

С.В. ЯНУШКЕВИЧ¹, Я.В. ЭГЛИТИС², Г.К. СТОРОЖЕНКО²,
В.Ю. ЯНУШКЕВИЧ²

БИОПСИЯ АКСИЛЛЯРНЫХ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Латвийский Университет¹,

Латвийский онкологический центр Рижской Восточной клинической университетской больницы²,
Латвийская Республика

За период с 2001 по 2005 гг. в Латвийском онкологическом центре у 89 больных раком молочной железы (РМЖ) с размером опухоли до 2 см (T1a,b,c) произведена биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) в сочетании с органосохраняющими операциями, используя радиоизотопный и контрастно-визуальный методы. У 33 больных при отсутствии метастазов в сторожевых лимфатических узлах (СЛУ) выполнена аксиллярная диссекция лимфатических узлов (АДЛУ), при которой у 32 (96,9%) в лимфатических узлах (ЛУ) метастазов рака не выявлено. У 1 (3,0%) на II уровне АДЛУ выявлены метастазы (в 1 ЛУ из 13), т.е. ложно-отрицательный результат составил 3,1%. Из 11 (12,4%) больных с метастазами в СЛУ при АДЛУ у 9 (81,8%) больных опухолевого поражения несторожевых ЛУ не выявлено, в остальных 2-х (18,2%) случаях выявлены метастазы (в 2 из 9 и в 1 из 8) в ЛУ. При отсутствии метастазов в СЛУ у 45 больных АДЛУ не производилась. У всех больных при выборе объема АДЛУ учитывались основные прогностические факторы. Чувствительность, специфичность и аккуратность методики БСЛУ составили 91,6%, 100% и 96,8%.

Ключевые слова: рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, аксиллярная лимфодиссекция

Eighty nine women with early cancer (T1a,b,c) underwent the sentinel lymph node biopsy (SLNB) followed breast saving at Latvian Oncology center from 2002 till 2005. The sentinel lymph nodes (SLN) was mapped by radiological and contrast methods. For 33 SLN negative patients standard axillary lymph nodes dissection (ALND) was performed and in 32 (96,9%) cases lymph nodes were clear. The only one metastatic failure of 13 lymph nodes was found at second level of ALND – false negative rate was 3,1%. In the group of 11 patients with positive SLN (12,4%) and followed ALND, nine of them were tumor-free. At the same time, metastasis was diagnosed twice (in 2 of 9 and 1 of 8 lymph nodes). ALND was avoided after negative SLNB for 45 patients. Main prognostic factors were considered at ALND planning time. Sensitivity, specificity and accuracy for SLNB as diagnostic test was statistically calculated and composed 91,6%, 100% and 96,8% accordingly.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, axillary dissection

Введение

Органосохраняющие операции (ОСО) при ранних формах рака молочной железы (РМЖ) по-прежнему сочетаются с обширной аксиллярной диссекцией лимфатических узлов (АДЛУ), сопровождающейся значительным числом функциональных нарушений, нередко приводящих больных

к инвалидности. Выявление малых, а порой и субклинических карцином с минимальным вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов (ЛУ) ставит под сомнение необходимость выполнения лимфодиссекции в полном объеме. В то же время наличие или отсутствие метастазов в регионарном лимфоколлекторе в каждом конкретном случае определяют не только

объём операции, но и дальнейшую тактику лечения и прогноз заболевания. В этом аспекте идея биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) [1, 2], первого узла на пути оттока лимфы от опухоли, приобрела особое значение в получении адекватной информации о состоянии лимфатического коллектора. Рядом исследований [3, 4, 5, 6, 7] было показано соответствие между состоянием сторожевых и других аксиллярных ЛУ, что явилось альтернативой АДЛУ для стадирования РМЖ. БСЛУ при РМЖ в Латвийском онкологическом центре (ЛОЦ) проводится с ноября 2000 г. За этот период нами выполнено около 250 исследований. В нашем отделении соотношение ОСО к числу мастэктомий в 2007 г. составило 2:1.

Цель работы: показать возможности сочетанной идентификации сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) для оценки состояния аксиллярного лимфатического коллектора и выбора оптимального объема лимфодиссекции.

