

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)  
*Отдел учебно-методической работы*

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России)  
*Кафедра онкологии*

**Дашян Г. А., Криворотько П. В., Новиков С. Н.,  
Крживицкий П. И., Донских Р. В., Рогачев М. В.,  
Брянцева Ж. В., Труфанова Е. С., Канаев С. В.,  
Семиглазов В. Ф.**

## **Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы**

*Учебно-методическое пособие  
для обучающихся в системе высшего и дополнительного  
профессионального образования*

Санкт-Петербург  
2015

УДК 616-076.428-006.6: 616-073.755.4: 618.19-006.6(07)

ББК 55.6я7

Дашян Г. А., Криворотько П. В., Новиков С. Н., Крживицкий П. И., Донских Р. В., Рогачев М. В., Брянцева Ж. В., Труфанова Е. С., Канаев С. В., Семиглазов В. Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2015. – 44 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебно-методическое пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы». В нем освещаются основные вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов, возможности их интраоперационной визуализации и патоморфологического исследования.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Издано при поддержке **Фонда профилактики рака**



Утверждено  
в качестве учебно-методического пособия  
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
протокол № 8 от « 6 » октября 2015 г.  
©Дашян Г.А. Коллектив авторов, 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика занятия.....	7
Цель занятия.....	7
Форма проведения занятия.....	7
План занятия.....	7
Анатомия молочной железы.....	8
Кровоснабжение молочной железы.....	8
Лимфатическая система молочной железы.....	9
Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ).....	12
Протокол маммосцинтиграфии.....	14
Методические вопросы БСЛУ у больных РМЖ.....	17
Патоморфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов.....	30
Интраоперационное исследование сигнальных лимфатических узлов.....	33
Значение микрометастазов в сигнальных лимфатических узлах.....	35
Вопросы для самоконтроля.....	37
Список рекомендуемой литературы.....	44

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов  
КН – коэффициент накопления  
КТ – компьютерная томография  
КэВ – килоэлектронвольт  
ЛУ – лимфатический узел  
МБк – мегабеккерель  
МГ – маммография  
МГц – мегагерц  
МЖ – молочная железа  
мЗв – миллизиверт  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МЦ – мультицентричность  
нм – нанометр  
НРБ – нормы радиационной безопасности  
ОТ – общая точность  
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
РВЛУ – радионуклидная визуализация лимфатических узлов  
РМЖ – рак молочной железы  
РФП – радиофармпрепарат  
С – специфичность  
СЛУ – сигнальный лимфатический узел  
СМЖ – скintiграфия молочных желез  
СОГК – специализированная однофотонная гамма-камера  
УЗИ – ультразвуковое исследование

Ч – чувствительность

$^{99m}\text{Tc}$  –  $^{99m}\text{Tc}$ технеций

ALND – диссекция подмышечных лимфатических узлов

ASCO – Американское общество клинических онкологов

BI-RADS – Breast Imaging Reporting and Data System – система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы

CI – confidence interval – доверительный интервал

СК ИНС – иммуногистохимический анализ на цитокератин

mKu – милликюри

SE – standard error – стандартная ошибка

SLND – диссекция сигнальных лимфатических узлов

z – статистика значимости отклонения частот признака

## Введение

Диагностика поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) имеет краеугольное значение для определения прогноза и выбора оптимальной лечебной тактики. Из-за невысокой точности лучевых методов (маммографии, ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) морфологическая верификация остается основным способом установления изменений в регионарных лимфоколлекторах. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) относится к числу современных методов с чувствительностью, достигающей 92-96 %.

В 2005 г. Американское общество клинической онкологии (ASCO) впервые опубликовало руководство по биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ).

Показаниями для БСЛУ на сегодняшний день являются рак молочной железы ранних стадий с отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов либо с пораженным одним или двумя сигнальными узлами. Кроме того, БСЛУ может быть предложена пациенткам, имеющим операбельный рак, но с мультицентричной или протоковой карциномой *in situ* и не имевшим оперативного вмешательства на молочной железе в анамнезе. Противопоказаниями для данной манипуляции принято считать распространенные формы РМЖ (Т3/Т4), воспалительный и протоковый рак.

Активное использование БСЛУ у больных раком молочной железы началось в 90-х годах прошлого столетия. Появление данной методики связано с определенными достижениями в области ранней диагностики, системной и лучевой терапии, что в первую очередь проявилось в существенном снижении объема хирургических вмешательств, как в отношении молочной железы, так и в отношении областей регионарного метастазирования.

## **Общая характеристика занятия по теме «Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы»**

Изучение темы «Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы» проводится в рамках специальностей (разделов) «Онкология» и «Радиология» на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся в системе высшего (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

### **Цель занятия**

Изучить особенности анатомического строения и закономерности лимфогенного метастазирования рака молочной железы. Разъяснить обучающимся роль радионуклидной визуализации в планировании и проведении БСЛУ у больных РМЖ, методику интраоперационного поиска сигнальных лимфатических узлов.

### **Форма проведения занятия**

Самостоятельная курация больных обучающимися с индивидуальной консультацией преподавателя; клинический разбор больных; участие куратора в разработке плана лечения.

### **План занятия**

1. Анатомия молочной железы.
2. Кровоснабжение молочной железы.
3. Лимфатическая система молочной железы.
4. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ).
5. Протокол маммосцинтиграфии.
6. Методические вопросы БСЛУ у больных РМЖ.
7. Патоморфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов.
8. Интраоперационное исследование сигнальных лимфатических узлов.
9. Значение микрометастазов в СЛУ.

## **Анатомия молочной железы**

Молочная железа женщины расположена на передней грудной стенке между III и VI ребрами. С медиальной стороны она прилегает к грудице или накрывает часть ее, снаружи закрывает край большой грудной мышцы и доходит до передней подмышечной линии. Молочную железу принято разделять на четыре квадранта.

Паренхима молочной железы представлена сложными альвеолярно-трубчатыми железами, собранными в мелкие дольки, из которых формируются крупные доли. Дольки железы могут лежать отдельно от ее основной массы (тогда их называют добавочными). Размер молочных долей колеблется от 1-2 см в длину и 1,5-2 см в ширину (маленькие молочные железы) до 5-6 см в длину и 3-4 см в ширину (большие железы). Число долей в железе – от 6-8 до 20-24. Каждая доля имеет выводной млечный проток. Некоторые протоки перед выходом на поверхность соска могут соединяться, их число обычно колеблется от 12 до 20. Доли располагаются в радиальном направлении по отношению к соску, могут наслаиваться одна на другую. Паренхима железы заключена в соединительнотканый футляр. Между задней поверхностью железы и фасцией, покрывающей большую грудную мышцу, находится ретромаммарная клетчатка, состоящая из рыхлой соединительной и жировой ткани, обеспечивающих смещаемость железы.

Внутридольковые перегородки продолжаютя кпереди за пределы фасциального футляра железы к глубоким слоям кожи в виде множества соединительнотканых тяжей – связок Купера. Эти связки соединяют задний, передний фасциальные листки и глубокие слои кожи железы. Инфильтративный рост раковой опухоли может приводить к укорочению куперовых связок и втяжению кожи над опухолью.

## **Кровоснабжение молочной железы**

Кровоснабжение молочной железы осуществляется ветвями внутренней грудной и подмышечной артерий (боковая и верхняя грудная), а также ветвями межреберных артерий. Около 60 % крови она получает от внутренней грудной артерии и около 30 % – от боковой грудной артерии.

Вены молочной железы сопровождают артерии и широко анастомозируют с венами окружающих областей.



