

УДК 618.19-006.6-02

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ФГБУ «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ» МЗ РФ**

<sup>1</sup>Босенко Е.С., <sup>1</sup>Луганская Р.Г., <sup>1</sup>Шатова Ю.С., <sup>1</sup>Ващенко Л.Н.,

<sup>1</sup>Касьяненко В.Н., <sup>1</sup>Максимова Н.А., <sup>1</sup>Ильченко М.Г.,

<sup>1</sup>Агаркова Е.И., <sup>2</sup>Мамай В.И., <sup>2</sup>Полупанов Н.С., <sup>2</sup>Чурилов С.А.

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, e-mail: silverokate@gmail.com;

<sup>2</sup>ООО «Гамма-детектор», Ростов-на-Дону, e-mail: nspolupanov@gmail.com

В настоящее время в связи с ранней диагностикой рака молочной железы и с целью улучшения качества жизни пациенток приоритетным направлением являются органосохраняющие операции без лимфодиссекции I, II и III уровня (при условии отсутствия данных об их поражении), влекущие за собой различного рода осложнения в виде лимфорей, образования лимфокист и лимфедем верхней конечности на стороне операции, которые очень сложно поддаются лечению и в большинстве случаев являются практически необратимыми. С этой целью в практику активно внедряется методика биопсии сигнальных лимфоузлов. Она включает в себя интра- или перитуморальное введение радиофармпрепарата, с дальнейшей оценкой его накопления в лимфоузлах и выявлении сторожевого лимфоузла с помощью ОФЭКТ-КТ в день введения. На следующий день, в среднем через 24 часа после введения РФП, интраоперационно хирург при помощи γ-детектора фирмы Gamma-Finder выявляет сторожевой лимфоузел и острым путем удаляет его. Затем удаленный лимфоузел направляется на срочное морфологическое исследование. После получения результатов данного исследования решался вопрос об уровне необходимой лимфаденэктомии. Метод имеет высокую точность и относительную простоту выполнения у больных раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, биопсия сторожевого лимфатического узла

**EXPERIENCE OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY TECHNIQUE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AT ROSTOV RESEARCH INSTITUTE OF ONCOLOGY**

<sup>1</sup>Bosenko E.S., <sup>1</sup>Luganskaya R.G., <sup>1</sup>Shatova Yu.S., <sup>1</sup>Vashchenko L.N.,

<sup>1</sup>Kasyanenko V.N., <sup>1</sup>Maksimova N.A., <sup>1</sup>Ichenko M.G., <sup>1</sup>Agarkova E.I.,

<sup>2</sup>Mamay V.I., <sup>2</sup>Polupanov N.S., <sup>2</sup>Churilov S.A.

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: silverokate@gmail.com;

<sup>2</sup>ООО Gamma-detektor, Rostov-on-Don, e-mail: nspolupanov@gmail.com

Early detection of breast cancer and the striving to improve the quality of life of patients encourage organ-preserving surgery without level I, II and III lymph node dissections (when the lymph nodes are not involved), which causes complications such as lymphorrhea and lymphocysts and lymphedemas of the upper limb ipsilateral to the surgery. These complications are a great challenge for treatment, and in most cases are practically irreversible. Thus, sentinel lymph node biopsy is actively implemented into clinical practice. It involves intra- or peritumoral administration of a radiopharmaceutical agent (RPA) with further evaluation of its accumulation in lymph nodes and the sentinel lymph node detection with SPECT/CT on the day of administration. The day after RPA administration, the sentinel lymph node was identified intraoperatively using the Gamma-Finder detector, removed and sent for an urgent histological examination, after which the lymphadenectomy volume was decided. The method is highly accurate, relatively easy to perform for breast cancer patients.

**Keywords:** breast cancer, sentinel lymph node biopsy

В структуре онкологической заболеваемости у женщин рак молочной железы продолжает занимать лидирующие позиции во всем мире. Ежегодно в мире регистрируют примерно 1 250 000 новых случаев рака молочной железы, из них 54 000 в России.

До недавнего времени при хирургическом лечении больных раком молочной железы производилась радикальное удаление всех групп лимфоузлов, даже при отсутствии их поражения [1, 2]. Удаление аксиллярных лимфоузлов зачастую приводит к развитию

осложнений, таких как лимфорей, образование лимфокист и одно из, пожалуй, самых неприятных и ухудшающих качество жизни пациенток – стойкий и необратимый лимфостаз верхней конечности на стороне операции [3, 4]. В последние годы благодаря более раннему выявлению рака молочной железы (РМЖ) значительно увеличилось количество больных без метастатического поражения лимфоузлов. В настоящее время при выборе метода оперативного лечения приоритет отдается операциям с так назы-

ваемой щадящей лимфодиссекцией. С этой целью проводится диагностика сторожевых (сигнальных) лимфоузлов для определения степени распространенности процесса у больных РМЖ [5, 6].

