

УДК 616-006.6

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЛИМФОГРАФИИ ДЛЯ ПОИСКА СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Соловьева А.С.^{1,2}, Соболевский В.А.¹, Хайленко В.А.^{1,2}, Крохина О.В.¹, Анурова О.А.¹, Шакирова Н.М.¹, Хайленко Д.В.¹, Азимова Р.Б.¹, Ивашков В.Ю.¹, Горбачева О.Ю.¹, Доколин Р.М.¹, Сопромадзе С.В.¹, Тян В.И.¹, Брехунец Н.С.¹, Пивень Т.В.¹, Мехтиева Н.И.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ключевые слова: биопсия сигнального лимфатического узла, рак молочной железы, зеленый индоцианин, флуоресцентная лимфография

Флуоресцентная лимфография с индоцианином зеленым применяется широко в мире для исследования сигнальных лимфатических узлов. Она применима при различных заболеваниях, в том числе при меланоме кожи, раке желудка, раке шейки матки, раке полового члена.

Наша работа посвящена исследованию сигнальных лимфатических узлов с помощью флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы.

Цель. Оценить возможность исследования сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Прооперированы 200 больных раком молочной железы I–IIA–B стадии, наблюдавшихся и получивших комбинированное и/или комплексное лечение, включая реконструктивно-пластические операции. Первой, контрольной, группе больных выполняли биопсию сигнальных лимфатических узлов, модифицированную радикальную мастэктомию ± реконструкцию или органосохраняющую операцию и подмышечную лимфаденэктомию I–II уровней. Второй, основной, группе больных выполняли БСЛУ, мастэктомию ± реконструкцию или органосохраняющую операцию.

Результаты. Основные диагностические характеристики метода: частота нахождения СЛУ составила 98–100%. Ложноотрицательный результат равен 3,4–9%. За время наблюдения за больными в течение 36 мес не было получено данных о локо-регионарном метастазировании.

Заключение. По диагностическим характеристикам флуоресцентная лимфография не уступает международному стандарту с радиоизотопным трейссером. Значение метода флуоресцентной лимфографии в клинической практике хирурга-онколога сложно переоценить.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин (16% всех случаев рака и 25% от всех женских онкологических заболеваний). Ежегодно в мире выявляется 1 250 000 случаев заболевания раком молочной железы. В России этот диагноз каждый год ставят более чем 65 000 женщин (около 19% от всех женских онкологических заболеваний) [1]. Рак молочной железы встречается во всех

возрастных группах. По статистике, каждая 8-я женщина планеты имеет риск получить диагноз рака молочной железы. По данным 2016 г., в России рак молочной железы выявлен у 68 547 женщин и 548 мужчин. На протяжении 10 лет (2006–2016 гг.) стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ в России ежегодно прибавляют по 2% [1]. Стандартизованные показатели смертности, несмотря на рост заболеваемости, снижаются ежегодно на 2%. Однако следует отметить, что такой скрининговый метод диагностики рака молочной железы, как маммография, позволил добиться увеличения количества выявленных больных ранними стадиями (0–II). С каждым годом пересматриваются и разрабатываются новые комплексные подходы к лечению данного заболевания [8]. В том числе снижение агрессивности хирургии, от Холстеда к Пейти и Ма-

Адрес для корреспонденции

Соловьева А.С.

E-mail: Gbylia@list.ru

дена, от полной подмышечной лимфодиссекции к биопсии сторожевых лимфоузлов (БСЛ). Это применимо к хирургическим техникам, позволяющим не только выполнить радикальную операцию, но и стараться повысить качество жизни больных [6]. На сегодняшний день зарекомендовала себя процедура поиска и исследования «сигнальных» лимфатических узлов (СЛУ) у больных ранними стадиями рака молочной железы [2]. Методика позволяет существенно повысить качество жизни больных благодаря отказу от аксиллярной лимфодиссекции, то есть значительному снижению осложнений, связанных с постмастэктомическим синдромом. Одним из самых распространенных методов поиска «сигнальных» лимфатических узлов является радиоизотопное исследование, однако технологии поиска СЛУ расширяются [9, 13]. Анализ научно-медицинской литературы существующих методов для проведения поиска «сигнальных» лимфатических узлов в мире показывает, что многие вопросы, касающиеся поиска «сигнальных» лимфатических узлов с помощью флуоресцентной лимфографии у больных ранними стадиями рака молочной железы, недостаточно изучены и требуют дальнейшего подробного рассмотрения. Таким образом, данная работа посвящена новой технологии поиска «сигнальных» лимфатических узлов – методу флуоресцентной лимфографии у больных ранними стадиями рака молочной железы [10].