## **Лимфатическая система молочной железы**

Лимфатическая система молочной железы с онкологических позиций имеет очень важное значение, поскольку в первую очередь по ней распространяются опухолевые клетки. Именно этот процесс лежит в основе развития метастазов РМЖ в регионарных лимфатических узлах.

Знание особенностей строения этой системы, а, следовательно, и закономерностей лимфогенного метастазирования РМЖ имеет решающее значение в оценке степени распространения опухолевого процесса, т.е. стадии заболевания, что в конечном счете отражается на выборе метода лечения.

В лимфатической системе молочной железы разделяют внутри- и внеорганный отделы.

Внутриорганный отдел лимфатической системы железы состоит из капилляров и сплетений лимфатических сосудов паренхимы железы и наружного ее покрова – кожи и подкожной жировой клетчатки.

Из передних отделов паренхимы лимфа оттекает по сплетениям лимфатических сосудов, идущих вдоль млечных протоков, кровеносных сосудов, нервов, и впадает в подареолярный лимфатический коллектор. Лимфа от задних отделов железы оттекает в ретромаммарное сплетение.

Лимфатические капилляры кожи железы образуют две сети – поверхностную (в подсосочковом слое) и глубокую (в глубоком слое дермы). Петли обеих сетей связаны анастомозами. Отток лимфы от кожи идет в двух направлениях. Из кожи центральных отделов железы лимфа по сосудам подкожной жировой клетчатки впадает в подареолярное лимфатическое сплетение. Из периферических отделов кожи отток лимфы осуществляется частично в лимфатические сосуды передней грудной стенки и в подкожные лимфатические сосуды другой молочной железы. О возможности метастазирования рака по кожной и подкожной лимфатической сети следует помнить при расположении опухоли близко к коже и по краю молочной железы.

Внеорганный отдел лимфатической системы молочной железы представлен отводящими сосудами и регионарными узлами.

Различают следующие пути оттока лимфы от молочной железы:

Подмышечный путь. В норме по этому пути оттекает около 97 % лимфы. Обычно он представлен 1-2 сосудами, впадающими в подмышечные лимфатические узлы. Число этих узлов может быть в среднем 18-30.

В подмышечные узлы оттекает лимфа не только от молочной железы, но и от верхней конечности, передней, боковой и задней поверхностей грудной клетки, брюшной стенки. Этот факт имеет значение при дифференциальной диагностике РМЖ (когда выявляется метастатический подмышечный лимфатический узел, но нет отчетливых признаков ракового узла в молочной железе).

Подключичный путь. По нему лимфа отводится от лимфатических сплетений верхних и задних отделов железы. Этот путь подразделяется на транс- и интерпекторальный. Тесно анастомозирует с надключичным лимфатическим коллектором.

Парастернальный путь. Лимфоотток происходит преимущественно из медиальной части железы (больше из глубоких отделов) сквозь грудную стенку в парастернальные лимфатические узлы I-V межреберий.

При опухолевой блокаде парастернальных лимфатических узлов раковые клетки с ретроградным током лимфы могут попадать в органы грудной (легкие, лимфатические узлы средостения) и брюшной (брюшина, печень, яичники, забрюшинные лимфатические узлы) полостей. Из парастернальных лимфатических узлов лимфа попадает чаще в подключичные лимфатические узлы, но может попадать и в надключичные, особенно в узел, лежащий в области венозного угла (сторожевой узел Труазье). Метастатическое его поражение проявляется наличием плотного узла в медиальном углу надключичной области.

Межреберный путь. Лимфоотток осуществляется от задних и наружных отделов молочной железы через сосуды, которые прободают мышцы в области II-IV межреберий и далее анастомозируют с парастернальным коллектором спереди или с лимфатическими сосудами тел позвонков сзади, обуславливая их метастатическое поражение.

Позадигрудинный путь. Отток лимфы происходит по сосудам, берущим начало из центрального и медиального отделов железы и прободающим грудную стенку у грудины. Они не впадают в парастернальные лимфатические узлы, а, минуя их, вливаются в медиастинальные и далее в бронхопульмональные узлы (путь метастазирования в средостение и легкие).

Перекрестный путь. Движение лимфы происходит по кожным и подкожным лимфатическим сосудам грудной стенки к противоположным подмышечным узлам. Прямых связей между лимфатическими сосудами обеих молочных желез не установлено, но перекрестное метастазирование в другую молочную железу возможно через их кожную и подкожную лимфатические сети.

Путь Героты. При блокаде основного подмышечного коллектора отток лимфы происходит через сосуды области эпигастрия, которые проходят через прямую мышцу живота в предбрюшинную клетчатку. Лимфатическая сеть предбрюшинной клетчатки связана анастомозами с лимфатическими сосудами средостения и коронарной связки печени, по которым может происходить метастазирование.

Таким образом, молочная железа имеет множество путей лимфооттока, главный из которых подмышечный.

Обилие лимфатических сосудов и разнообразие путей возможного оттока лимфы являются факторами, способствующими весьма частому и порой раннему метастатическому распространению рака молочной железы.

## **Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ)**

Биопсия сигнальных лимфатических узлов может рассматриваться в качестве одного из наиболее динамично развивающихся методов ядерной медицины.

Активное использование биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы началось в 80-90-х годах прошлого столетия.

Метаанализ 26 исследований показал высокую диагностическую точность БСЛУ и низкий процент ложноположительных заключений, в среднем, не превышающий 7 %.

Накопленный клинический опыт показал существенное влияние техники биопсии сигнальных лимфатических узлов на точность получаемой диагностической информации.

В частности, на ранних этапах клинического использования биопсии сигнальных лимфатических узлов широкое распространение получил простой и доступный метод определения СЛУ после интерстициального введения красителя, что обеспечивало возможность их визуализации во время оперативного вмешательства.

К сожалению, возможности обнаружения СЛУ при использовании данной методики оказались не высоки и, в среднем, не превышали 80 %.

Вторая методика биопсии сигнальных лимфатических узлов, так называемая радионавигация, основана на активном накоплении сигнальными лимфатическими узлами радиоактивных коллоидных частиц, введенных в опухоль, вокруг опухоли или в подкожную клетчатку молочной железы.

Последующее интраоперационное использование чувствительных гамма-детекторов позволяет определить сигнальные лимфатические узлы, расположенные в подмышечной области, у 88-90 % больных раком молочной железы, а совместное применение красителей и меченых коллоидов увеличивает вероятность обнаружения сигнальных лимфатических узлов в 94-97 %.

В свете сказанного несколько неожиданно может прозвучать за-

ключение о том, что даже в этом случае процедуру БСЛУ нельзя признать адекватной.

Объяснения этому кроются в данных радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов, которая выполнялась до проведения оперативного вмешательства.

Выяснилось, что лимфосцинтиграфия не только существенно облегчает интраоперационный поиск сигнальных лимфатических узлов, но и позволяет решить целый ряд важных вопросов.

Первый из них связан с тем, что значительное количество окрашенных и накапливающих радиоколлоиды лимфатических узлов не являются истинными СЛУ, а, по сути дела, представляют собой лимфатические узлы второго и даже третьего порядка.

Стандартная БСЛУ, не включающая в себя лимфосцинтиграфию, не позволяет распознать «истинные» и «ложные» СЛУ, что, несомненно, влияет на информативность процедуры в целом.

Второй вопрос связан с частым расположением сигнальных лимфатических узлов сразу в нескольких лимфатических бассейнах. В этом случае значительно возрастает вероятность того, что выполнение БСЛУ без предварительной лимфосцинтиграфии не позволит получить для гистологического исследования все сигнальные лимфатические узлы и, таким образом, информативность метода также может быть существенно снижена.

