

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СТАДИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО КРИТЕРИЮ pN EX VIVO С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ш.Х. Ганцев, R. Horstmann, М.Г. Галеев, Р.Ш. Ишмуратова,
В.Ю. Фролова, Ш.М. Хуснутдинов, Д.С. Турсуметов,
Ш.Р. Кзыргалин, Р.Т. Сулайманова, Р.Р. Уразин, Д.Е. Иванов

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,
кафедра хирургии и онкологии с курсами онкологии и паталогической анатомии ИПО
Университетская клиника, г. Мюнстер, Германия, отделение общей,
висцеральной и сосудистой хирургии

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
зав. кафедрой хирургии и онкологии с курсами ИПО,
чл.-кор. АН РБ, д-р мед. наук, профессор,
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 73/1,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: prfg@mail.ru

В статье проанализированы возможности стадирования рака молочной железы по критерию pN с использованием механической, химической и высокотехнологической ультразвуковой диссекции. При использовании технологии послеоперационной высокотехнологичной диссекции ex vivo удастся выделить все лимфатические узлы и провести их тщательное морфологическое исследование. Улучшение послеоперационного стадирования рака молочной железы по критерию pN объективизирует отдаленные результаты лечения за счет снижения случаев гиподиагностики.

Ключевые слова: лимфатический узел, стадирование по критерию pN, рак молочной железы, сонолиподеструкция, выживаемость.

BREAST CANCER STAGING RESULTS ANALYSIS BASED ON THE PN EX VIVO TEST WITH THE APPLICATION OF NEW TECHNOLOGIES

Sh.Kh. Gantsev, R. Horstmann, M.G. Galeev, R.Sh. Ishmuratova,
V.Yu. Frolova, Sh.M. Khusnutdinov, D.S.Tursumetov, Sh.R. Kzirgalin,
R.T. Sulaimanova, R.R. Urazin, D.E. Ivanov

Bashkir State Medical University, Surgery and Oncology Chair
University Clinic, Munster, Germany
General ,Visceral and Vascular Surgery Unit

The article is devoted to the opportunities of breast cancer staging based on the pN test, mechanical, chemical and highly technical ultrasonic dissection being also used. The application of highly technical postoperative ex vivo dissection makes it possible to separate all lymph nodes and to perform their careful morphologic research.

The key words: lymph node, pN test staging, breast cancer, acousto-destruction, survival rate.

Введение

Рак молочной железы по-прежнему является социально значимой, актуальной проблемой онкологии. Заболеваемость раком молочной железы имеет тенденцию к росту [4]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, остается высо-

ким процент запущенных форм. Опухоли молочной железы относятся к группам новообразований с высоким риском метастазирования. Тактика лечения во многом определяется степенью распространения данной опухоли за пределы молочной железы и в определенные региональные зоны [2]. Наиболее

типичной зоной распространения для рака молочной железы является регион подмышечной области, куда метастазируют, как правило, латеральные локализации опухоли [5].

Современные методы исследования не всегда позволяют адекватно оценить степень метастатического распространения опухоли [1,3], в связи с чем дооперационная, интраоперационная и послеоперационная верификация и стадирование рака молочной железы представляются важной научно-практической задачей.

Цель исследования

Улучшение результатов послеоперационного стадирования рака молочной железы по критерию pN ex vivo на основе использования современных ультразвуковых технологий.

База исследования

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» в 2007-2011 году. Реализация цели осуществлялась в отделениях онкомаммологии, патоморфологии, поликлинике, операционном блоке, архиве Башкирского клинического онкологического диспансера. Также использовались данные канцеррегистра клиники. Научная экспертиза проведена в отделении общей, висцеральной и сосудистой хирургии университетской клиники г. Мюнстер (Германия). Работа частично финансирована за счет гранта Академии Наук Республики Башкортостан (грант №19/8 от 12 июля 2010 г.).

Статистический анализ данных производился с помощью компьютерной программы электронных таблиц Microsoft® Excel 2002, корпорации Microsoft, 1985-2002 год, серийный номер 54185-640-0000025-17443 и пакета прикладных программ STATISTICA®6 фирмы StatSoft, Inc. (2001) STATISTICA.

Полученные результаты. К рутинным технологиям выделения лимфатических узлов в макропрепарате жировой клетчатки подмышечной области после мастэктомии с лимфатической диссекцией мы относим две технологии:

1. Механическую (с помощью ножниц и скальпеля);
2. Химическую (с помощью химических реагентов растворяющих жир).

