

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-59-63>

Выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы ycT4N0M0 после неоадьювантной лекарственной терапии

М.Б. Курбанова¹, М.А. Фролова¹, Ф.Х. Шидакова², В.А. Амосова¹, К.В. Гагулаева¹, М.А. Маргушева¹,
Э.В. Янгирова¹, А.В. Петровский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Мавзуна Бахромовна Курбанова kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Биопсия сторожевого лимфатического узла – эффективный уточняющий метод диагностики, активно применяющийся при различных злокачественных новообразованиях, в том числе при раке молочной железы. Эффективность данного метода стала причиной для потенциального расширения стандартных показаний к его применению. Данная статья посвящена изучению эффективности биопсии сторожевого лимфатического узла на основании данных мировой литературы в отношении использования у пациентов с раком молочной железы ycT4N0M0 после неоадьювантной лекарственной терапии.

Ключевые слова: биопсия сторожевого лимфатического узла, рак молочной железы, неоадьювантная терапия

Для цитирования: Курбанова М.Б., Фролова М.А., Шидакова Ф.Х. и др. Выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы ycT4N0M0 после неоадьювантной лекарственной терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):59–63.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-59-63>

Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer ycT4N0M0 after neoadjuvant drug therapy

M.B. Kurbanova¹, M.A. Frolova¹, F.Kh. Shidakova², V.A. Amosova¹, K.V. Gagulaeva¹, M.A. Margusheva¹,
E.V. Yangirova¹, A.V. Petrovskiy¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Mavzuna Bakhromovna Kurbanova kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Sentinel lymph node biopsy is an effective clarifying diagnostic method that is actively used in various malignancies, including breast cancer. The effectiveness of this method has led to a potential expansion of the standard indications for its use. This article is devoted to the study of the effectiveness of sentinel lymph node biopsy based on world literature data regarding the use of ycT4N0M0 in patients with breast cancer after neoadjuvant drug therapy.

Keywords: sentinel lymph node biopsy, breast cancer, neoadjuvant therapy

For citation: Kurbanova M.B., Frolova M.A., Shidakova F.Kh. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer ycT4N0M0 after neoadjuvant drug therapy. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):59–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-59-63>

Введение

Единственным достоверным способом определения наличия и отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) при раке молочной железы (РМЖ) традиционно считается лимфодиссекция как этап радикального оперативного лечения с последующим патоморфологическим исследованием. Классическим объемом подмышечной лимфодиссекции является удаление ЛУ I–II уровня. В случае наличия обширного поражения ЛУ I–II уровней объем лимфодиссекции расширяется до удаления ЛУ III уровня, что отражено в актуальных рекомендациях NCCN. Стоит отметить, что выполнение лимфодиссекции любого уровня сопряжено с риском развития достаточно широкого спектра возможных осложнений. Это делает чрезвычайно актуальными совершенствование и внедрение в клиническую практику различных методик, позволяющих выделить те группы пациентов, для которых выполнение лимфаденэктомии не принесет никакой клинической пользы, а станет только возможной причиной возникновения осложнений. Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) является одной из таких методик.

Осложнения подмышечной лимфодиссекции

Наиболее частым осложнением после подмышечной лимфодиссекции является отек верхней конечности, который возникает из-за нарушения лимфо- и венозного оттока в виде стенозов и/или окклюзий сосудов под действием рубцовых изменений. По данным разных авторов, постмастэктомический отек возникает с частотой от 2,7 до 87,5 % [1]. Ограничение движений в плечевом суставе наблюдается в 28,0–57,5 % случаев, местные неврологические нарушения – в 0,4–73,0 % случаев. Послеоперационная лимфорея в среднем длится 6–20 дней и может быть причиной инфицирования операционной раны [2, 3]. Все это привело к развитию методик, позволяющих безопасно отказаться от выполнения лимфодиссекции. БСЛУ – одна из них. Данная процедура представляет собой идентификацию различными методами, удаление и патоморфологическое исследование ближайшего к опухоли лимфатического узла (или узлов), в котором в первую очередь могут быть обнаружены регионарные метастазы. В проспективном исследовании ALMANAC частота встречаемости послеоперационного отека руки, отмеченного через 18 мес после операции, была почти в 2 раза выше в группе лимфодиссекции по сравнению с группой БСЛУ (14 % против 7 %). Такая же тенденция отмечена в отношении онемения конечности (19 % по сравнению с 8,7 % соответственно) [4]. Многоцентровое швейцарское исследование на группе из 635 пациентов показало, что частота осложнений после БСЛУ по сравнению с лимфодиссекцией