Наконец, следует помнить, что в 5-18 % случаев сигнальные лимфатические узлы локализуются в парастернальной области, и их биопсия возможна только после предварительной визуализации с помощью лимфосцинтиграфии.

Таким образом, стандартная процедура биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы должна в обязательном порядке включать в себя предоперационную лимфосцинтиграфию с последующей радионавигацией и интраоперационным использованием красителей.

## Протокол маммосцинтиграфии

Позитивная скintiграфия молочной железы и зон регионарного лимфооттока осуществляется в планарном и томографическом режимах на эмиссионном компьютерном томографе, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова – на аппарате «Forte» (Philips), с двумя прямоугольными детекторами, снабженными низкоэнергетическими, высокочувствительными коллиматорами.

Больные должны предварительно дать письменное информированное согласие на проведение процедуры с лучевой нагрузкой.

Исследование в планарном режиме выполняется через 10-15 мин после введения 740-860 МБк отечественного туморотропного радиофармпрепарата (РФП) «<sup>99m</sup>Tc-технетрил» (Диамед, Москва) в вену одной из стоп.

Применение физиологического раствора до и после введения РФП заметно снижает риск развития экстравазации препарата.

Приготовление туморотропного РФП «<sup>99m</sup>Tc-технетрил» осуществляется согласно инструкции производителя.

Одновременная визуализация обеих МЖ в боковых проекциях проводится в положении пациентки лежа на животе.

При этом между молочными железами помещается специальная подушка со свинцовым вкладышем, а детекторы гамма-камеры, снабженные параллельными высоко разрешающими коллиматорами для энергии 140 КэВ, располагаются в боковых проекциях (под углом 90 и 270 градусов) в непосредственной близости – в соприкосновении с обеими молочными железами (рис. 1).

При невозможности проведения исследования в положении на животе выполняется последовательная визуализация правой и левой молочных желез в положении больной на боку.

После исследования в боковых проекциях в обязательном порядке осуществляется визуализация молочных желез в передней проекции, которая позволяет обнаружить рак молочной железы, расположенный во внутренних квадрантах.

На заключительном этапе у всех обследованных выполняется однофотонная эмиссионная компьютерная томография с величиной шага томографического исследования 3-6 градусов, временем экспозиции кадра 30-60 сек и углом вращения 180 градусов для каждого детектора.



Рис. 1. Специальная подушка со свинцовым вкладышем

Визуализация подмышечной области в планарном режиме проводится в боковой (с поднятыми вверх руками) и передней проекциях (руки за головой) через 10-15 минут после введения препарата.

Реконструкция и обработка полученных изображений в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова осуществляется на рабочей станции с помощью Hanning-фильтра.

Параметры фильтра подбираются индивидуально в процессе анализа реконструированного изображения.

Толщина восстановленных поперечных срезов колеблется от 2 до 4 пикселей.

Оценка полученных сцинтиграмм выполняется в соответствии со следующими критериями:

- наличие/отсутствие участков гиперфиксации туморотропного РФП в МЖ,
- форма (правильная, неправильная),
- характер границ (четкие, нечеткие),
- интенсивность и равномерность распределения РФП в очагах патологической гиперфиксации.

Также у всех больных с гиперфиксацией радиофармпрепарата в молочной железе рассчитывается полуколичественный показатель интенсивности гиперфиксации радиофармпрепарата, который определяется как отношение удельного числа импульсов в области максимальной гиперфиксации радиофармпрепарата к удельному числу импульсов в прилегающих участках неизменной МЖ (индекс опухоль/фон).

Наличие очага(-ов) патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции подмышечной области рассматривается в качестве основного сцинтиграфического признака поражения подмышечных лимфатических узлов, как при планарном, так и при ОФЭКТ-исследовании.

Кроме того, учитывается симметричность накопления РФП в подмышечной области с обеих сторон.

При активном поглощении радиофармпрепарата в потовых железах очаги гиперфиксации РФП рассматриваются как случаи физиологического накопления.

При обнаружении сцинтиграфических признаков поражения подмышечных лимфатических узлов на основании количества и размеров очагов гиперфиксации изменения можно характеризовать как вовлечение единичных лимфатических узлов или их массивное поражение.



## **Методические вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы**

В настоящее время биопсия сигнальных лимфатических узлов относится к числу базовых методов диагностики поражения регионарных лимфатических узлов при РМЖ и рекомендуется экспертами международного противоракового союза в качестве стандартного метода при определении степени распространенности процесса у больных раком молочной железы.

Вместе с тем обращает на себя внимание разнообразие подходов к методическим вопросам биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Основной принцип, на котором основывается процедура биопсии сигнальных лимфатических узлов, заключается во введении в опухоль, в окружающие опухоль ткани и/или в подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к лимфатическому узлу, непосредственно связанному с первичным опухолевым очагом.

Долгое время в качестве препарата метки использовались различные красители (лимфоурин, метиленовая синь и др.).

Однако невысокая точность исследований с мечеными красителями, связанная с трудностью визуализации глубоко расположенных сигнальных лимфатических узлов, узлов, находящихся на значительном расстоянии от первичной опухоли, а также СЛУ, локализованных за пределами подмышечной области, послужила стимулом для поиска альтернативных путей маркировки СЛУ.

На сегодняшний день наиболее популярными препаратами-метками для проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов являются коллоидные радиофармпрепараты, меченые  $^{99m}\text{Tc}$ . Достоточно часто они используются самостоятельно или комбинируются с интраоперационным введением красителей.

Для маркировки сигнальных лимфатических узлов применяется широкий ряд коллоидных радиофармпрепаратов, которые различаются между собой по способу приготовления и диаметру получае-

мых коллоидных частиц.

Вместе с тем создается впечатление, что предпочтения при клиническом использовании тех или иных коллоидных РФП диктуются не столько особенностями их фармакодинамики, сколько сложившейся производственной практикой.

В частности, в европейских странах, где выбор доступных радиоколлоидных радиофармпрепаратов наиболее широк, чаще всего используются нанокolloиды с диаметром частиц до 100 нм, в Австралии и Канаде также доминируют коллоидные комплексы небольшого размера (3-30 нм), а вот в США единственным зарегистрированным радиоколлоидом для биопсии сигнальных лимфатических узлов является сульфур-коллоид с широким диапазоном коллоидных частиц – от 15 до 5000 нм и средним размером частиц в 200-300 нм.

До настоящего времени не существовало четких рекомендаций в отношении оптимального размера радиоколлоидов, используемых для маркировки сигнальных лимфатических узлов.

Имеются сообщения об осязательном преимуществе коллоидных радиофармпрепаратов с диаметром частиц до 80-100 нм.

С другой стороны, имеются указания на высокую информативность маркировки СЛУ при использовании коллоидов более крупного диаметра.

Многообразие подходов сохраняется и при решении вопроса о целесообразности проведения радионуклидной визуализации СЛУ в предоперационном периоде.

С одной стороны, имеются указания на то, что скintiграфия СЛУ имеет важное значение для их точной локализации, определения лимфатических узлов, расположенных за пределами подмышечной области.

С другой стороны, отказ от радионуклидной визуализации существенно упрощает процедуру и делает ее доступной для учреждений, не имеющих радиоизотопных лабораторий.

Основные задачи ниже представленных материалов заключаются в изучении особенностей лимфооттока от опухолей молочной же-

лезы при использовании нано- и милликоллоидов, а также в уточнении роли радионуклидной визуализации в планировании и проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

У 122 первичных больных раком молочной железы стадии cT1-2N0M0, обследованных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2007-2011 гг., проведен ретроспективный анализ результатов радионуклидной визуализации лимфатических узлов, выполненной после внутриопухолевого введения коллоидных радиофармпрепаратов (рис. 2).

