УДК 618.19-006.6-089.12
ББК 55.691.3-59
DOI: 10.31917/2601102

ВЛИЯНИЕ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АКСИЛЛЯРНЫХ ЗОН У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (cT1-2N0-1)

Г.Г. Хакимова[1,2], И.В. Решетов[3,4], А.Д. Зикиряходжаев[5,6,7], Ф.С. Хугаева[5], Ш.Г. Хакимова[1]

[1] Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Ташкент, Узбекистан)

[2] Кафедра детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

[3] Институт кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

[4] Кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (Москва, Россия)

[5] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

[6] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

[7] ФГАОУВО Российский Университет Дружбы Народов (РУДН) (Москва, Россия)

THE IMPACT OF THE VOLUME OF SURGICAL TREATMENT IN AXILLARY ZONES IN PATIENTS WITH EARLY-STAGE BREAST CANCER (cT1-2N0-1)

Г.Г. Хакимова[1,2]

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института, онколог-химиотерапевт Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, стажер кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
Республика Узбекистан, 100070, Ташкент, ул. Богистон, 1.
ORCID: 0000-0002-4970-5429.

И.В. Решетов[3,4]

Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского.
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: 0000-0002-0909-6278.

А.Д. Зикиряходжаев[5,6,7]

Доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России.
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3.
ORCID: 0000-0003-4141-8414.

Ф.С. Хугаева[5]

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи.
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-9749-0445.

Ш.Г. Хакимова[1]

Доктор медицинских наук, доцент кафедры детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института.
ORCID: 0000-0002-9491-0413

G.G. Hakimova[1,2]

Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pediatric Oncology, Palliative Care at Tashkent Pediatric Medical Institute; oncologist-chemotherapist, Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Oncology and Radiology; trainee, Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University).
100070, Tashkent, Bogiston Street, 1.
ORCID: 0000-0002-4970-5429.

I.V. Reshetov[3,4]

Doctor of Medical Sciences (D.Sc.), Professor, Director of the Cluster Oncology Institute named after Professor L.L. Levshin, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Head of the Department of Oncology,

Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; academician of the Russian Academy of Sciences (RAS).
119048, Moscow, st. Trubetskaya, 8, building 2.
ORCID: 0000-0002-0909-6278.
***A.D. Zikiryakhodjaev*[5,6,7]**
Doctor of Medical Sciences (D.Sc.), Head of the Department of Oncology and Reconstructive-Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia,
125284, Moscow, 2nd Botkinsky Lane, 3.
ORCID: 0000-0003-4141-8414.

***F.S. Khugaeva*[5]**
Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Researcher, Department of Oncology and Reconstructive-Plastic Surgery of the Breast and Skin, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia.
ORCID: 0000-0001-9749-0445.
***Sh.G. Khakimova*[1]**
Doctor of Medical Sciences (D.Sc.), Associate Professor of the Department of Pediatric Oncology, Palliative Care at Tashkent Pediatric Medical Institute.
ORCID: 0000-0002-9491-0413

Аксиллярная лимфаденэктомия (АЛАЭ) всегда являлась компонентом хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) [1]. Два крупных рандомизированных клинических исследования (РКИ) не продемонстрировали преимуществ в общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с меньшим объемом хирургического лечения у пациенток РМЖ с клинически определяемыми неметастатическими лимфатическими узлами (cN0) [2, 3]. В 1990-х годах в алгоритм хирургического лечения РМЖ была введена биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) [4]. В ряде проспективных РКИ сравнивались оба эти хирургических метода лечения, показавших эквивалентный регионарный контроль, ВБП и ОВ [5–8]. Однако персонифицированный подход к хирургическому лечению больных РМЖ с одним-двумя метастазами в сторожевых лимфатических узлах (СЛУ) все еще отсутствует. Недавние ретроспективные исследования показали, что АЛАЭ не улучшает результаты выживаемости после мастэктомии среди пациенток с положительным СЛУ [15–17]. Более того, в повседневной клинической практике использование лимфодиссекции у этих пациенток неуклонно снижается [18]. Чтобы обосновать и, возможно, расширить рекомендации об отказе от АЛАЭ, нами представлен анализ историй болезни 524 пациенток.

Цель. Изучить влияние биопсии сторожевого лимфатического узла и лимфаденэктомии на показатели выживаемости у пациенток первично-операбельным раком молочной железы (T0-2N0/N0-1).

Методы. В ретроспективное исследование включены 524 женщины с протоковым/дольковым раком молочной железы I–IIB стадии. В зависимости от объема хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе больные были разделены на следующие группы: I группа, где была выполнена биопсия сторожевых лимфатических узлов у 111 больных (21,2%); II группа, где выполняли аксиллярную лимфодиссекцию у 413 больных (78,8%). Из этой последней группы биопсия сторожевого лимфатического узла была выполнена 280 больным.