Цель исследования

Оценить возможность исследования «сигнальных» лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных комплексного обследования и лечения 200 женщин, больных раком молочной железы I–II (A–B) стадий, наблюдавшихся и получивших комбинированное и/или комплексное лечение, включая реконструктивно-пластические операции, в отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2016 по 2018 г.

В первую, контрольную, группу включены больные по следующим критериям: больные cT1-3N0M0 РМЖ, которым выполнялась биопсия «сигнальных» лимфатических узлов с помощью флуоресцентной лимфографии, модифицированная радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц ± реконструкция или органосохраняющая операция с лимфоденэктомией I или I–II уровней.

Вторая группа, основная, включает больных по следующим критериям: cT0-1-3N0M0 РМЖ, которым была выполнена биопсия «сигнальных» лимфатических узлов, мастэктомия ± реконструкция или органосохраняющая операция (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Показатели	Основная группа, n=100	Контрольная группа, n=100
Средний возраст больных, годы	52,34±10,9	57±6,2
Преобладающая локализация в молочной железе	C50.4 Верхне-наружный квадрант	C50.4 Верхне-наружный квадрант
Менструальный статус: менопауза/менструация	50/50	71/29
наличие мутации BRCA1/2 и CHEK2	10%	10%
Гистологический тип опухоли	Инфильтративный рак неспецифического типа 74%	Инфильтративный рак неспецифического типа 65%
Степень злокачественности	G2 – 74%	G2 – 75%
Реперторный статус	РЭ положительны в 63% РЭ отрицательны в 14%	РЭ положительны в 56% РЭ отрицательны в 8%
Her2/neu статус	36% 48% 8% 6%	0–19% 1–33% 2–16% 3–8% Не выполнялось – 22%
Преобладающий статус Ki-67	Высокий 68%	Высокий 49%
Среднее количество СЛУ	4±2,3	2±2,5
Средний объем лимфорей	60±10 мл	100±23 мл

В основной группе 45 больных из 100 получали предоперационную системную терапию в виде гормонотерапии или химиотерапии и таргетной терапии. В табл. 2 и 3 приводятся сведения о видах проведенной системной предоперационной терапии.

В контрольной группе предоперационную системную терапию получили 36 из 100 человек.

Результаты

Среднее количество лимфоузлов, исследованных при срочном гистологическом исследовании, в контрольной группе 2, в основной группе — 4.

Как видно из табл. 4, частота ложноотрицательного ответа на приемлемом уровне и колеблется

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от вида предоперационного лечения в основной клинической группе

Вид лечения	Число больных	100	100%
Химиотерапия	4 AC(60/600) + 12 паклитаксел 80 мг/м ²	3	3
	Паклитаксел 100 мг/м ² + цисплатин 30 мг/м ² + доксорубин 25 мг/м ² № 8	4	4
	4 AC(60/600) + паклитаксел 80 мг/м ² + трастузумаб 6 мг/кг	2	2
	Паклитаксел 60 мг/м ² + карбоплатин AUC 6	2	2
Гормонотерапия в течение 2–4 нед	Ингибиторы ароматазы	10	10
	Антиэстрогены	24	24
Без лечения		55	55

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от вида предоперационного лечения в контрольной клинической группе

Вид лечения	Число больных	100	%
Химиотерапия	4 FAC	1	1
	№ 4 AC(115/1120) + №12 паклитаксел 80 мг/м ²	5	5
	№ 4 AC(60/600) №4 паклитаксел 100мг/м ² + карбоплатин AUC 2	4	4
Гормонотерапия в течение 2–4 нед	Ингибиторы ароматазы	9	9
	Антиэстрогены	17	17
Без лечения		64	64
Всего больных		100	100

Таблица 4. Диагностические характеристики метода флуоресцентной лимфографии

Группы	Частота нахождения	Чувствительность	Специфичность	Ложноположительный ответ	Ложноотрицательный ответ
Основная	100 (100%)	91% 20/22	97,4% 76/78	2	9% 2/22
Контрольная	98 (98%)	96,6% 28/29	98,6% 69/70	—	3,4% 1/28

от 3,4 до 9%, что не противоречит международным показателям до 10%.

За время наблюдения за пациентами в течение 36 мес не отмечено ни одного локо-регионарного метастазирования в обеих группах.

