

# Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы

И.В. Колядина<sup>✉1,2</sup>, Т.Ю. Данзанова<sup>3</sup>, С.В. Хохлова<sup>2</sup>, О.П. Трофимова<sup>1,3</sup>, Е.В. Ковалева<sup>3</sup>, В.В. Родионов<sup>2</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

✉irinakolyadina@yandex.com

## Аннотация

Поражение аксиллярных лимфатических узлов является одним из важнейших прогностических факторов, существенно влияющих на стратегию лечения при раннем раке молочной железы (РМЖ). Риск аксиллярного метастазирования напрямую зависит от ряда факторов (возраста пациенток, размера опухоли, наличия лимфоваскулярной инвазии и биологических характеристик карциномы). Оценка статуса регионарных лимфоузлов у больных ранним РМЖ включает клинический осмотр регионарных зон и ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором возможно оценить форму, контуры и структуру лимфатических узлов. Чувствительность УЗИ в оценке статуса регионарных лимфатических узлов напрямую зависит от биологического подтипа опухоли; минимальный уровень чувствительности УЗИ в оценке статуса лимфатических узлов отмечен для люминального HER2-негативного рака (менее 40%), и максимальная чувствительность показана для тройного негативного и HER2+ подтипов заболевания (68–71%). Клинический осмотр и современное УЗИ являются наиболее доступными методами оценки статуса регионарных лимфатических узлов, однако вероятность недооценки их метастатического поражения имеют около 1/4 больных. Верификация диагноза на предоперационном этапе (тонкоигольная биопсия/core-биопсия под ультразвуковой навигацией) позволяет минимизировать число ошибок регионарного стадирования. Биопсия «сторожевого» («сигнального») лимфатического узла (БСЛУ) является в настоящее время «золотым стандартом» регионарного лечения у больных с ранними стадиями РМЖ. В серии рандомизированных исследований (NSABP B-32, ACOSOG Z0011) показана безопасность отказа от регионарной лимфодиссекции в пользу БСЛУ не только при клинически негативных лимфатических узлах, но и у пациенток с метастазами в  $\leq 2$  сигнальных лимфатических узлах, при условии выполнения органосохраняющего лечения и последующей лучевой терапии. Качественное регионарное стадирование, выбор лечебного алгоритма в соответствии с биологическими характеристиками карциномы, проведение максимально эффективных современных лекарственных режимов, проведение оптимальной лучевой терапии позволяют не только минимизировать объем хирургического лечения, но и достичь высоких отдаленных результатов выживаемости, обеспечить отличные функциональные результаты и высокое качество жизни у пациенток с пораженными аксиллярными лимфатическими узлами.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы в аксиллярные лимфатические узлы, ультразвуковая оценка статуса регионарных лимфатических узлов, биопсия сторожевого лимфатического узла, локорегионарное лечение раннего рака молочной железы.

**Для цитирования:** Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. Современная Онкология. 2020; 22 (1): 22–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018

## Review

# Modern view on the issues of diagnosis and verification of axillary lymph nodes involvement in early breast cancer

Irina V. Kolyadina<sup>✉1,2</sup>, Tatiana Yu. Danzanova<sup>3</sup>, Svetlana V. Khokhlova<sup>2</sup>, Oksana P. Trofimova<sup>1,3</sup>, Ekaterina V. Kovaleva<sup>3</sup>, Valerii V. Rodionov<sup>2</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

✉irinakolyadina@yandex.com

**Abstract**

The involvement of axillary lymph nodes is one of the most important prognostic factors, significantly affecting the treatment strategy for early breast cancer (BC). The risk of axillary lymph node metastases depends directly on a number of factors (age of women, size of tumor, presence of lymphovascular invasion and biological characteristics of cancer). The evaluation of regional lymph node status in patients with early BC includes the clinical examination of regional zones and the ultrasound study (US), using these methods can help to study lymph nodes shape, borders, margins and structure. The sensitivity of ultrasound in the evaluation of regional lymph nodes status directly depends on the biological subtype of the tumor; the minimum level of ultrasound sensitivity in the evaluation of lymph nodes status is detected for luminal HER2-negative cancer (less than 40%), and maximum sensitivity is detected for triple negative and HER2-positive subtypes (68–71%). Clinical examination and modern ultrasound are the most accessible methods for the evaluation of regional lymph nodes status, but the possibility to misjudge metastatic process can be detected in 1/4 of patients. Verification of the diagnosis in the preoperative phase (fine-needle aspiration biopsy/core-needle biopsy under ultrasound guidance) allows minimize the number of errors for the regional staging. The sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the "gold standard" of regional treatment in patients with early stage BC, nowadays. The randomized trials (NSABP B-32, ACOSOG q0011) show the safety of recession of performing regional lymph node dissection in favor of SLNB not only in case of clinically negative lymph nodes, but also in patients with metastases in  $\leq 2$  sentinel lymph nodes, upon condition that organ-conservative treatment and subsequent radiation therapy will be used. High-quality regional staging, the choice of the therapeutic algorithm in accordance with the biological characteristics of carcinoma, the application of the most effective modern drug regimes, the optimal radiation therapy allow not only minimize the extent of surgery, but also achieve high long-term survival results, provide excellent functional results and high quality of life in patients with the involvement of axillary lymph nodes.

