

УДК 618.219-006.6:616.428-076

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-81-84

Методы биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы, применяемые в России

А.С. Соловьева¹, С.М. Портной²¹ Медицинская клиника Национального агентства клинической фармакологии и фармации, Москва, Россия;² ООО «Фрау Клиник», Москва, Россия

Биопсия сигнальных лимфатических узлов является общепринятой процедурой у больных раком молочной железы с клинически непораженными лимфатическими узлами. Классическим здесь с начала 1990-х годов стал радиоизотопный метод исследования с меченым коллоидом. Однако данный метод имеет ряд недостатков, которые могут быть устранены с появлением флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым. В настоящем обзоре отражены современные подходы к выполнению биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы, применяемые в России.

Ключевые слова: рак молочной железы, сигнальные лимфатические узлы, радиофармпрепарат, индоцианин зеленый

Поступила в редакцию 06.07.2020 г. Принята к печати 20.10.2020 г.

Для цитирования: Соловьева А.С., Портной С.М. Методы биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы, применяемые в России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:81–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-81-84

Для корреспонденции: Соловьева Анастасия Степановна – врач Медицинской клиники НАКФФ (109089, г. Москва, ул. Угрешская, 2/7), ORCID: 0000-0003-2402-7980; e-mail: doc.soloveva.as@gmail.com

The methods of the biopsy the sentinel's lymph nodes on breast cancer in Russia

A.S. Soloveva¹, S.M. Portnoy²¹ Medical Clinic of the National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russian Federation;² Frau Klinik LLC, Moscow, Russia

Summary: Biopsy of the sentinel's lymph nodes is a standard procedure for patients having breast cancer with clinically non-affected lymph nodes. Radioisotope research method with marked colloid has become classic since 1990s. However, this method has some drawbacks, which can be removed with the appearance of fluorescent lymphography using indocyanine green. In this survey there is a contemporary approach to making biopsies of the sentinel's lymph nodes of the patients having breast cancer applied in Russia.

Keywords: breast cancer, sentinel's lymph nodes, radiopharmaceutical, indocyanine green

Received: 6 July 2020; Accepted: 20 October 2020

For citation: Soloveva AS, Portnoy SM. The methods of the biopsy the sentinel's lymph nodes on breast cancer in Russia. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:81–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-81-84

Corresponding author: Anastasia S. Soloveva, MD, Medical Clinic of the National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy (2/7 Ugreshskaya St., Moscow, 109089, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2402-7980; e-mail: doc.soloveva.as@gmail.com

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) относится к базовым методам диагностики лимфогенных метастазов у больных раком молочной железы (РМЖ). На основании приказа Минздрава Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 данный метод относится к высокотехнологичной медицинской помощи. Начало исследования биопсий СЛУ при РМЖ было положено А. Guliano в 1991 г. Для визуализации лимфоузлов использовались инъекции изосульфана синего. Процедура заканчивалась аксиллярной лимфодиссекцией I–III уровня [1].

Концепцию СЛУ приняли не сразу, только в 2001–2002 гг. было доказано, что сигнальным можно считать первый лимфатический узел на пути лимфооттока от опухоли [2–4]. Также в 2000 г. были опубликованы результаты исследования, посвященного целесообразности аксиллярной лимфодиссекции. В нем приняли участие 125 больных РМЖ с опухолями размером

до 4 см. Частота нахождения СЛУ доходила до 99 %, осложнения процедуры в виде серомы зарегистрированы у двух человек. Метастазы в СЛУ были найдены в 46 % наблюдений. В случае отсутствия метастазов аксиллярная лимфодиссекция и лучевая терапия не проводились. При такой тактике в течение последующих 39 месяцев не было диагностировано ни одного регионарного рецидива опухоли [5]. В 2005 г. биопсия СЛУ была рекомендована Американским обществом клинических онкологов больным ранним РМЖ [6].

Общепринятым методом поиска СЛУ считается радиоизотопный с использованием радиоактивного коллоида. В его основу легли работы 1970–1980 гг., в которых была продемонстрирована универсальность радиоколлоидной лимфосцинтиграфии. Исследования проходили на животных, которым подкожно вводили радиоактивный коллоид, после чего при помощи гамма-датчика находили лимфатические узлы. Первое

применение радиоколлоида для поиска СЛУ у человека датировано 1993 г. Нефилтрованный коллоид серы человека, меченный технецием-99m, вводили пациентам с РМЖ в аксиллярную зону (частота нахождения СЛУ составила 82 %) [7]. В 1997 г. U. Veronesi et al. [8] представили результаты работы по поиску лимфоузлов с помощью предоперационного введения меченного радиоколлоидом альбумина и интраоперационного гамма-зондирования. СЛУ были выявлены в 98 % случаев. Совместное применение красителя и радиоизотопа для поиска лимфоузлов было предметом ряда многоцентровых исследований, в которых установлено, что диагностическая ценность такого подхода достоверно выше [9–13].

