

Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотко^{1,2}, Е.К. Жильцова¹, С.В. Канаев¹, Е.С. Труфанова¹,
П.И. Крживицкий¹, А.В. Комяхов¹, Т.Т. Табагуа¹, К.С. Николаев¹, А.А. Бессонов¹, В.Г. Иванов¹,
Л.П. Гиголаева¹, О.А. Иванова¹, К.Ю. Зернов¹, Г.А. Дашян¹, В.В. Семиглазов¹, А.С. Емельянов¹,
Е.А. Бусько¹, А.В. Чёрная¹, А.С. Артемьева¹, С.Н. Новиков¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия,
191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Елена Константиновна Жильцова ziltsova@yandex.ru

Биопсия сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов (ЛУ) начала выполняться в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России почти 20 лет назад. В первые годы для обнаружения сигнальных ЛУ использовался контрастно-визуальный метод (1 % синий изосульфат и контроль трифенилметаном), он был применен у 640 пациенток с ранним (T1–2N0M0) раком молочной железы (РМЖ). У 150 пациенток из этой когорты независимо от результатов сигнальной биопсии выполнялась стандартная аксиллярная лимфодиссекция. Частота ложноотрицательных заключений сигнальной биопсии варьировала от 4,6 до 6,6 %.

Начиная с 2012 г. стал применяться радиоизотопный метод визуализации сигнальных ЛУ с внутри опухолевым введением коллоидных частиц ^{99m}Tc-технефита (у 708 пациенток с РМЖ T1–3N0M0). Диагностические показатели такой биопсии сигнальных ЛУ были следующими: чувствительность 58,9 %, специфичность 96,2 %, диагностическая точность 87,1 %.

Параллельно с 2016 г. началось изучение диагностической точности и безопасности биопсии аксиллярных ЛУ после неоадьювантной системной терапии. В исследование было включено 263 пациентки с РМЖ T1N1–3M0, T2–3N0–3M0, T4N0–1M0. Для оценки клинического статуса аксиллярных ЛУ использовались ультразвуковое исследование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, маммография до начала и после завершения неоадьювантной химиотерапии с таргетной терапией или без нее (трастузумаб). У части пациенток в последние годы использовался двойной метод маркировки сигнальных ЛУ (радиоизотопный и флуоресцентный методы).

У пациенток с исходным cN⁺-статусом частота ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных ЛУ составила 13,6 %, а у пациенток с исходным cN0-статусом – 7,7 %.

Исследование с двойным контрастированием аксиллярных ЛУ и таргетной метки метастатического ЛУ до начала неоадьювантной системной терапии продолжается. Всего за эти годы биопсия сигнальных ЛУ различной модификации выполнена более чем у 2000 пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, биопсия аксиллярных подмышечных лимфатических узлов, адьювантное и неоадьювантное лечение, контрастная биопсия, радиоизотопная биопсия, флуоресцентная маркировка

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):12–20.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20



Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer

V.F. Semiglazov¹, P.V. Krivorotko^{1,2}, E.K. Zhiltsova¹, S.V. Kanaev¹, E.S. Trufanova¹, P.I. Krzhivitskiy¹, A.V. Komyakhov¹,
T.T. Tabagua¹, K.S. Nikolaev¹, A.A. Bessonov¹, V.G. Ivanov¹, L.P. Gigolaeva¹, O.A. Ivanova¹, K. Yu. Zernov¹, G.A. Dashyan¹,
V.V. Semiglazov¹, A.S. Emelyanov¹, E.A. Busko¹, A.V. Chernaya¹, A.S. Artemyeva¹, S.N. Novikov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St.,
Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Biopsy of signal (sentinel) lymph nodes (LN) has been performed at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, for almost 20 years. In the first few years, contrast-visual method (1 % blue isosulfan and triphenyl methane control) was used in 640 patients with early (T1–2N0M0) breast cancer. In 150 patients from this cohort, standard axillary dissection was performed irrespectively of the results of signal (sentinel) biopsy. The rate of false positive responses varied between 4.6 and 6.6 %. Since 2012, radioisotope method of visualization of signal LN with intratumor administration of ^{99m}Tc-technephyte colloid particles has been used (in 708 patients

with T1–3N0M0 breast cancer). This type of signal LN biopsy had the following diagnostic characteristics: sensitivity was 58.9 %, specificity was 96.2 %, diagnostic accuracy was 87.1 %.

In parallel with this study, in 2016 a study of diagnostic accuracy and safety of biopsy of axillary LN after neoadjuvant systemic therapy was started. The study included 263 patients with T1N1–3M0, T2–3N0–3M0, T4N0–1M0 breast cancer. To evaluate clinical status of axillary LN, ultrasound, single-photon emission computed tomography, mammography at baseline and after completion of neoadjuvant chemotherapy ± targeted therapy (trastuzumab) were performed. In some patients, in the recent years a double method of signal LN labeling (radioisotope and fluorescent methods) was used.

