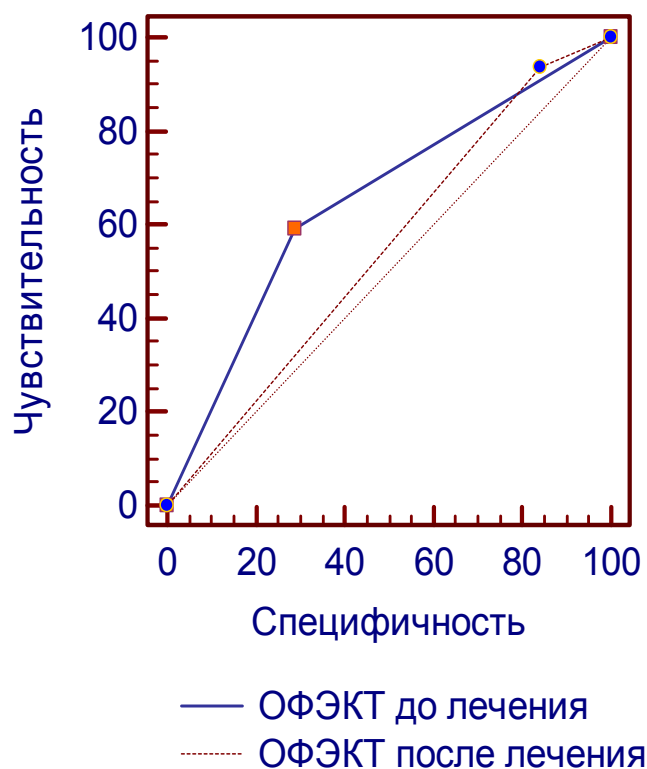


Рис. 20. Информативность ОФЭКТ-КТ до и после неoadьювантной химиотерапии

Диагностика поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ имеет важное значение. Во-первых, наличие опухолевых изменений в подмышечных узлах рассматривается как один из ранних признаков генерализации опухолевого процесса. По этой причине наличие или отсутствие опухолевых изменений в подмышечных лимфатических узлах играет ключевую роль при дифференциальной диагностике локализованных и местно-распространенных форм РМЖ и используется в качестве одного из наиболее значимых факторов прогноза. С клинической точки зрения, диагностика изменений в аксиллярных лимфатических узлах оказывает существенное влияние на выбор тактики противоопухолевого лечения: планируемого объема оперативного вмешательства, необходимости проведения адьювантной и/или неoadьювантной системной терапии.

Вопрос о том, возможно ли использование ОФЭКТ-КТ для оценки

эффективности противоопухолевого лечения весьма актуален с практической точки зрения. Основное достоинство методов ядерной медицины заключается в том, что они могут выявлять ранние изменения функционального состояния опухоли, которые предшествуют возникновению лечебного патоморфоза – уменьшению размера, плотности, структуры новообразований.

Преимуществом ОФЭКТ-КТ является большая разрешающая способность и более точное представление о топографии выявляемых очагов гиперфиксации РФП.

После проведения неoadьювантной химиотерапии чувствительность ОФЭКТ-КТ исследований при диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов оказывается ниже, составляя 59,4% (при первичной ОФЭКТ-КТ – 93,8%), при этом увеличивается число ложноотрицательных результатов (с 2 до 13). Об изменениях в опухоли свидетельствует и коэффициент накопления РФП. В настоящем исследовании отмечено уменьшение коэффициента «опухоль/фон» после неoadьювантной терапии на 32%.

Можно сказать, что поглощение туморотропных катионных РФП с ^{99m}Tc отражает энергетическую, а значит и пролиферативную активность опухолевых клеток. Аккумуляция препарата происходит в митохондриях опухолевых клеток. Все это позволяет надеяться, что сцинтиграфия молочных желез и регионарных зон может оказаться полезной в диагностическом плане, но для объективности прогноза эффективности неoadьювантной полихимиотерапии ее необходимо сочетать с другими диагностическими методами.

3.4 Биопсия сигнальных лимфатических узлов при местнораспространенном раке молочной железы

Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациенток с местнораспространенным РМЖ в настоящее время является предметом дискуссий. Нам представилось интересным определить показания для БСЛУ у больных локально-региональным раком молочной железы.

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

При анализе сцинтиграфических 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 парастеральная область.

При введении в опухоль коллоидов СЛУ в аксиллярной области визуализировались в 80% случаев, за пределами подмышечной области - в 22,3% наблюдений (табл. 21).

Таблица 21. Пути оттока лимфы по данным сцинтиграфии (%)

Лимфатические зоны	РФП
Аксиллярные	75 (79,9)
Парастеральные	-
Аксиллярные и поднадключичные	21 (22,3)

Ниже приведены примеры радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов в подмышечных областях (рис. 21, 22).

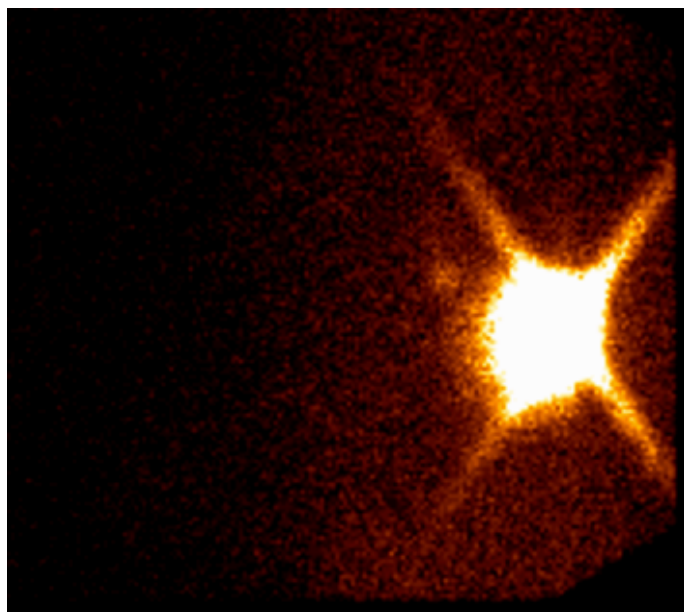


Рис. 21. Введение радиофармпрепаратов непосредственно в опухоль правой молочной железы пациентки. Сигнальный лимфатический узел был визуализирован в правой подмышечной области

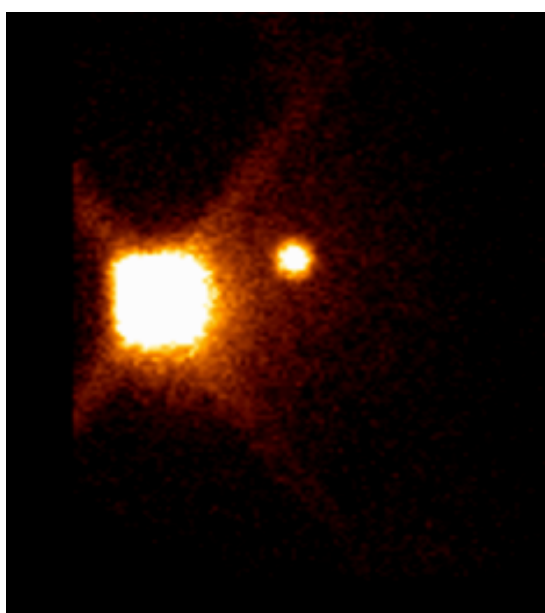


Рис. 22. Введение радиофармпрепаратов в опухоль правой молочной железы пациентки. В правой подмышечной области визуализирован сигнальный лимфатический узел

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. 22).