Результаты. Среднее время наблюдения за больными составило 61,3±22,8 мес. (от 18,1 до 140 мес., медиана 57,7 мес.). Медиана возраста –51 год (от 42,0 лет до 61,0 года). В зависимости от клинической стадии по TNM распределение пациенток было следующим: T1N0M0 (n=277), T2N0M0 (n=213), T1N1M0 (n=3), T2N1M0 (n=31). Неоадъювантная химиотерапия была проведена 137 больным (26,2%). Частота проведения неоадъювантной химиотерапии статистически значимо нарастала с увеличением клинической стадии – от 2,2% (n=6) при T1N0 до 100% (n=31) при T2N1 (p=0,00001). Хирургическое лечение было выполнено в объеме секторальной резекции у 265 пациенток (50,6%), радикальной мастэктомии – у 259 (49,4%). Смерть наступила у 14 пациенток (2,7%), прогрессирование выявлено у 36 больных (6,9%). Показатели пятилетней ВБП и ОВ в группах I и II достоверно не различались, составив 98,2±1,3%, 92,93±1,6% и 100%, 97,9±0,9% соответственно. Медианы ОВ и ВБП не были достигнуты.

Заключение. У пациенток, больных раком молочной железы T0-2N0/N0-1, которым была проведена лимфаденэктомия, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования не уступали тем, кому была выполнена биопсия сторожевого лимфатического узла.

Ключевые слова: *рак молочной железы, биопсия сторожевого лимфатического узла, лимфаденэктомия, лимфатический узел.*

Axillary lymphadenectomy (ALA) has always been a component of surgical treatment for breast cancer (BC) [1]. Two major randomized clinical trials (RCTs) did not show any advantage in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) when comparing more extensive versus less extensive surgical treatment in patients with clinically non-metastatic lymph nodes (cN0) [2, 3]. In the 1990s, sentinel lymph node biopsy (SLNB) was incorporated into the algorithm for the surgical treatment of breast cancer [4]. Several prospective RCTs comparing these two surgical methods demonstrated equivalent regional control, PFS, and OS [5–8]. However, a personalized approach to the surgical treatment of breast cancer patients with one or two metastases in sentinel lymph nodes (SLN) is still lacking. Recent retrospective studies have shown that ALA does not improve survival outcomes after mastectomy in patients with positive SLNs [15–17]. Moreover, in everyday clinical practice, the use of lymphadenectomy in these patients has been steadily declining [18]. To expand recommendations for omitting ALA, we present an analysis of 524 patients.

Objective. To assess the impact of sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy on survival outcomes in patients with primary operable breast cancer (T0-2N0/N0-1).

Methods. This retrospective study included 524 women with ductal/lobular breast cancer of stage I – IIB. Depending on the volume of surgical intervention in the lymphatic collector, patients were divided into the following groups: Group I, where sentinel lymph node biopsy was performed in 111 (21.2%) patients; Group II, where axillary lymph node dissection was performed in 413 (78.8%) patients (of which 280 patients had previous sentinel lymph node biopsy).

Results. The median follow-up time for the patients was 61.3 ± 22.8 months (ranging from 18.1 to 140 months, with a median of 57.7 months). The median age was 51 [42.0;61.0] years. According to the clinical stage by TNM, the distribution of patients was as follows: T1N0M0 (n=277), T2N0M0 (n=213), T1N1M0 (n=3), T2N1M0 (n=31). Neoadjuvant chemotherapy was given to 26.2% (n=137) of patients. The frequency of neoadjuvant chemotherapy significantly increased with the clinical stage, from 2.2% (n=6) in T1N0 to 100% (n=31) in T2N1 (p=0.00001). Surgical treatment consisted of sectoral resection in 50.6% (n=265) and radical mastectomy in 49.4% (n=259). Death occurred in 2.7% (n=14) of patients, and progression was detected in 6.9% (n=36). The 5-year PFS and OS rates in Groups I and II did not differ significantly, being 98.2 ± 1.3%, 92.93 ± 1.6% and 100%, 97.9 ± 0.9%, respectively. The median OS and PFS were not reached.

Conclusion. In patients with T0-2N0/N0-1 breast cancer who underwent lymphadenectomy, overall survival and progression-free survival were not inferior to those who underwent sentinel lymph node biopsy.

Key words: *breast cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphadenectomy, lymph node.*

Введение

По данным GLOBOCAN, в 2022 году зарегистрировано 2,3 млн новых случаев рака молочной железы (11,6%) и 665,684 смертных случаев (6,9%), что составляет первое место в структуре заболеваемости среди женщин и четвертое место в структуре смертности среди населения [1]. В России больше половины впервые выявленных случаев РМЖ (72,5%) диагностируются на ранних, I–II стадиях заболевания [2]. Хирургическое лечение рака молочной железы продолжает оставаться одним из основных методов борьбы с этой болезнью. В течение последнего десятилетия предпринимались неоднократные попытки ограничить объем хирургического лечения аксиллярной зоны. По результатам РКИ ACOSOG Z0011, у пациенток РМЖ cN0 и до двух положительных СЛУ после органосохранных операций (ОСО)/АЛАЭ, либо в группе наблюдения статистически значимой разницы в общей выживаемости после 9,3 лет наблюдения обнаружено не было [6, 7].

