

The role of sentinel lymph nodes in breast cancer. The current state of the problem

Aliya Yermagambetova, Abay Makishev, Khalel Imanbayev

Department of Oncology, JSC "Medical University of Astana", Astana, Kazakhstan



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 19-04-2017

Accepted: 18-06-2017

UDC: 616-006.66

J Clin Med Kaz 2017;2(44):15-18

Автор для корреспонденции: Ермаганбетова Алия Туйебаевна, АО «Медицинский Университет Астаны», адрес: г. Астана 010000, ул. Куйши-Дина дом 25/2 кв. 105, тел. 87017895086, e-mail: ermag_at@hotmail.com

Abstract

Sentinel lymph nodes (SLN) biopsy is currently the standard procedure for axillary staging in patients with invasive breast cancer and clinically negative lymph nodes (cN0). Historically, all patients with a positive sentinel lymph node (SLN) undergo classical axillary lymph node dissection (ALND). A randomized clinical trial in patients with breast cancer with clinical T1-2N0M0, with positive SLN afterwards undergo classical ALND showed that women diagnosed with T1-T2 and cN0 who underwent breast-conserving surgery and radiation therapy can safely avoid ALND. The main goal of SLN examination should be the detection of all macrometastases (> 2 mm). The role and timing of SLN in patients who received neoadjuvant polychemotherapy is still controversial and continues being studied in clinical trials.

Keywords: breast cancer - sentinel lymph node - axillary lymphadenectomy.

СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕ СИГНАЛДЫ ЛИМФАТИКАЛЫҚ ТҮЙІНДЕРДІҢ РӨЛІ. МӘСЕЛЕНІҢ ЗАМАНУИ ЖАҒДАЙЫ

Ермаганбетова А. Т.,¹ Макишев А. К.,¹ Иманбаев Х. А.¹

¹ «Астана медициналық университеті» АҚ, онкология кафедрасы, Астана, Қазақстан

ТҰЖЫРЫМДАМА

Бүгінгі таңда сүт безінің қатерлі ісігімен және клиникалық теріс лимфа түйіндерімен ауыратын науқастарға сигналды лимфатикалық түйіндердің биопсиясын (СЛТБ) жүргізу стандартты рәсім болып табылады. Тарихқа жүгінсек, оң сигналды лимфотүйіндері (ОСЛ) бар барлық науқастар классикалық аксиллярлы лимфодиссекцияға (АЛД) ұшырайды. Т1-2N0M0 клиникасымен жүретін, соңында оң ОСЛ бар, классикалы лимфодиссекцияға ұшырайтын (ACOSOG Z0011) сүт бездерінің қатерлі ісіктерінің рандомизирленген клиникалық зерттеулері Т1-Т2 және СN0 диагнозымен ағзаны сақтап қалушы және сәулелі терапия жүргізілген әйелдер САЛД-дан қауіпсіз құтылса болады. БСЛУ-дың негізгі мақсаты болып барлық макрометастаздарды табу болып келеді (> 2 мм). Неоадьювантты полихимиотерапияны (НАПХТ) қабылдаған науқастарға уақытша БСЛУ жүргізудің маңызы және мерзімі даулы болып келеді, және де әдеттегідей клиникалық сынауларда зерттелуде.

Маңызды сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі - сигналды лимфатикалық түйін - аксиллярлы лимфодиссекция.

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ермаганбетова А. Т.,¹ Макишев А. К.,¹ Иманбаев Х. А.¹

¹ АО «Медицинский университет Астана» кафедрa онкологий, Астана, Казахстан

РЕЗЮМЕ

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) на сегодняшний день является стандартной процедурой стадирования у больных с инвазивным раком молочной железы и клинически негативными лимфоузлами (cN0). Исторически так сложилось, что все пациенты с положительным сигнальным лимфоузлом (СЛУ) подвергаются классической аксиллярной лимфодиссекции (АЛД). Рандомизированное клиническое исследование у больных раком молочной железы с клиническим T1-2N0M0, с позитивными СЛУ в последствии, подвергшихся классической АЛД (ACOSOG Z0011) показало, что женщины с диагнозом T1-T2 и cN0, которым проведена органосохраняющая операция и лучевая терапия может безопасно избежать АЛД. Основной целью БСЛУ должно быть обнаружение всех макрометастазов (> 2 мм). Роль и временные сроки проведения БСЛУ у пациентов, которые получили неоадьювантную полихимиотерапию (НАПХТ) является пока спорным, и по-прежнему изучаются в клинических испытаниях. Биоматериал СЛУ, полученный от пациентов с инвазивным раком молочной железы, прошедших неоадьювантную химиотерапию создают некоторые трудности для патологоанатомов.

