

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Емельянов Александр Сергеевич

**Оптимизация хирургического этапа в комплексном неoadьювантном
лечении больных раком молочной железы**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН

Семиглазов Владимир Фёдорович

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования	4
Степень разработанности темы	6
Задачи исследования	8
Научная новизна.....	9
Теоретическая и практическая значимость работы.....	9
Методология и методы исследования.....	10
Реализация работы	10
Положения, выносимые на защиту	10
Степень достоверности и апробация результатов	11
Внедрение результатов исследования.....	12
Личное участие автора в получении результатов	12
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	12
Структура и объем диссертации.....	13
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Влияние неоадьювантной химиотерапии на хирургический этап лечения рака молочной железы	13
1.2. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы .	15
1.3. Хирургическая техника биопсии сигнальных лимфатических узлов	19
1.4. Неоадьювантная химиотерапия и биопсия сторожевого лимфатического узла у пациентов с клинически отрицательными подмышечными лимфатическими узлами при первичной диагностике.....	21
1.5. Неоадьювантная химиотерапия и биопсия сигнального лимфатического узла у пациентов с доказанными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы при первичном диагнозе	25
1.6. Аргументы в пользу полной аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) у всех пациентов с доказанными метастазами в лимфатических узлах до начала неоадьювантной системной терапии	26

1.7. Аргументы против АЛД у всех пациентов с метастазами в лимфатических узлах до начала неоадьювантной химиотерапии	31
1.8. Заключение	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	37
2.1. Дизайн исследования	37
2.2. Оценка объема хирургического вмешательства на молочной железе и регионарных лимфатических коллекторах до неоадьювантной терапии	39
2.3. Маркировка пораженного подмышечного лимфатического узла	40
2.4. Проведение неоадьювантной химиотерапии	40
2.5. Хирургический этап лечения после неоадьювантной терапии	42
2.6. Статистическая обработка данных	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Предикторы ответа (полного патоморфологического ответа pCR) опухоли и регионарных метастазов на неоадьювантную системную терапию	47
3.1.1. Биологический подтип опухоли	47
3.1.2. Возраст пациента	49
3.1.3. Степени гистологической злокачественности	51
3.1.4. Экспрессия гормональных рецепторов ER/PR	52
3.1.5. Экспрессия рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2	54
3.1.6 Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67	55
3.1.7. Стадия заболевания cT	57
3.1.8. Стадия заболевания cN	58
3.2. Влияние неоадьювантной терапии на хирургический этап лечения рака молочной железы	60
3.2.1. Хирургические вмешательства на молочной железе	60
3.2.2. Вероятность обнаружения метастазов в лимфатических узлах у пациентов категории cN0 до начала лечения	65
3.2.3. Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) на фоне неоадьювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения	68

3.2.4. Биопсия сигнальных лимфатических узлов и таргетная аксиллярная лимфодиссекция у пациентов категории cN1 до начала неoadьювантного системного лечения.....	70
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
ВЫВОДЫ.....	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Неoadъювантная системная терапия считается стандартом лечения местно-распространенных форм рака молочной железы (РМЖ), а также частым выбором терапии первично-операбельного заболевания. Большие клинические испытания, такие как EORTC 10902 и NSABP B-18 (при участии НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова) не показали различий в общей и безрецидивной выживаемости пациентов после проведения адъювантной и неoadъювантной терапии [67,51].

В связи с усовершенствованием схем химиотерапии, эндокринотерапии и таргетной терапии, основанном на фундаментальном представлении о предиктивном и прогностическом влиянии биологического подтипа рака молочной железы на клиническое течение и прогноз заболевания, в последнее десятилетие наблюдается возрастающее улучшение ответа опухоли на неoadъювантную системную терапию вплоть до патоморфологически полного регресса опухоли и регионарных метастазов (pCR). Частота pCR, особенно при трижды-негативном РМЖ и HER2+ РМЖ, может достигать 40 - 60% [28,75]. При этих опухолях полный патоморфологический регресс (pCR) коррелирует с улучшением показателей общей и безрецидивной выживаемости.

В современной практике, даже у пациентов, с выраженным клиническим регрессом опухоли в результате проведения неoadъювантной системной терапии (НСТ), нередко выполняются значительные по объему хирургические вмешательства на молочной железе и подмышечной области, основываясь на первичной стадии заболевания до проведения НСТ. Вместе с тем, результаты исследования Agarwal S [2014] свидетельствуют о том, что общая и безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы после неoadъювантной системной терапии с частичным или полным

клиническим ответом сравнима при выполнении органосохраняющей операции и лучевой терапии, и не уступает радикальной мастэктомии, но с лучшими косметическими и эстетическими результатами [2].

Патоморфологический полный регресс (pCR) метастазов в подмышечных лимфоузлах (ypT0/is ypN0) достигается у 40-75% пациентов с клинически оккультными или доказанными с помощью биопсии регионарными метастазами [22]. Исследования ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC показали безопасность БСЛУ у пациентов с клинически не пораженными лимфоузлами (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии [10, 9, 42]. Поэтому необходимость полной аксиллярной лимфодиссекции в этой группе пациентов вызывает сомнения. Анализ данных проспективного исследования TAD в MD Anderson Cancer Center [19] и MARI в Голландском институте рака (Амстердам) показал, что самым подходящим лимфатическим узлом для оценки эффекта системной терапии является лимфоузел с подтвержденным биопсией метастазом до начала терапии, поэтому клипирование данного узла до неoadъювантной химиотерапии позволяет снизить частоту ложноотрицательных результатов до 7 % [24].

К настоящему времени это единичные исследования отдельных центров по де-эскалации хирургического этапа комплексного неoadъювантного лечения рака молочной железы: NCT03188393 - National Cancer Institute (NCI); NTR6120 - Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKIAVL); Isala Clinics Zwolle, University Medical Center Utrecht (UMCU) [38, 39]. Небольшое количество исследований указывает на необходимость проведения работы по изучению деэскалации хирургических вмешательств после неoadъювантной терапии как на молочной железе, так и зонах регионального лимфооттока.

Степень разработанности темы

Неoadьювантная системная терапия приобрела большое терапевтическое и прогностическое значение за последние десять лет, а показания для ее проведения расширились и стали включать пациентов с операбельными формами рака молочной железы. По завершении неoadьювантной терапии, полная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) остается стандартом хирургического вмешательства у пациентов категории cN+ до начала лечения, во многих центрах по всему миру. Исследования показали, что до 40% пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами достигают полного патоморфологического регресса лимфоузлов в подмышечной области после неoadьювантной терапии [67, 51].

У пациентов с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы, например, с HER2-позитивным РМЖ, частота полного патоморфологического регресса измененных аксиллярных лимфатических узлов достигает 74% [28].

Таким образом, полная аксиллярная лимфодиссекция является избыточным методом хирургического лечения и стадирования подмышечной области для большего числа пациентов, получающих неoadьювантную терапию при наличии позитивных лимфоузлов до начала лечения.

У пациентов категории cN0 до начала неoadьювантной терапии биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) является таким же стандартом хирургического стадирования аксиллярной области, как и при первичном хирургическом вмешательстве.

Возможность выполнения БСЛУ после неoadьювантной терапии у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ucN0 рассматривалась в проспективных исследованиях ACOSOG Z1071, SENTINA и SN-FNAC. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ в данных испытаниях достигала 12,6%, 14,2% и 13,3%, а частота идентификации сигнальных

лимфатических узлов - 93%, 80% и 87,6% соответственно. Стабильно высокая частота ложноотрицательных заключений выше 10%, продемонстрированная в этих исследованиях, затрудняет безопасное выполнение БСЛУ у всех пациентов категории cN+, перешедших в категорию ycN0. Но, подгрупповой анализ данных исследований, продемонстрировал, что частота ложноотрицательных заключений значительно снижается при использовании методики двойной маркировки сигнальных лимфатических узлов (радиоизотоп в сочетании с красителем), при обнаружении трех или более сигнальных лимфатических узлов, в также при маркировке изначально метастатического лимфатического узла, верифицированного до начала лечения, и его последующее удаление во время хирургического этапа лечения [10, 9, 42]. Маркировка метастатических лимфатических узлов до начала неоадьювантной терапии вошла в международные стандарты лечения РМЖ [19].

Таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) - это методика, при которой до начала неоадьювантной терапии с помощью клипсы, красителя или радиоактивного вещества, маркируется верифицированный метастатический лимфатический узел [19–24]. В ходе хирургического вмешательства после неоадьювантной терапии выполняется стандартная процедура БСЛУ и прицельное удаление маркированного лимфатического узла. Для оптимизации поиска маркированного лимфатического узла можно провести его пред- или интраоперационную локализацию, но самым удобным в практическом отношении представляется метод ТАД с использованием микроисточника радиоизотопа I-125, позволяющий обнаружить маркированный лимфоузел с помощью гамма-датчика. Данная методика обладает меньшей травматичностью по сравнению с полной аксиллярной диссекцией, и значительно реже приводит к развитию лимфедемы.

Цель исследования – Де-эскалация хирургического этапа лечения у больных раком молочной железы подвергшихся неoadьювантной системной терапии.

Задачи исследования

1. Определить предикторы ответа (полного патоморфологического ответа pCR) опухоли и регионарных метастазов на неoadьювантную системную терапию.

2. Определить частоту выполнения органосохраняющих вмешательств на молочной железе, биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadьювантной системной терапии.

3. Изучить влияние суррогатных подтипов (фенотипов) рака молочной железы на объем хирургического вмешательства на молочной железе и регионарных лимфатических узлах после неoadьювантной системной терапии у пациентов с ранними формами рака молочной железы (cT1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0).

4. Определить вероятность обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах после проведения неoadьювантной терапии при различных биологических подтипах опухоли, стадии заболевания и ответе первичного очага в молочной железе.

5. Определить условия для безопасного выполнения БСЛУ после проведения неoadьювантной терапии.

6. Определить частоту ложноотрицательных результатов таргетной аксиллярной диссекции с использованием микроисточника радиоизотопа I-125.

Научная новизна

Впервые описана техника выполнения таргетной аксиллярной лимфодиссекции с использованием микроисточников с радиоизотоп йода-125 у больных РМЖ после неoadьювантной системной терапии.

Определены факторы, влияющие на безопасность выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов после предоперационной химиотерапии.

Исследованы характеристики заболевания, влияющие на хирургический этап лечения больных раком молочной железы после неoadьювантной терапии.

Изучены предикторы полного патоморфологического ответа как первичной опухоли молочной железы, так и метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Выявлена частота изменения объема хирургического вмешательства не только на молочной железе, но и на регионарных лимфатических коллекторах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан оптимальный алгоритм хирургических вмешательств на молочной железе и зоне регионарного лимфооттока у больных раком молочной железы при планировании неoadьювантной системной терапии.

Данная работа показала безопасность выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 при снижении стадии до ycN0 на фоне НХТ.

Разработана эффективная методика отказа от аксиллярной лимфодиссекции у больных раком молочной железы при отсутствии клинических данных о поражении регионарных лимфатических узлов.

Методология и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные диагностики и лечения 310 пациентов с морфологически верифицированным инвазивным раком молочной железы, получавших лечение на отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Методологическая часть исследования включала в себя изучение международных литературных данных и национальных рекомендаций по неoadьювантной терапии РМЖ, хирургическим вмешательствам на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования и выдвинуты гипотезы. По систематизированным результатам исследования были верифицированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Реализация работы

Результаты исследования представлены в печатных научных работах и научно-практических конференциях. Практические рекомендации используются в работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) чаще наблюдается при HER2-позитивном и трижды-негативном подтипе раке молочной железы.
2. Неoadьювантная терапия позволяет увеличить частоту органосохраняющего лечения.
3. У больных HER2-позитивным и трижды-негативным РМЖ категории cN0, достигших полного патоморфологического регресса

первичного очага в молочной железе определяется самая низкая частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах.

4. Неoadъювантная терапия позволяет снизить стадию заболевания с cN1 до ypN0 у больных РМЖ.
5. Проведение неoadъювантной терапии позволяет снизить частоту выполнения полной аксиллярной лимфодиссекции.
6. Фактором безопасного выполнения биопсии сигнальных лимфатических у больных РМЖ перешедших из категории cN1 в категорию ypN0 является удаление трех и более сигнальных лимфатических узлов.
7. Таргетная аксиллярная диссекция является безопасной процедурой стадирования регионарных лимфатических коллекторов вне зависимости от числа удаляемых лимфатических узлов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки – 310 пациентов, соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением современных методов статистического анализа данных.

Результаты исследования представлены и обсуждены на конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (Москва, Российская Федерация, 30 января 2021 г.), международной конференции Fourth Annual Conference of the Asian Society of Mastology, "ASOMACON-2020" (Джайпур, Индия, 6 декабря 2020 г.), конференции «Белые ночи» Санкт-Петербург, Российская Федерация в 2019 и 2022 годах.

Апробация диссертации состоялась 06.09.2022 г. на базе научно-практической конференции хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По материалам исследования опубликовано 7 работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях. Подготовлено 1 руководство для врачей.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения опухолей молочной железы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (Акт внедрения 04.10.2022).

Личное участие автора в получении результатов

Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования: формулирование цели и задач исследования, разработка плана и методики исследования, набор исследуемых данных (отбор пациентов в соответствии с критериями включения), диагностика онкологического заболевания, консультирование пациентов, установка микроисточников с радиоизотопом I-125 в пораженные региональные лимфатические узлы, проведение неoadьювантной химиотерапии, выполнение хирургических вмешательств на молочной железе и зонах регионального лимфооттока (АЛД, ТАД, БСЛУ), статистическая обработка полученных результатов, подготовка публикаций, апробация работы на Российских и международных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, результаты и выводы диссертации, соответствуют п. 6 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний) паспорта специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

Стиль диссертации традиционный. Диссертация изложена на 94 страницах, включает в себя 17 таблиц и 24 рисунка. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Обсуждение результатов и заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации». Список литературы состоит из 79 источников, в том числе 1 отечественного и 78 иностранных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние неoadьювантной химиотерапии на хирургический этап лечения рака молочной железы

Неoadьювантная (предоперационная) химиотерапия (НХТ) является стандартом лечения как местно-распространенных, так и первично операбельных форм рака молочной железы. Химиотерапевтические режимы, применяющиеся обычно в адьювантном лечении, могут быть безопасно применены и предоперационно, не ухудшая показатели выживаемости больных. НХТ может приводить к различным формам уменьшения опухоли. В сравнении с хирургией upfront неoadьювантное лечение может увеличить частоту выполнения органосохраняющих операций. Несмотря на явное увеличение частоты полных патоморфологических регрессов, благодаря новым лечебным режимам, особенно при гормон-рецептор-негативных или HER2-сверхэкспрессирующих подтипах РМЖ, опубликованные работы не указывают на заметное увеличение частоты органосохраняющего лечения. Этот феномен вызывает еще большее удивление, учитывая, что показания к неoadьювантной терапии больше определяются биологией опухоли, чем ее размерами. Успешное хирургическое вмешательство, имеющее цель сохранить молочную железу после НХТ, преследует две цели: резекцию в пределах новых краев опухоли, ответившей на терапию, и оперативную

патоморфологическую оценку частичной (Miller-Payne) и полной регрессии опухоли (pCR). При этом необходимо распознать и резецировать резидуальные фокусы инвазивной опухоли (возможные как проявление изначальной мультифокальной или мультицентричной карциномы) или так называемый «диссеминированный паттерн ответа опухоли» (disseminated tumor response pattern). Обнаружение резидуальной дуктальной карциномы *in situ* (DCIS) может приводить к повторным резекциям, плохому косметическому результату и в конечном итоге к мастэктомии. В случаях полного патоморфологического регресса следует избегать выполнения мастэктомии.

При планировании неoadъювантной терапии следует дать диагностическую оценку возможной мультифокальности, интрадуктального компонента, патоморфологическую оценку ИГХ подтипа (фенотипа) опухоли, основанную на определении гормональных рецепторов, HER2-экспрессии, индекса пролиферации Ki-67, степени гистологической злокачественности (G). Все эти признаки являются основными детерминантами характера и степени ответа как во время, так и после завершения системной терапии. Точная оценка ответа возможна путем повторных клинических исследований (пальпации), а также с помощью УЗИ, маммографии, МРТ, радиоизотопных методов исследований. Для того чтобы избежать опасности повторной операции, необходима точная локализация остаточной опухоли с помощью радиологического проводника с целью облегчения выполнения органосохраняющего лечения. Для этого используются различные технологии, в т. ч. и ультразвуковой метод (интраоперационно). В некоторых случаях желательно выполнение рентгенографии или УЗИ операционного препарата. Влияние опухолевой фокальности на тип операции, частоту местных рецидивов и выживаемость после НХТ остается неясным. В трех немецких испытаниях (Gepar Trio, Quattro, Quinto) 6134 пациента с операбельными или местно-

распространенными опухолями, получавшие НХТ, были классифицированы как имеющие унифокальные (1 узел), мультифокальные (≥ 2 узла в одном квадранте) и мультицентричные (≥ 1 узла в двух квадрантах) заболевания. Унифокальные опухоли выявлены у 4733 (77,1%) пациентов, мультифокальные – у 8206 (13,4%), мультицентричные – у 581 (9,5%). Соответственно, частота полного патоморфологического регресса достигалась в 19,4%, 16,5% и 14,4% случаев. Органосохраняющие операции выполнены у 71,6% пациентов с монофокальными опухолями, у 58,5% – с мультифокальными (МФ) опухолями и у 30% – с мультицентричными (МЦ) опухолями. Местный рецидив заболевания выявлен у 5,7% пациентов с монофокальными опухолями, у 4,2% – с мультифокальными опухолями. Частота рецидива заболевания (включая отдаленные метастазы) при 3-летнем сроке наблюдения равнялась 14,4%, 13,2% и 18,4% соответственно. Показатели 3-летней безрецидивной и общей выживаемости оказались ниже при мультицентричных опухолях ($p = 0,009$). Однако среди пациентов с полным патоморфологическим регрессом (pCR) эти показатели были одинаковыми. Органосохраняющие операции после неoadьювантной терапии у больных с МФ- и МЦ-опухолями допустимы при строгом контроле хирургических краев и достижении pCR [1].

1.2. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

В клинической практике патоморфологическая оценка лимфатических узлов, удаленных путем выполнения аксиллярной лимфодиссекции (АЛД), является лучшим показателем регионарного распространения раннего инвазивного рака молочной железы. В течение почти ста лет плановая АЛД была единственным методом установки статуса подмышечных лимфатических узлов. Одной из главных причин выполнения АЛД являлась теория Холстеда, которая подразумевает, что заболевание изначально локализуется в молочной железе, а распространение опухолевых клеток

происходит в регионарные лимфатические узлы через лимфатические сосуды. Считалось, что отдаленные метастазы развились именно из этих метастатических лимфатических узлов [55]. Наблюдательные исследования опровергли эту теорию, так как отдаленные метастазы можно увидеть и без вовлечения региональных лимфатических узлов. На смену теории Холстеда пришла теория Фишера, которая в первую очередь рассматривает рак молочной железы как системное заболевание. Это означает, что метастазы как отдаленные, так и в регионарные лимфатические узлы развиваются в результате распространения раковых клеток из первичной опухоли на ранней стадии заболевания. Поскольку эта теория стала общепринятой, терапевтическая роль полного удаления регионарных лимфатических узлов резко снизилась. Точное определение состояния лимфатических узлов имеет прежде всего прогностическое значение. Поскольку распространение опухолевых клеток по лимфатическим путям может предсказать возникновение гематогенных метастазов, даже в соответствии с теорией системного заболевания, мы не можем исключить из практики удаление и патоморфологическое исследование подмышечных лимфатических узлов. Таким образом, удаление метастатических лимфатических узлов остается частью локо-регионарного лечения рака молочной железы. Важными клиническими последствиями теории Фишера стали введение в практику операций по сохранению молочной железы (ОСО) и адъювантная системная (химио- или эндокринная) терапия.

