



© П.В. Криворотко¹, Т.Т. Табагуа¹, С.Н. Новиков¹, Н.С. Амиров¹,
В.Е. Левченко¹, Р.С. Песоцкий¹, В.В. Мортада¹, А.С. Емельянов¹, Е.К. Жильцова¹,
В.В. Семглазов^{1,2}, П.И. Крживицкий¹, А.С. Артемьева¹, Р.В. Донских¹, В.Ф. Семглазов¹

Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов раком молочной железы с клинически не пораженными подмышечными лимфоузлами. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Petr V. Krivorotko¹, Tengiz T. Tabagua¹, Sergei N. Novikov¹, Nikolay S. Amirov¹,
Valerii E. Levchenko¹, Roman S. Pesotsky¹, Victoria V. Mortada², Aleksander S. Emelyanov¹,
Elena K. Zhiltsova¹, Vladislav V. Semiglazov^{1,2}, Pavel I. Krzhivitskiy¹, Anna S. Artemyeva¹,
Roman V. Donskih¹, Vladimir F. Semiglazov¹

Safety Evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer. Experience of N.N. Petrov NMRC of Oncology

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В данной работе представлен ретроспективный анализ применения биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) в тех группах пациентов, которые были недостаточным образом представлены в существующих клинических исследованиях. Проведён анализ безрецидивной выживаемости в группах пациентов со стадией cT3, мультицентричными формами РМЖ и пациентов, прошедших оперативный этап лечения в объёме мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом.

Цель. Оценить безопасность проведения процедуры БСЛУ у пациентов с мультицентричными опухолями, когорты пациентов с клинической стадией cT3N0M0, группы пациентов с мастэктомией и одномоментной реконструкцией эндопротезом и проанализировать выживаемость пациентов с клинической стадией cT1-3N0M0 в зависимости от биологического подтипа опухоли, у которых по результатам БСЛУ выявлены 1-2 макрометастаза, и оценить необходимость проведения интраоперационного гистологического исследования СЛУ у пациентов с cN0 статусом.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 2 854 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Процедура БСЛУ, в подавляющем большинстве случаев, проводилась с использованием радиоизотопного коллоида, меченного ^{99m}Технецием. Срочное гистологическое исследование выполнялось на основании решения оперирующего хирурга. В случае проведения срочного гистологического исследования оценка статуса лимфатических узлов (ЛУ) осуществлялась с использованием методики замороженных срезов. Среди 607 пациентов с 1–2 макрометастазами в сигнальных лимфатических узлах (СЛУ) оценивалась 5-летняя без-

Introduction. This paper presents a retrospective analysis of the use of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patient groups under-represented in existing clinical trials. Disease-free survival was analysed in the groups of patients with stage cT3, multicentric forms of cancer and patients treated by mastectomy and one-stage reconstruction with endoprosthesis.

Aim. To evaluate the safety of the SLNB procedure in patients with multicentric tumors, cohort of patients with clinical stage cT3N0M0, group of patients with mastectomy and single-stage reconstruction with endoprosthesis; to analyse the survival rate of patients with clinical stage cT1-3N0M0 depending on the biological subtype of the tumour in whom the SLNB results revealed 1-2 macrometastases; and to evaluate the necessity of intraoperative histological examination of SLN in patients with cN0 status.

Materials and Methods. We performed a retrospective analysis of 2 854 patients who underwent surgery at the Department of Breast Tumours, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology. The SLB procedure was most commonly performed using Tc-99m sulphur colloid. Urgent histological examination was performed at the discretion of the operating surgeon. In case of urgent histological examination, LN status was assessed using the frozen section technique. In 607 patients with 1-2 macrometastases in the SLN, 5-year DFS was evaluated according to the biological subtype of the tumor. Patients with multicentric forms of BC, those who had undergone mastectomy and women with clinical stage T3 BC were allocated to separate groups. In these groups, the 5-year regional recurrence rate and 5-year DFS

рецидивная выживаемость в зависимости от биологического подтипа опухоли. В отдельные группы были выделены пациенты с мультицентричными формами РМЖ, пациенты, которым была выполнена мастэктомия с реконструкцией эндопротезом и пациенты с клинической стадией Т3. В этих группах оценивалась 5-летняя частота регионарных рецидивов и 5-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от выполненного объема хирургического вмешательства на подмышечной области.

Результаты. В группе пациентов с мультицентричными опухолями безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) составила 88,7 %, в группе без АЛД — 89,5 % [HR 0,997 (95 % CI 0,207–4,802)]. Частота аксиллярных рецидивов составила 1 (1,2 %) в группе с АЛД и 2 (2,5 %) — в группе без АЛД. У пациенток с клинической стадией cT3N0M0 БРВ в группе с АЛД составила 80,8 %, без АЛД — 82,7 % [HR 1,018 (95 % CI 0,333–3,111)]. Аксиллярные рецидивы наблюдались у 3 больных (3,9 %) в группе с АЛД и 3 (3,9 %) — без АЛД. После выполнения мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом с лимфодиссекцией БРВ составила 85,8 %, без АЛД — 90,5 % [HR 1,847 (95 % CI 0,808–4,219)]. Аксиллярные рецидивы отмечались у 3 больных (3,5 %) в группе с АЛД и 4-х (3,4 %) — в группе без АЛД. Среди пациентов с 1–2 макрометастазами в ЛУ в зависимости от биологического подтипа БРВ составила 84 % для люминального А, 81,7 % — для люминального В, 76,2 % — для HER2-позитивного и 77,8 % — для трижды негативного РМЖ ($p = 0,075$). Проанализировано 915 пациентов, которым была выполнена БСЛУ без срочного гистологического исследования. Среди них у 106 (11,6 %) и у 65 (7,1 %) пациенток выявлены 1 или 2 пораженных ЛУ, соответственно, три и более пораженных ЛУ были выявлены в 17 (1,9 %) случаях. У оставшихся 727 (79,4 %) больных, по данным послеоперационного гистологического исследования опухолевых клеток в ЛУ, не обнаружено.

