

## СТОРОЖОВА ЛІМФАДЕНЕКТОМІЯ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ПРОБЛЕМИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ

Буковинська державна медична академія

Останніми роками увагу онкологів привертає так звана сторожова лімфаденектомія при раку молочної залози. Важливість проблеми пов'язана з тим, що у значній частині хворих (приблизно 50 %) з ранніми раками молочної залози у видалених пахвових лімфовузлах не виявляють метастазів раку. Стандартне втручання при цій патології, яке включає видалення пухлини або секторальну резекцію молочної залози і пахову дисекцію, у половини жінок є не обгрунтованим.

Сторожова лімфаденектомія (Sentinel lymphadenectomy — SLN) — це біопсія пахвових лімфовузлів з їхнім негайним гістологічним дослідженням.

Якщо при біопсії виявляється метастаз в одному з вузлів, припускають, що уражені ще й інші групи вузлів. Таким чином, виявлення при експрес-біопсії злоякісних клітин у сторожовому вузлі є показанням до видалення всього лімфатичного апарату пахової ямки. При негативних даних експрес-біопсії лімфаденектомія не проводиться.

Сторожовий лімфовузол (вузли) є вузлом першого рівня, тому що в нього надходить лімфа з молочної залози. Найчастіше місце розташування сторожових вузлів — край великого грудного м'яза, ділянка III ребра.

Brodi et al. [1] при першій стадії раку молочної залози (271 хвора) виявили метастази в пахові лімфовузли у 35,5 % прооперованих жінок. На першому рівні — у 35,5 % хворих, на другому — у 10,3 %.

Harden et al. [11] з Royal Marden Hospital у Sutton (Анг-

лія) дослідили 139 пухлин молочної залози. Розміри їх не перевищували 20 мм. У 66,3 % хворих з інвазією судин пухлиною виявлено метастази в лімфатичні вузли. Величина пухлини за їхніми даними не визначає частоту ураження раком пахвових лімфатичних вузлів.

Cutui et al. [6] вивчали фактори, які призводять до ураження лімфатичних вузлів у 893 хворих (інфільтруючі карциноми T1, T2  $\geq$  3 см). Мультиваріантний аналіз довів значення гістологічної будови пухлини та її розмірів у гістологічному препараті (при 15–20 мм — ураження в 26,5 % випадків, при 25–29,9 мм — у 36 %). Багатофакторний аналіз дозволяє прогнозувати частоту ураження пахвових лімфовузлів у межах 5–50 %. Біопсія пухлини може визначити ризик метастазування раку в пахові лімфовузли і показання до лімфаденектомії.

Для більш точного виявлення сторожових лімфовузлів застосовують різні методики.

Makar et al. [17] опублікували результати топографічного виявлення сторожового лімфовузла (SLN). Через 3 год після введення 40 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  проводили лімфосцинтиграфію спеціальними радіоактивними датчиками і спеціальним олівцем (pen-marker) наносили мітку на шкіру. Під час операції використовували ручний гамма-датчик. Автори вважають, що з допомогою цієї методики можна виявити SLN у 85 % випадків.

Chu et al. [4] описують техніку ідентифікації так званого домінуючого сторожового вузла (DN). Це найбільший за

розмірами і щільністю вузол. Розрізняють ще два типи вузлів: синій вузол (BN), що забарвлюється синькою, і гарячий вузол HN, який накопичує технецій. DN і HN виявлено в усіх хворих, BN — у 70 %. Середній розмір DN становив 1,7 см. DN виявлено у вигляді двох вузлів у 10 % прооперованих жінок і одного вузла — у 90 %. Метастази в DN знайдені у 45 % хворих, у BN — в 34 %; і 0 % — в HN. Прогностична цінність гістологічного дослідження DN дорівнює 81 %.

Jeffrey et al. [12] проводили лімфодисекцію для виявлення SLN через 2–4 год після лімфосцинтиграфії з  $^{99\text{Tc}}$ -sulfur colloid і через 5–10 хв — після інфузії isosulfar blue dye. При збільшенні розмірів пухлини (або відповідно розміру порожнини в залозі після ексцизії пухлини) виявлена більша кількість лімфатичних шляхів, що дрениують лімфу від залози.