Сочетание этих двух предыдущих гипотез является хорошо известной теорией Хеллмана, которая считает, что рак молочной железы является как локальным, так и системным заболеванием. Основываясь на этой теории, как местное, так и системное лечение играют свою особенную роль в лечении рака молочной железы. Удаление лимфатических узлов, в первую очередь, имеет прогностическое значение и только удаление метастатических лимфатических узлов вносит терапевтический вклад в лечение РМЖ.

Клиническими исследованиями доказано, что облучение подмышечной области (ЛТ) или полное удаление подмышечных лимфатических узлов (АЛД) являются эффективными альтернативами лечения метастатических лимфатических узлов. Тем не менее, прогностическая информация может быть получена только при удалении лимфатических узлов.

Основываясь на предыдущей теории, ни АЛД, ни облучение подмышечной зоны, не являются необходимыми этапами лечения при отсутствии метастазов в лимфатических узлах. Обе процедуры обладают побочными эффектами, такими как частые нарушения чувствительности, боль, преходящая дискинезия, снижение физической работоспособности и, в тяжелых случаях, хроническая лимфедема, которые могут ухудшать качество жизни (QoL) [35]. Эти наблюдения привели к попыткам исключить АЛД из этапа лечения РМЖ в случаях клинически отрицательного статуса подмышечных лимфатических узлов, но частота локального рецидива (ЛР) в этих исследованиях была неприемлемо высокой.

Открытие Рамоном М. Кабаньясом сигнального (дозорного /сторожевого) лимфатического узла (СЛУ) было прорывом. Обследуя больных раком полового члена, он продемонстрировал существование специфического лимфатического узла, который, по-видимому, является лимфоузлом, в котором чаще всего обнаруживаются региональные метастазы. Это так называемый сигнальный лимфатический узел. Кабаньяс предложил удаление (биопсию сигнального лимфатического узла, БСЛУ) и исследование этого лимфатического узла для оценки необходимости проведения полной паховой лимфодиссекции [17]. В 1992 году Дональд Мортон опубликовал свои результаты интраоперационной биопсии лимфатических узлов и картирования лимфатических узлов с использованием синего красителя у пациентов с меланомой. Он точно определил СЛУ, используя экспериментальные и клинические данные [58]. Эти два исследования заметно ускорили развитие этого метода. С тех пор

было опубликовано несколько тысяч статей, основано Международное сообщество по исследованию сторожевых лимфоузлов и регулярно проводятся международные конференции по СЛУ. Принцип этой теории заключается в том, что лимфодренаж от опухоли не случайный, а последовательный и предсказуемый. Первая станция пути оттока лимфа – СЛУ. Тщательное обследование СЛУ позволяет установить стадию заболевания. СЛУ без опухолевых клеток может точно предсказать, что и другие лимфатические узлы в этом лимфатическом бассейне также не содержат метастазов.

Большим достижением конца 20-го века стало широкое внедрение скрининга рака молочной железы и развитие лучевых методов диагностики, что привело к увеличению ранней диагностики рака молочной железы. Размеры опухоли и частота метастазирования в лимфатические узлы снизились у пациентов, получающих хирургическое лечение, что привело к более благоприятному прогнозу. В то же время, онкологи стали чаще сталкиваться с ситуациями, когда по результатам патоморфологического исследования в удаленных аксиллярных лимфатических узлах не были обнаружены опухолевые клетки, что впоследствии привело к пониманию того, что АД не требуется. В начале 90-х годов Крейг и Джулиано сообщили об успешных испытаниях БСЛУ с использованием радиоизотопного метода и синего красителя [41, 31]. Эти исследования послужили началом для применения концепции БСЛУ при раке молочной железы. Существуют один или несколько региональных лимфатических узлов, которые находятся в прямой связи с первичной опухолью в молочной железе. Они могут быть идентифицированы (путем окрашивания и /или радиоактивности) и выборочно удалены после внутри- или перитуморальной инъекции красителя и / или радиоколлоидного агента. Эти СЛУ являются наиболее вероятным местом обнаружения метастазов. Наличие или отсутствие опухолевых клеток в СЛУ достоверно отражает статус

подмышечной области. Если СЛУ отрицательный, то полная диссекция подмышечных лимфатических узлов не является необходимой процедурой, позволяя избежать риска осложнений [30].

1.3. Хирургическая техника биопсии сигнальных лимфатических узлов

Самая важная часть теории состоит в том, что СЛУ может быть найден с использованием определенных методов исследования. Принцип заключается в инъекции определенного агента в орган, подлежащий исследованию (или область). Затем агент дренируется лимфатическими сосудами и может быть обнаружен в региональных лимфатических узлах во время операции. В настоящее время активно используются два метода.

Во-первых, это метод синего красителя, описанный Мортоном. В этом случае краситель вводится в орган и окрашивает лимфатические сосуды и лимфатические узлы. Наиболее распространенным агентом является метиленовый синий или изосульфановый синий [58]. Армандо Э. Джулиано и соавторы. Впервые, в 1994 году, опубликовали свои результаты по БСЛУ при раке молочной железы этим методом. Окрашивание синим красителем лимфатического узла и афферентных лимфатических сосудов помогает идентифицировать СЛУ [31].

Другой метод использует радиоактивный коллоид и интраоперационный гамма-зонд для обнаружения СЛУ. В орган вводится гамма-излучающий коллоид, который дренируется лимфатическими сосудами, а затем накапливается в течение более длительного периода времени в СЛУ в результате фагоцитоза. Агент представляет собой изотоп с энергией гамма-излучения (140 кэВ) ^{99}Tc с периодом полураспада 6 часов, связанный с коллоидом. Дэвид Крэйг и соавторы. опубликовал метод использования радиоактивного изотопа при раке молочной железы в 1993 году [41].

Альбертини и соавторы были первыми, кто сообщил о так называемой комбинированной или двойной методике трассировки СЛУ, включающей оба метода, упомянутых выше. На сегодняшний день, исследования показали, что это наиболее эффективный метод для БСЛУ при раке молочной железы. Использование синего красителя помогает при хирургической диссекции, упрощая традиционный хирургический подход, а использование радиоактивного изотопа делает его более точным и контролируемым. Это позволяет проводить биопсию, даже если накопление синего красителя не наблюдается во время операции. Точность биопсии не зависит от того, используется ли радиоактивный индикатор или комбинированный метод, но вероятность успеха и скорость выполнения процедуры выше для комбинированного метода. Объем вводимого красителя должен быть меньше 1-2 мл для техники двойной трассировки. Также рекомендуется использовать небольшой объем коллоида (0,2-1 мл), так как он не нарушает физиологическую среду и снижает фоновую активность. Меньший объем коллоида работает независимо от места введения (перитуморальный, внутриопухолевый или субареолярный) и размера коллоидных частиц (30-80 нм или 200-600 нм). Хорошо зарекомендовавшим себя методом является инъекция изотопа с активностью 30 МБк за день до процедуры. Радиационное облучение медицинского персонала в этих дозах настолько мало, что специальные защитные меры не нужны [3].

В зависимости от предпочтительного метода, интраоперационное исследование БСЛУ дает возможность обнаружить относительно большую долю метастазов в лимфатических узлах. Но если АЛД не предоставляет дополнительную клиническую пользу для пациента, то интраоперационное исследование СЛУ может не проводиться [29, 57, 71].

1.4. Неoadъювантная химиотерапия и биопсия сторожевого лимфатического узла у пациентов с клинически отрицательными подмышечными лимфатическими узлами при первичной диагностике

Существовало некоторое противоречие относительно времени выполнения БСЛУ у пациентов, которым запланирована неoadъювантная химиотерапия (ХТ). Сторонники БСЛУ после ХТ предпочитают одну хирургическую процедуру с потенциально меньшим количеством вмешательств на подмышечной области. Противники ссылаются на ранние исследования с низкими показателями выявления и высокими ложноотрицательными показателями выполнения БСЛУ после ХТ.

Все больше пациентов с негативными подмышечными лимфоузлами получают неoadъювантную ХТ из-за больших размеров первичного очага и биологически агрессивных подтипов опухолей. Исследование SENTINA (SENTinel NeoAdjuvant) было разработано для оценки конкретного алгоритма определения времени стандартизированной процедуры БСЛУ у пациентов, которые перенесли неoadъювантную ХТ. SENTINA было проспективным многоцентровым когортным исследованием четырех групп, проведенным в Германии и Австрии. В исследование были включены больные раком молочной железы, которым назначена неoadъювантная ХТ. Пациентам с клинически лимфоузел-негативным заболеванием (cN0) была проведена БСЛУ перед неoadъювантной ХТ (группа А). Если СЛУ был метастатическим (pN1), проводилась вторая процедура БСЛУ после неoadъювантной ХТ (группа В). Пациенты с клинически лимфоузел - положительным заболеванием (cN +) получали неoadъювантную ХТ. Те, кто перешел в категорию ycN0 после ХТ (группа С), подвергались БСЛУ и АДД. Только пациенты, с клинически метастатическим статусом лимфоузлов после ХТ (ycN1), подвергались АДД без БСЛУ (группа D). Первичной конечной точкой была точность (частота ложноотрицательных результатов) БСЛУ после неoadъювантной ХТ для пациентов, которые после неoadъювантной

ХТ (группа С) перешли из категории cN1 в категорию ycN0. Вторичные конечные точки включали сравнение скорости обнаружения СЛУ до и после неoadьювантной ХТ, а также ложноотрицательную частоту и частоту обнаружения СЛУ после первичного удаления сторожевого лимфатического узла. Из 1737 пациентов, получавших лечение, 1022 подверглись БСЛУ до неoadьювантной ХТ (группы А и В) с частотой детекции 99,1% (95% ДИ 98,3-99,6; 1013 из 1022). У пациентов, которые перешли после неoadьювантной ХТ из cN + в ycN0 (группа С), частота выявления составила 80,1% (95% ДИ 76,6-83,2; 474 из 592), а ложноотрицательный показатель составил 14,2% (95% ДИ 9,9-19,4; 32 из 226). Ложноотрицательный показатель достиг 24,3% (17 из 70) для пациентов, которым был удален один СЛУ, и 18,5% (10 из 54) для тех, у кого были удалены два сторожевых узла (группа С). У пациентов, перенесших вторую процедуру БСЛУ после неoadьювантной ХТ (группа В), частота выявления СЛУ составила 60,8% (95% ДИ 55,6-65,9; 219 из 360), а ложноотрицательный показатель составил 51,6% (95% ДИ 38,7- 64,2; 33 из 64). Согласно полученным результатам, авторы заявили, что БСЛУ является надежным методом диагностики в категории больных cN0 до неoadьювантной химиотерапии. После системного лечения процедура БСЛУ имеет более низкую частоту выявления самих сигнальных лимфатических узлов и, особенно метастатических лимфатических узлов, что сказывается на более высокой частоте ложноотрицательных результатов по сравнению с БСЛУ, выполненной до неoadьювантной ХТ. Как заявляют авторы исследования SENTINA, эти ограничения следует учитывать, если биопсия планируется после неoadьювантной ХТ. С точки зрения «сохранной» и безопасной хирургии именно постнеoadьювантная БСЛУ представляет наибольший интерес [48, 44].

В исследовании, опубликованном Хант К. с соавторами в 2009 году, была проведена оценка точности БСЛУ для пациентов, перенесших

неoadъювантную ХТ, по сравнению с пациентами, которым в первую очередь была выполнена операция. В общей сложности 3746 пациентов с клинически отрицательными лимфоузлами (cN0) стадии T1-T3 рака молочной железы подвергались БСЛУ в период с 1994 по 2007 год. У 575 из 1746 (15,3%) пациентов выполнялась БСЛУ после неoadъювантной ХТ, а у 3171 (84,7%) вначале было выполнено хирургическое вмешательство. Пациенты после ХТ были моложе (51 против 57 лет, $p < 0,0001$) и имели более высокие клинические стадии T2-T3 (87,3% против 18,8%, $p < 0,0001$) при постановке диагноза. Частота выявления СЛУ составляла 97,4% в группе с неoadъювантной ХТ и 98,7% в группе первичной хирургии ($p = 0,17$). Ложноотрицательные показатели были схожими между группами (5/84 [5,9%] при неoadъювантной ХТ против 22/542 [4,1%] в группе первичной хирургии, $p = 0,39$). Анализируя T-стадию, в группе неoadъювантной ХТ было выявлено меньше метастатических СЛУ при любой стадии T (T1: 12,7% против 19,0%, $p = 0,2$; T2: 20,5% против 36,5%, $p < 0,0001$; T3: 30,4% против 51,4 %, $p = 0,04$). Подгрупповой анализ по клинической стадии не выявило различий в локально-региональных рецидивах, БРВ или ОВ между группами. После многолетнего наблюдения авторы пришли к выводу, что БСЛУ после ХТ у пациентов с исходным статусом cN0 является таким же точным методом определения статуса подмышечных лимфоузлов, как и первичная БСЛУ до ХТ. У пациентов с исходным статусом cN0 БСЛУ после НСТ подтверждает меньшую частоту метастатических подмышечных лимфатических узлов, избавляя пациентов от полной аксиллярной диссекции [40].

Протокол В-27 NSABP предусматривал исследование возможности и точности процедуры БСЛУ в рандомизированном испытании у пациентов, получавших неoadъювантную ХТ. БСЛУ с последующей АДД была проведена у 428 пациентов, подвергшихся НХТ. Лимфатическое картирование проводили с помощью радиоактивного коллоида (14,7%), с

использованием одного красителя лимфазурина синего (29,9%) или обоими методами (54,7%). Частота успешной идентификации и удаления СЛУ составил 84,8%. Данный показатель значительно увеличился при использовании радиоизотопа (от 87,6% до 88,9%) по сравнению с использованием одного лимфазурина (78,1%, $p = 0,03$). Не было никаких существенных различий в частоте выполнения БСЛУ в зависимости от клинического размера опухоли, клинического статуса лимфоузлов или возраста. Из 343 пациентов, которые подверглись и БСЛУ, и АДД, метастазы в лимфатических узлах были обнаружены у 125 пациентов, а СЛУ были единственными метастатическими лимфатическими узлами у 70 пациентов (56,0%). Из 218 пациентов с отрицательными СЛУ, несигнальные узлы оказались метастатическими у 15 (ложноотрицательный показатель, 10,7%; 15 из 140 пациентов). Не было никаких существенных различий в частоте ложноотрицательных результатов в зависимости от клинических характеристик пациента или опухоли, метода лимфатического картирования или ответа опухоли молочной железы на НХТ. Авторы пришли к выводу, что результаты сопоставимы с результатами многоцентровых исследований, оценивающих БСЛУ до системной терапии, и предполагают, что концепция сигнального лимфатического узла применима после неoadьювантной ХТ [48].

Консенсус международных экспертов в Сан-Галлене по первичному лечению раннего рака молочной железы в 2019 году пошел дальше и высказал мнение, что БСЛУ возможна после неoadьювантной ХТ и позволяет проводить точную оценку патоморфологического ответа опухоли и региональных лимфатических узлов (pCR). Следуя последним рекомендациям, при клинически отрицательном статусе аксиллярных лимфатических узлов (ycN0) после неoadьювантной ХТ показатель ложноотрицательных результатов может быть значительно снижен (ниже 10%) с помощью метода двойного трассирования лимфатических узлов и

удаления как минимум 2 СЛУ. В этих условиях БСЛУ является эффективной и безопасной процедурой после неoadьювантного лечения [56].

1.5. Неoadьювантная химиотерапия и биопсия сигнального лимфатического узла у пациентов с доказанными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы при первичном диагнозе

Более широкое использование неoadьювантной системной терапии (НСТ) у пациентов с диагнозом рак молочной железы привело к тому, что хирургам и радиотерапевтам все чаще приходится встречаться с клиническими ситуациями, когда пациенты с первично-метастатическими лимфатическими узлами достигают полного клинического регресса. В таких случаях возникает множество вопросов о том, какое местно-региональное лечение должно оптимально минимизировать частоту послеоперационных рецидивов заболевания, в то же время, сводя к минимуму осложнения, связанные с лечением. Яблоком раздора в этом споре чаще всего является вопрос о том, должны ли все пациенты, которые, на момент постановки диагноза (до начала НСТ) имели метастазы в аксиллярных лимфатических узлах, подвергаться полной аксиллярной лимфодиссекции (АЛД), если у них наблюдается полный клинический и рентгенологический ответ опухоли на лечение.

Возникает важный вопрос о том, какая стратегия локально-регионального этапа лечения минимизирует риск рецидива заболевания, но в то же время сведет к минимуму осложнения, связанные с лечением. [69]

1.6. Аргументы в пользу полной аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) у всех пациентов с доказанными метастазами в лимфатических узлах до начала неoadъювантной системной терапии

Терапия, обеспечивающая избавление пациентов от потенциальных осложнений лечения, является важным условием в современную эпоху лечения рака молочной железы.

Хирургическое вмешательство в аксиллярной области у пациента с исходно метастатическими лимфоузлами (cN+), перешедшими в категорию cN0 благодаря неoadъювантной системной терапии (НСТ), естественно должно рассматриваться с точки зрения уменьшения масштабов аксиллярной хирургии и снижения травматичности лечения. Исторически еще «старое» исследование B-04 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) не показало преимущества радикальной мастэктомии в сравнении с менее обширной хирургией. Тем не менее, многие исследователи считают, что полная АЛД остается самым подходящим хирургическим вмешательством для этой группы пациентов.

Применение новых схем системной терапии позволяет достичь полный патологический ответ (pCR) в молочной железе и подмышечных лимфоузлах у значительного числа пациентов, особенно с трижды-негативным и HER2-позитивным раком молочной железы. Хотя частота pCR для HER2+ и ТНРМЖ значительно увеличилась при использовании новых схем лечения, примерно у половины пациентов все еще остается резидуальное заболевание, что подчеркивает внутреннюю гетерогенность РМЖ даже в пределах одного и того же фенотипа. Идентификация пациентов с остаточным заболеванием имеет важные прогностические последствия, потому что у этих пациентов наблюдаются худшие отдаленные результаты лечения. Выявление пациентов с остаточным заболеванием позволяет корректировать адъювантную терапию, которая, как недавно было показано в исследованиях Masuda и

соавторов (2017), Von Minckvitz и соавт. (2019) улучшает исходы лечения рака молочной железы [50, 76].

В исследовании CREATE-X, в котором оценивалась эффективность адьювантного капецитабина для пациентов с HER2-негативным раком молочной железы, и остаточным заболеванием после неоадьювантной системной терапии, и в исследовании KATHERINE, в котором изучалось преимущество адьювантного назначения T-DM1 по сравнению с трастузумабом для HER2+ РМЖ, у пациентов с резидуальным заболеванием после неоадьювантной химиотерапии в комбинации с трастузумабом и пертузумабом существенное улучшение безрецидивной выживаемости было связано с использованием экспериментального метода лечения по сравнению со стандартным лечением. В исследовании CREATE-X также наблюдалось улучшение общей выживаемости при постнеоадьювантном лечении капецитабином. Кроме того, выявление остаточного заболевания в аксиллярных лимфоузлах после неоадьювантной терапии должно считаться таким же показателем, что и резидуальная опухоль в молочной железе для участия пациентов в адьювантных исследованиях новых схем терапии. Следовательно, точное определение резидуальной стадии подмышечных лимфоузлов после неоадьювантной терапии также имеет значение для адаптации адьювантной терапии [50, 76].

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) является надежным методом для определения статуса аксиллярных лимфатических узлов у пациентов с клинически негативными (cN0) лимфоузлами при раннем раке молочной железы. Однако усовершенствование техники определения сигнального лимфатического узла (СЛУ) для определения резидуальной стадии заболевания у пациентов с клинически метастатическими лимфоузлами, которые подвергаются НХТ, является сложной задачей.