Ключевые слова: рак молочной железы; аксиллярная лимфодиссекция; биопсия сигнальных лимфатических узлов; хирургическое лечение рака молочной железы

Для цитирования: Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Новиков С.Н., Амиров Н.С., Левченко В.Е., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Емельянов А.С., Жильцова Е.К., Семиглазов В.В., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф. Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов раком молочной железы с клинически не пораженными подмышечными лимфоузлами. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 516-525.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525

✉ Контакты: Левченко Валерий Евгеньевич, levch.ve@gmail.com

Введение

Основным путем оттока лимфы от молочной железы являются подмышечные лимфатические узлы (ЛУ). Они же являются наиболее распространенным местом регионарного распространения опухолей молочной железы. Статус аксиллярных ЛУ является важным прогностическим фактором в лечении рака молочной железы (РМЖ) [1, 2].

Подмышечные ЛУ считались основным лимфатическим бассейном молочной железы и вторым этапом в ступенчатом распространении РМЖ. В седьмом десятилетии прошлого века V. Fisher [3, 4] и U. Veronesi [5, 6] независимо

were evaluated according to the volume of axillary surgery performed.

Results. In patients with multicentric tumors, DFS was 88.7 % in the axillary lymph node dissection (ALD) group and 89.5 % without LND [HR 0.997 (95 % CI 0.207-4.802)]. The number of axillary recurrences was 1 (1.2 %) in the ALD group and 2 (2.5 %) in the non-ALD group. In patients with clinical stage cT3N0M0, the DFS was 80.8 % in the group with ALD and 82.7 % in the group without ALD [HR 1.018 (95 % CI 0.333 to 3.111)]. Axillary recurrences were observed in 3 patients (3.9 %) in the ALD group and 3 patients (3.9 %) in the non-ALD group. After mastectomy and single-stage reconstruction with endoprosthesis, DFS was 85.8 % in the ALD group and 90.5 % without ALD [HR 1.847 (95 % CI 0.808 to 4.219)]. The number of axillary recurrences was 3 (3.5 %) in the group with ALD and 4 (3.4 %) in the group without ALD. Among patients with 1-2 macrometastases in lymph nodes, DFS by biological subtype was as follows 84 % for luminal A, 81.7 % — for luminal B, 76.2 % — for HER2-positive and 77.8 % — for triple-negative BC ($p = 0.075$). We analyzed 915 patients who underwent SLNB without urgent histological examinations. Of these, 1 or 2 affected lymph nodes were identified in 106 (11.6 %) and 65 (7.1 %) patients, respectively. 3 or more affected lymph nodes were identified in 17 (1.9 %) patients. In the remaining 727 patients (79.4 %), no tumor cells were found in the lymph nodes according to postoperative histological data.

Keywords: breast cancer; axillary lymphadenectomy; sentinel lymph node biopsy; axillary reverse mapping; breast cancer surgery

For Citation: Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Sergei N. Novikov, Nikolay S. Amirov, Valerii E. Levchenko, Roman S. Pesotsky, Victoria V. Mortada, Aleksander S. Emylyanov, Elena K. Zhiltsova, Vladislav V. Semiglazov, Pavel I. Krzhivitskiy, Anna S. Artemyeva, Roman V. Donskih, Vladimir F. Semiglazov. Safety evaluation of sentinel lymph node biopsy in patients with clinically node-negative breast cancer. Experience of N.N. Petrov NMRC of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 516-525. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525

друг от друга дали начало новой, актуальной по сей день, парадигме лечения РМЖ, что привело к отказу от старой концепции, предложенной В. Холстедом [7].

Согласно новой парадигме, РМЖ является системным заболеванием с момента возникновения опухоли, в т. ч. в период времени до установления диагноза, а увеличение объема хирургического вмешательства не улучшает выживаемости пациентов. Был предложен иной подход к хирургическому лечению РМЖ, который подразумевает сохранение молочной железы и который был встречен выраженным сопротивлением медицинского сообщества того времени. Согласно этому подходу, выживаемость паци-

ентов и появление метастазов являются скорее выражением биологических характеристик опухоли и взаимоотношений между организмом и злокачественным образованием [3].

После того, как в начале 90-ых гг. А. Джулиано впервые предложил использовать биопсию сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), эта процедура была включена в стандарты и в рутинную клиническую практику в качестве метода стадирования аксиллярной области [8, 9]. Постепенно аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) была заменена БСЛУ в качестве стандарта лечения у пациентов с клинически негативными ЛУ. Основным преимуществом этого подхода является значительно более низкая частота осложнений при БСЛУ, по сравнению с АЛД [10, 11].