Таблица 22. 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. 23, 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 23. Показатель ложноотрицательных заключений (%) БСЛУ после неoadьювантной терапии

Трансформация	ЛО, %
cN1/ypN0	0
cN2/ypN0	16,7
cN2/ypN1	27,3
cN3/ypN0	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 15,6% (табл. 24).

Таблица 24. Диагностические показатели (%) БСЛУ после неoadьювантной химиотерапии

Диагностические показатели	БСЛУ
Чувствительность	90
Диагностическая точность	95,2
ЛО, %	15,6
Предсказательная ценность отрицательного результата	91,7

В табл. 25 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 25. Диагностические показатели (%) БСЛУ у пациентов со статусом cN0 или cN1, преобразовавшуюся в cN0 в процессе или после неoadъювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ

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

Процент ложноотрицательных результатов зависел от числа удаленных лимфатических узлов (табл. 26).

Таблица 26. Показатель ложноотрицательных результатов БСЛУ в зависимости от числа удаленных СЛУ

Количество СЛУ	ЛО, %
1	33
2	21
≥3	0

Используя сведения табл. 22-26 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 пациентов со статусом cN0 или cN1, преобразовавшуюся в cN0 в процессе или после неoadъювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ и радионуклидной визуализации; в остальных случаях рекомендуется выполнять аксиллярную лимфодиссекцию.

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

Одно- и многофакторному анализу подверглись 6 параметров. Было оценено их влияние на ложноотрицательный результат ОФЭКТ-КТ (табл. 27).

Таблица 27. Коэффициенты парной регрессии предикторов и вероятности ЛО результата при ОФЭКТ-КТ

Параметры	В параметры	Стандартная ошибка В	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

Как видно из табл. 27, на ложноотрицательный результат после неoadьювантной терапии имели влияние возраст пациентки ($p=0,04$) и размер первичной опухоли ($p=0,03$).

Пороговым значением возраста, повышающим вероятность гиподиагностики, оказался возраст меньше или равный 52 годам (табл. 28).

Таблица 28. Пороговое значение и значение индекса Юдена

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,2904
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,1310-0,4438
Пороговое значение возраста (годы)	≤ 52
95% доверительный интервал порогового значения	39-63

Площадь под ROC кривой (рис. 23) при этом показала среднее качество

модели (0,638, p=0,07).

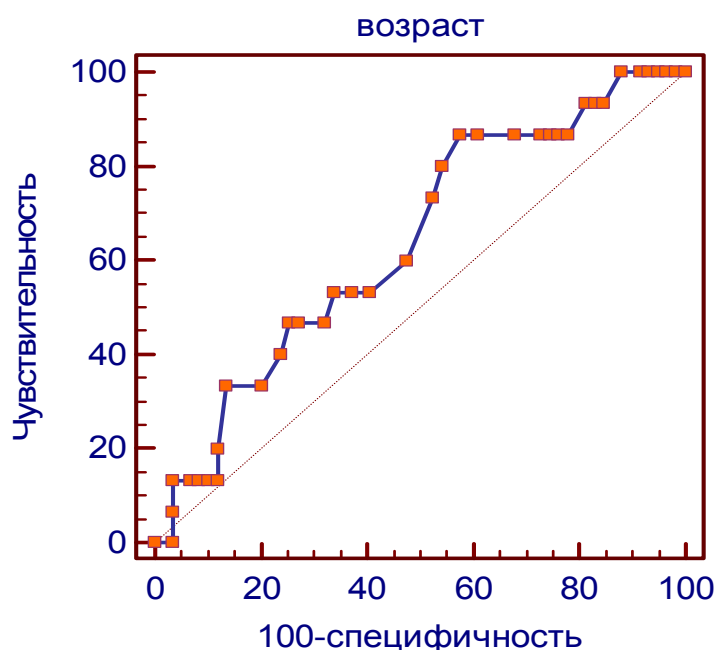


Рис. 23. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на ЛО результат возраста пациентки (чувствительность 86,7%, специфичность 42,4%, критическое значение ≤ 52 года)

На ложноотрицательный результат согласно однофакторному анализу влияли и размеры первичной опухоли, значение более 30 мм значимо снижало вероятность выявления поражения в регионарных лимфатических узлах (табл. 29).

Таблица 29. Пороговое значение и значение индекса Юдена

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,3774
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,1554-0,5785
Пороговое значение возраста (годы)	>30
95% доверительный интервал порогового значения	16-30

Площадь под ROC кривой (рис. 24) при этом также показывала среднее качество модели (0,672, p=0,04).

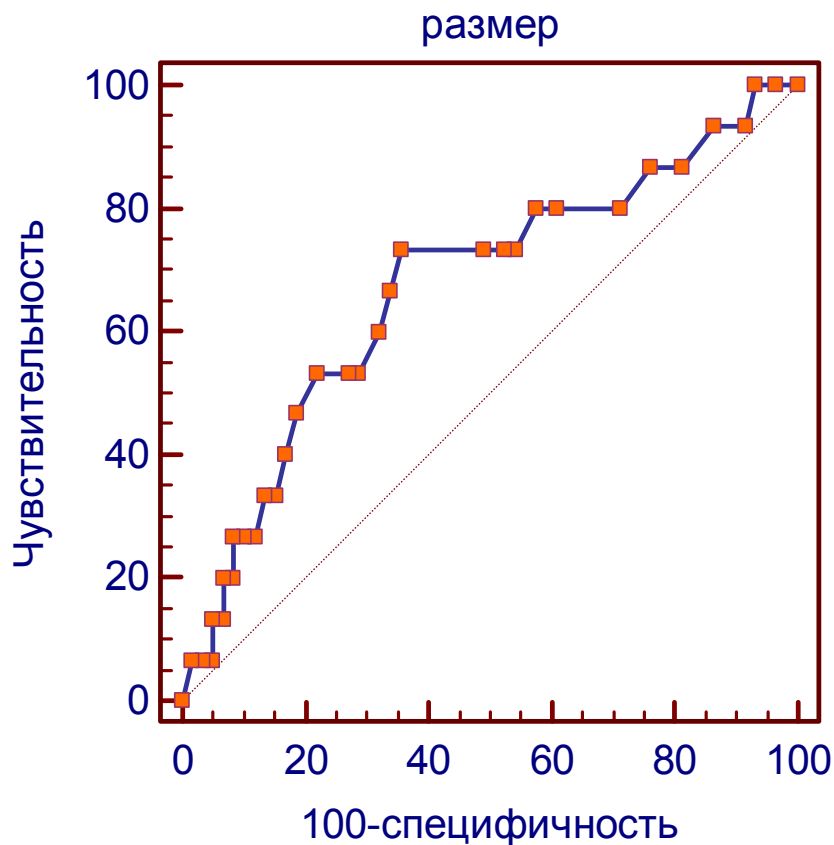


Рис. 24. Характеристическая ROC кривая для оценки влияние на ЛО результат размера первичной опухоли (чувствительность 73,3%, специфичность 64,4%, критическое значение > 30 мм)

Следующим этапом анализа стало построение корреляционной матрицы с целью обоснованного отбора факторов для включения в уравнение множественной регрессии (табл. 30). Как видно из матрицы, на гиподиагностику при ОФЭКТ-КТ влиял только размер первичной опухоли (коэффициент корреляции 0,2347, $p=0,044$).