В трех проспективных многоцентровых исследованиях (SENTINA, ACOSOGZ1071 и SNFNAC) оценивалась возможность проведения БСЛУ у

пациентов с клинически позитивными лимфоузлами (cN+) при постановке диагноза, которые подвергались неoadьювантной системной терапии. В каждом из этих исследований пациенты подвергались БСЛУ с последующей АЛД, и первичной конечной точкой было определение частоты ложноотрицательных заключений. В исследовании SENTINA частота идентификации СЛУ была менее 81% [42]. Исследования SN FNAC и ACOSOG Z1071 сообщили о более высоких показателях идентификации СЛУ - 87,6% и 92,7% соответственно. [9,15] Хотя показатели идентификации СЛУ в целом были хорошими, ложноотрицательные заключения при БСЛУ оказались выше, чем заявленная цель (10%), в пределах от 12,6% до 14,2% [42, 9, 15]. Чтобы уменьшить частоту ложноотрицательных заключений, данные исследования переключались на «двойную маркировку» СЛУ с удалением трех или более лимфоузлов для снижения ложноотрицательных заключений до 10%. Тем не менее, только у ограниченного числа пациентов (SENTINA, 34%; ACOSOG Z1071, 56,3%) удалось идентифицировать три или более СЛУ для снижения ложноотрицательных заключений [42, 15]. В более позднем исследовании Мамтани и соавторов (2016) было выявлено три или более сигнальных лимфоузлов у 86% пациентов [49]. Различия между показателями в этих исследованиях подтверждают потенциальные трудности в выявлении нескольких СЛУ у пациентов после неoadьювантной системной терапии. Наконец, важно отметить, что долгосрочные онкологические последствия высокой частоты ложноотрицательных заключений по СЛУ остаются неясными, потому что пока нет данных об отдаленных результатах лечения этих когорт пациентов. Таким образом, нет исчерпывающих доказательств I уровня о безопасности исключения полной АЛД у этой популяции пациентов.

В попытке уменьшить частоту ложноотрицательных заключений при выполнении БСЛУ у пациентов, подвергающихся НСТ, было предложено несколько дополнительных технических стратегий. Эти стратегии включают

в себя дополнительную оценку СЛУ с помощью иммуногистохимии (ИГХ) с цитокератинами и размещение клипсы в клинически метастатическом (cN+) «аномальном» лимфоузле, подтвержденным гистологическим исследованием. Этот метод позволяет впоследствии локализовать и удалить маркированный клипсой метастатический лимфоузел в составе остальных сигнальных лимфоузлов во время операции. Было показано, что этот минимально инвазивный подход с удалением маркированного узла вместе с СЛУ, называемый таргетной аксиллярной диссекцией, уменьшает частоту ложноотрицательных заключений до 2,0% [18]. Хотя это существенное снижение частоты ложноотрицательных заключений по сравнению с «классической» БСЛУ обнадеживает, полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Во-первых, этот опыт прицельной аксиллярной диссекции остается ограниченным, при этом показатели частоты ложноотрицательных заключений основаны на небольших когортах пациентов. Кроме того, подгрупповой анализ предполагает, что наличие резидуального заболевания и специфические различия в подтипах РМЖ могут также играть роль в точности таргетной аксиллярной диссекции. При этом популяции пациентов с TНРМЖ и HER2+ РМЖ имеют более высокую частоту ложноотрицательных заключений по сравнению с люминальными подтипами РМЖ. К тому же, небольшие размеры выборки в различных исследованиях ограничивают возможность делать точные выводы об истинной частоте ложноотрицательных заключений таргетной БСЛУ для различных групп пациентов. Кроме того, многие технические вопросы о стандартизации этих методов и обобщения, особенно за пределами крупных академических центров еще не решены. В частности, остаются проблемы с определением маркированных лимфоузлов. В отчете крупного академического центра под авторством Нгуен (2017), в котором оценивался опыт локализации и определения маркированного лимфоузла в небольшом испытании из 34 случаев РМЖ, в двух случаях локализация маркированного лимфоузла устанавливалась с помощью компьютерной томографии, а в пяти

случаях маркированный лимфоузел не мог быть локализован [62]. Однако, учитывая небольшой и ограниченный опыт применения методики, ее широкое распространение в клинической практике может быть ограничено отсутствием в учреждении многопрофильной команды специалистов. До тех пор, пока эти технические проблемы не будут решены, и, что важно, данные о влиянии ряда факторов (таких как наличие остаточного заболевания и биология опухоли) на точность таргетной аксиллярной биопсии не будет установлена, многие специалисты полагают, что прицельная аксиллярная биопсия пока не сможет заменить полную АЛД.

Наконец, некоторые исследователи оценили значение методов диагностики для определения остаточного заболевания в лимфоузлах. Уже упомянутое исследование SN FNAC показало, что точность ультразвукового исследования при выявлении остаточного заболевания в л/у составляет 62% [9]. Исследование, проведенное Хикен и соавторами (2013), показало, что «даже при визуализации полного ответа по всем методам диагностики (ультразвук, МРТ и ПЭТ-КТ) остаточное метастатическое поражение лимфоузлов наблюдалось у значительной части пациентов [37]. Вебер и соавторы (2017) пришли к аналогичному выводу, используя МРТ [41]. Хотя было обнаружено, что некоторые особенности при ультразвуковом исследовании подмышечной области связаны с наличием остаточного заболевания после неoadъювантной химиотерапии [45], на сегодняшний день лучевые методы диагностики не могут заменить патоморфологическое исследование для стадирования аксиллярной области.

Таким образом, многие исследователи полагают, что полная АЛД всех уровней является неотъемлемой частью точной установки статуса подмышечных лимфоузлов (т.е. региональной стадии) у больных РМЖ с исходным (до НСТ) поражением подмышечной зоны. АЛД должна оставаться стандартом медицинской помощи для пациентов с поражением аксиллярных лимфоузлов до тех пор, пока не будет определен минимально

инвазивный, высокоточный подход, проверенный в проспективных многоцентровых исследованиях, учитывающих наличие остаточной опухоли в молочной железе и/или лимфоузлах, ее биологию, характеризующих долгосрочную онкологическую безопасность и облегчающих принятие решений о проведении адъювантной (постнеоадъювантной) системной терапии, которая может позитивно повлиять на выживаемость больных РМЖ.

1.7. Аргументы против АЛД у всех пациентов с метастазами в лимфатических узлах до начала неоадъювантной химиотерапии

Напротив, другие специалисты считают, что сохранение подмышечных лимфоузлов после НХТ является такой же важной опцией, как сохранение молочной железы (если не более важной). Отмечено, что использование НХТ для увеличения вероятности сохраняющего молочную железу лечения - это концепция, с которой хирурги считались на протяжении десятилетий. В последние годы популярность НХТ возросла, причем в большинстве стран наибольший рост наблюдается у пациентов с ТНРМЖ и HER2+ РМЖ. Эта тенденция обусловлена более частым достижением pCR опухоли в молочной железе и подмышечных лимфоузлах, наблюдаемых при этих фенотипах (примерно от 50% до 55% при ТНРМЖ с добавлением препаратов платины и велипаритба в неоадъювантную химиотерапию антрациклинами / таксанами [68, 77, 46] и более чем в 60% в при HER2 - позитивном раке молочной железы и использовании двойной анти-HER2 блокады в комбинации с неоадъювантной химиотерапией) [66, 65]. На основании данных исследования ACOSOG Z1071, более 60% пациентов с HER2-позитивным заболеванием и почти 50% у пациентов с ТНРМЖ и пораженными подмышечными лимфатическими узлами до начала лечения, достигли pCR в аксиллярных лимфоузлах после НХТ [13]. Эти высокие показатели аксиллярного ответа еще больше подтверждают правомочность концепции

сохранения остальных подмышечных лимфоузлов после проведения неoadьювантной системной терапии.

Современный подход к лечению рака должен быть адаптирован к конкретному пациенту с целью оптимизации клинической пользы при минимизации возможных негативных последствий лечения. Возможность исключения излишней хирургии как на молочной железе, так и в подмышечной области является критическим компонентом специализированного лечения РМЖ. Проведение классической АЛД ассоциировано с негативными последствиями и осложнениями, включая послеоперационные болевые синдромы, ограничение функциональных возможностей верхней конечности и лимфедему. [5, 25, 47] Частота возникновения лимфедемы после АЛД варьируется от 20% до 40% [25, 21, 52, 53, 63] и может в значительной мере снизить качество жизни пациентов [73]. Идентификация пациентов, у которых достигнут pCR после НСТ, и у которых можно избежать полной АЛД, является отличной возможностью деэскалации излишней и потенциально вредной хирургической процедуры.

Таким образом, многие исследователи не согласны с аргументами за полную аксиллярную лимфодиссекцию у всех без исключения пациентов после НСТ. Пациенты с первично метастатическими подмышечными лимфатическими узлами, доказанными биопсией, которые получают неoadьювантную химиотерапию (плюс анти-HER2 таргетную терапию при HER2+ РМЖ) в результате которой cN1 транслировался в cN0, не должны подвергаться полной АЛД. БСЛУ может быть безопасно реализована в этом клиническом контексте с приемлемыми показателями ложноотрицательных заключений. Пациенты, у которых обнаружено три и более негативных СЛУ (т.е. ypN0), могут отказаться от полной АЛД. Следует отметить, что медицинское сообщество единодушно в том, что пациенты с остаточным (резидуальным) заболеванием в СЛУ после НСТ должны подвергаться дальнейшему классическому хирургическому вмешательству на

подмышечной зоне, поскольку дополнительное поражение других аксиллярных лимфатических узлов может быть выявлено более чем у 60% таких пациентов [54, 7].

Следует отметить, что дополнительное локальное лечение аксиллярной области, будь то АЛД или направленная подмышечная лучевая терапия - это вопрос, который в настоящее время широко исследуется в различных онкологических центрах, включая НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова.

Альтернативная перспектива возможна при рассмотрении трех проспективных клинических испытаний (ACOSOG Z1071, SENTINA и SN FNAC), в которых оценивалась осуществимость и точность БСЛУ для пациентов, у которых подтверждено поражение подмышечных лимфатических узлов до начала лечения, но которые после НХТ достигли клинической конверсии в усN0 [42, 9, 15]. Как обсуждалось ранее, критически важным для успешного применения БСЛУ в этой клинической ситуации является показатель ложноотрицательных заключений. Общие показатели ложноотрицательных заключений в этих исследованиях колебались от 8,4% до 12,6%. Однако частота ошибочных заключений об аксиллярном статусе уменьшалась, если были удалены по меньшей мере два сигнальных лимфоузла и если использовалась двойная маркировка СЛУ (радиоизотоп и синий краситель) (в диапазоне от 4,9% до 10,8%).

Подгрупповой анализ исследования ACOSOG Z071 продемонстрировал, что показатель ложноотрицательных заключений при БСЛУ после НХТ может быть дополнительно уменьшен путем идентификации и удаления лимфатического узла, который был подвергнут биопсии до НХТ (подтвержденный метастатический лимфоузел) [11]. Чаще всего данный лимфоузел определялся как узел с рентгеноконтрастной клипсой, помещенной во время первичной биопсии. В испытании ACOZOG, когда маркированный лимфоузел находился в пределах, удаленных СЛУ (171 пациент), показатель ложноотрицательных заключений равнялся 6,8% по

сравнению с 19%, когда маркированный лимфоузел был обнаружен в препарате подмышечной клетчатки после полной АД (24 пациента) [11]. Удаление маркированного лимфоузла как одного из СЛУ является принципиальным доказательством безопасности использования БСЛУ. В ситуациях, когда маркированный лимфоузел не идентифицирован как один из СЛУ, можно предположить, что лимфодренаж был изменен при ответе на НСТ, так что маркированный лимфоузел больше в нем не участвует. В таких случаях конкретная идентификация и удаление маркированного узла дополнительно к СЛУ, по лимфатическому картированию, приводит к снижению ложноотрицательных заключений. Кроме того, данная процедура успокаивает и пациента, и хирурга, при осознании того, что метастатический до начала лечения лимфатический узел после НСТ стал «чистым» (ypN0).

Поздние исследования показывают, что, примерно в 25% случаев, первично маркированный лимфоузел не является одним из идентифицированных СЛУ [18], однако было описано несколько методов для улучшения идентификации маркированного лимфоузла. К ним относятся татуаж, установка проводников, размещение радиоактивных зерен или радиочастотных отражателей. Один из более обширных опытов представлен исследователями из онкологического центра The University of Texas MD Anderson Cancer Center (2016). [18] Следует отметить, что в своем опыте исследователям удалось уменьшить показатель ложноотрицательных заключений до 1,4%. Признание важности удаления ранее подвергшихся биопсии лимфоузлов в дополнение к СЛУ привело к пересмотру руководящих принципов National Comprehensive Cancer Network (NCCN), которые поддерживают возможность проведения БСЛУ для пациентов с метастатическими лимфоузлами до начала лечения (cN1), при маркировке лимфоузлов и задокументированном их удалении [60].

Одним из методов улучшения показателя ложноотрицательных заключений при БСЛУ после НСТ, является использование ИГХ. ИГХ играет

ограниченную роль в оценке СЛУ у пациентов с клинически негативными (cN0) подмышечными лимфоузлами [78]. Однако, использование ИГХ для оценки СЛУ после НСТ уменьшало показатель ложноотрицательных заключений в исследовании SN FAC с 11,3% до 8,7% [9]. Схожие результаты были представлены в подгрупповом анализе исследования ACOSOG Z1071; из 17 пациентов с микро-метастатическими СЛУ, выявленным при ИГХ, у семи было выявлено дополнительное поражение аксиллярных лимфоузлов (41%). Эти результаты показывают, что применение ИГХ при БСЛУ увеличивает возможность выявления пациентов с метастатическими лимфоузлами (включая микрометастазы), но зато снижает число ложноотрицательных заключений, т.е. улучшает точность методики.

Таким образом, альтернативная интерпретация тех же сведений, которые обсуждались в предыдущем разделе главы, приводит к главному заключению, что не каждому пациенту с подтвержденными биопсией метастатическими лимфоузлами до НСТ необходима полная АЛД. В настоящее время многие полагают, что БСЛУ следует использовать для дифференцировки пациентов без поражения лимфоузлов (ypN0) от пациентов с остаточным заболеванием в подмышечных лимфоузлах (ypN+), для которых полная АЛД будет региональным стандартом лечения (вне клинических испытаний, таких как Alliance A11202 [NCT01901094]). БСЛУ в постнеoadьювантном этапе лечения является технически ответственной процедурой. Тем не менее, представляется, что, пациенты, которые соответствуют вышеизложенным критериям (маркированный до начала лечения метастатический лимфоузел был удален в составе СЛУ, использовался двойной метод маркировки СЛУ, удалены три и более СЛУ, при исследовании которых не было обнаружено резидуальных метастазов), могут избегать калечащую процедуру АЛД.

1.8. Заключение

Некоторые вопросы, касающиеся используемых в настоящее время методов стадирования аксиллярной области, еще предстоит прояснить. Основываясь на неуточненных данных, рекомендации для пациентов cN + → ycN0 сильно различаются. Текущие руководящие принципы ESMO (2019) рекомендуют, что БСЛУ может выполняться в отдельных случаях, и при наличии негативных СЛУ (ypN0), можно избежать дальнейшей подмышечной хирургии. Частота ложноотрицательных заключений (FNR) только БСЛУ может быть улучшена путем маркировки биопсированных позитивных до начала НХТ лимфатических узлов. В Германии руководство S3 (последняя версия: 2019 г.) рекомендует АД у пациентов с начальным поражением лимфатических узлов до начала НХТ. Напротив, Немецкая рабочая группа по гинекологической онкологии (AGO) изменила свои рекомендации в 2019 году и одобрила таргетную аксиллярную лимфодиссекцию (ТАД) как метод выбора для этой подгруппы пациентов. В нескольких европейских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия) АД до сих пор считается стандартом хирургического лечения этих пациентов. В Италии, большинству пациентов выполняется только БСЛУ без маркировки и удаления таргетного лимфатического узла.

В текущих рекомендациях NCCN (2022) ТАД считается необязательной методикой. В такой ситуации, представляется актуальным продолжение исследований с ретроспективным и проспективным анализом, сравнивающим различные подходы к аксиллярной хирургии включая диагностическую точность, осуществимость, безопасность, травматичность и хирургическую сложность процедуры.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено на отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России период с 2019 по 2021 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (номер протокола 3/198 от 20.11.2018 г.).

В исследование включено 310 пациентов с морфологически верифицированным инвазивным раком молочной железы T1-3N0-1M0. Включались пациентки только с уницентричной формой РМЖ. Всем пациенткам выполнялись диагностические исследования, неoadъювантная химиотерапия, хирургическое лечение на отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Распространенность злокачественного процесса до начала лечения оценивали у всех пациенток в соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей TNM-8 (классификация Союза по международному противораковому контролю [Union for International Cancer Control, UICC]) на основании осмотра и инструментального обследования, включавшего в себя: маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока, маммолимфосцинтиграфию, компьютерную томографию органов брюшной, грудной полости, остеосцинтиграфию.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

- Первичный инвазивный рак молочной железы (подтвержденный трепан-биопсией)
- Стадия cT1N1M0, cT2N0M0, cT2N1M0, cT3N0M0, cT3N1M0

- Стадия cN +, подтвержденная трепан-биопсией или тонкоигольной аспирационной биопсией из лимфатического узла
- Пациенты женского пола ≥ 18 лет
- Кандидаты для неoadьювантной системной терапии

Критерии исключения

- Отдаленные метастазы
- Рецидив рака молочной железы
- Воспалительные формы РМЖ
- Экстрамаммарный рак молочной железы
- Билатеральный рак молочной железы
- В анамнезе рак молочной железы или любой другой вид рака
- Проведенное хирургическое вмешательство на аксиллярной области до НХТ
- Поражение надключичных, подключичных лимфатических узлов
- Поражение парастеральных лимфатических узлов
- Беременность
- Проведение менее 4 циклов НХТ
- Пациенты, не подходящие для хирургического лечения

В исследование вошли пациентки разных возрастных категорий, от 27 до 78 лет. Средний возраст составил 49 ± 8 лет.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациенток

Параметр	N=310	% 0-100
Клиническая стадия заболевания		
cT1N0M0	0	0
cT2N0M0	85	27,4
cT2N1M0	157	50,6

cT1N1M0	14	4,5
cT3N0M0	13	4,2
cT3N1M0	41	13,2
Распределение по стадии cT		
cT1	14	4,5
cT2	242	78,1
cT3	54	17,4
Распределение по стадии cN		
cN0	98	31,6
cN1	212	68,4
Распределение по биологическим подтипам		
HR+/HER2-	87	28,1
HR+/HER2+	66	21,3
HR-/HER2+	46	14,8
HR-/HER2-	111	35,8
Распределение по экспрессии гормональных рецепторов		
HR+	153	49,3
HR-	157	50,7
Распределение по экспрессии рецепторов человеческого эпидермального фактора роста HER2		
HER2+	112	36,1
HER2-	198	63,9
Распределение по степени гистологической злокачественности		
G1	4	1,3
G2	127	40,1
G3	179	58,6

2.2. Оценка объема хирургического вмешательства на молочной железе и регионарных лимфатических коллекторах до неоадьювантной терапии

С целью оценки частоты де-эскалации хирургического этапа лечения у больных раком молочной железы после проведения неоадьювантной химиотерапии, консилиум хирургов-онкологов отделения опухолей

молочной железы ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова определял объем хирургического вмешательства, который возможно выполнить пациенту с учетом стадии заболевания, размера и расположения опухоли до начала терапии.

Первоначально только у 117 из 310 (38%) было возможно выполнить органосохраняющую операцию, у 193 (62%) оптимальным методом хирургического вмешательства консилиум рассматривал мастэктомию.