Sato et al. [22] для ідентифікації SLN застосовували радіоактивний  $^{99\text{Tc}}$  у вигляді колоїду (3 мл). Розчин вводять за 2 год до операції. SLN визначали при 100,000 і більше розпадів за 1 хв. У 25 хворих було виявлено 48 сторожових вузлів. Середня радіоактивність у SLN становила 383,124 проти 884 — у несторожових вузлах. Забарвлювалося 38,3 % SLN і 21,3 % звичайних вузлів. Не було виявлено певного місця розташування сторожового вузла, однак у жодному випадку SLN не знаходився на другому рівні. Метастази в SLN були виявлені у 10 із 25 хворих. У 4 хворих SLN були поодинокі вузли, в які відбулося метастазування.

Так званих «стрибаючих» («skip») метастазів не було виявлено в жодному випадку.

Gammal et al. [7] вивчили можливості виявлення SLN одночасно забарвленням та колоїдним розчином радіоактивного технецію у 34 хворих. З допомогою забарвлення виявлено сторожові вузли у 94,3 %,  $^{99}\text{Tc}$  — у 91,4 %, забарвлення і технецію — у 94,7 %. Автори вважають, що лімфатичні судини, які прямують до великих за розміром вузлів (3 см або більше), що заблоковані метастазами, змушені змінювати шлях фарби або ізотопу до найбільшого несправжнього (falsey SLN) сторожового вузла.

Koller et al. [14] застосували для ідентифікації сторожового вузла забарвлення. Сторожовий вузол виявлений у 96 із 98 жінок. У середньому виявлено  $2,7 \pm 1,2$  сторожових вузлів, у 83 % була констатована чітка закономірність між станом сторожового та інших вузлів пахви. У 14 % сторожові вузли були єдиною зоною метастазування.

Crossin et al. [5] для ідентифікації сторожового вузла використали  $^{99}\text{Tc}$  sulphur colloid, який вводили за 1–6 год до початку операції навколо пухлини. Сторожові вузли ідентифіковані у 42 із 50 хворих (84 %), 16 % хворих мали метастази у вузли. Сцинтиграфія і біопсія у 98 % хворих визначили дійсний стан вузлів. У середньому в кожній хворій було видалено 11,2 вузла.

Raganelli et al. [20] застосували лімфосцинтиграфію для виявлення сторожового вузла у 215 хворих. Локалізація сторожового вузла проводилась його маркуванням на шкірі пахви і під час операції з допомогою гамма-камери і спеціального внутрішньоопераційного датчика. Сторожовий вузол виявлений у 97,6 %, чутливість сторожової лімфаденектомії становила 97,1 %. У 37,7 % випадків сторожовий

вузол був єдиною зоною метастазування.

Miner et al. [18] описали методику введення радіоактивного колоїду технецію під контролем ультразвукових досліджень у тканини, які оточували пухлину молочної залози.

Papa et al. [21] вказують, що сторожовий вузол з допомогою прижиттєвого забарвлення виявляється у 95 % жінок. У середньому в кожній жінки вони знайшли  $2,7 \pm 1,2$  сторожових вузла. У 81 % випадків виявлено відповідність між характером ураження сторожового лімфовузла та інших пахових лімфовузлів. У 10 % випадків сторожовий вузол був уражений пухлиною, метастазами, а інші вузли метастазів не мали.

Noguchi et al. [19] представили результати сторожової лімфаденектомії у хворих із клінічно позитивними і негативними вузлами. 4 мл 1%-ї синьки вводили у тканини навколо пухлини. Через 5 хв тупим шляхом (blunt dissection) через розріз у молочній залозі або через окремий розріз у пахві виділяли лімфатичні судини і вузли. Лімфатичні вузли оцінювали як сторожові (SLN), якщо вони не забарвлювались синькою і до їхніх воріт підходили забарвлені лімфатичні судини (за stained lymph node exepert for a blue lymphatics going directly into the hilum of a non-blue lymph node).

