

## Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность

А.Х. Исмагилов<sup>1</sup>, Н.Г. Аснина<sup>2</sup>, Г.А. Азаров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава Республики Татарстан;

Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; Россия, 394018 Воронеж, Университетская площадь, 1;

<sup>3</sup>БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

**Контакты:** Наталия Георгиевна Аснина andrey050569@yandex.ru

Настоящий обзор посвящен концепции биопсии сигнальных лимфатических узлов, приобретающей все большее признание и введенной для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC). С момента появления органосохраняющих операций биопсия сигнальных лимфатических узлов — 2-е наиболее значимое достижение в хирургическом лечении рака молочной железы, так как обеспечивает уменьшение частоты осложнений, которые нередко возникают после подмышечно-подключичной лимфаденэктомии, длительности госпитализации и стоимости лечения.

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

**Для цитирования:** Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Азаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):38–46.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-38-46

### Sentinel lymph node biopsy: history and current concepts

A.Kh. Ismagilov<sup>1</sup>, N.G. Asnina<sup>2</sup>, G.A. Azarov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

<sup>2</sup>Voronezh State University; 1 University Square, Voronezh 394018, Russia;

<sup>3</sup>Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia

The present review is devoted to the concept of sentinel lymph node biopsy, which is an increasingly recognized method that was included into the guidelines for surgical treatment of various tumors developed by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Since the implementation of organ preservation surgeries, lymph node biopsy is considered the second most significant achievement in surgical treatment of breast cancer, because it reduces the frequency of complications (which often occur after axillary-subclavian lymphadenectomy), duration of hospital stay and treatment expenditures.

**Key words:** breast cancer, sentinel lymph node biopsy

**For citation:** Ismagilov A.Kh., Asnina N.G., Azarov G.A. Sentinel lymph node biopsy: history and current concepts. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):38–46.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно выявляют около 1,38 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). В России заболеваемость РМЖ в 2014 г. составила 44,95 случая на 100 тыс. женщин, в 2015 г. — 45,89 случая на 100 тыс. женщин. В последние годы смертность от РМЖ в России остается на высоком уровне — 15,86 случаев на 100 тыс. женщин (по данным на 2015 г.). В то же время частота выявления РМЖ на ранних стадиях увеличивается: так, в России в 2014 г. она составила 68,1 случая на 100 тыс. женщин, а в 2015 г. — 69,5 случая на 100 тыс. женщин.

На сегодняшний день в стандарты хирургического лечения злокачественных опухолей различных органов

входит обязательное удаление всех лимфатических коллекторов. Такой подход вызван прежде всего тем, что злокачественные опухоли характеризуются как гематогенным, так и лимфогенным метастазированием, и склонность опухолей к диссеминации по лимфатическим и кровеносным сосудам является основной проблемой в лечении онкологических заболеваний [1].

### Классификация, анатомия и топография подмышечных лимфатических узлов

Существуют различные подходы к формированию классификаций подмышечных лимфатических узлов (ЛУ).

Установлено, что ЛУ, за некоторым исключением, располагаются по ходу кровеносных сосудов, чаще по ходу подмышечной вены [2]. В связи с этим А.И. Шведович за основу классификации подмышечных ЛУ берет подмышечный сосудисто-нервный пучок (СНП), вдоль которого располагаются лимфатические сосуды и узлы [2]. По ходу подмышечных кровеносных сосудов, пучков и нервов плечевого сплетения выявляются ЛУ в виде скоплений или одиночных образований, соединяющихся между собой посредством лимфатических сосудов и таким образом представляющих собой цепочку. В этой цепочке А.И. Шведович выделяет 3 нерезко обособленных скопления в нижнем (наружном), среднем (центральной) и верхнем (внутреннем) участках. Узлы, располагающиеся в нижней части СНП, рядом с латеральной стенкой подмышечной ямки, обозначаются как латеральные (нижние), или плечевые, находящиеся в центральной части — центральные, в верхней части, в верхушке подмышечной ямки — апикальные (верхние), или верхушечные. Таким образом, вдоль СНП ЛУ располагаются в виде цепочки, в которой выделяют 3 группы узлов: латеральную, центральную и верхушечную, через которые происходит отток лимфы в вышележащие лимфатические коллекторы, а также подлопаточную и медиальную группы узлов, откуда лимфа направляется в подмышечную лимфатическую цепочку (рис. 1).

**Латеральная группа** подмышечных ЛУ находится в начальном участке подмышечной лимфатической цепочки. Согласно данным В.П. Мисника [3], число этих узлов варьирует от 1 до 8. Узлы этой группы принимают лимфу от верхней конечности [4]. Отмечено, что на уровне грудного треугольника латеральные

подмышечные ЛУ чаще размещаются у ствола срединного нерва.