**Key words:** breast cancer, axillary lymph nodes metastases, ultrasound assessment of the status of regional lymph nodes, sentinel lymph node biopsy, locoregional treatment of early breast cancer.

**For citation:** Kolyadina I.V., Danzanova T.Yu., Khokhlova S.V. et al. Modern view on the issues of diagnosis and verification of axillary lymph nodes involvement in early breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (1): 22–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018

Поражение аксиллярных лимфатических узлов является одним из важнейших прогностических факторов, существенно влияющих на стратегию лечения при раннем раке молочной железы (РМЖ) [1, 2]. До открытия молекулярно-генетической классификации и деления РМЖ на биологические подтипы именно размер первичной опухоли и статус регионарных лимфатических узлов считались самыми важными факторами, на основании которых планировался лечебный алгоритм и оценивался риск развития рецидива заболевания. Пациенткам с N+ статусом вне зависимости от других биологических характеристик традиционно назначались более агрессивные режимы лечения как локорегионарного, так и системного [3–5]. Однако накопление наших знаний о роли биологии опухоли в прогнозе заболевания и появление новых эффективных режимов лекарственной терапии позволили пересмотреть наши взгляды на клиническое и прогностическое значение поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем РМЖ [6, 7].

Риск аксиллярного метастазирования при раннем РМЖ напрямую зависит от ряда факторов (размера опухоли, наличия лимфоваскулярной инвазии и биологических характеристик карциномы). При этом поражение аксиллярных лимфатических узлов описано даже у больных с неинвазивным раком; при протоковой карциноме *in situ* (DCIS) без признаков инвазивного роста в 0,8% случаев при выполнении аксиллярной лимфодиссекции выявляются метастазы в лимфатических узлах, а при DCIS с микроинвазией поражение аксиллярных лимфатических узлов имеют уже 9,7% пациенток [8, 9]. Частота выявления аксиллярных метастазов при размерах опухоли T1-2 составляет 28–36% [8, 10]. При крупных размерах опухоли (более 5,0 см) вероятность поражения аксиллярных лимфатических узловкратно возрастает. По данным М. Chung и соавт., у больных с клинической стадией T3N0M0 на этапе хирургического лечения аксиллярные метастазы в сторожевых лимфатических узлах выявляются уже в 73% случаев, что требует выполнения регионарной лимфодиссекции практически всем больным с карциномами более 5 см [11].

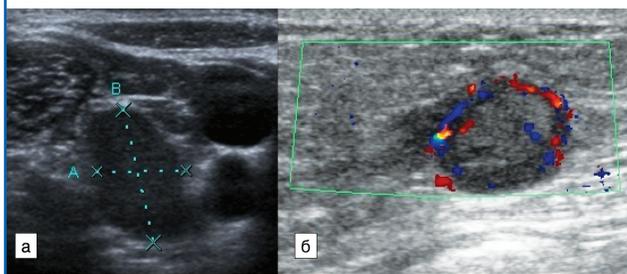
По мнению ряда авторов, риск аксиллярного метастазирования у пациенток с ранними стадиями РМЖ напрямую зависит не только от размера опухоли, но и от возраста пациентки и наличия лимфоваскулярной инвазии. Так, J. McGee и соавт. показали, что регионарная лимфодиссекция у 6308 больных с микрокарциномами менее 5 мм (T1a) с клинически негативными лимфатическими узлами позволила выявить аксиллярные метастазы в 12% случаев [12].

У больных с размером опухоли T1b (6–10 мм) отмечено увеличение риска регионарного метастазирования на 5–10% [10]. По мнению D. Rivadeneira и соавт., частота поражения аксиллярных лимфатических узлов при размерах опухоли до 1,0 см составляет 18% (16% – при размерах T1a и 18,5% – при размерах карциномы T1b); авторы отмечают, что степень анаплазии G3 увеличивает риск регионарного поражения в 2,6 раза, а наличие лимфоваскулярной инвазии – в 5,5 раза;  $p < 0,01$  [13].

Исследования последних лет показали значимую корреляцию биологических характеристик опухоли с вероятностью аксиллярного метастазирования при раннем РМЖ. По данным Т. Liu и соавт., при выполнении аксиллярной лимфодиссекции у 528 пациенток с ранним РМЖ поражение лимфатических узлов отмечено в 58,3% случаев; доля пациенток с N0-статусом была максимальной при люминальном А и тройном негативном РМЖ (73,3 и 77,4% соответственно) и минимальной при люминальном В и HER2+ подтипах (45,3 и 40% соответственно);  $p < 0,001$  [14]. Аналогичные результаты отмечены в бразильском исследовании, в котором авторы показали, что риск аксиллярного метастазирования при HER2+ РМЖ выше в 2,6 раза по сравнению с другими биологическими подтипами [15].