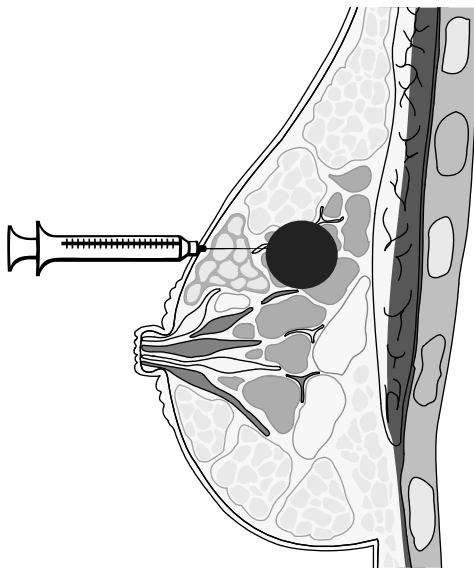


Рис. 2. Методика введения коллоида

У всех пациенток, вошедших в исследование, диагноз рака был установлен цитологически и/или гистологически в предоперационном периоде и подтвержден при морфологическом исследовании материала, полученного во время операции.

Во всех случаях радионуклидная визуализация лимфатических узлов (РВЛУ) выполнялась перед проведением хирургических вмешательств, в том числе эксцизионной биопсии.

Пациентки с предшествующими хирургическими манипуляциями на молочной железе исключались из анализируемой группы.

РВЛУ выполнялась в виде серии статических изображений, полученных после внутриопухолевого введения коллоидных частиц различного диаметра:

– у 89 пациенток осуществлялось введение  $^{99m}\text{Tc}$ -наноциса – коллоидного радиофармпрепарата с диаметром частиц не более 80-100 нм,

– у оставшихся 33 женщин исследование проводилось после введения  $^{99m}\text{Tc}$ -технефита – радиоколлоида с диаметром частиц от 200 до 1000 нм (Eshima D. et al., 2000).

Приготовление  $^{99m}\text{Tc}$ -наноциса осуществлялось согласно инструкции, предложенной фирмой-производителем (CIS Bio International, Франция).

Использовался набор, состоящий из флакона А и флакона Б.

Во флакон Б с помощью подкожной иглы через предварительно продезинфицированную резиновую пробку вводили 2 мл воды для инъекций. Флакон встряхивали, пока лиофилизированный порошок полностью не растворился.

Затем иглой набирали 0,5 мл раствора из флакона Б, вносили его во флакон А и встряхивали.

Флакон А помещали в соответствующую свинцовую защиту и вносили в него (предварительно вытеснив воздух из иглы) шприцем 1-2 мл натрия пертехнетата- $^{99m}\text{Tc}$  активностью 370-5550 МБк (10-150 мКи).

Затем помещали флакон А в кипящую водяную баню без свинцовой защиты на 15-30 мин, после чего остужали под проточной водой.

В результате образовывался мелкодисперсный коллоид.

Для проведения непрямой радионуклидной лимфографии доза готового препарата для взрослой пациентки составляла 18,5-185 МБк (0,2-0,3 мл).

Лучевые нагрузки на органы и все тело представлены в табл. 1.

Технефит представляет собой коллоид-носитель, готовый к кли-

ническому использованию после соединения с меткой – изотопом  $^{99m}\text{Tc}$ , получаемого из генераторов  $^{99m}\text{Tc}$  (Нуклон, Россия).

Приготовление раствора радиоколлоидов осуществлялось в изотопной лаборатории НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова непосредственно перед употреблением.

Один флакон препарата «Технефит» рассчитан на проведение исследования 3-5 пациентам.

Для приготовления препарата «Технефит» 5 мл элюата из генератора  $^{99m}\text{Tc}$  (при необходимости элюат предварительно разбавляли изотоническим раствором хлористого натрия до требуемой объемной активности) добавляли стерильным шприцем во флакон с реагентом, содержащим лиофилизированную смесь фитина (15 мг), двухлористого олова (0,25 мг) и двузамещенного фосфата натрия.

После этого содержимое флакона тщательно перемешивали в течение 30-60 сек до полного растворения сухого вещества.

При внутривенном введении  $^{99m}\text{Tc}$ -технефита вследствие хелатирования с дивалентным ионом  $\text{Ca}^{++}$  в крови *in vivo* происходило формирование фитатного коллоидного комплекса.

При внутривенном и подкожном введении радиоколлоидов в дозе от 4,2 до 9,1 МБк/кг массы тела величина дозовой нагрузки (табл. 1) на все тело и на критические органы была ниже допустимых пределов дозовых нагрузок, регламентируемых нормами радиационной безопасности (НРБ-2000).

Табл. 1

Средняя доза внутреннего облучения при внутривенном введении коллоидных РФП, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ \* (мЗв/МБк)

Орган	$^{99m}\text{Tc}$ -наноцис	$^{99m}\text{Tc}$ -Технефит	НРБ-2000
Печень	17,4	0,06	0,05
Селезенка	20,2	0,03	0,05
Красный костный мозг	4,0	0,01	0,12
Почки	12,4	0,006	0,05
Яички	0,62	–	0,20
Яичники	2,4	–	0,20
Все тело	2,0	0,003	0,05

\*Данные, приведенные в таблице, соответствуют документации, предоставляемой заводами-изготовителями.

После приготовления радиофармпрепарата согласно инструкциям производителей 37-150 МБк меченого коллоидного радиофармпрепарата в объеме от 0,1 до 1,0 мл вводилось шприцем непосредственно в опухоль.

В течение первых 30 мин после введения радиофармпрепарата – до момента появления изображения сигнальных лимфатических узлов – выполнялись статические исследования с интервалом в 5-10 мин.

Отсроченные сцинтиграммы производились через 240 мин, а у 53 обследованных – через 240 и 480-720 мин после введения РФП.

При анализе сцинтиграфических изображений с целью определения локализации регионарных лимфатических узлов выделялись три области лимфооттока:

- подмышечная, включающая в себя подмышечные лимфатические узлы 1-2 уровня;
- поднадключичная, покрывающая подключичные ЛУ и все ЛУ, локализующиеся выше ключицы;
- парастеральная область, состоящая из ЛУ, расположенных по обе стороны от грудины.

При описании динамических сцинтиграфических изображений отмечалось количество и локализация лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, определялись сигнальные лимфатические узлы, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев:

- единственный лимфатический узел, накапливающий радиоколлоиды (рис. 3);
- первый визуализированный лимфатический узел;
- лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов (рис. 4);
- лимфатический узел, расположенный в парастеральной области.

Лимфатические узлы, визуализация которых происходила после появления сигнальных, расценивались как ЛУ второго или третьего порядка.

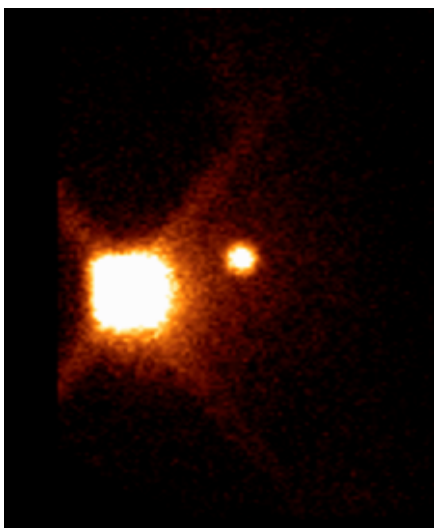


Рис. 3. Единственный сигнальный лимфатический узел в подмышечной области



Рис. 4. Сигнальный лимфатический узел в подмышечной области, связанный «дорожкой» лимфооттока с местом введения РФП в опухоль молочной железы

После введения нанокolloидных радиофармпрепаратов с диа-

метром частиц до 80-100 нм сцинтиграфическое изображение СЛУ получено у 83 (93,3 %) из 89 обследованных женщин. В 6 случаях СЛУ не визуализировались, причем у 5 из 6 указанных пациенток при гистологическом исследовании операционного материала обнаружено массивное поражение подмышечных ЛУ, которое, вероятно, препятствовало эффективному транспорту радиоколлоидов из места введения в регионарные ЛУ. В одном наблюдении отсутствие накопления нанокolloидных РФП в СЛУ осталось без объяснения.

