

УДК 616-006

*А.М.ЖУМАКАЕВА<sup>1,2\*</sup>, К.Д. РАХИМОВ<sup>3</sup>, А.Е.МАДИЯРОВ<sup>1,2</sup>,  
С.М.АДЕКЕНОВ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда.

<sup>2</sup>Карагандинский Государственный Медицинский Университет, Караганда.

<sup>3</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы.

## ДИНАМИКА РЕГРЕССА РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### АННОТАЦИЯ

Существует биологическая теория о том, что местное развитие опухоли молочной железы и процесс метастазирования происходят на одном уровне. В онкологической практике часто встречается подтверждение данному суждению. Имеющиеся методы диагностики позволяют своевременно обнаружить поражения регионарных лимфатических узлов и определить наиболее оптимальный метод лечебного воздействия. Уменьшение или полное исчезновение объема опухолевой ткани позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости пациентов со злокачественным поражением молочной железы, и всегда является важной и актуальной темой, стоящей перед онкологами. Поэтому, обнаружение патологического процесса в регионарной лимфатической системе у больных с раком молочной железы и динамика ее регрессионной активности на фоне дооперационной химиотерапии является актуальной задачей. Преоперационная химиотерапия, воздействует, как «скорая помощь» в ситуации, которую нужно экстренно исправить и подготовить для дальнейшего этапа терапевтического воздействия. В онкологической практике все большее предпочтение отдается комбинированным методам воздействия, так как они помогают добиться полного регресса не только регионарных метастазов, но и самой опухоли.

Перед нами стояла задача сделать сравнительную оценку регресса лимфатических узлов при раке молочной железы с использованием разных режимов преоперационной (неoadьювантной) химиотерапии. Проведено ретроспективное исследование с использованием архивных данных медицинских карт 93 пациентов с диагнозом рак молочной железы, которые получили преоперационную химиотерапию. Выявлена зависимость степени регрессии метастатических лимфоузлов и введенного количества химиопрепаратов. Наиболее высокие показатели регрессии метастатических лимфатических узлов отмечалось у пациентов, получавших химиотерапию тремя препаратами Доксорубицин+Циклофосфан + Арглабин (73,0±8,1%).

**Ключевые слова:** регионарные лимфатические узлы, рак молочной железы, преоперационная химиотерапия, степень регресса.

**Введение.** В диагностике злокачественных новообразований молочной железы достигнуты значительные успехи, однако, несмотря на это около 40% выявляются с местно-распространенными формами заболевания. Существует биологическая теория о том, что местное развитие опухоли молочной железы и процесс метастазирования происходят на одном уровне. В онкологической практике часто встречается подтверждение данному суждению. Например, опухолевый очаг размером менее 1 сантиметра может сопровождаться метастазом вдвое больше диаметра первичного очага. Так же важно учитывать патоморфологические прогностические факторы, такие как степень злокачественности и гистологический вариант опухоли, клинические предикторы, такие как, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы. Более чем у половины пациенток с диагнозом рак молочной железы, использующих пропедевтические методы можно обнаружить вовлеченные в злокачественный процесс регионарные лимфатические узлы [12].

Имеющиеся методы диагностики позволяют своевременно обнаружить поражения регионарных лимфатических узлов и определить наиболее оптимальный метод лечебного воздействия. Благоприятными последствиями терапевтического воздействия принято считать анатомические изменения лимфатического содержимого, при котором воспалительные, фиброзные и апоптотические изменения опухоли, нарушают сосудистую структуру [13]. Эти гистологические изменения в лимфатической среде приводят к регрессии лимфатических узлов [14]. Преоперационная химиотерапия – это золотой стандарт лечения местно-распространенного рака молочной железы и все чаще применяется для лечения пациентов на ранних стадиях заболевания, и как следствие увеличивает результаты безрецидивной выживаемости на 30-40% [9, 10]. Так же одним из плюсов неoadьювантной химиотерапии является, то что она способствует переводу из инкурабельного состояния опухоли в резектабельное, ликвидирует микрометастазы. При местно-рас-