Сторожевым считается первый лимфоузел, куда попадают опухолевые клетки из зоны лимфооттока. Отсутствие метастазов в сторожевом лимфоузле (СЛУ) является маркером низкой вероятности поражения остальных групп регионарных лимфоузлов.

Биопсия сигнального лимфатического лимфоузла – перспективный метод определения докорегионарного метастазирования при РМЖ [7, 8].

Существуют несколько способов идентификации СЛУ. При контрастно-визуальном методе рядом с опухолью вводится специальная краска – 1% раствор синего изосульфана (Lymphazurin). Происходит окрашивание лимфатических узлов, и СЛУ визуально выявляются во время операции [9].

При изотоп-ассоциированном методе за сутки до операции подкожно перитуморально вводится радиоизотопный препарат. Для клинического применения в Российской Федерации разрешен радиоколлоид «Технефит 99mTc» [10, 11]. При лимфосцинтиграфии место на коже с максимальной гамма-активностью маркируется как проекция СЛУ. Интраоперационно используется портативный гамма-детектор для облегчения идентификации и выделения СЛУ. К новым технологиям поиска СЛУ относится методика флуоресцентной лимфографии с использованием зелёного индоцианина, которая не уступает радионуклидной технологии по частоте обнаружения СЛУ (94–100%) [12]. Многочисленные исследования показали, что вышеперечисленные методы имеют комплементарный характер, и при их сочетании применение значительно повышается показатель идентификации СЛУ.

Данная процедура обладает таким же уровнем доказательности с меньшим количеством осложнений, улучшает качество жизни пациенток [13, 14].

Цель исследования: оценить возможность применения методики БСЛУ изотоп-ассоциированным методом у больных раком молочной железы cT1-2N0M0.

#### **Материалы и методы исследования**

В наше исследование включено 29 пациенток в возрасте от 35 до 72 лет, находящихся на лечении в отделении кожи, костей, мягких тканей и молочной железы №1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ с января 2018 г. по апрель 2018 г. с морфологически верифицированным раком молочной железы, с клинически, сонографически и рентгенологически не вовлеченными

в процесс регионарными лимфоузлами, которым планировалось первым этапом комплексного лечения рака молочной железы проведение хирургического этапа.

Всем пациенткам на доклиническом этапе проводилось следующее обследование: билатеральная маммография в 2-х проекциях, сонографическое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов, СРКТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, трепанобиопсия опухоли молочной железы с иммуногистохимическим исследованием, ОФЭКТ-КТ молочных желез. В группу включались пациентки с размер первичной опухоли не более 5 см, что соответствовало T1–T2 по международной системе TNM, моноцентрический рост опухоли молочной железы, клинически, сонографически и по результатам ОФЭКТ-КТ отсутствие информации о поражении регионарных лимфатических узлов. Таким образом всем пациенткам был установлен клинический диагноз: cT1-2N0M0.

Затем проводилась предоперационная планарная лимфомаммасцинтиграфия с целью визуализации сигнального лимфатического узла, после чего выполнялась ОФЭКТ-КТ для определения его топографии. Это исследование проводилось в радиоизотопной лаборатории накануне операции.

Не позднее чем за 24 часа до операции всем пациенткам из группы исследования в опухоль и паратуморально с помощью инсулинового шприца подкожно вводился радиофармпрепарат (РФП) Технефит в дозе 150 МБк, разведенный согласно инструкции производителя. Через 30–60 мин после введения выполнялась планарная лимфосцинтиграфия. После визуализации сторожевого лимфоузла на скинтиграммах, через 120 мин после введения РФП проводилась ОФЭКТ-КТ молочных желез. На серии снимков определялась точная локализация лимфоузла.

На следующий день после введения РФП, интраоперационно хирург при помощи гамма-детектора фирмы Gamma-Finder II определял сторожевой лимфоузел (лимфоузлы), производил его (их) удаление и направлял на срочное гистологическое исследование. В связи с тем, что нами проводилась отработка методики, лимфодиссекция лимфоузлов I, II и III порядка выполнялась в любом случае.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В ходе нашего исследования мы получили следующие результаты: в 6 случаях из 29 идентифицировать сигнальный лимфоузел не удалось, что составило 20,7%. Из всей группы наблюдений картирования СЛУ (23 человека) 1 СЛУ выявлен у 15 пациенток (65%), в 7 (30,6%) – картировалось 2 сигнальных лимфатических узла и в 1 случае (4,4%) выявлено 5 СЛУ.

