

П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов, С.В. Канаев, С.Н. Новинов, К.Ю. Зернов, А.В. Комяхов, Г.А. Дашян, В.Г. Иванов, П.И. Кржевицкий, Л.А. Жукова, Е.С. Труфанова, В.В. Семиглазов, А.С. Артемьева, Е.А. Бусько, Е.К. Жильцова, Р.М. Палтуев

### ГЛАВА III

## Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

Хирургическое лечение РМЖ за последние десятилетия, как, впрочем, и лечение рака других локализаций, имеет явную тенденцию к органосохраняющему и все менее травматичному и калечащему этапу в многоступенчатой терапии этого заболевания. Выполнение подмышечной лимфодиссекции часто сопровождается такими осложнениями, как лимфостаз верхних конечностей, ограничение подвижности и болевые ощущения в плечевом суставе, что в ряде случаев ведет к инвалидизации при излечении от рака.

Техника биопсии сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) впервые была описана в 1994 г., ее целью являлась минимизация травматичности классической аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) [Giuliano, 1994]. В 2011 г. были представлены результаты крупного метаанализа, оценивавшего клиническую эффективность и безопасность метода БСЛУ. Всего в анализ вошли 8560 пациенток из 8 исследований [Giuliano, 2011; Krag, 2010; Veronesi, 2010] (группа БСЛУ – 4 301, группа АЛД – 4 259). Чувствительность метода определения БСЛУ варьировала от 93 до 97,1%, а частота ложноотрицательного результата – от 5 до 22,9%. Не было обнаружено статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и регионарного рецидивирования в исследуемых группах [Wang, 2011].

Высокая частота ложноотрицательного результата (до 22,9%) заставляла задуматься о рисках, однако практические наблюдения указывают на частоту подмышечного рецидива после БСЛУ от 0 до 3% [Canavese, 2009]. Как и предполагалось, постоперационная морбидность (лимфедема, онемение или парестезии, нарушение или ограничение подвижности руки) были существенно выше в группе пациенток, подвергшихся АЛД.

Частота лимфедемы снизилась с 10–20% до 5–7%, онемение руки / боль – с 31% до 11% [Rao, 2013]. Долгосрочный период наблюдения показал, что БСЛУ ассоциирована с меньшей частотой осложнений, нежели АЛД [De Gournay, 2013].

Следует отметить, что основной принцип, на котором основывается процедура БСЛУ, заключается во введении в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или в подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к ЛУ, непосредственно связанному с первичным опухолевым очагом. Долгое время в качестве препарата метки использовались различные красители (лимфозурин, метиленовая синь и др.). Однако невысокая точность исследований с мечеными красителями, связанная с трудностью визуализации глубоко расположенных СЛУ, или находящихся на значительном расстоянии от первичной опухоли, или локализованных за пределами подмышечной области, послужила стимулом для поиска альтернативных путей их маркировки. На сегодняшний день наиболее популярными препаратами-метками для проведения биопсии СЛУ являются коллоидные радиофармпрепараты (РФП), меченные  $^{99\text{Tc}}$ . Достаточно часто они используются самостоятельно или комбинируются с интраоперационным введением красителей [В.Ф. Семиглазов, А.Г. Петровский, 2006; В.Ф. Семиглазов, 2013; С.В. Канаев, 2014].

### Дуктальная карцинома in situ

Аксиллярное стадирование при дуктальной карциноме in situ (DCIS) является предметом активного обсуждения, поскольку, по определению, такая опухоль не обладает способностью метастазировать ни в ЛУ, ни в другие органы, т. к., в принципе, не имеет свойств инвазивности. При этом в литературе

описывается минимальная частота поражения ЛУ при DCIS. По всей видимости, это связано с наличием скрытых очагов инвазивного роста и/или участков микроинвазии. Для отдельных категорий пациентов с диагнозом DCIS БСЛУ может являться хорошей возможностью проведения точного стадирования фактически микроинвазивного заболевания [Yen, 2005].