**Центральная группа** подмышечных ЛУ располагается на уровне грудного и подгрудного треугольников, по ходу подмышечной вены до верхнего края малой грудной мышцы. Большинство узлов этой группы размещаются вокруг начала латеральной грудной артерии и конечного участка одноименной вены [2–5]. Эти узлы получают лимфу от молочной железы и верхней конечности, число их варьирует от 2 до 12.

**Верхушечная группа** подмышечной лимфатической цепочки проходит вдоль СНП на уровне ключично-грудного треугольника, и в нее оттекает лимфа от всех групп подмышечных ЛУ.

Кроме узлов подмышечной лимфатической цепочки выделяют еще 2 отдельные группы: *подлопаточную (заднюю)* и *медиальную (грудную)*. Подлопаточные ЛУ размещаются вдоль подлопаточных кровеносных сосудов, число их варьирует от 1 до 11 [3]. Медиальные ЛУ образуют 2 скопления по ходу латеральной и медиальной ветвей латеральной грудной артерии и соответствующих притоков одноименной вены и на фасции, покрывающей переднюю зубчатую мышцу. Один из узлов нижнего скопления (узел Зоргиуса) располагается на уровне III ребра или III межреберного промежутка [6]. Согласно данным ряда авторов [3], по размерам он превосходит другие узлы этой группы, однако является не всегда.

Кроме перечисленных групп подмышечных ЛУ необходимо выделить группу *парааксиллярных (околоподмышечных)*, которые располагаются в непосредственной близости от подмышечной ямки и включают дельтогрудные, межгрудные и околомаммарные ЛУ [7]. Их расположение соответствует латеральному краю молочной железы.

По данным В.П. Мисника [3], среднее число подмышечных ЛУ у лиц зрелого возраста составляет 30, по данным С. Schremmer — 20 [8]. Число подмышечных ЛУ, обнаруженных во время операции по поводу РМЖ у женщин, превышает их число, выявленное в результате анатомического препарирования. Различие между клиническими и анатомическими данными в числе подмышечных и межгрудных ЛУ, возможно, связано с гиперплазией лимфоидной ткани по ходу лимфатических сосудов, идущих от молочной железы. Возникающая в этом случае местная лимфоидная реакция, скорее всего, связана с изменением иммунной реактивности в данной части организма [9].



**Рис. 1.** Группы лимфатических узлов: 1 — плечевая; 2 — латеральная; 3 — центральная; 4 — медиальная; 5 — нижняя; 6 — парастеральная; 7 — надключичная; 8 — подключичная (апикальная)

**Fig. 1.** Groups of lymph nodes: 1 — brachial; 2 — lateral; 3 — central; 4 — medial; 5 — inferior; 6 — parasternal; 7 — supraclavicular; 8 — subclavicular (apical)

### История хирургического лечения рака молочной железы

Разработка методологии радикальной мастэктомии явилась трудоемким и долгим процессом, начатым еще в середине XVIII века Дэвидом Пейти, теоретически обоснованным Анри-Франсуа Ледраном

(теория поэтапного распространения РМЖ) и, возможно, Уильямом Хэндли (теория распространения опухоли по здоровой ткани) и завершенным (а в дальнейшем и широко внедренным в клиническую практику) Уильямом Холстедом в 1894 г. В методологию радикальной мастэктомии по Холстеду, предусматривающей удаление в одном блоке молочной железы, большой грудной мышцы и подмышечно-подключично-подлопаточной клетчатки, не включалось удаление надключичных и парастеральных ЛУ [10].

В течение 70 лет операция по Холстеду считалась стандартом хирургического лечения РМЖ, но с 1958 г. появились новые концепции, такие как модифицированная радикальная мастэктомия по Пейти—Дайсону с сохранением большой грудной мышцы [6, 11] и подмышечно-грудинная мастэктомия по Урбану—Холдину [12], которые, впрочем, по результатам международного рандомизированного исследования во главе с U. Veronesi [13, 14] не продемонстрировали достоверного улучшения общей выживаемости больных в сравнении с классической мастэктомией по Холстеду. Однако данное исследование дало толчок к разработке органосохраняющих и сберегающих операций.

В 2002 г. профессор В.Ф. Семиглазов в своей статье «Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность)» отметил, что поиск оптимальных методов местного лечения (прежде всего хирургического) шел в первую очередь по пути оценки значения иссечения той или иной группы регионарных ЛУ для отдаленных результатов и прогноза РМЖ и совпадал с односторонним представлением Холстеда о преимущественно лимфогенном распространении заболевания [10]. Однако многочисленные клинические испытания, проведенные в различных центрах и странах, показали, что удаление или, наоборот, сохранение регионарных ЛУ любой группы (подмышечных, подключичных, надключичных, парастеральных) может сказаться лишь на частоте регионарных рецидивов и, в сущности, не влияет на отдаленные результаты лечения, если судить по показателям выживаемости, а причиной смерти 70—85 % больных операбельным РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли [15]. Поэтому В.Ф. Семиглазов утверждает, что изменение хирургической тактики в сторону сужения вмешательства и сохранения большей части молочной железы в немалой мере связано с более широким восприятием онкологами биологической системной модели РМЖ Бернарда Фишера и, соответственно, с отказом от механистической «центробежной» теории Холстеда и его предшественников о поэтапном распространении РМЖ [16]. С точки зрения Б. Фишера, вид и объем местного лечения (операция + лучевая терапия) не играют ведущей роли в конечном исходе скрытого системного заболевания даже при минимальном размере первичной инвазивной опухоли.

