

*А.С. Емельянов, П.В. Криворотько, Е.К. Жильцова, А.В. Комяхов,
Е.А. Бусько, П.И. Крживицкий, А.С. Артемьева, А.В. Черная, С.Н. Новиков,
Л.П. Гиголаева, Т.Т. Табагуа, К.С. Николаев, Р.С. Песоцкий, В.В. Мортада,
Н.С. Амиров, В.С. Чаннов, С.С. Ерещенко, Р.В. Донских, К.Ю. Зернов,
В.Ф. Семиглазов*

Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациенток категории cN+ перешедших в категорию усN0 после неoadьювантной терапии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Полная аксиллярная лимфодиссекция при раке молочной железы является избыточным методом хирургического лечения и стадирования для оценки состояния подмышечной области у большинства пациенток, получающих неoadьювантную терапию при наличии позитивных лимфоузлов до начала лечения.

Цель исследования. Усовершенствование методики стадирования рака молочной железы с оценкой состояния подмышечной области с помощью таргетной аксиллярной диссекции с использованием микроисточника радиоизотопа I-125 дополнительно к биопсии сигнальных лимфоузлов после проведения неoadьювантной системной терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 212 больных раком молочной железы (сT1–3N1M0), получавших лечение в отделении опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова за период 2019–2021 г. У всех пациенток, включенных в исследование, исходный статус аксиллярных лимфатических узлов квалифицировался как cN1. Всем больным проводилась неoadьювантная системная терапия и последующая биопсия сигнальных лимфатических узлов. У пациенток с доказанными патоморфологически еще при первичном диагнозе метастатическими лимфатическими узлами (сN1) выполнялась их маркировка до начала НХТ и таргетная аксиллярная лимфодиссекция после завершения неoadьювантной системной терапии. У этих же пациенток, после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции выполнялась полная (стандартная) аксиллярная лимфодиссекция с целью определения частоты ложноотрицательных результатов биопсии и онкологической безопасности изучаемой процедуры.

Результаты. Частота идентификации только одного сигнального лимфатического узла составила 21% (40 из 193 пациентов), двух сигнальных лимфатических узлов — 30% (58 из 193 пациентов), более 3 — 49% (95 из 193 пациентов). При обнаружении только 1 сигнального лимфатического узла частота ложноотрицательных данных биопсии сигнальных лимфатических узлов составила 20,0% (4 из 20) (95% ДИ, от 5,7 до 43,7). При обнаружении двух сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных ответов составила 20,0% (6 из 30) (95% ДИ, от 7,7 до 38,6). При обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений составила 4,7% (2 из 43) (95% ДИ, от 0,0 до 15,8). Среди 45 пациенток, которым до начала лечения был установлен микроисточник с радиоизотопом йода-125 частота идентификации маркированного узла составила 100%. У 19 пациенток в лимфатических узлах были обнаружены опухолевые клетки. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с биопсией сигнальных лимфатических узлов составила 5,3% (1 из 19) (95% ДИ, от 0,0 до 26,0).

Заключение. Таргетная аксиллярная диссекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов, при условии удаления 3 СЛУ, являются надежными методами идентификации пациенток, у которых системная терапия гарантированно привела к достижению полного регресса регионарных лимфатических узлов (ypN0), тем самым избавляя больных от необходимости в выполнении калечащей полной аксиллярной лимфодиссекции.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadьювантная химиотерапия, таргетная аксиллярная диссекция, радиоизотоп I-125, БСЛУ, биопсия сигнальных лимфатических узлов

Введение

Неoadьювантная системная терапия приобрела большое терапевтическое и прогностическое значение за последние десять лет, а показания для ее проведения расширились и стали включать пациентов с операбельными формами рака молочной железы. По завершении неoadьювантной терапии полная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) остается стандартом хирургического вмешательства у пациентов категории cN+ до начала лечения во многих центрах по всему миру. Исследования показали, что до 40% пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами достигают полного патоморфологического регресса лимфоузлов в подмышечной области после неoadьювантной терапии [1,2].