составила 3,5 % против 19,1 % для лимфедемы, 3,5 % против 11,3 % для ограниченной подвижности руки, 8,1 % против 21,1 % для боли в руке [5].

Выполнение БСЛУ и, как следствие, уменьшение количества осложнений не должно компрометировать онкологические результаты лечения. Безопасность проведения БСЛУ при ранних стадиях РМЖ была показана в исследовании ACOSOG Z0011, в котором участвовал 361 пациент. Все пациенты были разделены на 2 группы: группа стандартной подмышечной лимфаденэктомии и группа БСЛУ (группы были сбалансированы). Результаты показали, что на период наблюдения 25 мес рецидив заболевания отмечался у 22 пациентов из группы стандартной лимфаденэктомии и у 3 пациентов из группы БСЛУ. В группе стандартной лимфаденэктомии было больше осложнений, чем в группе БСЛУ ($p = 0,02$). Отек руки также чаще возникал в группе стандартной лимфаденэктомии (29,5 %), чем в группе БСЛУ (5,6 %) [6].

В настоящее время БСЛУ при ранних стадиях РМЖ входит в стандарты лечения, чего нельзя сказать о более крупных опухолях, размеры которых идентифицируются как T3 или T4. В таких случаях необходимость проведения БСЛУ активно обсуждается. Крупный метаанализ Sh.-Q. Lin и соавт. показал, что частота ложноотрицательных результатов при БСЛУ у пациентов с размерами опухоли T1–T2 и пациентов с размерами опухоли T3–T4 сравнима: 10,7 % и 11,1 % соответственно. Метарегрессионный анализ также показал отсутствие влияния стадии заболевания на вероятность получения ложноотрицательного результата при БСЛУ [7]. Таким образом, приведенные исследования показывают перспективность и обоснованность проведения БСЛУ не только у пациентов с размерами опухоли T1–T2, но и у пациентов с более распространенным опухолевым процессом, соответствующим T3–T4.

Подмышечная лимфодиссекция после неoadъювантной химиотерапии

Очень важен вопрос о выполнении БСЛУ после проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) перед оперативным лечением РМЖ. Данный подход преследует все ту же цель – выявление группы пациентов, которые не нуждаются в выполнении излишней для них подмышечной лимфодиссекции. Следует отметить, что выполнение подмышечной лимфодиссекции после НАХТ часто является более сложной задачей по сравнению с лимфодиссекцией без предшествовавшего лекарственного противоопухолевого лечения. Изучение возможности выполнения поиска сторожевого лимфатического узла (СЛУ) после НАХТ ведется во всем мире. Продолжаются обсуждения вопроса, что выполнять в первую очередь: исследование СЛУ или НАХТ. У каждой тактики существуют свои преимущества

и недостатки. Нахождение СЛУ после неоадьювантной терапии дает преимущество, так как гистологическая оценка послеоперационного материала позволяет подобрать и назначить более подходящую терапию или уменьшить объем аксиллярной лимфодиссекции. Ранее считалось, что выполнение поиска СЛУ перед НАХТ существенно повышает частоту их нахождения и служит предиктором для локорегионарной лучевой терапии, однако в нескольких исследованиях было предположено, что, вероятно, точное установление стадии заболевания после проведенной НАХТ наиболее значимо, особенно если речь идет о проявлении регионарного метастазирования болезни. В случае отсутствия поражения СЛУ по данным БСЛУ после НАХТ лимфодиссекция может не проводиться. При наличии положительного СЛУ по данным БСЛУ лимфодиссекция должна быть включена в оперативное вмешательство. Протокол оценки СЛУ после НАХТ отличается от такового при первичной операции. После НАХТ даже наличие единичных опухолевых клеток в СЛУ является показанием для проведения лимфодиссекции [8].