Таблица 30. Корреляционная матрица

Параметры	Возраст	N	ЭР	ПР	HER2	Ki67	Размер	ЛО
Возраст	1,0000	,0552	,0271	-,0918	,2403	-,2068	-,0466	-,1861
	p= ---	p=,640	p=,819	p=,437	p=,039	p=,077	p=,693	p=,112
N	,0552	1,0000	-,0354	-,0268	,0681	-,0380	,2358	,1262
	p=,640	p= ---	p=,765	p=,821	p=,565	p=,748	p=,043	p=,284
ЭР	,0271	-,0354	1,0000	,7771	,1557	-,4787	-,1541	,0552
	p=,819	p=,765	p= ---	p=,000	p=,185	p=,000	p=,190	p=,641
ПР	-,0918	-,0268	,7771	1,0000	-,0417	-,4014	-,1764	,0479
	p=,437	p=,821	p=,000	p= ---	p=,724	p=,000	p=,133	p=,685
HER2	,2403	,0681	,1557	-,0417	1,0000	-,2172	-,0302	,0776
	p=,039	p=,565	p=,185	p=,724	p= ---	p=,063	p=,798	p=,511
Ki67	-,2068	-,0380	-,4787	-,4014	-,2172	1,0000	,1577	-,0350
	p=,077	p=,748	p=,000	p=,000	p=,063	p= ---	p=,180	p=,767
Размер	-,0466	,2358	-,1541	-,1764	-,0302	,1577	1,0000	,2347
	p=,693	p=,043	p=,190	p=,133	p=,798	p=,180	p= ---	p=,044
ЛО	-,1861	,1262	,0552	,0479	,0776	-,0350	,2347	1,0000
	p=,112	p=,284	p=,641	p=,685	p=,511	p=,767	p=,044	p= ---

В табл. 31 представлены показатели модели множественной регрессии.

Таблица 31. Основные показатели модели множественной регрессии

Параметры	Beta	Стандартная ошибка Beta	B параметры	Стандартная ошибка B	t	p-value
Размер	0,234657	0,114561	0,008088	0,003949	2,048325	0,044175

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. В исследование включены уже известные 6 детерминант. В качестве признака-результата был показатель ложноотрицательного результата БСЛУ (табл. 32).

Таблица 32. 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

Как видно из табл. 32, на ложноотрицательный результат БСЛУ после неoadьювантной терапии не оказывали влияния ни один из факторов. На грани статистической достоверности ($p=0,068$) было влияние размера опухоли.

В корреляционной матрице также не найдено достоверно влияющих на показатель ЛО при биопсии сигнальных лимфатических узлов параметров (табл. 33).

Таблица 33. Корреляционная матрица

Параметры	Возраст	N	ЭР	ПР	HER2	Ki67	Размер	ЛО
Возраст	1,0000	,0264	,0002	-,1001	,2352	-,2021	-,0108	,0179
	p= ---	p=,818	p=,999	p=,383	p=,038	p=,076	p=,925	p=,876
N	,0264	1,0000	-,0313	-,0235	,0914	-,0442	,2205	,0646
	p=,818	p= ---	p=,785	p=,838	p=,426	p=,701	p=,052	p=,574
ЭР	,0002	-,0313	1,0000	,7841	,1603	-,4480	-,1136	-,1105
	p=,999	p=,785	p= ---	p=,000	p=,161	p=,000	p=,322	p=,335
ПР	-,1001	-,0235	,7841	1,0000	-,0003	-,3671	-,1178	-,1117
	p=,383	p=,838	p=,000	p= ---	p=,998	p=,001	p=,304	p=,330
HER2	,2352	,0914	,1603	-,0003	1,0000	-,2041	,0033	-,1234
	p=,038	p=,426	p=,161	p=,998	p= ---	p=,073	p=,977	p=,282
Ki67	-,2021	-,0442	-,4480	-,3671	-,2041	1,0000	,2073	-,0603
	p=,076	p=,701	p=,000	p=,001	p=,073	p= ---	p=,069	p=,600
Размер	-,0108	,2205	-,1136	-,1178	,0033	,2073	1,0000	,2016
	p=,925	p=,052	p=,322	p=,304	p=,977	p=,069	p= ---	p=,077
ЛО	,0179	,0646	-,1105	-,1117	-,1234	-,0603	,2016	1,0000
	p=,876	p=,574	p=,335	p=,330	p=,282	p=,600	p=,077	p= ---

Обсуждение полученных результатов и заключение

Диагностика поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ имеет важное значение, т.к. наличие опухолевых изменений в подмышечных лимфатических узлах 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 оперативного вмешательства, необходимости проведения адьювантной и/или неoadьювантной системной терапии. Диагностические методы, позволяющие не только выявлять злокачественный процесс, но и осуществлять контроль за эффектом проводимого лечения, являются наиболее перспективными. К ним относятся методы ядерной медицины, т.е. методы качественной и количественной оценки нарушений метаболических процессов в опухоли и окружающих тканях.

ОФЭКТ-КТ (ОФЭКТ, совмещенная с РКТ) является основным методом контроля за эффективностью проводимой полихимиотерапии и лучевого лечения. Механизмом поглощения туморотропных 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, тетрофосмин и др.) отражает энергетическую активность клеток.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов может рассматриваться в качестве компонента методов ядерной медицины. Впервые об этом методе заговорили в 80-90-е гг. прошлого века. Поводом послужила концепция R. Cabanas (1977) о сигнальных (сторожевых) лимфатических узлах, являющимися первыми коллекторами, к которым оттекает лимфа из злокачественной опухоли. Процент ложноположительных результатов при использовании БСЛУ не превышал 7%.

Методология БСЛУ претерпела ряд изменений. Интерстициальное введение красителя с возможностью интраоперационной визуализации в 80% случаев уступило место радионавигации с интра- и перитуморальной инъекцией радиоактивных коллоидных частиц, повысив информативность метода до 88-90%, совместное же их применение увеличивает вероятность обнаружения СЛУ до 94-97%. Лимфосцитиграфия, проведенная до оперативного вмешательства, облегчает интраоперационный поиск СЛУ.

После проведенной неоадьювантной полихимиотерапии отмечаются заметные изменения не только в первичной опухоли, но и в местах регионарного метастазирования. Блокировка лимфатических сосудов некротическими массами, апоптоз опухолевых клеток, появление альтернативных лимфодренажей – это неполный список возможных изменений после системного лечения. Одним из ключевых вопросов в этой ситуации становится информативность БСЛУ после неоадьювантного лечения.