Материал и методы

Данное проспективное исследование проведено у 89 больных РМЖ, которые находились на лечении и наблюдении в ЛОЦ с 2001 по 2005 гг. Возраст больных колебался в пределах 26–79 лет (в среднем – 55 лет). Средний размер опухоли составил 10,6 мм (медиана 9,80–11,38 мм при $p=0,0008$). При этом опухоль до 1,0 см (T1a и T1b) отмечена у 63 (70,8%) больных. У всех больных аксиллярные ЛУ до операции не пальпировались и ультрасоноскопически расценены как неспецифические.

После морфологической верификации злокачественного процесса идентификация СЛУ производилась двумя методами: изотоп-ассоциированным и контрастно-визуальным. При радионуклидном методе применялся радиоколлоидный альбумин

технеция *Tc99mTc-Nanocol* (*Amersham, Belgium*), который за 2 часа до операции в количестве 0,5–1,0 мл был введен перитуморально – 27 больным, периареолярно – 39 и подкожно (в проекцию послеоперационного рубца) – 23 больным. Через час после инъекции проводилась лимфосцинтиграфия в гамма-камере *Millennium VG* (*General Electric, USA*). На лимфосцинтиграммах определялся очаг накопления изотопа в месте инъекции, а также очаги накопления, соответствующие СЛУ (рис. 1, см. цв. вкладыш). Для дополнительной интраоперационной цветовой визуализации СЛУ у всех 89 больных использовали метиленовый краситель *Patentblau V* (*Guerbet, France*), который вводился за 30 мин до операции перитуморально (23 больным) или периареолярно (66 больным) по 1 мл в 4 точки. Во время операции обнаружение СЛУ осуществлялось при помощи портативного гамма-детектора *Navigator GPS* (*RMD Instruments, LLC, USA*), а окраска помогала визуализировать лимфоузел среди жировой клетчатки (рис. 2, 3, см. цв. вкладыш).

Удалённые СЛУ подвергались срочному гистологическому исследованию после приготовления не менее 10 холодовых срезов (*frozen section*) с окраской гематоксилин-эозином (*H&E*). При трудностях интерпретации микрометастазов были выполнены иммуногистохимические исследования (*IHC*) у 11 больных. Результаты, полученные при морфологическом исследовании СЛУ и несторожевых ЛУ, удалённых при стандартной АДЛУ, подвергались статистическому анализу. Истинно-положительным считался результат, при котором в СЛУ выявлены метастазы рака. Истинно-отрицательными трактовались те случаи, при которых ни в СЛУ ни в других ЛУ аксиллярной области метастазов не обнаружено. Как ложно-отрицательный расценивали результат, при котором в СЛУ

метастазы не обнаруживались, но при этом они констатировались в других несторожевых ЛУ.

Органосохраняющие операции (радикальная секторальная резекция – у 47 и квадрантэктомия молочной железы – у 42 больных), выполняемые нами в сочетании с исследованием СЛУ, методически не отличались от общепринятых стандартов. Аксиллярная диссекция включала удаление ЛУ всех трёх уровней по Berg.

Для оценки БСЛУ как диагностического теста (чувствительность, специфичность и аккуратность) расчёты производили, используя статистический пакет *MedCalc for Windows, version 10.4.0.0* (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*).

Результаты и обсуждение

Сторожевые лимфатические узлы в аксиллярной области были выявлены у всех 89 больных: у 86 (96,6%) они накапливали радиоизотоп, а у 85 (95,5%) – лимфотропный краситель. Изменение интенсивности накопления изотопа или недостаточное прокрашивание ЛУ отмечено у 9 больных, которым ранее была выполнена эксцизионная биопсия. Однако ни в одном случае не было констатировано отсутствие изотопа или красителя одновременно. На целесообразность использования обоих методов, при которых идентификация составляет от 65 до 100%, указывают и другие авторы [3, 4, 5, 6, 7, 9, 10]. Следует отметить преимущество лимфосцинтиграфии в выявлении других (индивидуальных) путей лимфооттока и интраоперационный контроль за «чистотой» удаления СЛУ (*local control*).