In patients with baseline cN⁺-status, the rate of false positive signal LN biopsy conclusions was 13.6 %, in patients with baseline cN0-status it was 7.7 %.

The study of double contrast of axillary LN and targeted label of metastatic LN prior to neoadjuvant systemic therapy continues. In total, various modifications of biopsy of signal LN were performed in 2,000 patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, axillary lymph node biopsy, adjuvant and neoadjuvant treatment, contrast biopsy, radioisotope biopsy, fluorescent labeling

For citation: Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(1):12–20. (In Russ.).

Введение

Постепенное практическое внедрение органосохраняющих операций при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ) обусловило разработку и обоснование ограниченных вмешательств в подмышечной зоне. Эти важнейшие достижения в хирургии молочной железы, дополненные усовершенствованием лучевой терапии, позволили говорить об органосохраняющем лечении РМЖ.

За последние десятилетия доказано, что риск ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) не превышает 2–6 %, а частота подмышечных рецидивов еще ниже (0,9–1,0 %) при ранних (T1–2N0) стадиях РМЖ. Таким образом, БСЛУ безопасна и надежна при раннем РМЖ. А может ли она применяться при более распространенных опухолях, лечение которых все чаще начинается с неoadъювантной системной терапии (в основном с химиотерапии)? Уже сейчас неoadъювантная терапия и ее новые модификации позволяют достичь при HER2-положительном и трижды негативном РМЖ полного клинического ответа и патоморфологического регресса у 40–45 % пациенток. Происходит конверсия РМЖ из II–III стадии в I или даже 0 стадию (урT0N0M0). В таких случаях, как правило, выполняются органосохраняющие операции с последующей лучевой терапией и адъювантным лечением. Чтобы рекомендовать органосохраняющее лечение, каковое проводится при изначально ранних стадиях РМЖ, необходимо доказать информативность и безопасность БСЛУ у пациенток, подвергающихся неoadъювантной системной терапии.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (ЛУ) начала выполняться в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России почти 20 лет назад. С 2002 г. эта процедура проводится в научных исследованиях локального лечения раннего РМЖ. С 2002 по 2011 г. в исследование

было включено 640 пациенток с РМЖ cT1–2N0M0. Для обнаружения сигнальных ЛУ использовался контрастно-визуальный метод (введение рядом с опухолью 1 % раствора синего изосульфата (лимфазурина) или запатентованного в Европе сине-фиолетового контрастного вещества трифенилметана, схожего по структуре с синим изосульфатом).

На 1-м этапе изучения информативности БСЛУ в период 2002–2004 гг. в исследование было включено 150 пациенток с ранним РМЖ (cT1–2N0M0). На этом этапе всем пациенткам после биопсии и выявления окрашенных (сигнальных) ЛУ и срочного (по заморозке) гистологического исследования выполнялась стандартная лимфаденэктомия всех 3 уровней. На основании окончательного гистологического исследования всех удаленных ЛУ стало возможным определить частоту ложноотрицательных заключений БСЛУ. Этот показатель составил от 4,6 до 6,6 %. Дальнейшее применение контрастно-визуального метода (2004–2011 гг.) в группе из 490 пациенток, включавшей наряду с больными РМЖ ранних стадий (cT1–2N0M0) и пациенток с более распространенными опухолями (T3N0M0), в основном подтверждало результаты этого этапа исследования (2002–2004 гг.).

Вместе с тем из-за проблем импорта лимфазурина и трифенилметана начиная с 2012 г. был избран наиболее популярный в то время радиоизотопный метод визуализации сигнальных ЛУ с внутриопухолевым введением коллоидных частиц ^{99m}Tc-технефита (включено 708 пациенток).

Параллельно с этим в 2016 г. началось изучение диагностической точности БСЛУ после неoadъювантной системной терапии. В то же время внедряется метод идентификации сигнальных ЛУ с помощью комбинации радиоизотопного и флуоресцентного методов при ранних стадиях РМЖ (cT1–2N0M0). Всего за эти годы в исследование БСЛУ в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России было включено более 2000 пациенток с РМЖ.

Показатели диагностической ценности и информативности контрастно-визуального (лимфазурин) метода определения сигнальных ЛУ (1-й и 2-й этапы исследования) нами неоднократно публиковались, поэтому в данной работе они детально не представлены. Более привлекательными на сегодняшний день представляются результаты применения радиоизотопного метода визуализации сигнальных ЛУ при ранних стадиях РМЖ в условиях адьювантного лечения, особенно в случаях более распространенных опухолей (pN⁺), и после неoadьювантной системной терапии (3, 4 и частично 5-й этапы исследования).

Третий этап исследования: радиоизотопный метод визуализации сигнальных лимфатических узлов в условиях адьювантного лечения

На 3-м этапе исследования в период с 2012 по 2016 г. в отделении проходили лечение 708 пациенток с диагнозом РМЖ ранних стадий (сT1–2N0). Критериями включения в исследование были морфологически верифицированный РМЖ; полное предоперационное физикальное и инструментальное обследование, подтверждающее cN0-статус аксиллярных ЛУ; отсутствие предоперационного противоракового лечения. Средний возраст больных составил 50 лет (от 27 до 80 лет).