В настоящее время показаниями к БСЛУ при инвазивном РМЖ являются $T_{0-2}N_0$ или N_{0-1} (после точной оценки ЛУ с помощью ультразвукового исследования с/без пункции и цитологического исследования), а также, опционально, DCIS. После БСЛУ частота подмышечных рецидивов обычно составляет менее 2% после наблюдения в течение 8–10 лет, что сопоставимо с такими же результатами, наблюдаемыми после ЛАЭ. Также можно отметить, что если у пациенток выявлено до двух положительных СЛУ и исключено АЛАЭ, частота рецидивов остается низкой. В случае выявления более чем двух метастатических СЛУ, ЛАЭ все равно показана. Объем вмешательства на регионарном лимфоколлекторе у пациенток РМЖ T1-2cN0 с положительным результатом БСЛУ после мастэктомии широко обсуждается. Недавние ретроспективные исследования показали, что ЛАЭ не улучшает показатели выживаемости после мастэктомии среди пациенток с положительным результатом БСЛУ [15–17], и частота выполнения лимфаденэктомий в повседневной клинической практике неуклонно снижается [8].

К сегодняшнему дню значительно расширились показания к проведению химиотерапии на первом этапе лечения. Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) показала свою эффективность не только при местнораспространенных, но и при первично-операбельных формах рака молочной железы. Анализ литературных данных показывает, что БСЛУ чрезвычайно надежна при cN0-ycN1. Раньше были опасения по поводу целесообразности БСЛУ после НАХТ. Однако исследование GANEA показало, что такие показатели БСЛУ, как частота выявления опухолевых клеток, частота ложноотрицательных результатов и точность данного метода были одинаковыми у пациенток с НАХТ и без нее, что демонстрирует возможность применения БСЛУ после НАХТ [9]. Схожие результаты были получены в отечественной работе, где авторы показали: БСЛУ перед НАХТ не влияет на объем последующего хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе, а в случае cN0-ycN0 БСЛУ после НАПХТ и вовсе позволяет сократить объем хирургического вмешательства на зонах регионарного метастазирования [10]. Немаловажным фактором является ответ пораженных лимфатических узлов на проведенную НАХТ. Полный патоморфологический ответ (pCR) позволяет не только снизить объем хирургического вмешательства на зонах регионарного лимфооттока с помощью БСЛУ, но и оценить прогнозы выживаемости пациентов.

Таким образом, метод диагностики сторожевого лимфатического узла направлен на снижение хирургической агрессии в зоне регионарного лимфооттока. Осознание этого произошло благодаря проведенным исследованиям, которые позволили понять, что поражение лимфатического узла не всегда вынуждает удалять весь лимфатический коллектор, так как это не влияет на результаты лечения.

Цель

Изучение влияния биопсии сторожевого лимфатического узла и лимфаденэктомии у пациенток РМЖ $T_{0-2}N_0$ или N_{0-1} и оценка их прогностической значимости.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 524 женщины с диагнозом РМЖ, проходившие лечение в НМИЦ онкологии им.П.А.Герцена с 2013 по 2021 гг. Основные критерии включения пациенток в исследование: возраст старше 18 лет, морфологическая верификация опухоли – протоковый, дольковый рак, $cT_{1-2}N_0$ или cN_1-ycN_0M_0 (I–IIB стадии). В зависимости от объема хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе больные были разделены на следующие группы: I группа, где была выполнена биопсия сторожевых лимфатических узлов у 111 больных (21,2%); II группа, где выполняли аксиллярную лимфодиссекцию у 413 больных (78,8%). Из этой последней группы биопсия сторожевого лимфатического узла была выполнена 280 больным.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Соответствие количественных показателей нормальному распределению проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовали расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Качественные и номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ-квадрат. Различия считали значимыми при $p<0,05$ (95% точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Показатели общей выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемостей в группах рассчитывали по log-rank-тесту. Был проведен регрессионный анализ Кокса.

Основные оцениваемые параметры

Основными конечными точками в данном исследовании были ОВ и ВБП. ОВ определяли как время от начала лечения РМЖ до смерти пациентки от любой причины либо до даты последнего контакта с больным. ВБП определяли как время от начала лечения заболевания до времени появления отдаленных метастатических очагов. Сравнение кривых выживаемости проводили с использованием log-rank-теста. Показатели выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Мейера.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

В исследование было включено 524 пациентки РМЖ. Их возраст варьировал от 20 до 85 лет (медиана возраста 51 год; 42,0–61,0). В зависимости от клинической стадии по TNM пациентки были распределены следующим образом: T1N0M0 (n=277), T2N0M0 (n=213), T1N1M0 (n=3), T2N1M0 (n=31). Таким образом, у 490 пациенток (93,5%) поражения лимфатических узлов не было выявлено, у 34 больных (6,5%) клиническая стадия соответствовала N+. Среднее время наблюдения за больными составило 61,3±22,8 мес. (от 18,1 до 140 мес., медиана 57,7 мес.).

В основном, среди исследуемых больных встречался рак левой молочной железы, составив 51,1% (n=568). Синхронный рак обеих молочных желез встречался у 2,5% больных (n=13). Гистологически рак молочной железы был преимущественно представлен инвазивно протоковой карциномой у 85,9% больных (n=450). Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) был диагностирован у пациенток чаще других молекулярных подтипов (в 25,2%), также нередко встречался и люминальный А-подтип (у 22,1%). В зависимости от степени дифференцировки у 56,9% больных (n=298) в основном встречался умеренно-дифференциированный рак молочной железы. Если проанализировать ЗНО пациенток в зависимости от экспрессии белка Her2, то Her2-позитивный РМЖ встречался в 2 раза реже (32,4%) чем Her2-негативный (67,6%) (таблица 1).

