

УДК 616-006.63

В.Е. Пономарев<sup>1</sup>, Я.В. Вишневецкая<sup>2</sup>, Н.И. Мехтиева<sup>2</sup>,  
С.Б. Поликарпова<sup>1</sup>, Е.А. Бозуш<sup>2</sup>, Л.Н. Любченко<sup>1</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В АКСИЛЛЯРНЫХ ЛИМФОУЗЛАХ ПРИ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
г. Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина,  
г. Москва, Российская Федерация

V.E. Ponomarev<sup>1</sup>, J.V. Vishnevskaja<sup>2</sup>, N.I. Mehtieva<sup>2</sup>,  
S.B. Polikarpova<sup>1</sup>, E.A. Bogush<sup>2</sup>, L.N. Ljubchenko<sup>1</sup>

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF MICROSCOPIC METASTASES IN AXILLARY LYMPH NODES IN PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER. (LITERATURE REVIEW)

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

**Резюме. Актуальность.** Состояние подмышечных лимфоузлов является важным прогностическим фактором в определении местного и системного лечения больных раком молочной железы. Биопсия сторожевого лимфоузла (СЛУ) изменила подход к выполнению подмышечной лимфодиссекции (ПЛД) для женщин с клинически не пораженными лимфоузлами. **Цели и задачи исследования.** Изучить значение микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в регионарных лимфоузлах на прогноз и сроки выживаемости больных раком молочной железы. **Выводы и перспективы исследования.** В случае обнаружения метастазов в сторожевых лимфоузлах, биопсия СЛУ признана методом предпочтения ПЛД. Определение микрометастазов иммуногистохимическим (ИГХ) методом окрашивания СЛУ, которые не содержат метастазов при окрашивании гематоксилин эозином (Г-Э), не представляет клинически значимой роли.

**Ключевые слова:** сторожевой лимфатический узел, изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы

**Abstract. Relevance.** Axillary nodal status is an important prognostic factor in guiding locoregional and systemic treatment for breast cancer. Sentinel lymph node biopsy has changed axillary staging by replacing axillary lymph node dissection in node-negative women. **Objectives.** Our objectives were to study the significance of micrometastases and isolated tumor cells in axillary lymph nodes for the prognosis and survival time of breast cancer patients. **Conclusions and perspectives.** Even in select patients whose sentinel lymph nodes contain metastases, Sentinel lymph node biopsy alone has become an accepted method of managing the axilla. Identification of micrometastases through immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes that are tumor free on hematoxylin and eosin staining does not confer additional clinical benefit.

**Keywords:** Sentinel lymph node, Isolated tumor cells, Micrometastasis, Macrometastasis

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Пономарев Валерий Евгеньевич  
valeryponomarev321@gmail.com

Contact information of the author responsible for correspondence:

Valery E. Ponomarev  
valeryponomarev321@gmail.com

Дата поступления 22.01.2018

Received 22.01.2018

Образец цитирования:

В.Е. Пономарев, Я.В. Вишневецкая, Н.И. Мехтиева, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богущ, Л.Н. Любченко. Клиническое значение метастазов в аксиллярных лимфоузлах при первично-операбельном раке молочной железы. (Обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №1, с. 116–123, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-116-123

For citation:

V.E. Ponomarev, J.V. Vishnevskaja, N.I. Mehtieva, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush, L.N. Ljubchenko. Clinical Significance of Microscopic Metastases in Axillary Lymph Nodes in Primary Operable Breast Cancer. (Literature Review). Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 116–123. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-116-123 (In Russ)

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России. Из 319 335 новых случаев, выявляемых ежегодно, на его долю приходится 20,9% [1].

Первично операбельный рак молочной железы в зависимости от стадии заболевания по системе TNM включает в себя I II B стадии (T1 или T2, N0 или N1) при отсутствии отдаленных метастазов (M0). Распределение пациентов таким образом позволяет на дооперационном периоде спланировать объем хирургического и комплексного лечения с учетом современных подходов к проблеме РМЖ, однако оно основано лишь на клинико-патологической классификации без учета внутреннего деления РМЖ на подтипы и подгруппы [2].

Процесс метастазирования рассматривается как последовательный процесс распространения первичного очага через опухолевую прогрессию с образованием отсевов в других органах и тканях, посредством лимфатической системы. Лимфогенное метастазирование при раке молочной железы (РМЖ) является одним из неблагоприятных факторов прогноза [3].