Первая научная работа по выявлению СЛУ при РМЖ с использованием радиофармпрепарата и красителя в России была выполнена на базе Московского государственного медико-стоматологического университета. В качестве лимфотропного средства применяли коллоид «Наноцисс», меченный радиоактивным технецием. Его растворяли физиологическим раствором до объема 2–8 мл и вводили в четыре–восемь точек в зависимости от размера и локализации опухоли. Спустя 3–48 часов после введения препарат начинал определяться при обзорной скинтиграфии. Для визуализации СЛУ применяли синий краситель, который вводили в объеме 2–8 мл за 60 мин. до операции. Далее, интраоперационно с помощью портативного гамма-сканера по очагам накопления радиофармпрепарата находили СЛУ. После операции проводили гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов с окраской гематоксилином и эозином. СЛУ были найдены у 159 из 174 больных РМЖ категории cT_{1-3} с клинически непораженными и пораженными лимфоузлами – cN_0 и cN_{1-2} по классификации TNM 8-го пересмотра [14]. У 95 человек (54,6 %) метастазы в подмышечных лимфатических узлах обнаружены не были, в 60 случаях (34,5 %) установлена категория pN_1 и в 19 (10,9 %) – pN_2 . У 146 человек в СЛУ накапливался синий краситель, у 152 – радиофармпрепарат. Авторы заключили, что применение радиоактивного изотопа для исследования СЛУ эффективнее использования только красителя, а при сочетании методов частота обнаружения СЛУ достоверно выше – 91,4 % ($p < 0,05$) [15]. В статье В.Ф. Семиглазова и др. [16], обобщившей двадцатилетний опыт биопсий СЛУ при РМЖ, подробно описаны научные исследования, проводимые с радиоактивным коллоидом и красителем.

В основе метода с радиоактивным коллоидом лежит накопление радионуклида в ретикулоэндотелиальных клетках лимфатических узлов. Принято считать, что частота нахождения СЛУ должна превышать 95 %, а частота ложноотрицательных гистологических заключений находиться в пределах 5–10 %. Количество СЛУ может варьировать от двух до четырех, и по мере увеличения их количества снижается частота ложноотрицательных результатов. Оптимальным считается удаление трех СЛУ [17].

Для выполнения классической биопсии СЛУ необходимы радиоколлоидный препарат, обзорная скинтиграфия с применением компьютерного гамма-томографа, портативный гамма-детектор, специально оборудованная операционная, комната для патоморфологического исследования и защитная спецодежда для медицинского персонала. Подготовка к поиску лимфатических узлов начинается до операции. После введения радиофармпрепарата выполняется обзорная скинтиграфия, перед биопсией она повторяется, затем исследуют место введения препарата гамма-датчиком и маркируют на коже проекцию СЛУ. После удаления проводят срочное гистологическое исследование. Американская коллегия патологоанатомов рекомендует следующий алгоритм: разделить лимфатический узел пополам по продольной оси и с каждой стороны выполнить срез толщиной 1,5–2 мм. Чувствительность патоморфологической диагностики при метастазе размером более 2 мм составляет 98,1 %, при метастазе размером более 1 мм – 94,7 % и при метастазе размером более 0,2 мм – 77,8 % [18].

Длительное время контингент пациентов для биопсии СЛУ был ограничен. В него входили больные ранним РМЖ $cT_{1-2}N_0M_0$, в том числе перенесшие неоадъювантное лечение, у которых, по результатам пальпации, ультразвукового исследования и маммографии, регионарные лимфатические узлы не определялись как «позитивные». В случаях неоднозначных результатов обследования таким больным выполнялась пункционная биопсия с цитологическим исследованием. При обнаружении метастаза была показана аксиллярная лимфодиссекция I–III уровня. В 2019 г. группа экспертов университета Санта-Галлена одобрила биопсии СЛУ у больных РМЖ с опухолями размером более 5 см, и в случае поражения 1–2 СЛУ аксиллярная лимфодиссекция исключалась при обязательном проведении в последующем лучевой терапии. При невозможности лучевого воздействия выполнялась аксиллярная лимфодиссекция. Эксперты проголосовали против биопсий СЛУ у пациентов старше 70 лет с РМЖ $cT_1N_0M_0$ и люминальным А подтипом рака [19].