Операция мастэктомия сопровождается в большинстве случаев удалением жировой клетчатки подмышечной области (лимфатическая диссекция) с лимфатическим аппаратом, который там располагается. Такая технология нами обозначена как «слепая» лимфатическая диссекция, так как при этом удаляются без дифференцировки все анатомические образования, которые локализуются в толще жира – лимфатические узлы и сосуды, нервы, артериальные и венозные сосуды, соединительно-тканые тяжи. Для дальнейшего диагностического процесса, связанного с детальным изучением со-

стояния лимфатического аппарата, оперирующий хирург или патоморфолог с помощью ножниц иссекает пальпируемые лимфатические узлы. Критериями качества забора материала является количество лимфатических узлов и обязательное присутствие «сигнального» лимфатического узла. На основании ретроспективного анализа случаев лечения 200 больных раком молочной железы, у которых использовалась послеоперационная механическая диссекция (ПМД) лимфатического аппарата на препарате жировой ткани подмышечной области ex vivo получено, что при IIб стадии удалось выделить в среднем 8,18 лимфатических узлов, а при IIIб стадии – в среднем 9,0. Практически во всех случаях удавалось обнаружить сторожевой лимфатический узел. Минимальный размер лимфатического узла для успешной послеоперационной механической диссекции ex vivo составил 7 мм, причем успех этих манипуляций во многом зависит от плотности узлов, от объема иссеченной жировой ткани, от характера предоперационного лечения. После химиотерапии, и особенно после лучевой терапии эти манипуляции предельно затруднены. ПМД с отдельным иссечением лимфатических узлов не позволяет смоделировать лимфатическую карту аксиллярной области у конкретного больного и не дает гарантии на адекватное стадирование рака молочной железы по критерию pN, так как на детальное исследование иссекается только 1/3 узлов, расположенных в этой области.

Апробацию метода химического липолиза при раке молочной железы мы провели на 10 препаратах жировой ткани подмышечной области у больных III б стадии. Для липолиза нами использовался Гексан. Гексан (n-hexane) - предельный неразветвленный углеводород; бесцветная, прозрачная, подвижная, легковоспламеняющаяся жидкость со слабым запахом. Показатель преломления - 1,37506. Ввиду низкого октанового числа (25) гексан - нежелательная составная часть синтетического бензина. Брутто-формула (система Хилла): C₆H₁₄. Молекулярная масса (в а.е.м.) – 86,18. Температура плавления – -95,34°C. Температура кипения неогексана – 68,742°C. Температура вспышки – -200°C. Температура самовоспламенения – 234°C. Плотность – 0,65937 (20°C, г/см³). Скорость звука в веществе (в м/с) – 199,6 (134°C, состояние среды - газ). Химические свойства гексана типичны для предельных углеводородов - он достаточно инертен, но в определенных условиях вступает в реакции окисления, галогенирования, нитрования, сульфохлорирования. В условиях риформинга n-гексан изомеризуется на изогексаны и дегидрируется до бензола.

Общая масса жировой ткани у больных РМЖ, у которых использовался Гексан, колебалась от 120 до 160 гр. Средняя масса составила 145±24 гр. Препараты нами помещались в раствор Гексана на 24, 48, 72 часа. Максимальное время пребывания препарата в растворе Гексана составило 30 дней. В таблице 1 представлены сведения об изменении массы жировой ткани, ее плотности в зависимости от экспозиции и полученного искомого результата.

Таблица 1

Масса жировой ткани и ее плотность в зависимости от экспозиции и результат химического липолиза

Показатель	Контроль	24 часа	48 часов	72 часа	30 дней
Масса жира (гр.)	145± 24	147,1± 12	147,3± 14	147,2± 15	150,1± 11
Плотность жира (+ + +)	+	+	++	++	+++
Эффект липолиза		без эффекта	без эффекта	без эффекта	без эффекта

Полученные нами данные, отраженные в таблице 1, свидетельствуют, что Гексан в заданной концентрации не продемонстрировал желаемый эффект – обнажение лимфатического аппарата, других анатомических образований в клетчатке подмышечной области за счет липолиза. Эффект уплотнения жира, который связан со временем пребывания жировой ткани в химической среде, негативно влияет на лимфатические узлы, снижается ценность предполагаемого исследования. Представляется, что способ химического липолиза больше годится для получения анатомических учебных препаратов, нежели материалов для изучения особенностей метастатического поражения лимфатических узлов при раке.