Для РМЖ этот сложный процесс часто происходит упорядоченным образом, начиная с сигнального лимфатического узла (сентинального) в качестве возможного шлюза. Однако, опухолевые клетки могут распространяться в другие лимфатические коллекторы, минуя сторожевой лимфоузел [4].

До сих пор остается не выясненной роль микрометастазов рака молочной железы в регионарных лимфатических узлах. Это вызвано рядом объективных причин: во-первых, определение микрометастазов не является рутинной практикой в работе врача патологоанатома, и требует использования дополнительных методов детекции; во-вторых, по данным литературы, нет единого мнения о влиянии микрометастазов в лимфатических узлах на прогноз и сроки выживаемости пациентов; в-третьих, нет систематизированных обзоров по данной теме, которые включали бы в себя большое число пациентов.

В настоящее время рак молочной железы считается системным заболеванием с диссеминированными микрометастазами, которые уже присутствуют на момент постановки диагноза (теория Фишера) [5].

Доказательство того, что у некоторых пациентов имелись отдаленные метастазы, несмотря на то, что подмышечные лимфатические узлы при гистологическом исследовании не были поражены, явно противоречило теории Холстеда: считалось, что опухолевые клетки постепенно проникают в лимфатические сосуды регионарных лимфатических узлов, которые являются основным фильтром перед распространением опухоли гематогенным путем.

В 70-х годах прошлого века наблюдалось постепенное изменение взглядов на принципы радикальности при операциях на молочной железе, однако ПЛД осталась «золотым» стандартом до конца 90-х годов, когда была введена методика биопсии СЛУ [6].

Выявление метастазов в СЛУ при интраоперационном исследовании определяет дальнейшую тактику лечения: в случае положительного СЛУ выполняется ПЛД. На первый взгляд, подобный алгоритм удобен и прост в клинической практике, однако самым спорным аргументом и объектом многих клинических испытаний в последние годы является наличие микрометастазов в СЛУ.

Термин «микрометастазы» был предложен Huvos A.G. в 1971 году. Он исследовал лимфатические узлы 227 больных РМЖ. В зависимости от степени поражения они подразделялись на микро- и макрометастазы [7].

В 7-м издании American Joint Committee on Cancer (AJCC) было определено значение микрометастазов как метастатическое поражение диаметром более 0,2 мм, но менее 2 мм, а для изолированных опухолевых клеток (ИОК) (отдельные клетки или отложения клеток) не менее 200 клеток, которые определяются как pN0 (i+). Эти значения были исследованы только в одном ретроспективном анализе [8]. Определение значения количества ИОК равным 200 клеток было необходимо для согласованности между патологоанатомами и производилось без клинического определения значимости прогноза и клинической валидации.

С появлением ИГХ метода стало возможно определение ИОК. При выявлении ИОК в лимфоузлах с помощью ИГХ метода стадия поражения лимфоузла по международной системе TNM определяется как pN0(i+). При обнаружении микрометастазов стадия определяется как pN1mi.

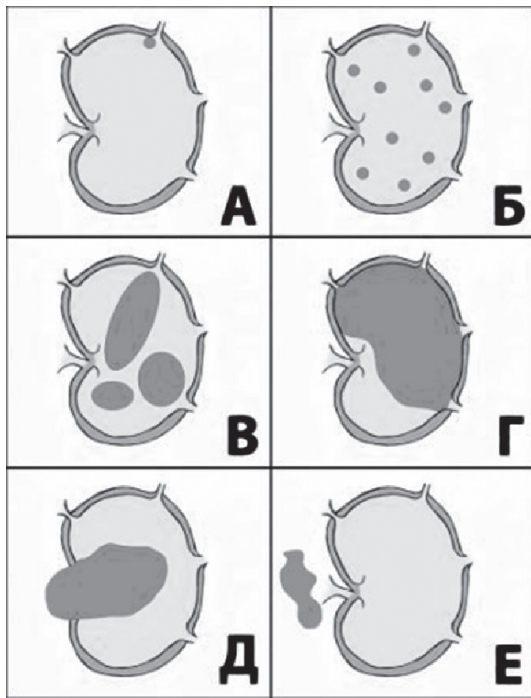


Рис.1. Варианты расположения метастазов в лимфатических узлах. а — одиночный микрометастаз; б — множественные микрометастазы; в — макрометастазы; г — одиночный макрометастаз со значительным замещением ткани лимфатического узла; д — экстракапсулярная инвазия; е — метастаз в клетчатке без сохранения предсуществующей ткани лимфатического узла.