Всем пациентам категории cN1 (212 пациентов) возможно было выполнить только полную аксиллярную лимфодиссекцию.

2.3. Маркировка пораженного подмышечного лимфатического узла

С целью маркировки пораженного лимфатического узла и возможности выполнения после НСТ таргетной аксиллярной лимфодиссекции (ТАД) 45 (21,2%) из 212 пациентов категории cN1 до начала неоадьювантной химиотерапии выполнялась установка радиоизотопной метки в верифицированный тонкоигольной (пункционной) биопсией метастатический лимфоузел под контролем УЗИ. В мире не существует стандартных специализированных радиоизотопных меток для маркировки пораженных лимфатических узлов и последующего проведения таргетного удаления лимфатического узла. В НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова был предложен метод использования микроисточника с радиоизотопом йода 125, применяемы для брахитерапии рака предстательной железы, производство НИИ РОСАТОМ, Российская Федерация). [заявка подана 17.05.2021 в Роспатент №А61N 5/00]

2.4. Проведение неоадьювантной химиотерапии

Все пациенты, включенные в исследование, проходили неоадьювантную системную терапию в зависимости от биологического подтипа опухоли, согласно клиническим рекомендациям «Рак молочной

железы» (разработчик клинической рекомендации: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»).

Пациенты с гормонзависимым/HER2-негативным раком молочной железы [HR+/HER2-] в неoadъювантном режиме получали химиотерапию по схеме: АС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений.

Постменопаузальные пациенты с ER+/PR+/HER2- (люминальный А) подтипом РМЖ подвергались неoadъювантной эндокринотерапии по отдельному протоколу и не вошли в данное исследование.

Пациенты с гормонзависимым/HER-позитивным раком молочной железы [HR+/HER2+], и HER2-сверхэкспрессирующим раком молочной железы [HR-/HER2+] в неoadъювантном режиме получали химиотерапию по схеме: АС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 недели, 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели в/в в комбинации с таргетной терапией анти-HER2 терапией (трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели +/- пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла)

Пациенты с трижды-негативным раком молочной железы [HR-/HER2-] получали химиотерапию по схеме: АС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + карбоплатин АUC2 в/в еженедельно, 12 введений.

2.5. Хирургический этап лечения после неоадьювантной терапии

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся хирургический этап лечения на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока после завершения всех курсов неоадьювантной терапии.

Объем хирургического вмешательства определялся консилиумом хирургов-онкологов отделения опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова с учетом исходно стадии РМЖ, а также полученного ответа опухоли на неоадьювантную терапию, размера резидуального заболевания (включая молочную железу и подмышечные лимфатические узлы), локализации очага и письменного согласия пациентки.

Всем пациентам выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов. У пациентов с доказанными метастатическими лимфатическими узлами (cN1) при маркировке до НХТ выполнялась таргетная аксиллярная лимфодиссекция. У этих пациентов, после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов (таргетной аксиллярной лимфодиссекции) выполнялась полная (стандартная) подмышечная лимфодиссекция с целью определения частоты ложноотрицательных результатов биопсии и онкологической безопасности изучаемой процедуры.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов выполнялась радиоизотопным методом с меченым Технецием 99m коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) при помощи гамма-датчика Gamma Finder® II.

Таргетная аксиллярная лимфодиссекция выполнялась в комбинации с биопсией сигнальных лимфатических узлов также при помощи гамма-датчика Gamma Finder® II.



Рисунок 1 - Установка микроисточника с I-125 в пораженный лимфатический узел



Рисунок 2 - Микроисточник с I-125 в лимфатическом узле



Рисунок 3 - Поиск и удаление маркированного лимфатического узла после проведения неoadъювантной химиотерапии с помощью гамма датчика

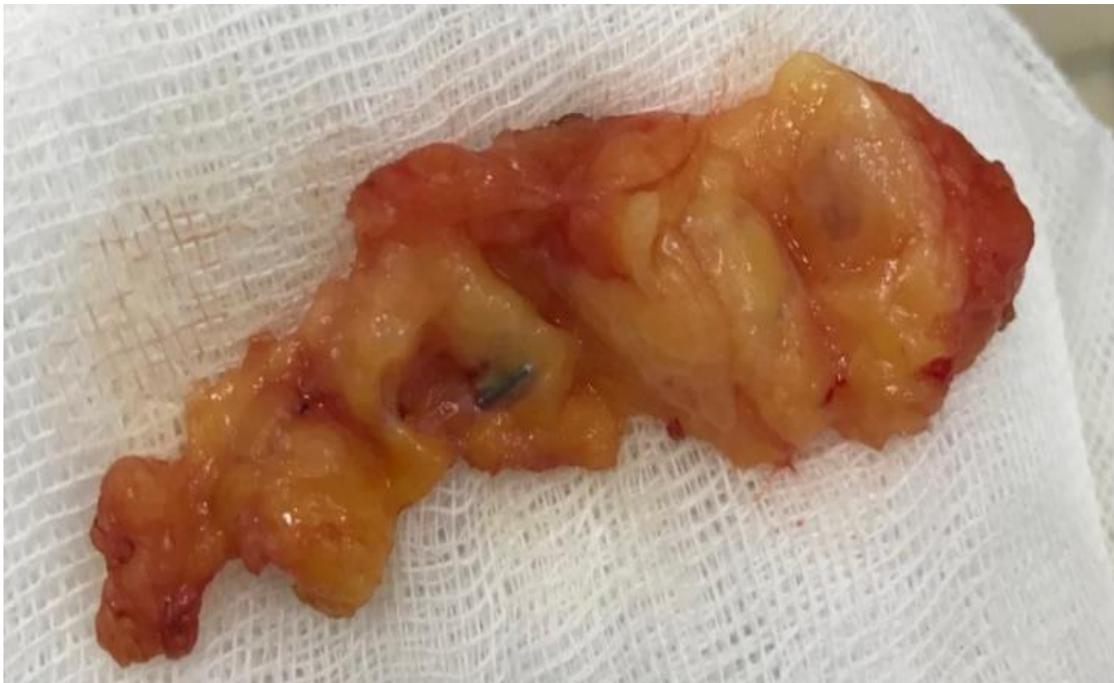


Рисунок 4 - Лимфатический узел с микроисточником удален в составе сигнальных Л/У в ходе выполнения хирургического этапа

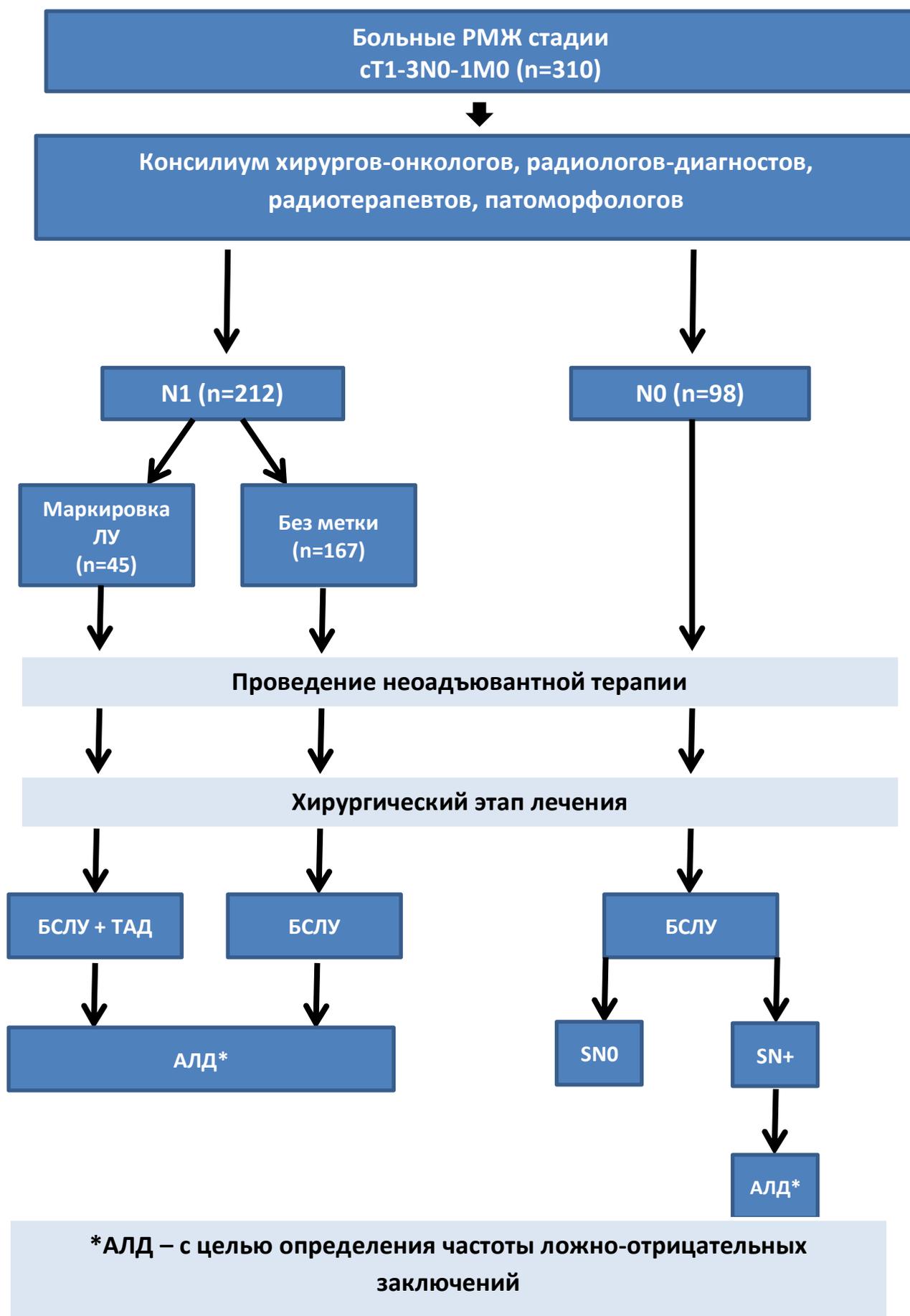


Рисунок 5 – схема исследования

2.6. Статистическая обработка данных

Статистический анализ предикторов полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО “Статтех”, Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей (удельного веса) при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Предикторы ответа (полного патоморфологического ответа pCR) опухоли и регионарных метастазов на неоадьювантную системную терапию

Полный патоморфологический ответ опухоли, в соответствии с рекомендациями «Российского общества онкомаммологов» определялся как отсутствие инвазивной карциномы в первичной опухоли (ypT0) и лимфатических узлах (ypN0), либо наличие в первичной опухоли только компонентов карциномы *in situ* (ypTis) и отсутствие метастазов в лимфатических узлах (ypN0) после проведения неоадьювантной терапии.

Частота достижения полного патоморфологического регресса среди всех 310 пациентов составила 37% (115 из 310).

3.1.1. Биологический подтип опухоли

В результате сравнения частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от подтипа опухоли, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (*используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц*).

Таблица 2 - Частота достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от подтипа опухоли

Показатель	Категории исхода/Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		Резидуальная опухоль (RT) n (%)	Полный патоморфологический регресс (pCR) n (%)	
Подтип опухоли абс. %	гормонзависимый/HER2- - негативный РМЖ [HR+/HER2-]	81 (93.1)	6 (6.9)	$< 0,001^{*} = "" >$ P гормонзависимый/HER2- негативный РМЖ [HR+/HER2-] $< 0,001^{*} = "" >$ P HER2- сверхэкспрессирующий подтип РМЖ [HR-/HER2+] $< 0,001^{*} = "" >$ P трижды-негативный РМЖ [HR-/HER2-] $< 0,001^{*} = "" >$
	гормонзависимый/HER2- - позитивный РМЖ [HR+/HER2+]	40 (60.61)	26 (39.39)	
	HER2- сверхэкспрессирующий подтип РМЖ [HR-/HER2+]	17 (36.96)	29 (63.04)	
	трижды-негативный РМЖ [HR-/HER2-]	57 (51.35)	54 (48.65)	
	Все подтипы	195 (62.9)	115 (37.1)	

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)="">

Полный патоморфологический регресс при гормонзависимом/HER2-негативном раке молочной железы [HR+/HER2-] достигнут только у 6,9% пациентов. При гормонзависимом/HER-позитивном раке молочной железы [HR+/HER2+] pCR выявлен у 39,39% пациентов. При HER2-сверхэкспрессирующем раке молочной железы [HR-/HER2+] pCR достигнут чаще всего – 63,04%. При трижды-негативном раке молочной железы [HR-/HER2-] pCR выявлен у 48,65% пациентов.

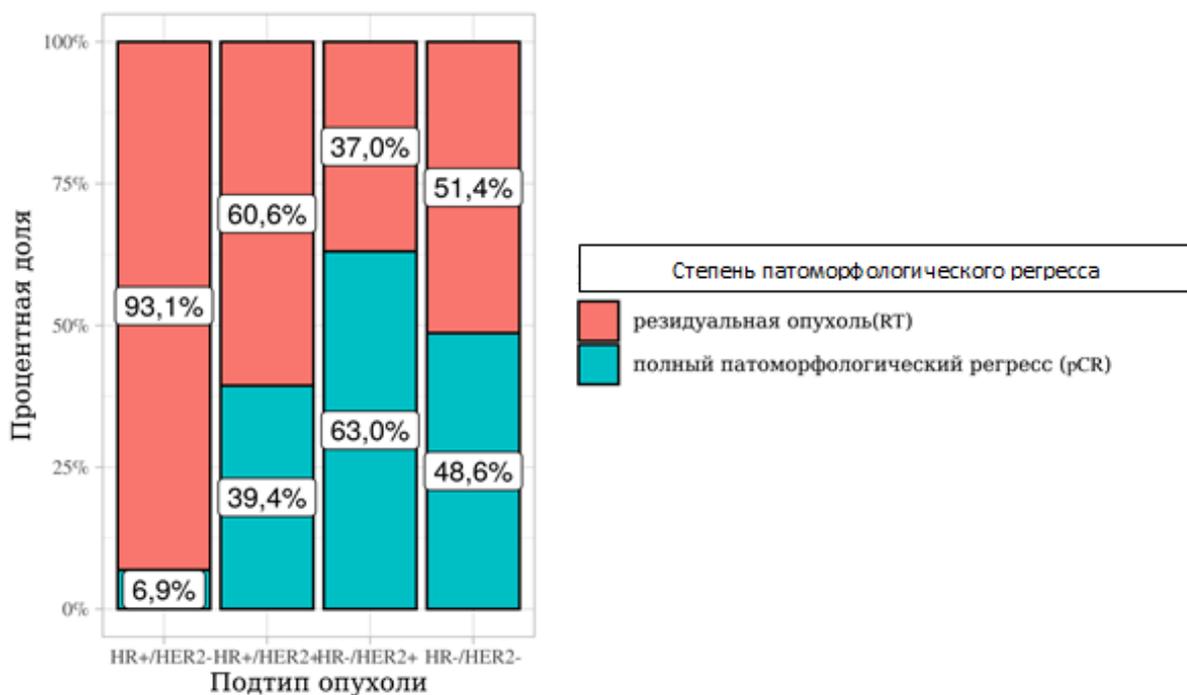


Рисунок 6 – Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) при различных подтипах опухоли

3.1.2. Возраст пациента

Таблица 3 - Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от возраста пациента

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Полный патоморфологический регресс (pCR)		p
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃]	лет	49 [42 - 59]	49 [42 - 58]	0,404

При оценке частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от возраста пациента, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,404$) (используемые методы: U-критерий МаннаУитни)

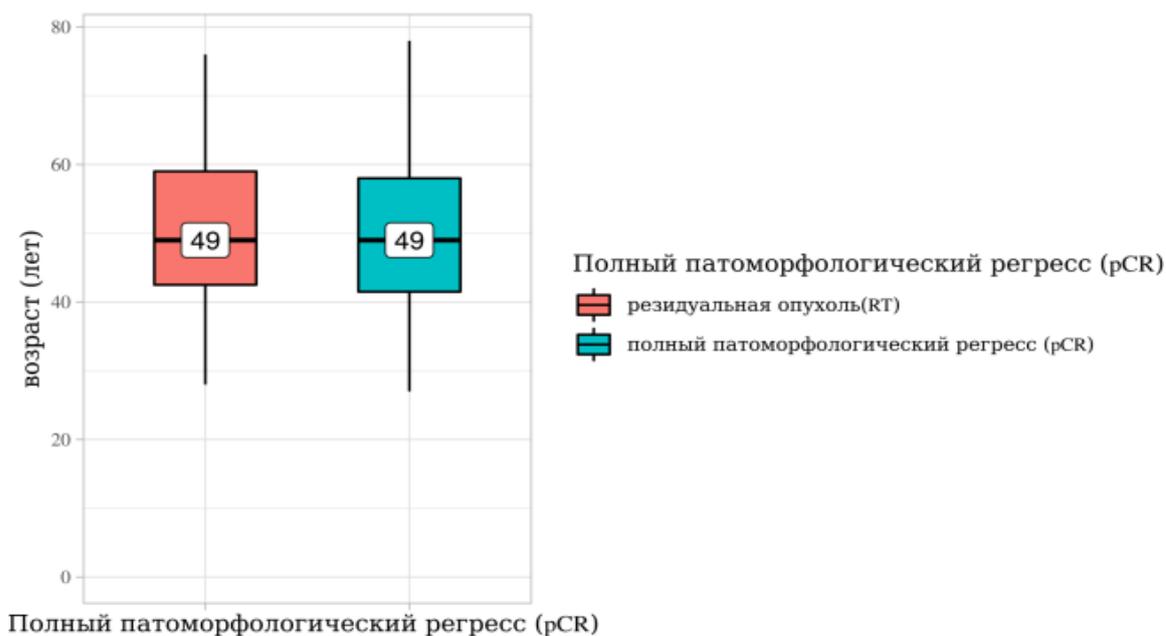


Рисунок 7 - Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от возраста пациента

При оценке зависимости вероятности выявления полного патоморфологического регресса (pCR) от возраста с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

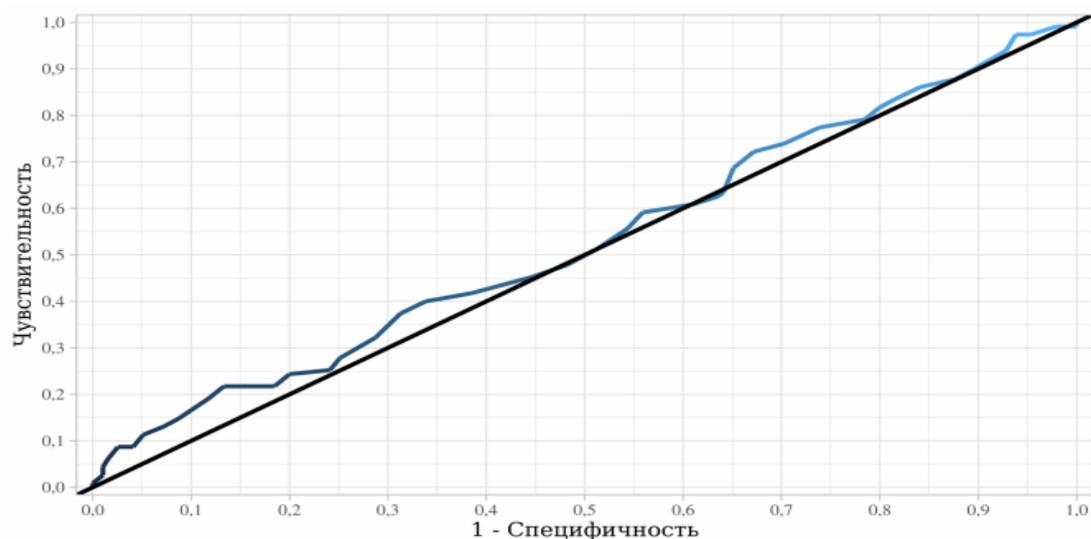


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая выявления полного патоморфологического регресса (pCR) от возраста пациента

Площадь под ROC-кривой составила $0,528 \pm 0,034$ с 95% ДИ: 0,461 – 0,596. Полученная модель была статистически незначимой ($p = 0,41$).