При срочном и плановом гистологическом исследовании отсутствие метастазов в СЛУ и удаленной клетчатке зарегистрировано у 14 больных, что составило 61% наблюдений.

При срочном гистологическом исследовании метастазы в СЛУ выявлены у 6 (26%) из 23 больных, которые были подтверждены после обычной гистологической проводки. У 2 пациенток (8,7% из всех 23 случаев) по-

сле парафиновой проводки были выявлены микрометастазы в СЛУ, при этом в лимфатических узлах удаленной клетчатки опухолевых клеток не было обнаружено.

Зарегистрирован 1 случай из 23 (4,3%) ложноотрицательного ответа БСЛУ: после получения срочного гистологического ответа об отсутствии метастатического поражения СЛУ выполнялась стандартная лимфаденэктомия (что входило в методику). При выполнении обычной гистологической про-

водки выявлено поражение 2 несигнальных подкрыльцовых лимфоузлов.

Из 6 случаев отсутствия картирования СЛУ у 1 больной выявлено метастатическое поражение 5 подкрыльцовых и 3 подключичных лимфоузлов, что можно объяснить невозможностью проникновения радиоизотопного коллоида из-за полного замещения лимфоидной ткани метастатической.

Клинические примеры (рис. 1–4).

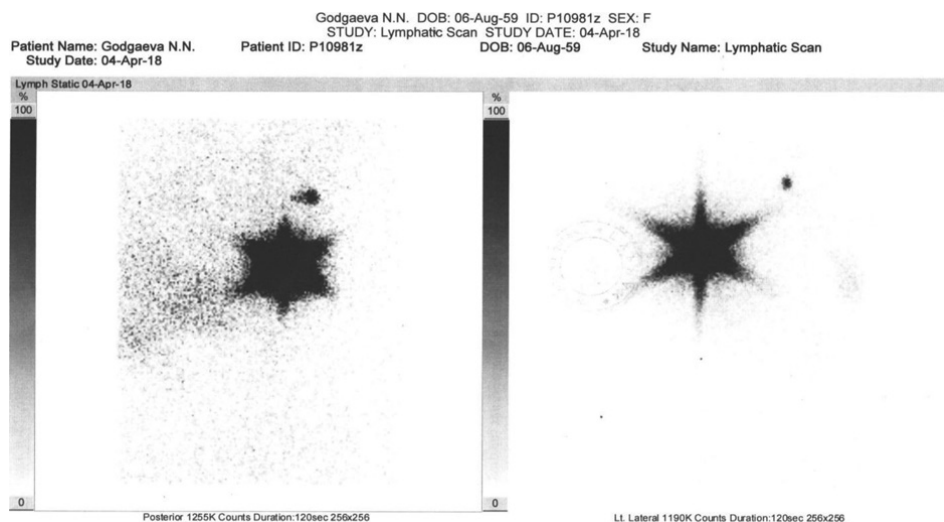


Рис. 1. Больная Г., 58 л. Поступила в ООККМТМЖ № 1 ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ 03.04.2018 г. с диагнозом: Рак левой молочной железы, cT2NхM0, ст. II, клиническая группа 2 (граница верхних квадрантов). При исследовании на маммосцинтиграмме определялся 1 сигнальный л/узел. При срочном гистологическом исследовании и после парафиновой проводки метастазов в л/узле не выявлено. В других удаленных л/узлах метастатического поражения также не было выявлено