Сокращение хирургического вмешательства с радиоизотопной детекцией и интраоперационным исследованием сигнальных лимфатических узлов до органосохраняющего и функционально щадящего дает возможность исключить инвалидизирующую лимфодиссекцию, что снижает риск интра- и послеоперационных осложнений.

Эксперты международного противоракового союза в качестве стандартного метода при определении степени распространенности процесса у больных раком молочной железы рекомендуют считать именно биопсию сигнальных лимфатических узлов.

В 2005 г. Американское общество клинической онкологии впервые опубликовало руководство по биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Показаниями для БСЛУ на сегодняшний день являются рак молочной железы ранних стадий с отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов либо с пораженным одним или двумя сигнальными узлами. Кроме того, БСЛУ может быть предложена пациенткам, имеющим операбельный рак, но с мультицентричной или протоковой карциномой

in situ и не имевшим оперативное вмешательство на молочной железе в анамнезе. Противопоказаниями для данной манипуляции принято считать распространенные формы РМЖ (Т3-4), воспалительный и протоковый рак.

Изучение дополнительных рандомизированных исследований позволяет постоянно обновлять руководящие принципы ASCO, однако, остается ряд нерешенных проблем, связанных с точностью диагностики сигнальных узлов и снижением визуализации путей лимфооттока от первичной опухоли.

Целью настоящего исследования стала оптимизация диагностического исследования регионарных лимфатических узлов при первичном стадировании и рестадировании после неoadьювантной терапии больных раком молочной железы.

В анализ включены данные о 94 пациентках, лечившихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с диагнозом рак молочной железы в 2014-2016 гг. Средний возраст больных составил 50 лет (диапазон от 28 до 79 лет). Стадия II РМЖ диагностирована у 54 (57%) человек, стадия III – у 37 (39,4%) и стадия IV – у 3 (3,2%) больных.

Рутинное клинико-инструментальное обследование, необходимое для определения степени распространенности злокачественного процесса, включало в себя физикальный осмотр, маммографию, ультразвуковое исследование и позитивную сцинтиграфию молочных желез и зон регионарного лимфооттока в планарном и томографическом режимах. 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.).

Клинически метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов было подтверждено у 32 (34%) пациенток. Размеры узлов варьировали от 10 до 55 мм со средним значением 18 ± 7 мм, у 9 (9,6%) больных размеры в медицинской документации не представлены.

Анализируемый материал был представлен в виде массива с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ, обработка данных и

графическое представление осуществлялись с использованием пакета прикладных программ «Statistica», версия 10,0. Этап предварительного анализа реализовался с помощью модуля *Основные статистики/таблицы* (Basic Statistics and Tables). 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 от ложноотрицательных).

Доля истинно положительных примеров представляла собой относительный показатель чувствительности, доля истинно отрицательных случаев – показатель специфичности. В дополнение к оценке использовалась предсказательная (или прогностическая) ценность положительного результата и предсказательная (или прогностическая) ценность отрицательного результата.

Кроме того, в исследовании была вычислена площадь под ROC кривыми (AUC), 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 неоадьювантной химиотерапии.

При сравнительном анализе информативности физикального осмотра, маммографии, УЗИ и ОФЭКТ-КТ наиболее значимыми для выявления поражения регионарных лимфатических узлов оказались последние два метода. Чувствительность, специфичность и точность УЗИ составили 90%, 55,9% и 77,7%

соответственно; предсказательная ценность положительного результата была 78,3%, отрицательного результата – 76%. Диагностический метод ОФЭКТ-КТ также оказался информативным: чувствительность, специфичность и точность составили 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 МГ и ОФЭКТ-КТ ($p=0,0438$) и МГ и УЗИ ($p=0,0259$). На грани статистической достоверности оказалась информативность в отношении поражения регионарных лимфатических узлов между физикальным осмотром и УЗИ.

Для оценки 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 при первичной ОФЭКТ-КТ составило $3,1 \pm 1$ (вариация от 1,3 до 5,5). После проведения неoadьювантной терапии среднее значение КН составило $2,1 \pm 1,6$ (вариация от 1 до 9).

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

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 локализации 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. AUC составила 0,910 (SE 0,0537), уровень достоверности <0,0001

При первичной ОФЭКТ-КТ очагов регионарного метастазирования истинно положительных результатов (случаи подтверждения поражения региональных лимфатических узлов) оказалось 30 (42,9%), истинно отрицательных (заключения об отсутствии регионарного 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 оказались другими: истинно положительных результатов было 19 (27,1%), истинно отрицательных – 27 (38,6%), ложноположительных – 11 (15,7%) и ложноотрицательных – 13 (18,6%).

Диагностическая ценность при исследовании регионарных лимфатических узлов гибридной ОФЭКТ-КТ 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 диагностической методики снизилась до 59,4%, число ложноотрицательных результатов увеличилось до 13 (18,6%). Это доказывает, что при использовании системного цитостатического лечения всегда возникают анатомические изменения лимфатических сосудов с нарушением лимфооттока от опухоли, воспаление или фиброз в зоне локализации метастаза.

Следует отметить, что томографическая сцинтиграфия регионарных лимфатических узлов, проведенная до и после неoadьювантной химиотерапии, обладает средней прогностической силой в выявлении поражения в подмышечных лимфатических узлах.

Вопрос о том, возможно ли использование сцинтиграфии с туморотропными РФП для оценки эффективности противоопухолевого лечения весьма актуален с практической точки зрения. Принципиальное достоинство методов ядерной

медицины заключается в том, что они могут выявлять ранние изменения функционального состояния опухоли, которые предшествуют возникновению лечебного патоморфоза – уменьшению размера, плотности, структуры новообразований.

Преимущество ОФЭКТ-КТ заключается в большей разрешающей способности и более точном представлении о топографии выявляемых очагов гиперфиксации РФП.

После проведения неoadьювантной химиотерапии чувствительность ОФЭКТ-КТ исследований при диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов оказывается ниже, составляя 59,4% (при первичной ОФЭКТ-КТ – 93,8%), при этом увеличивается число ложноотрицательных результатов (с 2 до 13). Об изменениях в опухоли свидетельствует и коэффициент накопления РФП. В настоящем исследовании отмечено уменьшение коэффициента «опухоль/фон» после неoadьювантной терапии на 32%.

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

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

При анализе сцинтиграфических 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 парастеральная область, состоящая из ЛУ,

расположенных по обе стороны от грудины.

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

Оказалось пораженными 159 лимфатических узла, из них сигнальными были 37 узлов. Массивный характер с поражением 4 и более лимфатических узлов выявлен 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 неoadьювантной терапии статус cN1 перешел в статус ypN0. В зависимости от клинического статуса регионарных лимфатических узлов менялась и информативность ОФЭКТ-КТ и БСЛУ.