У пациентов с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы, например, с HER2-позитивным раком молочной железы (PMЖ), частота полного патоморфологического регресса измененных аксиллярных лимфатических узлов достигает 74% [3]. Полная аксиллярная лимфодиссекция является избыточным методом хирургического лечения и стадирования при оценке состояния подмышечной области для большего числа пациентов, получающих неoadьювантную терапию при наличии позитивных лимфоузлов до начала лечения.

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

Возможность выполнения БСЛУ после неoadьювантной терапии у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 рассматривалась в проспективных исследованиях ACOSOG Z1071, SENTINA и SN-FNAC. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ в данных испытаниях достигала 12,6, 14,2 и 13,3%, а частота идентификации сигнальных лимфатических узлов — 93, 80 и 87,6% соответственно. Стабильно высокая частота ложноотрицательных заключений выше 10%, продемонстрированная в этих исследованиях, затрудняет безопасное выполнение БСЛУ у всех пациентов категории cN+, перешедших в категорию ycN0. Но, подгрупповой анализ данных исследований, продемонстрировал, что частота ложноотрицательных заключений значительно снижается при использовании методики двойной маркировки сигнальных лимфатических узлов (радиоизотоп в сочетании с красителем), при обнаружении трех или более сигнальных лимфатических узлов, а также при маркировке изначально метастатического лимфатического узла, верифицированного

до начала лечения, и его последующее удаление во время хирургического этапа лечения [5, 8]. Маркировка метастатических лимфатических узлов до начала неoadьювантной терапии вошла в международные стандарты лечения PMЖ [9].

Таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) — это методика, при которой до начала неoadьювантной терапии с помощью клипсы, красителя или радиоактивного вещества, маркируется верифицированный метастатический лимфатический узел [10–12]. В ходе хирургического вмешательства после неoadьювантной терапии выполняется стандартная процедура БСЛУ и прицельное удаление маркированного лимфатического узла. Для оптимизации поиска маркированного лимфатического узла можно провести его пред- или интраоперационную локализацию, но самым удобным в практическом отношении представляется метод ТАД с использованием микроисточника радиоизотопа I-125, позволяющий обнаружить маркированный лимфоузел с помощью гамма-датчика.

Данная методика обладает меньшей травматичностью по сравнению с полной аксиллярной диссекцией, и значительно реже приводит к развитию лимфедемы [13].

Целью исследования, проведенного в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, является усовершенствование методики стадирования PMЖ с оценкой состояния подмышечной области с помощью таргетной аксиллярной диссекции с использованием микроисточника радиоизотопа I-125 дополнительно к БСЛУ после проведения неoadьювантной системной терапии. Исследование ТАД является первым в Российской Федерации.

Материала и методы

В исследование были включены 212 больных PMЖ (cT1–3N1M0), получавших лечение в отделении опухолей молочной железы НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2019–2021 г. У всех пациентов, включенных в исследование, исходный статус аксиллярных лимфатических узлов квалифицировался как cN1, подтвержденный цитологической или гистологической биопсией. Пациенты с отдаленными метастазами PMЖ, предшествующим хирургическим вмешательством на молочной железе или подмышечной области, стадии cT4 — не включались в исследование. Всем пациентам проводилась неoadьювантная терапия согласно Российским и международным стандартам, в соответствии с биологическим подтипом опухоли. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ.

С целью маркировки пораженного лимфатического узла и планируемой таргетной аксиллярной диссекции (ТАД) у 45 из 212 (21,2%) пациентов до начала неoadьювантной химиотерапии выполнялась установка радиоизотопной метки в верифицированный тонкоигльной (пункционной) биопсией метастатический лимфоузел под контролем УЗИ. В качестве метки использовался микроисточник с радио-

изотопом йода 125, применяемый также для брахитерапии рака предстательной железы (НИИ РОСАТОМ, Российская Федерация).