Крупные рандомизированные клинические исследования подтвердили безопасность стадирования аксиллярной области с использованием только БСЛУ при отсутствии опухолевых клеток в ЛУ. В 2010 г. были представлены первые результаты исследования ACOSOG Z0011, в котором изучалась роль АЛД у первично прооперированных пациентов с клинически негативными ЛУ, которым выполнялась БСЛУ и у которых, по данным гистологического исследования, были выявлены метастазы в 1–2 ЛУ. Согласно представленным результатам, выполнение АЛД не приводило к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости, по сравнению с выполнением только БСЛУ. Однако как и ранее, было показано, что выполнение АЛД связано с большей частотой осложнений. После публикации результатов исследования ACOSOG Z0011 появился закономерный вопрос о необходимости выполнения срочного гистологического исследования удаленных сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), т. к. обнаружение 1–2 пораженных СЛУ, согласно полученным данным, не оказывает влияния на показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и объем хирургического вмешательства. Несмотря на то, что данное исследование кардинально изменило тактику лечения пациентов, некоторые подгруппы больных были недостаточно представлены в исследовании ACOSOG Z0011 для экстраполяции полученных данных на общую популяцию. Так, например, в исследование было включено относительно небольшое количество пациентов со стадией Т3, с мультицентричными формами РМЖ, а также небольшое количество пациентов, которым была выполнена мастэктомия с реконструкцией эндопротезом. Последняя группа пациентов была выделена отдельно, т. к. хирургическая техника при выполнении классической радикальной мастэктомии и мастэктомии с реконструкцией отличается, например, сохранение кожного чехла или элевация большой грудной

мышцы для формирования кармана, изменяет объем вмешательства в зоне первичного очага и для оценки безопасности данного метода был проведен сравнительный анализ.

В данной работе представлен ретроспективный анализ применения БСЛУ в тех группах пациентов, которые были недостаточным образом представлены в существующих клинических исследованиях.

Материалы и методы

Дизайн исследования и пациенты. Проведен ретроспективный анализ пациенток, которым с 01 января 2016 г. по 31 декабря 2022 г. выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. CONSORT диаграмма представлена на рис. 1.

В исследование включались первично прооперированные пациентки, которым была проведена только БСЛУ или БСЛУ с последующей АЛД.

В анализ включались больные с инвазивным РМЖ любого гистологического и биологического подтипов с клинически негативными ЛУ (сT1-3N0M0). Исключались из анализа пациентки с носительством генетических мутаций в генах BRCA1/2, больные, которым БСЛУ выполнялась после неoadьювантной системной терапии и женщины, которым при наличии показаний по тем или иным причинам не проводилась лучевая терапия.

В группе пациенток, включенных в финальную группу, был выполнен сравнительный анализ БРВ и показателей регионарного контроля у больных, которым проводилось интраоперационное гистологическое исследование и АЛД в случае поражения СЛУ, и женщин, которым осуществлялась БСЛУ без срочного гистологического исследования.

Среди пациенток с 1–2 макрочастазами в СЛУ оценивалась 5-летняя БРВ в зависимости от биологического подтипа опухоли. В отдельные группы были выделены больные с мультицентричными формами РМЖ, женщины, которым была выполнена мастэктомия и пациентки с клинической стадией Т3. В этих группах оценивалась 5-летняя частота регионарных рецидивов и 5-летняя БРВ в зависимости от выполненного объема хирургического вмешательства на подмышечной области.

Пятилетняя БРВ определялась как время от операции до морфологически подтвержденного рецидива, прогрессирования заболевания, возникновения нового злокачественного образования или смерти.



Рис. 1. CONSORT диаграмма
Fig. 1. CONSORT diagram

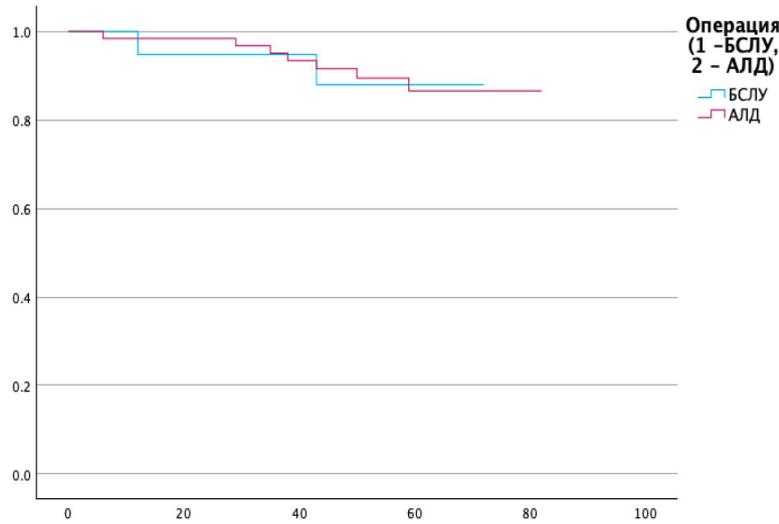


Рис. 2. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациенток с мультицентричными опухолями в зависимости от выполненного хирургического вмешательства в аксиллярной области
Fig. 2. 5-year DFS in a group of patients with multicentric tumors according to the axillary dissection. БСЛУ — SLNB; АЛД — axillary lymph node dissection