Однако еще более неожиданные результаты оценки статуса регионарных лимфатических узлов представлены в исследовании N. Verheuve и соавт. [16]. Казалось бы, поражение аксиллярных лимфатических узлов должно иметь неблагоприятное прогностическое значение вне зависимости от метода его детекции (выявлено при ультразвуковом исследовании – УЗИ как подозрительный лимфатический узел или только на этапе операции при исследовании морфологического материала). Тем не менее оказалось, что пациентки с аксиллярными лимфатическими узлами, выявленными на предоперационном этапе при клиническом осмотре или при выполнении УЗИ, имеют более агрессивные характеристики заболевания (крупные опухоли, высокую степень злокачественности, лимфоваскулярную инвазию, гормононегативный и/или HER2+ статус) по сравнению с женщинами, у которых регионарный статус лимфатических узлов трактовался как отрицательный на дооперационном этапе, а метастазы в аксиллярных лимфатических узлах выявлены только при морфологическом исследовании удаленного материала. Как итог, пациентки с предоперационным N+ статусом имели худшие показатели безрецидивной выживаемости – БРВ (HR 2,71) и общей выживаемости – ОВ (HR 2,67) по сравнению с женщинами, чей N+ статус установлен только на этапе хирургического лечения [16].

**Рис. 1. Метастатические изменения регионарных лимфатических узлов в В-режиме: а – измененный надключичный лимфатический узел неправильной формы; б – измененный округлый подмышечный лимфатический узел.**  
**Fig. 1. B-mode ultrasound images of regional lymph node metastases: a – abnormal supraclavicular lymph node with an irregular shape; b – abnormal round axillary lymph node.**



**Рис. 2. Метастатические изменения подмышечного лимфатического узла в В-режиме: отмечается неравномерное утолщение коркового слоя с выбуханием контура на отдельном участке.**  
**Fig. 2. B-mode ultrasound image of metastatic axillary lymph node: diffuse thickening of the cortex and cortical bulging of a separate part.**



### Клиническая, рентгенологическая и морфологическая оценка статуса регионарных лимфатических узлов на дооперационном этапе

В соответствии с рекомендациями ведущих онкологических сообществ (NCCN, ASCO, ESMO, AGO, RUSSCO) оценка статуса регионарных лимфатических узлов при раннем РМЖ должна быть выполнена на дооперационном этапе при клиническом мануальном осмотре, рентгенологическом исследовании (при УЗИ), а также при биопсии подозрительных или измененных лимфатических узлов [17–21]. Клиническое обследование любой пациентки с подозрением на РМЖ включает не только мануальный осмотр ткани молочных желез, но и осмотр и пальпацию регионарных зон, при этом оценивается наличие увеличенных узлов и их характеристики (плотность, подвижность, спаянность с окружающими тканями и т.д.) [17–21].

Наиболее удобным, доступным и хорошо изученным методом оценки статуса регионарных лимфатических узлов является УЗИ, при котором возможно оценить форму, контуры и структуру измененных лимфатических узлов. Для метастатических изменений характерна округлая и неправильная форма лимфатического узла (встречаются в 79% наблюдений); рис. 1. Также могут выявляться метастазы в лимфатических узлах с измененным корковым слоем, который проявляется его неравномерным утолщением или выбуханием контура на отдельном участке (рис. 2). Структура метастатически измененных лимфатических узлов многообразна и может быть гипоехогенной, анэхогенной, гиперэхогенной, гетерогенной, с кальцинатами и даже с включениями жидкостного характера (рис. 3).

При цветовом и энергетическом доплеровском картировании кровотока в метастатически измененных лимфатических узлах визуализируется в 93% наблюдений. При этом выявляются извитые, разнокалиберные, ветвистые, хаотично расположенные сосуды (рис. 4).

Интересно, что чувствительность УЗИ в оценке статуса регионарных лимфатических узлов напрямую зависит от биологического подтипа опухоли. Так, по данным R. Helfgott и соавт., чувствительность и специфичность УЗИ в оценке статуса аксиллярных лимфатических узлов составили 39 и 96% соответственно (анализ результатов аксиллярной лимфодиссекции у 583 больных, получивших лечение в 1999–2014 гг.). Минимальный уровень чувствительности УЗИ в оценке статуса лимфатических узлов отмечен для люминального HER2-негативного рака (менее 40%) и максимальная чувствительность показана для тройного негативного и HER2+ подтипов заболевания (68,8 и 71,4% соответственно);  $p=0,003$  [22].

В последние годы широкое распространение получил метод ультразвуковой эластографии и эластометрии. Данная методика представляет собой способ дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров [23]. Для оценки жесткости лимфатических узлов используется система качественной оценки результатов компрессионной эластографии лимфатических узлов, разработанная М. Furukawa и соавт. в 2007 г. [24], согласно которой выделяют 4 степени жесткости узлов: 1-й тип (мягкие), 2-й (умеренно мягкие), 3-й (умеренно жесткие) и 4-й (жесткие). Для метастатических лимфатических узлов характерна жесткая и жестко-неоднородная структура, что соответствует 3 и 4-му типу эластографической картины по М. Furukawa, а для гиперплазированных лимфатических узлов – 1 и 2-й тип эластографической картины (рис. 5).