Радиоизотопную визуализацию сигнальных ЛУ проводили после внутритропухолевого введения коллоидных частиц ^{99m}Tc-технефита диаметром от 200 до 1000 нм. Объем инъекции составлял от 0,1 до 1 мл, что соответствовало дозе 37–150 МБк. В течение первых 30 мин после введения радиофармпрепарата (РФП) до момента появления изображения сигнального ЛУ выполняли статические исследования с интервалом 5–10 мин [1]. Отсроченную сцинтиграфию

проводили через 240 мин [1]. Непосредственно перед началом хирургического лечения выполняли поиск сигнального ЛУ с помощью гамма-детектора и ставили метку на коже в месте его предполагаемого расположения [1]. Через кожный разрез проводили повторный поиск сигнального ЛУ, который определялся как узел с наибольшим накоплением РФП [1]. Контроль накопления РФП осуществляли и в оставшихся ЛУ; в случае обнаружения ЛУ с постоянным коэффициентом накопления РФП выполняли их удаление [1]. Наличие опухолевых клеток в сигнальном ЛУ в интраоперационном гистологическом материале было показанием для подмышечной лимфодиссекции. В дальнейшем этим пациенткам проводили курс послеоперационной химиолучевой терапии.

Результаты. Сигнальные ЛУ были обнаружены у 664 (94,2 %) пациенток из 708. Число сигнальных ЛУ варьировало от 1 до 4. Суммарно выявлено 798 сигнальных ЛУ, при этом среднее число сигнальных ЛУ на 1 пациентку составило 1,2. Для гистологического исследования было удалено 1094 сигнальных ЛУ, среднее число сигнальных ЛУ на 1 пациентку – 1,5 (медиана 1). Всего же резецировано 2066 аксиллярных ЛУ, среднее число на 1 пациентку – 2,9 (медиана 2).

У 122 (18,4 %) пациенток выявлено поражение аксиллярных ЛУ, у 542 (81,6 %) пациенток поражения не было. Число пораженных ЛУ варьировало от 1 до 12, среднее число пораженных ЛУ на 1 пациентку – 2,65 (медиана 3).

В табл. 1 суммированы сведения о числе выявленных и пораженных сигнальных ЛУ.

После объединения пациенток с невыявленными и 1 выявленным сигнальным ЛУ число истинно положительных результатов составило 102 (14,4 %) (случаи подтверждения поражения сигнального ЛУ), число истинно отрицательных (заклучения об отсутствии

Таблица 1. Соотношение числа выявленных и пораженных сигнальных лимфатических узлов (n = 708)

Table 1. Ratios between detected and affected signal lymph nodes (n = 708)

Статус Status	0 СЛУ (n = 44) 0 SLN (n = 44)	1 СЛУ (n = 557) 1 SLN (n = 557)	2 СЛУ (n = 83) 2 SLN (n = 83)	3 СЛУ (n = 21) 3 SLN (n = 21)	4 СЛУ (n = 3) 4 SLN (n = 3)	Всего Total
Нет поражения Unaffected	24	491	58	11	2	586
1	5	36	9	3	0	48
2	3	5	6	3	0	14
3	1	5	4	2	1	12
≥4	11	20	6	2	0	28
Есть поражение Affected	20	66	25	10	1	122

Примечание. СЛУ – сигнальный лимфатический узел.

Note. SLN – signal lymph node.

поражения сигнального ЛУ) – 515 (72,7 %); гипердиагностика (ложноположительные заключения) у 20 (2,8 %) пациенток, гиподиагностика (ложноотрицательные заключения) – у 71 (10 %) (табл. 2).

Таблица 2. Бинарная классификация совпадения и расхождения диагнозов с ошибками I и II рода при биопсии сигнальных лимфатических узлов (n = 708)

Table 2. Binary classification of agreement and discrepancy of diagnoses with type I and II errors in biopsy of signal lymph nodes (n = 708)

Результат Result	Число биопсий сигнального лимфатического узла, n (%) Number of signal lymph node biopsies, n (%)
Истинно положительный True positive	102 (14,4)
Истинно отрицательный True negative	515 (72,7)
Ложноположительный False positive	20 (2,8)
Ложноотрицательный False negative	71 (10,0)

При анализе результатов выявления сигнального ЛУ при обследовании 708 пациенток чувствительность, специфичность и общая точность метода составили 58,9; 96,3 и 87,1 % соответственно (табл. 3) [2].