Всем пациентам выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ). У больных с доказанными патоморфологически еще при первичном диагнозе метастатическими лимфатическими узлами (cN1) выполнялась маркировка лимфоузлов до начала НХТ и таргетная аксиллярная лимфодиссекция после завершения неoadъювантной системной терапии. У этих же пациентов, после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции выполнялась полная (стандартная) аксиллярная лимфодиссекция с целью определения частоты ложноотрицательных заключений биопсии и онкологической безопасности изучаемой процедуры.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов выполнялась радиоизотопным методом с меченым технецием 99m коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) с идентификацией «меченных» лимфоузлов гамма-датчиком Gamma Finder® II.

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

Дизайн исследования, схема маркировки пораженного лимфатического узла микроисточником с радиоизотопом I-125 и выполнение таргетной аксиллярной лимфодиссекции представлены на рис. 1-5.

Результаты исследования

Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypN0 на фоне НХТ составила 51,4% (109 из



Рис. 1. Установка микроисточника с I-125 в пораженный лимфатический узел



ис. 2. Микроисточник с I-125 в лимфатическом узле P



Рис. 3. Поиск и удаление маркированного лимфатического узла после проведения неoadъювантной химиотерапии с помощью гамма датчика



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



Рис. 5. Дизайн исследования

212 пациентов). Наибольшая вероятность достижения $ypN0$ наблюдалась при HER2-позитивном и трижды-негативном раке молочной железы: 62,5% и 57,65 соответственно ($p=0,018$) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц) (рис. 6).

Также был проведен анализ частоты обнаружения метастазов в лимфатических узлах в зависимости от ответа первичного очага в молочной железе на неоадьювантную химиотерапию.

Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах ($ypN0$) была максимальной в группе пациентов достигших полного регресса ($ypT0$) первичного очага в молочной железе и достигла 82,67% ($p<0,001$) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц) (рис. 7).

Биопсия сигнальных лимфатических узлов и таргетная аксиллярная лимфодиссекция после НХТ у пациентов с исходной категорией cN1 до начала неоадьювантного системного лечения

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

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

Частота ложноотрицательных заключений рассчитывалась как количество отрицательных результатов БСЛУ (отсутствие метастазов в сигнальных лимфатических узлах), деленное

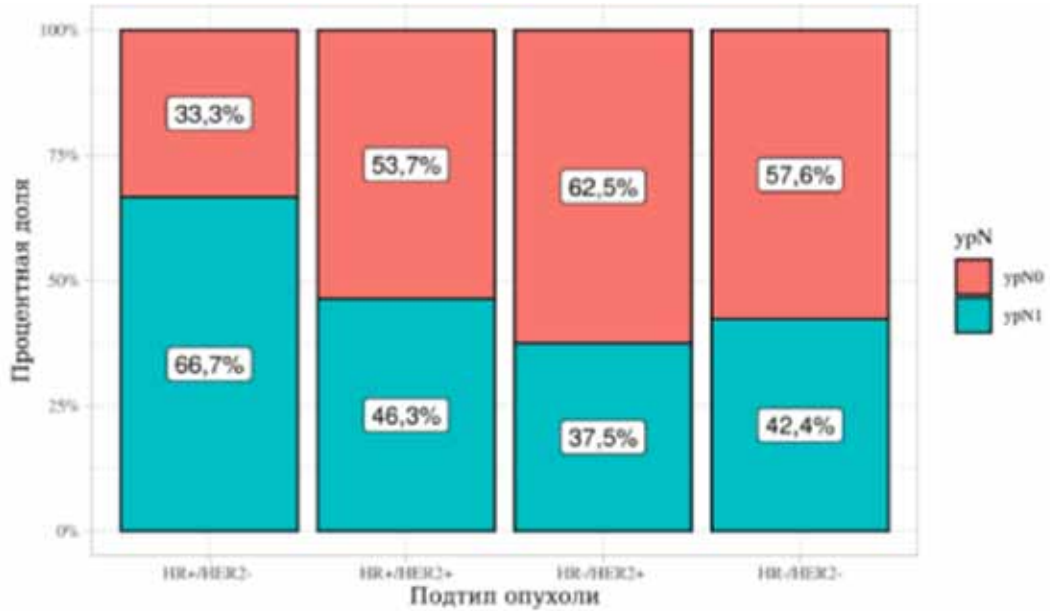


Рис. 6. Влияние биологического подтипа опухоли на частоту достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии и таргетной терапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