Известные и широкоприменяемые методы стадирования рака молочной железы по критерию pN ex vivo (ПМД) не позволяют выделить все зональные лимфатические узлы, которые удаляются при операции мастэктомии. В связи с этим не все узлы подвергаются гистологическому исследованию, неадекватно исследуются лимфатические сосуды, вены, нервы. Учитывая это, нами предпринят поиск возможных технологий, которые могут без ущерба лимфатическому аппарату удалять только жир и обнажать зональный фрагмент лимфатической системы, нервы, вены, артерии, сохраняя архитектуру лимфатической карты аксиллярной области. В настоящее время таким требованиям соответствуют ультразвуковые методы жировой деструкции.

Апробации подверглись три типа аппаратов для деструкции жира.

1. Ультразвуковой диссектор/аспиратор Sonosа (ФРГ). Единственный в мире аппарат с тремя рабочими резонансными частотами: 25 кГц, 35 кГц для традиционной ультразвуковой диссекции, а также 55 кГц для использования ультразвуковых ножниц. Во время селективной диссекции паренхиматозной и жировой ткани одновременно происходят дезинтеграция, ирригация и отсос разрушенной ткани. Коллагеновые структуры, нервы и сосудистые пучки остаются неповрежденными.

2. Аппарат «SCULPTURE» фирмы SMEI (Италия), сертифицированный в EEC № 0068/ETI-DM/057-99. Частота, с которой работает керамический пьезоэлектрический преобразователь данного прибора, несколько ниже 20 КГц (19800 циклов в секунду). Применяется ультразвуковой генератор с напряже-

нием в 99 вольт. При стандартной методике используется от 60 до 70% этого напряжения. С помощью ультразвукового генератора амплитуда автоматически настраивается под различные титановые типы зондов, посредством которых происходит передача ультразвуковых вибраций к тканям. Ультразвук при этих параметрах разрушает адипоциты, не затрагивая сосуды, мышцы, прилежащие ткани. Жир, превращенный в эмульсию, удаляется из обрабатываемого участка механически при помощи аспирации с незначительным разрежением – 0,2-0,3 бар.

3. Аппарат LySonix 3000® с PulseSelect™ (США). Система включает генератор, который производит электрический сигнал с частотой 22,5 кГц, передающее устройство, которое передает сигнал на рабочую часть зонда. В основании зонда установлен пьезоэлектрический кристалл, преобразовывающий электрическую энергию в механическую вибрацию той же самой частоты, которая передается на рабочую часть зонда. Зонд оснащен центральным каналом для удаления фрагментированных тканей, жировой эмульсии и др.

Апробация этих типов аппаратов позволила нам выявить как положительные, так и некоторые их негативные стороны. Для нас было важно быстро и при этом без повреждения тканей осуществлять диссекцию, сохраняя мельчайшие и вновь образованные лимфатические сосуды.

Ультразвуковой диссектор/аспиратор Sonosа был нами использован для стадирования рака молочной железы по критерию pN ex vivo в 3 случаях. В последующем мы отказались от его использования из-за низкой эффективности. Затрачивалось много времени для удаления основной массы жира (80-100 мин.), что нас не устраивало. Этот диссектор можно было использовать для обработки ультратонких анатомических образований, где требовались прецизионные подходы. Что касается аппаратов «SCULPTURE» и «LySonix 3000® с PulseSelect™», то эти аппараты в полной мере соответствуют требованиям – быстрое и эффективное удаление жира без ожогов, повреждения тканей и анатомических структур. Аппарат «SCULPTURE» нами применен у 10 пациенток с целью стадирования рака молочной железы по критерию pN ex vivo. Первоначальный эффект диссекции убедил нас в правильности выбора аппарата для обработки послеоперационного препарата. Последующие наши исследования были выполнены с использованием аппарата «LySonix 3000® с PulseSelect™». Сведения о технике выполнения сонолипидеструкции для послеоперационной высокотехнологичной диссекции (ПВТД) при стадировании рака молочной железы по критерию pN ex vivo в литературе отсутствуют, поэтому нами эмпирически рассмотрены 2 типа лимфатической диссекции: 1 - от пальпируемого наиболее крупного лимфатического узла («сторожевого»); 2 - вне зоны расположения лимфатических узлов.