В 2008 г. Intra представил данные по изучению 854 случаев пациентов с DCIS. При морфологическом исследовании биоптатов и операционного материала инвазивный компонент не обнаруживался. Всем пациентам выполнялись лимфосцинтиграфия и БСЛУ. Метастазы в СЛУ были обнаружены у 12 из 854 пациентов (1,4%), а изолированные опухолевые клетки – еще у 4-х пациентов. Как показал многофакторный анализ, риск регионарного метастазирования не связан с гистологическим подтипом, наличием некроза, гистологической степенью злокачественности, статусом гормональных рецепторов, статусом рецепторов HER2, уровнем Ki67 и мультифокальностью. Только возраст (моложе 50 лет), клиническое проявление заболевания (опухоль, выявленное при скрининге или пальпируемое новообразование) и размер опухоли (более 30 мм) представляются значимыми факторами риска локо-регионарного метастазирования. В связи с этим БСЛУ не должна считаться стандартной процедурой при лечении всех пациенток с DCIS. Если отсутствие инвазивного компонента достоверно подтверждено (новообразование полностью удалено при эксцизионной биопсии или вакуум-аспирационной биопсии, или даже трепан-биопсии), БСЛУ может не выполняться. Единственным показанием для выполнения БСЛУ при DCIS является неуверенность в отсутствии инвазивного компонента при исследовании парафинового блок-материала. Такое может наблюдаться при неполном иссечении новообразования в результате органосохраняющего лечения (позитивный край резекции или остаточные микрокальцинаты при послеоперационной маммографии) или при крупном солидном узле, а также при мультифокальных кальцинатах, которые не были полностью удалены при вакуум-ассистированной биопсии. В таких случаях риск наличия инвазивного компонента связан с размером опухолевого узла и варьирует от 10 до 20% [Jackman, 2001]. По мнению

специалистов Европейского института онкологии, во всех случаях, когда выполняется мастэктомия по поводу распространенного DCIS, показано выполнение БСЛУ с целью избежать повторной операции.

## Парастеральный сигнальный лимфоузел

Парастеральный СЛУ в старой классификации назывался интрамаммарным (по ходу *a. mammaria int.*). Присутствие парастерального СЛУ по данным предоперационной лимфосцинтиграфии становится все более частой находкой в клинической практике [С.В. Канаев, 2014]. Нет единого мнения относительно того, как интерпретировать информацию, полученную при биопсии парастерального СЛУ при принятии решения о тактике хирургического лечения. Вопрос о том, необходимо ли выполнять АЛД при наличии поражения парастерального СЛУ, остается открытым.

Крупное исследование под руководством Cox [2008] проводилось в Moffit Cancer Center. Были ретроспективно изучены медицинские карты пациентов, проходивших лечение в период с 1994 по октябрь 2005 г. Из 15 000 пациентов были выделены только пациенты с опухолью T1-T2. У 91 пациента определялись парастеральные ЛУ, у 8 из них имелся изолированный парастеральный ЛУ с метастатическим поражением, и при этом отсутствовало поражение подмышечных ЛУ. У 18 из 91 пациента имелись метастатическое поражение парастерального ЛУ и поражение подмышечных ЛУ. У 62 пациентов (69%) имелось только поражение подмышечных ЛУ, парастеральные ЛУ были интактны. При сравнении пациенток с изолированным поражением парастерального ЛУ и пациенток с N1 в аксиллярных ЛУ было установлено, что последние имели значительно хуже прогноз по показателям общей и безрецидивной выживаемости. Также не было установлено взаимосвязи между изолированным поражением парастерального ЛУ и аксиллярных ЛУ.