Ключевые слова: рак молочной железы - сигнальный лимфатический узел - аксиллярная лимфодиссекция.

Введение

Состояние подмышечных лимфоузлов остается наиболее важным фактором отдаленного прогноза и определяющим фактором для лечения пациентов с раком молочной железы. Клинические испытания доказывают, что БСЛУ является эквивалентной процедурой классической лимфодиссекции при стадировании раннего рака молочной железы с клинически интактными лимфоузлами (cN0) и позволяет значительно уменьшить число осложнений и сократить время пребывания больного в стационаре [1,2]. Необходимость проведения АЛД у пациентов с ограниченным количеством СЛУ и прошедших современные методы лечения, была исследована в последних клинических испытаниях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что АЛД можно благополучно избежать у тщательно отобранных пациентов с клинически негативными лимфатическими узлами (cN0) при метастатическом подтверждении в одном или двух СЛУ. Это ведет к изменению объема хирургического вмешательства в аксиллярной области во многих центрах. Применение и выбор сроков БСЛУ у пациентов с инвазивным раком молочной железы, после проведенных курсов НАПХТ является спорными и изучается. Все эти изменения в клинической практике имеют последствия в том, как патологоанатомы будут исследовать и давать гистологические заключения по СЛУ.

Факторы прогноза в расширении объема диссекции в подмышечной области и потребность в стандартной аксиллярной лимфодиссекции у больных с позитивными сигнальными лимфатическими узлами.

Исследования показали, что большинство (~ 60%) пациентов с позитивными СЛУ не имеют рецидива в аксиллярной области [3-6] и не получают никакой реальной пользы от АЛД. В первое десятилетие с момента внедрения БСЛУ большинство хирургов проводили АЛД у всех пациентов с позитивными СЛУ. Спустя время, многие хирурги изменили свою хирургическую тактику и не всегда выполняли АЛД, в случаях с ограниченным количеством позитивных СЛУ [7]. В дальнейшем, даже в самых опытных руках, БСЛУ приводила к ложноотрицательным заключениям. Обзор 69 опубликованных исследований БСЛУ с одновременной АЛД показали, что уровень идентификации СЛУ составляет 96%, а частота ложноотрицательных заключений составила в среднем 7% [8]. В стремлении помочь в принятии клинического решения выполнять или воздержаться от АЛД, исследователями были оценены различные клинико-патологические параметры и разработаны математические средства прогнозирования, также известные как номограммы, для оценки риска дополнительных регионарных метастазов. Международная исследовательская группа карциномы молочной железы 23-01 рандомизировала 931 пациента с cN0 T1-T2 карциномы молочной железы с микрометастазами в СЛУ на две группы с АЛД и без нее. В группе пациентов, которым была проведена АЛД, частота ложноотрицательных заключений составила 13%, но при этом не было никаких существенных различий в безрецидивной выживаемости между пациентами с АЛД и без АЛД, средний период наблюдения составил 5 лет (92% против 87%, соответственно) [9].

Клиническое исследование (AMAROS)