Таким образом, восприятие онкологами системной модели Фишера, заключающейся, помимо сокращения объема удаляемых тканей молочной железы до секторальной резекции, в изменении тактических подходов в отношении удаления ЛУ различных уровней и зон регионарного метастазирования, представляется весьма логичным.

Тем не менее сторонники «классического» подхода (т. е. полного удаления регионарных зон метастазирования) видят в нем не только лечебный эффект (профилактика регионарного рецидива), но и основной способ получения прогностической информации (от N0 до N3), являющейся важным критерием в планировании последующей адъювантной химиотерапии, гормонотерапии и лучевого лечения. Именно поэтому появились методики более точного дооперационного и субоперационного определения состояния регионарных ЛУ: прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, цветная лимфоэзография, субоперационная сцинтиграфия с операционным радиощупом, цветная лимфография лимфофурином и другими красителями лимфатических коллекторов [17].

#### **Целесообразность биопсии сигнальных лимфатических узлов и подмышечной диссекции**

Известно, что при РМЖ метастазы в подмышечных ЛУ появляются последовательно от 1-го ко 2-му, затем к 3-му уровню. Отсюда можно предположить, что если сигнальный (sentinel) ЛУ не содержит метастазов, то и другие ЛУ также не метастатические. Именно поэтому английский термин «sentinel» в отечественных центрах обычно переводят как «сторожевой», подразумевая защитную роль этих ЛУ на пути распространения раковых клеток по лимфатическим коллекторам. Это в известной мере соответствует основным принципам механистической «центробежной» теории Холстеда о поэтапном распространении РМЖ и лимфатических коллекторах как «сторожевых» бастионах на его пути. Тем не менее при отсутствии метастазов в сигнальных и невысокой вероятности их в остальных ЛУ существует вероятность появления метастазов в других коллекторах (парастеральном и др.). Таким образом, по мнению В.Ф. Семиглазова, «sentinel» правильнее переводить как «сигнальный», и статус этих ЛУ — скорее сигнал регионарного благополучия (pN0) или неблагополучия (pN1) [7, 15, 18].

#### **Концепция и методики биопсии сигнальных лимфатических узлов**

Благодаря маммографическому скринингу резко возросло число больных РМЖ с непораженными метастазами ЛУ, у которых «классическое» удаление всех уровней ЛУ является избыточной калечащей процедурой. Биопсия сигнальных ЛУ (БСЛУ) разрабатывается с целью определения состояния подмышечных ЛУ

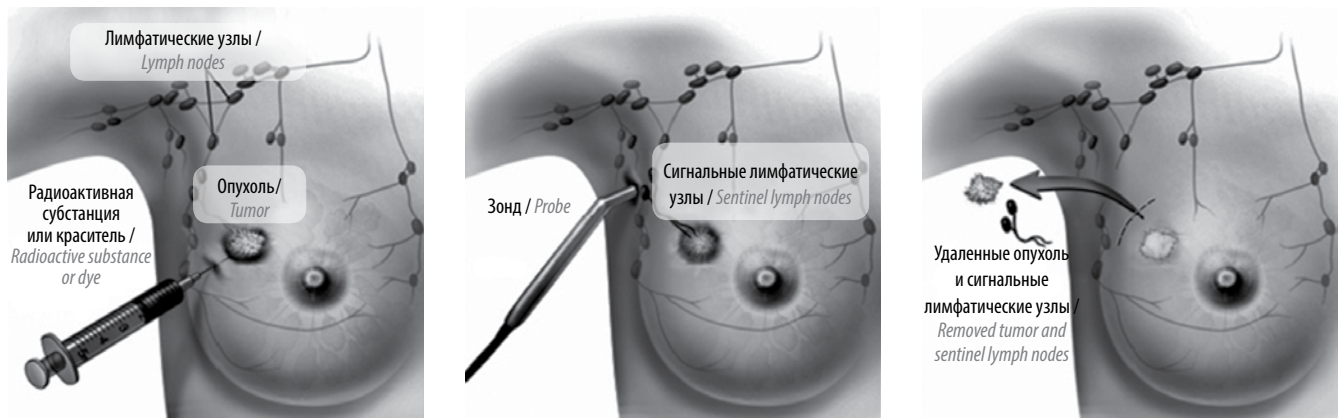


Рис. 2. Методика биопсии сигнальных лимфатических узлов

Fig. 2. Technique of sentinel lymph node biopsy

без удаления большей части клетчатки подмышечной области. Сигнальный ЛУ определяется как 1-й ЛУ на пути лимфооттока. Отсутствие метастазов в сигнальных ЛУ теоретически свидетельствует о нормальном статусе остальных ЛУ регионального коллектора, исключая необходимость выполнять полную подмышечно-подключичную лимфаденэктомию.