Больные РМЖ категории cN_1 до неоадъювантной системной химиотерапии могли стать кандидатами на биопсию СЛУ в случае перехода cN_1 в cN_0 при соблюдении определенных условий. Необходимо было клипировать позитивные лимфоузлы до проведения неоадъювантного лечения и прицельно исследовать не менее трех узлов, включая клипированные. При обнаружении микрометастазов и невозможности лучевого лечения рекомендовалась подмышечная лимфодиссекция. Пациентам с категорией cN_{2-3} , даже перешедшим в категорию cN_0 после неоадъювантной химиотерапии рекомендовалась подмышечная лимфодиссекция.

На протяжении последнего десятилетия активно развиваются новые методы биопсии СЛУ. К достоверным и перспективным относят метод флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым, первые

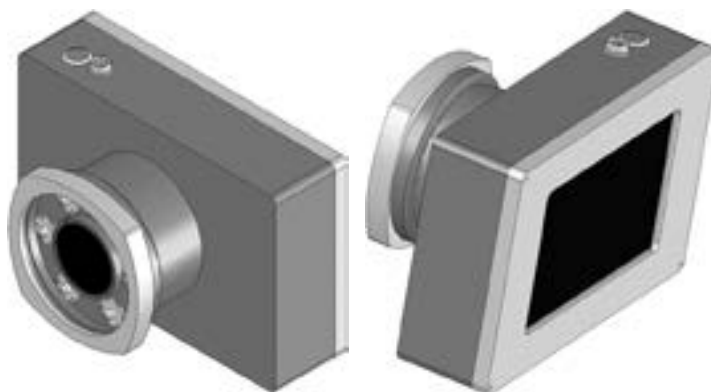


Рис. Внешний вид прибора «Светлячок».

упоминания о котором относятся к 1999 г., а в 2005 г. японскими авторами для верификации СЛУ была применена первая фотодинамическая камера, работающая в инфракрасном диапазоне [20, 21].

В основе флуоресцентной лимфографии лежит свойство трикарбоцианинового красителя индоцианина зеленого флуоресцировать в инфракрасном спектре определенной длины волны. Индоцианин представляет собой водорастворимый краситель, который практически полностью связывается с белками плазмы (бета-липопротеинами) и не подвергается метаболизму. Препарат элиминируется в неизменном виде с желчью. Первые оценки флуоресцентной лимфографии продемонстрировали удовлетворительные клинические результаты: частота нахождения СЛУ колебалась от 96,4 до 100 % [21–26].

Особенности поиска СЛУ методом флуоресцентной лимфографии в России впервые были описаны нами в 2016 г. [27]. В исследование были включены 65 больных РМЖ 0–III стадий, в том числе с карциномой *in situ*, а также пациенты с опухолями категории $cT_{1-4}N_{1-3}M_0$ после эффективной системной терапии с клинически неопределяемыми регионарными метастазами. СЛУ были найдены у 60 человек – 92 %. По результатам флуоресцентной лимфографии были описаны следующие особенности: чтобы найти СЛУ необходимо расщепить кожу, подкожно-жировую клетчатку, поверхностную фасцию и, ориентируясь на ход лимфатического протока, отступить от окончания «флуоресцирующей дорожки» на 1,5–2 см наружу.

Также на материале собственного исследования 100 случаев РМЖ категории $cT_{1-4}N_0M_0$ флуоресцентная лимфография продемонстрировала эквивалентность радиоизотопному методу исследования. СЛУ были найдены в 98 случаях. Ложноотрицательное заключение по гистологическому препарату зафиксировано в одном случае из 28 (3,6 %). Поражение других лимфатических узлов, кроме сигнальных, было обнаружено в 35,7 % наблюдений [28].

На базе отделения пластической хирургии НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена научная работа, в которой оценены основные диагностические характеристики флуоресцентной

лимфографии для поиска СЛУ у больных РМЖ категории $cT_{1-3}N_0M_0$. Точность метода составила 99 %, частота ложноотрицательных ответов не превысила 9 %. А.Д. Зикиряходжаев и др. [29] описали результаты исследования 40 больных РМЖ категорий $cTis$ и $cT_{1-2}N_0M_0$, которым биопсия лимфоузлов выполнялась после флуоресцентной лимфографии. Частота выявления СЛУ составила 92,5 %, метастазы диагностированы в 20 % случаев: у шести больных после срочного цитологического исследования и еще у двух – при плановой гистологии. По свидетельству авторов, индоцианин медленнее распространялся в подкожной области у женщин с избыточным развитием жировой клетчатки.

У флуоресцентной лимфографии были выявлены значительные преимущества перед радиоизотопным методом диагностики: отсутствие лучевой нагрузки и необходимости дополнительной подготовки больного. Проведение флуоресцентной лимфографии не требует специально оборудованных операционной и патоморфологической комнаты. К существенным недостаткам метода относили высокую стоимость оборудования, однако мы постарались решить эту проблему, создав аналог стационарного прибора – мобильный аппарат «Светлячок».