В целом, эффективность использования нанокolloидов с диаметром частиц менее 100 нм для визуализации сигнальных лимфатических узлов у пациентов без массивного поражения подмышечных лимфоколлекторов составило 98,9 %.

На рис. 5 представлено изображение сигнального лимфатического узла, полученное в гамма-камере после введения радиоизотопа, на рис. 6 продемонстрирован поиск сигнального лимфатического узла гамма-щупом – прибором для обнаружения злокачественных новообразований Gamma Finder II – во время операции.

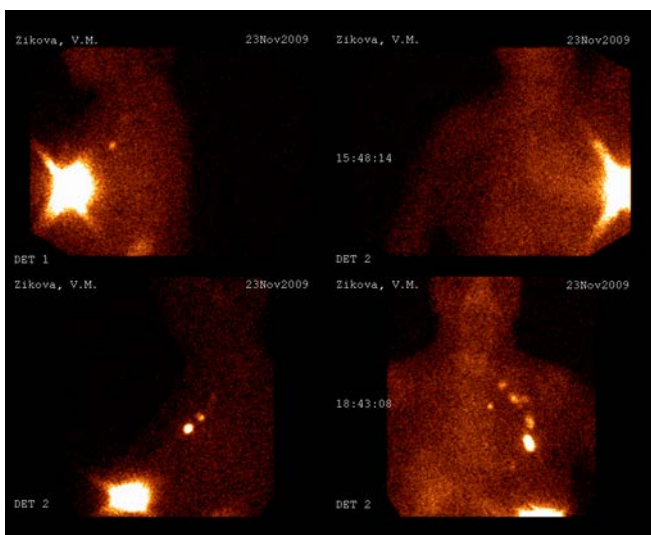


Рис. 5. Изображение сигнального лимфатического узла, полученное в гамма-камере после введения радиоизотопа. В область первичной опухоли введен радиоколлоид, который распространился в лимфатические узлы парастеральной и подмышечной областей





Рис. 6. Поиск сигнального лимфатического узла гамма-щупом (прибор Gamma Finder II) во время операции. Визуализация сигнальных лимфатических узлов проведена двумя методами: радиофарм-препарат введен накануне операции, краситель – непосредственно перед операцией

Возможности визуализации сигнального лимфатического узла после введения коллоидных частиц более крупного размера (порядка 200-1000 нм и более) оказались существенно скромнее.

Сцинтиграфическое изображение сигнальных лимфатических узлов в этой группе больных получено у 27 из 33 пациенток, т.е. в 81,8 % случаев.

У 6 женщин сигнальные лимфатические узлы не визуализировались, причем только у 1 из 6 указанных больных в ходе оперативного вмешательства выявлено метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов.

В оставшихся 5 наблюдениях отсутствие транспорта радиоколлоидов из места введения в сигнальные лимфатические узлы, возможно, объясняется несоответствием между небольшим диаметром лимфатических капилляров и крупным размером коллоидных частиц.

Различия в эффективности визуализации сигнальных лимфати-

ческих узлов после введения нанокolloидов (98,9 %) и более крупных коллоидных частиц (96,4 %) оказались статистически значимыми ( $p = 0,0006$ ).

Сравнительный анализ указывает также на существенные отличия характера сцинтиграфической картины, полученной после внутриопухолевого введения коллоидных РФП с различным диаметром частиц.

Основные пути оттока лимфы от молочной железы направлены в подмышечную, надподключичную и парастермальную область.

При использовании нанокolloидов (менее 100 нм в диаметре) сцинтиграфическая картина путей лимфооттока от опухоли оказалась значительно богаче и разнообразнее.

Более чем у половины обследованных больных (в 55,8 % случаев) наряду с сигнальными лимфатическими узлами подмышечной области получено изображение сигнальных лимфатических узлов, расположенных в парастермальной области и/или лимфатических узлов второго и более порядка, расположенных в подмышечной, под- и надключичной областях.

В частности, у 16,3 % больных определялись сигнальные лимфатические узлы в подмышечной и парастермальной областях, в 15,1 % случаев наряду с сигнальными лимфатическими узлами в указанных регионах отмечалось накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах второго и более порядков, локализованных в поднадключичной области.

Кроме того, почти у четверти пациенток (в 24,4 % наблюдений) наряду с накоплением нанокolloидов в сигнальных лимфатических узлах подмышечной области определялось поглощение РФП в лимфатических узлах второго порядка (интрапекторальных, апикальных и/или поднадключичных).

Таким образом, при введении в опухоль нанокolloидов сигнальные лимфатические узлы за пределами подмышечной области визуализированы в 31,4 % случаев, и у 39,5 % женщин отмечалось накопление радиофармпрепарата как в сигнальных лимфатических узлах, так и в лимфатических узлах второго и более порядков.

Напротив, при использовании более крупных коллоидных ча-

стиц (200-1000 нм) в большинстве случаев (85,1 %) РФП накапливался только в СЛУ подмышечной области, в 11,1 % наблюдений наряду с подмышечными визуализировались СЛУ парастеральной области, и, наконец, в 3,7 % наблюдений наряду с СЛУ подмышечной области определялись ЛУ второго порядка в поднадключичном регионе (табл. 2).

Табл. 2

Пути оттока лимфы по данным сцинтиграфии (%)

Лимфатические зоны	<sup>99m</sup> Tc-наноцис	<sup>99m</sup> Tc-технефит	p
Аксиллярные	44,2	85,1	0,0001
Аксиллярные и парастеральные	16,3	11,1	0,2556
Аксиллярные, парастеральные и подключичные	15,1	–	0,0160
Аксиллярные и поднадключичные	24,4	3,7	0,0090

Следует особо подчеркнуть, что описанные отличия в топографии поглощения радиоколлоидов различного диаметра в большинстве случаев высоко достоверны ( $p < 0,01$ ).

Полученные нами данные указывают на существенное влияние диаметра коллоидных частиц на динамику и топографию лимфооттока после их внутри- или околоопухолевого введения.

В частности, после введения радиоколлоидов диаметром 200-1000 нм в большинстве случаев удается визуализировать 1-2 СЛУ в подмышечной области.

При этом миграция РФП в лимфатические узлы второго и более порядков наблюдается крайне редко – всего в 3,7 % случаев.

Важной особенностью этой группы радиоколлоидов является невысокая частота накопления РФП в сигнальных лимфатических узлах парастеральной области.

Таким образом, принципиальными достоинствами крупных кол-

лоидных частиц является то, что они маркируют только СЛУ, в основном расположенные в подмышечной области.

Кроме того, как показывает анализ литературных данных, при введении крупных радиоколлоидов практически не наблюдается их перераспределения, что позволяет выполнять биопсию сигнального лимфатического узла на протяжении длительного (2-16 часов) времени после введения препарата.