Концепция БСЛУ приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC). С момента появления органосохраняющих операций БСЛУ – 2-е наиболее значимое достижение в хирургическом лечении РМЖ, так как обеспечивает уменьшение частоты осложнений, которые нередко возникают после подмышечно-подключичной лимфаденэктомии, времени госпитализации и стоимости лечения, а также позволяет более точно определять показания к назначению адъювантной терапии [7].

Основной принцип, на котором основывается методика БСЛУ, заключается во введении в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к ЛУ, непосредственно связанному с первичным опухолевым очагом (рис. 2) [8, 19, 20].

Методика БСЛУ развивалась быстро, поэтому в настоящее время техники ее выполнения разнообразны, но нет стандартов и остается множество спорных вопросов касательно оптимального метода идентификации сигнальных ЛУ, обнаружения микрометастазов и ограничения выполнения полной подмышечно-подключичной лимфаденэктомии.

#### Идентификация сигнальных лимфатических узлов

По данным исследований С.Е. Сох, Н.С. Cody и Японского общества рака молочной железы,

информативность результатов при использовании контрастно-визуального метода идентификации сигнальных ЛУ составляет 80, 81 и 74 % соответственно, изотоп-ассоциированного метода (введение радиофармпрепарата) – 89, 87 и 74 % соответственно, комбинированного метода (комбинация красителя и радиоизотопного маркера) – 96, 95 и 94 % соответственно.

Метод с использованием магнитных наночастиц (диаметром менее 30 нм) оксидов железа, соединенных с биологически совместимыми молекулами (гамма- $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и др.), рассматривается в настоящее время в качестве альтернативы комбинированного метода. Было проведено исследование Nordic SentiMag, посвященное эффективности использования наночастиц супероксида парамагнитного железа (superparamagnetic iron oxide, SPIO) и технеция-99 ( $^{99}\text{Tc}$ ) в комбинации с синим красителем в обнаружении сигнального ЛУ при РМЖ. Цель исследования состояла в оценке эффективности наночастиц SPIO в качестве трассера при БСЛУ в сравнении с  $\text{Tc}99$  и синим красителем, а также в изучении продолжительности периода обесцвечивания кожи после инъекции SPIO. Уровень обнаружения сигнальных ЛУ при использовании SPIO был сравним со стандартным методом (97,1 % против 97,6 %,  $p = 0,76$ ). Таким образом, использование SPIO является эффективным методом для обнаружения сигнальных ЛУ при РМЖ.

Флуоресцентный метод обнаружения сигнальных ЛУ – метод флуоресцентной лимфографии с применением зеленого индоцианина – имеет свои технологические особенности: в большинстве случаев сигнальные ЛУ не визуализируются через кожу, их нужно искать в ране, ориентируясь на ход лимфатического протока. Продолжительность поиска сигнального ЛУ от момента введения индоцианина составляет 15–30 мин. Метод не уступает радионуклидному по частоте обнаружения сигнальных ЛУ и частоте ложноотрицательных результатов. Подобные результаты



сообщаются в метаанализе D.M. Miltenburg и соавт., где показана высокая частота обнаружения сигнальных ЛУ при использовании комбинированной методики.

Таким образом, действующие принципы международных экспертов и научных обществ, рекомендуемых метод идентификации сигнальных ЛУ с одновременным использованием радиоизотопного маркера и красителя (комбинированный метод), являются весьма целесообразными [18].

### Варианты введения красителя и радиофармпрепарата

Оптимальное место инъекции красителя или радиоизотопа для обнаружения сигнальных ЛУ остается предметом споров.

При выполнении БСЛУ у больных РМЖ используются следующие методы введения радиофармпрепарата:

- интратуморальный (внутриопухолевый), основанный на идее, что целью БСЛУ является определение 1-го ЛУ, который напрямую дренирует отток из опухоли. Однако при использовании этого метода существует потенциальная опасность диссеминации опухоли по ходу введения иглы;
- перитуморальный (околоопухолевый), описанный в большинстве ранних исследований и заключающийся в выполнении инъекции в паренхиму непосредственно вокруг опухоли. Однако при использовании этого метода возможны технические трудности из-за «эффекта засвечивания» от места перитуморального введения, особенно при локализации опухоли в верхне-наружном квадранте.

С целью уменьшения «эффекта засвечивания» и увеличения частоты обнаружения сигнальных ЛУ были проведены несколько исследований, в которых краситель или радиоизотопный маркер вводили подкожно или внутрикожно в проекции опухоли либо в ткань под ареолой (субареоларно).

Идея подкожного или внутрикожного введения базируется на представлении о том, что кожа, покрывающая ткань молочной железы, как и сама ткань, имеет одно эмбриональное происхождение и обладает одним лимфатическим дренированием.