SLN ідентифіковані у 29 (73 %) з 37 хворих із клінічно негативними вузлами (N-) та у 12 (92 %) з 13 хворих із клінічно позитивними вузлами (N+). Діагностична цінність SLN при клінічно негативних вузлах сягає 88 %, чутливість — 63 %, специфічність — 100 %. При позитивних вузлах ці показники дорівнювали 91–90 і 100 %. Виявлене з допомогою біопсії метастатичне ураження лімфатичного вузла з високим ступенем вірогідності свідчить про ураження інших груп вузлів.

Christensen a. Jansson [3] вивчили ефективність пахової дисекції і біопсії при раку молочної залози. Для біопсії брали дистальну частину пахової жирової клітковини разом із вузлами, підозрілими на наявність метастазів. Метастази в пахові лімфовузли було виявлено у 43 хворих із 100, що перенесли пахову дисекцію, і у 46 хворих із 100, яким була виконана пахова біопсія. У середньому при паховій дисекції видаляли 8,5 (0–16), шляхом біопсії — 6 вузлів (0–14). Тільки у 2 хворих, по одній в кожній групі, у взятому матеріалі не було виявлено лімфатичних вузлів. Усі жінки обох груп без виявлених метастазів у пахові лімфовузли спостерігались протягом 30 міс. Тільки у одної хворої через 3 міс після біопсії був виявлений метастаз в паховій ямці. Чутливість клінічних досліджень стану пахових лімфовузлів становила 59 %, а специфічність — 89 %.

Geniliano et al. ідентифікували сторожовий лімфовузол у 114 із 174 пацієток (65,5 %). Дослідження сторожового вузла відповідало стану інших лімфатичних вузлів у 109 із 114 пацієток (95,6 %). У решті 87 випадків дослідження сторожового вузла із стовідсотковою точністю дозволяло оцінити стан інших лімфатичних вузлів. У 38 % клінічно негативних, але патологічно позитивних вузлів сторожовий вузол був єдиним місцем метастазування раку. У 10 випадках із 54 цей вузол знаходився на другому рівні.

Nadjiminas at al. [10] вказують на необхідність інтраопераційного контактного радіологічного дослідження не менше 4 вузлів для визначення можливості їхнього ураження метастазами.

Guilano [9] наводить результати 172 сторожових лімфаденектомій. У всіх хворих спочатку виявляли SLN, а потім проводили лімфодисекцію

на першому-другому рівнях; SLN було діагностовано у 96 % хворих. П'ять несправжніх негативних результатів було тільки в перших 87 операціях, коли хірурги засвоювали техніку сторожових лімфаденектомій. В останній групі, що складалася зі 100 хворих, SLN виявлено в 94 %. Чутливість і специфічність тесту становили 100 %.

Gammal et al. [7] провели пахову лімфодисекцію у 100 хворих, сторожові лімфатичні вузли виявляли після попереднього забарвлення лімфатичних вузлів: 5 мл синьки вводили за 5–10 хв до початку операції у тканини навколо пухлини або в порожнину, яка утворилася після біопсії (секторальні резекції або мастектомії). У 46 хворих проведена тільки біопсія лімфатичних вузлів, у 18 — біопсія з подальшою лімфодисекцією і у 37 — лімфодисекція. Сторожовий лімфовузол (SLN) виявлено у 89 % хворих. У 3 % випадків були несправжні негативні SLN. У 86 % стан SLN точно відповідав гістологічній будові інших лімфатичних вузлів пахові. З набуттям досвіду (в останніх 50 прооперованих хворих) специфічність тесту дорівнювала 92 %.

Sosa et al. [23] засвідчили, що в групі хворих, у яких видалено менше 10 вузлів, п'ятирічне виживання становило 85,7 %. У хворих, яким видалено більше 10 вузлів, воно дорівнювало 86,2 %. Різниця між десятирічним виживанням у цих хворих — 74,6 і 66,1 %.

Kutiyanawala et al. [16] у 236 хворих на інвазивний рак у середньому видалили при паховій дисекції 8 вузлів (0–30). Тільки у 11 хворих було видалено менше ніж 4 вузли. Збільшення кількості видалених вузлів поєднувалось із збільшенням числа хворих, в яких було виявлено метастази в пахові лімфовузли.