Выраженность корреляции между резидуальной опухолью в молочной железе и резидуальными лимфатическими узлами (ypN1) после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

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

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

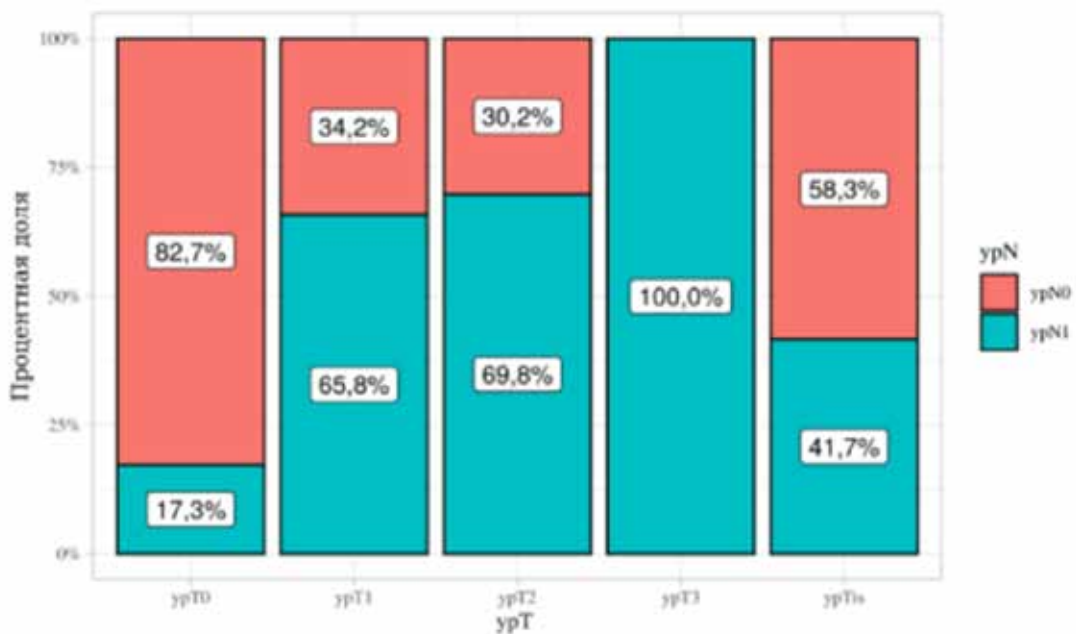


Рис. 7. Влияние степени регресса первичного очага в молочной железе на частоту достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии и таргетной терапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

на общее количество пациентов с метастазами в лимфатических узлах, обнаруженными в ходе аксиллярной лимфодиссекции.

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

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

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

При оценке вероятности выявления ложноотрицательных заключений БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 8).

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

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

Частота идентификации только одного сигнального лимфатического узла составила 21%

(40 из 193 пациентов), двух сигнальных лимфатических узлов — 30% (58 из 193 пациентов), более 3 — 49% (95 из 193 пациентов). При обнаружении только 1 сигнального лимфатического узла частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (4 из 20) (95% ДИ, от 5,7 до 43,7). При обнаружении двух сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (6 из 30) (95% ДИ, от 7,7 до 38,6). При обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 4,7% (2 из 43) (95% ДИ, от 0,0 до 15,8).

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

Методика, предложенная для стадирования аксиллярной области после неoadьювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения в два раза — со 100% до 48% (93 пациента у pN1 из 193 пациентов cN1), и повысить частоту только БСЛУ с 0% до 52% (100 пациентов у pN0 из 193 пациентов cN1).