W.M. Linehan показал, что лимфа из кожной и паренхимальной лимфатических сетей попадает в одни сигнальные ЛУ у большинства пациенток. В этих исследованиях изотоп-ассоциированный метод сопровождался обнаружением сигнальных ЛУ в 78 % случаев при перитуморальном введении и в 97 % случаев при внутрикожном введении ( $p < 0,001$ ). Поэтому было высказано предположение, что внутрикожное введение улучшает качество БСЛУ. Тем не менее в данном случае существует опасность регионального несоответствия — что изотоп попадет не в тот ЛУ, который дренирует опухоль.

Так как введение радиоизотопа подкожно или субареоларно предполагает увеличение частоты идентификации сигнальных ЛУ, такое введение становится все более популярным способом. Однако остается неясным, всегда ли подкожные, субареоларные, паренхимальные лимфатические пути имеют отток в одинаковые ЛУ. Также следует отметить, что внутрикожное введение, скорее всего, не способно помочь в обнаружении сигнальных ЛУ в парастернальной области, таким образом, парастернальные сигнальные ЛУ могут быть визуализированы после перитуморального введения.

Перитуморальный или подкожный, внутрикожный или субареоларный способы введения могут дополнять друг друга, улучшая качество БСЛУ. Для внутрикожного или субареоларного введения необходима небольшая доза радиоизотопа, что приводит к меньшему лучевому влиянию от места введения на область расположения сигнальных ЛУ, т.е. к более точной радиолокализации в подмышечной области. Если внутригрудные, межпекторальные ЛУ являются целью исследования, перитуморальное введение радиоизотопа в комбинации с внутрикожным периареоларным введением синего красителя может быть методом выбора. Таким образом, перитуморальное введение радиоизотопа улучшает обнаружение внутригрудных ЛУ, а внутрикожное введение синего красителя эффективно при выявлении подмышечных ЛУ. Для определения оптимального способа инъекции синего красителя и радиоизотопа необходимы дальнейшие исследования.

При *непальпируемых* опухолях место инъекции радиофармпрепарата должно определяться под ультразвуковым контролем.

Одновременное определение сигнальных ЛУ и непальпируемой опухоли было одним из инновационных методов, описанных в 1998 г. исследователями из Европейского института онкологии в Милане. Метод используется у пациенток с непальпируемым РМЖ для определения местоположения во время операции первичной опухоли и сигнального ЛУ и предполагает использование 2 видов трассирующих веществ: макроагрегата человеческого альбумина с размером частицы 10–150 мкм и нанокolloида альбумина с размером частицы 10–80 нм. Макроагрегат альбумина вводят в опухоль под ультразвуковым контролем, в то время как нанокolloид вводят внутрикожным способом по проекции опухоли. Фармакокинетика обоих радиотрассеров зависит от размера частицы: макроагрегат человеческого альбумина остается на месте внутриопухолевой инъекции, а нанокolloид распространяется через лимфатические сосуды к сигнальному ЛУ, где и накапливается. Обе мишени — первичная опухоль и сигнальный ЛУ — во время операции локализируются с использованием гамма-камеры. Это позволяет определить точное местоположение первичной опухоли,

чтобы выполнить БСЛУ и резекцию с краем здоровой ткани.

Инъекции в рубцы после резецированных опухолей также возможны, но в этих случаях результат не всегда бывает информативным из-за послеоперационного повреждения лимфатических сосудов.

#### Визуализация сигнальных лимфатических узлов

При введении красителя прокрашенные пораженные ЛУ определяют визуально.

Для БСЛУ были протестированы большинство красителей. Синий изосульфат — моносодиевая соль 2,5-дисульфат трифенилметана — доступен в США, тогда как в Европе широко используется запатентованный сине-фиолетовый контраст — трифенилметан, похожий по структуре на синий изосульфат. Биохимически оба агента похожи и не обнаруживают различий в способности определять сигнальные ЛУ.

При введении коллоида, меченного радиоизотопом, пораженные ЛУ идентифицируются с помощью портированного детектора.

Вопрос об оптимальном размере частиц изотопов для БСЛУ остается дискуссионным. Одним из наибольших потенциальных препятствий является то, что малые по размеру частицы могут пройти сквозь сигнальные ЛУ и пометить последующие ЛУ. Частицы размером от 3 до 30 нм считаются эффективными для лимфосцинтиграфии, но идеальный радиоизотоп для БСЛУ, безусловно, отличается от изотопов, оптимизированных для визуализации всех ЛУ при сцинтиграфии. При большом размере частиц, с одной стороны, появление радиоизотопа в несигнальных ЛУ встречается редко, но с другой — наблюдается слабый лимфоотток изотопа от места инъекции.