\*aynura\_tuleuova@mail.ru

пространенном раке молочной железы стандартным режимом неoadьювантного воздействия является CMF и FАC, а также внедряются в практику противоопухолевые препараты, влияющие на патофизиологические процессы опухоли (таксаны, винорельбин, герцептин) [3, 4, 5, 8]. Наибольшей лимфотропной активностью в отношении Т-лимфоцитов обладает Доксорубин, а В-лимфоцитарная популяция чувствительна к Циклофосфану. Таким образом, обнаружение патологического процесса в регионарной лимфатической системе у больных с раком молочной железы и динамика ее регрессионной активности на фоне дооперационной химиотерапии является актуальной задачей.

Цель исследования: продемонстрировать сравнительную оценку регресса регионарных лимфатических узлов в результате разных режимов предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы.

Материалы и методы. В основу нашего ретроспективного исследования легли архивные данные медицинских карт 93 пациентов, которые получили предоперационную терапию по поводу злокачественного поражения молочной железы (согласно международной классификации TNM -T2N1-2M0, T3N0-2M0) с морфологической и иммуногистохимической верификацией. Период наблюдения: с января 2012 года по декабрь 2014 года в Областном онкологическом диспансере города Караганды. Диапазон возраста пациентов варьировал от 35 до 75 лет. Больные получали несколько режимов предоперационной химиотерапии и поэтому были разделены на 3 группы. Первая группа состояла из 36 больных с установленным диагнозом рак молочной железы, которым проводилась неoadьювантная химиотерапия по схеме АС: доксорубин (адриабластин) – 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 21 день, всего 4 цикла. Вторую группу составили 30 пациенток, которые получали неoadьювантную химиотерапию по схеме АС + Арглабин: доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup>, Циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> + Арглабин в дозе 370 мг/м<sup>2</sup> № 7 дней, каждые 21 день, всего 4 цикла. В третью группу вошли 27 пациенток, которые в неoadьювантном режиме получали монотерапию Арглабином из расчета 370 мг/м<sup>2</sup> № 7 дней, каждые

21 день, всего по 4 цикла. У всех пациентов исследовался объем регионарных лимфатических узлов до и после лечения ультразвуковым методом. Для определения индуцированных лечением некрозов в опухолевой ткани использовалась формула:  $A = B/C \times 100$ , (2) где: *B* — количество клеток в некрозе; *C* — общее количество опухолевых клеток; *A* — процент клеток в состоянии некроза по отношению ко всем опухолевым клеткам. Сравнительного анализа регресса регионарных лимфатических узлов в зависимости от режима химиотерапии использовался Т-критерий Стьюдента для зависимых переменных.

Результаты и обсуждение: Радикальные методы терапевтического воздействия, несмотря на достижения в области хирургии рака молочной железы, все же вызывают достаточно серьезные осложнения в виде лимфатической недостаточности верхних конечностей в результате лимфодиссекции. Такого рода осложнения приводят к инвалидизации женщин и лишают возможности для полноценного функционирования организма, снижая качество жизни и работоспособность пациенток молодого возраста. Поэтому важно уменьшить объем опухолевого и/или метастатического очага до хирургического воздействия. С такой задачей успешно справляется предоперационная химиотерапия, воздействуя как «скорая помощь» в ситуации, которую нужно экстренно исправить и подготовить для дальнейшего этапа терапевтического воздействия. В онкологической практике все большее предпочтение отдается за комбинированные методы воздействия, так как они помогают добиться полного регресса не только регионарных метастазов, но и самой опухоли. В нашем исследовании не удалось добиться полного исчезновения метастатических лимфоузлов, но новый режим неoadьювантной терапии с включением препарата арглабин, показал хорошие результаты регрессии лимфатических узлов в сравнении с установившимся за долгие годы клинической практики, режимом доксорубин в комбинации с циклофосфаном.