Fig.1. Variants of the location of metastases in the lymph nodes. a — single micrometastasis; b) multiple micrometastases; c — macrometastases; g — single macrometastasis with significant replacement of lymph node tissue; e — extracapsular invasion; e — metastasis in the cellular tissue without preserving the pre-existing tissue of the lymph node.

Определение верхних и нижних границ для ИОК и микрометастазов в лимфатических узлах условна, так как нет достоверных исследований, в которых бы оценивались различия в общей выживаемости больных, размера опухоли, биологического подтипа, влияния послеоперационной химио-, лучевой и гормонотерапии.

Возможность использования ИГХ метода в сочетании с окрашиванием Г-Э позволила более тщательно исследовать лимфатические коллекторы. Вместе с тем анализ ложно-положительных результатов при определении ИОК можно объяснить пассивным переносом опухолевых клеток в СЛУ при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и/или core-биопсии [9].

В настоящее время чувствительность методик выявления метастатического рака в лимфатических узлах достаточно высока, что, в свою очередь, зависит и от количества участков, которые были подвергнуты исследованию. Возможность обнаружения кластеров

ИОК затрагивает вопрос о клинической значимости данных находок и оценки степени опухолевой нагрузки.

Таблица 1  
Классификация поражения лимфатических узлов при РМЖ. AJCC, American Joint Committee of Cancer, 7-е издание  
Table 1  
Classification of lymph node involvement in breast cancer. AJCC, American Joint Committee of Cancer, 7th edition

pN0(i+)	Изолированные опухолевые клетки (одиночные клетки или опухолевые депозиты). Не более чем 0,2 мм и не менее чем 200 клеток. / Isolated tumor cells (single cells or tumor deposits). Not more than 0.2 mm and not less than 200 cells.
pN1mi	Метастаз более чем 0,2 мм и/или более чем 200 клеток, но не более чем 2,0 мм. / Metastasis is more than 0.2 mm and / or more than 200 cells, but not more than 2.0 mm.
pN1a	Макрометастазы в 1–3 лимфатических узлах, как минимум 1 метастаз больше, чем 2,0 мм. / Macrometastases in 1–3 lymph nodes, at least 1 metastasis more than 2.0 mm.
pN2a	Метастазы в 4–9 лимфатических узлах, как минимум 1 метастаз больше, чем 2,0 мм. / Metastases in 4–9 lymph nodes, at least 1 metastasis more than 2.0 mm.
pN3a	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах, как минимум 1 метастаз больше, чем 2,0 мм. / Metastases in 10 or more axillary lymph nodes, at least 1 metastasis more than 2.0 mm.

В 7-м издании AJCC рассматривается подробный алгоритм по определению ИОК в лимфатическом узле. Определено, что примерно 1000 опухолевых клеток содержатся в трёхмерном 0,2-миллиметровом кластере. Таким образом, если более 200 отдельных опухолевых клеток идентифицированы как однородные дисперсные опухолевые клетки или как почти конфлюэнтный эллиптический или сферический фокус в одном гистологическом срезе лимфатического узла, существует высокая вероятность того, что в узле присутствует более 1000 клеток. В такой ситуации узел следует классифицировать как содержащий микрометастаз (pN1mi). Клетки в разных сечениях лимфатических узлов или продольных срезах, или уровнях блока не складываются вместе. В одном профиле узла должно строго содержаться только 200 клеток [10].

При исследовании непораженных лимфатических узлов при окрашке ИГХ методом гематаксилин-эозином метастатическая карцинома была выявлена в 12–29% случаев. В 2000 году колледж американских патологоанатомов (CAP) сделал консенсусное заявление, в котором рекомендовал одну секцию слайда, окрашенную Г-Э из каждого блока лимфатических узлов без обязательного использования ИГХ метода. Это заявление было основано на исследовании John



Wayne Cancer Center, где не было обнаружено различий в пятилетней безрецидивной выживаемости больных, у которых СЛУ не были поражены, при окраске Г-Э и ИГХ методом, и в группе, где в СЛУ не было достоверных признаков поражения при окраски Г-Э, но имелись положительные признаки при ИГХ исследовании [11].

Среди пациентов, которым выполнялась ПЛД при пораженных СЛУ, при плановом гистологическом исследовании в регионарной клетчатке в 48,3% случаев был обнаружен хотя бы 1 макрометастаз. Ретроспективно в подмышечной клетчатке в 9–15% случаев найдены ИОК, а в 15–35% случаев — микрометастазы. ПЛД выполнялась только при стадии pN1mi или при наличии макрометастазов, но не для pN0 (i+) [12].