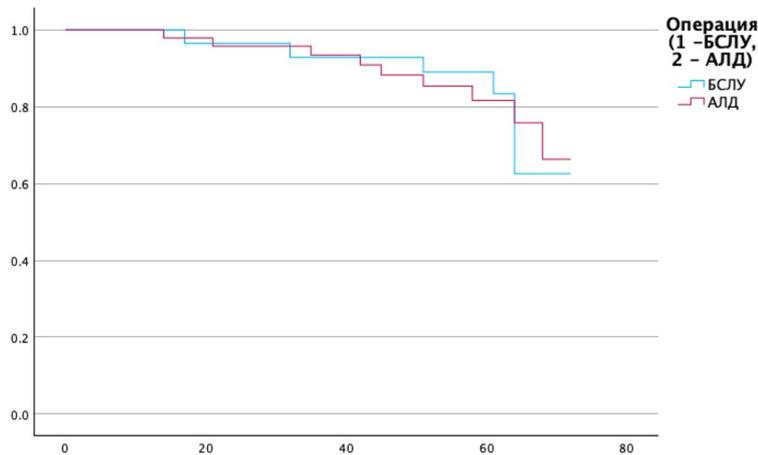


Рис. 3. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с T3 опухолями в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на аксиллярной области
Fig. 3. 5-year DFS in the group of patients with T3 tumours according to axillary dissection
БСЛУ — SLNB
АЛД — axillary lymph node dissection

Методы. Процедура БСЛУ в подавляющем большинстве случаев проводилась с использованием коллоидных радиофармпрепаратов, меченных ^{99m}Tc . Проведение срочного гистологического исследования выполнялось на основании решения оперирующего хирурга. В случае выполнения срочного исследования оценка ЛУ проводилась с использованием методики замороженных срезов.

Плановое гистологическое исследование ЛУ включало описание количества исследованных сигнальных и несигнальных (при наличии) ЛУ, указание количества пораженных ЛУ, размера опухолевого очага, наличие/отсутствие экстра-нодального распространения, а также указание стадии pN. В соответствии с классификацией AJCC поражение ЛУ классифицировалось следующим образом: макрометастазы (опухолевый очаг > 2 мм), микрометастазы (0,2–2 мм) и изолированные опухолевые клетки (ИОК; < 0,2 мм).

Последующая адъювантная терапия проводилась в соответствии со стандартами лечения на момент определения тактики.

Статистический анализ. Для сравнения непрерывных переменных между различными группами пациентов использовали или t-критерий Стьюдента, или критерий Вилкоксона, или критерий Краскела – Уоллиса. Критерий χ^2 или точный критерий Фишера применяли для оценки связи между двумя категориальными переменными. Исходы до события, включая безрецидивную выживаемость, оценивали с использованием метода Каплана – Майера. Отношение рисков оценивалось с использованием регрессии Кокса. Анализируемая популяция включала всех пациентов, соответствующих критериям включения в ретроспективную когорту пациентов. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$.

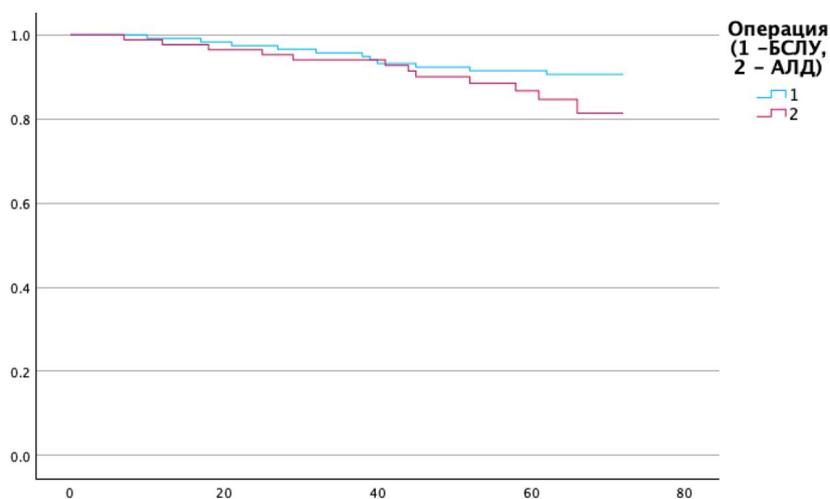


Рис. 4. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с мастэктомией в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на аксиллярной области

Fig. 4. 5-year DFS in the mastectomy group according to axillary dissection
БСЛУ — SLNB
АЛД — axillary lymph node dissection