Таблица 3. Диагностические показатели биопсии сигнальных лимфатических узлов

Table 3. Diagnostic characteristics of signal lymph node biopsy

Диагностический показатель Diagnostic characteristic	Значение, % Value, %
Чувствительность Sensitivity	58,9
Специфичность Specificity	96,3
Диагностическая точность Diagnostic accuracy	87,1
Предсказательная ценность положительного результата Predictive value of a positive result	83,6
Предсказательная ценность отрицательного результата Predictive value of a negative result	87,9

Согласно рекомендациям экспертов St. Gallen, ESMO, UICC у больных РМЖ базовыми неинвазивными методами выявления метастатического поражения подмышечных ЛУ являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгеновская компьютерная томография. Основными диагностическими признаками,

которые используются для установления опухолевых изменений в ЛУ, и в случае выполнения рентгеновской компьютерной томографии, и при проведении УЗИ остаются изменения размеров, формы и структуры подмышечных ЛУ [3]. Вместе с тем, как показывает накопленный клинический опыт, лучевые критерии оценки не обладают ни высокой специфичностью, ни достаточной чувствительностью [3]. В частности, метаанализ 16 исследований показал, что чувствительность различных лучевых методов диагностики метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ колеблется от 43,9 до 71 %, в то время как показатель чувствительности метода в целом составляет 75,2–86,2 % [3–7].

В последнее десятилетие функциональные методы визуализации злокачественных новообразований, в первую очередь позитронно-эмиссионная томография с меченым аналогом глюкозы (¹⁸F-фтордезоксиглюкоза), рассматриваются как многообещающая альтернатива анатомическим методам диагностики [3, 8]. С другой стороны, в настоящее время появились многочисленные публикации, в которых указывается на то, что первоначальные высокие диагностические показатели (чувствительность 92–100 %, специфичность 86–100 %) позитронно-эмиссионной томографии, полученные у пациенток с распространенным РМЖ и пальпируемыми изменениями в подмышечной области, оказались значительно ниже у больных с субклиническим поражением подмышечных ЛУ [3]. К примеру, при сравнительном анализе возможностей БСЛУ и позитронно-эмиссионной томографии чувствительность последней не превышала 42 % [3, 8].

В нашем исследовании при анализе результатов выявления сигнального ЛУ при обследовании 708 пациенток чувствительность, специфичность и общая точность метода составили 58,9; 96,3 и 87,1 % соответственно, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов – 83,6 и 87,9 % соответственно [3].

Обладая высокой специфичностью и предсказательной ценностью отрицательного результата, метод БСЛУ не дает ложноположительных заключений при отсутствии выявленных сигнальных ЛУ. Таким образом, согласно полученным показателям информативности, необходимо валидировать методику БСЛУ.

Четвертый этап исследования: радиоизотопный метод визуализации сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии

Начиная с 2016 г. в исследование включено 263 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T1N1–3, T2N0–3, T3N0–3, T4N0–1). На амбулаторном этапе проводили обследование, включавшее маммографию, УЗИ молочных желез и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с компьютерной

томографией (ОФЭКТ-КТ), трепанобиопсию опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, Ki-67, HER2), пункционную биопсию аксиллярных ЛУ с цитологическим исследованием. В исследовании у части пациенток проводили неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) с таргетной терапией с оценкой эффекта после 2, 4 и 6-го цикла. Находки при маммографическом обследовании описывали согласно рекомендациям системы BI-RADS [9]. УЗИ проводили с использованием линейного датчика частотой 13 МГц. Увеличение подмышечного ЛУ >10 мм в наименьшем диаметре, изменение его формы, ультразвукового сигнала от кортикального слоя и/или его расширение, исчезновение «жировых ворот» ЛУ рассматривали в качестве УЗ-признаков его метастатического поражения. ОФЭКТ-КТ проводили с целью установления распространения опухолевого процесса. Сбор информации начинали через 5–15 мин после введения в вену одной из стоп 740–1000 МБк ^{99m}Tc-технетрила. Признаками метастатического поражения подмышечных ЛУ считались классические критерии: округлая форма и увеличение размеров ЛУ по короткой оси (>10 мм), солидная структура ЛУ (отсутствие «жировых ворот»), неравномерное увеличение толщины кортикального слоя ЛУ (>4 мм). Округлые ЛУ с солидной структурой (без «жировых ворот») размерами до 10 мм по короткой оси также оценивались как пораженные [10].

Во время операции выполняли БСЛУ с маркировкой ЛУ и последующую аксиллярную лимфодиссекцию. Начиная с 2019 г. при клиническом полном регрессе опухоли и регионарных ЛУ (усN0), подтвержденном сигнальном ЛУ с удалением минимум 3 ЛУ (урN0) подмышечную лимфодиссекцию не проводили. За сутки перед операцией выполняли радиоизотопную визуализацию ЛУ в виде серии статических изображений, полученных после внутриопухолевого введения радиоколлоида ^{99m}Tc-технефита. Были определены сигнальные ЛУ, которые представляли собой единственный ЛУ, накапливающий радиоколлоид, или первый визуализированный ЛУ, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

Непосредственно перед началом хирургического лечения с помощью гамма-детектора выполняли поиск сигнального ЛУ и ставили метку на коже в месте его предполагаемого расположения. Через кожный разрез тупым и острым путем выделяли ЛУ с наибольшим накоплением РФП. После удаления сигнального ЛУ проводили контроль накопления РФП в оставшихся ЛУ. В случае нахождения узлов с постоянным коэффициентом накопления РФП их также отправляли на гистологическое исследование. Операцию завершали аксиллярной лимфодиссекцией.