M. Intra et al. [2008] произвели ретроспективный анализ данных 9 632 пациентов, проходивших лечение с 2001 по 2006 г., у 22 пациентов (0,2%) обнаруживалось клиническое вовлечение парастеральных ЛУ. В 4-х случаях парастеральные ЛУ не были идентифицированы при выполнении

хирургического вмешательства, в 3-х случаях хирург принял решение не иссекать узел. В 15 случаях проводилось одновременное иссечение СЛУ в подмышечной области и парастерального СЛУ. Позитивный (метастатический) парастеральный СЛУ был обнаружен у 6 пациентов, у 3-х из них поражение было менее 0,2 мм. У 9 пациентов парастеральный ЛУ не был поражен. Подмышечные ЛУ не были поражены у всех 15 пациенток. В 2 случаях при поражении парастерального ЛУ и в 1 случае без поражения парастерального ЛУ была проведена подмышечная лимфодиссекция, и подмышечные ЛУ во всех случаях оказались непораженными. Спустя 24 мес. не отмечено ни одного случая регионарного рецидива.

Исходя из вышеуказанных данных, можно прийти к заключению, что при идентификации парастеральных СЛУ и подмышечных ЛУ необходимо проводить биопсию и тех и других, однако решение о необходимости выполнения полной АЛД должно базироваться исключительно на результатах исследования статуса подмышечного СЛУ. При наличии позитивного парастерального ЛУ без поражения подмышечных ЛУ АЛД не оправдана. При визуализации «горячего» ЛУ по данным лимфосцинтиграфии рекомендуется его удаление при наличии технической возможности для уточнения стадии заболевания и оптимизации местного контроля. Исследование свежезамороженного материала в этом случае может не проводиться, т. к. от его результатов не изменится тактика в отношении аксиллярных ЛУ.

## **Мультицентричный РМЖ**

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, демонстрирующих частоту успешности выполнения, чувствительность и негативную предсказательную ценность, а также точность БСЛУ при мультицентричном РМЖ. Она оказывается идентичной таковой при моноцентричном или унифокальном РМЖ [Kumar, 2003]. В 2006 г. Gentilini et al. был опубликован отчет о лечении 42 пациенток с мультицентричным РМЖ. Все они подверглись БСЛУ, а АЛД выполнялась только при наличии поражения СЛУ. В 25 случаях использовалась однократная субареолярная инъекция, у 17 пациенток – двойная перитуморальная инъекция

РФП. Частота определения СЛУ была идентичной у пациенток, получивших одну или две инъекции. Ни одного случая аксиллярного рецидива в течение 24-месячного периода наблюдения не отмечено.

В исследовании, проведенном в Миланском институте Viale et al. [2005], включавшем 4 351 пациента, факторами, ассоциированными с риском поражения СЛУ, оказались размер опухоли и наличие перитуморальной инвазии в сосуды. Также в рамках проведенной данной группой работы была выделена когорта пациенток, проходивших лечение с 1997 г. по 2004 г. и подвергшихся эксцизионной биопсии. БСЛУ выполнялась после введения РФП в область локализации рубца после предшествовавшего вмешательства. СЛУ был идентифицирован в 99% случаев. В 70% случаев СЛУ не был поражен. У 161 пациентки с поражением СЛУ он оказывался единственным пораженным в 61,5% случаев. При среднем периоде наблюдения в 2 года имели место 4 случая аксиллярного рецидива. БСЛУ может быть выполнена даже после ампутации молочной железы (например, по поводу опухоли, ошибочно определенной как DCIS) при возникновении рецидива в коже. В 2007 г. Intra был опубликован отчет об успешном использовании БСЛУ у 4-х таких пациентов. В 2-х случаях СЛУ был непораженным, и лимфодиссекция не выполнялась.

## **Предшествовавшие эстетические вмешательства на молочной железе**

В ретроспективном исследовании R. Fernandez [2009] были изучены результаты лечения 70 пациенток, подвергшихся БСЛУ по поводу РМЖ, развившегося после предшествовавшего эстетического вмешательства. У 50 пациенток ранее была выполнена аугментация, а у 20 – редукционная маммопластика. Лимфосцинтиграфия позволила идентифицировать СЛУ у всех 70 пациенток (100%). У 49 пациенток (65%) СЛУ не были поражены. У 2-х пациенток (3%) были определены изолированные опухолевые клетки, у 23 (32%) имелось поражение ЛУ, при этом у 5 из них – только микрометастатическое. После 19-месячного среднего периода наблюдения не было отмечено случаев аксиллярного рецидива. Таким образом, ни предшествовавшее хирургическое вмешательство

с лечебной целью, ни эстетическая хирургия в анамнезе не являются противопоказанием для процедуры БСЛУ.