Новым перспективным методом оценки статуса регионарных лимфатических узлов является УЗИ с контрастным усилением – КУУЗИ (contrast-enhanced ultrasound – CEUS). При КУУЗИ опухолево измененных лимфатических узлов выявляется неоднородное центростремительное накопление контрастного агента с возможными дефектами перфузии за счет возможных жидкостных и кальцинированных включений. Неоднородный характер накопления контраста в метастатических лимфатических узлах объясняется разнокалиберностью неопластических сосудов и артериовенозных шунтов [25–27] (рис. 6).

Однако даже при тщательном мануальном осмотре и качественно выполненном УЗИ недооценка N+ статуса (ложноотрицательный результат) отмечена у 1/3 больных с ранним РМЖ; именно с такой частотой при выполнении биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) выявляются аксиллярные метастазы при клиническом N0-статусе [28]. Именно поэтому идет активный поиск других неинвазивных методов оценки статуса регионарных лимфатических узлов, среди которых активно изучаются магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ). В 2017 г. представлен большой метаанализ с включением 21 крупного исследования по оценке роли МРТ молочных желез и ПЭТ-КТ в оценке статуса регионарных лимфатических узлов при раннем РМЖ [29]. Авторы показали преимущество метода МРТ молочных желез перед ПЭТ-КТ в оценке регионарного поражения: при равной чувствительности обоих методов (0,93) различия в специфичности существенны: 0,82 – для МРТ и всего 0,64 для ПЭТ-КТ [29].

Весьма перспективной представляется идея о предоперационной неинвазивной диагностике регионарного метастазирования с помощью моноклональной флуоресцентной визуализации. Конъюгат MamAb-680 представляет собой моноклональное антитело, специфичное к маммаглобину А, конъюгированное с флуоресцентным красителем. Маммоглобин А обнаруживается при РМЖ в опухолевых клетках, но не экспрессируется в неизмененных лимфатических узлах, благодаря чему использование MamAb-680 позволяет дифференцировать метастатически

Рис. 3. В-режим: метастатические изменения подмышечного лимфатического узла с кальцинатами в структуре.  
Fig. 3. B-mode: metastatic axillary lymph node calcification.



Рис. 4. Энергетическое доплеровское картирование подмышечного лимфатического узла с метастатическими изменениями.  
Fig. 4. Color Doppler Energy Mapping of metastatic axillary lymph node.

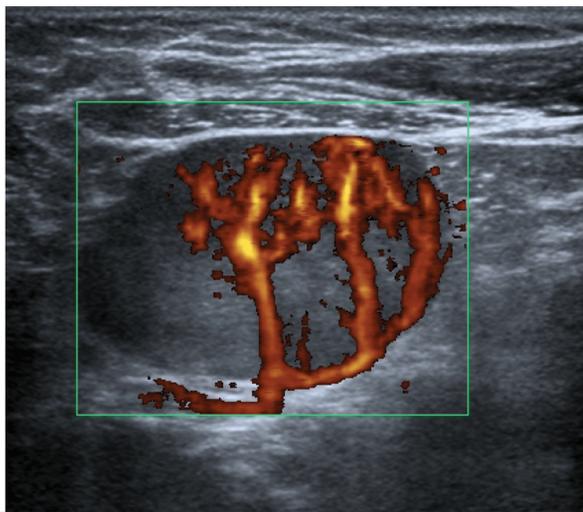


Рис. 5. Компрессионная эластография лимфатических узлов: а – лимфатический узел с метастатическими изменениями; отмечается неоднородная жесткая структура (3-й тип эластографической картины); б – гиперплазированный лимфатический узел (1-й тип эластографической картины).  
Fig. 5. Strain elastography of lymph nodes: a – metastatic lymph node with heterogeneous hardness (elastographic pattern 3); b – hyperplastic lymph node (elastographic pattern 1).