3.1.3. Степени гистологической злокачественности

Таблица 4 - анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от степени гистологической злокачественности (G) опухоли

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Полный патоморфологический регресс (pCR)		p
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Степень гистологической злокачественности (G), абс. (%)	G1	4 (100)	-	< 0,001*="">>
	G2	96 (75,59)	31 (24,41)	
	G3	95 (53,07)	84 (46,93)	p _{G2 - G3} < 0,001*="">>

* - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)="">>

Согласно полученным данным при оценке полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от степени гистологической злокачественности (G), нами были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) ="">>(используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли при степени гистологической злокачественности G1 составила 0%, при G2 – 24,4%, при G3 – 46,9%.

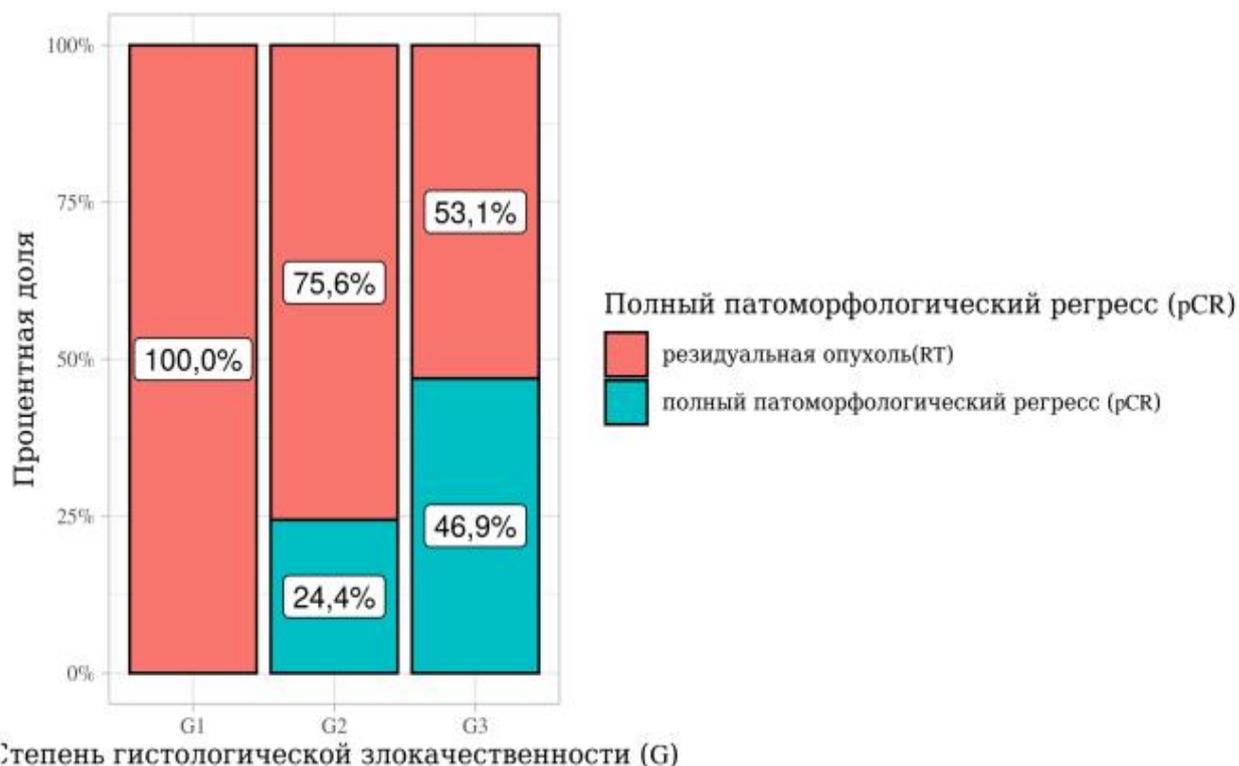


Рисунок 9 – частота достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от степени гистологической злокачественности (G)

3.1.4. Экспрессия гормональных рецепторов ER/PR

Таблица 5 - Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов (ER/PR).

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Полный патоморфологический регресс (pCR)		p
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Экспрессия гормональных рецепторов (ER/PR), абс. (%)	ER/PR -	74 (47,13)	83 (52,87)	< 0,001*="">>
	ER/PR +	121 (79,08)	32 (20,92)	

* - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)="">>

В результате сопоставления частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов (ER/PR), были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона)

Шансы на достижение полного патоморфологического регресса (pCR) в группе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов опухоли (ER/PR+) были ниже в 4,24 раза, по сравнению с группой пациентов ER/PR-, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,24; 95% ДИ: 0,14 – 0,39).



Рисунок 10 - частота достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов (ER/PR)

3.1.5. Экспрессия рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2

Таблица 6 - Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Экспрессия рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2, абс. (%)	HER2 -	138 (69,7)	60 (30,3)	< 0,001*
	HER2 +	57 (50,89)	55 (49,11)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным при сравнении частоты полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Шансы полного патоморфологического регресса (pCR) в группе HER2+ были выше в 2,22 раза, по сравнению с группой HER2 -, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,38 – 3,58).

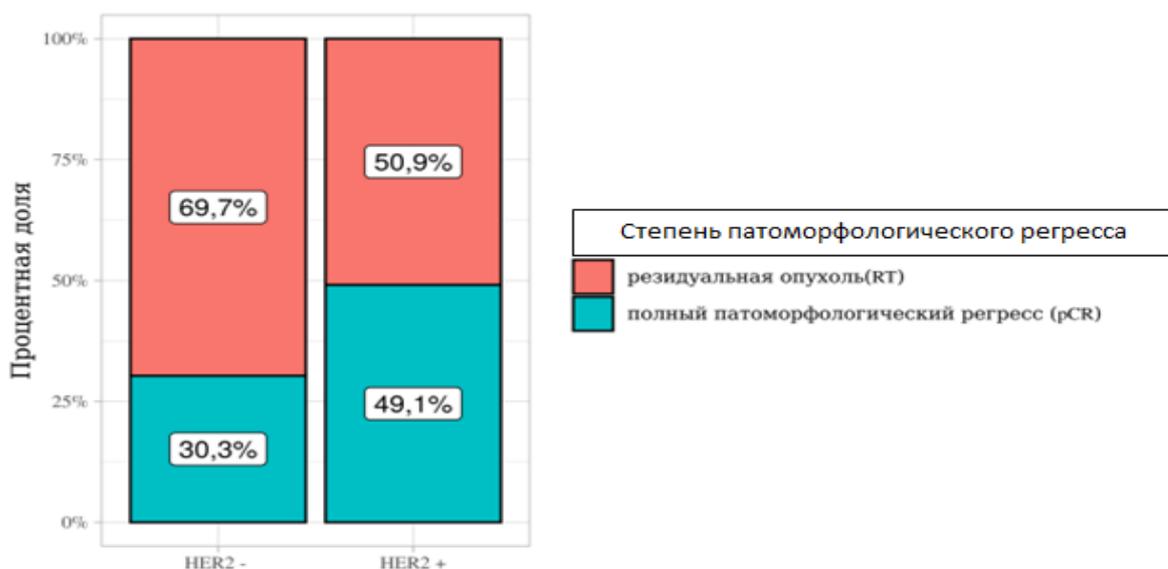


Рисунок 11 – Анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от экспрессии рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2

3.1.6 Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67

Таблица 7 - Анализ зависимости достижения полного патоморфологического регресса (pCR) от индекса пролиферации опухолевых клеток Ki67

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki 67, Me [Q ₁ -Q ₃]	%	40 [25 - 60]	50 [30 - 80]	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В результате оценки зависимости достижения полного патоморфологического регресса (pCR) от индекса пролиферации опухолевых клеток Ki 67, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни).

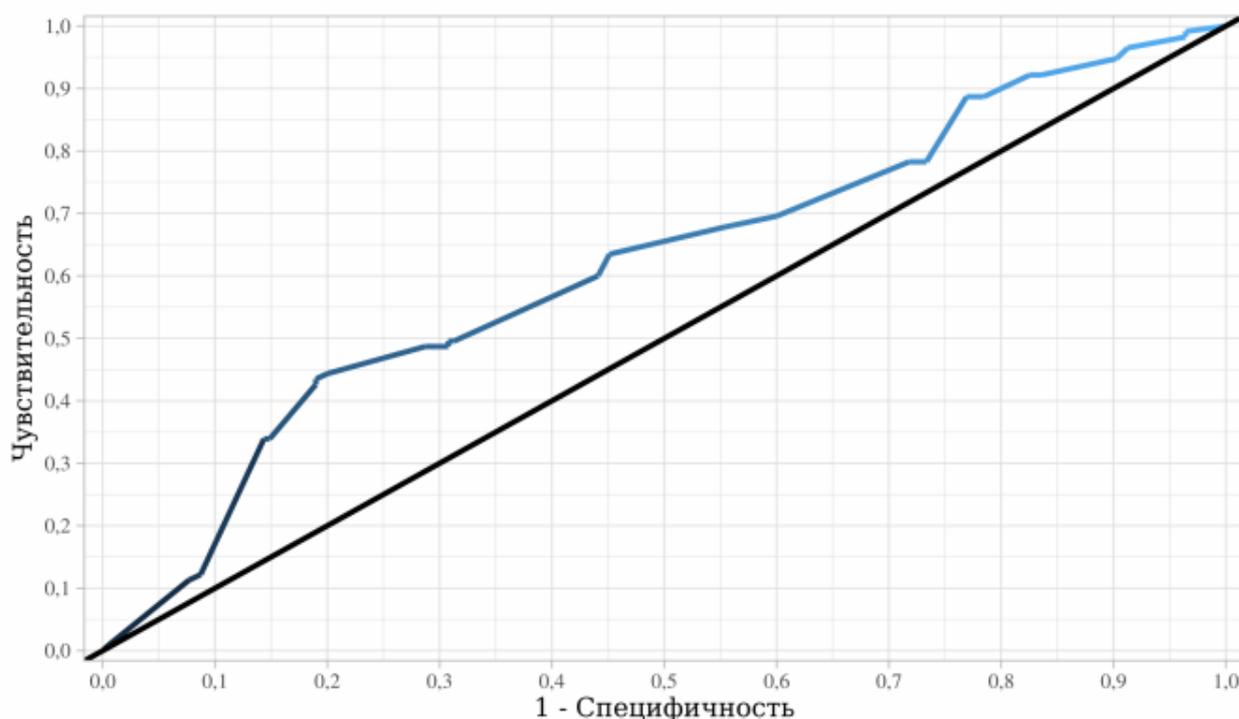


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности полного патоморфологического регресса (pCR) от индекса пролиферации опухолевых клеток Ki 67

Площадь под ROC-кривой составила $0,616 \pm 0,033$ с 95% ДИ: 0,551 – 0,682. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение индекса пролиферации опухолевых клеток Ki 67 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 68. При значении индекса пролиферации опухолевых клеток Ki67 выше данной величины или равно ей, прогнозировался полный патоморфологический регресс (pCR).

3.1.7. Стадия заболевания сТ

В результате анализа полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии сТ, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Частота достижения pCR при стадии заболевания Т1 составила 57,14%, Т2 - 41,32%, Т3 - 12,96%.

Таблица 8 - анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии сТ

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль(RT)	Полный патоморфологический регресс (pCR)	
Стадия сТ, абс. (%)	Т1	6 (42,86)	8 (57,14)	$< 0,001^*$ $p_{T1 - T3} = 0,003^*$ $p_{T2 - T3} < 0,001^*$
	Т2	142 (58,68)	100 (41,32)	
	Т3	47 (87,04)	7 (12,96)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

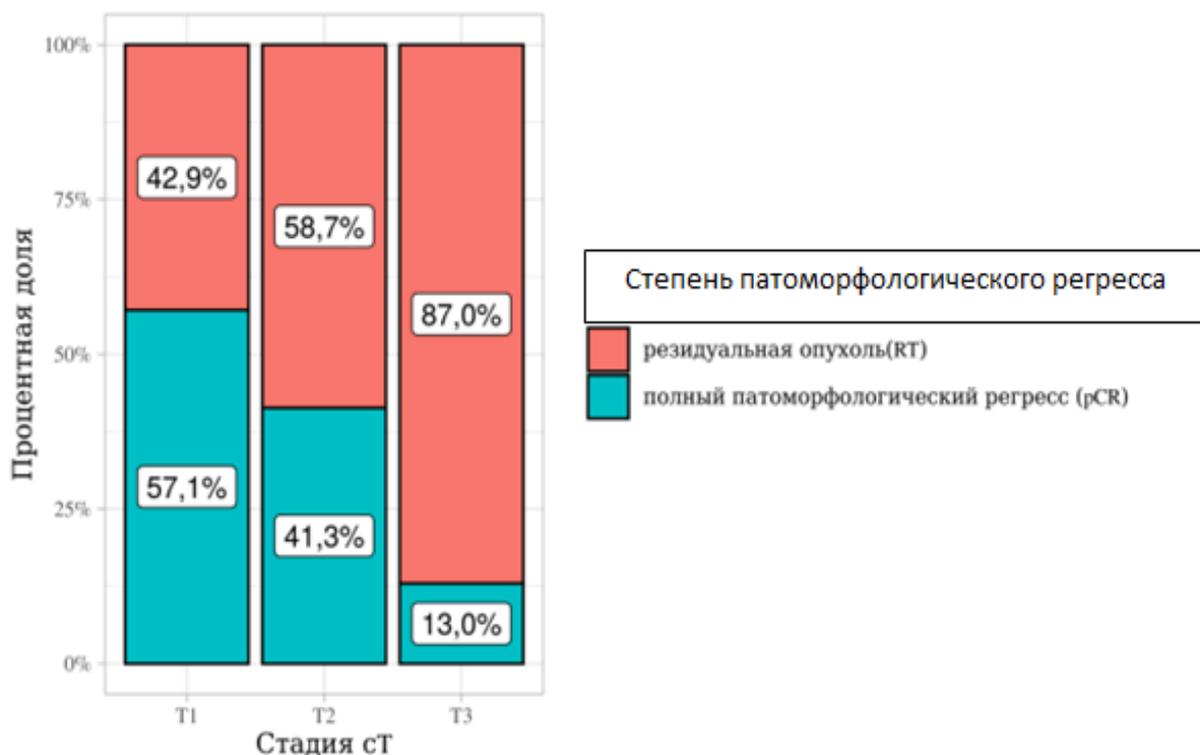


Рисунок 13 - анализ частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии сТ

3.1.8. Стадия заболевания сN

Согласно полученным данным при оценке частоты полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии сN, были установлены существенные различия ($p = 0,015$) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Частота достижения pCR в группе больных сN0 составила 46,9%, в группе сN1 – 32,5% соответственно. Шансы на достижение полного патоморфологического регресса в группе пациентов сN0 составили 0,88, а в группе сN1- 0,48. Шансы полного патоморфологического регресса (pCR) в группе пациентов сN1 до начала лечения были ниже в 1,83 раза, по сравнению с группой сN0, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,33 – 0,89).

Таблица 9 - оценка частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии cN

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль(RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Стадия cN, абс. (%)	N0	52 (53,06)	46 (46,94)	0,015*
	N1	143 (67,45)	69 (32,55)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

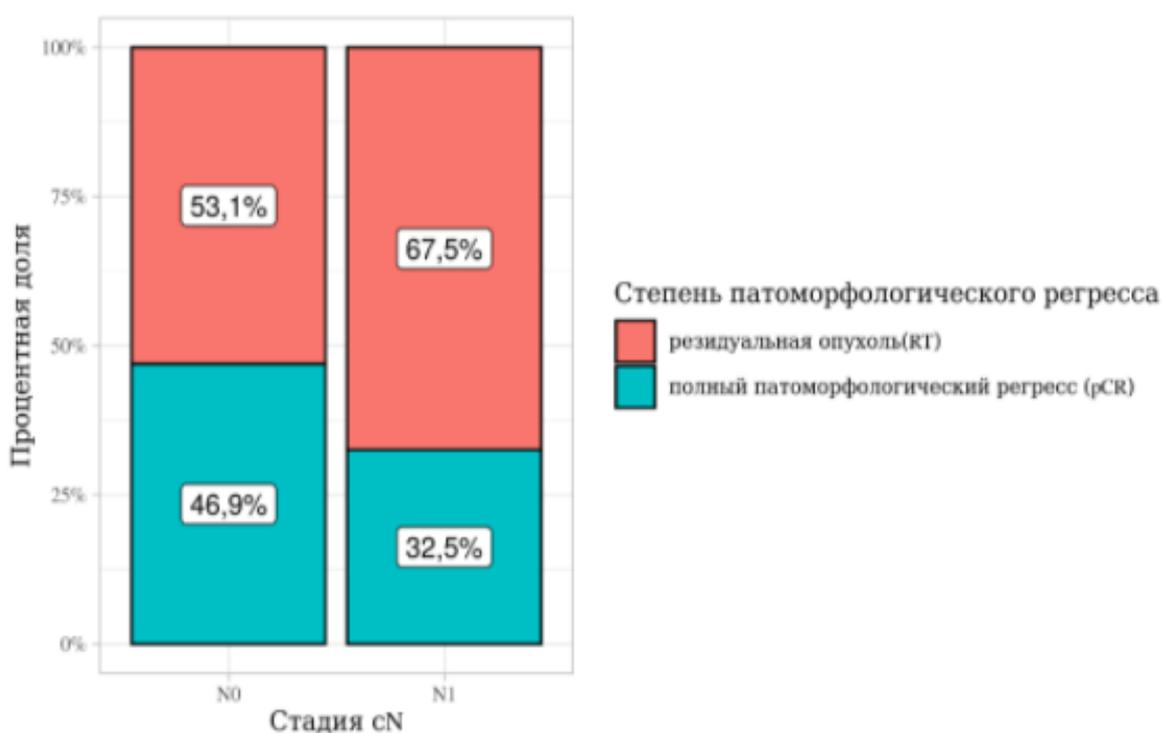


Рисунок 14- оценка частоты достижения полного патоморфологического регресса (pCR) в зависимости от стадии заболевания cN до начала лечения

3.2. Влияние неоадьювантной терапии на хирургический этап лечения рака молочной железы

После завершения неоадьювантной терапии пациентам, включенным в исследование, выполнялось хирургическое вмешательство на молочной железе и аксиллярной области.

3.2.1. Хирургические вмешательства на молочной железе

Органосохраняющая операция выполнена у 167 из 310 пациентов (54%), мастэктомия – у 143 из 310 пациентов (46%).

Благодаря эффективной неоадьювантной терапии объем хирургического вмешательства от мастэктомии (по решению консилиума до начала терапии) к органосохраняющему лечению составила 45% изменился у 87 из 193 пациентов, то есть в 45% случаев.

Было оценено влияние анатомо-биологических характеристик опухоли и возраста пациента на выбор метода хирургического вмешательства на молочной железе после НХТ.

В соответствии с полученными данными подтип опухоли, стадия заболевания cT и cN до начала лечения были статистически значимыми факторами, влияющими на выбор объема хирургического вмешательства на молочной железе ($p = 0,036$, $p = 0,001$, $p = 0,024$) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц, Точный критерий Фишера для многопольных таблиц, Критерий Хи-квадрат Пирсона).

При оценке таких факторов, как возраст пациента, индекс пролиферации опухолевых клеток Ki 67%, не удалось установить статистически значимых различий в выборе метода операции ($p = 0,29$, $p = 0,618$) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни, U-критерий Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 10 - особенно часто (60,6-69,5%) органосохраняющие операции выполнялись при агрессивных HER2-положительных подтипах рака молочной железы.