В 2005 году были опубликованы рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) по выполнению биопсии СЛУ при первично операбельных формах рака молочной железы. Рекомендации были основаны на обзоре литературы одного проспективного рандомизированного контролируемого исследования, 4 метаанализов, 69 опубликованных одноцентровых и многоцентровых испытаний. Только биопсия СЛУ без радикальной ПЛД считается стандартом лечения у пациентов с непораженным СЛУ. Выполнение ПЛД стандартным лечением тех пациентов, у которых были выявлены макро- и микрометастазы в СЛУ для опухолей T1 и T2. Биопсия СЛУ не рекомендуется при всех формах РМЖ стадии T3 и T4, карциноме in situ, органосохраняющих операциях, беременности, а также при наличии клинически подозрительного подмышечного лимфатического узла [13].

По данным SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) — статистической базы данных Национального института рака (США), микрометастазы представляют собой важный прогностический фактор. В данном анализе (n=209720) с 1992 по 2003 год, уровень 10-летней выживаемости среди пациентов с pN1, pN1mi и pN0 (i+) составил 73, 77 и 78%, соответственно. Также отмечалось увеличение доли рака молочной железы с pN1mi с 2,3 до 7% [14].

В исследовании MIRROR участвовали три когорты с медианой наблюдения 5,1 года: 865 пациентов с пораженными регионарными лимфатическими узлами, которые не получали адъювантной химиотерапии, 865 пациентов с ИОК или микрометастазами в лимфатических узлах, не получавшие адъювантной химиотерапии и 994 пациентов либо с ИОК, либо с микрометастазами в лимфатических узлах, которые получали адъювантную химиотерапию. Авторы показали, что при ИОК или микрометастазах в регионарные лимфатические узлы, безрецидивная выживаемость (БРВ) была ниже у пациенток, не получавших адъювантную химиотерапию, в отличие от группы с включением адъювантного лечения. [15].

Особый интерес представляют три проспективных рандомизированных исследования, посвященные значению биопсии СЛУ: исследование Национального Хирургического Проекта по изучению онкологических заболеваний молочных желез и кишечника (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) (NSABP) 32, исследование Американской коллегии онкологических хирургов (ACOSOG) Z0011 и IBCSG 23 -01 Международной исследовательской группы по изучению рака молочной железы.

По данным рандомизированного исследования 3 фазы NSABP B-32 (n=5 611) все пациенты были разделены на 2 группы. В группе 1 выполнялась биопсия СЛУ с последующей ПЛД, а в группе 2 ПЛД выполнялась лишь в том случае, когда СЛУ оказывался пораженным. Длительность наблюдения составила 95,6 месяца, а конечной точкой являлась общая выживаемость (ОВ). Авторы не обнаружили различий в ОВ, БРВ между двумя группами. NSABP B-32 также изучил клиническое значение «окультных метастазов», сравнивая группы pN0, pN0 (i+) и pN1mi, где также не было достоверной разницы в ОВ этих групп в течение 5-летнего периода наблюдения. Авторы пришли к выводу, что дополнительная оценка, включая применение ИГХ метода и многоуровневое исследование СЛУ, не обязательна, поскольку клиническая значимость полученных результатов не имела значения [16, 17].

Таблица 2  
Результаты рандомизированного исследования 3 фазы NSABP B-32 (Krag  
Table 2  
Results of a randomized phase 3 trial of NSABP B-32  
(Krag DN et al., Abstract LBA505)

	Группа 1/ Group 1	Группа 2/ Group 2	Группа 1 vs Группа 2/ Group 1vs Group 2
5-летняя ОВ/ Overall Survival 5 year.	96.4%	95.0%	-
ОВ (нескорректированное ОР)	-	-	1.20 (p = 0.12)
ОВ (скорректированное ОР)*	-	-	1.19 (p = 0.13)
5-летняя БРВ/ Disease-free Survival 5 year.	89.0%	88.6%	-
БРВ (нескорректированное ОР) ОВ	-	-	1.05 (p = 0.54)
(скорректированное ОР)*	-	-	1.07 (p = 0.57)
Рецидивы/ Recurrence	Группа 1	Группа 2	p
Местный рецидив/ Local Recurrence	54	49	0,55
Регионарный рецидив (в ЛУ)/ Regional Recurrence	8	14	0,22

\* — ОР был скорректирован для лампэктомии vs мастэктомии, размера опухоли, возраста/ RR was adjusted for lumpectomy vs mastectomy, tumor size, age. ОВ-общая выживаемость, БРВ — безрецидивная выживаемость, ОР — отношение рисков, ЛУ — лимфатические узлы.