Обсуждение

Основными целями применения биопсии сигнальных лимфатических узлов являются стадирование и увеличение качества жизни больных РМЖ после хирургического лечения [4]. Постмастэктомический синдром представляет большую проблему для жизни пациенток. В первую очередь снижая качество и нарушая привычный образ жизни. Снижение побочных эффектов после БСЛУ в отличие от аксиллярной лимфодиссекции, существенно минимизирует все риски постмастэктомического синдрома, в частности: нарушение лимфооттока в виде лимфатического отека конечности, нарушение венозного оттока в виде стенозов или окклюзий подмышечной и/или подключичной вен, грубые рубцы, ограничивающие функцию конечности в плечевом суставе, и брахиоплексит [3]. Постмастэктомический отек является частым проявлением данного синдрома и составляет, по данным разных авторов, от 2,7 до 87,5% случаев. Минимизировать указанные проявления позволяет БСЛУ. Стандартным методом исследования сигнальных лимфатических узлов с 1992 г. в настоящее время является радиоизотопный метод или в сочетании с красителем [5]. К наиболее известным препаратам данного метода относят препараты на основе радионуклидного коллоида ^{99m}Tc . Средний размер частиц радиофармпрепарата может колебаться от 3 до 400 нм, однако использование частиц размером менее 100 нм позволяет более успешно находить СЛУ [7, 8]. Адекватность технологии поиска подтверждается высокой частотой обнаружения сигнального лимфатического узла (>90%) и низкой частотой ложноотрицательных заключений (<10%).

В нашем исследовании, несмотря на технические неудачи, связанные с освоением метода (2 случая в контрольной группе ненахождения СЛУ из 100 были связаны с пересечением лимфатического протока и выходом индоцианина в ткани, частота нахождения СЛУ у больных с cN0 и частота ложноотрицательных ответов оказались на высоком уровне — 98 и 3,4% соответственно. В основной группе частота нахождения СЛУ у больных с cN0 и ложноотрицательный ответ составили соответственно 100 и 9%. Большинство методических вопросов отработано на радионуклидной технологии. Показано, что место введения лимфотропного препарата — перитуморально, подкожно над опухолью, периареолярно, внутрикожно в ареолу, субареолярно — не имеет значения, любой

из них позволяет осуществить успешный поиск СЛУ. Мультицентричность опухоли, предшествующая эксцизионная биопсия опухоли не мешают выполнению биопсии СЛУ. При планировании БСЛУ необходимо иметь представление о распространенности опухолевого процесса, клинической достоверности cN0 [11]. Предшествующая системная гормоно- или химиотерапия не имеет существенного влияния на поиск и патоморфологическую оценку СЛУ [12].

Пациентка должна быть подробно осведомлена о преимуществах и недостатках БСЛУ ФЛ, возможных побочных реакциях и рисках.

Таким образом, БСЛУ ФЛ у больных раком молочной железы является эффективным методом для стадирования заболевания, а также минимально травмирующим фактором хирургического лечения. Метод является фактором прогноза и ориентиром для дальнейшего лечения больных раком молочной железы I–II (A–B) стадий и может быть рекомендован больным, которым показано радикальное хирургическое лечение, при отсутствии абсолютных противопоказаний к флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым.

Заключение

Значение метода флуоресцентной лимфографии в клинической практике хирурга-онколога весьма высоко. По диагностическим характеристикам флуоресцентная лимфография не уступает международному стандарту с радиоизотопным трейссером. Диагностические характеристики: частота нахождения, чувствительность, специфичность, ложноотрицательный ответ в основной и контрольной группах достоверно не отличались. Частота нахождения колеблется от 98 до 100%. Чувствительность метода составляет 91–96,6%. Специфичность колеблется от 97,6 до 98,6%. Ложноотрицательный ответ 3,4–9%, $p>0,05$. СЛУ в основной группе найдены во всех 100% случаев после предоперационного лечения. В контрольной группе СЛУ найдены в 98%, лишь в 2% в подгруппе без лечения лимфоузлы при срочном гистологическом исследовании не найдены, нет статистической разницы как в подгруппах, так и в обеих группах, $p>0,05$. Тем самым следует, что предоперационная системная терапия не является препятствием для проведения БСЛУ с индоцианином зеленым.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — В.А. Соболевский, В.А. Хайленко, А.С. Соловьева.
- Сбор и обработка материала — А.С. Соловьева, В.И. Тян, Р.М. Доколин, О.Ю. Горбачева, Т.В. Пивень, Н.С. Брехунец, Н.И. Мехтиева, О.В. Крохина, О.А. Анурова, Н.М. Шакирова, Д.В. Хайленко, Р.Б. Азимова, В.Ю. Ивашков.
- Написание текста — А.С. Соловьева, В.А. Соболевский.
- Редактирование — А.С. Соловьева, В.А. Соболевский, В.А. Хайленко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018.
2. Tvedskov TF, Jensen MB, Ejlersen B, Christiansen P, Balslev E, Kroman N. Prognostic significance of axillary dissection in breast cancer patients with micro metastases or isolated tumor cells in sentinel nodes: a nationwide study. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(3):599-606.
3. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, Liljegren G, Bergkvist L, Fülep Z et al. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer. *Br J Surg.* 2014;101(4):390-397.
4. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumenkrantz P, Leitch AM et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-420.
5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology.* 2015;26:1533-1546.
6. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1932-1947.
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;12:211-215.
8. Ballardini B, Santoro L, Sangalli C et al. The indocyanine green method is equivalent to the ^{99m}Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1332-1336.
9. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med.* 2001;42:951-959.
10. Motomura K, Inaji H, Komoike Y et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 1999;29:604-607.
11. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol Oncol.* 2012;124:78-82.
12. Портной СМ, Кузнецов АВ, Шакирова НМ, Козлов НА, Масляев АВ, Карпов АВ и соавт. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы. Методические особенности. *Онкогинекология.* 2017; (21):11-18.