Из 100 диссекций (ПВТД), включенных в исследование, в 85 случаях был использован первый тип ПВТД. Он оказался наиболее простым, технически легко выполнимым. Исследование проводилось по

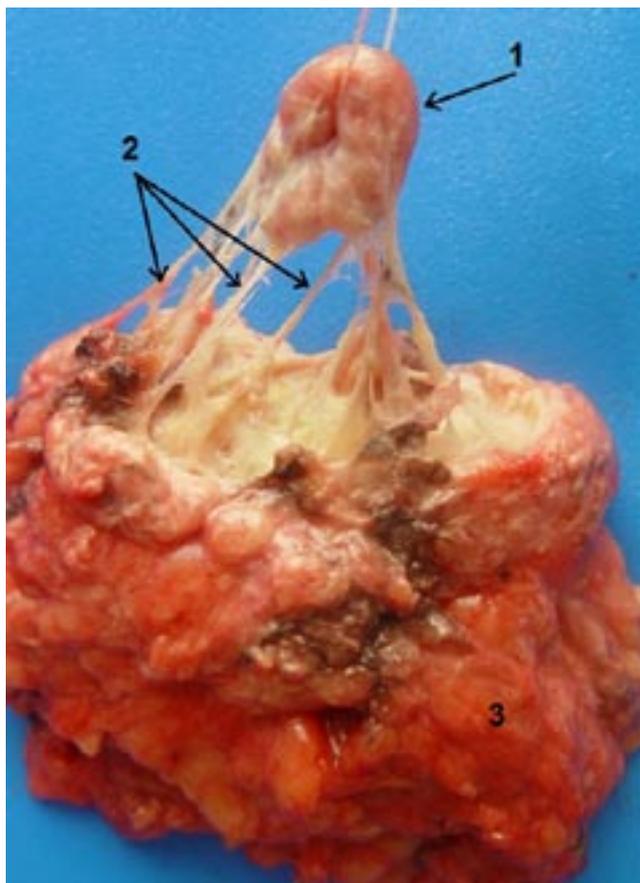


Рис. 1. Первый вариант лимфатической диссекции при стадировании рака молочной железы по критерию pN.

Сторожевой лимфатический узел взят на держалку.

1 – сторожевой лимфатический узел

2 – лимфатические сосуды

3 – жировая клетчатка аксиллярной области

принципу от первого узла к последующим, соблюдая анатомический принцип (рис. 1).

На первых этапах освоения ПВТД у нас были случаи ожогов тканей, повреждения мелких сосудов. С накоплением опыта ожогов практически не стало, также как, и повреждений мелких сосудов. Допускается контакт рабочей части сонодеструктора (СД) с узлами не более 2-3 с. Это безопасное время (рис. 2).

При выполнении диссекции движения зонда СД должны соответствовать направлению сосудов, инструмент должен как бы скользить по поверхности трубчатых образований. Желательно, чтобы ткани при этом были увлажненными.

На первых этапах исследования нами на обработку анатомического комплекса уходило 1 ч. и более. После освоения методики максимальные затраты времени составили 30-35 мин. В тех случаях, когда больные получали предоперационную лучевую терапию или химиотерапию, лимфатическая диссекция усложнялась.

Больные раком молочной железы, у которых стадия рака была максимально достоверной, за счет детального изучения подмышечного лимфатического аппарата при ПВТД и 100% выделения всех лимфатических узлов составили основную группу.

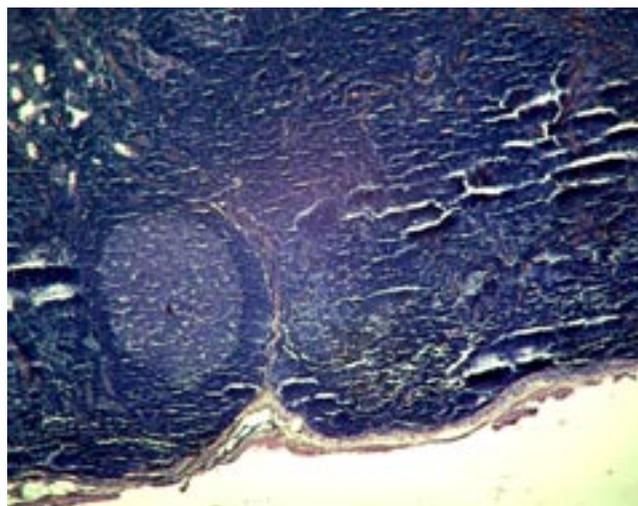


Рис. 2. Лимфатический узел при раке молочной железы, облученный ультразвуком в течение 3 сек. Механических и термических повреждений лимфатического узла нет. Окраска гематоксилин-эозином, х 50

Эта группа состоит из двух подгрупп, в основу которой положен принцип деления по стадиям – IIб и IIIб стадии. Общее число этих больных составило 85 женщин (всего выполнено ПВТД 100 больным РМЖ). У других 15 оставшихся женщин была I или IV стадии РМЖ, поэтому они не включены в последующие исследования 2-х годичной выживаемости.