Таблица 10 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (подтип опухоли)

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Операция, фактическая после НХТ		p
		Мастэктомия	Органосохраняющая операция	
Подтип опухоли, абс. (%)	HR+/HER2-	46 (52,87)	41 (47,13)	0,036*
	HR+/HER2+	26 (39,39)	40 (60,61)	
	HR-/HER2+	14 (30,43)	32 (69,57)	
	HR-/HER2-	57 (51,35)	54 (48,65)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

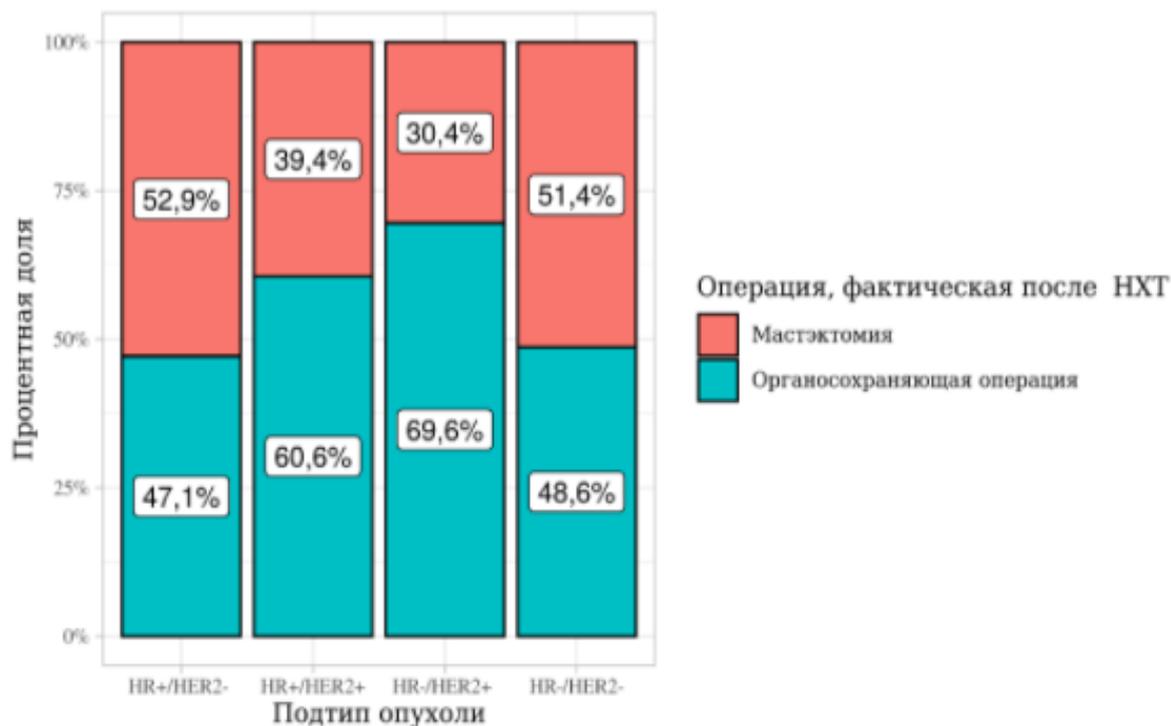


Рисунок 15 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (подтип опухоли)

По мере увеличения размера опухоли (Т) частота органосохраняющего лечения сокращалась от 85,7% в категории Т1 до 33,3% в категории Т3 (p<0.001).

Таблица 11 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (стадия сТ)

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Операция, фактическая после НХТ		p
		Мастэктомия	Органосохраняющая операция	
Стадия сТ, абс. (%)	T1	2 (14,29)	12 (85,71)	< 0,001*
	T2	105 (43,39)	137 (56,61)	P _{T1 - T3} = 0,004*
	T3	36 (66,67)	18 (33,33)	P _{T2 - T3} = 0,006*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

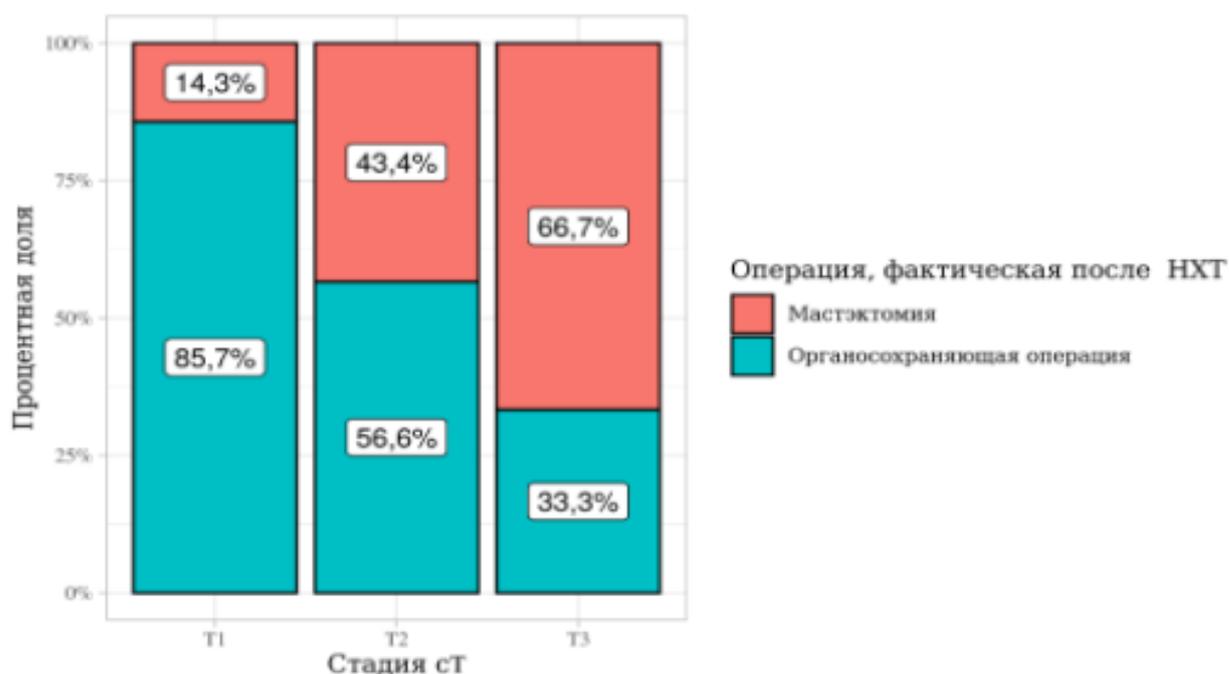


Рисунок 16 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (стадия сТ)

Соотношение шансов органосохраняющей операции к мастэктомии в группе пациентов сN0 составило – 1,72. Соотношение шансов органосохраняющей операции к мастэктомии в группе пациентов сN1 составило – 0,98. Соответственно шансы органосохраняющей операции в группе N1 были ниже в 1,76 раза, по сравнению с группой N0, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,35 – 0,93).

Таблица 12 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (стадия сN)

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Операция, фактическая после НХТ		p
		Мастэктомия	Органосохраняющая операция	
Стадия сN, абс. (%)	N0	36 (36,73)	62 (63,27)	0,024*
	N1	107 (50,47)	105 (49,53)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

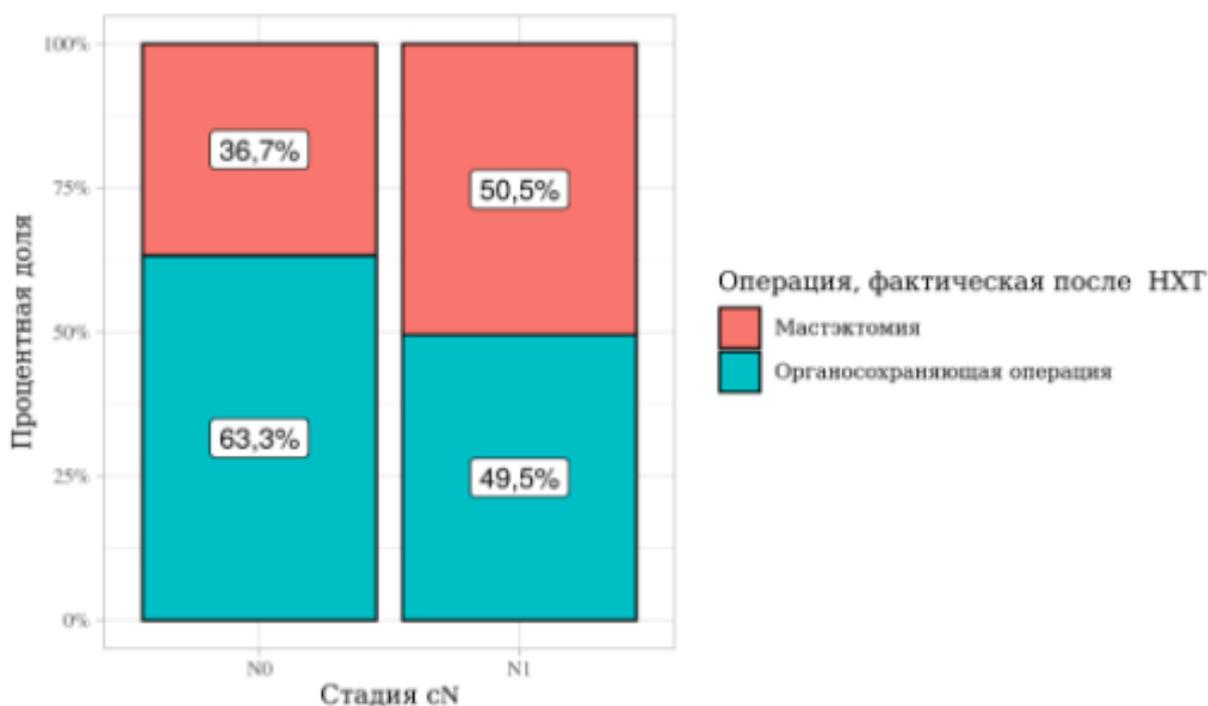


Рисунок 17 - объем хирургического вмешательства после НХТ в зависимости от анатомо-биологических характеристик опухоли (стадия сN)

Больным категории cN0 сохранные операции выполнялись чаще (63,3%) в сравнении с пациентами категории cN1(49,5%).

Таблица 13 – частота выполнения различных видов хирургических вмешательств в зависимости от ответа опухоли на НХТ

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Степень патоморфологического регресса		p
		резидуальная опухоль (RT)	полный патоморфологический регресс (pCR)	
Операция, фактическая после НХТ, абс. (%)	Мастэктомия	112 (78,32)	31 (21,68)	< 0,001*
	Органосохраняющая операция	83 (49,7)	84 (50,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При исследовании вероятности выполнения органосохраняющей операции у больных достигших полного патоморфологического регресса опухоли, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона).

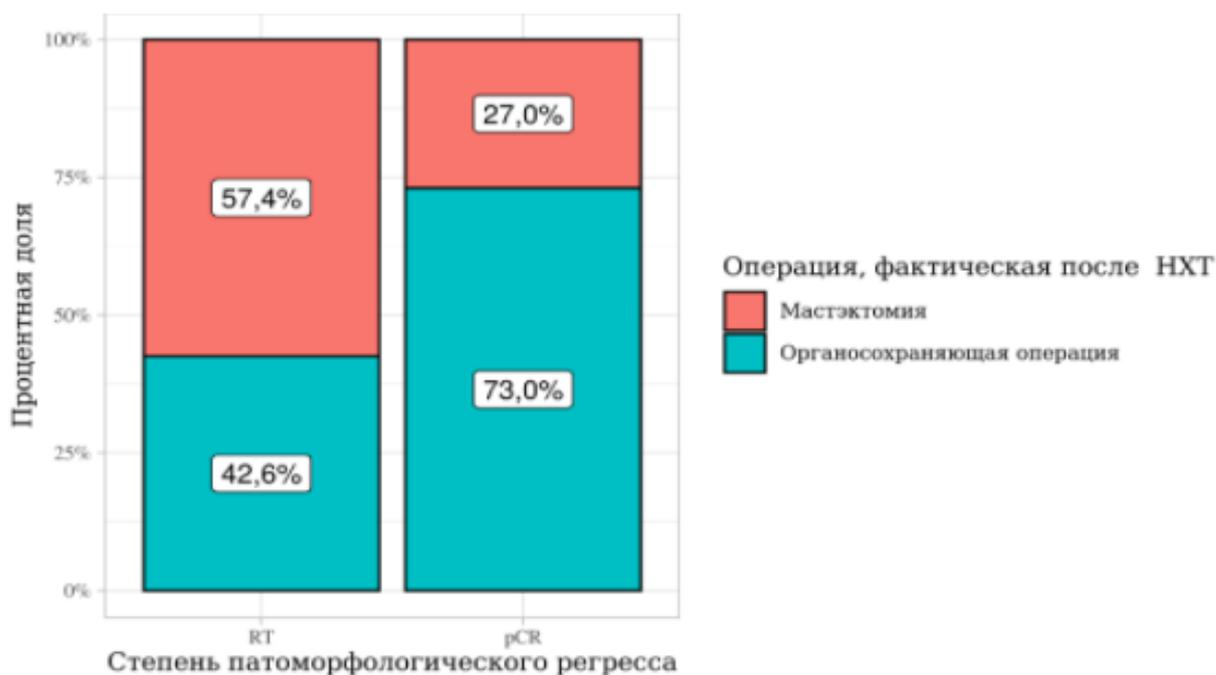


Рисунок 18 - частота выполнения различных видов хирургических вмешательств в зависимости от ответа опухоли на НХТ

Соотношение шансов органосохраняющей операции к мастэктомии в группе пациентов с резидуальной опухолью составило - 0,74, а в группе пациентов, достигших полного патоморфологического регресса - 2,7. Соответственно шансы органосохраняющей операции в группе полного патоморфологического регресса (pCR) были выше в 3,66 раза, по сравнению с группой пациентов с резидуальной опухолью (RT), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,22 – 6,03).

Таблица 14 – виды хирургического вмешательства на молочной железе в зависимости от ответа опухоли на НХТ

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Операция, фактическая после НХТ		P
		Мастэктомия	Органосохраняющая операция	
Полный патоморфологический регресс (pCR), абс. (%)	резидуальная опухоль (RT)	112 (57,44)	83 (42,56)	< 0,001*
	полный патоморфологический регресс (pCR)	31 (26,96)	84 (73,04)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

3.2.2. Вероятность обнаружения метастазов в лимфатических узлах у пациентов категории cN0 до начала лечения

Был проведен анализ влияния биологического подтипа опухоли на вероятность обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах у пациентов категории cN0 (n= 98) до начала лечения. Согласно полученным данным, минимальная частота обнаружения метастазов наблюдалась при HER2-позитивном и трижды-негативном раке молочной железы, различия были статистически значимыми (p = 0,013) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Таблица 15 - частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах у пациентов категории cN0 до начала лечения.

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	ypN		p
		ypN0	ypN1	
Подтип опухоли, абс. (%)	HR+/HER2-	22 (66,67)	11 (33,33)	0,016*
	HR+/HER2+	23 (92)	2 (8)	
	HR-/HER2+	14 (100)	–	
	HR-/HER2-	23 (88,46)	3 (11,54)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

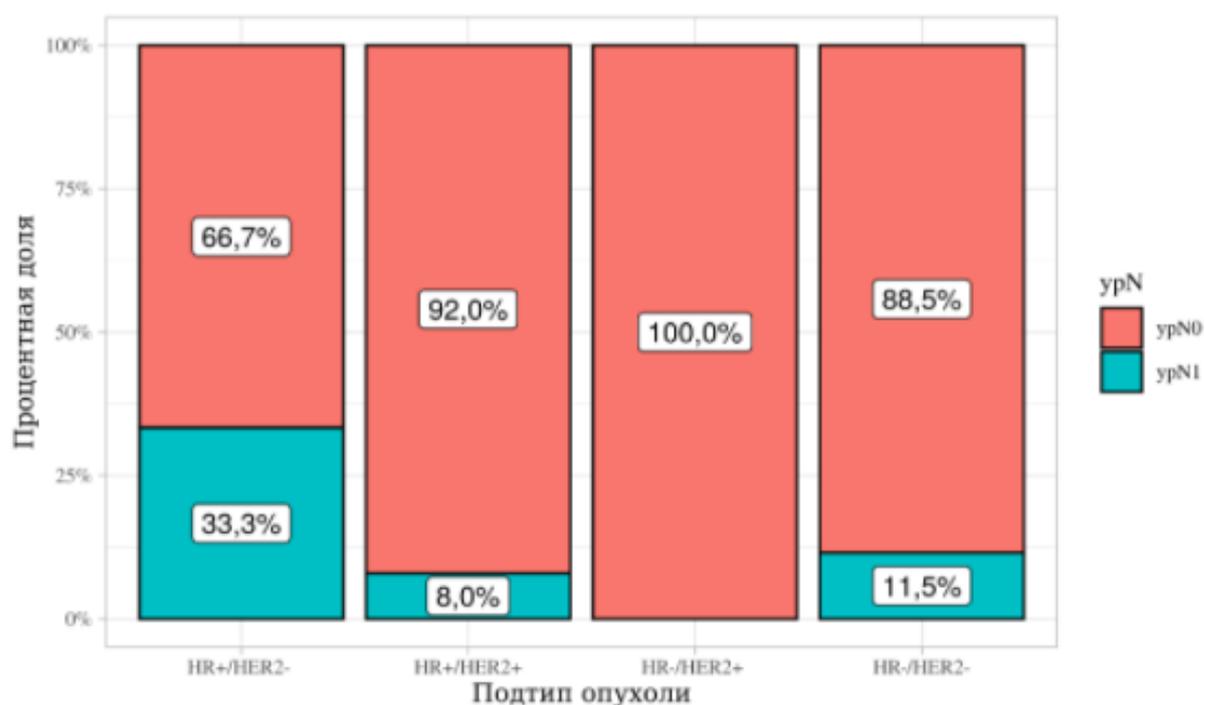


Рисунок 19 – частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах у пациентов категории cN0 до начала лечения.