Результаты. Сначала в 1-й группе пациенток ($n = 94$) оценивали диагностические возможности УЗИ

и ОФЭКТ-КТ для сравнительной оценки статуса аксиллярных ЛУ до начала НАХТ и после ее завершения. Чувствительность, специфичность и точность УЗИ составили 90; 55,9 и 77,7 % соответственно; предсказательная ценность положительного результата составила 78,3 %, предсказательная ценность отрицательного результата – 76 %. Метод ОФЭКТ-КТ также оказался весьма информативным: чувствительность высокая (98,3 %), специфичность относительно низкая (41,7 %), предсказательная ценность положительного результата – 85,7 %, предсказательная ценность отрицательного результата – 76,2 %. Полученные данные соответствуют данным метаанализа 16 различных исследований, где диагностическая ценность УЗИ для определения метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ варьирует от 43,9 до 71 %, в то время как показатель чувствительности метода в целом составляет 75,2–86,2 % [11]. Диагностическая ценность ОФЭКТ-КТ при исследовании регионарных ЛУ до начала лечения оказалась достаточно высокой: чувствительность метода составила 93,8 %, при этом доля ложноотрицательных результатов была невелика (2 %). После НАХТ чувствительность ОФЭКТ-КТ снизилась до 59,4 %, число ложноотрицательных результатов увеличилось до 13 (18,6 %).

При анализе группы пациенток с N0-статусом ЛУ до начала лечения были получены следующие данные: при проведении ОФЭКТ-КТ молочных желез после завершения НАХТ у 13 пациенток с категорией сN0 статус усN0 сохранился у 11 (84,6 %) пациенток, а у 2 (15,3 %) оказался усN⁺. При гистологическом исследовании статус усN0 подтвердился у 10 (76,9 %) пациенток, частота ложноотрицательных результатов – 7,7 %. Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 90,9; 9,1; 84,6 и 90,9 % соответственно.

При проведении УЗИ молочных желез перед операцией после завершения НАХТ у пациенток с категорией сN0 ($n = 29$) статус усN0 подтвердился у 22 больных, а у 7 трансформировался в усN⁺. Ложноотрицательных результатов было 3 (10,3 %). Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 84,2; 36,3; 68,9 и 69,5 % соответственно, что сопоставимо с данными 2 метаанализов, где ложноотрицательный результат равнялся 11 и 6 % [9, 10].

В группе из 75 пациенток с исходным сN⁺-статусом до начала НАХТ по данным ОФЭКТ-КТ, выполненной после завершения НАХТ, у 36 (48 %) пациенток произошла трансформация сN⁺-статуса в усN0. По данным гистологического исследования послеоперационного материала данной категории пациенток ложноотрицательные результаты ОФЭКТ-КТ выявлены в 15 (20 %) случаях из 75. Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 62,5; 60; 61,3 и 64,1 % соответственно.

При проведении УЗИ молочных желез перед операцией после завершения НАХТ у 66 пациенток с исходным cN⁺-статусом статус ycN⁺ подтвердился у 36 (54,5 %), а у 30 (45,5 %) трансформировался в ycN0. Патоморфологическое исследование операционного материала показало ложноотрицательные результаты у 9 (13,6 %) пациенток из 66. Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 73,5; 65,5; 69,7 и 69,4 % соответственно.

При сопоставлении заключений УЗИ молочных желез после завершения НАХТ с данными БСЛУ получены следующие результаты: среди 48 пациенток с категорией ycN0 после завершения лечения при БСЛУ категория ypN0 подтвердилась у 35 (72,9 %) (при окончательном гистологическом исследовании 2 случая перешли в категорию N⁺), доля ложноотрицательных заключений УЗИ составила 5,7 %, число случаев с категорией ypN⁺ – 13, чувствительность метода – 94,3 %, точность – 95,8 %, ложноположительные заключения отмечены у 13 (27 %) пациенток из 8.

При сопоставлении данных ОФЭКТ-КТ молочных желез перед операцией с данными БСЛУ получены следующие результаты: среди 51 пациентки с категорией ycN0 после завершения НАХТ при БСЛУ статус ypN0 подтвердился у 35 (68,6 %). При окончательном гистологическом исследовании 1 случай перешел в категорию ypN⁺, чувствительность метода равнялась 72,3 %, точность – 66,7 %, ложноотрицательные заключения отмечены у 2,85 % пациенток.

Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ при рестадировании после неoadъювантной терапии меняется в зависимости от первичного статуса ЛУ. При статусе cN1 этот показатель минимален (0 %), при статусе cN3 максимален (100 %) (табл. 4).