OS — overall survival, DFS — disease-free survival, RR — risk ratio, LN — lymph nodes.

В 2011 году были представлены результаты рандомизированного исследования ACOSOG Z0011 (n=813), в котором предполагалось доказать, что выполнение ПЛД не является обязательным для больных раком молочной железы T1 и T2, при поражении 1 или 2 СЛУ. Все пациенты в этом исследовании получали адъювантную лучевую терапию. Группы были рандомизированы следующим образом: 388 больных с ПЛД и 425 пациентов без ПЛД. Критика исследования ACOSOG Z0011 заключалась в том, что выбор случая был предвзятым по отношению к женщинам пожилого возраста, преимущественно к положительным опухолям по рецепторному статусу (ER) (молодые женщины с отрицательными ER-опухолями были не полностью представлены), короткое время наблюдения (6,3 года).

дование POSNOC (31.03.2018), в котором рассматривается применение только адъювантной терапии vs ПЛД/лучевой терапии.

Таким образом, выполнение ПЛД не обеспечивает преимуществ в ОБ и БРВ при пораженном СЛУ (pN0 (i+) и pN1mi). Даже макрометастазы в одном или двух СЛУ в исследовании ACOSOG Z0011 не влияли на ОБ. Существуют убедительные доказательства того, что биопсия СЛУ сама по себе может быть стандартной практикой, демонстрирующей ее эффективность, точность и эквивалентный результат выживания больных по сравнению с выполнением ПЛД и биопсией СЛУ только при раке молочной железы T1-T2 [20].

С точки зрения патологоанатомов, клиницистов, до сих пор существуют вопросы, которые требуют консенсусного решения: необходимо ли разделение pN0 (i+) или pN1mi, если оно не влияет на ОБ при ранних стадиях рака молочной железы? Являются ли ИОК настоящими метастазами? Кроме того, почему для меланомыругих злокачественных новообразований, к которым впервые была применена практика биопсии СЛУ, нет стадирования на pN0 (i+) или pN1mi? И должно ли pN-стадирование рака молочной железы отличаться от других органов? Надеемся, что на эти вопросы мы получим ответы в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА:

Таблица 3  
Результаты рандомизированного исследования ACOSOG Z0011 (Guiliano AE et al.; Abstract CRA506)

Table 3  
Results of a randomized trial of ACOSOG Z0011 (Guiliano AE et al., Abstract CRA506)

	Биопсия СЛ (n=436)	ПЛД***	р
Локорегиональный рецидив*/Local and Regional Recurrence			
Локальный (молочная железа)/Local Recurrence (breast)	1.8%	3.6%	0.11
Региональный/Regional Recurrence	0.9%	0.5%	
Всего/Total	2.8%	4.1%	
5-летняя ОБ** / Overall Survival 5 y.	92.5%	91.8%	0.25
5-летняя БРВ**/Disease-free Survival 5 y.	83.9%	82.2%	0.14

\* — median 6,3 y.

\*\* — median 6,2 y.

\*\*\* — axillary lymph node dissection

Многоцентровое рандомизированное исследование 3 фазы IBCSG 23-01 включало пациентов с размером опухолевого узла менее или равным 5 см, разделение на pN0 (i+) и pN1mi без экстракапсулярной инвазии СЛУ при световой микроскопии (n=464), у которых была выполнена ПЛД, и группы без ПЛД (n=467) со средней медианой наблюдения 5 лет. Результат был аналогичен исследованию ACOSOG Z0011. ПЛД не является обязательной, поскольку не оказывает неблагоприятного воздействия на ОБ [18].