Больных раком молочной железы II б ст. в группе, у которых применялся метод ПВТД, было 40 человек. Средний возраст этих больных составил $55,5 \pm 9$ лет. В левой молочной железе опухоль локализовалась у 22 пациенток, в правой – у 15. Метастазный рак был у 3. Опухоли молочной железы имели латеральную локализацию, их размеры в среднем составили $2,43 \pm 1,2$ см. Всем больным выполнена операция по Маддену. При исследовании опухоли установлено, что по степени дифференцировки опухоли распределились следующим образом: G1 – 8, G2 – 21, G3 – 11. Методом ПВТД в макропрепарате жировой ткани молочной железы в среднем выделено $11,7 \pm 3,2$, при этом метастазы были обнаружены в $3,7 \pm 1,1$.

Больных раком молочной железы IIIб в группе, у которых применялся метод ПВТД, было 45 человек. Средний возраст больных составил $56,5 \pm 8,7$ лет. В левой молочной железе опухоль локализовалась у 26 пациенток, в правой – у 17. Метастазный рак был у 2. Опухоли молочной железы имели латеральную локализацию, их размеры в среднем составили $3,0 \pm 0,7$ см. Всем больным выполнена операция по Маддену. При исследовании опухоли установлено, что по степени дифференцировки опухоли распределились следующим образом: G1 – 11, G2 – 17, G3 – 17. Методом ПВТД в макропрепарате жировой ткани молочной железы в среднем выделено $11,0 \pm 3$, при этом метастазы были обнаружены в $9,1 \pm 2,6$. В таблице 2 представлены обобщенные данные числа выделенных лимфатических узлов и числа лимфатических узлов с метастазами.

Таблица 2

Число выделенных и метастатически пораженных лимфатических узлов в двух группах больных (IIб и IIIб ст.) в зависимости от способа диссекции лимфатических узлов в клетчатке аксиллярной области

Стадия рака молочной железы	Послеоперационная механическая диссекция (n=200)		Послеоперационная высокотехнологичная диссекция (n=85)	
	всего выделено лимфоузлов	с метастазами рака	всего выделено лимфоузлов	с метастазами рака
IIб ст.	8,18±0,9	3,5±0,4	11,7±3,2	3,7±1,1
IIIб ст.	9,0±1,1	6,8±0,8	11,0±3	9,1±2,6

В последующем мы изучили отдаленные результаты у пациенток РМЖ, у которых достоверность стадирования по критерию pN была максимально высокой. Изучение двухлетних отдаленных результатов лечения продемонстрировало следующее: больные, у которых применялся метод ПВД и отнесенные во IIб стадию рака молочной железы, все живы, признаков возврата болезни у них не установлено (рис. 3).

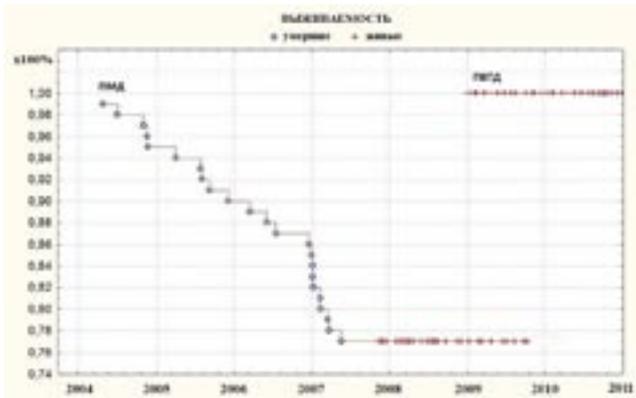


Рис. 3. Показатели выживаемости больных раком молочной железы IIб ст. в группе пациентов, у которых применялся метод послеоперационной механической диссекции (ПМД), в сравнении с группой больных, у которых применялся метод послеоперационной высокотехнологичной диссекции (ПВД)

В группе больных IIIб стадии, где также использовался метод ПВД, в течение первых двух лет умерло 2. Причиной смерти послужило прогрессирование рака. В таблице 3 представлены отдаленные двухлетние результаты лечения больных раком молочной железы в зависимости от способа стадирования рака по критерию pN (рис. 4).