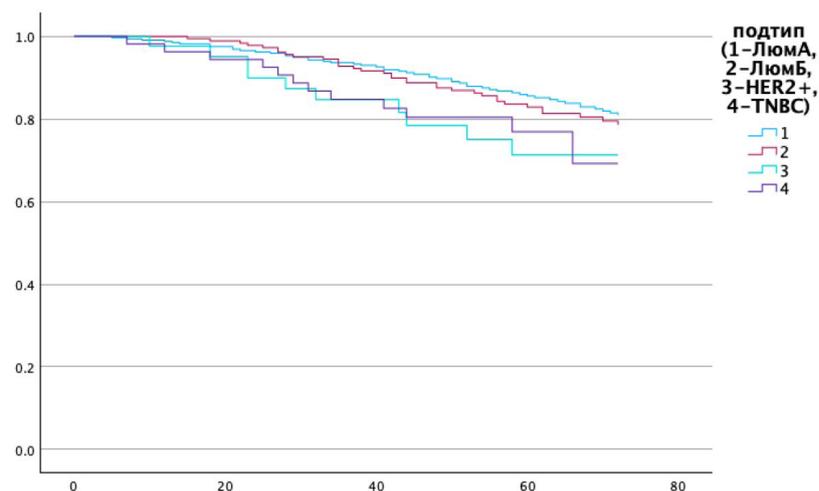


Рис. 5. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с 1–2 макрометастазами в лимфатических узлах в зависимости от биологического подтипа опухоли

Fig. 5. 5-year DFS in the group of patients with 1–2 macrometastases in lymph nodes depending on the biological subtype of the tumor.
Люм А — Luminal A subtype
Люм Б — luminal B subtype

Результаты

Проведен ретроспективный анализ данных за период с 2016 по 2022 гг. Выявлено 2 854 случаев БСЛУ у первично прооперированных пациенток. Выявлено 607 больных с 1–2 макрометастазами в СЛУ, которым была проведена БСЛУ или БСЛУ с последующей АЛД.

Группа пациентов с мультицентричными опухолями. Выявлен 81 пациент с мультицентричным РМЖ. Средний возраст составил 56,4 г. (27–84). Радикальная мастэктомия была выполнена 45 больным (55,5 %), мастэктомия с реконструкцией эндопротезом проведена в 36 случаях (44,5 %). Наиболее распространенным подтипом РМЖ был люминальный А (89 %). Среднее количество удаленных СЛУ составило 2,4 (1–7). АЛД при выявлении пораженных СЛУ была выполнена в 62 (76,5 %) случаях. Только БСЛУ без АЛД при пораженных СЛУ была выполнена у 19 (23,5 %) женщин. Медиана наблюдения составила 61,4 мес. БРВ — 88,7 % в группе с АЛД и 89,5 % — в группе без АЛД [HR 0,997 (95 % CI 0,207–4,802)]. Частота аксиллярных рецидивов составила 1 (1,2 %) в группе с АЛД и 2 (2,5 %) в группе без АЛД.

Группа пациенток с клинической стадией cT3N0M0. В анализ вошло 76 больных с операбельным РМЖ стадии cT3N0M0. Средний возраст составил 48,9 лет (33–81). Радикальная резекция молочной железы была выполнена у 7 пациенток (9 %), радикальная мастэктомия — у 41 (54 %), мастэктомию с реконструкцией эндопротезом — у 28 больных (37 %). Наиболее распространенным подтипом был люминальный А (91 %). Среднее количество удаленных СЛУ составило 1,7 (1–5). При выявлении пораженных СЛУ АЛД была выполнена в 47 (61,8 %), только БСЛУ с последующей лучевой терапией — в 29 (38,2 %) случаях. Медиана наблюдения составила 60,1 мес. Пятилетняя БРВ в группе с АЛД составила 80,8 %, после проведения только БСЛУ и последующей лучевой терапии — 82,7 % [HR 1,018 (95 % CI 0,333–3,111)]. Частота аксиллярных рецидивов в группе с АЛД оказалась равной 3 (3,9 %), в группе без АЛД — 3 (3,9 %).

Группа пациентов с мастэктомией и одномоментной реконструкцией эндопротезом. В анализ включено 202 пациенток, которым была выполнена мастэктомия с БСЛУ. Средний возраст больных составил 54,2 г. (37–82). Наиболее распространенным подтипом был люминальный А (90 %). Среднее количество удаленных СЛУ составило 2,3 (1–7). АЛД при выявлении пораженных СЛУ была выполнена в 85 (42,1 %), БСЛУ с последующей лучевой терапией — в 117 (57,9 %) случаев. Медиана наблюдения составила 63,4 мес. Пятилетняя БРВ в группе с

АЛД составила 85,8 %, без АЛД — 90,5 % [HR 1,847 (95 % CI 0,808–4,219)]. Частота аксиллярных рецидивов не отличалась: 3 (3,5 %) случая — в группе с АЛД, 4 (3,4 %) — в группе без АЛД.

Анализ выживаемости в зависимости от биологического подтипа. Медиана наблюдения составила 58,2 мес. Среди пациенток с 1–2 макрометастазами в ЛУ пятилетняя БРВ существенно не зависела от биологического подтипа РМЖ: 84 % — для люминального А, 81,7 % — для люминального В, 76,2 % — для HER2-позитивного и 77,8 % — для трижды негативного РМЖ ($p = 0.075$).

Анализ целесообразности выполнения срочного гистологического исследования. Проанализировано 915 пациенток, которым была выполнена БСЛУ без срочного гистологического исследования. Среднее количество удаленных ЛУ составило 2,1 (1–8). Среди них у 106 (11,6 %) и у 65 (7,1 %) пациентов выявлены 1 или 2 пораженных ЛУ соответственно. Три и более пораженных ЛУ было выявлено у 17 (1,9 %) больных и в последующем они подверглись повторному хирургическому вмешательству в объеме аксиллярной лимфодиссекции. У остальных 727 (79,4 %) пациенток не было обнаружено опухолевых клеток в ЛУ, по данным послеоперационного гистологического заключения. Таким образом, при отказе от срочного гистологического исследования удаленных СЛУ повторное хирургическое вмешательство потребовалось только в 1,9 % случаев.