Результаты лечения

На первом этапе 26,2% пациенткам (n=137) была проведена неоадьювантная терапия. Из этой группы пациенток НАХТ проводилась тем, у кого регионарный лимфоколлектор не был затронут (N0), что составило 21,0% больных (n=103/490), а в случае cN+ – всем (100%; n=34/34), (p=0,00001). Так, в группу с cN0 и с cN1 вошли IIA (T1N1M0 – 2,2% (n=6); 100% (n=3)) и IIB-стадии (T2N0M0 – 45,5% (n=97); 100% (n=31)) соответственно.

Проведение НАХТ привело к уменьшению стадии заболевания «downstaging» у более 2/3 пациенток – 83,2% (n=114). У 35,8% (n=49) был зарегистрирован ypT0N0; на такую стадию больные перешли с cT1N0M0 (2/6, 33,3%), cT2N0M0 (33/97, 34,0%), cT1N1M0 (3/3, 100%), cT2N1M0 (11/31, 35,5%) соответственно. Уменьшение размеров первичной опухоли было отмечено у

Таблица 1.

Характеристика групп пациенток

		Iгруппа БСЛУ (n=111)		**II группа ЛАЭ (n=413)**		**Всего (n=524)**	
		Абс.	**%**	**Абс.**	**%**	**Абс.**	**%**
Клиническая стадия	I	57	51,4	219	53,0	271	51,7
	II a	53	47,7	163	39,5	216	41,2
	II b	1	0,9	31	7,5	32	6,1
Сторона поражения	Правая	59	53,2	184	44,6	243	46,4
	Левая	46	41,4	222	53,7	568	51,1
	2-стороннее	6	5,4	7	1,7	13	2,5
Молекулярный подтип	Люминальный А	29	26,1	87	21,1	116	22,1
	Люминальный Б Her2neu негативный	20	18,0	86	20,8	106	20,2
	Люминальный Б Her2neu позитивный	16	14,4	76	18,4	92	17,6
	Erb-B2 – сверхэкспрессирующий	14	12,6	64	15,5	78	14,9
	Базальноподобный или 3- негативный	32	28,8	100	24,2	132	25,2
Гистология	Инв. протоковый	92	82,9	358	86,7	450	85,9
	Инв. дольковый	8	7,2	30	7,3	38	7,2
	Слизистый	1	0,9	7	1,7	8	1,5
	Инв. протоковый + ВД	2	1,8	1	0,2	3	0,6
	тубулярный	2	1,8	1	0,2	3	0,6
	инв.протоковый+инв.дольковый	1	0,9	1	0,2	2	0,4
	Инв. протоковый + слизистый	1	0,9	1	0,2	2	0,4
	инв.дольковый + ВП	–	–	6	1,5	6	1,1
	инв.прот + инв.дольк + слиз – 10	–	–	3	0,8	3	0,6
	Атипичн медулл	1	0,9	4	1,0	5	0,9
	метапластический	3	2,7	1	0,2	4	0,8
G	1	2	1,8	12	2,9	14	2,7
	2	54	48,7	244	59,1	298	56,9
	3	55	49,5	157	38,0	212	40,5
Her2 neu	Негативн	81	73,0	273	66,1	354	67,6
	позитивн	30	27,0	140	33,9	170	32,4
Объем операции	РМЭ	70	63,1	195	47,2 *0,003	265	50,6
	Секторальная резекция	41	36,9	218	52,8	259	49,4
Нео		43	38,7	94	22,8 *0,0007	137	26,2
Медиана возраста		47[41;58]		52[43;61] *0,026		51[42;61]	
Медиана времени наблюдения, мес.		61,6[54,8;71,1]		53,0[41,5;78,0] *0,0005		57,7[43;75]	

* статистически значимые различия по сравнению с группой БСЛУ, p<0,05.

47,4% больных (n=65), среди которых cT2N0M0 (45/97, 46,4%), cT2N1M0 (20/31, 64,5%).

Следующим этапом являлось хирургическое вмешательство. Предоперационное лечение провели 137 больным, а 387 больным – не стали. Однако всем в зависимости от объема уже проведенного хирургического лечения были дополнительно выполнены секторальная резекция 50,6% (n=265) и радикальная мастэктомия 49,4% больных (n=259). После проведения НАХТ pCR 4ст. был достигнут у 40,1% больных (n=55) преимущественно в группах cT2N0M0 – 39,2% (n=38) и cT2N1M0 – 35,5% (n=11) соответственно. Лечебный патоморфоз 2 ст. и 3 ст. оказались достигнуты у 21,2% (n=29) и у 22,6% больных (n=31) соответственно. Данные по подмышечным лимфатическим узлам (л/у) обобщены в таблице 2.