Система флуороскопической визуализации «Светлячок» позволяет получить изображение распределения и интенсивности флуоресцентного красителя, вводимого в ткани человека. «Светлячок» – простая и компактная конструкция, которая позволяет наблюдать интенсивность кровоснабжения и пути лимфоотока в одном поле зрения, что очень важно при онкологических операциях и диагностических исследованиях (рис.). Ключевым компонентом системы служит инфракрасная камера для получения и просмотра изображений. В состав конструкции входит источник инфракрасного излучения (возбуждающий свет) и камера для получения и просмотра картины флуоресценции индоцианина зеленого. Устройство получило патент № 187564 (срок действия исключительного права до 29 мая 2028 г.).

Биопсия СЛУ давно стала рутинным методом диагностики и должна применяться в практике каждого хирурга-онколога. Легкость исполнения и приемлемые

диагностические характеристики позволяют рекомендовать флуоресцентную лимфографию в качестве альтернативы исследованию с радиофармпрепаратом.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391–401.
- Sabel MS, Zhang P, Barnwell JM, Winston JS, Hurd TC, Edge SB. Accuracy of sentinel node biopsy in predicting nodal status in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol*. 2001;77(4):243–6.
- Weaver D, Krag D, Harlow S, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1099–107.
- Stitzenberg KB, Calvo BE, Iacocca MV, Neelon BH, Sansbury LB, Dressler LG, Ollila DW. Cytokeratin immunohistochemical validation of the sentinel node hypothesis in patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(5):729–37.
- Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2553–9.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703–20.
- Alex J, Krag D. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2:137–43.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864–7.
- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276:1818–22.
- McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary lymph node dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol*. 2000;18:2560–6.
- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339:941–6.
- Bergkvist L, Frissell J. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92:1221–4.
- Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue. *Ann Surg*. 2001;233:51–9.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*, 8th edn. New York: Springer; 2017.
- Вельшер Л.З., Решетов Д.Н., Габуния З.Р., Прилепо В.Н., Прилепо Ю.В. Сторожевые лимфатические узлы при раке молочной железы. *Маммология*. 2007;1:23–5. [Velshe LZ, Reshetov DY, Gabunia ZR, Prilepo VN, Prilepo YV. Sentinel lymph nodes on breast cancer. *Mammology*. 2007;1:23–5 (In Russ).]
- Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):12–20. [Semiglazov VF, Krivorotko PV, Zhiltsova EK, Kanaev SV, Trufanova ES, Krzhivitskiy PI, et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(1):12–20. (In Russ)].
- Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, Diehl KA, Cimmino VM, Chang AE, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: How many nodes are enough? *J Surg Oncol*. 2007;96(7):554–9.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):966–78.
- Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care*. 2019;14:103–10.
- Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:604–7.
- Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(3):211–5.
- Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. 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):651–56.
- Polom K, Murawa D, Nowaczyk P, Rho Y, Murawa P. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green-human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(2):137–42.
- Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Hutteman M, Mieog JS, Lowik CW, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4104–11.
- Schaafsma BE, Verbeek FP, Rietbergen DD, van der Hiel B, van der Vorst JR, Liefers GJ, et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2013;100(8):1037–44.
- Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi FG, Ricci M, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):64–70.
- Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М., Козлов Н.А., Масляев А.В., Карпов А.В. и др. Технология биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии. Предварительные результаты. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(S1):9–13. [Portnoy SM, Kuznetsov AV, Shakirova NM, Kozlov NA, Maslyayev AV, Karpov AV, et al. The technology of the biopsy of sentinel lymph node with fluorescent lymphography. Preliminary results. *Malignant Tumours*. 2016;4(S1):9–13 (In Russ).]
- Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М., Козлов Н.А., Масляев А.В., Карпов А.В. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT₁₋₄N₀M₀: высокие диагностические возможности. *Вопросы онкологии*. 2019;65(2):243–9. [Portnoy SM, Kuznetsov AV, Shakirova NM, Kozlov NA, Maslyayev AV, Karpov AV, et al. Sentinel lymph node biopsy using fluorescent lymphography in cT₁₋₄N₀M₀ breast cancer patients: high diagnostic capabilities. *Oncology Issues*. 2019;65(2):243–9 (In Russ).]
- Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В., Малишова Л.Е., Усов Ф.Н., Старкова М.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый. *Biomedical Photonics*. 2019;8(4):4–10. [Zikiryakhodzhayev AD, Saribekyan EK, Bagdasarova DV, Malishova LE, Usov FN, Starkova MV. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescence visualization. *Biomedical Photonics*. 2019;8(4):4–10.