Согласно полученным данным частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах при достижении полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе после неoadьювантной

системной терапии не превышала 5% ($p < 0,001$) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Таблица 16 - частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах в зависимости от резидуального заболевания (категории ypT) после НХТ

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	ypN		p
		ypN0	ypN1	
ypT, абс. (%)	ypT0	38 (95)	2 (5)	$< 0,001^*$ $P_{ypT0 - ypT2} < 0,001^*$ $P_{ypT1 - ypT2} = 0,01^*$
	ypT1	27 (90)	3 (10)	
	ypT2	7 (41,18)	10 (58,82)	
	ypT3	2 (66,67)	1 (33,33)	
	ypTis	8 (100)	–	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

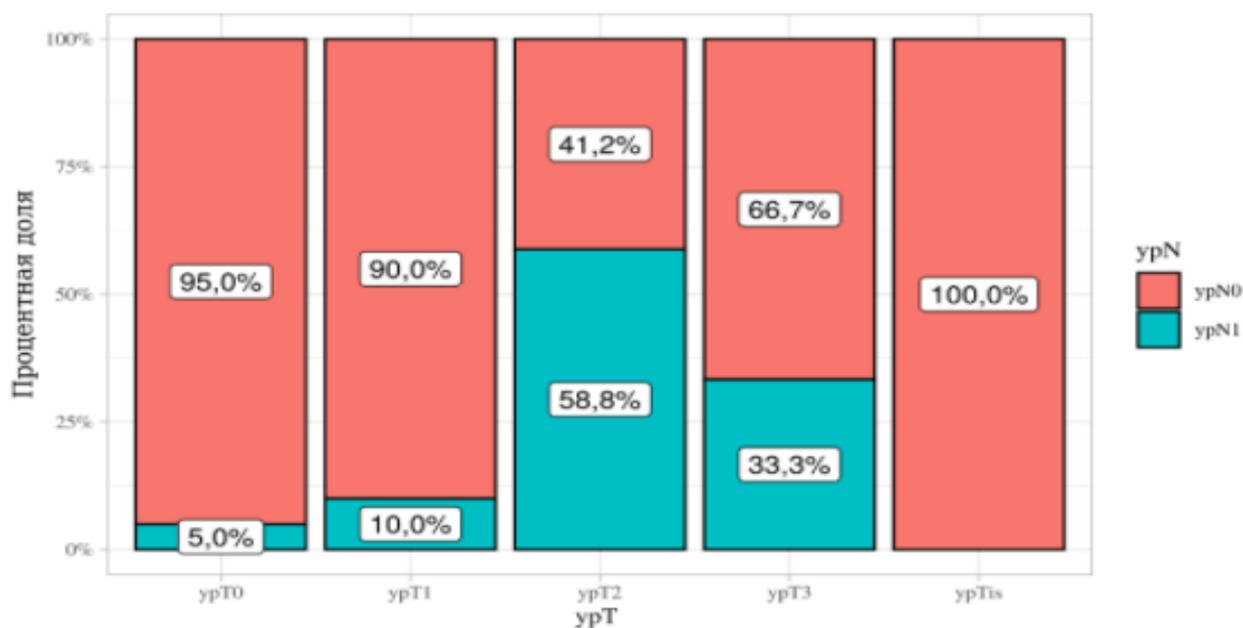


Рисунок 20 - частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах в зависимости от ответа первичного очага в молочной железе на неoadьювантную химиотерапию

3.2.3. Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) на фоне неоадьювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypN0 на фоне НХТ составила 51,4% (109 из 212 пациентов). Наибольшая вероятность достижения ypN0 наблюдалась при HER2-позитивном и трижды-негативном раке молочной железы: 62,5% и 57,65 соответственно ($p = 0,018$) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц).

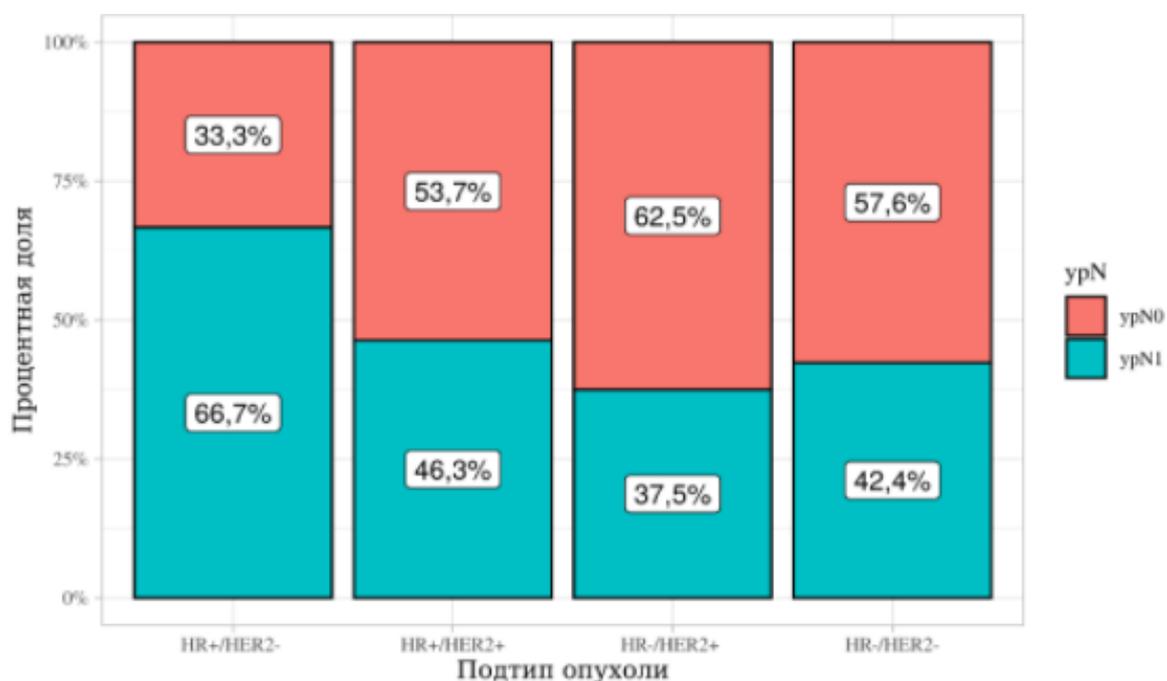


Рисунок 21 – влияние биологического подтипа опухоли на частоту достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) на фоне неоадьювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) была максимальной в группе пациентов достигших полного регресса (ypT0) первичного очага в молочной железе и достигла 82,67% ($p < 0,001$) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Таблица 17 – выраженность корреляции между резидуальной опухолью в молочной железе и резидуальными лимфатическими узлами (ypN1) после завершения неoadьювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	ypN		p
		ypN0	ypN1	
ypT, абс. (%)	ypT0	62 (82,67)	13 (17,33)	< 0,001*
	ypT1	27 (34,18)	52 (65,82)	
	ypT2	13 (30,23)	30 (69,77)	$P_{ypT0 - ypT1} < 0,001^*$
	ypT3	–	3 (100)	$P_{ypT0 - ypT2} < 0,001^*$
	ypTis	7 (58,33)	5 (41,67)	$P_{ypT0 - ypT3} = 0,048^*$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)



Рисунок 22 - влияние степени регресса первичного очага в молочной железе на частоту достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) на фоне неoadьювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

3.2.4. Биопсия сигнальных лимфатических узлов и таргетная аксиллярная лимфодиссекция у пациентов категории cN1 до начала неoadьювантного системного лечения

Всем пациентам категории cN1 (212 пациентов) была произведена попытка биопсии сигнальных лимфатических узлов во время хирургического вмешательства после НСТ. Пациенты, которым до начала лечения в пораженный лимфатический узел устанавливался микроисточник с радиоизотопом I-125 дополнительной к БСЛУ выполнялась таргетная аксиллярная лимфодиссекция.

Частота идентификации сигнальных лимфатических узлов и частота ложноотрицательных заключений рассчитывалась с пределами достоверности по методу Клоппера-Пирсона для биномиальной пропорции.

Среди всех 212 пациентов сигнальный лимфатический узел был обнаружен у 193, частота идентификации сигнального лимфатического узла составила 91% (95% ДИ, от 86 до 94).

Частота ложноотрицательных заключений рассчитывалась как количество отрицательных результатов БСЛУ (отсутствие метастазов в сигнальных лимфатических узлах), деленное на общее количество пациентов с метастазами в лимфатических узлах, обнаруженными в ходе аксиллярной лимфодиссекции.

Среди 193 пациентов у которых сигнальный лимфатический узел был идентифицирован, метастазы в лимфатических узлах были найдены в ходе аксиллярной лимфодиссекции в 93 случаях (48%).

Частота ложноотрицательных заключений для всех случаев БСЛУ составила 12,9% (12 из 93) (95% ДИ, от 6,8 до 21,4). Соответственно частота истинно положительных заключений БСЛУ составила 87,1% (95% ДИ, от 78,5 до 93,1).

Была установлена статистически значимая зависимость ложноотрицательных результатов БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов ($p = 0,015$) (используемые методы: U-критерий Манна-Уитни).

При оценке вероятности выявления ложноотрицательных результатов БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

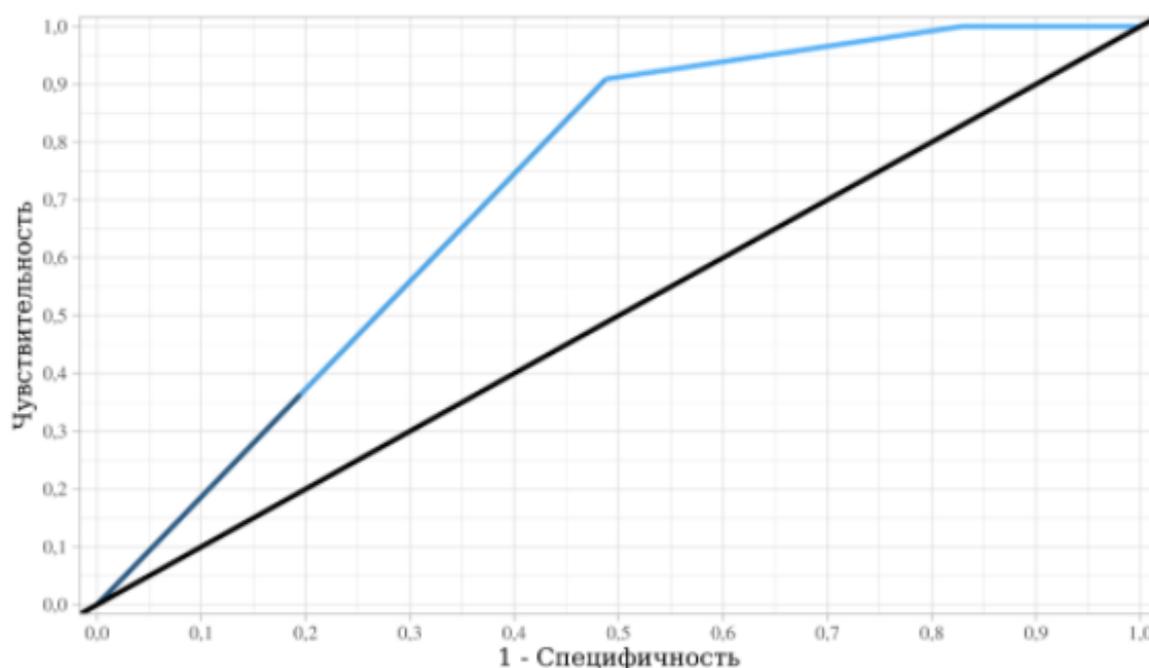


Рисунок 23 - вероятность выявления ложноотрицательных результатов БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов

Площадь под ROC-кривой составила $0,718 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,597 – 0,84. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение числа удаленных сигнальных лимфатических узлов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3. При количестве удаленных сигнальных лимфатических узлов ниже данной величины или равно ей, прогнозировался ложноотрицательный результат.

Частота идентификации только одного сигнального лимфатического узла составила 21% (40 из 193 пациентов), двух сигнальных лимфатических узлов – 30% (58 из 193 пациентов), более 3 – 49% (95 из 193 пациентов).

При обнаружении только 1 сигнального лимфатического узла частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (4 из 20) (95% ДИ, от 5,7 до 43,7).

При обнаружении двух сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (6 из 30) (95% ДИ, от 7,7 до 38,6).

При обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 4,7% (2 из 43) (95% ДИ, от 0,0 до 15,8).

Среди 45 пациентов, которым до начала лечения был установлен микроисточник с радиоизотопом йода-125 частота идентификации маркированного узла составила 100%. У 19 пациентов в лимфатических узлах были обнаружены опухолевые клетки. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с БСЛУ составила 5,3% (1 из 19) (95% ДИ, от 0,0 до 26,0).

Методика, предложенная для стадирования аксиллярной области после неоадьювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения со 100% до 48% (93 пациента урN1 из 193 пациентов cN1), и повысить частоту только БСЛУ с 0% до 52% (100 пациентов урN0 из 193 пациентов cN1).

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность выполнения органосохраняющей операции у больных раком молочной железы клинической стадии cT1-3 базируется на размерах первичного очага и его локализации. У пациентов, которые до начала лечения не являются кандидатами для органосохраняющей операции из-за больших размеров первичного очага, неоадьювантная химиотерапия позволяет уменьшить размер опухоли снизить объем последующего хирургического вмешательства [64,26].

Регресс опухоли на фоне предоперационной системно терапии позволяет уменьшить объем резецируемых тканей молочной железы и улучшить эстетический результат операции [14].

Частота выполнения органосохраняющих операций в ранних исследованиях NSABP B18 и EORTC 10902 равнялась 27% и 23% соответственно [27, 74].

В современном исследовании Golshan и соавторов частота выполнения органосохраняющего лечения при агрессивных биологических подтипах рака молочной железы выросла с 42% до 53% [32, 33, 34].

В нашем исследовании неоадьювантная химиотерапия позволила увеличить частоту выполнения органосохраняющего лечения с 38% до 54%. При этом частота изменения плана хирургического вмешательства от мастэктомии (по решению консилиума до начала терапии) к органосохраняющему лечению составила 45%.

Несмотря на то, что у большего числа пациентов после неоадьювантной терапии появляется возможность выполнить органосохраняющую операцию, половина больных предпочитает мастэктомию вне зависимости от ответа опухоли на лечение [32, 33, 34].

В нашем исследовании, ответ на лечение был признаком, достоверно увеличивающим шанс выполнения органосохраняющей операции. Шансы органосохраняющей операции в группе полного патоморфологического регресса (pCR) были выше в 3,66 раза, по сравнению с группой пациентов с резидуальной опухолью (RT).

При этом наибольшая частота полных патоморфологических регрессов наблюдалась при трижды-негативном раке молочной железы [HR-/HER2-] – 48,65% и при HER2-сверхэкспрессирующем раке молочной железы [HR-/HER2+] – 63,04%.

Исследование методов хирургического стадирования аксиллярной области показало, что частота ложноотрицательных заключений БСЛУ у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadьювантной терапии составляет 12,9%, но значительно снижается при обнаружении 3 и более СЛУ до 4,7%. Среди всех пациентов, которым выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов, только у 49% идентифицируется 3 и более СЛУ.

При сочетании БСЛУ с таргетной аксиллярной диссекцией частота ложноотрицательных заключений снижается до 5,3%, вне зависимости от числа идентифицированных лимфатических узлов.

Частота достижения полного патоморфологического регресса в аксиллярных лимфатических узлах после неoadьювантной терапии варьируется от 40% до 75% [43, 16, 22, 15, 36]. Несмотря на это, до недавнего времени, полная аксиллярная диссекция была единственным методом хирургического стадирования аксиллярной области для больных, подвергшихся неoadьювантной терапии.

В первоначальных мета-анализах, посвященных точности выполнения БСЛУ после НХТ, сообщалось, что ложноотрицательных заключений колеблется от 5% до 20%. Тем не менее, все проводимые исследования были

в основном ретроспективными, проводимыми лишь одним учреждением, без стандартизации хирургических методик, которые, следовательно, трудно поддаются интерпретации [4, 20, 61, 6, 48].

Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ в исследовании ACOSOG Z1071 составило 12,6% у пациентов категории с cN1 при удалении менее 2 СЛУ. Важный урок, извлеченный из этого исследования, заключался в том, что хирургическая техника напрямую влияет на точность БСЛУ. Использование методики двойной маркировки и поиск большего количества СЛУ снизили частоту ложноотрицательных заключений. Важность хирургической техники для точности БСЛУ также была отражена в европейском исследовании SENTINA, которые подтвердили эти выводы [42]. Данные, полученные в нашем исследовании также подтвердили важность идентификации большего числа СЛУ, при отсутствии их маркировки до начала лечения. Напротив, маркировка верифицированного лимфатического узла до начала лечения позволяет достичь оптимальной частоты ложноотрицательных результатов БСЛУ вне зависимости от количества удаленных аксиллярных лимфатических узлов.

Данные, представленные в исследовании ACOSOG Z1071, также показали, что удаление маркированного до начала лечения лимфатического позволяет снизить частоту ложноотрицательных заключений БСЛУ. В этом исследовании 170 пациентам в верифицированный лимфатический узел до начала лечения устанавливалась клипса. Среди 107 пациентов, у которых маркированный лимфатический узел был обнаружен в ходе БСЛУ, частота ложноотрицательных заключений составила 6,8% [12]. Эти данные согласуются с нашим выводом о том, что маркировка верифицированного метастатического узла является необходимым элементом последующего стадирования аксиллярной области. Это также отражено в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN), которые рекомендуют рассмотреть возможность размещения маркера в верифицированном

метастатическом лимфатическом узле до начала лечения, чтобы гарантировать его удаление во время хирургического вмешательства [60]. Основная проблема, с которой сталкиваются хирурги - это поиск нужного лимфатического узла с маркером, так как во время операции *add visum* – все лимфатические узлы выглядят одинаково.

Метод локализации лимфатических узлов при помощи радиоизотопных источников был предложен в Нидерландах (Netherlands Cancer Institute) [23,70]. Процедура MARI (marking the axillary lymph node with radioactive seed - маркировка подмышечных лимфатических узлов радиоактивными зернами) включает размещение микроисточников йода-125 до начала неоадьювантной терапии. В ходе данного исследования у первых 100 пациентов маркированный узел был успешно идентифицирован в 97% случаев с частотой ложноотрицательных заключений - 7%. Стандартная процедура БСЛУ в данном исследовании не использовалась, но, по нашему мнению, данный метод необходим для полной оценки статуса подмышечных лимфатических узлов.

На основании данных, полученных в ходе исследования, мы изменили нашу рутинную хирургическую практику и теперь выполняем БСЛУ после неоадьювантной терапии. Мы поддерживаем мнение о том, что удаление здоровых лимфатических узлов, в том числе после неоадьювантной терапии, является хирургической неудачей. При принятии решения о том, какие пациенты подходят для де-эскалации хирургического этапа лечения, онкологи должны учитывать другие факторы риска местного рецидива, такие как биология опухоли, возраст пациента и стадия заболевания. Кроме того, в процесс принятия решения должны быть включены врачи-радиологи и химиотерапевты, врачи-диагносты, поскольку ограничение хирургического вмешательства может повлиять на другие методы лечения.

Таргетная аксиллярная диссекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов, при удалении 3 СЛУ, являются надежными методами идентификации пациентов, у которых системная терапия привела к достижению полного регресса регионарных лимфатических узлов, тем самым избавляя их от необходимости в выполнении калечащей полной аксиллярной лимфодиссекции.

Одной из задач данного исследования было определение прогностических факторов отсутствия поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы, получающих неоадьювантную терапию при стадии cN0.

Изучение данных характеристик позволило выделить группу больных, которым можно не выполнять хирургическое стадирование аксиллярной области после неоадьювантной терапии.

Частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах у пациентов стадии cN0 после НХТ составила 0% при HER2-позитивном/гормнонегативном, 8% при HER2-позитивном/гормонпозитивном и 11,5% при трижды-негативном раке молочной железы. Частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах при достижении полного патоморфологического регресса первичного очага на фоне неоадьювантной химиотерапии составила менее 5%.

Соответственно биологический подтип опухоли и регресс первичного очага были значимыми предикторами отсутствия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

В исследовании, проведенном Tadros и соавт. были получены схожие результаты [72]. Отсутствие опухолевых клеток в лимфатических узлах (ypN0) наблюдалось у 99,2% больных HER2-позитивным раком молочной железы стадии cT1-2N0M0 и у 94,3% больных трижды-негативным раком

молочной железы стадии cT1-2N0M0. У пациентов, достигших полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах составила – 0%. Аналогичные результаты показал недавний крупный анализ данных из National Cancer Database (30821 пациент) [8], где частота обнаружения опухолевых клеток в регионарных лимфатических узлах составила менее 2% у больных HER2-позитивным и трижды-негативным РМЖ стадии cN0, достигших pCR первичного очага на фоне НХТ. Murphy и соавт. определили, что биологический подтип опухоли является наиболее сильным предиктором достижения ypN0 у пациентов категории cN0. При этом соотношение шансов равнялось 5.2 для HR-/HER2+ РМЖ, 3.9 для HR-/HER2- РМЖ, 2.4 для HR+/HER2+ РМЖ в сравнении с HR+/HER2- РМЖ (P<0.001). Общая частота достижения ypN0 составила 78% в данном исследовании [59].