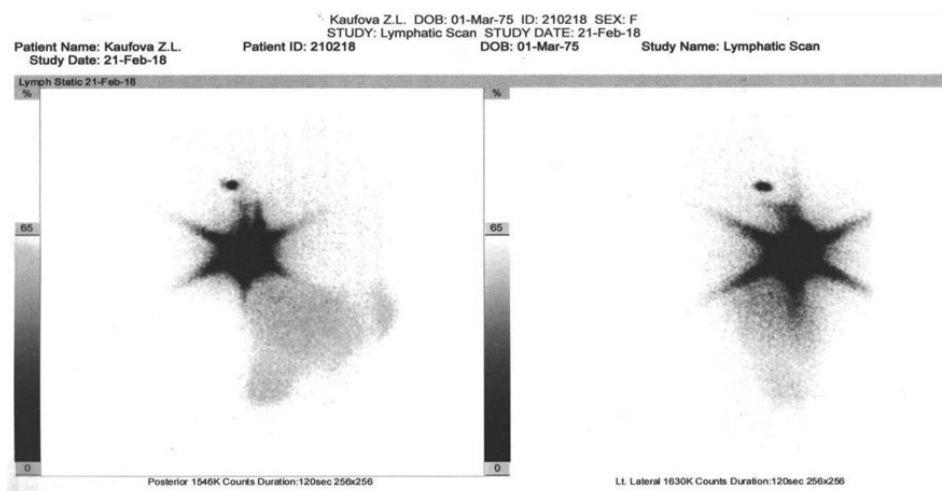
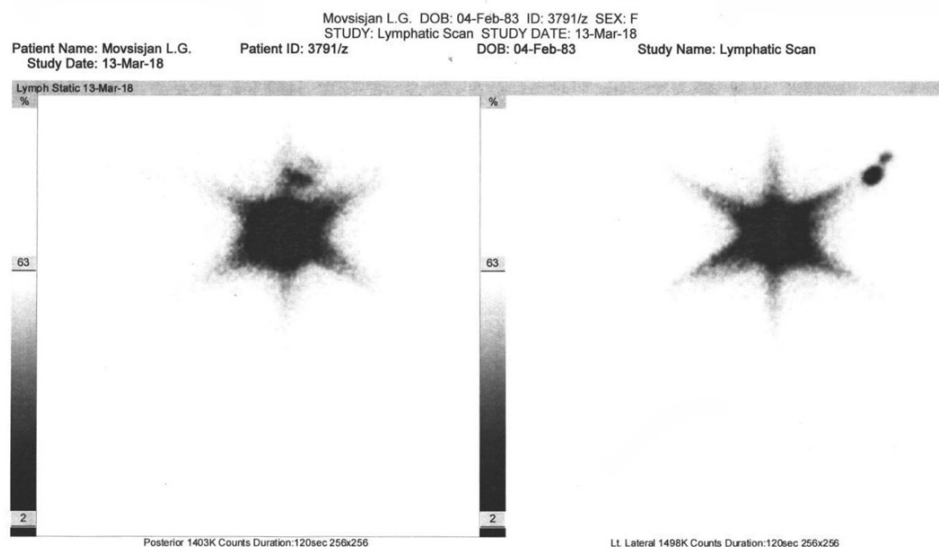
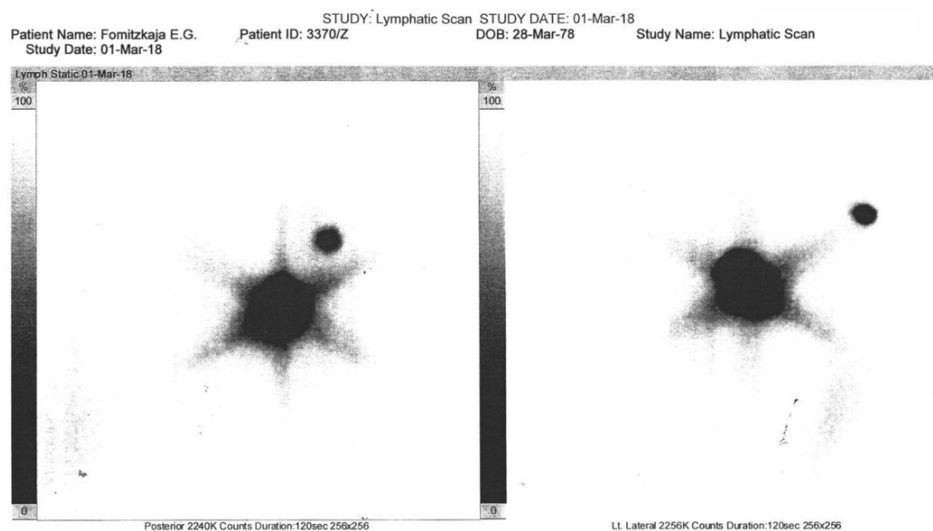


Рис. 2. Больная К., 42 г. Поступила в ООККМТМЖ № 1 ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ 20.02.2018 г. с диагнозом: Рак правой молочной железы, cT2NхM0, ст. II, клиническая группа 2 (верхне-наружный квадрант). При исследовании на маммосцинтиграмме определялся 1 сигнальный л/узел размером 18 мм, активно накапливающий РФП. При срочном гистологическом исследовании и после парафиновой проводки метастазов в л/узле не выявлено. Однако при гистологическом исследовании других л/узлов были выявлены метастазы в 2 подкрыльцовых л/узлах