После выполнения только БСЛУ, если удалялось 1–7 лимфатических узлов (медиана 1; 1–2), статус N+ был определен у 8,1% больных (n=9). При выполнении АЛАЭ с удалением 1–36 лимфатических узлов (медиана 13; 11–17) статус N+ получили 14,3% больных (n=19) (p=0,095). Если в процессе БСЛУ при срочной гистологии выявлялось метастатическое поражение СЛУ, объем лимфодиссекции расширяется до лимфаденэктомии. В связи с этим мы выполнили подгрупповой анализ пациенток с БСЛУ+ЛАЭ. У данной группы больных метастатическое поражение лимфатических узлов было выявлено у 30,4% (85/280), причем у 61,2% из них уже на первом этапе – при БСЛУ, и у 38,8% – при последующей ЛАЭ. При анализе лимфатических узлов, удаленных при БСЛУ, в данной группе частота их метастатического поражения составила 19,8%

Таблица 2.

Данные по аксиллярным лимфатическим узлам

		I группа БСЛУ (n=111)		II группа БСЛУ+ЛАЭ (n=280)		III группа ЛАЭ (n=133)		Всего (n=524)	
Количество выделенных СЛУ при БСЛУ, Me[Q1;Q3](мин-макс)		1[1;2] (1-7)		1[1;2] (1-7)		–		1[1;2](1-7)	
Количество мтс-измененных СЛУ при БСЛУ, Me[Q1;Q3]](мин-макс)		0[0;0] (0-1)		0[0;1] (0-3)		–		0[0;0](0-3)	
Количество удаленных л/у при ЛАЭ (дополнительно), Me[Q1;Q3]] (мин-макс)		–		5[2;11] (1-33)		13[11;17] (1-36)		9[4;13] (1-36)	
Количество мтс-измененных при ЛАЭ, Me[Q1;Q3]](мин-макс)		–		0[0;0] (0-4)		0[0;0] (0-10)		0[0;0] (0-10)	
Суммарно удалено (бслу+лаэ) Me[Q1;Q3]](мин-макс)		–		7[4;12] (2-34)		–		–	
Суммарно поражено(бслу+лаэ) Me[Q1;Q3]](мин-макс)		–		0[0;1] (0-5)		–		–	
Суммарное число удаленных л/у при БСЛУ		206		399		–		605	
Суммарное число мтс-измененных л/у при БСЛУ		9(4,4%)		79(19,8%)		–		88(14,5%)	
Суммарное число удаленных л/у при ЛАЭ (дополнительно)		–		1982		1920		3902	
Суммарное число мтс-измененных л/у при ЛАЭ (дополнительно)		–		53(2,7%)		55(2,9%)		108(2,8%)	
		Абс.	**%**	**Абс.**	**%**	**Абс.**	**%**	**Абс.**	**%**
pN	pN0	102	91,9	195	69,6	114	85,7	411	78,4
	pN1	8	7,2	75	26,8	13	9,7	96	18,3
	pN2	1	0,9	10	3,6	6	4,5	17	3,2
Итого N+		9	8,1	85	30,4	19	14,3	113	21,6
Метод определения N+	БСЛУ			52/85	61,2				
	БСЛУ + ЛАЭ			33/85	38,8				

(79/399), тогда как при последующей ЛАЭ – только 2,7% (53/1982).

Выживаемость больных

За время наблюдения умерло 2,7% пациенток (n=14), прогрессирование выявлено у 6,9% больных (n=39).

Пятилетняя ВБП в I и II группах составила 98,2±1,3% и 92,93±1,6% соответственно. Пятилетняя ОВ I и II групп составила 100% и 97,9±0,9% соответственно. Достоверных различий не найдено (рис. 1).

По данным регрессионного анализа Кокса, такие факторы, как рассматриваемые группы (БСЛУ и ЛАЭ), объем операции на лимфоколлекторе, неоадъювантная химиотерапия, молекулярный подтип опухоли, HER-статус, возраст и сторона поражения на ОВ и ВБП статистически значимо не влияли. Однако статус лимфатических узлов после операции значимо влияет на вероятность прогрессирования. Так, при pN0 частота прогрессирования составила 5,8% (24/411), при pN1 – 8,3% (8/96%), при N2 – 23,5% (4/17). Летальность составила 2,4% (10/411), 2,1% (2/96) и 11,8 (2/17) соответственно.