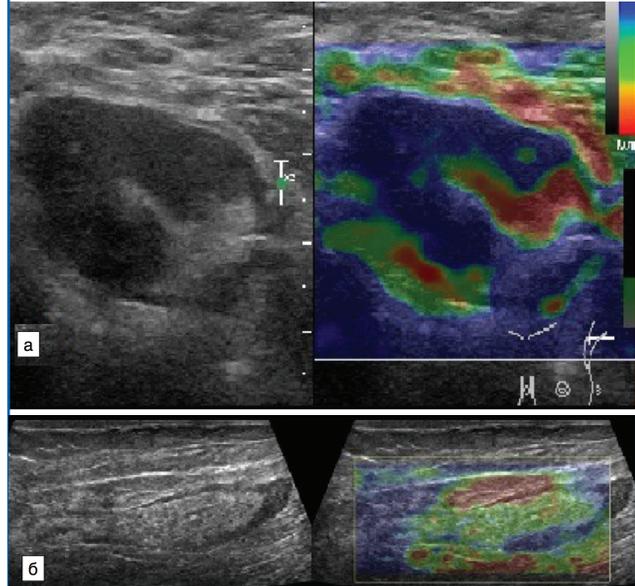
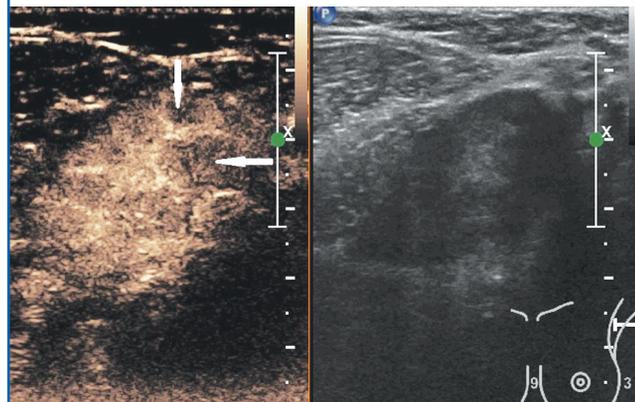


Рис. 6. КУУЗИ лимфатического узла с метастазами РМЖ: негетогенное контрастирование за счет дефектов перфузии.  
Fig. 6. Contrast-enhanced ultrasound of lymph node metastasis in BC: inhomogeneous enhancement due to perfusion defects.



измененные регионарные лимфатические узлы. В результате исследований на лабораторных животных показано, что перитуморальное введение MamAb-680 позволяет визуализировать аксиллярные метастазы *in vivo* путем флуоресцентной визуализации, причем метод показал высокую чувствительность и специфичность при аксиллярном поражении, на основании чего авторы делают вывод о перспективности дальнейшего изучения данной методики при раннем РМЖ [30].

Окончательным шагом оценки статуса регионарных лимфатических узлов на предоперационном этапе является морфологическая верификация опухолевого поражения путем цитологического/гистологического исследования ткани лимфатического узла, полученного при биопсии [17–21]. Наиболее простым методом верификации регионарного поражения остается тонкоигольная пункционная биопсия под ультразвуковой навигацией; метод стал рутинно использоваться в клинической онкологии несколько десятилетий назад, и уже проанализирована его предсказательная ценность. Так, чувствительность тонкоигольной пункционной биопсии составляет около 71–75%, однако специфичность данного метода достигает 100% [31].

Большой интерес представляют результаты оценки статуса аксиллярных лимфатических узлов на основании данных предоперационной core-биопсии; в анализ H. Abe и со-

авт. включены 144 больных РМЖ; у 100 женщин с подозрительными лимфатическими узлами выполнена core-биопсия данных лимфатических узлов под ультразвуковым контролем, в результате чего метастазы в лимфатических узлах выявлены в 64% случаев. Оставшимся 36 пациенткам с отсутствием опухолевых изменений в биоптате лимфатических узлов выполнено оперативное лечение с БСЛУ, в результате чего метастазы в аксиллярных лимфатических узлах диагностированы еще у 11% женщин. Остальные 44 пациентки с неизменными по данным УЗИ лимфатическими узлами на предоперационном этапе не подвергались core-биопсии, а были сразу оперированы; при оценке статуса сторожевых лимфатических узлов у данных больных метастазы выявлены в 27% случаев. Таким образом, по данным авторов, клиническая и ультразвуковая оценка статуса регионарных лимфатических узлов не позволяет выявить до 27% аксиллярных метастазов; core-биопсия подозрительных лимфатических узлов позволяет существенно повысить уровень дифференциальной диагностики и сократить число пациенток с недооцененным N+ статусом до 11% [32].

## Хирургическое стадирование и эволюция регионарного лечения при раннем РМЖ

Биопсия сторожевого («сигнального») лимфатического узла является в настоящее время «золотым стандартом» регионарного лечения у больных с ранними стадиями РМЖ [18–21]. Однако еще 30 лет назад было трудно представить отказ от регионарной лимфодиссекции при РМЖ, а выбор такой лечебной тактики при метастазах в аксиллярных лимфатических узлах представлялся и вовсе невозможным; однако серия крупных рандомизированных исследований убедительно доказала онкологическую безопасность подобного подхода [33].