Результаты данных исследований подчеркивают возможность отказа от хирургического стадирования аксиллярной области (даже БСЛУ) у больных HER2-позитивным и трижды-негативным раком молочной железы стадии cN0, достигших полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе. Подобное одноцентровое исследование с 2020 года проводится в Голландии (ASICS - Avoiding Sentinel lymph node biopsy In select Clinical node negative breast cancer patients after neoadjuvant Systemic therapy NCT04225858).

На основании данных, полученных в ходе исследования разработан алгоритм выбора метода хирургического вмешательства на аксиллярной области у пациентов с ранними формами рака молочной железы категории cN1, достигшим полного клинического регресса измененных регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии.

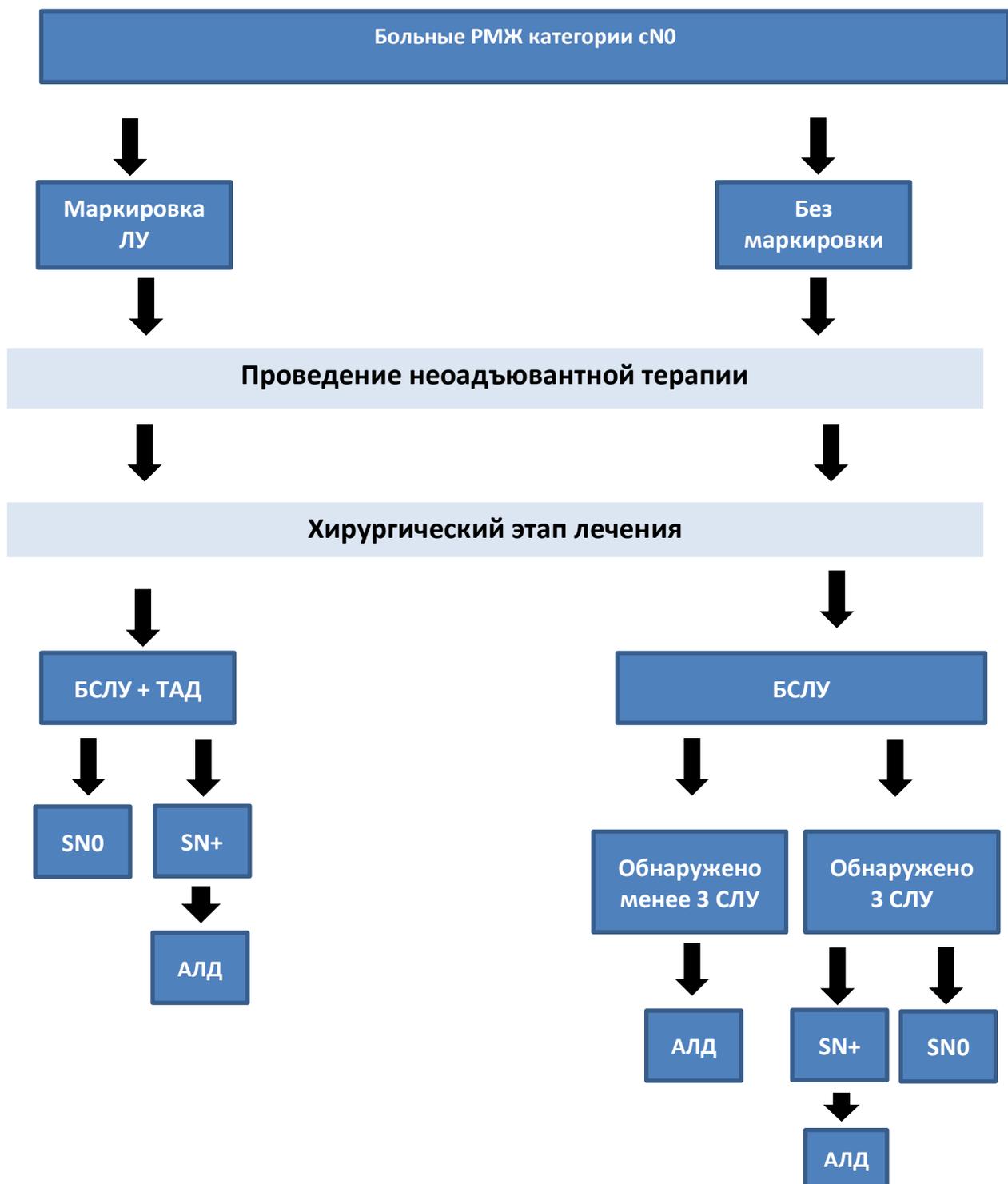


Рисунок 24 – алгоритм выбора метода хирургического вмешательства на аксиллярной области у больных РМЖ категории cN1, достигшим полного клинического регресса измененных регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии

Рассмотрим представленный алгоритм подробнее:

- 1) Больным РМЖ с диагностированным поражением аксиллярных лимфатических узлов, которым запланирована неoadъювантная терапия целесообразно маркировать пораженный лимфатический узел микроисточником с радиоизотопом I-125.
- 2) После проведения неoadъювантной терапии у больных достигших полного клинического регресса аксиллярных лимфатических узлов возможно проведение биопсии сигнального лимфатического узла.
- 3) Если пациенту до начала лечения была выполнена маркировка пораженного лимфатического узла в ходе хирургического вмешательства необходимо удалить маркированный лимфатический узел и другие сигнальные лимфатические узлы.
- 4) При отсутствии опухолевых клеток в лимфатических узлах необходимо отказаться от проведения дальнейшей полной аксиллярной диссекции.
- 5) При обнаружении опухолевых клеток в маркированном или сигнальных лимфатических узлах необходимо выполнить полную аксиллярную лимфодиссекцию.
- 6) В случае если пациенту не была установлена метка в пораженный лимфатический узел до начала неoadъювантной терапии, но клинически после завершения предоперационного системного лечения отмечается клинический регресс лимфатических узлов, возможно выполнение БСЛУ.
- 7) При обнаружении только одного или двух сигнальных лимфатических узлов и отсутствии маркировки, необходимо выполнить полную аксиллярную лимфодиссекцию.
- 8) В случае обнаружения трёх и более сигнальных лимфатических узлов и отсутствии в них опухолевых клеток необходимо отказаться от проведения дальнейшей полной аксиллярной диссекции.

9) В случае обнаружения трёх и более сигнальных лимфатических узлов, но наличии в них опухолевых клеток необходимо выполнить полную аксиллярную лимфодиссекцию.

ВЫВОДЫ

1. Предикторам полного патоморфологического регресса рака молочной железы после неoadьювантной терапии являются: гормонзависимый/HER2-положительный [HR+/HER2+], трижды-негативный [HR-/HER2-], HER2-сверхэкспрессирующий [HR-/HER2+] биологические подтипы опухоли в молочной железе ($p < 0,001$); степень гистологической злокачественности G3 ($p < 0,001$); отсутствие экспрессии гормональных рецепторов опухоли ER-/PR- (ОШ = 4,24; 95% ДИ: 2,47 – 6,89; $p < 0,001$); наличие экспрессии рецептора человеческого эпидермального фактора роста: HER2 + (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,38 – 3,58; $p < 0,001$); размер первичного очага в молочной железе до начала неoadьювантной терапии менее 2 см - cT1 ($p < 0,05$); отсутствие поражения лимфоузлов до начала неoadьювантной терапии - cN0 (ОШ = 1,83; ДИ: 1,09 – 2,96; $p < 0,05$).

2. Неoadьювантная химиотерапия увеличивает частоту выполнения органосохраняющей операции с 38% до 54%. Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypN0 на фоне НХТ составила 51,4%. Применяемая в исследовании методика стадирования аксиллярной области после неoadьювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения со 100% до 48%, и выполнить только БСЛУ в 52%.

3. Предикторами выполнения органосохраняющей операции после неoadьювантной терапии при раке молочной железы являются: размер первичного очага в молочной железе до начала неoadьювантной терапии менее 2 см - cT1 ($p = 0,001$); отсутствие поражения лимфоузлов до начала

неoadьювантной терапии - cN0 ($p = 0,024$); гормонзависимый/HER2-положительный [HR+/HER2+], HER2-сверхэкспрессирующий [HR-/HER2+] биологические подтипы опухоли в молочной железе ($p = 0,036$); достижение полного патоморфологического регресса (pCR) первичного очага в молочной железе после неoadьювантной терапии (ОШ = 3,66; ДИ 2,22 – 6,03; $p < 0,001$).

4. Частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах после неoadьювантной терапии у пациентов категории cN0 составила: при HER2-сверхэкспрессирующем [HR-/HER2+], гормонзависимом/HER2-положительном [HR+/HER2+], трижды-негативном [HR-/HER2-] биологических подтипах рака молочной железы 0%, 8%, 11,54% соответственно ($p = 0,013$) и менее 5% при достижении полного патоморфологического регресса первичного очага на фоне неoadьювантной химиотерапии ($p < 0,001$). Частота обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах после неoadьювантной терапии у пациентов категории cN1 при HER2-положительном и трижды-негативном биологическом подтипе рака молочной железы составила 62,5% и 57,65% ($p = 0,018$); при достижении полного патоморфологического регресса первичного очага на фоне неoadьювантной химиотерапии 17,33% ($p < 0,001$).

5. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 4,7% при обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов (95% ДИ, от 0,0 до 15,8).

6. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с БСЛУ составила 5,3% (95% ДИ, от 0,0 до 26,0).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам, категории cN1, достигшим полного клинического регресса измененных регионарных лимфатических узлов после неoadьювантной системной терапии возможно выполнение биопсии сигнальных

лимфатических узлов в качестве метода стадирования аксиллярной области и отказа от полной аксиллярной диссекции при условии:

1. Идентификации трех или более сигнальных лимфатических узлов и отсутствия в них опухолевых клеток.
2. Удалении маркированного до начала неоадьювантной терапии лимфатического узла (выполнения таргетной аксиллярной диссекции) и отсутствии в нем опухолевых клеток.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом развития системной терапии РМЖ, увеличения числа больных, достигших полного патоморфологического регресса опухоли на фоне неоадьювантного лечения, представляется целесообразным продолжение исследований по де-эскалации хирургического этапа лечения больных РМЖ после НХТ.

Перспективными выглядят изучение методики вакуум-аспирационной биопсии опухолевого ложа первичного очага в молочной железе при достижении полного клинического регресса, особенно у больных трижды-негативным и HER-2 позитивным РМЖ.

Помимо этого, актуальными выглядят исследовательские работы по отказу от хирургического стадирования аксиллярной области у больных РМЖ, достигших полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

99-Тс – технеций 99

АЛД – аксиллярная лимфодиссекция

БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСТ – неоадьювантная системная терапия

НХТ – неоадьювантаная химиотерапия

ОСО – органосохраняющая операция

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная и компьютерная томография

РМЖ – рак молочной железы

СЛУ – сигнальный лимфатический узел

ТАД – таргетная аксиллярная диссекция

ТНРМЖ – трижды-негативный рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ - химиотерапия

DCIS – дуктальная карцинома in situ

ER – рецепторы эстрогена

G – степень гистологической злокачественности

HER2 - Epidermal growth factor receptor

HR – рецепторы женских половых гормонов (эстрогена/прогестерона)

I-125 – йод 125

pCR – полный патоморфологический регресс

PR – рецепторы прогестерона

РТ – резидуальная опухоль

T-DM1 – трастузумаб-эмтанзин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. Специализированное издание, предназначенное для медицинских и фармацевтических работников. Приложение к журналу «Медицинский совет» № 14, 2017. – 239 с.
2. Agarwal S, Kuerer HM, Newman LA, Smith TL. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy// J Clin Oncol, 1999, vol.17, P. 460-469.
3. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer// JAMA, 1996, vol. 276. – P.1818–1822.
4. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with nodepositive breast cancer// Ann Surg Oncol, 2012, vol. 19. – P. 3177-3184.
5. Ashikaga T, Krag DN, Land SR. National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection// J Surg Oncol, 2010, vol. 102, – P.111-118.
6. Balch GC, Mithani SK, Richards KR. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer// Ann Surg Oncol, 2003, vol. 10, P. 616-621.
7. Barron AU, Hoskin TL, Boughey JC. Predicting non-sentinel lymph node metastases in patients with a positive sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy// Ann Surg Oncol, 2018, vol.25. – P.2867-2874.

8. Barron AU, Hoskin TL, Kuerer HM, Boughey JC. Association of low nodal positivity rate among patients with ERBB2-positive or triple-negative breast cancer and breast pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy// *JAMA Surg*, 2018, vol. 153. – P.1120–1126.
9. Boileau JF, Poirier B, Basik M. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study// *J Clin Oncol*, 2015, vol.33. – P. 258-264.
10. Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance)// *J Clin Oncol*, 2015, doi:10.1200/JCO.2014.57.8401
11. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance)// *Ann Surg*, 2016, vol.263. – P.802-807.
12. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance)// *Ann Surg*, 2015[epub ahead of print on November 26, 2015]
13. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial// *Ann Surg*, 2014, vol.260. – P.608-616.
14. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer// *Ann Surg*, 2006, vol.244. – P.464–470.

15. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial// *JAMA*, 2013, vol.310. – P.1455-1461.
16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer// *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23. – P.3676-3685.
17. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma// *Cancer*, 1977, vol.39. – P.456–466.
18. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection// *J Clin Oncol*, 2016, vol.34. – P.1072-1078.
19. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, Black DM. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial// *JAMA Surg*, 2015, vol.150. – P.137-143.
20. Classe JM, Bordes V, Champion L. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study// *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27. – P.726-732.
21. DiSipio T, Rye S, Newman B. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis// *Lancet Oncol*, 2013, vol. 14. – P.500-515.
22. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer// *Cancer*, 2010, vol. 116. – P.2884-2889.

23. Donker M, Straver ME, Wesseling J. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure// *Ann Surg*, 2015, vol.261. – P.378-382.
24. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure// *Ann Surg*, 2015, vol.261. – P.378-382.
25. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME. 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, vol.15. – P. 1303-1310.
26. Early Breast Cancer Trialists' Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials// *Lancet Oncol*, 2018, vol.19. – P.27–39.
27. Fisher B, Brown A., Mamounas E. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18// *J Clin Oncol*, 1997, vo; 15. – P.2483–93.
28. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial// *Lancet Oncol*, 2012, vol.13. – P.25-32.
29. Giuliano AE, Ballman K, McCall L. 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 randomised trial// *Annals of Surgery*, 2016, vol.264. – P.413-420.
30. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB. Prospective observational study of

- sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer// *J. Clin. Oncol*, 2000, vol.18. – P.2553–2559.
31. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther M. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer// *Ann. Surg*, 1994, vol.220. – P.391–401.
 32. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance)// *Ann Surg*, 2015, vol.262. – P.434–9.
 33. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II-III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance)// *Breast Cancer Res Treat*, 2016, vol.160. – P.297–304.
 34. Golshan M, Loibl S, Wong SM. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: surgical results from the BrightNess Randomized Clinical Trial// *JAMA Surg*, 2020, e195410
 35. Hack TF, Cohen L, Katz J. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer// *J. Clin. Oncol*, 1999, vol.17. – P.143–149.
 36. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy// *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23. – P.9304-9311.
 37. Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer// *Ann Surg Oncol*, 2013, vol.20. – P.3199-3204.
 38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188393>
 39. <https://www.trialregister.nl/trial/5939>
 40. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients// *Ann Surg*, 2009, vol.250. – P.558-566.

41. Krag DN, Weaver DL, Alex JC. Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe// *Surg. Oncol*, 1993, vol.2. – P.335–339.
42. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study// *Lancet Oncol*, 2013, vol.14. – P.609–618.
43. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy// *Ann Surg*, 1999, vol. 230. – P.72-78.
44. Kühn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study// *Lancet Oncol*, 2013, vol.14. – P.609–618.
45. Le-Petross HT, McCall LM, Hunt KK. Axillary ultrasound identifies residual nodal disease after chemotherapy: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 trial (Alliance)// *AJR Am J Roentgenol*, 2018, vol.210. – P.669-676.
46. Loibl S, O’Shaughnessy J, Untch M. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial// *Lancet Oncol*, 2018, vol.19. – P.497-509.
47. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD. American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011// *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25. – P.3657-3663.
48. Mamounas EP, Brown A, Anderson S. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast

- and Bowel Project Protocol B-27// *J. Clin. Oncol*, 2005, vol.23. – P.2694–2702.
49. Mamtani A, Barrio AV, King TA. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study// *Ann Surg Oncol*, 2016, vol.23. – P.3467-3474.
50. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy// *N Engl J Med*, 2017, vol.376. – P.2147-2159.
51. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis// *J Natl Cancer Inst*, 2005, vol.97. – P.188-94.
52. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements// *J Clin Oncol*, 2008, vol.26. – P.5213-5219.
53. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors// *J Clin Oncol*, 2008, vol.26. – P.5220-5226.
54. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? // *Ann Surg Oncol*, 2018, vol.25. – P.1488-1494.
55. Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: A diagnostic and therapeutic procedure// *J Surg Oncol*, 1997, vol.66. – P.2–6.
56. Morigi C. Highlights of the 16th St Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20-23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer// *Ecancermedicalscience*. 2019 Apr 24;13:924. doi: 10.3332/ecancer.2019.924. PMID: 31281421; PMCID: PMC6546258.
57. Morrow M, Giuliano AE. To cut is to cure: Can we really apply Z0011 in practice?// *Ann Surg Oncol*, 2011, vol.18. – P.2413–2415.
58. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intra- operative

- lymphatic mapping for early stage melanoma// Arch. Surg, 1992, vol.127. – P.392–399.
59. Murphy BL, Hoskin TL, Heins CDN, Habermann EB. Preoperative prediction of node-negative disease after neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with node-negative or node-positive breast cancer// Ann Surg Oncol, 2017, vol. 24. – P. 2518–2525.
60. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer: version 4. 2022.
61. Newman EA, Sabel MS, Nees AV. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation// Ann Surg Oncol, 2007, vol.14. – P.2946-2952.
62. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN. Localizing the clipped node in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: early learning experience and challenges// Ann Surg Oncol, 2017, vol.24. - P.3011-3016.
63. Petrek JA, Senie RT, Peters M. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis// Cancer, 2001, vol.92. – P.1368-1377.
64. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27// J Clin Oncol, 2008, vol.26. – P.778–85.
65. Robidoux A, Tang G, Rastogi P. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial// Lancet Oncol, 2013, vol.14. – P.1183-1192.
66. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracyclinefree chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)// Ann Oncol, 2013, vol. 24. – P.2278-2284.

67. Semiglazov V. How to handle breast cancer patients with complete response following neoadjuvant chemotherapy? // *EJSO*, 2008, vol. 34, s. 1025. – P.945-953.
68. Sikov WM, Berry DA, Perou CM. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance)// *J Clin Oncol*, 2015, vol.33. – P.13-21.
69. Stacey Carter, Heather Neuman, Eleftherios P. Mamounas, Isabelle Bedrosian. Debating the Optimal Approach to Nodal Management After Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer// *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2019, vol.39. – P. 42-48
70. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer// *Br J Surg*, 2010, vol.97. – P.1226-1231
71. Straver ME, Meijnen P, van TG. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer// *J. Clin. Oncol*, 2010, vol.28. – P.731–733.
72. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery// *JAMA Surg*, 2017, vol. 152. – P. 665–670.
73. Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review// *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, vol. 92. – P.:227-234.
74. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M.. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European

- Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902// J Clin Oncol, 2001, vol.19. – P.4224–4237.
75. Van la Parra R., Kuerer H. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials// Breast Cancer Research, 2016, vol. 18, №28. - P. 1-8.
76. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS. KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer// N Engl J Med, 2019, vol.380. – P.617-628.
77. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial// Lancet Oncol, 2014, vol.15. – P.747-756.
78. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer// N Engl J Med, 2011, vol.364. – P.412-421.
79. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A. MRI and prediction of pathologic complete response in the breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer// J Am Coll Surg, 2017, vol.225. – P.740-746.