### **Повторная биопсия сигнального лимфоузла**

В 2007 г. M. Intra опубликовал результаты проспективного исследования, проводившегося в период с января 2000 г. по октябрь 2006 г. 65 пациентам с ипсилатеральным рецидивом инвазивного РМЖ без клинически пальпируемых аксиллярных ЛУ было предложено проведение хирургического лечения с повторной биопсией аксиллярных ЛУ [24]. У 47 женщин изначально имел место инвазивный РМЖ, у 18 – DCIS. Успешность идентификации СЛУ в данной группе составила 97% (СЛУ был определен у 63 пациенток). У 5 из этих 63 помимо аксиллярного ЛУ определялся дополнительный лимфоотток: в надключичные ЛУ – у 1 пациентки, в парастернальные – у 4-х. Не выполнялась полная АЛД 57 пациенткам. По прошествии среднего периода наблюдения в 45 мес. в данной группе не было документировано ни одного случая аксиллярного рецидива. Таким образом, вне зависимости от того, проводилась ли лучевая терапия, процент идентификации СЛУ оставался высоким (97%).

### **БСЛУ у пациенток с РМЖ на фоне беременности**

Симуляционное исследование [Gentilini, 2009] показало, что радиационная нагрузка для плода во время проведения процедуры лимфосцинтиграфии является минимальной. В настоящее время БСЛУ с использованием РФП предлагается беременным пациенткам во многих лечебных учреждениях. Gentilini [2009] сообщает о 45 случаях лечения пациенток с РМЖ на фоне беременности в период с апреля 2001 г. по сентябрь 2007 г. Только в 12 случаях стадия заболевания позволяла выполнить БСЛУ. В 11 случаях беременность разрешилась рождением здорового ребенка. В 1 случае в возрасте 3-х мес. ребенку потребовалось хирургическое вмешательство по поводу врожденного порока сердца. Однако этот порок был заподозрен по данным УЗИ на 21-й нед. беременности, еще до проведения лимфосцинтиграфии

и БСЛУ. В течение периода наблюдения (среднее значение – 32 мес.) не было отмечено случаев аксиллярного рецидива у пациенток без поражения ЛУ по данным БСЛУ.

### **Оптимальное время проведения БСЛУ: до или после неоадьювантной терапии?**

Неоадьювантная системная терапия широко применяется для лечения местно-распространенных процессов, но все чаще используется и при первично операбельном РМЖ [Kaufman, 2012]. Существующие рекомендации предлагают использовать БСЛУ при клиническом и/или гистологически/цитологически подтвержденном отсутствии метастатического поражения регионарных ЛУ до проведения системного лечения. В случае клинического поражения и/или обнаружения поражения по результатам цитологического/гистологического исследования биоптатов из ЛУ предлагается выполнять АЛД после завершения неоадьювантной терапии [Gradishar, 2014]. Тем не менее вопрос оптимального времени выполнения вмешательства на подмышечной области остается объектом дискуссий.

Появляется все больше убедительных доказательств в пользу того, что БСЛУ может эффективно выполняться у пациенток со стадией N0 по итогам неоадьювантной терапии. У этой категории пациенток можно обойтись без дополнительного отдельного вмешательства. На сегодняшний день опубликовано 5 метаанализов, оценивающих точность выполнения БСЛУ после неоадьювантной терапии [Kelly, 2009; Tan, 2011]. Несмотря на то, что интерпретация данных ограничивается небольшим размером популяций, ретроспективным характером исследований и широким диапазоном вариабельности в результатах определения СЛУ, частота идентификации и частота ложноотрицательных результатов оказались идентичными таковым у пациенток, подвергающихся БСЛУ до проведения системного лечения [Mogtow, 2013]. И все же необходимы дополнительные исследования проспективного характера, т. к. влияние системного лечения на лимфоотток подмышечной области остается малоизученным, как и механизмы регресса опухолевого поражения ЛУ. Ряд авторов

предлагают обсуждать возможность БСЛУ после неоадьювантной терапии с пациентками, желающими избежать дополнительного вмешательства при изначальной клинической стадии N0.