Исследование A. P. Damin и соавт. продемонстрировало эффективность подхода, заключающегося в распределении пациентов после НАХТ по группам проведения и не проведения лимфодиссекции на основании данных БСЛУ после завершения НАХТ. В исследование вошли пациенты с опухолями T1–4, N1–2, которые получили НАХТ и после этого были прооперированы. Пятьдесят девять (45,0 %) пациентов с опухолями T1–T3 достигли полного клинического ответа (cN0) и были отобраны для проведения БСЛУ. СЛУ был выявлен у 55 (93,2 %) из них. У 17 (30,9 %) из этих пациентов были обнаружены метастазы в СЛУ, и им впоследствии была выполнена подмышечная лимфодиссекция. Напротив, у 38 (69,1 %) пациентов не было обнаружено метастазов в СЛУ, и им не проводилась подмышечная лимфодиссекция. После среднего периода наблюдения 55,8 мес только у 1 (2,6 %) пациента, подвергшегося БСЛУ без дополнительной подмышечной лимфодиссекции, возник рецидив в подмышечных ЛУ, по сравнению с 3 (3,2 %) пациентами в группе проведения подмышечной лимфодиссекции ($p = 0,71$). Отдаленный рецидив чаще возникал среди пациентов, перенесших подмышечную лимфодиссекцию (92,1 %), чем среди пациентов, перенесших только БСЛУ (7,9 %) ($p < 0,0006$). Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были значительно выше у пациентов, которым не проводилась подмышечная лимфодиссекция [9]. Отсутствие разницы в общей и безрецидивной выживаемости в данных 2 группах пациентов говорит о высокой точности и прогностической ценности БСЛУ после НАХТ. Также необходимо отметить, что вероятность получения ложноотрицательного результата по данным БСЛУ тем ниже,

чем большее количество ЛУ исследовано. Это было показано в работе V. Galimberti и соавт., в которой ложноотрицательный результат БСЛУ после НАХТ был получен менее чем у 10 % пациентов, которым удалили ≥ 3 СЛУ, по сравнению со значительно большим показателем у пациентов, которым было удалено 1–2 СЛУ. Также данная работа показала большую точность БСЛУ при использовании комбинированного метода выявления СЛУ (с радиоколлоидом и индоцианином синим) [10].

Проведение биопсии сторожевого лимфатического узла при размере опухоли T3–T4

В настоящее время активно обсуждается использование БСЛУ даже в группе больных РМЖ с размерами первичной опухоли, оцениваемыми как T3 и T4. Ретроспективное исследование I. de Oliveira-Junior и соавт. показало, что у части пациентов с крупной первичной опухолью (T3 и T4b) и отсутствием клинических данных в пользу N+ выполнение БСЛУ может помочь предотвратить проведение излишней подмышечной лимфаденэктомии, при этом не повлияв на частоту местного и отдаленного рецидивирования и общую выживаемость. Все пациенты ($n = 431$), включенные в данное исследование, не получали неоадьювантное лечение перед оперативным вмешательством. Адьювантная терапия назначалась в соответствии с рутинной клинической практикой, исходя из стадии заболевания и молекулярного подтипа опухоли. Медиана срока наблюдения за пациентами после операции составила 45 мес. В течение данного времени ни у одного из пациентов исследуемой группы не было выявлено прогрессирования заболевания в ипсилатеральных ЛУ. Вторая часть работы заключалась в анализе данных литературы, которые показали, что при размерах первичной опухоли, соответствующих T3, частота N0-статуса составила 32,1 %, а при T4b – 61,0 %. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что проведение БСЛУ может быть эффективным и помогает избежать излишней подмышечной лимфаденэктомии даже у пациентов с достаточно крупной первичной опухолью, классифицирующейся как T3 или T4b [11].