Число ложноотрицательных результатов при рестадировании после неoadьювантной терапии меняется в зависимости от первичного статуса лимфатических узлов. При cN1 этот показатель минимальный (0%), при cN3 – максимальный (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 15,6%.

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

Процент ложноотрицательных результатов зависел от числа удаленных лимфатических узлов.

Используя полученные сведения, были сформулированы показания к биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток после неoadьювантной химиотерапии. 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 неoadьювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ и радионуклидной визуализации; в остальных случаях рекомендуется выполнять аксиллярную лимфодиссекцию.

Одно- и многофакторному анализу подверглись 6 параметров. Первым этапом было оценено их влияние на ложноотрицательный результат ОФЭКТ-КТ. На ложноотрицательный результат после неoadьювантной терапии имели влияние возраст пациентки ($p=0,04$) и размер первичной опухоли ($p=0,03$).

Пороговым значением возраста, повышающим вероятность гиподиагностики, 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, значение более 30 мм значимо снижало 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 гиподиагностику 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. В исследование включены уже известные 6 детерминант. На ложноотрицательный результат БСЛУ после неoadьювантной терапии не оказывали влияния ни один из факторов. На грани статистической достоверности ($p=0,068$) оказалось влияние размера опухоли.

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

В настоящем исследовании доказано, что биопсия сигнальных лимфатических узлов необходима не только пациентам с ранними формами рака, но и при местно-распространенном процессе при условии достижения полной ремиссии со стороны регионарных лимфатических узлов после неoadъювантного системного лечения. Исключение инвалидизирующих аксиллярных лимфодиссекций позволяет улучшить качество жизни пациенткам.

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, трансформировавшуюся в cN0 в процессе или после неоадьювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ и радионуклидной визуализации (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 гиподиагностику ОФЭКТ-КТ после неoadьювантной 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 гиподиагностику 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 гибридная ОФЭКТ-КТ, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией.

Для оценки анатомических и структурных изменений в первичной опухоли, возникающих после проведения неоадьювантной 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 оперативного вмешательства на регионарных лимфоколлекторах до биопсии сигнальных лимфатических узлов возможно лишь при наличии ранних форм рака молочной железы, а также при местно-распространенном раке, но с первичным или рестадированным после неоадьювантной химиотерапии статусом лимфатических узлов cN0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдураимов, А.Б. Новые возможности лучевой диагностики рака молочной железы/ А.Б. Абдураимов, С.К. Терновой // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008, № 3. - С. 24-28.
2. Айвазян, С.А. Прикладная статистика в задачах и упражнениях / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян – М.: Юнити, 2001. – 270 с.
3. Давыдов, М.И. Клиническая маммология (практическое руководство) / под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. - М.: АБВ-пресс, 2010. - 154 с.
4. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. - М.: Фолиант, 2006. - 432 с.
5. Канаев, С.В. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики / С.В. Канаев [и др.]. // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 622-627.
6. Канаев, С.В. Возможность ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы / С.В. Канаев [и др.] // Вопр. онкол. – 2014. – Т.60, №2 - С. 51-56
7. Канаев, С.В. К вопросу о возможности применения маммосцинтиграфии для контроля эффективности неoadьювантной полихимиотерапии больных раком молочной железы / С.В. Канаев [и др.] // Вопр. онкол. – 2013. – Т.59, №3 - С. 328-333.
8. Канаев, С.В. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы / С.В. Канаев [и др.]. // Вопр. онкол. – 2009. - №6 - С. 661-670.
9. Канаев, С.В. Радионуклидная визуализация путей лимфооттока от опухолей молочной железы / С.В. Канаев [и др.] // Вопр. Онкол. – 2010. - №4 – С. 417-423.
10. Кушлинский, Н.Е. Рак молочной железы / под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. - М.: Изд-во РАМН, 2005. - 480 с.

- 11.Рябчиков, Д.А. Прогнозирование эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы с использованием радионуклидного метода / Д.А. Рябчиков [и др.] // Материалы 13 Российского онкологического конгресса. - 2009. - С. 293-294.
- 12.РяANNELЬ, Ю.Э. Опухолевая аккумуляция и клиничко-диагностическое использование ⁹⁹Tc-метоксиизобутилизонитрила (⁹⁹Tc-Технетрила) при раке молочной железы : дис. канд. мед. наук: 14.00.14 / Ю.Э. РЯANNELЬ. - М., 1999. - 208 с.
- 13.Семиглазов, В.Ф. Лечение рака молочной железы: клиничко-биологическое обоснование/ В.Ф.Семиглазов, В.В. Семиглазов. – М.: СИМК, 2017. – 272 с.
- 14.Терновой, С.К. Лучевая маммология / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 128 с.
- 15.Труфанов, Г.Е. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез / под ред. Г.Е. Труфанова. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009. - 351 с.
- 16.Усов, В.Ю. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ⁹⁹Tc-Технетрилом в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы / В.Ю. Усов [и др.] // Медицинская визуализация. - 2001. - № 3. - С. 74-83.
- 17.Усов, В.Ю. Маммосцинтиграфия: краткий очерк современного клиничского применения / В.Ю. Усов, В. Обрадович, Н.А. Костенников // Радиология-практика. - 2001. - № 3. - С. 10-23.
- 18.Хайленко, В.А. Диагностика рака молочной железы / В.А. Хайленко [и др.] - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2005. - 240 с.
- 19.. Cwikia, J. The effect of chemotherapy on the uptake of technetium-99m sestamibi in breast cancer / J. Cwikia [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. - 1997. - Vol. 24. - P. 1175-1178.
- 20.Аксау , М.Н Tc-99m tetrofosmin in breast carcinoma and axillary lymph node metastases: a comparative study with Tc-99m MIBI / М.Н. Аксау [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 1997. – Vol. 22. – P. 832-834.

21. Allen, B. Pilot study comparing the accuracy of lymphoscintigraphy sentinel lymph node localisation with axillary node dissection in women with operable breast cancer / B. Allen [et al.] // *N. Z. Med. J.* - 2001. - Vol. 114. - P. 233-236.
22. Alvarado, R. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node positive breast cancer / R. Alvarado, M. Yi, H. Le-Petross [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2012 – Vol.19 – P.3177–3184.
23. Alvarez, S. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review / S. Alvarez [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2006. – Vol. 186. №5. – P. 1342-1348.
24. Arslan, N. ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement: a comparison with mammography and histopathological diagnosis / N. Arslan [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 1999. – Vol. 20. – P. 317-325.
25. Arslan, N. ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement: a comparison with mammography and histopathological diagnosis / N. Arslan // *Nucl. Med. Commun.* - 1999. - Vol. 20. - P. 317-325.
26. Bekis, R. Correlation between ^{99m}Tc-MIBI uptake and angiogenesis in MIBI-positive breast lesions / R. Bekis, B. Degirmenci, A. Aydin // *Nucl. Med. Biol.* - 2005. - Vol. 32, № 5. - P. 465-472.
27. Bender, H. Detection of multidrug resistance with Technetium-99m Sestamibi / H. Bender [et al.] // *J. Nucl. Med.* - 1995. - Vol. 5. - P. 129.
28. Birdwell, R.L. Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy / R.L. Birdwell [et al.] // *Radiology.* - 2001. - Vol. 220. - P. 47-53.
29. Boileau, J.F. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC Study/ J.F. Boileau [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015 - Vol.33 – P.258-264.
30. Boughey, J.C. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in