Использование средних по размеру частиц радиоизотопа (200–1000 нм) предпочтительно, так как при этом достигается относительно высокая частота идентификации сигнальных ЛУ и только 1 или 2 сигнальных ЛУ могут быть обнаружены даже на следующие сутки после инъекции. Этот подход при выполнении БСЛУ позволяет избежать необоснованного удаления несигнальных ЛУ.

Радиоизотоп по лимфатическим путям попадает в сигнальные ЛУ и концентрируется там, создавая «горячее пятно» по отношению к окружающим тканям. Продолжительность инъекции не является критическим параметром, однако она должна быть адекватной, для того чтобы радиоизотоп попал в сигнальный ЛУ. Рациональное временное окно для обнаружения сигнальных ЛУ составляет от 2 до 24 ч с момента инъекции радиоизотопа. Доза радиоизотопа варьирует от 7 до 370 МБк. D. Krag рекомендует признать стандартом активность в 37 МБк (1 мКи), предполагая, что ее использование обеспечивает легкое обнаружение сигнальных ЛУ с помощью радиосхупа. Однако

и при дозе 11 МБк (0,3 мКи) были показаны одинаково эффективные результаты у большинства пациенток при перитуморальном введении радиоизотопа. В других исследованиях сигнальные ЛУ были обнаружены при помощи радиосхупа даже через 24 ч после инъекции коллоида альбумина, меченного  $^{99m}\text{Tc}$  с активностью 7 МБк (0,2 мКи).

Меньшая доза радиоизотопа считается предпочтительной, так как уменьшает влияние большой радиоактивности за счет «эффекта засвечивания» в месте введения изотопа и избавляет от лишней лучевой нагрузки хирурга и медицинский персонал.

Следует отметить, что на сегодняшний день разработаны инновационные техники, предполагающие использование новейших радиотрассеров для визуализации сигнальных ЛУ при РМЖ. Так, H.W. Baker и J.A. Urban (2015) оценили полноценность нового радиофармпрепарата —  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept. Данный препарат представляет собой очень мелкие частицы (размером 7,1 нм), которые связываются с рецепторами CD206 ретикулоэндотелиальных клеток в ЛУ [19, 21, 22]. В исследовании сравнили эффективность идентификации сигнального ЛУ с использованием коллоида сульфида теллура и  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept; оба метода были дополнены использованием красителя. Использование нового радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept позволило удалять значительно меньшее число ЛУ в сравнении с методом, предполагающим использование коллоидного сульфида теллура.

На сцинтиграфическом изображении сигнальный ЛУ визуализируется как центр повышенного накопления трассирующего препарата на пути тока лимфы. Обычно определяется 1 ЛУ, однако нередко отмечается повышенное накопление трассирующего препарата в нескольких ЛУ.

Лимфосцинтиграфия также может помочь в установлении лимфатических коллекторов и ЛУ и определении непредсказуемого направления лимфооттока. Этот метод хорошо изучен при меланоме, где он определяет направления лимфатического дренирования и напрямую влияет на хирургическое лечение. Однако при РМЖ эффективность предоперационной лимфосцинтиграфии остается спорной. Основное преимущество лимфосцинтиграфии в том, что она позволяет на дооперационном этапе идентифицировать сигнальные ЛУ и тем самым уменьшить объем диссекции. В некоторых исследованиях при помощи лимфосцинтиграфии удалось обнаружить сигнальные ЛУ у 75–98 % пациенток. В исследовании, выполненном J. Kollias, сигнальные ЛУ были обнаружены у 113 из 116 (97 %) пациенток с положительной лимфосцинтиграфией и только у 29 из 53 (55 %) пациенток с безрезультатной лимфосцинтиграфией. M. Noguchi использовал радиосхуп для обнаружения сигнальных ЛУ у всех пациенток с накоплением радиоизотопа

при лимфосцинтиграфии. Таким образом, положительная лимфосцинтиграфия является важным фактором, ассоциированным с успешной радиолокализацией сигнальных ЛУ во время операции.

**Флуоресцентная лимфография** — относительно новая технология. Первая публикация, посвященная применению индоцианина для поиска сигнальных ЛУ без использования эффекта флуоресценции, относится к 1999 г. [20] и сообщает об успешном обнаружении сигнальных ЛУ у 127 из 172 (74 %) больных РМЖ. Первое использование индоцианина, основанное на флуоресцентной навигации, также принадлежит японским авторам. В исследовании W.S. Halsted сигнальные ЛУ были обнаружены в 94 % случаев [6]. По данным В. Ballardini и соавт., флуоресцентный метод с применением индоцианина позволяет находить сигнальные ЛУ в 99,6 % случаев. Таким образом, флуоресцентная лимфография с индоцианином позволяет легко идентифицировать сигнальные ЛУ с частотой 94–100 %, что не ниже или даже выше, чем при использовании радиоактивных маркеров, и может использоваться как самостоятельный метод [23–25].

