

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16

**Цитирование:** Петровский А. В., Солощенко А. И., Герасимов А. Н., Литвинов Р. П., Карпова М. С., Понедельникова Н. В. и соавт. Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (1) : 11–16.

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА РАЗМЕТКИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Петровский<sup>1,4</sup>, А. И. Солощенко<sup>1</sup>, А. Н. Герасимов<sup>2</sup>, Р. П. Литвинов<sup>3</sup>, М. С. Карпова<sup>1</sup>, Н. В. Понедельникова<sup>1</sup>, С. И. Притула<sup>1</sup>, Д. А. Денчик<sup>1</sup>, Н. Д. Хакуринова<sup>1</sup>, Ц. Б. Солтанов<sup>1</sup>, И. С. Стилиди<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Абстракт:** Нередко проведение неоадъювантного лекарственного лечения у пациенток с местно-распространенной формой рака молочной железы приводит к полной клинической и патоморфологической регрессии не только самой первичной опухоли, но и метастатических лимфатических узлов. В настоящее время продолжаются дискуссии относительно оптимального объема хирургического вмешательства на региональных лимфоузлах у этой категории больных. В качестве деэскалации классической лимфаденэктомии применяется такой метод, как таргетная аксиллярная диссекция (ТАД), а именно проведение биопсии «сторожевых» лимфоузлов (БСЛУ) с удалением ранее размеченного метастатического лимфоузла. Наше исследование нацелено на выбор наиболее оптимального способа маркировки метастатического лимфоузла. В работу были включены 63 пациентки с диагнозом рак молочной железы T1–3N1M0 стадии, все разделены на две группы сравнения: 29 пациенткам до проведения неоадъювантной терапии в метастатический лимфоузел была установлена рентгенконтрастная метка, а 33 больным — радиоизотопная метка (с I<sup>125</sup>). После окончания лекарственного лечения всем больным с полным лечебным патоморфозом на лимфоузлах выполнена таргетная аксиллярная лимфаденэктомия. В работе учитывалось время выполнения оперативного вмешательства, длина кожного разреза, наличие осложнений при использовании того или иного вида разметки. Опираясь на полученные результаты статистического анализа, для внедрения в клиническую практику мы предлагаем вариант с радиоизотопной меткой. Именно этот метод, на наш взгляд, представил наилучшие качества, а именно надежность и удобство для врача-хирурга, комфорт для пациента.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, разметка метастатических лимфатических узлов, таргетная аксиллярная лимфодиссекция

### ВВЕДЕНИЕ

Наличие метастазов в лимфатических узлах у больных раком молочной железы является прогностическим фактором при выборе тактики лечения. Чаще всего на первом этапе таким больным показано проведение неоадъювантной полихимиотерапии, в том числе с целью деэскалации последующего хирургического лечения [1]. Если ранее классическим вариантом хирургического вмешательства для больных со статусом cN+ лимфоузлов и на фоне лекарственного лечения, перешедших в cN-, являлась подмышечная лимфаденэктомия (ЛА), то в настоящее время аксиллярная ЛА для стадирования и прогноза рака молочной железы уходит в прошлое. Лимфаденэктомия связана с риском возникновения осложнений, в первую очередь

это отек верхней конечности, возникающий из-за нарушения лимфатического и венозного оттока, ограничение подвижности в плечевом суставе на стороне операции, а также различные неврологические расстройства [2]. Освоение технологий для сокращения объема оперативного вмешательства на лимфатических узлах становится базовым рутинным методом в практике хирурга-онколога. Таким направлением является «таргетная аксиллярная лимфодиссекция» [3]. Понятие включает в себя проведение биопсии «сторожевых» лимфоузлов (БСЛУ) с удалением ранее размеченного метастатического лимфоузла. В этом случае при удалении «сторожевых» лимфоузлов вместе с маркированным лимфоузлом, при отсутствии в них метастазов, можно быть уверенным в радикальности оперативного вмешательства и в соблюдении

**Собственные исследования**

всех онкологических канонов. [4,5]. В нашей работе мы сравниваем два вида разметки метастатических лимфатических узлов с целью выбора наиболее комфортного, практичного и надежного метода, как для пациента, так и врача-хирурга.

