

Бит-Сава Е.М., Анчабадзе М.Г., Моногарова М.А., Моисеенко В.М

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический онкологический центр», 197758, г. Санкт-Петербург, Россия

Одним из преимуществ системной цитотоксической терапии у больных местнораспространённым раком молочной железы является «трансформация» положительного статуса подмышечных лимфоузлов в отрицательные (cN+ → cN-). Подобная концепция лежит в основе использования в рандомизированных клинических исследованиях статуса «постнеоадьювантного» сигнального лимфатического узла – pNsn.

В международных исследованиях ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC была оценена частота ложнонегативного результата при биопсии сигнального лимфатического узла после неоадьювантной химиотерапии. Доказано, что при использовании методики биопсии сигнальных лимфоузлов с последующей адьювантной терапией отпадает необходимость в иммуногистохимическом исследовании лимфатических узлов, т.к. выявленные микрометастазы не ухудшают общую выживаемость. Относительно пациентов с биопсией лимфатических узлов после неоадьювантной химиотерапии особый интерес на сегодняшний день представляет прогностическое значение микрометастазов и отдельных опухолевых клеток в лимфатических узлах, а также оценка частоты ложнонегативного результата.

Ключевые слова: биопсия сигнальных лимфоузлов; неоадьювантная химиотерапия; отдельные опухолевые клетки.

Для цитирования: Бит-Сава Е.М., Анчабадзе М.Г., Моногарова М.А., Моисеенко В.М. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы после неоадьювантной химиотерапии. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (3–6): 116–119. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-4-116-119>.

Для корреспонденции: Бит-Сава Елена Михайловна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкологических хирургических методов лечения (опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы) Клинического научно-практического онкологического центра специализированных видов медицинской помощи, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Санкт-Петербургского педиатрического университета. E-mail: bit-sava@mail.ru

Bit-Sava E.M., Anchabadze M.G., Monogarova M.A., Moiseenko V.M.

BIOPSY OF SIGNAL LYMPHATIC NODULES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), 197758, Saint-Petersburg, Russian Federation

One of the advantages of systemic cytotoxic therapy is the «transformation» of positive axillary nodes into negative nodes (cN+ → cN-); a similar concept is used in randomized clinical trials with «post-neoadjuvant» sentinel lymph node – pNsn.

In studies of ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC was evaluated the frequency of a false-negative result with a biopsy of the sentinel lymph node (BSLU) after neoadjuvant chemotherapy. It was proved that there was no need for immunohistochemical examination of lymph nodes using the BSLU technique followed by adjuvant therapy, since the detected micrometastases did not worsen overall survival. As for patients with biopsy of signaling lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy, nowadays particular interest of prognostic in significance for micrometastases and individual tumor cells in the lymph nodes, as well as an estimate of the frequency of false-negative result.

Keywords: biopsy of the sentinel lymph nodes; neoadjuvant chemotherapy; individual tumor cells.

For citation: Bit-Sava E.M., Anchabadze M.G., Monogarova M.A., Moiseenko V.M. Biopsy of signal lymphatic nodules in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (3–6): 116–119. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-4-116-119>.

For correspondence: Elena M. Bit-Sava, MD, PhD, DSc, head of the department of oncological surgical methods of treatment (tumors of bones, skin, soft tissues and breast), Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), 197758, Saint-Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg Pediatric University, Russian Federation. E-mail: bit-sava@mail.ru

Information about authors:

Bit-Sava E.M. <https://orcid.org/0000-0001-7582-618x>

Anchabadze M.G. <https://orcid.org/0000-0002-9859-6724>

Monogarova M.A. <https://orcid.org/0000-0003-0324-6578>

Moiseenko V.M. <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 03 May 2018

Accepted 21 May 2018

Проведение неоадьювантной системной терапии позволяет *in vivo* определить чувствительность опухоли к химиотерапевтическим агентам, выявить предсказывающие «маркеры», «уменьшить» стадию онкологического процесса и выполнить органосохраняющую операцию у больных раком молочной железы (РМЖ) [1]. Рандомизированные исследования показали, что понижение стадии после неоадьювантной химиотерапии колеблется от 49 до 94%, полный клинический ответ – от 20 до 40% [2–6]. В более ранних работах показано, что неоадьювантная химиотерапия позволяет добиться полного ответа при исследовании лимфатических узлов в 23% у пациентов с местно-распространённым РМЖ, таргетная терапия – в 60% [6, 7]. «Трансформация» категории N (cN+ → cN-) после неоадьювантной химиотерапии коррелирует с лучшим прогнозом, влияет на дальнейшую тактику системного и лучевого лечения больных РМЖ [7, 8].