- patients with nodepositive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial/ J.C. Boughey [et al.] // JAMA. - 2013– Vol.310 – P.1455–1461.
31. Bourez, R. Will we need lymph node dissection at all in the future? / R. Bourez, E. Rutgers, C. Velde // Clin. Breast Cancer. – 2002. – Vol. 3 – P. 315-322.
 32. Brem, R. Breast Specific Gamma Imaging as an Adjunct Imaging Modality for the Diagnosis of Breast Cancer / R. Brem [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 247. – P. 651-657.
 33. Brem, R. Evaluation of a high-resolution, breast-specific, small-field-of-view gamma camera for the detection of breast cancer / R. Brem [et al.] // Nucl. Instr. Meth. – 2003. – Vol. 497. – P. 168-173.
 34. Brem, R.F. Breast-specific gamma imaging with ^{99m}Tc-Sestamibi and magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer--a comparative study / R.F. Brem [et al.] // Breast J. – 2007. – Vol. 13, №5. – P. 465-469.
 35. Brem, R.F. Detection of occult foci of breast cancer using breast-specific gamma imaging in women with one mammographic or clinically suspicious breast lesion/ R.F. Brem [et al.] // Acad. Radiol. – 2010. – Vol. 17, №6. – P. 735-743.
 36. Brem, R.F. High-resolution scintimammography: a pilot study / R.F. Brem [et al.] // J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 43. – P. 909-915.
 37. Brem, R.F. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging / R.F. Brem [et al.]. // Am. J. Roentgenol. – 2009.- Vol. 192, №2. – P. 379-383.
 38. Brem, R.F. Occult breast cancer: scintimammography with high-resolution breast-specific gamma camera in women at high risk for breast cancer / R.F. Brem [et al.] // Radiology. – 2005. – Vol. 237, №1. – P. 274-280.
 39. Buscombe, J. Sentinel node biopsy in breast cancer procedural guidelines / J. Buscombe [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2007. - Vol. 34. - P. 2154-2159.
 40. Buscombe, J.R. Position of nuclear medicine in the diagnostic work-up of breast cancer / J.R. Buscombe [et al.] // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2004. - Vol. 48. - P. 109-118.

41. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma / R.M. Cabanas // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39, №2. – P. 456-466.
42. Charfare, H. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer/ H. Charfare, S. Limongelli, A.D. Purushotham // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 24 – P.14-23.
43. Chen, J. Using Tc-99m MIBI scintimammography to differentiate nodular lesions in breast and detect axillary lymph node metastases from breast cancer / J. Chen // *Chin. Med. J.* - 2003. - Vol. I. - P. 620-624.
44. Chen, J. Using Tc-99m MIBI scintimammography to differentiate nodular lesions in breast and detect axillary lymph node metastases from breast cancer / J. Chen [et al.]. // *Chin. Med. J.* - 2003. - Vol. 116. - P. 620-624.
45. Cheng, G. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer / G. Cheng [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2011. – Vol. 38. – P. 562-575.
46. Christensen, B. Reliability of axillary lymph node scintigraphy in suspected carcinoma of the breast / B. Christensen [et al.] // *Brit. J. Surg.* - 1980. - Vol. 67. - P. 667-668.
47. Ciarmiello, A. 99m-Tc-sestamibi efflux and therapeutic response in patients with advanced breast carcinoma / A. Ciarmiello [et al.] // *Experimental Therapeutics*. - 1996. - Vol. 37. - P. 2107.
48. Cistaro, A. Breast carcinoma and the axillary lymph node status: the use of 99mTc-sestamibi scintimammography for the diagnosis and preoperative staging. Preliminary results / A. Cistaro [et al.] // *Minerva Chir.* – 1997. – Vol. 52. P. 1177-1182.
49. Classe, J.M. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study / J.M. Classe [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 726-732.
50. Coover, L.R. Scintimammography with dedicated breast camera detects and localizes occult carcinoma / L.R. Coover, G. Caravaglia, P. Kuhn // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 553-558.

51. Cox , C.E. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer / C.E. Cox [et al.] // Ann. Rev. Med. - 2000. - Vol. 51. - P. 525-542.
52. Danielsson , R. Evaluation of planar scintimammography with ^{99m}Tc -MIBI in the detection of axillary lymph node metastases of breast carcinoma / R. Danielsson [et al.] // Acta Radiol. - 1999. - Vol. 40. - P. 491-495.
53. Dunnwald, L.K. Residual tumor uptake of [^{99m}Tc]-sestamibi after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma predicts survival / L.K. Dunnwald [et al.] // Cancer. - 2005. - Vol. 103, № 4. – P. 680-688.
54. Eberl, M.M. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms/ M.M. Eberl [et al.] // J. Am. Board. Fam. Med. - 2006 – Vol.19, №2. – P.161–164.
55. Fredriksson, I. Local recurrence in the breast after conservative surgery--a study of prognosis and prognostic factors in 391 women / I. Fredriksson [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol. 38, №14. – P. 1860-1870.
56. Fuster, D. Quantified ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of ^{99m}Tc -MIBI uptake / D. Fuster [et al.] // Nucl. Med. Commun. - 2002. - Vol. 23. - P. 31-38.
57. Gimbergues, P. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation / P. Gimbergues [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15. – P. 1316-1321.
58. Groheux, D. Triple-negative breast cancer: early assessment with ^{18}F -FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse / D. Groheux [et al.] // J. Nucl. Med. – 2012. – Vol.53. – P. 249–254.
59. Hatoum, H.A. Ratio between positive lymph nodes and total excised axillary lymph nodes as an independent prognostic factor for overall survival in patients with nonmetastatic lymph node-positive breast cancer / H.A. Hatoum [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2009. - Vol. 16. - P. 3388-3395.

60. Hino, M. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in a patient with operable breast cancer / M. Hino [et al.] // *Surg. Today.* – 2008. – Vol. 38. – P. 585-591.
61. Hruska, C.B. Molecular breast imaging: use of a dual-head dedicated gamma camera to detect small breast tumors / C.B. Hruska [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 191, №6. – P. 1805-1815.
62. Kang, S.H. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy / S.H. Kang [et al.] // *Breast Cancer.* – 2004. – Vol. 11. – P. 233-241.
63. Kang, S.H. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy / S.H. Kang [et al.] // *World J. Surg.* – 2004. – Vol. 28. – P. 1019-1024.
64. Kessler, R. Negative predictive value of breast-specific gamma imaging in low suspicion breast lesions: a potential means for reducing benign biopsies / R. Kessler [et al.] // *Breast J.* – 2011. – Vol. 17, №3. – P. 319-21.
65. Keto, J.L. MRI versus breast-specific gamma imaging (BSGI) in newly diagnosed ductal cell carcinoma-in-situ: a prospective head-to-head trial / J.L. Keto [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, №1. – P. 249-252.
66. Khalkhali, I. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer. A new role of prone scintimammography using technetium-99m-sestamibi / I. Khalkhali, I. Mena // *Eur. J. Nucl. Med.* - 1994. - Vol. 26. - P. 357.
67. Killelea, B.K. George Peters Award: How does breast-specific gamma imaging affect the management of patients with newly diagnosed breast cancer? / B.K. Killelea [et al.] // *Am. J. Surg.* - 2009. - Vol. 198. - P. 470-474.
68. Kim, B.S. A comparative study of breast-specific gamma imaging with the conventional imaging modality in breast cancer patients with dense breasts / B.S. Kim, B.I. Moon, E.S. Cha // *Ann. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 26, №10. – P. 323-329.
69. Kim, T. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis / T. Kim [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P. 4-16.