Вторым противоречивым моментом являются выполнение БСЛУ и отказ от АЛД у пациенток с клинической стадией N0 после завершения неоадьювантной терапии. Одна из групп пациенток в клиническом исследовании SENTINA была представлена такой категорией больных (n = 592). Частота обнаружения СЛУ составила 80,1%, частота ложнонегативного результата – 14,2%, хотя эти показатели оказались хуже, нежели у пациенток, первично проходивших БСЛУ до проведения системного лечения при исходном N0. Частота обнаружения повышалась при использовании комбинации краситель + РФП (87,7% против 77,4%), а частота ложноотрицательного результата снижалась по мере увеличения числа удаленных и исследованных ЛУ (при 1 узле – 24,3%, при 2-х – 18,5%, при 3-х – 7,3%) [Mogrow, 2013]. Эти наблюдения поддерживаются данными исследования ACOSOG Z1071 – проспективного многоцентрового исследования с участием пациенток с РМЖ с изначальной подтвержденной стадией cN1. У этой категории после БСЛУ выполнялась АЛД. Частота ложноотрицательного результата составила 12,6% при удалении 2-х и более ЛУ. Частота ложноотрицательного результата значительно снижалась при использовании двойного метода определения (10,8% против 20,3%) и при увеличении количества удаленных и исследованных ЛУ (2 ЛУ – 21,1% против 9,1% при удалении более 3-х ЛУ) [Kuehn, 2013]. Однако на сегодняшний день нет данных о качестве местного контроля, и даже при увеличении количества удаляемых ЛУ и использовании двойного метода идентификации, поэтому методику сегодня нельзя широко рекомендовать.

С момента появления органосохраняющих операций БСЛУ при РМЖ – второе наиболее значимое достижение в хирургическом лечении. БСЛУ стала стандартным способом регионарного стадирования у пациенток с РМЖ во всем мире. Данная процедура обладает высоким уровнем доказательности с меньшим количеством осложнений, улучшает качество жизни пациенток.

Выполнение этой менее инвазивной процедуры целесообразно по ряду причин:

**1)** Удаление ЛУ производится с целью более точного стадирования, а не с лечебной целью.

**2)** Риск ложноотрицательного результата не превышает 6%, а частота возникновения аксиллярных рецидивов при негативном СЛУ оказалась еще ниже – 0,9% при среднем периоде наблюдения в 48 мес. (по данным исследования когорты в 3 548 пациентов).

Вместе с тем клиническая онкология постепенно, основываясь на успехах скрининга, двигается к еще большему ограничению хирургических вмешательств как на молочной железе, так и в регионарных зонах, включая подмышечную область.

Так, исследование показывает, что при среднем сроке наблюдения более 10 лет пациенты с ранним РМЖ, перенесшие лечение без хирургических вмешательств в подмышечной зоне, характеризовались низкой частотой возникновения региональных рецидивов.

Первые из этих данных получены еще в 2002 г. в исследовании NSABP-04 [Fisher et al., 2002], продемонстрировавшем, что полная подмышечная лимфодиссекция значимо не влияет на общую выживаемость у женщин, перенесших радикальную мастэктомию, в сравнении с мастэктомией без АЛД. На основании исходных данных у 40% пациентов, не подвергавшихся АЛД, ожидалось возникновение аксиллярного рецидива, но только у 18,6% они возникли после 25 лет наблюдения.

Исследование из International Breast Cancer Study Group 10-99 [Rudenstam et al., 2006] рандомизировало 473 женщины старше 60 лет, которые перенесли мастэктомию / органосохраняющую операцию с или без подмышечной лимфодиссекции и получали в течение 5 лет терапии тамоксифеном. Оказалось, что избегание АЛД не повлияло на безрецидивную выживаемость (67% с АЛД и 66% без АЛД) или на общую выживаемость (75% и 73%) после среднего периода наблюдения 6,6 года.