Сигнальный лимфатический узел после неоадьювантной химиотерапии

Использование неоадьювантной химиотерапии уменьшает размеры опухоли в молочной железе, изменяет статус лимфатических узлов (cN+ → cN-) [9–14]. Как известно, у больных без метастазов в лимфатических узлах (N0) показано выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) [12–14]. Результаты метаанализа и проспективных исследований демонстрируют вероятность успеха идентификации СЛУ после неоадьювантной химиотерапии в 90%, при частоте ложнонегативного результата (ЛНР) – в 10,5% [9, 10]. В популяционном исследовании Нидерландского ракового регистра с использованием биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) уровень идентификации СЛУ в группе с клинически негативными лимфатическими узлами (cN-) до неоадьювантной химиотерапии ($n = 980$) был выше по сравнению с группой больных после лечения ($n = 203$) – 98% против 95% ($p = 0,032$). Примечательно, что отрицательный статус БСЛУ до неоадьювантной химиотерапии имела меньшая часть пациентов, нежели в группе после лечения. У 67% пациентов с БСЛУ после неоадьювантной химиотерапии не было проведено дополнительного хирургического вмешательства в подмышечной области по сравнению с 55% в группе с БСЛУ до неоадьювантной химиотерапии. Авторы делают вывод, что БСЛУ после неоадьювантной химиотерапии позволяет избежать дополнительного хирургического вмешательства у той когорты больных, где достигнуто «снижение» стадии (cN+ → cN-) [16].

По результатам проспективных исследований ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC установлено, что у пациентов с клинически положительными лимфатическими узлами в подмышечной области до неоадьювантной химиотерапии частота ЛНР напрямую коррелирует с методом БСЛУ, количеством удаленных СЛУ и наличием метастазов после проведенного лечения [17–19]. В исследовании ACOSOG Z0071 ($n = 525$) уровень идентификации СЛУ составил 92,5%. Использование двойного метода (радиоизотопного коллоида и красителя), а также удаление 2 и более СЛУ снизило частоту ЛНР до 10,8 и 12,8% соответственно [17]. В многоцентровом проспективном исследовании SENTINA также участвовали

пациенты с БСЛУ до и после неоадьювантной химиотерапии. В группе больных категории cN+ до неоадьювантной химиотерапии ($n = 592$) и cN- после лечения была выполнена БСЛУ с последующей аксиллярной лимфодиссекцией (АЛД). Частота ЛНР составила 9,6% при удалении 2 и более СЛУ и 8,6% при использовании двойной методики (радиоизотопного коллоида и красителя) [18]. В исследовании SN FNAC было включено 153 пациентки с верифицированным диагнозом N+ по результатам биопсии до начала неоадьювантной химиотерапии: ЛНР составил 9,6%, уровень идентификации – 87,6%. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях: при удалении 2 и более СЛУ частота ЛНР снижалась до 4,9%. У тех пациентов, у которых категория ypN0(i+) сочеталась с предоперационным негативным статусом, частота ЛНР достигала 13,3% [19].

Прогностическая значимость микрометастазов и единичных опухолевых клеток в сигнальных лимфатических узлах

Обычно для идентификации метастазов в СЛУ применяли окрашивание гематоксилином и эозином, но метод иммуногистохимического окрашивания позволяет обнаруживать и отдельные опухолевые клетки (ИТС). Результаты гистологического анализа несомненно значимы при планировании хирургической и адьювантной терапии больных РМЖ. В 6-е издание классификации по TNM включены особые категории, характеризующиеся наличием ИТС и микрометастазов. Статус СЛУ коррелирует с характером метастатического поражения: частота идентификации увеличивается до 4% при обнаружении ИТС, от 5 до 19% – при наличии микрометастазов, от 50 до 60% – макрометастазов [20–22]. Важно подчеркнуть, что исследования, в которых отрицалось влияние микрометастазов или ИТС в лимфатических узлах на отдаленные результаты лечения, включали больных, получивших последующее адьювантное лечение [22, 23].

Исследование ACOSOG Z10 не обнаружило прогностической значимости микрометастазов у 5184 пациенток, по данным иммуногистохимического исследования, в СЛУ ($p = 0,66$) и в костном мозге ($p = 0,08$), хотя при многофакторном анализе и прослеживалась тенденция к выявлению таковой при оценке статуса костного мозга. Значение ИТС при иммуногистохимическом исследовании не оценивалось. Именно результаты исследования ACOSOG Z10 повлияли на то, что во многих центрах иммуногистохимический анализ не используется для оценки статуса СЛУ [25].