рандомизировало 1425 пациентов с T1-T2 cN0 раком молочной железы и с одним или двумя позитивными СЛУ были разделены на две группы: группа с проведением АЛД и группа пациенток, которым была проведена лучевой терапией аксиллярной области [10]. Дополнительные регионарные метастазы были выявлены у 220 из 672 (33%) больных, перенесших АЛД, и 52 из 672 (8%) пациентов, у которых было обнаружено четыре или более дополнительных метастатических лимфоузлов. При медиане наблюдения 6,1 лет частота рецидивов в аксиллярной области была чрезвычайно низкой в обеих группах (0,43% в группе со стандартной лимфодиссекцией, и 1,19% в группе лучевой терапии регионарных зон), без каких-либо существенных различий в безрецидивной и общей выживаемости между этими двумя группами. AMAROS показало, что обе выбранные лечебные стратегии обеспечивают отличные и сопоставимые результаты, но не содержит указаний, в отношении тактики лечения пациентов с позитивными СЛУ. Американский Колледж онкологической хирургии (ACOSOG) Z0011 исследовал преимущества стандартной лимфодиссекции у пациентов с инвазивным раком молочной железы, размером <50 мм, с клинически не пальпируемыми подмышечными лимфоузлами (T1-T2 cN0), и метастазами в одной или два СЛУ, которым была проведена органосохраняющая операция с негативными краями резекции и с последующей лучевой терапией. Адьювантная системная терапия (химиотерапия и / или гормональной терапии) была проведена по показаниям. Пациенты были случайным образом распределены по двум группам: с дополнительной лимфодиссекцией и без нее; клинические характеристики обеих групп были сходными, в том числе с одинаковым количеством курсов адьювантной химиотерапии. Дополнительные ЛУ были вовлечены в процесс в 27% случаев у пациентов с позитивными СЛУ прошедших АЛД. При медиане наблюдения 6,3 года не было никаких существенных различий в частоте рецидивов у пациентов, перенесших АЛД и те, у кого АЛД не была проведена (0,9% против 0,5%, соответственно). Обе группы пациентов имели сходные показатели безрецидивной выживаемости (83,8% против 82,2%, соответственно) и общей выживаемости (92,5% против 91,5%, соответственно). Результаты проспективного исследования Z0011 позволяют предположить, что пациенты с размером опухоли T1-T2 и с двумя или меньшим количеством позитивных СЛУ, которым была проведена органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией не получают существенных преимуществ от АЛД. Клиническое исследование ACOSOG Z0011 был влиятельным и противоречивым. Тем не менее, многие национальные и международные учреждения включили подход клинического исследования Z0011 в своих последних руководствах, в некоторой степени. В 2014 году ASCO опубликовала в своем руководстве рекомендации об исключении выполнения АЛД у пациентов с менее чем тремя позитивными СЛУ, если нет никаких доказательств макростазирования или грубой инвазии за пределы капсулы ЛУ и если пациенту предстоит лучевая терапия [11]. Руководство NCCN рекомендует рассмотреть I и II уровни аксиллярных ЛУ или не продолжать дальнейшую диссекцию подмышечной области для пациентов, которые соответствуют вышеупомянутым критериям. На международной конференции St. Gallen по первичной

терапии раннего рака молочной железы 2015 сделан вывод, что АЛД можно избежать у отдельных пациентов (т.е. тех, которые подвергаются органосохранным операциям с последующей лучевой терапией) и с одним или двумя макрометастазами в СЛУ [12]. В Великобритании руководство Национального института здоровья и ухода за больными (NICE) по диагностике и лечению раннего и местно-распространенного рака молочной железы, опубликованного в 2009 году и пересмотренного в 2012 году, рекомендует по-прежнему выполнять АЛД пациентам с ранним инвазивным раком молочной железы, которые имеют макрометастазы или микрометастазы в СЛУ [13]. Однако руководство NICE было еще раз пересмотрено в декабре 2015 года и отмечается, что после междисциплинарного совещания в январе 2015 года, Ассоциация по хирургии молочной железы (Великобритания) выпустила заявление консенсуса и обновленное руководство по этому вопросу. Если СЛУ имеют изолированные метастазы или микрометастазы, то АЛД не требуется. Также, АЛД больше не является обязательным для пациентов с одним или двумя макрометастазами в СЛУ, которым выполняется органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией, пациенткам, которые в постменопаузе, и которые имеют опухоли размером T1, опухолью с высокой и умеренной степенью дифференцировки (G1, G2), эстроген рецептор-положительными и HER2-негативными опухолями [14].

Интраоперационная оценка сигнальных лимфатических узлов (СЛУ)

Интраоперационная обнаружение метастатического поражения СЛУ предполагает немедленное выполнению АЛД, избегая необходимости отсроченной повторной хирургической процедуры. Пациенты, у которых верифицированы регионарные метастазы в предоперационном периоде часто проходят АЛД, в то время как интраоперационная оценка СЛУ во время первичной операции на молочной железе проводится пациентам с клинически и рентгенологически неизменными ЛУ. К недостаткам интраоперационной оценки СЛУ относятся: увеличение времени работы и возможность ложноположительных результатов. Интраоперационная оценка СЛУ очень широко используется во многих центрах. Возможно, это связано с предоперационным ультразвуковым обследованием подмышечной области, а затем тонко-игольной аспирационной биопсии подозрительных ЛУ. Исследование, проведенное в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (Нью-Йорк, США), опубликованное в 2012 году, установило, что использование фиксации среза СЛУ методом заморозки снизилась с 100% до 62% за последние 10 лет. Цитологические методы исследования мазков-отпечатков ткани СЛУ быстрее, чем фиксация среза замораживанием, и не вызывают значительной потери ткани ЛУ, но это может привести к неоднозначным заключениям в связи с ограниченными возможностями метода цитологии. Замораживание срезов отнимает много времени, приводит к искажениям, артефактам ткани, и