70. Kinoshita, T. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy / T. Kinoshita [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2006. – Vol. 191, №2. – P. 225-229.
71. Kinoshita, T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy / T. Kinoshita // *Breast Cancer.* – 2007. – Vol. 14. – P. 10-15.
72. Krag, D.N Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial / D.N. Krag [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 881-888.
73. Kuehn, T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study/ T. Kuehn [et al.] // *Lancet Oncol.* 2013 - Vol.40 – P.609-618.
74. Lam, W.W. Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99m sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography / W.W. Lam [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 23. – P. 498-503.
75. Lang, J.E. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation / J.E. Lang [et al.] // *J. Am. Col.l Surg.* – 2004. – Vol. 199. – P. 856-862.
76. Lee, A. Effectiveness of breast-specific gamma imaging (BSGI) for breast cancer in Korea: a comparative study / A. Lee [et al.] // *Breast J.* - 2012. - Vol. 18. - P. 453-458.
77. Lee, J.H. The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: part 1-overview, detection, and staging / J.H. Lee, E.L. Rosen, D.A. Mankoff // *J. Nucl. Med.* - 2009. - Vol. 50. - P. 569-581.
78. Lee, S. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients / S. Lee [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2007. – Vol. 102. – P. 283-288.

79. Louis-Sylvestre, C. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up / C. Louis-Sylvestre [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 22. - P. 97-101.
80. Lucci, A. American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group trial Z0011 / A. Lucci [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2007. - Vol. 25. - P. 3657-3663.
81. Lumachi, F. Usefulness of 99m-Tc-sestamibi scintimammography in suspected breast cancer and in axillary lymph node metastases detection / F. Lumachi [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. - 2001. - Vol. 27. - P. 256-259.
82. Lumachi, F. Accuracy of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients. A prospective study / F. Lumachi [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. - 2006. - Vol. 32. - P. 933-936.
83. Lumachi, F. Axillary lymph node metastases detection with 99mTc-sestamibi scintimammography in patients with breast cancer undergoing curative surgery / F. Lumachi [et al.] // Anticancer Res. - 2001. - Vol. 21. - P. 2201-2205.
84. Lyman, G.H. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer / G.H. Lyman [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 23. - P. 7703-7720.
85. Macfarlane, D.J. Triple-head 2-18F-2-deoxy-D-glucose SPECT initial evaluation in oncology and comparison to 18FDG PET / D.J. Macfarlane [et al.] // Radiology. - 1995. - Vol. 194. - P. 425-429.
86. Maini, C. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma / C. Maini [et al.] // J. Nucl. Med. - 1997. - Vol. 38. - P. 1546-1551.
87. Mamounas, E. P. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Proto-

- col B-27 / E.P. Mamounas [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2694-2702.
- 88.Mankoff, D.A. A graphical analysis method to estimate blood-to-tissue transfer constants for tracers with labeled metabolites / D.A. Mankoff [et al.] // J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 37, №12. – P. 2049-2057.
- 89.Mankoff, D.A. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy / D.A. Mankoff [et al.] // J. Nucl. Med. - 2002. - Vol. 43. - P. 500-509.
- 90.Mankoff, D.A. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy / D.A. Mankoff [et al.] // J. Nucl. Med. - 2003. - Vol. 44. - P. 1806-1814.
- 91.Mankoff, D.A. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [Technetium-99m] – sestamibi scintimammography / D.A. Mankoff [et al.] // Cancer. - 1999. - Vol. 85. - P. 2410-2423.
- 92.Mano, M.S. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future/ M.S. Mano, A. Awada // Ann. Oncol. - 2004. - Vol. 15. - P. 1161-1171.
- 93.Mansi, L. Scintimammography with technetium-99m-tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases / L. Mansi [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. - 1996. - Vol. 23. - P. 932-939.
- 94.Mariani, G. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery / G. Mariani [et al.] // J. Nucl. Med. - 2001. - Vol. 42. - P. 1198-1215,
- 95.Massardo, T. Planar Tc99m-sestamibi scintimammography should be considered cautiously in the axillary evaluation of breast cancer protocol: results of an international multicenter trial / T. Massardo [et al.] // BMC Nuclear Medicine. - 2005. - Vol. 5. - P. 1-7.
- 96.Michishita, S. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy by magnetic resonance imaging in breast cancer patients / S. Michishita, S.J. Kim, K. Shimazu, Y. Sota, Y. Naoi, N. Maruyama, N. Kagara, M. Shimoda, A. Shimomura, S. Noguchi // Breast. - 2015. – Vol. 24 – P. 159-165.

97. Mulero, F. Scintigraphy with 99m-MIBI in the diagnosis of axillary lymph node invasion of breast cancer / F. Mulero [et al.] // Rev. Esp. Med. Nucl. - 2000. - Vol. 19. - P. 416-422.
98. Naik, A.M. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4,008 procedures / A.M. Naik [et al.] // Ann. Surg. - 2004. - Vol. 240. - P. 462-468.
99. Newman, E.A. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation / E.A. Newman [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2007. - Vol. 14. - P. 2946-2952.
100. Nieweg, O.E. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer / O.E. Nieweg [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 1999. - Vol. 26. - P. 11-16.
101. Nieweg, O.E. Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance - impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma / O.E. Nieweg [et al.] // J. Nucl. Med. - 2005. - Vol. 32. - P. 631-634.
102. Nishiyama, Y. Comparative evaluation of 99mTc-MIBI and 99mTc-HMDP scintimammography for the diagnosis of breast cancer and its axillary metastases / Y. Nishiyama [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. - 2001. - Vol. 28. - P. 522-528.
103. O'Connor, M.K. Molecular breast imaging: advantages and limitations of a scintimammographic technique in patients with small breast tumors / M.K. O'Connor [et al.] // Breast J. - 2007. - Vol. 13, №1. - P. 3-11.
104. Pecha, V. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy / V. Pecha [et al.] // Cancer. - 2011. - Vol. 117. - P. 4606-4616.
105. Perre, C.I. Technetium-99m sestamibi uptake in axillary lymph node metastases in breast cancer patients / C.I. Perre [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. - 1997. - Vol. 23. - P. 142-144.