**ЦЕЛЬ**

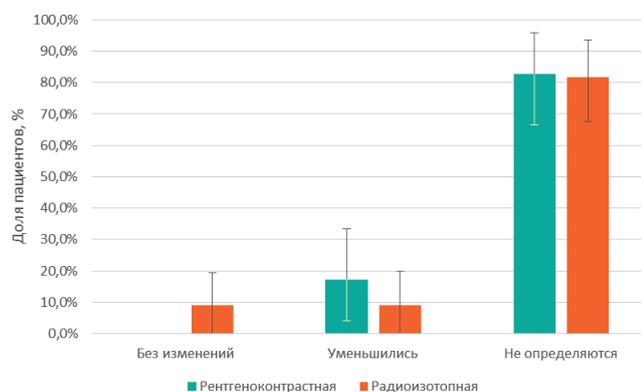
Выбрать оптимальный способ маркировки метастатического лимфатического узла у больных раком молочной железы на этапе проведения неоадъювантной лекарственной терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Период наблюдения: 2018–2022 гг. В исследование были включены 62 пациентки в возрасте от 30 до 60 лет с диагнозом: рак молочной железы любого молекулярного подтипа, T1–3N1M0 стадии, которым на первом этапе лечения проведена неоадъювантная лекарственная терапия (НАЛТ). Обязательным условием включения являлось наличие единичного цитологически (гистологически) верифицированного метастатического лимфатического узла. Двадцати девяти больным до проведения НАЛТ в метастатический лимфоузел под УЗИ-наведением была установлена рентгеноконтрастная (р/к) метка, 33 пациенткам — радиоизотопная (р/з) метка (с  $^{125}\text{I}$ ). Установка маркеров была идентична. Вторым этапом всем пациентам была выполнена операция на лимфатических узлах в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

После лечения в обеих группах не было статистически значимых различий в отношении частичного клинического ответа,  $p = 0,382$ . Полный клинический эффект в группе с р/к метками наблюдался у 24 (82,75%) больных, с р/з у 27 (81,82%) пациентов, различия не достоверны с  $p = 0,353$  (рис. 1). Отсутствие эффекта от лечения не на-



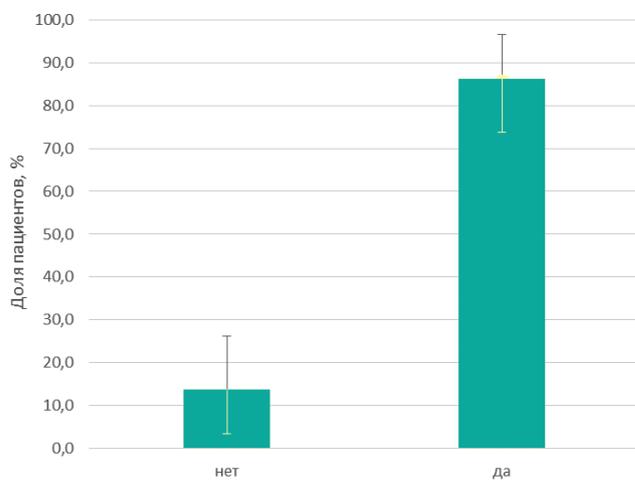
**Рисунок 1.** Распределение пациентов по эффекту лекарственного лечения на региональных лимфоузлах

блюдалось у пациентов в группе с рентгеноконтрастными метками, в группе с радиоизотопными метками отмечено у 3 (9,01%) больных,  $p < 0,144$ .

В нашем исследовании всем пациентам с отсутствием эффекта от лечения, а также с неполным клиническим ответом по лимфоузлам была выполнена подмышечная лимфодиссекция. Остальным предложена таргетная аксиллярная лимфаденэктомия. В работе для выполнения БСЛУ использовался радиоизотопный (с нанокolloидом альбумина) или флуоресцентный (с индоцианином зеленым) метод. Обязательным условием являлось выполнение интраоперационного срочного гистологического исследования аксиллярных лимфоузлов. При обнаружении опухолевых клеток хотя бы в одном лимфоузле объем операции расширялся до подмышечной лимфаденэктомии.

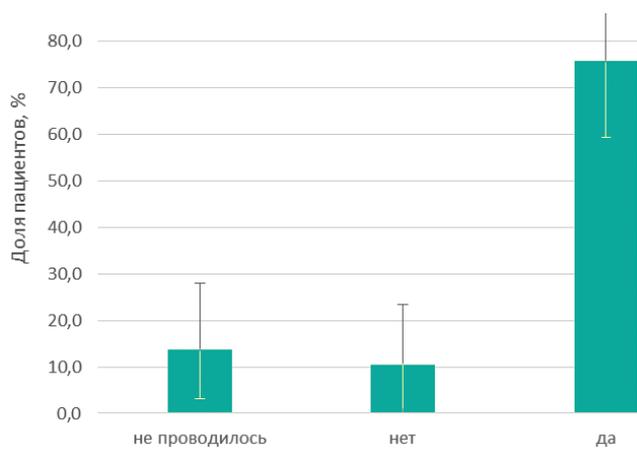
Стоит отметить, что не всем больным с рентгеноконтрастной меткой удалось выполнить ТЛД. У 4 пациентов метка не определялась при контрольной маммографии (13,8% ДИ: 5,8% — 27,4%), в связи с чем этим пациенткам была выполнена подмышечная лимфаденэктомия (рис. 2).