Обсуждение

Аксиллярная лимфодиссекция является инвазивной процедурой, которая ассоциирована с высокой частотой осложнений, оказывающих значимое влияние на качество жизни больных РМЖ. Накопленный клинический опыт указывает на то, что аксиллярные рецидивы — это ранние события. В исследовании NSABP B-04 Фишер и соавт. показали, что среднее время от выполнения мастэктомии до возникновения рецидива в подмышечных ЛУ составило 14,8 мес. (3,0–134,5 мес.) [12]. В исследовании Gresco и соавт., в котором изучалось влияние хирургического вмешательства без АЛД на частоту аксиллярных и отдаленных рецидивов в группе 401 больных РМЖ диаметром менее 5 см, было показано, что среднее время до аксиллярного рецидива составило 30,6 мес. [13]. Hwang и соавт. изучали роль отказа от АЛД у 196 пациенток с позитивными СЛУ. При медиане наблюдения 29,5 мес. в этом исследовании не было зарегистрировано ни одного аксиллярного рецидива [14]. Еще в одной работе также изучалась роль

отказа от АЛД у 49 пациентов с 1–2 позитивными СЛУ. Медианное время до возникновения аксиллярного рецидива составляло 23 (8–92) мес. [15]. Низкая частота аксиллярных рецидивов в нашей работе соответствует опубликованным данным, а вероятность возникновения отсроченных аксиллярных рецидивов невелика.

Долгосрочные результаты исследования ACOSOG Z0011 продемонстрировали, что выполнение АЛД не улучшает локорегионарный контроль и выживаемость больных РМЖ стадии cT1-2 с 1–2 позитивными СЛУ, которым проводилась органосохраняющая операция и адьювантная лучевая терапия. Вместе с тем выполнение АЛД приводит к увеличению частоты осложнений [16]. Несмотря на то, что в исследовании Z0011 было достаточно много ограничений для экстраполяции данных на более широкую популяцию, а также на то, что публикация первых результатов привела к масштабной дискуссии онкологического сообщества [17, 18, 19], исследование способствовало изменению рутинной клинической практики. Так, например, в MD Anderson Cancer Center (США) и Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США) сразу после публикации первых результатов в 2011 г. были введены внутренние стандарты, которые позволили отказаться от АЛД у пациентов, подходящих под критерии включения в исследование ACOSOG Z0011 [18, 19]. В другой работе Tsao и соавт. сообщили о том, что после обновления рекомендаций частота АЛД снизилась с 82 % до 39 % [22]. Несмотря на это, в 2018 г. Morrow и соавт. опубликовали результаты опроса, который показал, что 49 % хирургов «вероятно будут» или «точно будут» рекомендовать АЛД при 1 позитивном СЛУ, а 62,6 % «вероятно будут» или «точно будут» рекомендовать АЛД при 2 позитивных СЛУ [23].

Публикация первых результатов исследования Z0011 привело к возникновению нескольких европейских клинических исследований, в которых авторы попытались ответить на вопросы, возникшие после Z0011 [24, 25, 26, 27].

Несмотря на ретроспективный характер, работа, проведенная в нашем учреждении, очень близка по целям и задачам с упомянутыми исследованиями. В проведенном сравнительном анализе показано, что в тех группах пациентов, которые были недостаточным образом представлены в исследовании ACOSOG Z0011, не наблюдается статистически значимой разницы между БСЛУ и АЛД у пациентов с 1–2 позитивными СЛУ.

Помимо влияния на объем хирургического вмешательства результаты исследования ACOSOG Z0011 привели к возникновению вопроса о необходимости срочного гистологического исследования. Традиционно, АЛД выполнялась

пациентам при обнаружении метастатического поражения СЛУ, по данным интраоперационного гистологического исследования вне зависимости от количества пораженных СЛУ. Ранее исследование замороженных срезов выполнялось всем пациентам с целью избежать выполнения АЛД у пациентов без поражения СЛУ [28, 29, 30]. С внедрением в стандарты лечения результатов Z0011, согласно которым АЛД выполняется при поражении 3 и более СЛУ, а также в связи с тем, что срочное гистологическое исследование приводит к дополнительным расходам и нагрузке на патологоанатомическую службу, наблюдается постепенное снижение использования такого подхода [31, 32]. Частота ложноотрицательных результатов методики замороженных срезов в литературе колеблется от 10 до 60 % [33, 34, 35, 36, 37]. Однако опубликовано ограниченное количество данных по частоте повторных операций при отказе от выполнения срочного гистологического исследования. В нашей работе в группе больных, которым выполнялась БСЛУ без срочного гистологического исследования частота повторных хирургических вмешательств составила всего 1,9 %, что существенно ниже, чем частота ложноотрицательных результатов самой методики замороженных срезов для интраоперационной оценки СЛУ.

В исследовании ACOSOG Z001 у 23,7 % пациентов в группе АЛД были обнаружены метастатические несигнальные ЛУ. Однако не было выявлено статистически значимой разницы в частоте аксиллярных рецидивов и БРВ между группами. Исходя из этого возникает закономерный вопрос о целесообразности удаления, в т. ч. СЛУ, особенно у пациентов, которым проводится органосохраняющая операция с последующим облучением молочной железы.