Таблица 4. Диагностические показатели ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии при сравнении со статусом первичных подмышечных лимфатических узлов

Table 4. Diagnostic characteristics of false negative conclusions of signal lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy compared to the status of primary axillary lymph nodes

Трансформация Transformation	Частота ложноотрицательных заключений, % Rate of false negative conclusions, %
cN1/ypN0	2,55
cN2/ypN0	16,7
cN2/ypN1	27,3
cN3/ypN0	100

Показатель чувствительности БСЛУ оказался равным 90 %, точность метода составила 95,2 %, предска-

зательная ценность отрицательного результата – 91,7 %, при этом ложноотрицательные заключения отмечены в 10 % случаев. Показатели БСЛУ у пациенток с исходным статусом cN0 или cN1, преобразовавшимся в cN0 в процессе или после НАХТ по результатам ОФЭКТ-КТ, были следующими: чувствительность 91,2 %, точность 96,3 %, предсказательная ценность отрицательного результата 92,4 %, частота ложноотрицательных заключений 9,8 %.

Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ зависела от числа удаленных ЛУ (табл. 5).

Таблица 5. Частота ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии в зависимости от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов
Table 5. Rate of false negative conclusions of signal lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy depending on the number of removed signal lymph nodes

Число удаленных сигнальных лимфатических узлов Number of removed signal lymph nodes	Частота ложноотрицательных заключений, % Rate of false negative conclusions, %
1	33,00
2	21,00
≥3	2,85

У пациенток, по результатам лечения достигших полного регресса первичного очага по данным ОФЭКТ-КТ ($n = 39$), выполнялась подмышечная лимфодиссекция с маркировкой сигнальных ЛУ. До начала лечения у 30 пациенток были выявлены метастатические ЛУ, а у 9 пациенток – статус N0. После НАХТ у 29 (74,3 %) пациенток БСЛУ показала статус ypN0, а у 10 (25,6 %) – ypN⁺. В группе пациенток ($n = 9$), у которых до начала лечения был статус cN0, при БСЛУ и окончательном гистологическом исследовании сохранился статус ypN0, а в группе пациенток ($n = 30$) с cN⁺-статусом при БСЛУ у 20 (66,6 %) пациенток данный статус трансформировался в ypN0, у 10 (33,4 %) же осталась категория ypN⁺.

Во 2-й части работы был проведен анализ данных 169 пациенток, получавших НАХТ с 2017–2018 г. Полный патоморфологический регресс первичного очага был достигнут в 36,7 % случаев (62 пациентки). При оценке степени регресса перед операцией у этих пациенток при маммографии полный регресс выявлен в 25,8 % случаев, истинно положительный результат отмечен в 16 случаях; при УЗИ полный регресс выявлен в 30,6 % случаев, истинно положительный результат отмечен в 9 случаях; при ОФЭКТ-КТ полный регресс выявлен в 40,3 % случаев, истинно положительный результат отмечен в 25 случаях.

В группе пациенток с категорией cN0 ($n = 36$) до начала лечения, сохранивших статус cN0 перед операцией при обследовании, у 29 пациенток выполнена

БСЛУ, удалено от 3–7 сигнальных ЛУ, статус урN0 подтвержден гистологически у 26 пациенток, статус N⁺ выявлен у 3 пациенток (доля ложноотрицательных заключений составила 10,3 %), у 7 пациенток во время операции сигнальные ЛУ не выявлены.

У пациенток с исходным cN1-статусом ($n = 108$) до начала лечения, достигших после НАХТ полного регресса первичного очага и имевших выраженный регресс аксиллярных ЛУ по данным УЗИ и ОФЭКТ-КТ ($n = 38$), также выполнялась БСЛУ. В результате у 33 пациенток подтвержден статус урN0, а статус урN⁺ выявлен у 5 больных, т.е. ложноотрицательный результат наблюдался в 13,1 % случаев. Удалено 2–9 сигнальных ЛУ, 1–5 метастатических ЛУ. Выделена группа, в которой была зарегистрирована трансформация статуса cN1 в усN0 по данным УЗИ и ОФЭТ-КТ, составившая 18 пациенток. Выполнена БСЛУ у 16 пациенток со статусом урN0, у 2 пациенток отмечен урN⁺-статус (доля ложноотрицательных заключений составила 11,1 %).

Пятый этап исследования: определение сигнальных лимфатических узлов с применением комбинации радиоизотопного и флуоресцентного методов

Начиная с 2016 г. проводили исследование интраоперационного определения сигнальных ЛУ методом флуоресценции при помощи индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG). Целью 5-го этапа являлась оценка возможности использования ICG для интраоперационного выявления сигнального ЛУ у больных РМЖ и ее информативности. Все пациентки, которым выполнялась БСЛУ, имели стадию процесса cT1N0M0, cT2N0M0. Начиная с 2016 г. в группу исследования ($n = 52$) вошли пациентки в возрасте от 38 до 76 лет.