106. Recht, A. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome / A. Recht [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9, №9. – P. 1662-1667.
107. Salvatore, M. Dynamic imaging: scintimammography / M. Salvatore, S. Del Vecchio // *Eur. J. Radiol.* - 1998. - Vol. 27. - P. 259-264.
108. Schaeffgen, B. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? / B. Schaeffgen, M. Mati, H.P. Sinn, M. Golatta, A. Stieber, G. Rauch, A. Hennigs, H. Richter, C. Domschke, F. Schuetz, C. Sohn, A. Schneeweiss, J. Heil // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 26 – P. 1-7.
109. Schillachi, O. Dedicated breast camera: is it the best opinion for scintimammography? / O. Schillachi [et al.]. // *J. Nucl. Med.* - 2005. - Vol. 46. - P. 550.
110. Schillachi, O. Is there a clinical role for scintimammography in breast cancer diagnosis? / O. Schillachi // *J. Nucl. Med.* - 2005. - Vol. 46. - P. 1571-1573.
111. Schillaci, O. Breast scintigraphy today: indications and limitations / O. Schillaci, J.R. Buscombe // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2004. - Vol. 31. - P. 35-45.
112. Schillaci, O. Scintimammography with a hybrid SPECT/CT imaging system / O. Schillaci [et al.] // *Anticancer Research.* - 2007. - Vol. 27. - P. 557-562.
113. Schillaci, O. High-resolution gamma-camera for molecular breast imaging: first clinical results / O. Schillaci [et al.] // *Phys. Med.* - 2006. - Vol. 21. - P. 121–124.
114. Schulz-Wendtland, R. Neoadjuvant chemotherapy--monitoring: clinical examination, ultrasound, mammography, MRI, elastography: only one, only few or all? / R. Schulz-Wendtland // *Eur. J. Radiol.* - 2012 - Vol. 81 – P. 147-148.
115. Sciuto, R. Prognostic value of ^{99m}Tc-sestamibi washout in predicting response to locally advanced breast cancer neoadjuvant chemotherapy / R. Sciuto [et al.] // *J. Nucl. Med.* - 2002. - Vol. 43. - P. 745-751.

116. Senkus, E. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 8 – 30.
117. Shen, J. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after pre-operative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases / J. Shen [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 1255-1263.
118. Siegal, E. Breast molecular imaging: a retrospective review of one institutions experience with this modality and analysis of its potential role in breast imaging decision making / E. Siegal [et al.] // *Breast J.* - 2012. - Vol. 18. - P. 111-117.
119. Spanu, A. Breast scintigraphy with breast-specific γ -camera in the detection of ductal carcinoma in situ: a correlation with mammography and histologic subtype / A. Spanu [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 53, №10. – P. 1528-1533.
120. Spanu, A. The clinical impact of breast scintigraphy acquired with a breast specific γ -camera (BSGC) in the diagnosis of breast cancer: incremental value versus mammography / A. Spanu [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol. 41, №2. – P. 483-489.
121. Spanu, A. The usefulness of ^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT scintimammography in the detection of small size primary breast carcinomas / A. Spanu [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2002. – Vol. 21, №4. – P. 831-840.
122. Straver, M.E Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial / M.E. Straver [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2010. - Vol. 17. - P. 1854-1861.
123. Taillefer, R. Metastatic axillary lymph node technetium-99m-sestamibi imaging in primary breast cancer / R. Taillefer [et al.] // *J. Nucl. Med.* - 1998. - Vol. 39. - P. 459-464.
124. Taillefer, R. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement / R. Taillefer [et al.] // *J. Nucl. Med.* - 1995. - Vol. 36. - P. 1758-1765.

125. Taillefer, R. Clinical applications of ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy / R. Taillefer // *Semin. Nucl. Med.* - 2005. - Vol. 35. - P. 100-115.
126. Takahashi, M. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy/ M. Takahashi, H. Jinno, T. V. Sakata, K. Asakura, Y. Kitagawa// *World J Surg.* - 2012. - Vol. 36. - P. 2847 - 2852.
127. Tanaka, Y. Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy / Y. Tanaka [et al.] // *Oncol. Rep.* - 2006. - Vol. 15, №4. - P. 927-931.
128. Tausch, C. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group / C. Tausch [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2008. - Vol. 15. - P. 3378-3383.
129. Tolmos, J. Detection of axillary lymph node metastasis of breast carcinoma with technetium-99m sestamibi scintigraphy / J. Tolmos [et al.] // *Am. Surg.* - 1997. - Vol. 63. - P. 850-853.
130. Torrenza, H. Sentinel node biopsy in breast cancer patients: a triple technique as a routine procedure / H. Torrenza [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2004. - Vol. 23. - P. 231-235.
131. Uren, R.F. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla / R.F. Uren, R. Howman-Giles, D.K. Chung [et al.] // *Breast.* - 2012 - Vol. 21 - P. 480-486.
132. Valdes Olmos, R.A. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from "open and see" to "see and open"/ R.A. Valdes Olmos, D.D. Rietbergen, S. Vidal-Sicart, G. Manca, F. Giammarile, G. Mariani // *Q J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2014. - Vol. 58. - P. 127-139.
133. van Nijnatten, T.J.A. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review and meta-analysis/ T.J.A van

- Nijnatten, R.J. Schipper [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. - 2015 – Vol.40, №10. – P.1278–1287.
134. Veronesi, U. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes / U. Veronesi [et al.] // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 1864-1867.
135. Versaci, A. Combined diagnosis in breast carcinoma: preoperative role of mammoscintigraphy with Tc99m-sestamibi. Our Experience / A. Versaci // J. Chir. - 2001. - Vol. 22. - P. 247-322.
136. Waljee, J.F. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer / J.F. Waljee, L.A. Newman // Surg. Clin. North. Am. -2007 - Vol. 87 – P. 399-415.
137. Weigert , J.M. Results of a multicenter patient registry to determine the clinical impact of breast-specific gamma imaging, a molecular breast imaging technique / J.M. Weigert [et al.. // AJR Am. J. Roentgenol. – 2012. – Vol. 198, №1. P. 69-75.
138. Xing, Y. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer / Y. Xing [et al.] // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93. – P. 539-546.
139. Yasmin, S. Lymphoscintigraphy in staging and management of breast cancer / S. Yasmin [et al.] // Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. - 2000. - Vol. 26. - P. 8-14.
140. Yildiz, A. Diagnostic value of 99mTc MIBI scintimammography in patients with breast lesions / A. Yildiz // Rev. Esp. Med. Nucl. - 2001. - Vol. 20. - P. 276-281.
141. Yu , J.C. Role of sentinel lymphadenectomy combined with intraoperative ultrasound in the assessment of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy / J.C. Yu [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14. – P. 174-180.

142. Yutani, K. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis / K. Yutani [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2000. – Vol. 24, №2. – P. 274-280.
143. Zhou, M. Clinical utility of breast-specific gamma imaging for evaluating disease extent in the newly diagnosed breast cancer patients / M. Zhou [et al.] // Am. J. Surg. - 2009. - Vol. 197. - P. 159-163.
144. Zweig, M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // Clinical Chemistry. – 1993. – Vol. 39. – P. 561-577.