На точность визуализации СЛУ влияют ряд факторов, в частности: место инъекции коллоида и красителя, доза радиоизотопа, качество лимфосцинтиграфии, время проведения навигационной пробы и

др. Определённые затруднения в идентификации СЛУ отмечены у 4-х (4,5%) больных при расположении опухоли вблизи аксиллярной области. В этих случаях зона радиоактивности препарата наслаивалась на зону СЛУ (эффект засвечивания) и лишь благодаря окраске они были обнаружены. Кроме того с помощью радионуклидного метода у 4 (4,5%) больных при медиальной и центральной локализациях опухоли наряду с визуализацией СЛУ в аксиллярной области нами отмечено также накопление изотопа в парастернальной зоне.

Всего в наших исследованиях было выявлено и удалено по онкологическим принципам *non-touch and en bloc* 238 СЛУ, в среднем – 2,7 на больную (таблица 1), при этом 229 (96,2%) узлов накапливали изотоп, а 227 (95,4%) восприняли окраску. У 87 (97,8%) больных СЛУ были обнаружены на I-м уровне лимфодиссекции и лишь у 2-х случаях на границе I–II уровней, что подтверждает концепцию «поэтапного» распространения опухолевых клеток по лимфатической системе. В исследованиях D. Krag et al. [5] в 11–13% случаев сторожевыми являлись ЛУ II–III уровней без вовлечения I-го уровня. По-видимому, аналогичным способом могут появляться и «прыгающие» (*skip*) метастазы в ЛУ аксиллярной области.

Для выяснения адекватности и чувствительности метода БСЛУ по отношению к состоянию лимфатического коллектора аксиллярной области нами у 33 (37,1%) больных (T1a – у 3, T1b – у 13 и T1c – у 17) с локализацией опухолевого процесса в латеральных квадрантах – у 21, медиальных – у 9 и центральных – у 3-х больных при отсутствии метастазов в СЛУ была выполнена аксиллярная стандартная лимфодиссекция. При этом у 32 (96,9%) больных морфологическое исследование несторожевых ЛУ с применением у 7 больных иммуногистохимического анализа не

Таблица 1

Состояние аксиллярных лимфатических узлов

Исследуемая группа	n	Биопсия СЛУ		АДЛУ	
		число лимфатических узлов с метастазами	всего	число лимфатических узлов с метастазами	всего
С негативными СЛУ и выполненной АДЛУ	33	–	77 (2,3)	1 из 13	314 (9,5)
С метастазами в СЛУ и выполненной АДЛУ	11	14*	32 (2,1)	2 из 9 1 из 8	112 (10,2)
С негативными СЛУ без АДЛУ	45	–	129 (2,8)	–	–
Всего	89	14	238	3	426

Примечание: в скобках указано среднее число ЛУ на больную;

* из них в 4-х ЛУ найдены микрометастазы

выявило метастазов рака (истинно-отрицательный результат). Следовательно, в 96,9% случаев состояние СЛУ коррелируется с состоянием остальных аксиллярных ЛУ (аккуратность биопсии) и лимфодиссекция характеризуется как профилактическая. Ряд авторов [3, 5, 4, 8, 9, 11, 13] указывают на аккуратность исследования СЛУ при РМЖ от 66,0% до 96,2%, отмечая при этом достоверность данных для стадирования злокачественного процесса.

Лишь у 1 (3,1%) больной, из указанных выше 33 больных, при 2-х негативных СЛУ гистологически в 1 лимфоузле из 13 были выявлены метастазы рака во II уровне лимфодиссекции (ложно-отрицательный результат, составивший – 3,1%). У этой больной с размерами опухоли T_{1c}, с медиальной локализацией процесса был отмечен ряд неблагоприятных прогностических факторов (низкая степень дифференцировки опухоли, негативная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, наличие лимфоваскулярной инвазии).