В исследовании NSABP B-32 (NCT00003830) доказана безопасность отказа от регионарной лимфодиссекции при клинически негативных лимфатических узлах, отсутствие метастатического поражения которых подтверждено на операционном этапе при выполнении БСЛУ [34]. В исследовании включены в США и Канаде 5611 больных РМЖ I–II стадии без клинико-рентгенологических признаков поражения регионарных лимфатических узлов. Пациенткам 1-й группы (n=2807) выполнялась БСЛУ с аксиллярной лимфодиссекцией вне зависимости от статуса сигнального лимфатического узла, 2-й группы (n=2804) – БСЛУ, и только в случае обнаружения метастаза в сигнальном лимфатическом узле выполнялась аксиллярная лимфодиссекция. Стоит отметить, что частота совпадений дооперационной клинико-рентгенологической диагностики и патоморфологической оценки N-статуса составляла 71,5% случаев в 1-й группе и 71,7% случаев – во 2-й; у данных пациенток отсутствие поражения аксиллярных лимфатических узлов подтверждено плановым морфологическим исследованием. Интересно отметить, что в обеих группах около 28% пациенток с N0-статусом на дооперационном этапе имели метастазы в аксиллярных лимфатических узлах по результатам БСЛУ и последующей регионарной лимфодиссекции. Таким образом, по данным исследования NSABP B-32 ошибка оценки статуса регионарных лимфатических узлов на основании клинико-рентгенологических данных составила около 28%. В дальнейший анализ показателей выживаемости включены пациентки с морфологически доказанным N0-статусом (n=3989); при медиане наблюдения 95,6 мес показатели выживаемости были идентичными у пациенток, перенесших регионарную лимфодиссекцию и только БСЛУ. Так, ОВ 91,8% vs 90,3%;  $p=0,54$ ; БРВ – 82,4% vs 81,5%;  $p=0,22$ . Число регионарных рецидивов было крайне низким (всего 8 случаев в группе лимфодиссекции и 14 случаев – в группе БСЛУ). Полученные результаты исследования доказали безопасность выполнения БСЛУ у больных с клинически негативным статусом лимфатических узлов и легли в основу международных рекомендаций по регионарному лечению раннего РМЖ [34].

Следующим шагом в эволюции регионарного лечения стала оценка возможности отказа от стандартной аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с наличием метастазов в 2 сигнальных лимфатических узлах и менее. В рандомизированное исследование III фазы American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (ACOSOG Z0011) были включены 856 больных РМЖ с размерами опухоли T1-2, перенесших органосохраняющие операции с БСЛУ, при которых выявлены метастазы в 2 сигнальных лимфатических узлах и менее. Пациентки были рандомизированы на группу только БСЛУ (объем регионарного лечения не менялся после обнаружения метастазов в сигнальных лимфатических узлах, n=446) и группу БСЛУ с последующей регионарной лимфодиссекцией (n=445). Следует отметить, что после выполнения лимфодиссекции выявлены макростазы (более 2 мм) в несигнальных лимфатических узлах еще у 27,3% больных 2-й группы, что подтверждает данные предыдущих исследований по несовершенству дооперационной оценки регионарного статуса лимфатических узлов при раннем РМЖ. После операции пациентки получали лечение в соответствии с биологическими характеристиками опухоли (адьювантная системная терапия проведена у 97% пациенток, адьювантная лучевая терапия – у 89%). При медиане наблюдения 9,3 года показатели 10-летней выжи-

ваемости были весьма схожими у пациенток из группы только БСЛУ и пациенток, перенесших БСЛУ и лимфодиссекцию (ОВ – 86,3% vs 83,6%;  $p=0,72$ ; БРВ – 80,2% vs 78,2%;  $p=0,51$ ). Результаты длительного наблюдения за больными показали крайне низкий уровень регионарных рецидивов (0,5% – в группе аксиллярной лимфодиссекции и 1,5% в группе БСЛУ;  $p=0,28$ ), 10-летняя частота локорегионарного рецидивирования была также низка и сопоставима: 6,2% vs 5,3%;  $p=0,36$  [35, 36]. Результаты исследования ACOSOG Z0011 послужили основанием для изменения рекомендаций европейских и американских онкологических сообществ, которые включили возможность отказа от лимфодиссекции у пациенток с T1-2-размерами опухоли, при обнаружении метастазов в 2 сигнальных лимфатических узлах и менее, при условии выполнения органосохраняющего лечения и последующей лучевой терапии [18–21].

Успехи в лекарственной терапии раннего РМЖ и совершенствование методик лучевой терапии привели к идее отказа от аксиллярной лимфодиссекции в пользу лучевой терапии на зоны лимфооттока у больных с любым числом пораженных сигнальных лимфатических узлов. В 2001–2010 гг. проведено многоцентровое рандомизированное исследование EORTC 10981-22023 AMAROS с включением 4823 больных РМЖ из 34 стран Европы [37]. Все пациентки имели T1-2 размер опухоли, клинически негативный статус лимфатических узлов на дооперационном этапе, однако при выполнении БСЛУ 1425 больных имели макро- или микрометастазы в сигнальных лимфатических узлах. В соответствии с дизайном исследования пациентки с пораженными аксиллярными лимфатическими узлами рандомизированы в соотношении 1:1 в группу аксиллярной лимфодиссекции или группу аксиллярной лучевой терапии. В соответствии с объемом хирургического лечения пациенткам в обеих группах выполнялась лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы ± парастернальную зону. Следует отметить, что в группе лимфодиссекции у 33% больных выявлены метастазы в дополнительных удаленных несигнальных лимфатических узлах (в 25% случаев – до 3 дополнительных пораженных лимфатических узлов, в 8% случаев – в 4 лимфатических узлах и более). При медиане наблюдения 6,1 года доля регионарных рецидивов была крайне низка в обеих группах (0,43% – в группе аксиллярной лимфодиссекции и 1,19% – в группе лучевой терапии на аксиллярную зону), а показатели 5-летней выживаемости высоки и идентичны: 5-летняя БРВ – 86,9% vs 82,7%;  $p=0,18$ ; 5-летняя ОВ – 93,3% vs 92,5%;  $p=0,34$ ). На основании результатов исследования EORTC 10981-22023 AMAROS авторы делают вывод, что оба метода регионарного лечения при поражении аксиллярных лимфатических узлов правомочны – аксиллярная лимфодиссекция или лучевая терапия на зону аксиллярных лимфатических узлов. Однако отказ от лимфодиссекции в пользу лучевой терапии на аксиллярную зону лимфооттока имеет преимущества в отношении функциональных результатов и качества жизни пациенток с ранним РМЖ [37].