#### **Сложности при выполнении биопсии сигнального лимфатического узла**

Несмотря на использование все более эффективных радиофармпрепаратов и диагностических инструментов, есть некоторые ограничения в маркировке радиоактивным коллоидом сигнальных ЛУ. Так, в отдельных случаях присутствие опухолевых клеток в лимфатических сосудах, которые несут лимфу от опухоли, может привести к полной блокировке этих сосудов и, как следствие, к неудаче при маркировке сигнальных ЛУ (ложноотрицательные результаты) или к маркировке не сигнальных ЛУ (ложноположительные результаты).

Визуализация сигнальных ЛУ у пациенток, перенесших операцию на молочной железе, а также у пациенток с большими центральными опухолями, для которых характерна более низкая чувствительность маркировки ЛУ, также представляет большие диагностические сложности.

**Парастеральные (внутренние грудные) лимфатические узлы.** Техника БСЛУ предполагает возможность идентификации не только аксиллярных, но и внутренних грудных ЛУ, частота встречаемости которых составляет до 43 % случаев в зависимости от объема, метода введения и типа коллоидного радиоизотопа, локализации опухоли.

Рекомендации, касающиеся хирургии внутренних грудных ЛУ, спорные: нет консенсуса в вопросе о целесообразности парастеральной лимфодиссекции при РМЖ с обнаруженными положительными ЛУ этой области, проведение биопсии сигнальных парастеральных ЛУ также находится в стадии изучения.

Положительные парастеральные ЛУ чаще определяются при опухоли более 2 см в диаметре.

У пациенток с отрицательными подмышечными ЛУ в 8–10 % случаев могут определяться метастазы в парастеральных ЛУ.

Информация о состоянии парастеральных ЛУ важна для определения тактики системного лечения и решения вопроса о зонах послеоперационного облучения.

Для оценки состояния парастерального лимфатического аппарата целесообразно использовать магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию [23].

**Интрамаммарные лимфатические узлы.** Во время биопсии сигнальных подмышечных ЛУ в 1–28 % случаев могут определяться интрамаммарные ЛУ. Большинство исследователей сообщают о высокой вероятности дополнительных подмышечных метастазов в случае поражения интрамаммарных ЛУ, т. е. положительные интрамаммарные ЛУ имеют такое же предсказательное значение для оценки стадирования РМЖ, как и положительные подмышечные ЛУ.

Таким образом, для пациенток с положительными внутригрудными ЛУ по результатам БСЛУ целесообразно рассмотреть вопрос о необходимости выполнения аксиллярной лимфодиссекции, даже если подмышечная область клинически отрицательна.

#### **Обновленные рекомендации Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) по выполнению биопсии сигнального лимфатического узла**

Рекомендации были разработаны на основании результатов 9 рандомизированных клинических испытаний и 13 когортных исследований [26].

На вопрос о возможности избежать подмышечной лимфаденэктомии у пациенток без метастазов по результатам БСЛУ и необходимости подмышечной лимфодиссекции при наличии метастазов по данным БСЛУ были получены следующие ответы:

- подмышечная лимфодиссекция не должна быть выполнена пациенткам без метастазов в сигнальных ЛУ;
- подмышечная лимфодиссекция не рекомендуется большинству пациенток с метастазами в 1 или 2 сигнальных ЛУ, которым выполняется лампэктомия с последующей адьювантной лучевой терапией на молочную железу в режиме традиционного фракционирования дозы облучения;
- пациенткам с наличием изолированных опухолевых клеток в сигнальном ЛУ выполнение аксиллярной лимфодиссекции не рекомендуется [27].

Показания к выполнению БСЛУ при раннем РМЖ:

- мультифокальная опухоль (если стадия рака допускает проведение мастэктомии);
- пациентки с протоковой карциномой *in situ*, которым планируется проведение мастэктомии;
- пациентки, которым выполнялись операции на молочной железе/подмышечной области, или пациентки, которым проведено дооперационное системное лечение.

Противопоказания к выполнению БСЛУ при раннем РМЖ:

- местное распространение (Т3/Т4), агрессивный характер роста опухоли;
- воспалительная форма РМЖ (вероятность ложноотрицательных результатов БСЛУ

высока ввиду затрудненного оттока лимфы по патологически измененным подкожным лимфатическим сосудам);

- протоковая карцинома *in situ*, если планируется проведение лампэктомии;
- беременность.

Показания к выполнению аксиллярной лимфодиссекции:

- клинически определяемые или верифицированные при пункционной биопсии метастазы;
- положительный сигнальный ЛУ у пациенток, которым планируется выполнение мастэктомии и не планируется проведение послеоперационной лучевой терапии;
- более 3 положительных сигнальных ЛУ [28].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mamtani A., Barrio A.V., King T.A. et al. Age and receptor status do not indicate the need for axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3467–74. DOI: 10.1245/s10434-016-5246-8.
2. Шведавченко А.И. Закономерности анатомии и топографии лимфатических узлов. Морфологические ведомости 2006;(1–2):190–2. [Shvedavchenko A.I. Anatomy and topography of lymph nodes. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter* 2006;(1–2): 190–2. (In Russ.)].
3. Мисник В.П. Анатомия лимфатических узлов, расположенных рядом с подмышечной ямкой у взрослого человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1979;(7):34–9. [Misnik V.P. Anatomy of lymph nodes located near the axillary fossa in adults. *Archive of Anatomy, Histology and Embryology* 1979;(7):34–9. (In Russ.)].
4. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическое руководство по клинической маммологии. М.: АБВ-пресс, 2006. 136 с. [Davydov M.I., Letyagin V.P. *Clinical mammology (practical guideline)*. Moscow: ABV-press, 2006. 136 p. (In Russ.)].
5. Sorgius W. Über die Lymphgefäße der weiblichen Brustdrüse. Inaug. Dissert., Strasbourg, 1880.
6. Halsted W.S. The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894;20(5):497–555. PMID: 17860107.
7. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Криворотко П.В. и др. Методические вопро-
- сы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(2):90–4. [Semiglazov V.F., Kanaev S.V., Krivorot'ko P.V. et al. Methodological aspects of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013;59(2):90–4. (In Russ.)].
8. Schremmer C. Untersuchungen zur normalen Grosse der Axillären Lymphknoten im Erwachsenenalter u. Dirch. *Gesundheitsw* 1976;31(36):1721–4.
9. Шведавченко А.И., Высоцкая И.В., Михайленко О.С. и др. Некоторые аспекты анатомии подмышечных лимфатических узлов. Опухоли женской репродуктивной системы 2009;(1–2): 21–6. [Shvedavchenko A.I., Vysotskaya I.V., Mikhailenko O.S. et al. Some aspects of axillary lymph nodes anatomy. *Opuhkhli zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2009;(1–2):21–6. (In Russ.)].
10. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). Практическая онкология 2002;1(3):21–8. [Semiglazov V.F. *Surgical treatment of breast cancer (history and current concepts)*. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2002;1(3):21–8. (In Russ.)].
11. Halsted W.S. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast. *Ann Surg* 1898;28(5): 557–76.
12. Urban J.A., Baker H.W. Radical mastectomy in continuity with en block resection of the internal mammary lymph chain. *Cancer* 1952;5(5):992–1008.
13. Veronesi U., Banfi A., Saccozzi R. et al. Conservative treatment of breast cancer. A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer* 1977;39(6 suppl): 2822–6. PMID: 326380.
14. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864–7.
15. Криворотко П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 1):4–8. [Krivorot'ko P.V., Dashyan G.A., Paltuev R.M. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Zlokachestvennye opukhli = Malignant Tumors* 2016;4(special issue 1): 4–8. (In Russ.)].
16. Fisher B. Five year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1985;312(11):665–73.
17. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Проблемы хирургического лечения рака молочной железы (Целесообразность биопсии сигнальных лимфатических узлов. Местное хирургическое лечение при определяемых отдаленных метастазах). Практическая онкология 2010;11(4):217–20. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. Problems in surgical treatment of breast cancer (Feasibility of sentinel lymph node biopsy. Local surgical treatment in patients with distant metastases). *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(4):217–20. (In Russ.)].
18. Дашян Г.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. и др. Биопсия сигнальных



- лимфатических узлов при раке молочной железы: учебно-методическое пособие. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2015. С. 17–30. [Dashyan G.A., Krivorot'ko P.V., Novikov S.N. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a tutorial. Saint Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 2015. Pp. 17–30. (In Russ.)].
19. Dixon J.M., Dobie V., Chetty U. The importance of interpectoral nodes in breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):334–6. PMID: 8398328.
  20. Cappello F., Bellafiore M., Palma A. et al. Study of axillary lymph node asymmetry in a female population. *J Anat* 2001; 199(Pt 5):617–20. PMID: 11760893.
  21. 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;4(спецвыпуск):9–13. [Portnoy S.M., Kuznetsov A.V., Shakirova N.M. et al. Sentinel lymph node biopsy using fluorescent lymphography. Preliminary results. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2016;4(special issue):9–13. (In Russ.)].
  22. Rotter J. Zur topographie des mamma-carcinoma. *Arch klinische Chir* 1899;58:346–56.
  23. Wishart G.C., Loh S.W., Jones L., Benson J.R. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(8):651–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.05.007.
  24. Ballardini B., Santoro L., Sangalli C. et al. The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1332–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.004.
  25. Xiong L., Gazyakan E., Yang W. et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(7):843–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.228.
  26. Lyman G.H. 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(13):1365–83. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1177.
  27. Olson J.A., McCall L.M., Beitsch P. et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3530–35. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.5630.
  28. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi7–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt284.

#### Вклад авторов

А.Х. Исмагилов: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация;

Г.А. Азаров: обзор публикаций по теме статьи;

Н.Г. Аснина: написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov: review of publications of the article's theme, article editing, scientific consultation;

G.A. Azarov: review of publications of the article's theme;

N.G. Asnina: article writing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.