Ложно-отрицательный результат обычно составляет 2–12% [4, 9, 11, 12, 13] и зависит чаще всего от размера первичной опухоли. Так, при опухолях T_{1a} и T_{1b}, когда вероятность метастазирования в аксиллярные ЛУ менее 2–10%, процент получе-

ния ложно-отрицательного результата при биопсии СЛУ минимальный. Для оценки качества метода важно, чтобы частота ложно-отрицательных ответов была не более 5%.

Поражение СЛУ метастазами выявлено у 11(12,4%) больных с размерами опухоли от 10 до 15 мм (T_{1b} – у 5 и T_{1c} – у 6) (таблица 1). При биопсии было удалено 32 СЛУ, из них у 14 (43,7%) были выявлены метастазы. Одиночное поражение метастазами СЛУ отмечено у 8 больных (с T_{1b} – у 5 и с T_{1c} – у 3-х больных), из них у 4-х (с T_{1b} – у 2 и T_{1c} – у 2) выявлены микрометастазы. Одновременное поражение метастазами 2-х СЛУ констатировано у 3-х больных с T_{1c}. У 9 (81,8%) больных после стандартной АДЛУ метастазов в выделенных из препарата несторожевых ЛУ не выявлено (истинно-положительный результат). У этих больных единственными метастатическими узлами были СЛУ и лимфодиссекция II и III уровней могла и не выполняться.

Лишь у 2 (18,2%) больных с опухолями T_{1c} (размер опухоли 15 мм) при поражении 2-х СЛУ (размеры метастазов более 5 мм) были выявлены метастазы в несторожевых ЛУ во II уровне лимфодиссекции. У этих больных репродуктивного

периода лимфогенное метастазирование сочеталось с наличием неблагоприятных прогностических факторов в опухоли. Следовательно, при метастатическом поражении СЛУ возрастает вероятность их обнаружения и в других, несторожевых ЛУ. Чаще всего, это связано и коррелируется с размерами опухоли в молочной железе и с величиной метастаза в СЛУ, что нашло подтверждение и в наших исследованиях. Так, у больных с размером опухоли менее 5 мм (T1a) метастазов не было выявлено ни в сторожевых, ни в других ЛУ. При T1b метастазы обнаружены у 5 (9,6%) из 52 больных в СЛУ при отсутствии в несторожевых, при T1c из 24 больных метастазы обнаружены в сторожевых – у 6 (25,0%) и – у 2 (8,3%) в несторожевых ЛУ. М.С. Kelley et al. [9] и С. Changsri et al. [8] отмечают, что частота поражения метастазами СЛУ при опухолях размерами 1,0–2,0 см колеблется от 3,0% до 22,0%, а по данным М. Greco et al. [14] при T1a и T1b лишь в 1,7% и 2,0% соответственно, т.е. на данном этапе метастазирования СЛУ являются последними, которые тотально удаляются при их биопсии. В связи с этим возникает важный вопрос: нужна ли АДЛУ в случаях позитивных гистологических находок в СЛУ pN1(sn), особенно при микрометастазах, и на каком уровне она должна осуществляться? В наших исследованиях одиночные микрометастазы в СЛУ были морфологи-

чески диагностированы у 4-х больных, при этом в других сторожевых и несторожевых ЛУ метастатического поражения выявлено не было. Следовательно, в этих случаях АДЛУ всех 3-х уровней вряд ли обоснована и целесообразна.

При отсутствии метастазов в СЛУ нами у 45 (50,6%) больных с размерами опухоли (T1a – у 8, T1b – у 33, T1c – у 4 больных) и наружной локализацией процесса у 41 (91,1%) и медиальной у 4-х (8,9%) больных были выполнены ОСО только в сочетании с их биопсией (таблица 1). В этих случаях большое значение придавалось морфологической оценке опухолевого процесса (прогностическим факторам) и исследованию СЛУ не только при экспресс-биопсии, но и при стандартном исследовании серийных срезов. Кроме того, у 4 (6,9%) больных при трудностях морфологической оценки состояния СЛУ было произведено их иммуногистохимическое исследование. Анализ прогностических факторов у больных с негативными СЛУ pNo (sn) так же указывал на благоприятный прогноз.