Кроме того, Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) также подтвердила выводы ACOSOG Z0011 о том, что нет никаких различий между ПЛД и лучевой терапией регионарных зон у пациентов с положительным СЛУ при использовании в дальнейшем химиотерапии или гормонотерапии [19]

В настоящее время до сих пор проводится набор пациентов в рандомизированное многоцентровое исследование

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, – 2017. – илл. – 250 с.
2. Трошенко Е.А., Костин А.А. Проблемы диагностики и лечения первично операбельного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 35-43
3. Семиглазов В.Ф. Общие рекомендации по адъювантному лечению рака молочной железы//Материалы IX Российского онкологического конгресса. М.,2005.С 45-50
4. Stanley P.L. Leong, William W. Tseng. Micrometastatic Cancer Cells in LymphNodes, Bone Marrow, and Blood Clinical Significance and Biologic Implications CA Cancer J Clin 2014;64:195-206
5. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical node staging and limited axillary dissection as a determinant of histology nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1981;152:765–72.
6. Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. J Clin On-col 2006; 24: 2013-8.
7. Malygin S. E. The role of mastectomy in treatment and prophylaxis of breast cancer: beginning, evolution and recent changes. Malignant Tumours 2015; 4, pp. 3–13
8. Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in “node-negative” breast carcinoma. Hum Pathol 1993; 24: 950-7.
9. Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. J Clin On-col 2006; 24: 2013-8.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2009.
11. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 2006; 56: 37-47.
12. 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.
13. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23, pp. 7703-20.
14. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. Ann Surg Oncol 2007; 14: 3378-84
15. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al.



3378-84

15. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 653-63.
16. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 412-21.
17. Weaver DL, Le UP, Dupuis SL, et al. Metastasis detection in sentinel lymph nodes: comparison of a limited widely spaced (NSABP protocol B-32) and a comprehensive narrowly spaced paraffin block sectioning strategy. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1583-9.
18. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011, 305: 569-75.
19. Hieken TJ, Boughey JC. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases: commentary on the IBCSG 23-01 Trial. *Gland Surg* 2013; 2: 128-32.
20. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-33.

- Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361, pp. 653-63.
16. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364, pp. 412-21.
17. Weaver DL, Le UP, Dupuis SL, et al. Metastasis detection in sentinel lymph nodes: comparison of a limited widely spaced (NSABP protocol B-32) and a comprehensive narrowly spaced paraffin block sectioning strategy. *Am J Surg Pathol* 2009; 33, pp. 1583-9.
18. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011, 305, pp. 569-75.
19. Hieken TJ, Boughey JC. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases: commentary on the IBCSG 23-01 Trial. *Gland Surg* 2013; 2, pp. 128-32.
20. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11, pp. 927-33.

Авторы

REFERENCES:

Пономарев Валерий Евгеньевич  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета  
Трубецкая ул., 8, Москва, 119991, Российская Федерация  
valeryponomarev321@gmail.com

Вишневская Яна Владимировна  
НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина  
К.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения патологической анатомии опухолей человека  
Каширское шоссе, д.23, Москва, 115478, Российская Федерация  
yana\_vishn@list.ru

Мехтиева Нигяр Исмаиловна  
НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина  
К.м.н., докторант отделения реконструктивной и сосудистой хирургии  
Каширское шоссе, д.23, Москва, 115478, Российская Федерация  
ladymed77@hotmail.com

Поликарпова Светлана Борисовна

Valery E. Ponomarev  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Postgraduate student  
8, Trubetskaya St., 119991 Moscow, Russian Federation  
valeryponomarev321@gmail.com

Yana V. Vishnevskaya  
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology  
Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathologist  
Department of Pathological Anatomy of Human Tumors  
23, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russian Federation  
yana\_vishn@list.ru

Nigar I. Mehtieva  
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology  
Cand. Sci. (Med.), Doctoral student of the Department of Reconstructive and Vascular Surgery  
23, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russian Federation  
ladymed77@hotmail.com

Svetlana B. Polikarpova  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Dr. Sci. (Med.), Professor  
8, Trubetskaya St., 119991 Moscow, Russian Federation  
svetaonc@mail.ru

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета  
Трубецкая ул., 8, Москва, 119991, Российская Федерация  
svetaonc@mail.ru

Богуш Елена Александровна  
НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина  
К.м.н., старший научный сотрудник, врач хирургического отделения диагностики опухолей  
Каширское шоссе, д.23, Москва, 115478, Российская Федерация  
Elena\_bogush@yahoo.com

Любченко Людмила Николаевна  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Д.м.н., доцент онкологии и лучевой терапии лечебного факультета  
Трубецкая ул., 8, Москва, 119991, Российская Федерация  
clingen@mail.ru

Elena A. Bogush  
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology  
Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Diagnosis of Tumors  
23, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russian Federation  
Elena\_bogush@yahoo.com

Lyudmila N. Lyubchenko  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Dr. Sci. (Med.), assistant professor  
8, Trubetskaya St., 119991 Moscow, Russian Federation  
clingen@mail.ru

Authors