## Заключение

Анализ мировой литературы показал, что риск поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем РМЖ напрямую зависит от размера первичной карциномы и ее биологических характеристик [38, 39]. Клинический осмотр и современное УЗИ являются наиболее доступными методами оценки статуса регионарных лимфатических узлов, но вероятность недооценки их метастатического поражения имеют около 1/4 больных. Верификация диагноза на предоперационном этапе (core-биопсия лимфатических узлов под ультразвуковой навигацией) позволяет минимизировать число ошибок регионарного стадирования до 11%. Современное лекарственное лечение, основанное на биологических характеристиках опухоли, изменило прогноз заболевания при раннем РМЖ, что позволяет пересмотреть наши взгляды на объем регионарного лечения не только у больных с негативными аксиллярными лимфатическими узлами, но и у пациенток с наличием метастатического поражения [40]. Качественное регионарное стадирование, вы-

бор лечебного алгоритма в соответствии с биологическими характеристиками карциномы, проведение максимально эффективных современных лекарственных режимов, оптимальной лучевой терапии позволяют не только минимизировать объем хирургического лечения, но и достичь высоких отдаленных результатов выживаемости, обеспечить отличные функциональные результаты и высокое качество

жизни у пациенток с пораженными аксиллярными лимфатическими узлами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Бондаренко И.Н., Эльхажж М.Х., Прохач А.В. и др. Рак молочной железы. От молекулярной биологии к персонализированной терапии. *Морфология*. 2016; 10 (1): 18–25. [Bondarenko I.N., El'khabz M.Kh., Prokhab A.V. et al. Rak molochnoi zbelezy. Ot molekuliarnoi biologii k personifitsirovannoi terapii. *Morfologiya*. 2016; 10 (1): 18–25 (in Russian).]
2. Поддубная И.В., Кольядина И.В. Неoadъювантная химиотерапия HER2-положительного рака молочной железы. *Практическое руководство*. М.: МедиаМедика, 2016. [Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer. A practical guide. Moscow: MediaMedica, 2016 (in Russian).]
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: МИА, 2008. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel A.E. Neoadjuvant and adjuvant treatment for breast cancer. Moscow: MIA, 2008 (in Russian).]
4. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). *Практическая онкология*. 2002; 3 (1): 21–8. [Semiglazov V.F. Khirurgicheskoe lechenie raka molochnoi zbelezy (istoriya i sovremennost'). *Prakticheskaya onkologiya*. 2002; 3 (1): 21–8 (in Russian).]
5. Портной С.М., Лактионов К.П., Кушлинский Н.Е. Лечение первично-операбельного рака молочной железы. М.: Издательство РАМН, 2005. [Tailor S.M., Laktionov K.P., Kuschlinsky N.E. Treatment of primary operable breast cancer. Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2005 (in Russian).]
6. Стенина М.Б., Фролова М.А., Купчан Д.З. и др. Изменения в нео- и адъювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет. *Практическая онкология*. 2017; 18 (3): 256–64. [Stenina M.B., Frolova M.A., Kupchan D.Z. et al. Izmeneniya v neo- i ad'iuvantnom lechenii raka molochnoi zbelezy za poslednie 5 let. *Prakticheskaya onkologiya*. 2017; 18 (3): 256–64 (in Russian).]
7. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2002; 3 (1): 29–37. [Tulyandin S.A. Sistemnaya terapiya operabel'nogo raka molochnoi zbelezy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2002; 3 (1): 29–37 (in Russian).]
8. Silverstein M.J., Skimmer KA, Lomis T.J. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 6 (25): 767–72.
9. Intra M, Zurrida S, Maffini F et al. Sentinel Lymph Node Metastasis in Microinvasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 10 (10): 1160–5. DOI: 10.1245/ASO.2003.04.009
10. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 1 (65): 34–9.
11. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (>or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 9 (8): 688–92.
12. McGee JM, Yumans R, Clingan F et al. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. *Am J Surg* 1996; 5 (172): 501–4.
13. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 1 (191): 1–6.
14. Liu T, Yang Z, Liu X et al. Lymph node status in different molecular subtype of breast cancer: triple negative tumours are more likely lymph node negative. *Oncotarget* 2017; 33 (8): 55534–43. DOI: 10.18632/oncotarget.15022
15. Oliveira Filho HR, Dória MT et al. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015; 37 (7): 308–13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-720320150005343>
16. Verbeuvel NC, van den Hoven I, Ooms HW et al. The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *Ann Surg Oncol* 2015; 2 (22): 409–15.
17. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2017; 7: 105–34. [Stenina M.B., Zbukova L.G., Koroleva I.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zbelezy. *Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2017; 7: 105–34 (in Russian).]
18. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018. *JNCCN – J National Comprehensive Cancer Network* 2018; 16 (11): 1362–89.
19. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015 (Suppl. 5); 26: 8–30.
20. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. *AGO breast cancer guidelines*. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)
21. Lyman G, Somerfield M, Bosserman L et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (5): 561–4.
22. Helfgott R, Mittlbock M, Miesbauer M et al. The influence of breast cancer subtypes on axillary ultrasound accuracy: A retrospective single center analysis of 583 women. *Eur J Surg Oncol* 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.001>
23. Алымов Ю.В., Шолохов В.Н., Подвязников С.О. и др. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи*. 2016; 6 (1): 33–8. [Alymov Yu.V., Sholokhov V.N., Podvaznikov S.O. et al. Novyye vozmozhnosti ul'trazvukovoi otsenki sostoianiya limfaticeskikh uzlov sbei pri rake slizистой obolochki polosti rta. *Opukholi golovy i sbei*. 2016; 6 (1): 33–8 (in Russian).]
24. Sorin M, Ducea D et al. Differentiating benign from malignant superficial lymph nodes with Sonoelastography. *Med Ultrason* 2013; 15 (2): 132–9.
25. Yu M, Liu Q, Song HP et al. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 735–40.
26. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultrasound Med* 2012; 33: 33–59.
27. Choi YJ, Lee JH, Baek JH. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. *Ultrasonography* 2015; 34: 157–64.
28. Ban EJ, Lee JS, Koo JS et al. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer? *J Breast Cancer* 2011; 4 (14): 296–300.
29. Liang X, Yu J, Wen B et al. MRI and FDG-PET/CT based assessment of axillary lymph node metastasis in early breast cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2017; 4 (72): 295–301. DOI: 10.1016/j.crad.2016.12.001
30. Tafresbi NK, Enkemann SA, Bui MM et al. A mammaglobin-A targeting agent for noninvasive detection of breast cancer metastasis in lymph nodes. *Cancer Res* 2011; 3 (71): 1050–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3091
31. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB et al. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer-correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008; 1 (246): 81–9.
32. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K et al. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy – clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009; 1 (250): 41–9.
33. Işık A, Grassi A, Soran A. Positive Axilla in Breast Cancer; *Clinical Practice in 2018*. *Eur J Breast Health* 2018; 3 (14): 134–5. DOI: 10.5152/ejbb.2018.4132

34. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB 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: 927–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2
35. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
36. Giuliano AE, Ballman K, McCall L et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016 (264): 413–20. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001863
37. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7
38. Филоненко ДА, Ганышина И.П., Кондратьева О.Е. и др. Особенности метастазирования долькового рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10: 180–7. [Filonenko DA, Gan'shina I.P., Kondrat'eva O.E. et al. Osobennosti metastazirovaniia dol'kovogo raka molochnoi zbelezy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 10: 180–7 (in Russian).]
39. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы). *Совр. онкология*. 2019; 21 (3): 26–32. [Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Kompleksnaia luchevaia diagnostika rannego raka molochnoi zbelezy (obzor literatury). *Sovr. onkologiya*. 2019; 21 (3): 26–32 (in Russian).]
40. Гордеева О.О., Жужкова Л.Г., Колядина И.В., Ганышина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? *Сибирский онкологический журн*. 2019; 18 (2): 78–82. [Gordeeva O.O., Zbukova L.G., Kolyadina I.V., Gan'shina I.P. Otsenka retseptornogo statusa pervichnoi opukholi molochnoi zbelezy i sinkhronnykh regionalnykh metastazov: ikh klinicheskaia i prognosticheskaia rol'? *Sibirskii onkologicheskii zhurn*. 2019; 18 (2): 78–82 (in Russian).]

### Информация об авторах / Information about the authors

**Колядина Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

**Данзанова Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: danzanova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>

**Хохлова Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: svkhokhlova@mail.ru

**Трофимова Оксана Петровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dr.trofimova@mail.ru

**Ковалева Екатерина Вячеславовна** – аспирант отд-ния ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Родионов Валерий Витальевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочных желез ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: poddubnaya\_irina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

**Irina V. Kolyadina** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

**Tatiana Yu. Danzanova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: danzanova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>

**Svetlana V. Khokhlova** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: svkhokhlova@mail.ru

**Oksana P. Trofimova** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dr.trofimova@mail.ru

**Ekaterina V. Kovaleva** – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Valerii V. Rodionov** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

**Irina V. Poddubnaya** – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: poddubnaya\_irina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020