*Рис. 3. Больная М., 35 л. Поступила в ООКМТМЖ № 1 ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ 12.03.2018 г. с диагнозом: Рак правой молочной железы, сT2NхM0, ст. II, клиническая группа 2 (граница верхних квадрантов). При исследовании на маммосцинтиграмме определялся 1 сигнальный л/узел. При срочном гистологическом исследовании и после парафиновой проводки метастазов в л/узле не выявлено*



*Рис. 4. Больная Ф., 39 л. Поступила в ООКМТМЖ № 1 ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ 01.03.2018 г. с диагнозом: Рак левой молочной железы, сT2NхM0, ст. II, клиническая группа 2 (верхне-наружный квадрант). При исследовании на маммосцинтиграмме определялся 1 сигнальный л/узел. При срочном гистологическом исследовании и после парафиновой проводки метастазов в л/узле не выявлено*

### Выводы

В ходе нашей работы СЛЮ были определены у 23 из 29 пациенток, что составило 79,3%. При гистологическом исследовании метастазы в СЛЮ выявлены у 8 (35%) из 23 больных. Зарегистрирован 1 случай из 23 (4,3%) ложноотрицательного ответа БСЛЮ,

что, на наш взгляд, связано с техническими трудностями в ходе отработки методики. Нами также не было отмечено ни одного случая осложнений в ходе выполнения данного исследования.

Таким образом, наш опыт показывает, что методика БСЛЮ у больных локализованным РМЖ с клинически отрицательным

статусом региональных лимфатических узлов хорошо воспроизводима в технически подготовленных учреждениях и высоко информативна при выполнении ее в соответствии с современными требованиями.

### Список литературы

1. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Ващенко Л.Н., Владимирова Л.Ю., Никипелова Е.А., Николаева Н.В. Путь к персонифицированной тактике лечения больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 5. С. 719–723.
2. Салатов Р.Н., Ващенко Л.Н., Кучкина Л.П., Шатова Ю.С., Лисулин А.Э., Кечеджиева Э.Э., Семилеткин О.М. Мастэктомия без дренирования раны при раке молочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 9. С. 37–40.
3. Онкопластическая хирургия молочной железы / Под ред. А.Д. Каприна, А.Д. Закирходжаева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 312 с.
4. Mathew J., Bathelms L., Neminathan S., Crawford D. Comparative study of lymphoedema with axillary node dissection versus axillary node sampling with radiotherapy in patients undergoing breast conservation surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006. no. 32. P. 729–732.
5. Клинические рекомендации общероссийской общественной организации «Российское общество онкомаммологов» по диагностике и лечению рака молочной железы / Под ред. В.Ф. Семиглазова, Р.М. Палтуева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 400 с.
6. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA. The Journal of the American Medical Association.* 2016. no. 305 (6). P. 569–575.
7. Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Назаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность // Опухоли репродуктивной системы. 2018. Т. 14. С. 38–46.
8. Елишев В.Г., Зуев В.Ю., Царев О.Н., Чижик А.В., Хуснутдинов Р.Д. Применение методики биопсии сигнального лимфатического узла в хирургическом лечении больных локализованным раком молочной железы // Академический журнал западной Сибири. 2015. Т. 11. № 4 (59). С. 78–80.
9. Motomura K., Inaji H., Komoike Y., Hasegawa Y., Kasugai T., Noguchi S., Koyama H. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 2012. no. 76. P. 95–99.
10. Кит О.И., Максимов А.Ю., Полупанов Н.С., Ващенко Л.Н., Касьяненко В.Н., Шатова Ю.С., Максимова Н.А., Босенко Е.С., Луганская Р.Г., Мамай В.И., Чурилов С.А. Разработка портативного прибора радионуклидной диагностики в онкологии // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28444> (дата обращения: 05.04.2019).
11. Ермаков А.В., Закирходжаев А.Д., Лазутина Т.Н., Леонтьев А.В., Волченко Н.Н., Беляков М.М., Каприн А.Д., Костин А.А. Методика непрямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи // Злокачественные опухоли. 2016. № 3. С. 67–79.
12. Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М. и др. Технология биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии. Предварительные результаты // Злокачественные опухоли. 2016. № 4s1. С. 9–13.
13. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., 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 Oncology.* 2015. no. 11(10). P. 927–933.
14. Motomura K., Egawa C., Komoike Y., Nagumo S., Koyama H., Inaji H. Three axillary lymph node sampling for the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. no. 13. P. 985–989.