Интраоперационно вводили ICG субареоларно подкожно в объеме 2 мл (5 мг/мл) с 3-минутной экспозицией, после чего с помощью IC-Flow камеры визуализировали место введения, пути лимфооттока и ЛУ. Параллельно на мониторе при выключении операционных ламп наблюдали свечение красителя через кожу. С помощью гамма-шупа определяли накопление РФП ^{99m}Tc-технетрила. Первые окрашенные ЛУ на путях лимфооттока отправляли на срочное гистологическое исследование для выявления поражения.

Результаты. По результатам визуализации накопление ICG было выявлено у 46 (88 %) пациенток, накопление ^{99m}Tc-технетрила – у 43 (82 %), при использовании комбинации ICG и ^{99m}Tc-технетрила – у 51 (98 %). По результатам срочного гистологического исследования поражение ЛУ (включая сигнальный ЛУ) было выявлено у 5 (9,8 %) пациенток. В 7 (13,4 %) случаях выявлено поражение ЛУ при окончательном гистологическом исследовании.

Несмотря на то, что радиоизотопный метод – типовой принятый стандарт диагностики сигнальных ЛУ, использование ICG является дополнительной мо-

дификацией метода с использованием красителя, при которой обнаружение сигнальных ЛУ облегчается флуоресцентной навигацией. Комбинированный метод обладает большей специфичностью визуализации сигнальных ЛУ (98 %). Использование ICG позволяет обнаруживать сигнальные ЛУ в 82–87 % случаев, а использование комбинации ICG и радиоизотопа – в 99 %.

Накопление ICG в подмышечных ЛУ обнаружено у 46 (88 %) пациенток из 52, доля ложноотрицательных результатов составила 12 %. При использовании радиоизотопного метода (^{99m}Tc-технетрил) сигнальные ЛУ выявлены у 43 (82 %) пациенток, доля ложноотрицательных результатов составила 18 %. При использовании комбинации ICG и ^{99m}Tc-технетрила сигнальные ЛУ выявлены у 51 (98 %) пациентки, доля ложноотрицательных результатов составила 2 %.

При срочном исследовании поражение сигнального ЛУ выявлено у 5 (9,8 %) пациенток из 52. При окончательном исследовании метастазы в сигнальных ЛУ выявлены у 7 (13,4 %) пациенток.

Обсуждение и выводы

Биопсия сигнального ЛУ является стандартным хирургическим подходом для пациенток с клинически нормальными подмышечными ЛУ (cN0). На основании результатов исследования ACOSOG Z11 у пациенток с РМЖ cT1–2, cN0-стадией и выявленным метастатическим пораженным 1 или 2 сигнальных ЛУ полная подмышечная лимфодиссекция не показана, если пациентки будут получать послеоперационную лучевую терапию и системную адъювантную терапию. Группа экспертов St. Gallen 2019 рассматривала вопросы хирургического стадирования аксиллярной области в некоторых случаях, не соответствующих критериям ACOSOG Z11. Для женщин с опухолями размером >5 см и 1–2 метастатическими ЛУ эксперты одобрили исключение полной аксиллярной лимфодиссекции после БСЛУ при условии, что регионарное облучение, включая подмышечную впадину, планируется как самостоятельный компонент локорегионарного лечения. Эксперты рекомендуют перенесшим органосохраняющую операцию или мастэктомии пациенткам с метастатическими сигнальными ЛУ дополнительную терапию на аксиллярную область, либо полную хирургическую лимфодиссекцию, либо регионарную лучевую терапию (AMAROS). Группа экспертов St. Gallen 2019 заключает, что полная аксиллярная лимфодиссекция после органосохраняющей операции или мастэктомии может быть исключена из хирургической практики у пациенток с 1–2 метастатическими сигнальными ЛУ при условии, что планируется регионарное облучение подмышечной области.

В тех случаях, когда планируется облучение только грудной стенки после мастэктомии, эксперты рекомендуют полную подмышечную лимфодиссекцию

у женщин с метастатическими сигнальными ЛУ. Пожилым пациенткам с I клинической стадией заболевания и опухолями благоприятного биологического подтипа, по мнению экспертов, БСЛУ не требуется.

Неoadьювантная системная терапия нередко проводится пациенткам с клинически пораженными ЛУ. Пациенткам с резидуальным заболеванием, с клинически пораженными ЛУ после НАХТ рекомендуется полная подмышечная лимфодиссекция. Большинство экспертов считают, что у пациенток с исходной стадией N1, получивших НАХТ, которая снизила стадию ЛУ подмышечной области до cN0, необходимо проводить БСЛУ вместо полной подмышечной лимфодиссекции при условии, что 3 и более сигнальных ЛУ были идентифицированы без опухолевых клеток, т. е. оказались урN0. При ограниченном удалении сигнальных ЛУ эксперты усомнились, обеспечивает ли адекватное хирургическое лечение подмышечной области удале-

ние только 1–2 сигнальных ЛУ. Таргетный подход к аксиллярным ЛУ включает клипирование пораженных ЛУ до НАХТ и может позволить избежать полной аксиллярной лимфодиссекции, если таргетное аксиллярное хирургическое вмешательство после НАХТ позволило удалить маркированный сигнальный ЛУ и 2 дополнительных сигнальных ЛУ при условии, что все они оказались отрицательными.