Похожее исследование RCT [Martelli et al., 2005] включало пациентов старше 65 лет с РМЖ T1N0 после органосохраняющих операций с или без АЛД и 5 лет терапии тамоксифеном. В группе без АЛД у 2 из 110 пациентов (1,8%) выявлен регионарный рецидив и не было значительного различия в

общей выживаемости через 5 лет. Исследователи также наблюдали за пациентами, которые отказывались участвовать в испытаниях [Martelli, 2014]. При периоде наблюдения 15 лет у 4 из 110 испытуемых пациентов, которым не проводилась АЛД, развились аксиллярные рецидивы, и ни у кого из 38 «невключенных» пациентов, не подвергшихся АЛД, не развились региональные рецидивы. Пятнадцатилетняя общая выживаемость значимых различий не показала. В испытуемой группе 15-летняя частота рецидивов среди избежавших АЛД равнялась 6% [Martelli, 2012].

Martelli et al. также ретроспективно оценили 671 пациента старше 70 лет, которые перенесли органосохраняющие операции с или без АЛД. Результаты были опубликованы на 75-й мес. наблюдения, и не было найдено различий в смертности между этими двумя группами [Martelli, 2003]. После 15 лет наблюдения не было найдено различий в смертности, и 15-летняя частота регионарных рецидивов в группе без АЛД равнялась 5,8% и 3,7% для пациентов с АЛД.

В исследовании O'Connell et al. (2016) рецидивы возникали относительно рано (медиана 29 мес.) и в 4 из 6 случаев контроль над заболеванием достигался отложенной АЛД. В изначальном исследовании Martelli (2003) медиана времени от операции до аксиллярного рецидива равнялась 32 мес., и из 27 пациентов с рецидивом 11 перенесли АЛД, и 14 подверглись лучевой терапии на подмышечную область. В испытании IBCSG 10-93 у 2 пациентов из группы после АЛД и у 6 из группы без АЛД развились аксиллярные рецидивы, все перенесли отсроченную АЛД. В исследовании Martelli et al. все 4 пациента из группы без АЛД с развившимися аксиллярными рецидивами через 15 лет наблюдения перенесли подмышечную лимфодиссекцию. Это показывает, что у большинства женщин при развитии подмышечных рецидивов ситуацию можно спасти хирургически (АЛД) или с помощью лучевой терапии на эту зону.

Недавно, Agresti et al. (2014) провели одноцентровое рандомизированное испытание, чтобы определить безопасность избежания АЛД у пациентов с ранним РМЖ cT1N0. Пациенты перенесли органосохраняющие операции без АЛД, а решения о назначении химиотерапии были основаны

на иммуногистохимическом исследовании основной опухоли. Контрольная группа перенесла стандартную органосохраняющую операцию с АЛД, и адьювантная химиотерапия определялась на основании обычных клинично-патоморфологических критериев. Было обнаружено, что АЛД не давала преимуществ в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, авторы заключили, что решения о назначении адьювантной химиотерапии не были изменены на основании знания о состоянии ЛУ. Авторы заявили, что состояние ЛУ более не должно быть основным критерием при определении необходимости адьювантной химиотерапии, лучше основываться на биологических особенностях основной опухоли [Greco, 2000; Goldhirsch, 2011; Piccart, 2007].

В испытание SOUND в настоящее время продолжается набор женщин любого возраста, перенесших органосохраняющие операции по поводу опухоли до 20 мм, у которых перед операцией не обнаружено поражение аксиллярных ЛУ, их рандомизируют на выполнение БСЛУ +/- АЛД или избежание подмышечной диссекции. Исследователи задаются вопросом, необходима ли вообще АЛД у этих женщин, учитывая то, что риск аксиллярных рецидивов у них ниже, чем ожидается у пациентов с негативной БСЛУ [Venonesi, 2007]. К тому же локальный контроль может быть достигнут без АЛД даже у пациентов с положительной БСЛУ, а степень поражения ЛУ не влияет на планирование адьювантной терапии [Straver, 2010]. Исследователи сообщили, что минимальная 5-летняя безметастатическая выживаемость (DDFS) в группе без вмешательства в аксиллярной зоне равнялась 94%.