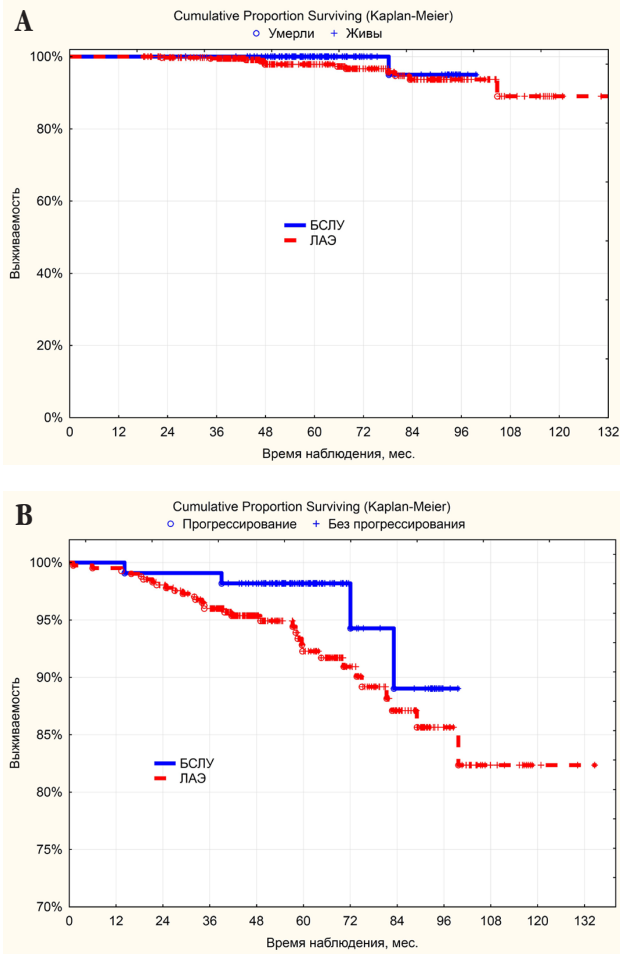

Рис. 1. *Показатели выживаемости больных раком молочной железы I–IIB стадии в зависимости от объема хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе. А – ВБП; В – ОВ*

Обсуждение

За последние 2 десятилетия лечение раннего РМЖ было сосредоточено на уменьшении хирургического объема как со стороны молочной железы, так и в аксиллярной зоне. Результаты клинических исследований SINODAR-ONE и ACOSOG Z0011 показали, что у пациенток cN0 с двумя макроскопически положительными СЛУ после ОСО можно избежать АЛАЭ. Для пациенток после мастэктомии клиническое значение ЛАЭ четко не определено. Например, в поданализе РКИ SINODAR-ONE при исследовании 218 пациенток T1-2 с двумя положительными лимфатическими узлами ЛАЭ была выполнена у 111 больных (I группа), БСЛУ – у 107 (II группа) соответственно. Из них pT1 – у 39,8% (n=87), pT2 – у 49,1% (n=107) соответственно. Макрометастаз в СЛУ был найден у 88,5% пациенток (n=193), из которых в I группе у 89,2% (n=99), а во II группе у 87,9% (n=94). Интересно, что количество положительных не сигнальных лимфатических узлов варьировало от 9 до 26 (I группа 8,1–23,4; II группа 4,6–11,9), а медиана числа таких лимфатических узлов была 15 (11–21). У 47,8% (53/111) I группы после лимфаденэктомии были выявлены дополнительные метастазы в лимфатических узлах. В нашем иследовании при БСЛУ и ЛАЭ статус N+ оказался определен у 8,1% (n=9) и 14,3% больных (n=19) соответственно (p=0,095). Поражения не сигнальных лимфатических узлов при БСЛУ в вышеуказанном исследовании не отмечалось, в связи с чем объем хирургического вмешательства на аксиллярной зоне не увеличивался [19]. При медиане наблюдения в 33 мес. смерть наступила у троих пациенток (2 смерти во II группе, 1 смерть в I группе). Рецидив произошел у 5 больных из каждой из групп. Пятилетняя ОВ и БРВ составили соответственно 98,7%; 97,8% (p=0,597) и 94,1% и 95,7% (p=0,821) в группах с биопсией сторожевого лимфатического узла и группой лимфаденэктомии, что сопоставимо с нашими результатами [19]. Кроме того, в ретроспективном исследовании NSABP B-32 с включением 3986 пациенток для оценки ОВ и ВБП больных с БСЛУ и ЛАЭ был проведен анализ недиагностированных пораженных лимфатических узлов с помощью иммуногистохимии (ИГХ). Выяснилось, что ИГХ увеличивает выявление количества недиагностированных метастазов на 15,9%. Но при этом 72% этих метастазов представлены изолированными опухолевыми клетками. Распространенность скрытых метастазов, выявленных в исследовании ACOSOG Z0010, при использовании ИГХ составила 10,5%. Таким образом, за период наблюдения в 96 мес. значительных различий в двух группах пациенток получено не было. При этом метастатические лимфатические узлы не оказывали влияния на показатели выживаемости [13]. W. Gao et al. провели крупное многоцентровое исследование с включением 1161 пациентки РМЖ с одним-двумя

положительными СЛУ [14]. Больные были рандомизированы на БСЛУ 23,1% (n=268) и ЛАЭ 76,9% (n=893). При медиане наблюдения в 36 мес. различий ни в ОВ (отношение рисков (ОР) 1,02, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,11), ни в ВБП (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70–1,02) между группами не было, что подтверждает отсутствие необходимости в ЛАЭ. Пятилетние результаты нашего исследования сопоставимы с мировыми данными: 98,2% и 93% (p=0,117); 100% и 97% (p=0,259) для ВБП и ОВ соответственно.