Микрометастазы или ИТС в СЛУ после неоадьювантной химиотерапии расцениваются как частичный ответ на лечение или представляют собой остаточную опухоль, которая не отвечает на лечение. В 7-м издании классификации, выпущенной American Joint Committee on cancer (AJCC), категория ypN0(i+) определяется как остаточная опухоль в СЛУ [26]. Возможно, следует учитывать и наличие ИТС в лимфатических узлах после неоадьювантной химиотерапии. В любом случае, данная категория пациентов требует динамического контроля с последующей оценкой прогностического значения ИТС.

Несомненно, статус подмышечных лимфатиче-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Частота ложнонегативных результатов при БСЛУ после неoadъювантной химиотерапии у больных с метастазами в подмышечные лимфатические узлы

Исследования	ACOSOG Z1071	SENTINA	FN SNAC
Число больных	756	592	153
ЛНР с удалением 1 СЛУ	31,5%	24,3%	18,2%
ЛНР с удалением 2 СЛУ	12,6%	9,6%	4,9%
ЛНР с использованием 1 метода (радиоизотоп/краситель)	20,3%	16%	16%
ЛНР с использованием 2 методов (радиоизотоп + краситель)	10,8%	8,6%	5,2%
ЛНР с отдельными опухолевыми клетками N0(i+)	8,7%	-	8,4%

ских узлов после неoadъювантной химиотерапии имеет более важное прогностическое значение, чем ответ первичной опухоли [6, 8, 27]. В большинство из приведённых исследований были включены пациенты с АЛД, и данных о значимости ИТС в подмышечных узлах не сообщалось. В исследовании SN FNAC после неoadъювантной химиотерапии любое метастатическое поражение СЛУ (даже наличие ИТС) увеличивало частоту ЛНР, что дало основание расценивать статус как pN+sn. [19]. В исследовании ACOSOG Z0071 СЛУ не подвергались иммуногистохимическому исследованию и положительный статус устанавливался при наличии метастазов размерами более чем 0,2 мм, а обнаружение ИТС расценивались как pN-sn. Согласно данным, представленным в Сан-Антонио, при обнаружении ИТС статус расценивался как pN+sn и частота ЛНР снижалась до 8,7% (см. табл.) [17].

По данным Isabel T. Rubio (2015), БСЛУ была выполнена у 118 пациентов (32,5%), у 11 из которых (9,3%) в СЛУ обнаружены ИТС. До начала неoadъювантного лечения статус (cN+) был верифицирован морфологически. После неoadъювантной терапии пациенты, у которых до лечения не было данных о наличии метастатического поражения лимфатических узлов (cN0), имели сходные показатели общей выживаемости с группой ypN0. В группе больных ypN0(i+), у которых перед лечением были выявлены положительные подмышечные лимфатические узлы (cN+), показатели общей выживаемости были хуже [28]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости определения ИТС в СЛУ в качестве значимого прогностического маркера. В то же время интерпретировать полученные результаты следует с осторожностью, т.к. количество пациентов с ypN0(i+) в исследовании было низким [27].

Заключение

У больных с реверсией статуса N (cN+ → cN-) на фоне неoadъювантной полихимиотерапии БСЛУ является осуществимым и наиболее точным исследованием при удалении 2 и более СЛУ. Частота ЛНР снижается в случае идентификации и учета ИТС при гистологическом исследовании. Предполагается, что наличие ИТС в СЛУ после неoadъювантной химиотерапии является неблагоприятным про-