Еще одно исследование, проведенное W. Elnahas и соавт., также показало, что использование БСЛУ может быть эффективно у пациентов с размерами первичной опухоли, соответствующими T3. Авторы продемонстрировали, что после неоадьювантной терапии у пациентов со стадией заболевания T3N0M0 может использоваться БСЛУ, поскольку ложноотрицательный результат был достигнут в сравнительно малой группе пациентов. В группе пациентов с размерами опухоли T1–T3 успешная идентификация СЛУ была достигнута в 97,1 % случаев. Стоит отметить, что группы пациентов были небольшими (к примеру, группа

пациентов с размером опухоли Т3 включала 8 больных) [12].

В другом исследовании, проведенном в 2016 г., приняли участие 170 пациентов с диагнозом РМЖ Т2–4N0–1M0, получавшие НАХТ на основе антрациклинов. Было показано, что чувствительность и точность идентификации СЛУ соответствуют таковым, отмеченным в других исследованиях БСЛУ, даже при отсутствии признаков опухолевого поражения, ранее описываемых как метастатически пораженные ЛУ после НАХТ. Однако следует отметить, что в исследовании из 170 пациентов только 8 имели стадию заболевания сT4N0M0 [13].

По данным рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), пациентам со стадией заболевания IIIB (сT4N0M0) после НАХТ рекомендуется выполнять мастэктомию с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией. Стоит отметить, что, согласно рекомендациям NCCN, хирургическое лечение с применением методики БСЛУ возможно после проведения НАХТ при любой стадии заболевания, в том числе IIIB (сT4N0M0). В связи с этим в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводится проспективное нерандомизированное исследование результатов применения методики БСЛУ у пациентов с диагнозом РМЖ сT4N0–1M0 после неoadъювантной лекарственной терапии (ycN0). Данное исследование поможет определить диагностическую точность метода БСЛУ у больных РМЖ сT4N0–1M0 после неoadъювантной лекарственной терапии (ycN0), помочь разработать критерии отбора больных РМЖ ycT4N0M0 на проведение БСЛУ после НАХТ, а также определить прогноз пациентов, которым была выполнена БСЛУ после неoadъювантной лекарственной терапии при стадии сT4N0–1M0 (ycN0). В исследование вошло 506 пациентов с диагнозом РМЖ сT4N0–1M0 (ycN0), прооперированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 2014–2023 гг. Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1) больные РМЖ сT4N0–1M0 (ycN0), получившие неoadъювантную лекарственную терапию в 2014–2020 гг., которым было выполнено радикальное хирургическое лечение с аксиллярной лимфаденэктомией ($n = 300$), а также больные РМЖ сT4N0–1M0 (ycN0), проходившие лечение в 2020–2023 гг., получившие неoadъювантную лекарственную те-

- рапию, которым была выполнена БСЛУ с последующей аксиллярной лимфаденэктомией ($n = 50$);
- 2) больные РМЖ сT4N0–1M0 (ycN0), проходившие лечение в 2020–2023 гг., получившие неoadъювантную лекарственную терапию, которым была выполнена БСЛУ ($n = 156$).

При анализе контрольной группы пациентов (больные РМЖ сT4N0–1M0 (ycN0), получившие неoadъювантную лекарственную терапию в 2014–2020 гг., которым было выполнено радикальное хирургическое лечение с аксиллярной лимфаденэктомией ($n = 300$)) при плановом гистологическом исследовании метастатическое поражение ЛУ было выявлено в 76 (25,3 %) случаях. Местный рецидив при последующем динамическом наблюдении диагностирован у 5 (1,7 %) пациентов, отдаленное метастазирование – у 13 (4,3 %). Суммарно прогрессирование заболевания было выявлено у 18 (6 %) пациентов. Полученные данные говорят об острой необходимости в проведении данного исследования, а также о возможном пересмотре настоящих клинических рекомендаций по лечению данной категории больных.