В то же время подход к лечению больных первично-операбельным раком молочной железы претерпел сдвиг парадигмы с включением неоадъювантной химиотерапии. В результате метаанализа с включением 94 638 тыс. больных ранним РМЖ, которым была проведена НАХТ с 2007 по 2018 гг., выяснилось, что применение НАХТ постепенно увеличилось с 5% в 2007 году до 17,3% в 2016 году. Доля пациенток, получавших НАХТ, различалась в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Реже НАХТ проводилась пациентам с HR-положительным/HER2-отрицательным раком молочной железы, составив 5,8% случаев. Однако 31,8% пациенток с ТНРМЖ, 31,9% с HR-отрицательным/HER2-положительным и 26,5% с HR-положительным/HER2-положительным раком молочной железы получали НАХТ. В нашем исследовании показатели pCR были выше у пациенток с HR-положительными/HER2-положительными, HR-отрицательными/HER2-положительными и ТНРМЖ, составив 36%, 53% и 38% по сравнению с 12% случаев HR-положительных/HER2-отрицательных РМЖ. При HR-отрицательных/HER2-положительных и трижды отрицательных опухолях pCR достигался чаще, составив 53% (655/1230) и 38% (1167/3046) соответственно [20].

Таким образом, самый большой метаанализ по применению НАХТ при РМЖ и результаты нашего исследования одинаково показывают увеличение частоты достижения pCR при HER2-положительном и трижды отрицательном раке молочной железы. В то же время проведение НАХТ не оказывает достоверно значимого влияния на показатели выживаемости.

Выводы

У больных раком молочной железы T1–2N0-1, которым была выполнена только биопсия сторожевого лимфатического узла, показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не уступали таковым у пациенток, которым была выполнена диссекция подмышечных лимфатических узлов.

Список литературы

1. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Wild C.P.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.

3. *Halsted W.S.* The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894 // Annals of Surgery. – 1894. – Vol. 20. – P. 497–555.

4. *Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347, № 8. – P. 567–575.

5. *Louis-Sylvestre C., Clough K.B., Nos C., Fourquet A., Asselain B., Campana F., Durand J.C., Pouillart P., Salmon R.J.* Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up // Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 97–101.

6. *Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Morrow M.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial // Annals of Surgery. – 2010. – Vol. 252, № 3. – P. 426–433.

7. *Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Saha S., Morrow M.* 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. – Vol. 318, № 10. – P. 918–926.

8. *Stafford A.P., Hoskin T.L., Day C.N., Sanders S.B., Boughey J.C.* Contemporary Axillary Management in cT1-2N0 Breast Cancer with One or Two Positive Sentinel Lymph Nodes: Factors Associated with Completion Axillary Lymph Node Dissection Within the National Cancer Database // Annals of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 4740–4749.

9. *Classe J.M., Bordes V., Campion L., Dravet F., Leveque J., Merdrignac A., Haie-Meder C., Faure C., Tunon-de-Lara C., Chauvet M.P.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – P. 726–732.

10. *Волкова Ю.И., Старкова М.В., Зикиряходжаев А.Д.* Биопсия сторожевого лимфатического узла или таргетная аксиллярная диссекция у больных раком молочной железы при проведении неоадъювантной полихимиотерапии // Новости клинической цитологии России. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 13–18.

11. *Poodt I.G.M., Vugts G., Maaskant-Braat A.J.G., Strobbe L.J.A., Siesling S., Voogd A.C.* Trends on axillary surgery in nondistant metastatic breast cancer patients treated between 2011 and 2015: a Dutch population-based study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS era // Annals of Surgery. – 2018. – T. 268, № 6. – C. 1084–1090.

12. *Tadros A.B., Smith B.D., Shen Y., Hughes K.S., Golshan M.* Axillary management for young women with breast cancer varies between patients electing breast-conservation therapy or mastectomy // Breast Cancer Research and Treatment. – 2020. – Vol. 180. – P. 197–205.

13. *Arisio R., Borella F., Bertero L., Palestro G., Bovetti M., Ferrero A.* Axillary dissection vs. no axillary dissection in breast cancer patients with positive sentinel lymph node: a single institution experience // In Vivo. – 2019. – Vol. 33, № 6. – P. 1941–1947.

14. *Gao W., Tan S., Chen M., Liu J., Wang L., Yu X., Zhang J.* Axilla lymph node dissection can be safely omitted in patients with 1–2 positive sentinel nodes receiving mastectomy: a large multi-institutional study and a systemic meta-analysis // Breast Cancer Research and Treatment. – 2022. – Vol. 196, № 1. – P. 129–141.

15. *Milgrom S., Cody H.S., Heerdt A.S., El-Tamer M.B., Gemignani M.L., Sacchini V., Morrow M.* Characteristics and outcomes of sentinel node–positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 19. – P. 3762–3770.

16. *Goyal A., Dodwell D., Reed M.W., Holmes E., Lalloo F., Bundred N.* POSNOC–POsitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. e054365.

17. *de Boniface J., Frisell J., Andersson Y., Bergkvist L., Liljegren G., Henningson M., Ahlgren J., Krawiec K., Lindblom U., Wärnberg F.* Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 379.

18. *Appelgren M., de Boniface J., Frisell J., Andersson Y., Liljegren G., Henningson M., Ahlgren J., Wärnberg F.* Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial // Breast. – 2022. – Vol. 63. – P. 16–23.

19. *Tinterri C., Gentilini O., Veronesi P., Intra M., Colleoni M., Galimberti V., Dellapasqua S., Rotmensz N., Viale G.* Sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one to two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR-ONE multicentre randomized clinical trial and reopening of enrolment // British Journal of Surgery. – 2023. – Vol. 110, № 9. – P. 1143–1152.