Можно предположить, что радиофармпрепараты на основе коллоидных частиц размером 200-1000 нм могут стать предпочтительными для специалистов, которые работают в учреждениях, не оснащенных гамма-камерами, и для хирургов, выполняющих биопсию СЛУ только подмышечной области, чаще всего после введения РФП в ретроареолярную область или подкожно над местом локализации первичной опухоли.

Однако необходимо отметить ряд принципиальных недостатков, присущих радиоколлоидам с крупным диаметром частиц.

Наиболее существенным из них является низкая эффективность маркировки СЛУ.

В частности, в соответствии с полученными нами результатами после введения радиоколлоидов с диаметром частиц 200-1000 нм миграция РФП из места введения в направлении СЛУ отсутствовала почти в 20 % случаев. Это означает, что у каждой пятой больной вместо запланированной биопсии СЛУ будет выполнена стандартная лимфаденэктомия.

Вторым существенным недостатком указанного РФП является невысокий процент и низкая скорость транспорта РФП из места введения в СЛУ. Имеются данные, что при внутриопухолевом введении коллоидов с диаметром частиц более 200 нм только 0,1 % введенной активности достигает СЛУ, что приводит к невысокому градиенту накопления РФП в ЛУ и техническим сложностям при их поиске с помощью гамма-щупа.

Фармакодинамика нанокolloидных РФП диаметром до 100 нм после их внутриопухолевого или подкожного введения характеризуется быстрым транспортом препарата из места введения по направлению к сигнальным лимфатическим узлам вне зависимости от них.

Полученные нами данные указывают на чрезвычайно высокую

эффективность маркировки сигнальных лимфатических узлов с помощью нанокolloидных РФП: при отсутствии клинических признаков опухолевого поражения регионарных ЛУ визуализация СЛУ была достигнута в 98 % случаев.

Более того, нанокolloиды значительно чаще, чем радиокolloиды большего диаметра, позволяют выявлять СЛУ в парастернальной области (в 31,4 % против 11,1 %).

Литературные данные также указывают на высокий процент (22-52 %) визуализации СЛУ в парастернальной области после внутриопухолевого введения нанокolloидов, причем частота обнаружения опухолевых изменений в СЛУ парастернальной области составляет 13-23,5 %.

Имеются указания и на то, что поражение парастернальных ЛУ оказывает достоверное негативное влияние на прогноз РМЖ.

При этом проведение лучевой терапии на область расположения парастернальных ЛУ нивелирует неблагоприятное прогностическое значение их поражения.

Таким образом, результаты биопсии СЛУ парастернальной области могут помочь при выборе адекватной лечебной тактики, а повышение точности при определении СЛУ, локализованных в парастернальной области, является важной диагностической задачей.

Как уже указывалось выше, быстрый транспорт РФП из места введения, высокий градиент накопления РФП в СЛУ, эффективная визуализация СЛУ, приближающаяся к 100 %, относятся к несомненным достоинствам радиокolloидов с небольшим диаметром частиц (до 100 нм).

Высокая частота визуализации ЛУ второго и более порядков чаще рассматривается не как продолжение достоинств, а, скорее, как неизбежная плата за перечисленные выше преимущества.

Действительно, накопление РФП в ЛУ второго и более порядков существенно усложняет технологию биопсии СЛУ – требует использования лимфосцинтиграфии для уточнения топографии истинного сигнального лимфатического узла, повышает вероятность удаления во время операции не только СЛУ, но и не сигнальных лимфатических узлов, накапливающих радиокolloиды, что неоправданно увеличивает травматичность оперативного вмешательства.

С другой стороны, имеются указания на то, что визуализация ЛУ второго и более порядков может оказать существенную помощь при планировании послеоперационной лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования, в первую очередь, у пациентов с выявленным поражением СЛУ.

На сегодняшний день нет единого мнения относительно значения лимфосцинтиграфии как подготовительного этапа к биопсии СЛУ.

Интересно, что в США, где биопсия СЛУ часто выполняется за пределами университетских клиник, а для маркировки ЛУ используются коллоиды достаточно крупного диаметра, лимфосцинтиграфия рекомендована в качестве метода предоперационной подготовки, однако, она не рассматривается в качестве обязательного компонента биопсии СЛУ.

Подобный подход представляется вполне обоснованным, так как при введении крупных радиоколлоидов их поглощение, как правило, ограничено подмышечной областью, и накопление РФП отмечается только в СЛУ.

Напротив, в соответствии с Европейскими рекомендациями (2015), проведение скintiграфии является обязательным компонентом биопсии СЛУ, так как она позволяет точно определить локализацию сигнальных лимфатических узлов, в том числе за пределами подмышечной области, и отличить сигнальные лимфатические узлы от накапливающих радиофармпрепарат лимфатические узлы второго и более порядков.

Полученные нами результаты подтверждают справедливость Европейских рекомендаций, так как показывают, что после введения нанокolloидных препаратов с диаметром частиц до 100 нм проведение лимфосцинтиграфии позволило получить информацию, имеющую важное значение для планирования биопсии сигнальных лимфатических узлов: почти у половины обследованных – отделить истинно сигнальные лимфатические узлы от лимфатических узлов второго и более порядков, а у трети больных – обнаружить сигнальные лимфатические узлы за границами подмышечной области.

## Патоморфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов

Спорным вопросом является надёжность срочного гистологического исследования.

Хирургу во время операции надо решить вопрос о необходимости подмышечно-подключичной лимфаденэктомии, для этого нужна быстрая и надёжная информация о состоянии сигнального лимфатического узла.

Возможность обнаружения в лимфатическом узле микрометастаза повышается при проведении послойных срезов (срезы с 0,25 мм интервалом) и выполнении иммуногистохимического анализа на цитокератин.

Имуногистохимический анализ на цитокератин (СК ИНС) выявляет микрометастазы, которые часто пропускаются при обычной гематоксилин-эозиновой окраске.

«Золотым стандартом» в исследовании подмышечных лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы является окраска гематоксилином и эозином срезов с парафинового блока. Однако вероятность обнаружения микрометастазов общепринятым гистологическим исследованием довольно низкая.

Для предотвращения ложноотрицательного исследования возможно выполнение послойных срезов с дополнительным иммуногистохимическим исследованием. Благодаря этой технике, при биопсии сигнальных лимфатических узлов морфолог более внимательно исследует небольшое число лимфатических узлов, которые с большей вероятностью могут содержать метастазы.

При исследовании иммуногистохимическим методом на цитокератин послойных срезов удалённых лимфатических узлов, в которых при стандартном гистологическом исследовании не были выявлены метастазы, приблизительно у 20 % обнаружено наличие микрометастазов.

А. Е. Giuliano et al. (2011) сообщают, что 26 из 68 поражённых сигнальных лимфатических узлов имели только микрометастазы, 11 из которых были обнаружены иммуногистохимическим методом, но не гематоксилин-эозиновой окраской.

Была чётко продемонстрирована эффективность интенсивного

гистологического исследования сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы.

Присутствие метастазов в подмышечных лимфатических узлах изменилось с 29 % (у 134 пациентов, которым была выполнена полная подмышечно-подключичная лимфаденэктомия с последующим традиционным гистологическим исследованием) до 42 % (у 162 пациентов с сопоставимой стадией процесса, которым была выполнена биопсия сигнальных лимфатических узлов с интенсивным гистологическим исследованием).

Таким образом, нет сомнения, что уточнение стадии заболевания после интенсивного гистологического исследования приведёт к улучшению планирования адекватного лечения в подгруппах для каждой стадии.

Оптимальное число срезов, необходимое для исследования сигнальных лимфатических узлов, не определено. Одни исследователи рекомендуют выполнять срезы лимфатических узлов как можно с меньшим интервалом.