Также пациенткам с рентгеноконтрастными метками перед операцией была необходима установка якорной навигационной иглы в метастатический лимфоузел. Разметка осуществлялась под рентгенологическим контролем, что оказалось крайне затруднительно, учитывая полное исчезновение метастаза. Проводник-стиллет с якорной иглой подводился непосредственно к рентгеноконтрастному маркеру под контролем маммографии. После имплантации внешний компонент проволоки оставался снаружи и фиксировался к коже. В таком состоянии пациентки переводились в операционную, и 88% пациенток, с их слов, испытывали неудобство из-за наличия проволоки в подмышечной области. Наконец, несмотря на предоперационную разметку, у 3 троих пациентов метка во время операции так и не была найдена (12,0% ДИ: 4,5% — 26,0%). В итоге проблемы с обнаружением рентгенологических меток были у 7 из 29 больных (24,1% ДИ: 12,7% — 39,7%)(рис. 3).



**Рисунок 2.** Наличие рентгеноконтрастной метки после НАЛТ при контрольной ММГ

**Собственные исследования**



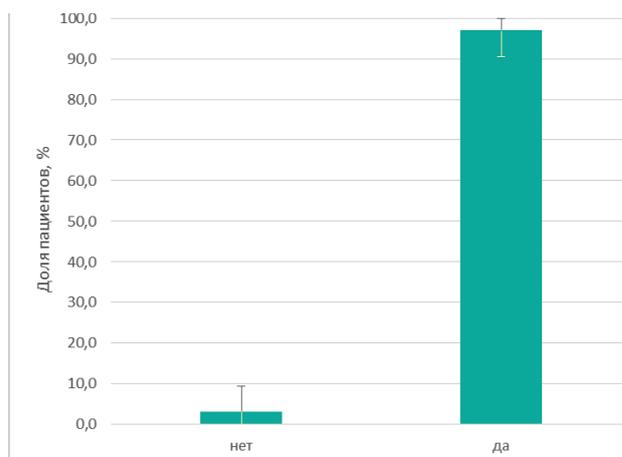
**Рисунок 3. Обнаружение рентгенконтрастной метки на ММГ интраоперационно**

В группе с радиоизотопной меткой всего лишь у одной больной не было «сигнала» от размеченного лимфоузла на момент оперативного вмешательства (3,0% ДИ: 0,7% — 10,6%), в связи с чем пациентка выбыла из исследования ещё до операции (рис. 4).

В случае использования флуоресцентного метода первым этапом выполнялась биопсия «сторожевых» лимфоузлов индоцианином зеленым, затем удаление метастатического лимфоузла. При радиоизотопном методе удалению подвергались все «звенящие» узлы. При установке радиоактивной метки, метастатический лимфоузел был идентифицирован и удален в 100% случаев.

В работе учитывалась длина кожного разреза в подмышечной области, она составила в обеих группах в среднем по 3 см,  $p = 0,499$  (рис. 4). Различие во времени выполнения ТАД в двух группах близко к достоверному,  $p = 0,06$ , для группы с рентгенконтрастными метками составило  $12,46 \text{ мин} \pm 2,04$ , с радиоизотопными —  $17,12 \text{ мин} \pm 1,39$  (рис. 5).

Не было значимых различий и по проценту пациентов, которым потребовалось выполнение лимфаденэктомии после срочного гистологического исследования, их процент-