Заключение

Биопсия сторожевого лимфатического узла является активно развивающимся методом, позволяющим индивидуализировать лечение пациентов с локализованным РМЖ. Метод демонстрирует эффективность как при первичной операции, так и после проведенной НАХТ, что позволяет применять его в различных клинических ситуациях. Данная методика позволяет без снижения эффективности противоопухолевого лечения избежать ненужной подмышечной лимфодиссекции, часто сопряженной с большим количеством осложнений, таких как отек конечности, лимфорея, снижение мобильности и объема движения в плечевом суставе, парестезия, косметические дефекты и др. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что БСЛУ можно использовать и у пациентов с более распространенным опухолевым процессом, соответствующим Т3–4. Это позволит значительно расширить группу пациентов, которые могут извлечь выгоду из применения БСЛУ. Дальнейшее изучение эффективности и безопасности БСЛУ при опухолях Т3–4 и ее имплементация в клиническую практику в Российской Федерации позволят значительно улучшить качество жизни пациентов с локализованным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ермошенкова М.В., Зикийаходжаев А.Д., Филоненко Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению постмастэктомического синдрома. Вестник восстановительной медицины 2014;(5):68–84. Ermoshchenkova M.V., Zikiryakhodzhaev A.D., Filonenko E.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of postmastectomy syndrome. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Journal of Restorative Medicine 2014;(5):68–84. (In Russ.).
2. Galimberti V., Chifu C., Rodriguez Perez S. et al. Positive axillary sentinel lymph node: Is axillary dissection always necessary? Breast 2011;20(Suppl 3):S96–S98. DOI: 10.1016/s0021-7697(07)79774-0
3. Kilbreath S.L., Refshauge K.M., Beith J.M. et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. Breast 2016;28:29–36. DOI: 10.1016/j.breast.2016.04.011
4. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. Randomized Controlled Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98(9): 599–609. DOI: 10.1093/jnci/djj158
5. 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. Ann Surg 2007;245(3):452–61. DOI: 10.1097/01.sla.0000245472.47748.ec
6. Jo H., Lee E., Song E. et al. Comparison of clinical outcomes between sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection in a single-center Z0011-eligible breast cancer cohort. Korean J Clin Oncol 2020;16(1):18–24. DOI: 10.14216/kjco.20004
7. Lin Sh.-Q., Vo N.-Ph., Yen Y.-Ch. et al. Outcomes of sentinel node biopsy for women with breast cancer after neoadjuvant therapy: Systematic review and meta-analysis of real-world data. Ann Surg Oncol 2022;29(5):3038–49. DOI: 10.1245/s10434-021-11297-z
8. Franceschini G., Di Leone A., Martin Sanchez A. et al. Update on sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patient. Ann Ital Chir 2020;91:465–8.
9. Damin A.P., Zancan M., Melo M.P. et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: Guiding a more selective axillary approach. Breast Cancer Res Treat 2021;186(2):527–34. DOI: 10.1007/s10549-020-06011-8
10. Galimberti V., Ribeiro Fontana S.K., Maisonneuve P. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur J Surg Oncol 2016;42(3):361–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.11.019
11. De Oliveira-Junior I., Nahas E.A.P., Cherem A.C. et al. Sentinel lymph node biopsy in T3 and T4b breast cancer patients: Analysis in a tertiary cancer hospital and systematic literature review. Breast Care 2021;16:27–35. DOI: 10.1159/000504693
12. Elnahas W., Hamdy O., Abdel Wahab K. et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Single center experience. Surg Sci 2018;9(1):52–61. DOI: 10.4236/ss.2018.91006
13. Andreis D., Bonardi S., Allevi G. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with T2 to T4, N0 and N1 breast cancer. Breast 2016;29:55–61. DOI: 10.1016/j.breast.2016.07.003

Вклад авторов

М.Б. Курбанова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

М.А. Фролова, А.В. Петровский: научная консультация, редактирование статьи;

Ф.Х. Шидакова, В.А. Амосова, К.В. Гагулаева, М.А. Маргушева, Э.В. Янгирова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.B. Kurbanova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the article;

M.A. Frolova, A.V. Petrovskiy: scientific consultation, editing the article;

F.Kh. Shidakova, V.A. Amosova, K.V. Gagulaeva, M.A. Margusheva, E.V. Yangirova: obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.