Обсуждение

Исследование, проведенное в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, показало, что частота ложноотрицательных заключений БСЛУ у

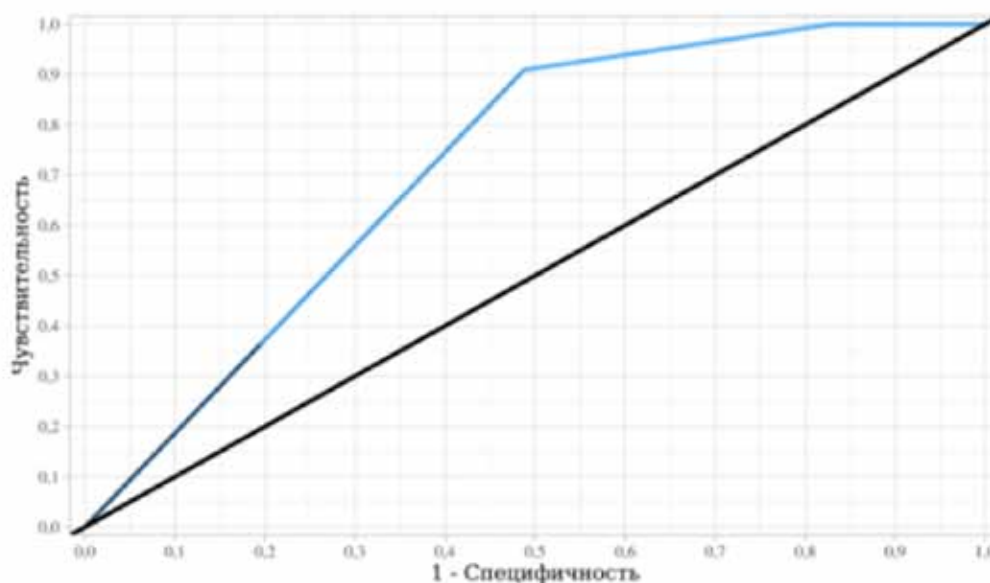


Рис. 8. Вероятность выявления ложноотрицательных заключений БСЛУ в зависимости от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов

пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неоадьювантной терапии составляет 12,9%, но значительно снижается при обнаружении 3 и более СЛУ до 4,7%. Среди всех пациентов, которым выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов, только у половины (49%) идентифицируется 3 и более СЛУ.

При сочетании БСЛУ с таргетной аксиллярной диссекцией частота ложноотрицательных заключений снижается до 5,3% и не зависит от числа идентифицированных лимфатических узлов. В нашем исследовании частота достижения полного патоморфологического регресса в аксиллярных лимфатических узлах после неоадьювантной терапии (ypN0) менялась от 33% до 62%, что близко к данным других исследований [1–5]. Несмотря на это, до недавнего времени, полная аксиллярная диссекция была единственным методом хирургического стадирования РМЖ при оценке состояния аксиллярной области у пациенток, подвергшихся неоадьювантной системной терапии.

В первоначальных мета-анализах, посвященных точности выполнения БСЛУ после НХТ, сообщалось, что частота ложноотрицательных заключений колеблется от 5 до 20%. Тем не менее, все проводимые исследования были в основном ретроспективными, выполненными лишь одним учреждением, без стандартизации хирургических методик, которые, следовательно, трудно поддаются интерпретации [16–20]. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ в исследовании ACOSOG Z1071 составила 12,6% у пациентов категории с cN1 при удалении менее 2 СЛУ. Важный урок, извлеченный из этого исследования, заключался в том, что хирургическая техника напрямую влияет на точность БСЛУ. Использование методики двойной маркировки и поиск большего количества СЛУ снижают частоту ложноотрицательных заключений. Важность хирургической техники для точности БСЛУ также была отражена в европейском исследовании SENTINA, которая подтвердила эти выводы [8]. Данные, полученные в нашем исследовании, также показали важность идентификации большего числа СЛУ при отсутствии их маркировки до начала лечения. Именно маркировка верифицированного лимфатического узла до начала лечения позволяет достичь оптимальной частоты ложноотрицательных результатов БСЛУ вне зависимости от количества удаленных аксиллярных лимфатических узлов.