Більшість онкологів вказують на необхідність видален-

ня максимальної кількості вузлів, як при сторожовій так і класичній лімфодисекції, однак ця операція, як правило, обмежується I–II зонами.

Brun et al. [2] дослідили ефективність видалення лімфатичних вузлів пахові шляхом ліпосакції (закритого висмокування клітковини і вузлів із пахові), під контролем ендоскопічної аксилоскопії та відкритим хірургічним втручанням у двох групах жінок — тих, що перенесли радикальну мастектомію (M) і лампектомію (L). Ліпосакція не супроводжувалась ушкодженням м'язів, судин або нервів. У групі L методом ліпосакції видалено 2,5, аксилоскопії — 5,4 і відкритим хірургічним методом — 4,2 вузла. В групі M у середньому видаляли 14 вузлів. У 32 % пацієнтів виявлено метастази більше ніж в один вузол. Середній об'єм лімфореї в групі M становив 390 мл, у групі L — 275 мл. Середня тривалість дренивання у групі M — 6 дн, у групі L — 5 дн.

Kuhn et al. [15] дослідили можливість ендоскопічної лімфодисекції у хворих на рак молочної залози з допомогою ліпоаспірації. При ендоскопічній візуалізації та подальшому висмокуванні клітковини з лімфатичними вузлами в середньому вилучали 15 вузлів, при відкритій дисекції — до 18,4 вузла.

На нашу думку, методика ліпоаспірації в онкологічній практиці може викликати обгрунтовані заперечення.

Garnier et al. [8] пропонують новий підхід до виконання пахової дисекції — так звану функціональну пахову дисекцію, яка полягає в збереженні медіального шкірного нерва, двох перфоруєчих міжреберних нервів і так званої латеральної грудної ніжки, в яку входять зовнішня мамарна артерія і вена. Автори застосували ці методи пахової дисекції у 100 хворих, які перенесли органозберігальні опе-

рації на молочної залозі. Ці операції не потребують дренивання рани, мають кращий функціональний результат. Застосовуючи функціональну пахову дисекцію, можна видалити таку ж кількість вузлів, як і при звичайних методах.

Kingsmore et al. [13] порівняли ефективність виявлення пахових метастазів і хірургічних втручань на пахові у спеціалізованих і неспеціалізованих хірургічних клініках. Неадекватні оперативні втручання на регіонарних лімфатичних вузлах здійснювали в спеціалізованих клініках у 4 % випадків, неспеціалізованих — у 38 %. Рецидиви в пахових лімфовузлах після операцій у неспеціалізованих клініках траплялися втричі частіше, ніж у спеціалізованих закладах (3 і 10 %).

Таким чином, існуючі варіанти сторожової лімфаденектомії включають:

— видалення і експрес-біопсію одного вузла;

— видалення групи вузлів;

— експрес-цитологічне дослідження видалених сторожових вузлів без попередньої ідентифікації лімфатичних вузлів спеціальними методами.

Ідентифікація вузлів проводиться з допомогою фарбування, введення радіоактивного колоїду технецію; комбіновано — фарбуванням і радіоактивним колоїдом технецію. Ідентифікацію проводять безпосередньо перед операцією або під час операції.

Сторожову лімфаденектомію проводять відкритим способом; ендоскопічним методом; шляхом ліпосакції; через окремий розріз пахові; через розріз на молочної залозі.

Наявні в літературі матеріали про ідентифікацію сторожових вузлів, відповідність уражень цих вузлів до уражень інших груп регіонарних лімфатичних вузлів пахової ямки суперечливі.