Деэскалация или полный отказ от аксиллярной хирургии в настоящий момент активно изучается в крупных рандомизированных клинических исследованиях, включая исследования SOUND, INSEMA, NAUTILUS и BOOG 2013-08. В исследовании SOUND сравнивается 5-и летняя БРВ между стандартной группой с БСЛУ и просто наблюдением среди пациентов стадии cT1N0M0. 5-и летняя БРВ в группе БСЛУ составила 94,7 % против 93,9 % в группе наблюдения (log-rank $p = 0.30$) [38]. Недавно завершился набор пациентов в исследование INSEMA, в котором планируется доказать, что деэскалация объема хирургического вмешательства на аксиллярной области не оказывает негативного влияния на показатели 5-и летней безрецидивной выживаемости, по сравнению со стандартным подходом [39]. Больные РМЖ cT1-2N0M0, которым запланирована органосохраняющая операция с последующим облучением ткани молочной железы

рандомизировались в соотношении 1:4 либо в группу наблюдения, либо в группу БСЛУ. Пациенты с позитивными СЛУ [pN+(sn)] подвергались повторной рандомизации либо в группу только БСЛУ, либо в группу АД, в случае если было выявлено 4 и меньше пораженных СЛУ. В Датском исследовании BOOG 2013-08 больные РМЖ cT1-2N0 рандомизировались либо в группу БСЛУ, либо в группу без БСЛУ. В качестве первичной конечной точки оценивается частота регионарных рецидивов через 5 и 10 лет [40]. В проспективное мультицентровое исследование NAUTILUS включаются больные РМЖ cT1-2N0, которым выполнена органосохраняющая операция. Пациентки рандомизируются в две группы: БСЛУ против наблюдения. Результаты, которые мы получим по окончании этих исследований, позволят точнее понять роль БСЛУ в стадировании и локальном контроле заболевания при ранних стадиях РМЖ.

Ретроспективный характер нашей работы, несомненно, является одним из ограничений в применении и экстраполяции полученных данных. Относительно короткое время наблюдения за больными с учетом превалирования люминальных подтипов требует более длительного наблюдения. Небольшая выборка пациентов в отдельных группах обусловлена тем, что исследование проводилось в одном центре и в анализ включались только пациенты, у которых в медицинской документации имелись корректно указанные данные. В соответствии с полученными предварительными результатами в ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России спланировано клиническое исследование с целью изучить 5-летнюю частоту регионарных рецидивов среди пациентов с гормонозависимым РМЖ стадии cT1-2N0M0 и Ki67 < 30 % в интервенционной группе только наблюдения, в сравнении со стандартной группой БСЛУ.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали:

1. У пациенток с мультицентричными опухолями молочной железы не выявлено статистически значимых различий в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на подмышечной области.

2. У пациенток с клинической стадией cT3N0M0 не выявлено статистически значимых различий в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на подмышечной области.

3. Проведенный ретроспективный анализ указывает на то, что у больных, которым вы-

полнялась мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом, отсутствуют достоверные отличия в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на подмышечной области.

4. Анализ 915 случаев БСЛУ без срочного гистологического исследования показал, что выполнение интраоперационного гистологического исследования не улучшает безопасность хирургического вмешательства на подмышечной области у пациенток с клинически негативными лимфатическими узлами.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования №10 от 18.05.2023 одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. The study protocol No. 10 dated 18.05.2023 was approved by the Biomedical Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of the MoH of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors contributed substantially to the preparation of the publication: conception of the article, acquisition and analysis of evidence, drafting and editing of the article, review and approval of the article for publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Криворотко П.В., Новиков С.Н., Табагуа Т.Т., et al. Метод определения сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы с помощью радиоизотопного и/или флуоресцентного методов. Учебно-методическое пособие, СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2024: 8-9. [Krivorotko P.V., Novikov S.N., Tabagua T.T., et al. Method for the determination of signalling lymph nodes in breast cancer using radioisotope and/or fluorescent methods. Training manual, St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2024: 8-9. (In Rus)].
- Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Криворотко П.В., et al. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов

- у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(20): 90-94. [Semiglazov V.F., Kanaev S.V., Krivorotko P.V., et al. Methodological issues of biopsy of signalling lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(20): 90-94. (In Rus)].
3. Fisher B., Fisher E.R. The biology of metastasis. In Davis JH, ed. *Current Concepts in Surgery*. New York:McGraw Hill. 1965: 321-351.
 4. Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985; 312(11): 674-81.
 5. Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M., et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981; 305(1): 6-11.
 6. Veronesi U., Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer*. 1981; 47(1): 170-5.
 7. Halsted W.S. The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Hosp. Ann Surg*. 1894; 20(5): 497-555.
 8. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994; 220(3): 391-8; discussion 398-401.
 9. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radio-localization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993; 2(6): 335-9; discussion 340.
 10. Purushotham A.D., Upponi S., Klevesath M.B., et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(19): 4312-21.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.228>.
 11. Langer I., Guller U., Berclaz G., et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg*. 2007; 245(3): 452-61.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000245472.47748.ec>.
 12. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347(8): 567-75.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020128>.
 13. Greco M., Agresti R., Cascinelli N., et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg*. 2000.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-200007000-00001>.
 14. Hwang R.F., Gonzalez-Angulo A.M., Yi M., et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer*. 2007; 110(4): 723-30.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.22847>.
 15. Sekine C., Nakano S., Mibu A., et al. Breast cancer hormone receptor negativity, triple-negative type, mastectomy and not receiving adjuvant radiotherapy were associated with axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Asian J Surg*. 2020; 43(1): 148-153.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.05.001>.
 16. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(10): 918-926.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>.
 17. Güth U., Myrick M.E., Viehl C.T., et al. The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38(8): 645-50.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.04.018>.
 18. Voutsadakis I.A., Spadafora S. Recommendation for omitting axillary lymph node dissection should be individualized in patients with breast cancer with one or two positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3901-2.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1190>.
 19. Goyal A., Dodwell D., Reed M.W., Coleman RE. Axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macrometastases: more evidence is needed to inform practice. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3902-3902.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.3717>.
 20. Dengel L.T., Van Zee K.J., King T.A., et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2013; 21(1): 22-7.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3200-6>.
 21. Caudle A.S., Hunt K.K., Kuerer H.M., et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(9): 2407-12.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1593-7>.
 22. Tsao M.W., Cornacchi S.D., Hodgson N., et al. A population-based study of the effects of a regional guideline for completion axillary lymph node dissection on axillary surgery in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(10): 3354-64.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5310-4>.
 23. Morrow M., Jagsi R., Chandler M., et al. Surgeon attitudes toward the omission of axillary dissection in early breast cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4(11): 1511.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1908>.
 24. de Boniface J., Frisell J., Andersson Y., et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017; 17(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3361-y>.
 25. Goyal A., Dodwell D. POSNOC: A randomised trial looking at axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macrometastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015; 27(12): 692-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.07.005>.
 26. Reimer T., Stachs A., Nekljudova V., et al. Restricted axillary staging in clinically and sonographically node-negative early invasive breast cancer (cT1-2) in the context of breast conserving therapy: first results following commencement of the intergroup-sentinel-mamma (INSEMA) trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017; 77(2): 149-157.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-122853>.
 27. Tinterri C., Gentile D., Gatzemeier W., et al. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in t1-2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: The SINODAR-ONE MULTICENTER RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(9): 5732-5744.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11866-w>.
 28. Chao C., Wong S.L., Ackermann D., et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*. 2001; 182(6): 609-15.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00794-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00794-2).
 29. Canavese G., Bruzzi P., Catturich A., et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-

- stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(8): 2494-500.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5177-4>.
30. Miltenburg D.M., Miller C., Karamlou T.B., Brunicardi F.C. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res*. 1999; 84(2): 138-42.-DOI: <https://doi.org/10.1006/jsre.1999.5629>.
 31. Godazande G., Moradi S., Naghshvar F., Shojaee L. Is necessary intraoperative frozen section in sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020; 21(3): 647-51.-DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.647>.
 32. Bishop J.A., Sun J., Ajkay N., Sanders M.A. Decline in frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes as a result of the american college of surgeons oncology group Z0011 Trial. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(8): 830-5.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0296-OA>.
 33. Holck S., Galatius H., Engel U., et al. False-negative frozen section of sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast*. 2004; 13(1): 42-8.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(03\)00124-3](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(03)00124-3).
 34. Geertsema D., Gobardhan P.D., Madsen E.V., et al. Discordance of intraoperative frozen section analysis with definitive histology of sentinel lymph nodes in breast cancer surgery: complementary axillary lymph node dissection is irrelevant for subsequent systemic therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(10): 2690-5.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1052-x>.
 35. Wong J., Yong W.S., Thike A.A., et al. False negative rate for intraoperative sentinel lymph node frozen section in patients with breast cancer: a retrospective analysis of patients in a single Asian institution. *J Clin Pathol*. 2015; 68(7): 536-40.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202799>.
 36. Jensen A.J., Naik A.M., Pommier R.F., et al. Factors influencing accuracy of axillary sentinel lymph node frozen section for breast cancer. *Am J Surg*. 2010; 199(5): 629-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.01.017>.
 37. Layfield D.M., Agrawal A., Roche H., Cutress R.I. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2011; 98(1): 4-17.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7229>.
 38. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(11): 1557-1564.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3759>.
 39. Reimer T., Stachs A., Veselinovic K., et al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. *EClinicalMedicine*. 2022; 55: 101756.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101756>.
 40. van Roozendaal L.M., Vane M.L.G., van Dalen T., et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 459.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3443-x>.

Поступила в редакцию / Received / 13.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 17.05.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Пётр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.
 Сергей Николаевич Новиков / Sergei N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>.
 Валерий Евгеньевич Левченко / Valerii E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6597-376X>.
 Роман Сергеевич Песоцкий / Roman S. Pesotsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>.
 Александр Сергеевич Емельянов / Aleksander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.
 Виктория Владимировна Мортада / Victoria V. Mortada / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>.
 Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>.
 Владислав Владимирович Семглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.
 Павел Иванович Крживцкий / Pavel I. Krzhivitskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.
 Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.
 Роман Владимирович Донских / Roman V. Donskih / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.
 Владимир Фёдорович Семглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