Таким образом, результаты проведенной работы свидетельствуют о повышении качества диагностики рака молочной железы при использовании ПВД и улучшении двухлетних отдаленных результатов. На наш взгляд, в группе больных, у которых применялся метод ПМД, из-за недостаточно достоверного стадирования рака молочной железы по

Таблица 3

Отдаленные двухлетние результаты лечения рака молочной железы в зависимости от способа стадирования рака молочной железы по критерию N ex vivo (N/n, где N – число наблюдений, n – число умерших)

Стадия рака молочной железы	Послеоперационная механическая диссекция (n=200)	Послеоперационная высокотехнологичная диссекция (n=85)
Стадия IIб	100/5	40/0
Стадия IIIб	100/16	45/2

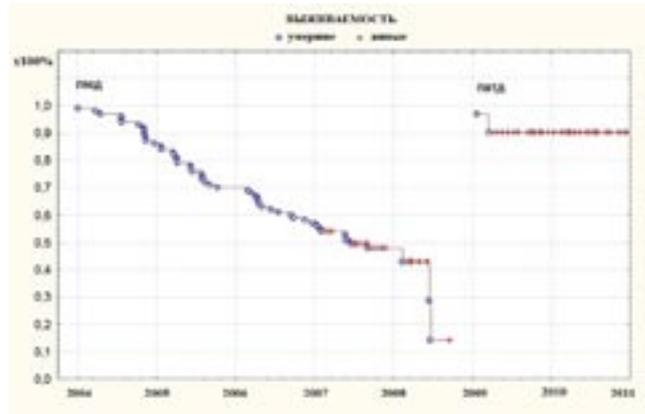


Рис. 4. Показатели выживаемости больных раком молочной железы IIIб ст. в группе, у которых применялся метод послеоперационной механической диссекции (ПМД), в сравнении с группой больных, у которых применялся метод послеоперационной высокотехнологичной диссекции (ПВД)

критерию pN происходила гиподиагностика распространенности патологического процесса. Это, по всей видимости, и является основной причиной улучшения результатов лечения в ограниченной группе пациентов, тем более, что методы лекарственной терапии за эти годы оставались прежними и не отличались от принятых стандартов.

Выводы

1. На основании изучения первичных документов 200 больных раком молочной железы (стадии IIб и IIIб), лечившихся в клинике онкологии в 2003-2004 годы установлено, что при стадировании рака по критерию pN было выделено методом ПМД на исследование 8,18±0,9 и 9,0±1,1 лимфатических узлов соответственно в зависимости от стадии. Метастазы рака были обнаружены в 3,5±0,4 лимфатических узлах при IIб ст. и в 6,8±0,8 при IIIб ст.

2. Рутинные технологии лимфатической диссекции жировой ткани подмышечной области при раке молочной железы имеют свои возможности. ПМД позволяет выделить до 1/3 от общего числа лимфатических узлов с минимальным размером до 7 мм. Эффект химического липолиза Гексаном для выделения лимфатического аппарата из жировой ткани нами получен.

3. Для выполнения ПВД с целью стадирования рака молочной железы по критерию *N ex vivo* оптимальной является ультразвукгенерирующая аппаратура с электрическим сигналом частотой 19-22,5 кГц. При правильном выполнении технических приемов сонолипидеструкции тканей аксиллярной области информативность полученных анатомических препаратов сохраняется, что позволяет получить лимфатическую карту и провести детальное морфологическое исследование лимфатических узлов и сосудов.

4. Отдаленные результаты (двухлетние) показателей выживаемости продемонстрировали факт гиподиагностики распространенности рака в группе больных, у которых использовался метод ПМД, по критерию pN, что негативно повлияло на показатели выживаемости больных.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Галеев М.Г., Ишмуратова Р.Ш. и соавт. Новые технологии и возможности стадирования рака молочной железы по критерию *N ex vivo* // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2010. - №2. - С. 40-44.
2. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас. – М.: МИА, 2010. – 143 с.
3. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №4. - С. 5-12.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) – М: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. - 260 с.
5. Hirakawa S., Kodama Sh., Kunstfeld R. et al. VEGF – A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis // JEM – 2005. – Vol. 201. - №7. - P. 1089-1092.