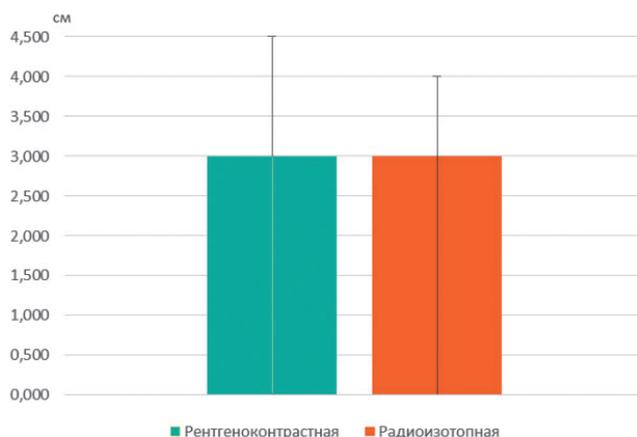


**Рисунок 4. Наличие «сигнала» от радиоизотопной метки на после НАЛТ**

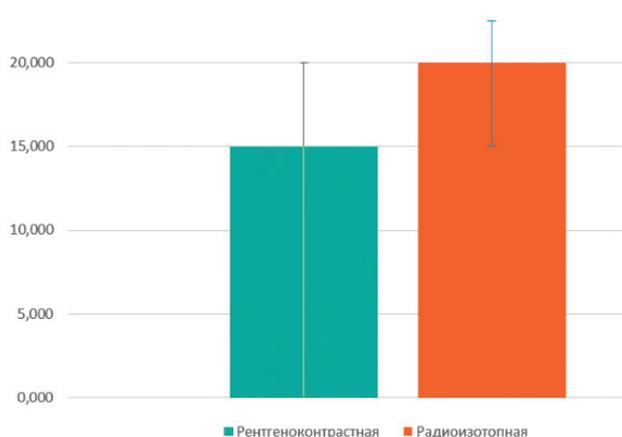
ное соотношение составило 10,3% для рентгенконтрастных и 12,1% для радиоизотопных меток,  $p = 0,574$  (рис. 6).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В работе мы рассмотрели две разновидности разметки метастатического лимфатического узла до НАЛТ. Оба варианта, на первый взгляд, могут использоваться в клинической практике. Однако нельзя не отметить, что довольно большой процент больных из группы с рентгенконтрастными метками выбыл из исследования еще до оперативного лечения, у 13,8% «метка» не определялась при контрольной ММГ. В сравниваемой же группе отсутствие «сигнала» от радиоизотопа на момент операции было лишь в 3% случаев. Установка маркеров в обеих группах была аналогична и не имела жалоб от пациентов. А навигация рентгеноконтрастных меток непосредственно перед операцией требовала дополнительной манипуляции, была некомфортна для пациенток, и, самое важное, ненадежна (12% меток так не найдено во время операции). Несмотря на то, что время выполнения ТАД было примерно

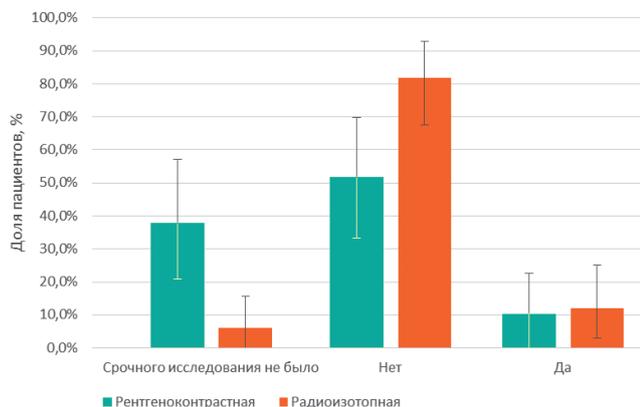


**Рисунок 4. Длина кожного разреза в подмышечной области**



**Рисунок 5. Время выполнения ТАД (мин.)**

### Собственные исследования



**Рисунок 6. Необходимость выполнения подмышечной лимфаденэктомии после срочного гистологического исследования**

одинаково в обеих группах, технически проще, со слов оперирующих хирургов, было удаление радиоизотопного маркера, в связи с чем можно сделать вывод, что этот именно метод является оптимальным способом маркировки метастатического лимфатического узла до НАЛТ. В нашем случае имплантация в метастатический лимфоузел зерна меченого  $^{125}\text{I}$ . Возможно, с целью подсчета совпадения сторожевого и метастатического лимфоузла, имеет место подход к двойной идентификации, что в данной работе применялось только при флуоресцентном методе биопсии сигнальных лимфоузлов. Тем не менее метод показал высокую точность, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику.

### Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Александр В. Петровский**, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии Института Клинической Медицины ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

**Анастасия И. Солощенко**, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: soloshchenko\_95@mail.ru

**Андрей Н. Герасимов**, д. ф.-м. н., ведущий научный сотрудник ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

**Роман П. Литвинов**, к. м. н., главный онколог, ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница», заведующий филиалом № 2, Подольск, Россия, e-mail: litvinov-roman@mail.ru

**Марина С. Карпова**, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mskarpova@bk.ru

**Наталья В. Понедельникова**, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: npnd@mail.ru

**Светлана И. Притула**, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: svetapritula@mail.ru

**Нафсет Д. Хакуринова**, заведующий онкологическим дневным стационаром (хирургическим отделением) отдела онкоммаммологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: nafset2701@mail.ru

**Данила А. Денчик**, к. м. н., научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Царик Б. Солтанов**, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: Cariksoltanov@mail.ru

**Иван С. Стилиди**, акад. РАН, профессор, д. м. н., директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16

**For citation:** Petrovsky A. V., Soloshchenko A. I., Gerasimov A. N., Litvinov R. P., Karpova M. S., Ponedelnikova N. V. et al. Choice of the optimal metastatic lymph node marking in patients with breast cancer. *Malignant Tumors* ; 13 (1) : 11–16 (In Russ.).