Так, было показано, что частота обнаруженных метастазов в сигнальных лимфатических узлах увеличилась с 12 % до 58 % при уменьшении интервала срезов с 2 мм до 0,25 мм.

При этом с уменьшением интервала увеличивается число пациентов с обнаруженными в лимфатических узлах изолированными опухолевыми клетками и колониями опухолевых клеток.

Однако многие исследователи считают, что послойные срезы с 0,5 мм интервалом с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимическим исследованием целесообразно и приемлемо по цене. При этом среднее число срезов на один лимфатический узел составляет 14.

При учёте состояния сигнального лимфатического узла используют следующие обозначения:

pNX(sn) – сигнальный лимфатический узел не может быть оценен;

pN0(sn) – нет метастазов в сигнальном лимфатическом узле;

pN1(sn) – метастаз в сигнальном лимфатическом узле.



## **Интраоперационное исследование сигнальных лимфатических узлов**

Немедленная и надёжная информация (полученная во время операции) о состоянии сигнальных лимфатических узлов является важной, т.к. позволяет принять решение о необходимости выполнения полной подмышечно-подключичной лимфаденэктомии непосредственно после исследования сигнальных лимфатических узлов.

Проведены исследования роли метода «быстрой заморозки» и цитологического исследования мазков-отпечатков при интраоперационной оценке сигнальных лимфатических узлов.

Точность исследования сигнальных лимфатических узлов при использовании «быстрой заморозки» была основным вопросом в нескольких исследованиях.

Изначально чувствительность этого метода при исследовании сигнальных лимфатических узлов составляла 64-74 %.

В других исследованиях авторы сообщали о частоте ложноотрицательных ответов в 17-32 %, что позволяет предположить о нецелесообразности принятия решения о выполнении или не выполнении полной подмышечно-подключичной лимфаденэктомии на основании ответа по «быстрой заморозке».

Однако сейчас надёжность интраоперационной диагностики улучшилась.

При выполнении послойных срезов с минимальным интервалом и окраской срезов гематоксилином и эозином и с иммуногистохимическим анализом чувствительность составила 93 % и специфичность – 100 %.

На основании этого было сделано заключение, что интенсивное интраоперационное исследование сигнальных лимфатических узлов может получать результаты, адекватные плановому гистологическому исследованию.

Точность исследования сигнального лимфатического узла гистологическим методом возрастает при увеличении числа срезов. Пациенты, у которых выявляются таким способом метастазы в сигнальных лимфатических узлах, подвергаются подмышечно-

подключичной лимфаденэктомии сразу во время одного наркоза, без повторной операции.

Однако даже такое интраоперационное исследование по быстрой заморозке и/или цитологическое исследование может не обнаружить микрометастазы, состоящие из единичных клеток или малых групп злокачественных клеток.

Выделенные лимфатические узлы нумеровались, соблюдая топографо-анатомические взаимоотношения.

В дальнейшем лимфатические узлы помещались в специальные флаконы, фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживались в батарее спиртов различной концентрации и заливались парафином.

Из каждого лимфатического узла приготавливались ступенчатые срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином.

В оценке результатов морфологического исследования лимфатических узлов учитывали:

- наличие опухолевых элементов,
- степень поражения лимфатических узлов,
- неспецифические изменения,
- реакцию лимфоидной ткани.

У больных на различных этапах лимфаденэктомии, равно как и при препаровке удалённого препарата, производилось фотографирование окрашенных лимфатических узлов и сосудов.

На разрезе лимфатических узлов синусы, заполненные красителем, хорошо различимы невооружённым глазом.

Сопоставляя макроскопическую картину удаленных лимфатических узлов с морфологическими исследованиями, необходимо указать, что гомогенная окраска воспринимается нормальной лимфоидной тканью, тогда как очаги фибро- и липоматоза, наряду с метастатическим поражением, остаются неокрашенными.

Иммуногистохимическое исследование подмышечных лимфатических узлов выполнялось с помощью набора реагентов PAN-Cytokeratin (5/6/8/18) фирмы Novocastra (United Kingdom), который представляет собой коктейль моноклональных антител почти ко всем эпителиальным тканям и опухолям, возникшим из них.

## **Значение микрометастазов в сигнальных лимфатических узлах**

Клиническое значение микрометастазов остается неясным.

Некоторые авторы подвергают сомнению прогностическое значение микрометастазов, но исследования (особенно с длительным периодом наблюдения) показывают, что наличие этих крошечных метастазов влияет на безрецидивную и общую выживаемость.

Вряд ли следует, что все опухолевые клетки, обнаруженные в лимфатических узлах, клинически значимы. Хотя выживаемость пациентов больше зависит от количества лимфатических узлов с метастазами, чем от качественных характеристик метастазов (микрометастазы менее 2 мм, макрометастазы более 2 мм).

Предполагается, что колонии опухолевых клеток клинически более значимы, чем отдельные опухолевые клетки, и, наверное, необходима классификация микрометастазов рака молочной железы.

Поэтому более важно обнаружить колонии злокачественных клеток в сигнальных лимфатических узлах, чем отдельные клетки или группы клеток (менее десяти).

В подтверждение того, что биопсия сигнальных лимфатических узлов с тщательным гистологическим исследованием может не только надёжно определять состояние подмышечно-подключичных лимфатических узлов, но также улучшает определение стадии рака молочной железы, группа из JOHN WAYNE CANCER INSTITUTE провела сравнение пациенток, которым была успешно выполнена биопсия сигнальных лимфатических узлов с последующей подмышечно-подключичной лимфаденэктомией (SLND группа), с группой пациенток, которым сразу была выполнена только аксиллярная диссекция (ALND группа).

Процент пациенток с метастазами в регионарных лимфатических узлах составил 42 % в группе, где выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов, и 28 % в ALND группе ( $p < 0,05$ ).

Эта разница объясняется возрастанием частоты обнаружения микрометастазов (менее 2 мм в диаметре), благодаря иммуногистохимическому анализу на цитокератин (IHC): 16 % в SLND группе против 3 % в ALND группе.

С другой стороны, исследования показали, что 38-67 % больных раком молочной железы с метастатическими сигнальными лимфатическими узлами не имеют метастазов в несигнальных лимфатических узлах.

Эти исследования не только прямо подтверждают концепцию сигнальных лимфатических узлов, но также ставят под сомнение необходимость выполнять в таких случаях подмышечно-подключичную лимфаденэктомию.

Некоторые исследователи выявили у больных факторы, ассоциированные с низким риском метастазирования в несигнальные лимфатические узлы.

Они обнаружили, что опухолевые клетки вряд ли присутствуют в несигнальных лимфатических узлах, если опухоль – минимальных размеров, и в сигнальных лимфатических узлах – микрометастазы.

Таким образом, объем хирургического лечения у пациенток с опухолями T1 и наличием микрометастазов в сигнальных лимфатических узлах ограничивается секторальной резекцией и биопсией сигнальных лимфатических узлов.