Данные, представленные в исследовании ACOSOG Z1071, также показали, что удаление маркированного до начала лечения лимфатического узла позволяет снизить частоту ложноотрицательных заключений БСЛУ. В этом исследовании

170 пациентам в верифицированный лимфатический узел до начала лечения устанавливалась клипса. Среди 107 пациентов, у которых маркированный лимфатический узел был обнаружен в ходе БСЛУ, частота ложноотрицательных заключений составила 6,8% [11]. Эти данные согласуются с нашим выводом о том, что маркировка верифицированного метастатического узла является необходимым элементом последующей точной оценки состояния аксиллярной области. Этот подход также отражен в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN), предлагающих рассмотреть возможность размещения маркера в верифицированном метастатическом лимфатическом узле до начала лечения, чтобы гарантировать его удаление во время хирургического вмешательства [15]. Основная проблема с которой сталкиваются хирурги — это поиск нужного лимфатического узла с маркером, так как во время операции *add visum* — все лимфатические узлы выглядят одинаково.

Метод локализации лимфатических узлов при помощи радиоизотопных источников был предложен в Нидерландах (Netherlands Cancer Institute) [21, 22]. Процедура MARI (marking the axillary lymph node with radioactive seed — маркировка подмышечных лимфатических узлов радиоактивными зернами) включает размещение микроисточников йода-125 до начала неоадьювантной терапии. В ходе данного исследования у первых 100 пациентов маркированный узел был успешно идентифицирован в 97% случаев с частотой ложноотрицательных заключений — 7%. Стандартная процедура БСЛУ в данном исследовании не использовалась, но, по нашему мнению, данный метод необходим для точной оценки статуса подмышечных лимфатических узлов.

Заключение

Стадирование аксиллярных (подмышечных) лимфатических узлов с помощью биопсии «сигнальных» лимфоузлов (БСЛУ) при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ) применяется свыше 20 лет. Даже в случае выявления при БСЛУ двух метастатических лимфоузлов (pN+), безрецидивная выживаемость и отдаленные результаты лечения не отличаются от полной аксиллярной лимфодиссекции, если БСЛУ дополнялась лучевой терапией [25]. Представленное в статье исследование касается информативности и онкологической безопасности комбинирования БСЛУ и таргетной аксиллярной лимфодиссекции у больных РМЖ стадии cN1, перешедших в категорию ypN0 после неоадьювантной системной терапии. На основа-

нии данных, полученных в ходе исследования, мы выполняем БСЛУ не только при первичной хирургии при cN0, но и после неoadъювантной системной терапии. Мы поддерживаем мнение о том, что неоправданное удаление здоровых лимфатических узлов т.е. полная аксиллярная диссекция, в том числе после неoadъювантной терапии, является хирургической неудачей и увеличивает риск функциональных нарушений, отека и болезненности верхней конечности. При принятии решения о том, какие пациенты подходят для деэскалации хирургического этапа лечения, врачи должны учитывать и другие факторы риска местного рецидива, включая биологический подтип опухоли, возраст пациента и стадию заболевания. Кроме того, в процесс принятия решения должны быть включены врачи-радиологи и химиотерапевты, врачи-диагносты, поскольку ограничение хирургического вмешательства может повлиять на другие методы лечения.

Таргетная аксиллярная диссекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов, при условии удаления 3 СЛУ, являются надежными методами идентификации пациентов, у которых системная терапия гарантированно привела к достижению полного регресса регионарных лимфатических узлов (ypN0), тем самым избавляя больных от необходимости в выполнении калечащей полной аксиллярной лимфодиссекции.

Вклад авторов:

Емельянов А.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Черная А.В., Новиков С.Н., Гиголаева Л.П., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Песоцкий Р.С., Моргада В.В., Амиров Н.С., Чаннов В.С., Ерещенко С.С., Донских Р.В., Зернов К.Ю., Семглазов В.Ф. — получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность за помощь при проведении исследования Горелову Виктору Павловичу, главному врачу ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Ann Surg.* 1999;230:72–78.
2. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // *J Clin Oncol.* 2005;23:3676–3685.
3. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer // *Cancer.* 2010;116:2884–2889.
4. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology: Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // *JAMA.* 2013;310:1455–1461.
5. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2005;23:9304–9311.
6. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD et al. 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 // *J Clin Oncol.* 2007;25:3657–3663.
7. Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V et al. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment // *Am Surg.* 1999;65:995–998.
8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study // *Lancet Oncol.* 2013;14:609–618.
9. Boileau JF, Poirier B, Basik M et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study // *J Clin Oncol.* 2015;33:258–264.
10. Mittendorf EA, Caudle AS, Yang W et al. Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 trial data in clinical practice: Is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy? // *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2468–2473.
11. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance) // *Ann Surg* [epub ahead of print on November 26, 2015].
12. Caudle A, Yang W, Mittendorf E et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: A prospective feasibility trial // *JAMA Surg.* 2015;150: 137–143.

13. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma // *Cancer*. 2002;95:982–988.
14. Alternate approaches for clinical stage II or III estrogen receptor positive breast cancer neoadjuvant treatment (ALTERNATE) in post-menopausal women: A phase III study. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953588>
15. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology www.nccn.org
16. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer // *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3177–3184.
17. Classe JM, Bordes V, Campion L et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study // *J Clin Oncol*. 2009;27:726–732.
18. Newman EA, Sabel MS, Nees AV et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation // *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2946–2952.
19. Balch GC, Mithani SK, Richards KR et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer // *Ann Surg Oncol*. 2003;10:616–621.
20. Mamounas EP, Brown A, Anderson S et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J Clin Oncol*. 2005;23:2694–2702.
21. Donker M, Straver ME, Wesseling J et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure // *Ann Surg*. 2015;261:378–382.
22. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Br J Surg*. 2010;97:1226–1231.
23. Choy N, Lipson J, Porter C et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients // *Ann Surg Oncol*. 2015; 22:377–382.
24. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients // *Ann Surg*. 2009;250: 558–566.
25. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетцель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб, 2006 [Semiglazov V, Semiglazov V, Kletcel A. *Neinvazivnie i invazivnie opyholi molochnoy zhelezy*. SPb, 2006 (In Russ.)].

A.S. Emelyanov, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova, A.V. Komyakhov, E.A. Busko, P.I. Krzhivitsky, A.S. Artemyeva, A.V. Chernaya, S.N. Novikov, L.P. Gigolaeva, T.T. Tabagua, K.S. Nikolaev, R.S. Pesotsky, V.V. Mortada, N.S. Amirov, V.S. Channov, S.S. Yerechshenko, R.V. Donskih, K.Y. Zernov, V.F. Semiglazov

Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0

NMRC of oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg, Russia

Relevance. Axillary lymph node dissection is a redundant method of surgical treatment and axillary staging for a large number of patients receiving neoadjuvant therapy with positive lymph nodes before NCT.

Purpose of research. Improving the technique of axillary lymph node staging after neoadjuvant systemic therapy using targeted axillary dissection with I-125 microseed in addition to SLNB.

Materials and methods. The study included 212 patients with breast cancer (cT1–3N1M0) who received treatment at the breast tumors department of the N.N. Petrov NMRC of Oncology from 2019 to 2021. All patients included in the study had the cN1 initial status of the axillary lymph nodes. All patients underwent neoadjuvant systemic therapy and subsequent sentinel lymph node biopsy (SLNB). In patients with pathomorphologically proven metastatic lymph nodes (cN1) even at the initial diagnosis, lymph node marking was performed before the start of NCT and targeted axillary lymph node dissection after the completion of neoadjuvant systemic therapy. In the same patients, after SLNB and targeted axillary lymph node dissection, a complete (standard) axillary lymph node dissection was performed to determine the false-negative rate and the oncological safety of the procedure.

Results. The identification rate of only one sentinel lymph node was 21% (40 out of 193 patients), two sentinel lymph nodes — 30% (58 out of 193 patients), more than 3 — 49% (95 out of 193 patients). When only 1 sentinel lymph node was found, the false-negative rate of SLNB was 20.0% (4 of 20) (95% CI, 5.7 to 43.7). When two sentinel lymph nodes were found, the false-negative rate of SLNB was 20.0% (6 of 30) (95% CI, 7.7 to 38.6). When three sentinel lymph nodes were found, the false negative rate of SLNB was 4.7% (2 of 43) (95% CI, 0.0 to 15.8). Among 45 patients who had a microseed with the iodine-125 radioisotope installed before the start of treatment, the frequency of identifying a marked node was 100%. In 19 patients, tumor cells were found in the lymph nodes. The false-negative rate of targeted axillary dissection in combination with SLNB was 5.3% (1 of 19) (95% CI, 0.0 to 26.0).