## CHOICE OF THE OPTIMAL METASTATIC LYMPH NODE MARKING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

A. V. Petrovsky<sup>1, 4</sup>, A. I. Soloshchenko<sup>1</sup>, A. N. Gerasimov<sup>2</sup>, R. P. Litvinov<sup>3</sup>, M. S. Karpova<sup>1</sup>, N. V. Ponedelnikova<sup>1</sup>, S. I. Pritula<sup>1</sup>, D. A. Denchik<sup>1</sup>, N. D. Khakurina<sup>1</sup>, Ts. B. Soltanov<sup>1</sup>, I. S. Stilidi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Podolsk City Clinical Hospital, Podolsk, Russia

<sup>4</sup> I. M. Sechenov Moscow Medical State University, Moscow, Russia

**Abstract:** Often, neoadjuvant treatment in patients with locally advanced breast cancer leads to complete clinical and pathomorphological regression of not only the primary tumor, but metastatic lymph nodes also. Currently, discussions are ongoing regarding the optimal volume of surgical intervention on regional lymph nodes in this category of patients. As a de-escalation of classical lymphadenectomy, a method of targeted axillary dissection (TAD) is used, which presumes a biopsy of sentinel lymph nodes (SLN) with the removal of a previously marked metastatic lymph node. Our study is aimed at choosing the most optimal method for labeling a metastatic lymph node. The study included 63 patients diagnosed with stage T1–3N1M0 breast cancer, all divided into two comparison groups: 29 patients had a radiopaque label placed in the metastatic lymph node before neoadjuvant therapy, and 33 patients had a radioisotope label (with I125).

After the neoadjuvant treatment completion, all patients with complete clinical response in the lymph nodes underwent targeted axillary lymphadenectomy. We evaluated the time of the surgical intervention, the length of the skin incision, the presence of complications when using one or another type of marking. Based on the results of statistical analysis, we propose a variant with a radioisotope label for implementation into the clinical practice. This method, in our opinion, presented the best qualities, reliability and convenience for the surgeon, comfort for the patient.

**Keywords:** breast cancer, marking of metastatic lymph nodes, targeted axillary lymph node dissection

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Aleksandr V. Petrovsky**, MD, PhD, Deputy Director, The Head of the Breast Cancer Surgical Department N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate professor in oncology I. M. Sechenov Moscow Medical State University, Moscow, Russia, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

**Anastasiya I. Soloshchenko**, post-graduate student of the Breast Cancer Surgical Department N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail, soloshchenko\_95@mail.ru

**Andrey N. Gerasimov**, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

**Roman P. Litvinov**, MD, PhD, Chief Oncologist, Podolsk City Clinical Hospital, Head of Branch № 2, Podolsk, Russia, e-mail: litvinov-roman@mail.ru

**Marina S. Karpova**, MD, PhD, radiologist, Radiodiagnostic Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: mskarpova@bk.ru

**Nataliya V. Ponedelnikova**, MD, PhD, radiologist, Radiology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: npnd@mail.ru

**Svetlana I. Pritula**, MD, PhD, radiologist, Radiology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: svetapritula@mail.ru

**Nafset D. Khakurina**, Head of the Oncological Day Hospital (Surgical Department) of the Oncomammology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: nafset2701@mail.ru

Собственные исследования

**Danila A. Denchik**, MD, PhD, Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods №15, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Tsarik B. Soltanov**, Clinical Resident, Oncology Department of Surgical Treatment Methods №15, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: Cariksoltanov@mail.ru

**Ivan S. Stilidi**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Ассоциация онкологов России, 2021 г.
2. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE ; 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 ; 25 (24) : 3657–3663.
3. Boughhey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Feliberti EC, Hunt KK, et al. Identification and resection of the clipped node decreases the false negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy — results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016 ; 263 (4) : 802–807.
4. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, et al. 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 ; 34 (10) : 1072–1078.
5. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, van Tinteren H, Sonke GS, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ. 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 ; 261 (2) : 378–372.