Пятилетняя безметастатическая выживаемость, соответствующая критериям SOUND, в работе O'Connell (2016) достигала 100%. Однако эта когорта включала небольшое число предменопаузальных женщин, не всем было проведено УЗИ аксиллярной области, и некоторые из них перенесли мастэктомию. Пока неясно, будет ли схож спектр пациентов, набранных в исследование SOUND, с исследуемой когортой O'Connell (2016), включавшей преимущественно постменопаузальных, ER+ пациентов с опухолями I и II степеней злокачественности.

В испытании ALMANAC [Mansel, 2006] сравнивали качество жизни у пациентов, перенесших БСЛУ,

против АЛД. Через 12 мес. лимфостаз наблюдался у 5% после БСЛУ против 13% после АЛД, и не было различий в уровне тревоги. Исследование Husen et al. (2006) продемонстрировало, что у пациенток, перенесших АЛД после БСЛУ, отмечается усиление болезненности руки по сравнению с состоянием пациенток, которым была выполнена одна АЛД. Исследование O'Connel et al. (2016) наряду с другими когортными и рандомизированными исследованиями демонстрирует, что аксиллярные рецидивы редки у отобранных пациентов, не перенесших операций на подмышечной зоне. На основании этих данных ожидается, что группа без аксиллярных операций в испытаниях SOUND не уступит стандартному лечению. Однако испытание SOUND все еще продолжается, поэтому необходимо дождаться его исхода.

## Заключение

БСЛУ как научное исследование стала выполняться в России (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) 13 лет назад [В.Ф. Семиглазов, А.Г. Петровский, 2006]. Только за последние 4 года радиоизотопная БСЛУ выполнена почти у 700 пациентов с РМЖ cT1-2N0M0 [П.В. Криворотько и соавт., 2016]. Согласно рекомендациям St. Gallen – 2015, ESMO, ASCO, POOM, сигнальная биопсия – обязательная диагностическая процедура у пациентов без клинически определяемых региональных метастазов (cN0). Несмотря на это, еще не все онкологические учреждения страны выполняют данную высокоинформативную и надежную процедуру. И это притом, что уже начаты и широко проводятся исследования, касающиеся полного отказа от хирургического вмешательства на подмышечной зоне, включая БСЛУ у специально отобранных больных с особенно благоприятным прогнозом – с опухольями категории cT1N0M0. А пока, до завершения этих исследований, БСЛУ остается «золотым стандартом» диагностики и лечения ранних стадий РМЖ.

## Литература

1. Дашян Г.А., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Донских Р.В., Рогачев М.В., Брянцева Ж.В., Труфанова Е.С., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных

лимфатических узлов при раке молочной железы. Учебно-методическое пособие. СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2015: 17-30.

2. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Ильин Н.Д., Брянцева Ж.В. Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии, 2014, 2: 51-56.

3. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А., Крживицкий П.И. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии, 2013, 59(2): 90-94.

4. Ashikaga T, Krag DN, Land SR et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol, 2010, 102: 111-8.

5. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE et al. Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. Arch Surg, 2002, 137: 1253-7.

6. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, Carli F, Bruzzi P, Dozin B. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ann Oncol, 2009, 20: 1001-1007.

7. Cox CE, Cox JM, Ramos D, Meade TL. Intramammary sentinel lymph nodes: what is the clinical significance? Ann Surg Oncol, 2008, 15: 1273-4.

8. De Gournay E, Guyomard A, Coutant C, Boulet S, Arveux P, Causeret S et al. Impact of sentinel biopsy on long-term quality of life in breast cancer patients. Br J Cancer, 2013, 109: 2783-2791.

9. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2006, 95: 279-293.