Conclusion. Targeted axillary dissection and sentinel lymph nodes biopsy, provided that 3 SLNs are removed, are reliable methods for identifying patients in whom systemic therapy is guaranteed to achieve complete response of regional lymph nodes (ypN0), thereby relieving patients of the need to perform a crippling complete axillary lymph node dissection.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, targeted axillary dissection, radioisotope I-125, SLNB, sentinel lymph node biopsy

Поступила в редакцию 01.02.2022 г.

Сведения об авторах

Емельянов Александр Сергеевич, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ae28111992@yandex.ru

Криворотко Петр Владимирович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.krivorotko@mail.ru

Жильцова Елена Константиновна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ziltsova@yandex.ru

Комяхов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, komyahov@yandex.ru

Бусько Екатерина Александровна, канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Katrn@mail.ru

Крживицкий Павел Иванович, канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики, старший научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krzh@mail.ru

Артеьева Анна Сергеевна, канд. мед. наук, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующий патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, oipochoya@gmail.com

Чёрная Антонина Викторовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научного отделения интервенционной и диагностической радиологии, врач-рентгенолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.chernaaya@mail.ru

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Гиголаева Лариса Павловна, канд. мед. наук врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, gigosha532@gmail.com

Табагуа Тенгиз Тенгизович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tedo8308@mail.ru

Николаев Кирилл Станиславович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kirill.nikolaev87@gmail.com

Песоцкий Роман Сергеевич, сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, shipmeback@gmail.com

Мортада Виктория Владимировна, аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, vika-gukova@mail.ru

Амиров Николай Сергеевич, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, amirovn17@gmail.com

Чаннов Валентин Сергеевич, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, thisisvalya@yandex.ru

Ерещенко Сергей Сергеевич, сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.ereschenko@gmail.com

Донских Роман Владимирович, заместитель главного врача ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, rdonskih@rambler.ru

Зернов Константин Юрьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, konstantin_zernov@hotmail.com

Семиглазов Владимир Федорович, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ssemiglazov@mail.ru

Emelyanov Alexander, oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ae28111992@yandex.ru

Krivorotko Petr, doct. med. sci. leading researcher, leader of breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, Professor of oncology department North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation, dr.krivorotko@mail.ru

Zhiltsova Elena, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ziltsova@yandex.ru

Komyakhov Alexander, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, komyahov@yandex.ru

Busko Ekaterina, cand. med. sci., diagnostic department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, Katrn@mail.ru

Krzhivitsky Pavel, cand. med. sci., head of radionuclide diagnostics and nuclear medicine department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, krzh@mail.ru

Artemyeva Anna, cand. med. sci., head of the scientific laboratory of tumor morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, oinochoya@gmail.com

Chernaya Antonina, cand. med. sci., diagnostic department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, dr.chernaya@mail.ru

Novikov Sergey, doct., med., sci., prof., head of radiotherapy department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, krokon@mail.ru

Gigolaeva Larisa, cand., med., sci., oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, gigosha532@gmail.com

Tabagua Tengiz, cand., med., sci., leader of breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, tedo8308@mail.ru

Nikolaev Kirill, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, kirill.nikolaev87@gmail.com

Pesotsky Roman, oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, shipmeback@gmail.com

Mortada Viktoria, research fellow, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, vika-gukova@mail.ru

Amirov Nikolay, oncology resident, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, amirovn17@gmail.com

Channov Valentin, oncology resident, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, thisisvalya@yandex.ru

Yerechshenko Sergey, oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, dr.ereschenko@gmail.com

Donskih Roman, deputy chief medical officer, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, rdonskih@rambler.ru

Zernov Konstantin, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, konstantin_zernov@hotmail.com

Semiglazov Vladimir, doct. med. sci., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, chief researcher, leader of science department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ssemiglazov@mail.ru