гностическим маркером, что требует дальнейших исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wolmark N., Wang J., Mamounas E., Bryant J., Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2001; 30: 96–102. [PubMed]
2. Bear H.D., Anderson S., Brown A., Smith R., Mamounas E.P., Fisher B., Margolese R., Theoret H., Soran A., Wickerham D.L. et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4165–74. [PubMed]
3. Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B., Fisher E.R., Wickerham D.L., Wolmark N. et al. 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; 15: 2483–93. [PubMed]
4. van der Hage J.A., van de Velde C.J., Julien J.P., Tubiana-Hulin M., Vandervelden C., Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 4224–37. [PubMed]
5. Tiezzi D.G., Andrade J.M., Marana H.R., Zola F.E., Peria F.M. Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 863–7. [PubMed]
6. Kuerer H.M., Sahin A.A., Hunt K.K., Newman L.A., Breslin T.M., Ames F.C., Ross M.I., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N., Singletary S.E. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1999; 230: 72–8. [PMC free article] [PubMed]
7. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H., Di Cosimo S., de Azambuja E., Aura C., Gómez H., Dinh P., Fauria K., Van Dooren V. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379: 633–40. [PubMed]
8. Rouzier R., Extra J.M., Kljaničnik J., Falco M.C., Asselain B., Vincent-Salomon A., Viel P., Bourstyn E. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1304–10. [PubMed]
9. Xing Y., Foy M., Cox D.D., Kuerer H.M., Hunt K.K., Cormier J.N. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93: 539–46. [PubMed]
10. Mamounas E.P., Brown A., Anderson S., Smith R., Julian T., Miller B., Bear H.D., Caldwell C.B., Walker A.P., Mikkelsen W.M. et al. 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; 23: 2694–702. [PubMed]
11. Shen J., Gilcrease M.Z., Babiera G.V., Ross M.I., Meric-Bernstam F., Feig B.W., Kuerer H.M., Francis A., Ames F.C., Hunt K.K. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer.* 2007; 109: 1255–63. [PubMed]

12. Classe J.M., Bordes V., Champion L., Mignotte H., Dravet F., Leveque J., Sagan C., Dupre P.F., Body G., Giard S. 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; 27: 726–32. [PubMed]
13. Rubio I.T., Aznar F., Lirola J. Peg V., Xercavins J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 235–9. [PubMed]
14. Brady E.W. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J.* 2002; 8: 97–100. [PubMed]
15. van der Deurzen C.H., Vriens B.E., Tjan-Heijnen V.C., van der Wall E., Albrechts M., van Hilligersberg R., Monnikhof E.M., van Diest P.J. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45: 3124–30. [PubMed]
16. van der Heiden-van der Loo M., de Munck L., Sonke G.S., van Dalen T., van Diest P.J., van den Bongard H.J., Peeters P.H., Rutgers E.J. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51: 915–21. [PubMed]
17. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Kuerer H.M., Bowling M., Flippo-Morton T.S. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: 1455–61. [PMC free article] [PubMed]
18. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., Hausschild M., Helms G., Lebeau A., Liedtke C., von Minckwitz G., Nekljudovala V. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 609–18. [PubMed]
19. Boileau J.F., Poirier B., Basik M., Holloway C.M., Gaboury L., Sideris L., Meterissian S., Arnaout A., Brackstone M., McCready D.R. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 258–64. [PubMed]
20. Hansen N.M., Grube B., Ye X., Turner R.R., Brenner R.J., Sim M.S., Giuliano A.E. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4679–84. [PubMed]
21. Cserni G., Gregori D., Merletti F., Sapino A., Mano M.P., Ponti A., Sandrucci S., Baltás B., Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg.* 2004; 91: 1245–52. [PubMed]
22. de Boer M., van Deurzen C.H., van Dijk JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, Nortier JW, Rutgers EJ, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361:653–63. [PubMed]
23. Leidenius M.H., Vironen J.H., Heikkilä P.S., Joensuu H. Influence of isolated tumor cells in sentinel nodes on outcome in small, node-negative (pT1N0M0) breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 254–62. [PubMed]
24. Montagna E., Viale G., Rotmensz N., Maisonneuve P., Galimberti V., Luini A., Intra M., Veronesi P., Mazzarol G., Pruneri G. et al. Minimal axillary lymph node involvement in breast cancer has different prognostic implications according to the staging procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 118: 385–94. [PubMed]
25. Hunt K.K., Ballman K.V., McCall L.M., Boughey J.C., Mittendorf E.A., Cox C.E., Whitworth P.W., Beitsch P.D., Leitch A.M., Buchholz T.A. et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann. Surg.* 2012; 256: 428–36. [PubMed]
26. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G. *AJCC cancer staging manual*, Seven Edition. New York, Springer. 2010.
27. Diaz-Botero S., Espinosa-Bravo M., Rodrigues Gonçalves V., Esgueva-Colmenarejo A., Peg V., Perez J., Cortes J. Rubio I.T. Complete Axillary Response In Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Treatment Correlates With Overall Survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22: S15-S18.
28. Isabel T. Rubio. Sentinel lymph node metastasis after neoadjuvant treatment in breast cancer: Any size matters? *World J. Clin. Oncol.* 2015 Dec; 10; 6 (6): 202–6.

Поступила 03.05.2018
Принята к печати 21.05.2018