10. Galimberti V, Veronesi P et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. Ann Surg Oncol, 2002, 9: 924-8.

11. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedroli G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi

- U, Paganelli G. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37: 78–83.
- 12.** Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*, 2004, 15: 1348–51.
- 13.** Gentilini O, Trifirò G, Soteldo J, Luini A, Intra M, Galimberti V, Veronesi P, Silva L, Gandini S, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32: 507–10.
- 14.** Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 266–275.
- 15.** Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA*, 2011, 305: 569–575.
- 16.** Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994, 220: 391–8. discussion 398–01.
- 17.** Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Breast Cancer, version 1, 2014.
- 18.** Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, Trifirò G, Rotmensz N, Gentilini OD, Galimberti V, Sagona A, Mattar D, Sangalli C, Gatti G, Luini A, Veronesi U. When sentinel lymph node is intramammary. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 1304–8.
- 19.** Intra M, Trifirò G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*, 2007, 94: 1216–9.
- 20.** Intra M, Veronesi P, Gentilini OD, Trifirò G, Berrettini A, Cecilio R, Colleoni M, Rietjens M, Luini A, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy is feasible even after total mastectomy. *J Surg Oncol*, 2007, 95(2): 175–9. doi: 10.1002/jso.20670.
- 21.** Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg*, 2008, 247: 315–9.
- 22.** Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, Smid AA, Borofsky HB, Lee CH, Goldstein HM, Schilling KJ, Wray AB, Brem RF, Helbich TH, Lehrer DE, Adler SJ. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology*, 2001, 218: 497–502.
- 23.** Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 1508–1516.
- 24.** Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*, 2009, 16: 551–563.
- 25.** Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 927–933.
- 26.** Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 609–618.
- 27.** Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 609–618.
- 28.** Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegal B et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multi-centric, palpable, or non palpable breast cancer. *J Nucl Med*, 2003, 44: 7–10.



- 29.** Lopez Penha TR, van Bodegraven J, Winkens B et al. The quality of life in long-term breast cancer survivors with breast cancer related lymphedema. *Acta Chir Belg*, 2014, 114: 239-44.
- 30.** Mak SS, Mo KF, Suen JJ et al. Lymphedema and quality of life on Chinese women after treatment for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 2009, 13: 110-5.
- 31.** Members of the German AGO Breast Committee: Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Guidelines of the AGO Breast Committee, 2013.
- 32.** Morrow M, Dang CT. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy: a new standard for patients with axillary metastases? *JAMA*, 2013, 310: 1449-1450.
- 33.** O'Connell RL, Rusby JE, Stamp GF, Conway A, Roche N, Barry P, Khabra K, Bonomi R, Rapisarda IF, Della Rovere GQ. Long term results of treatment of breast cancer without axillary surgery - Predicting a SOUND approach? *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(7): 942-948.
- 34.** Paim CR, de Paula Lima ED, Fu MR et al. Post Lymphadenectomy complications and quality of life among breast cancer patients in Brazil. *Cancer Nurs* 2008, 31: 302-9. Quiz 310-301.
- 35.** Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4312-4321.
- 36.** Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA*, 2013, 310: 1385-1394.
- 37.** Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifirò G, Caliskan M, Chifti C, Brenelli F, Botteri E, Rossetto F, Rotmensz N, Rietjens M, Veronesi P. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 989-92.
- 38.** Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29: 341-50.
- 39.** Shrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet*, 2001, 357: 122.
- 40.** Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*, 2011, 104: 97-103.
- 41.** Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, Monninkhof EM, van Diest PJ. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 3124-3130.
- 42.** Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, Luini A, Intra M, Veronesi P, Caldarella P, Renne G, Rotmensz N, Sangalli C, De Brito Lima L, Tullii M, Zurrida S. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3,548 cases. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 1381-8.
- 43.** Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*, 2010, 251: 595-600.
- 44.** Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruned G, Paganelli G, Maisonneuve P, Veronesi U. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4,351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*, 2005, 103: 492-500.
- 45.** Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011, 129: 675-689.
- 46.** Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 2006, 93: 539-546.
- 47.** Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, Singletary SE, Symmans WF, Giordano SH, Feig BW, Ames FC, Kuerer HM. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg*, 2005, 200: 516-26.
- 48.** Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, Renier M, Racano C, Carraro P, Nitti D, GIVOM Trialists A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg*, 2008, 247: 207-213.