20. *Ortmann O., Hartmann A., Lux M.P., Fasching P.A., Beckmann M.W.* Current clinical practice and outcome of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer: analysis of individual data from 94,638 patients treated in 55 breast cancer centers // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 149, № 3. – P. 1195–1209.

References

1. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Wild C.P.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024; 74(3): 229-263. Doi:10.3322/caac.21834.

2. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* The state of oncological care for the population of Russia in 2022. M.: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2022: 239 p. (In Russ)].

3. *Halsted W.S.* The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Annals of Surgery. 1894; 20: 497-555.

4. *Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. New England Journal of Medicine. 2002; 347(8): 567-575. Doi: 10.1056/NEJMoa020128.

5. *Louis-Sylvestre C., Clough K.B., Nos C., Fourquet A., Asselain B., Campana F., Durand J.C., Pouillart P., Salmon R.J.* Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. Journal of Clinical Oncology. 2004; 22(1): 97-101. Doi: 10.1200/JCO.2004.09.082.

6. *Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Morrow M.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Annals of Surgery. 2010; 252(3): 426-433. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.

7. *Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Saha S., Morrow M.* 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: 10.1001/jama.2017.11470.

8. *Stafford A.P., Hoskin T.L., Day C.N., Sanders S.B., Boughey J.C.* Contemporary Axillary Management in cT1-2N0 Breast Cancer with One or Two Positive Sentinel Lymph Nodes: Factors Associated with Completion Axillary Lymph Node Dissection Within the National Cancer Database. Annals of Surgical Oncology. 2022; 29(8): 4740-4749. Doi: 10.1245/s10434-022-11759-y.

9. *Classe J.M., Bordes V., Campion L., Dravet F., Leveque J., Merdrignac A., Haie-Meder C., Faure C., Tunon-de-Lara C., Chauvet M.P.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. Journal of Clinical Oncology. 2009; 27: 726-732. Doi: 10.1200/JCO.2008.17.2584.

10. [*Volkova Yu.I., Starkova M.V., Zikiryakhodjaev A.D.* Sentinel lymph node biopsy or targeted axillary dissection in patients with breast cancer during neoadjuvant polychemotherapy. News of Clinical Cytology of Russia. 2021; 25(3): 13-18 (In Russ.)]. Doi: 10.24412/1562-4943-2021-3-0002.

11. *Poodt I.G.M., Vugts G., Maaskant-Braat A.J.G., Strobbe L.J.A., Siesling S., Voogd A.C.* Trends on axillary surgery in nondistant metastatic breast cancer patients treated between 2011 and 2015: a Dutch population-based study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS era. Annals of Surgery. 2018; 268(6): 1084-1090. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002363.

12. *Tadros A.B., Smith B.D., Shen Y., Hughes K.S., Golshan M.* Axillary management for young women with breast cancer varies between patients electing breast-conservation therapy or mastectomy. Breast Cancer Research and Treatment. 2020; 180: 197-205.

13. *Arisio R., Borella F., Bertero L., Palestro G., Bovetti M., Ferrero A.* Axillary dissection vs. no axillary dissection in breast cancer patients with positive sentinel lymph node: a single institution experience. In Vivo. 2019; 33(6): 1941-1947.

14. *Gao W., Tan S., Chen M., Liu J., Wang L., Yu X., Zhang J.* Axilla lymph node dissection can be safely omitted in patients with 1–2 positive sentinel nodes receiving mastectomy: a large multi-institutional study and a systemic meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2022; 196(1): 129-141.

15. *Milgrom S., Cody H.S., Heerdt A.S., El-Tamer M.B., Gemignani M.L., Sacchini V., Morrow M.* Characteristics and outcomes of sentinel node–positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. Annals of Surgical Oncology. 2012; 19: 3762-3770.

16. *Goyal A., Dodwell D., Reed M.W., Holmes E., Lalloo F., Bundred N.* POSNOC–POsitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. BMJ Open. 2021; 11(12): e054365.

17. *de Boniface J., Frisell J., Andersson Y., Bergkvist L., Liljegren G., Henningson M., Ahlgren J., Krawiec K., Lindblom U., Wärnberg F.* 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): 379. Doi: 10.1186/s12885-017-3361-y.

18. *Appelgren M., de Boniface J., Frisell J., Andersson Y., Liljegren G., Henningson M., Ahlgren J., Wärnberg F.* Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial. Breast. 2022; 63: 16-23. Doi: 10.1016/j.breast.2022.02.013.

19. *Tinterri C., Gentilini O., Veronesi P., Intra M., Colleoni M., Galimberti V., Dellapasqua S., Rotmensz N., Viale G.* Sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one to two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR-ONE multicentre randomized clinical trial and reopening of enrolment. British Journal of Surgery. 2023; 110(9): 1143-1152. Doi: 10.1093/bjs/znad215.

20. *Ortmann O., Hartmann A., Lux M.P., Fasching P.A., Beckmann M.W.* Current clinical practice and outcome of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer: analysis of individual data from 94,638 patients treated in 55 breast cancer centers. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2023; 149(3): 1195-1209. Doi: 10.1007/s00432-022-03938-x.