У пациенток с метастатическим поражением ЛУ после НАХТ и БСЛУ операция, как правило, завершается подмышечной лимфодиссекцией. Даже при обнаружении микрометастазов в сигнальных ЛУ после НАХТ рекомендуется проводить полную подмышечную лимфодиссекцию, если не планируется проведение лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока. Пациенткам со стадией cN2 должна выполняться подмышечная лимфодиссекция независимо от ответа на НАХТ и планируемого проведения лучевой терапии на эту зону.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии 2017;63(2):267–73. [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V. et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2017;63(2):267–73. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. и др. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы: руководство для врачей. Под ред. В.Ф. Семиглазова. М.: МК, 2020. 232 с. [Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. et al. International recommendations on breast cancer treatment: Guidelines for doctors. Ed. by V.F. Semiglazov. Moscow: МК, 2020. 232 p. (In Russ.)].
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Комбинированное использование скintiграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и эхографии в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(1):52–8. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Combination of scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI and ultrasonography in diagnosis of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2013;59(1):52–8. (In Russ.)].
4. Alvarez S., Anorbe E., Alcorta P. et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am J Roentgenol* 2006;186(5):1342–8. DOI: 10.2214/AJR.05.0936.
5. Lumachi F., Tregnaighi A., Ferretti G. et al. Accuracy of ultrasonography and ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients. A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):933–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.05.007.
6. Mathijssen I.M., Strijdhorst H., Kiestra S.K. et al. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:364–7.
7. Zgajnar J., Hocevar M., Podkrajsek M. et al. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(3):293–9. DOI: 10.1007/s10549-005-9123-6.
8. Buscombe J.R., Holloway B., Roche N. et al. Position of nuclear medicine in the diagnostic work-up of breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(2):109–18.
9. Eberl M.M., Fox C.H., Edge S.B. et al. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *J Am Board Fam Med* 2006;19(2):161–4. DOI: 10.3122/jabfm.19.2.161.
10. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Возможность ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2014;60(2):51–6. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I. et al. Possibilities of SPECT-CT in the diagnosis of tumor lesion of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2014;60(2):51–6. (In Russ.)].
11. Schulz-Wendtland R. Neoadjuvant chemotherapy-monitoring: clinical examination, ultrasound, mammography, MRI, elastography: only one, only few or all? *Eur J Radiol* 2012;81:147–8. DOI: 10.1016/S0720-048X(12)70061-X.

Вклад авторов

В.Ф. Семиглазов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь, написание текста рукописи;
 Е.К. Жильцова: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, консультативная помощь;
 С.В. Канаев, С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь;
 Г.А. Дашян, Т.Т. Табагуа, В.Г. Иванов, К.Ю. Зернов, О.А. Иванова, Е.С. Труфанова, А.А. Бессонов, Л.П. Гиголаева, К.С. Николаев, А.В. Комяхов, А.С. Емельянов, В.В. Семиглазов: сбор данных;
 П.И. Крживицкий: получение данных маммосцинтиграфии;
 А.В. Чёрная: получение данных маммографического исследования;
 Е.А. Бусько: получение данных ультразвукового исследования;
 А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования.

Authors' contributions

V.F. Semiglazov: development of research design, analysis of the data obtained, advisory assistance, article writing;
 E.K. Zhiltsova: data collecting, analysis of the data obtained, article writing;
 P.V. Krivorotko: development of research design, data collecting, analysis of the data obtained, advisory assistance;
 S.V. Kanaev, S.N. Novikov: development of research design, analysis of the data obtained, advisory assistance;
 G.A. Dashyan, T.T. Tabagua, V.G. Ivanov, K.Yu. Zernov, O.A. Ivanova, E.S. Trufanova, A.A. Bessonov, L.P. Gigolaeva, K.S. Nikolaev, A.V. Komyakhov, A.S. Emelyanov, V.V. Semiglazov: data collecting;
 P.I. Krzhivitskiy: obtaining mammoscintigraphy data;
 A.V. Chernaya: obtaining mammography data;
 E.A. Busko: obtaining ultrasound data;
 A.S. Artemyeva: obtaining and analysis of pathomorphological research data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
 Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
 П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
 С.В. Канаев / S.V. Kanaev: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>
 Е.А. Труфанова / E.A. Trufanova: <https://orcid.org/0000-0003-2734-3145>
 П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
 А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>
 Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
 А.В. Бессонов / A.V. Bessonov: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7641>
 В.Г. Иванов / V.G. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4220-4987>
 Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
 О.А. Иванова / O.A. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0001-7722-1117>
 К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>
 Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>
 В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>
 А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>
 Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>
 А.В. Черная / A.V. Chernaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>
 А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
 С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.01.2020. **Принята к публикации:** 31.03.2020.

Article submitted: 09.01.2020. **Accepted for publication:** 31.03.2020.