Статья поступила 24.03.2019 г., принята к печати 17.06.2019 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

Информационная страница

Соловьева А.С., аспирант кафедры онкологии «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Соболевский В.А., доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургического отделения № 12 реконструктивной пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Хайленко В.А., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России г. Москва.

Крохина О.В., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 12 реконструктивной пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Анурова О.А., кандидат медицинских наук, «Frau Klinik», г. Москва.

Шакирова Н.М., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Хайленко Д.В., кандидат медицинских наук, сотрудник хирургического отделения № 5, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Азимова Р.Б., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 12 реконструктивной пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Ивашков В.Ю., кандидат медицинских наук, сотрудник хирургического отделения № 12 реконструктивной пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Горбачева О.Ю., сотрудник хирургического отделения №12 реконструктивной пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Доколин Р.М., сотрудник хирургического отделения №12 реконструктивной пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Сопромадзе С.В., аспирант хирургического отделения № 12 реконструктивной пластической онкохирургии № 12 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Мехтиева Н.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Тян В.И., сотрудник хирургического отделения № 12 реконструктивной пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Брехунец Н.С., ординатор кафедры общей хирургии «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Пивень Т.В., аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

FLUORESCENT LYMPHOGRAPHY FOR SENTINEL LYMPH NODES BIOPSY

Soloveva A.S.^{1,2}, Sobolevskiy V.A.¹, Khaylenko V.A.^{1,2}, Krohina O.V.¹, Anurova O.A.¹, Shakirova N.M.¹, Khaylenko D.V.^{1,2}, Azimova R.B.¹, Ivashkov V.Y.¹, Gorbacheva O.Y.¹, Dokolin R.M.¹, Sopromadze S.V.¹, Tyan V.I.¹, Brekhunec N.S.¹, Piven T.V.¹, Mekhtieva N.I.¹

¹ FSBI «N.N. Blokhin national medical research center of oncology» of the Ministry of Health of Russia; Russia, 115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1

Key words: sentinel lymph node biopsy, breast cancer, fluorescent lymphography, indocyanine green, ICG

The utility of ICG fluorescent lymphography is very common among SLN detection. This method is used to evaluate different diseases including skin melanoma, stomach cancer, cervical carcinoma and penile cancer.

Our research is focused on using ICG lymphography for breast cancer treatment.

Aim of research. Evaluation of the possibility of ICG lymphography method usage for SLN detection while breast cancer treatment.

Methods and data. 200 I–II–A–B breast cancer deceased previously supervised and conducted combined and/or complex therapy including reconstructive plastic surgery were made operations. The first group of patients was performed an SLN biopsy, a modified radical mastectomy ± reconstruction or organ-sparing surgery and axillary lymphadenectomy leveled I–II. The second group of patients was performed an SNLB, mastectomy ± reconstruction or organ-sparing operation.

Results of the research. Major diagnostic characteristics of the method: frequency of SLN finding is 98–100%. False negative result: 3.4–9%. While monitoring the patients for 36 months there was received no evidence of local-regional metastasis.

Conclusion. According to the diagnostic characteristics of fluorescent lymphography is not inferior to the international standard with radioisotope tracer. The importance of the method of fluorescent lymphography for the clinical practice of an oncosurgeons is extremely high.