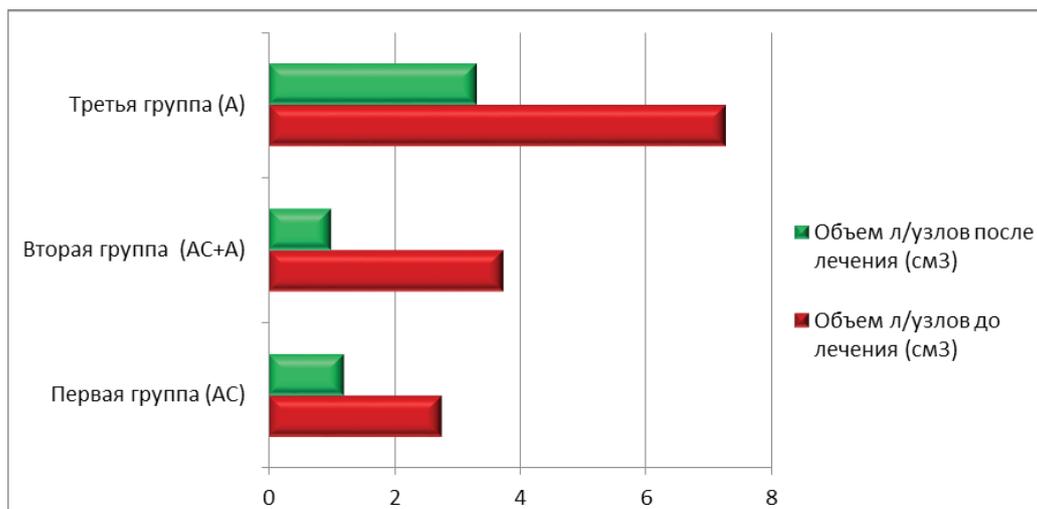
В таблице 1 показаны основные результаты нашего исследования, в котором оценивалась степень регрессии лимфатических узлов в зависимости от принадлежности к той или иной группе.

**Таблица – степень регрессии лимфатических узлов в зависимости в разных группах**

Группы больных по методу лечения	Количество больных	Объем л/узлов до лечения (см <sup>3</sup> )	Объем л/узлов после лечения (см <sup>3</sup> )	Степень регрессии л/узлов в %
Контрольная группа (АС)	36	2,75	1,2	56,4±8,3
Исследуемая 1 (АС+А)	30	3,74	1,01	73,0±8,1
Исследуемая 2 (А)	27	7,26	3,3	54,6±9,6

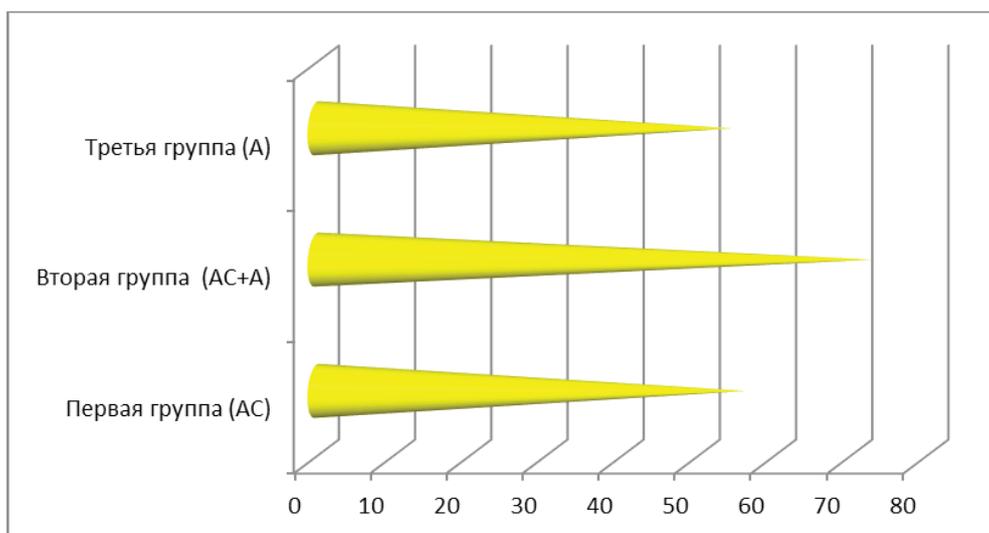
Примечание –\* нет статистически значимой степень регрессии объема подмышечных лимфоузлов во всех трех группах (p > 0,05)

Рисунок 1 демонстрирует объем подмышечных лимфатических узлов больных местно-распространенным раком молочной железы до и после неoadьювантного лечения по данным УЗИ.