Слід зазначити, що вивчен-



ня сторожової лімфаденектомії набуває все більшого поширення серед зарубіжних онкологів. Остаточний висновок щодо доцільності цієї операції при раку молочної залози безумовно може дати оцінка віддалених результатів, вивчення яких триває.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Brodi Z. A. G., Stecca I., Ferro M. C. Axillary dissection in stage I breast cancer // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october. Florence, Italy. — Abstract book. — 1998. — P. 55.
2. La lipoaspiration axillaire modifie-t-elle l'etude histologique des ganglions du curage? / J. L. Brun, G. Belleannee, E. Rousseau, J. P. Mompert et al. // J. de Gynecologie, Obstetrique de la Reproduction. — 1997. — Vol. 26. — P. 503-506.
3. Christensen S. B., Jansson C. Axillary biopsy compared with dissection in the staging of lymph nodes in operable breast cancer. A randomised trial // Eur. J. of Surg. — 1993. — Vol. 159. — P. 159-162.
4. Chu I. C., Hsu M. H., Zin M. Z. Multifocality in intraductal carcinoma of breast in young Chinese // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — P. 54.
5. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer / J. A. Crossin, A. C. Johnson, P. B. Steward, W. W. Turner // American Surg. — 1998. — Vol. 64. — P. 666-669.
6. Preoperative assesment of axillary lymph-node involvement in small breast cancer. Analysis of 893 cases / B. Cutui, M. Velten, I. F. Rodie et al. // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — Abstract book. — P. 46.
7. A prospective study of intraoperative localisation of sentinel lymph node in patients with breast cancer using dye technique / A. El. Gammal, A. Paterson, H. Joncs et al. // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — Abstract book. — P. 47.
8. Une nouvelle approche du axillaire: lymphadenectomie axillaire fonctionnelle et capitonnage / J. M. Garnier, A. Hamy, J. M. Classe et al. // J. de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction. — 1993. — Vol. 22. — P. 237-242.
9. Guilano A. E. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — P. 36.
10. Hadjiminas D. J., Burke M. Intraoperative assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary clearance // Brit. J. of Surgery. — 1994. — Vol. 81. — P. 1615-1616.
11. Predicting nodal status in patients with T1 breast cancer / S. P. Harden, A. Neal, N. Nasin et al. // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — P. 47.
12. Jeffrey S. S., Goodson W. H. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage // Archives of Surgery. — 1995. — Vol. 130. — P. 909-913.
13. The specialist treatment of the axilla / D. B. Kingsmore, D. Hole, C. R. Gills et al. // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — P. 48.
14. Sentinel lymph node involvement — a predictor for axillary node status with breast cancer — has the time come? / M. Koller, D. Barsuk, S. Engelberg, G. Ben-Ari, M. Z. Papa // Eur. J. of Surg. Oncol. — 1998. — Vol. 24. — P. 166-168.
15. Accuracy of endoscopic axillary lymph node dissection in breast cancer patients / T. Kuhn, C. Sahtjohanser, K. Roretz et al. // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — P. 48.
16. Staging the axilla in breast cancer: an audit of lymph-node retrieval in one U.K. regional centre / M. A. Kutiyawala, M. Sayed, A. Stotter, R. Windle, D. Rew // Eur. J. of Surg. Oncol. — 1998. — Vol. 24. — P. 280-282.
17. The place of the sentinel node mapping in the management of breast cancer: Prospective analysis. — New aspects / Makar A., Mells A., Van Den Weyngaert D. et al. — // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. Florence, Italy. — P. 55.
18. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer / T. J. Miner, C. D. Shriver, D. P. Jaques et al. // Annals of the Royal College of Surgeons of England. — 1998. — Vol. 80. — P. 159.
19. Dye-guided sentinel lymphadenectomy in clinically node-positive and node-negative breast cancer patients / M. Noguchi, K. Tsugana, F. Kawahara et al. // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. Florence, Italy. — P. 50.
20. Optimised sentinel node scintigraphy in breast cancer / G. Paganelli, C. De Cicco, M. Cremonesi et al. // Quarterly J. of Nuclear Medicine. — 1998. — Vol. 42. — P. 49-53.
21. Identification of sentinel and axillary node involvement in breast cancer / M. Z. Papa, D. Bersuk, M. Koler et al. // Harefuah. — 1997. — Vol. 133. — P. 428-430.
22. Efficacy and significance of sentinel lymph node identification with technetium - 99m - labeled colloids for breast cancer / K. Sato, H. Hirade, K. Tamaki et al. // 1-st European Breast cancer conference. 29 september — 3 october 1998. — P. 50.
23. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer / J. A. Sosa, M. Diener-West, Y. Gusev et al. // Annals of Surgical Oncology. — 1998. — Vol. 5. — P. 140-149.