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

*Выберите правильные ответы:*

1. Сигнальным лимфатическим узлом является:
  - а) первый на пути лимфатического оттока от опухоли узел
  - б) любой регионарный лимфатический узел, накапливающий радиофармацевтический препарат
  - в) лимфатический узел, в котором раньше остальных накапливается краситель или радиофармацевтический препарат
  - г) нет утвержденного определения
  - д) лимфатический узел, в котором выявлены опухолевые клетки
  
2. Радиофармацевтический препарат, рекомендуемый при маркировке сигнального лимфатического узла
  - а) технефит
  - б) технетрил
  - в) холин
  - г) нет официально рекомендованного радиофармацевтического препарата
  - д) технеций
  
3. Время начала проведения исследования накопления препарата в лимфатических коллекторах от момента введения радиофармацевтического препарата
  - а) 10 минут
  - б) 30 минут
  - в) интервал от 30 минут до 24 часов
  - г) 6 часов
  - д) интервал до начала исследования не имеет значения

4. Показанием к биопсии сигнального лимфатического узла является какая категория N

- а) категория N1
- б) категория N0
- в) категория N2
- г) категория Nx
- д) категория N не имеет значения

5. Введение радиофармацевтического препарата при методике определения сигнального лимфатического узла производится

- а) интратуморально
- б) перитуморально
- в) подкожно
- г) внутрикожно
- д) внутривенно

6. Выявление опухолевых клеток в сигнальном лимфатическом узле является показанием для

- а) лимфаденэктомии 1-3-го уровней
- б) лимфаденэктомии 1-го уровня
- в) лимфаденэктомии 1-2-го уровней
- г) удаления или неудаления лимфатических узлов – на усмотрение хирурга
- д) удаления только пальпируемых лимфатических узлов всех групп

7. Можно ли не удалять оставшиеся лимфатические узлы при поражении одного сигнального лимфатического узла

- а) можно
- б) нельзя
- в) нет стандартов
- г) можно, но только в специализированном онкологическом от-

делении

д) можно, если сигнальный лимфатический узел расположен парастернально

8. Можно ли выполнять биопсию сигнального лимфатического узла при мультифокальном/мультицентричном раке молочной железы

а) можно

б) нельзя

в) можно при мультифокальном поражении железы

г) можно только с применением красителя

д) можно, если узел окажется аксиллярным

9. Применение красителя при определении сигнального лимфатического узла позволяет визуализировать

а) аксиллярные лимфатические узлы

б) парастернальные лимфатические узлы

в) подключичные лимфатические узлы

г) ретропекторальные лимфатические узлы

д) любые из указанных групп

10. Какие преимущества «крупных» коллоидов при биопсии сигнального лимфатического узла

а) хорошая визуализация сигнального лимфатического узла

б) быстрая доставка коллоида к сигнальному лимфатическому узлу

в) длительное нахождение в сигнальном лимфатическом узле

г) проникновение в истинно сигнальный лимфатический узел

д) более информативный счет счетчика интраоперационно

11. Что означает категория pNX (sn)

а) оценить сигнальный лимфатический узел не представляется

ВОЗМОЖНЫМ

- б) сигнальный лимфатический узел не поражен
- в) сигнальный лимфатический узел не визуализирован
- г) сигнальный лимфатический узел не контрастирован
- д) сигнальный лимфатический узел менее 1 мм

12. Является ли клинический диагноз DCIS показанием для биопсии сигнального лимфатического узла

- а) является при установке диагноза по данным трепан-биопсии
- б) не является в РФ
- в) не имеет смысла ввиду отсутствия метастатического потенциала
- г) является только в рамках клинических испытаний
- д) нет стандартов в РФ

13. Может ли облучение подмышечной области рассматриваться как вариант безоперационного лечения РМЖ в рутинной практике для больных без клинически определяемого поражения лимфатического узла и позитивном сигнальном лимфатическом узле по данным биопсии

- а) может
- б) не может
- в) нет стандартов в РФ
- г) может при категории N1mic
- д) может при наружном расположении опухоли в железе

14. Оценена ли применимость методики сигнального лимфатического узла у женщин, подвергшихся неонкологической операции, например, редукционной или аугментационной маммопластике или реконструкции молочной железы

- а) да
- б) нет
- в) оценена и может быть рекомендована в рутинной практике



- г) исследований не проводилось
- д) да, только после операций в центральной зоне железы

15. Как влияет ограничение хирургического вмешательства на аксиллярном лимфоколлекторе при применении методики биопсии сигнального лимфатического узла на лимфедему верхней конечности

- а) снижает частоту лимфедемы
- б) не влияет вообще
- в) исследований не проводилось
- г) снижает частоту лимфедемы только резекция группы лимфатических узлов 1-го уровня
- д) увеличивает частоту лимфедемы

16. Есть ли необходимость в изоляции больного от окружающих при методике биопсии сигнального лимфатического узла радиофармацевтическим препаратом

- а) обязательная изоляция на 3 часа
- б) изоляция рекомендуется, но не обязательна
- в) необходимости в изоляции нет
- г) исследований по данной теме не проведено
- д) изоляция необходима только от беременных

17. Появляется ли «паутинный» синдром в подмышечной области после применения методики биопсии сигнального лимфатического узла

- а) появляется
- б) не появляется
- в) такого синдрома не описано
- г) появляется только при последующей лучевой терапии
- д) появляется у мужчин

18. Как назван синдром, при котором происходит переходное развитие мелких лимфатических путей по верхневнутренней поверхности руки, встречающееся после выполнения биопсии сигнального лимфатического узла

- а) «паутинный» синдром
- б) синдром «сетки»
- в) синдром «медузы»
- г) синдром «лимфатической сети»
- д) «мраморный» синдром

19. Что такое картирование лимфатических узлов

- а) методика для определения путей лимфооттока из ткани молочной железы
- б) методика для определения топографии лимфатических узлов
- в) методика нахождения сигнальных лимфатических узлов
- г) методика, используемая для планирования лучевой терапии
- д) методика нахождения места введения красителя для биопсии сигнального лимфатического узла

20. Средняя частота ложно-негативных результатов методики биопсии сигнального лимфатического узла по современным литературным данным

- а) 8,4 %
- б) 12,0 %
- в) 21,0 %
- г) от 2,0 до 29,0 %
- д) 12,4 %

Эталоны ответов:

- |    |               |    |            |
|----|---------------|----|------------|
| 1  | – а;          | 11 | – а, в;    |
| 2  | – г;          | 12 | – д;       |
| 3  | – в;          | 13 | – б, в;    |
| 4  | – б;          | 14 | – в;       |
| 5  | – а, б, в, г; | 15 | – а;       |
| 6  | – а;          | 16 | – в;       |
| 7  | – б, д;       | 17 | – а;       |
| 8  | – а;          | 18 | – а;       |
| 9  | – д;          | 19 | – а, б, г; |
| 10 | – а, б;       | 20 | – г.       |

## Список рекомендуемой литературы

1. Актуальные аспекты клинической маммологии / под ред. Е. Б. Климовой-Полевой, С. М. Портного. – М.: Авторская Академия, 2014. – 512 с.
2. Криворотько П. В. Роль радионуклидных методов в определении степени распространения и тактики лечения больных раком молочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2013. – 44 с.
3. Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2000, – 287 с.
4. Петровский С. Г. Значение биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 21 с.
5. Прибор для обнаружения злокачественных новообразований Gamma Finder II. – М.: Мед-Комплект, 2014. – 3 с.
6. Семиглазов В. Ф., Палтуев Р. М., Семиглазова Т. Ю., Семиглазов В. В., Дашян Г. А., Манихас А. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. – СПб.: АБВ-пресс, 2013. – 234 с.
7. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дашян Г. А. Общие стандарты лечения рака молочной железы, основанные на определении биологических подтипов: руководство для врачей. – М.: Б. и., 2011. – 82 с.
8. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Манихас А. Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. – М.: МЕД-пресс-информ, 2012. – 360 с.
9. Giuliano A. E., Hawes D., Ballman K. V. et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer // JAMA, 2011. – 306. – p. 385-393.
10. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rutgers E., Zackrisson S., Cardoso F. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann Oncol., 2015. – 26 (suppl. 1-5). – p. 8-30.