потенциально может привести к потере критической ткани. Несмотря на эти недостатки, метод фиксации срезов путем замораживания часто является более предпочтительным для интраоперационной оценки СЛУ. Чувствительность данного метода составляет 52-93%, а специфичность 98.5-100% [15-16]. Мета-анализ 47 исследований замороженных срезов СЛУ, показал общую чувствительность как 73%, с более высокой чувствительностью для макрометастазов, чем для микрометастазов (94% против 40%) [17]. В Сингапурской больнице общего профиля Вонгом и др. был проведен ретроспективный анализ 2202 биопсий СЛУ из 2174 больных раком молочной железы, в течение 7 лет, результаты данного исследования подтвердили взаимосвязь между размером метастаза СЛУ и риском ложноотрицательных заключений после замораживания ткани ЛУ [18]. Они определили общую частоту ложноотрицательных заключений - 13,5%, частота же ложноотрицательных заключений при макрометастазах была значительно ниже, и составила всего 3,1%. В этом исследовании была выявлена взаимосвязь между размером метастаза СЛУ и вероятностью постановки ложноотрицательного диагноза. В настоящее время интраоперационная оценка СЛУ не является рутинным методом исследования во многих центрах, и решение о том, чтобы выполнить АЛД откладывается на более позднее время, когда все клинические и окончательные патологические заключения доступны. В тоже время, интраоперационная оценка СЛУ продолжает выполняться во многих больницах для пациентов с cN0 подвергшихся мастэктомии. Статус СЛУ у пациентов, прошедших курсы НАПХТ также оценивается интраоперационно во многих учреждениях.

Вывод

Результаты недавних клинических испытаний существенно изменили тактику хирургического вмешательства в аксиллярной области, при лечении раннего рака молочной железы, в результате чего необходимость выполнения стандартной аксиллярной лимфодиссекции была пересмотрена в отношении больных с клинически негативными лимфатическими узлами (cN0) и пациентов с позитивными сигнальными лимфатическими узлами во многих странах. Биопсия сигнальных лимфатических узлов представляется подходящим методом аксиллярного стадирования у пациенток с клинически негативными лимфатическими узлами (cN0). Изолированные опухолевые клетки и даже микрометастазы в одиночном сигнальном узле не рассматриваются как показание для удаления всех подмышечных лимфатических узлов. Целью биопсии сигнальных лимфатических узлов является обнаружение всех макрометастазов (> 2 мм). Дальнейшие исследования в этом направлении необходимы, с целью уточнения тактики лечения у пациенток с позитивными СЛУ, у пациенток, подвергшихся мастэктомии, у пациенток с HER2-положительным подтипом опухоли или пациенток прошедших курсы неоадьювантной химиотерапии.

Литература

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymphnode dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11; 927–933.
2. Canavese G, Catturich A, Vecchio C et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann. Oncol.* 2009; 20; 1001–1007.
3. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276; 1818–1822.
4. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 186; 275–283.
5. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15; 2345–2350.
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994; 220; 391–398; discussion 398–401.
7. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27; 2946–2953.
8. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006; 106; 4–16.
9. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14; 297–305.
10. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15; 1303–1310.
11. Lyman GH, Temin S, Edge SB et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32; 1365–1383.
12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann. Oncol.* 2015; 26; 1533–1546.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer diagnosis and treatment. Clinical guideline 80. London: NICE, 2009.
14. Association of Breast Surgery. Consensus statement on management of the malignant axilla in early breast cancer. 2015.
15. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS 3rd. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2005; 12; 173–180.
16. Lu Q, Tan EY, Ho B et al. Achieving breast cancer surgery in a single setting with intraoperative frozen section analysis of the sentinel lymph node. *Clin. Breast Cancer.* 2013; 13; 140–145.
17. Liu LC, Lang JE, Lu Y et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. *Cancer.* 2011; 117; 250–258.
18. Wong J, Yong WS, Thike AA et al. False negative rate for intraoperative sentinel lymph node frozen section in patients with breast cancer: a retrospective analysis of patients in a single Asian institution. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68; 536–540.

How to cite this article: Aliya Yermagambetova, Abay Makishev, Khalel Imanbayev. The role of sentinel lymph nodes in breast cancer. The current state of the problem [in Russian]. *J Clin Med Kaz.* 2017;2(44):15-18.