**Рисунок 1.** Объем лимфатических узлов до и после лечения.

Пациенты с наибольшим объемом регионарных лимфатических узлов (7,26 см<sup>3</sup>), вошли в состав третьей группы, далее по уменьшению объема лимфоузлов вторая группа пациентов (3,74 см<sup>3</sup>) и первая соответственно (2,75 см<sup>3</sup>).



**Рисунок 2.** Степень регрессии лимфатических узлов.

На рисунке 2 продемонстрирована степень регрессии лимфатических узлов в (%).

Значительные показатели регрессии метастатических лимфатических узлов отмечается у больных исследуемой группы 2 (73,0±8,1%). Это связано с добавлением в стандартную схему препарата Арглабин.

У больных первой группы уровень опухолевой регрессии составил (56,4±8,3%) и почти соответствует уровню регрессии в исследуемой группе 3 – 54,6±9,6% в которой применялась монотерапия.

Выводы:

1. Наиболее высокие показатели регрессии метастатических лимфатических узлов отмечается у больных исследуемой группы 2, получавших химиотерапию по схеме АС+Арглабин (73,0±8,1%).

2. Включение Арглабина в стандартную схему АС повышает степень регрессии лимфатических узлов.

3. Не получена статистически значимая степень регрессии подмышечных лимфатических узлов у пациентов, получавших неoadьювантную химиотерапию по схеме АС, по отношению к пациентам, получавшим монотерапию арглабином.

\*aynura\_tuleuova@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Dong Hui Cho, Soo Youn Bae, Ji Young You et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging for predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer., Seung Pil Jung. June 2018. Volume 34, Issue 6, P.341–347.
2. А.Х. Исмагилов, Н.Г. Аснина, И.П. Мошуров, Г.А. Азаров. Прогнозирование метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. №13, 2017, С.13-19.
3. Нургазиев Р.И., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2014 год (статистические материалы), Алматы. 2015, №1, С.:136.
4. Троценко И.Д., Тащян А.А., Запиров Г.М., Широких И.М., Кудинова Е.А., Боженко В.К., Солодкий В.А. Анализ экспрессии цитокератина-19 в лимфатических узлах для верификации метастазов рака молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. №14, 2014, С-2-13.
5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384:164-72.
6. Фесик Е.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Особенности лимфогенного метастазирования при билатеральном раке молочных желез. Бюллетень сибирской медицины. 2014. - Том 13, №6, с.20-26.
7. AM Zhumakaeva, IM Omarova, VB Sirota, K.D. Rakhimov, SS Zhumakaeva, D.Z. Eleshov. Age peculiarities of breast cancer in Karaganda region. «Вестник АГИУВ», 2017, №4, С.18-21.
8. О.А. Безнос, Д.А. Буров, В.Ю. Сельчук, И.К. Воротников, В.В. Тимошенко, Т.А. Григорьева, Я.В. Вишневецкая, Н.Н. Тупицын. Взаимосвязь субпопуляций интратуморальных лимфоцитов с клиническими и патоморфологическими особенностями. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016, Том 12, С.13-17.
9. Yu Zong, Jiayi Wu and Kunwei Shen. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 10), pp: 17360-17372.
10. Коляндина И.В., Поддубная И.В., Роль Таксотера в адьювантной терапии раннего рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013. 3(4): 54- 59.
11. Gillon P, Touati N, Breton-Callu C et al. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. *European journal of cancer*. 2017 Jul;79: 226-234.
12. Karakatsanis A, Tasoulis MK et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. *The British journal of surgery*. 2018 Apr;105(5):469-481.
13. Amit K. Garg, MD and Thomas A. Buchholz, MD Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Radiotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015. - 22:1434–1440.
14. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analyses. *Springerplus*. 2016. - Jan 27; 5:85.
15. Ю.М. Фоменко, В.Б. Сирота, Г.Х. Тулеуова, Н.А. Кабилдина, Оценка токсичности неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. // Наука и здравоохранение, ISSN 2410-4280. -2017:-№3:123-125.