Критериями в оценке качества методики БСЛУ являются: их идентификация (чувствительность), частота отрицательных ответов и аккуратность. По данным ряда авторов [4, 8, 9, 13, 15], процент идентификации составил от 66 до 99%, с ложно-отрицательным результатом от 0 до 12%

Таблица 2

Сопряженность критериев диагностического теста (таблица хи-квадрат)

СЛУ	Метастатическое поражение ЛУ				всего
	имеется	n	отсутствует	n	
Позитивный	истинно-позитивный (a)	11	ложно-позитивный (c)	0	a + c
Негативный	ложно-негативный (b)	1	истинно-негативный (d)	32	b + d
Всего		a + b		c + d	
		12		32	44

Чувствительность метода = $a/(a + b) = 11/12 = 0,916 = 91,6\%$ (61,46% - 98,61%).

Специфичность метода = $d/(c + d) = 32/(0 + 32) = 1 = 100\%$ (89,01% - 100,0%).

Аккуратность (правильность) = $(a + d) / (a + b + c + d) = 43/44 = 0,977 = 97,7\%$

и аккуратностью выполнения от 92 до 100%. В наших исследованиях (таблица 2) чувствительность, специфичность и аккуратность методики идентификации СЛУ составили соответственно – 91,6%, 100% и 96,8% при ложно-отрицательном ответе – 3,1%.

Выводы

1. Сторожевые лимфатические узлы при ранних стадиях рака молочной железы были идентифицированы у всех больных при сочетании изотоп-ассоциированной (96,6%) и контрастно-визуальной (95,5%) методик.

2. Наличие у 3,1% случаев ложно-отрицательных ответов являются основными критериями качества (аккуратности) биопсии сторожевых лимфатических узлов.

3. Выявленные сторожевые лимфатические узлы, непораженные метастазами у 96,9% больных адекватно отражают состояние аксиллярного лимфоколлектора и не требуют расширения объема лимфодиссекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Observations on a "Sentinel node" in cancer of the paratid / E. A. Gould // *Cancer*. – 1960. – Vol. 13. – P. 77-78.
2. Cabanas, R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma / R. M. Cabanas // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39. – P. 456-466.
3. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer / P. J. Borgstein [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232, N 1. – P. 81-89.
4. Giuliano, A. E. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection / A. E. Giuliano // *J. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 62, N 2. – P. 75-79.
5. The sentinel node in breast cancer: a multicenter

validation study / D. Krag [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 941-946.

6. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes / U. Veronesi [et al.] // *The Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1864-1867.

7. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer / C. E. Cox [et al.] // *Ann. Rev. Med.* – 2000. – Vol. 51. – P. 525-542.

8. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery / C. Changsri [et al.] // *Breast. J.* – 2004. – Vol. 10. – P. 392-397.

9. Kelley, M. C. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer / *Am. J. Surg.* – 2004. – Vol. 188. – P. 49-61.

10. Klimberg, S.V. A change in paradigm of breast cancer treatment – Not technique – for nodal staging / S. V. Klimberg // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10, N 9. – P. 1000-1001.

11. Gurleyik, G. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for the assessment of axillary status in patients with early (T1) breast carcinoma / G. Gurleyik [et al.] // *JCPSP*. – 2005. – Vol. 15, N 11. – P. 697-700.

12. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer / F. J. Fleming [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 73-76.

13. Follow-up of cases with false-negative pathologic sentinel nodes in breast cancer / T. Nagashima [et al.] // *Breast Cancer*. – 2004. – Vol. 11. – P. 175-179.

14. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implication and biological analysis / M. Greco [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 1-7.

15. Hieken, T. J. The value of sentinel lymph node biopsy in elderly breast cancer patients / T. J. Hieken, S. Nettnin, J. M. Velasco // *Am. J. Surg.* – 2004. – Vol. 188. – P. 440-442.

Адрес для корреспонденции

RAKUS

Latvian Oncology Center

4th dept of oncosurgery,

Ģipokrata 4, Riga, Latvia, LV-1079,

тел.: +37167042084,

тел.моб: +37129252651,

e-mail: sergejs.jan@gmail.com,

Янушкевич С.В.

Поступила 3.08.2009 г.