### ТҮЙІНДІ

Қазіргі заманғы диагностикалық әдістер аймақтық лимфа түйіндерінің ерте зақымдалуын және емдеудің оңтайлы әдісін анықтауға мүмкіндік береді. Ісіктік ұлпалар көлемінің төмендеуі немесе толық жойылуы сүт безі қатерлі ісіктерімен зақымданған науқастардың өмір сүру ұзақтығын арттырады, және әрқашан онкологтарға маңызды және өзекті мәселе болып табылады. Сондықтан, патологиялық ошақты аймақтық лимфа жүйесінен ерте анықтау және оның операция алдылық химиотерапиясында регрессивті динамикасының белсенділігін бағалау өзекті міндет. Операция алдындағы химиотерапия, бұл шұғыл түрде орындалатын және келесі терапевтік емге жол ашатын «жедел жәрдем» қызметінде әсер етеді. Онкологиялық тәжірибеде комбинирленген емдік әдіске көбірек басымдық беріледі, себебі, бұл әдіс тек аймақтық лимфа түйіндерінің ғана емес, сонымен қатар, қатерлі ісік тінінің толық тоқтауына алып келеді.

Біздің міндетіміз операция алды химиотерапияның (неоадьювантты) түрлі режимдерін пайдаланып, сүт безі қатерлі ісігі лимфа түйіндерінің салыстырмалы регрессін бағалау. Сүт безінің қатерлі ісігі диагнозымен операция алды химиотерапия алған 93 науқастың мұрағаттық деректерден медициналық карталары алынып, ретроспективті зерттеу жасалған. Метастаз берілген лимфа түйіндерінің регрессия дәрежесі мен химиотерапияның тәуелділігі анықталды. Метастазданған лимфа түйіндерінің ең жоғары регрессиялық көрсеткіштері химиотерапияны 3 препаратпен Циклофосфамид + доксорубицимен + Арглабин ( $73,0 \pm 8,1\%$ ) алған науқастарда байқалады.

**Кілт сөздер:** аймақтық лимфа түйіндері, сүт безі обыры, операция алды химиотерапия, регрессияның дәрежесі.

### SUMMARY

Modern diagnostic methods allow timely detection of lesions of regional lymph nodes and determine the most optimal method of therapeutic effect. Reduction or complete disappearance of the volume of tumor tissue allows to increase the indices of disease-free survival of patients with malignant lesion of the breast, and is always an important and urgent topic for oncologists. Reduction or complete disappearance of the tumor tissue allows to increase the rate of relapse-free survival of patients with malignant breast lesions, and is always an important and relevant topic facing oncologists. Therefore, the detection of the pathological process in the regional lymphatic system in patients with breast cancer and the dynamics of its regression activity against the background of preoperative chemotherapy is an urgent task. Preoperative chemotherapy, acts as an "ambulance" in a situation that needs to be urgently corrected and prepared for the next stage of therapeutic effects. In cancer practice, more and more preference is given to combined methods of exposure, as they help to achieve a complete regression of not only regional metastases, but also the tumor itself.

We were faced with the task of making a comparative assessment of the regression of the lymph nodes in breast cancer using different modes of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. A retrospective study was performed using archival data from medical records of 93 patients diagnosed with breast cancer who received preoperative chemotherapy. The dependence of the degree of regression of metastatic lymph nodes and the amount of chemotherapy administered is revealed. The highest regression rates of metastatic lymph nodes were observed in patients receiving chemotherapy with three Doxorubicin + Cyclophosphan + Arglabin ( $73.0 \pm 8.1\%$ ).

**Key words:** regional lymph nodes, breast cancer, preoperative chemotherapy, degree of regression.