

**Нікітенко Р. П.,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою  
Одеського національного медичного університету

**Косован В. М.,**  
доктор медичних наук,  
доцент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою  
Одеського національного медичного університету

**Воротинцева К. О.,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою  
Одеського національного медичного університету

**Койчев Є. А.,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою  
Одеського національного медичного університету

## ЗНАЧЕННЯ ФАРБУВАННЯ «СТОРОЖОВИХ» ЛІМФОВУЗЛІВ В ХІРУРГІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1 місце серед онкологічних захворювань серед жінок займає – рак молочної залози. Причини виникнення місцевого рецидиву раку молочної залози напряму залежить від лімфогенного метастазування від якого залежить подальший прогноз. Фарбування сторожових лімфовузлів при пухлинах МЖ дозволяє оптимізувати більшість ускладнень, а також максимально зменшити післяопераційних ускладнень.

Сторожовий лімфовузол-це перший лімфовузол на шляху лімфоотока від пухлини до основних колекторів. Виявлення «сторожового» ЛВ має значення для діагностики та визначення інтенсивності злоякісного розростання, оскільки з метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів починається поширення більшості злоякісних новоутворень. Знедавна у хірургічній практиці молочної залози для виявлення таких лімфовузлів використовуються барвники Patent Blue та флуоресцентний барвник ICG. Мастектомія це методом хірургічного лікування хворих із раком молочної залози який є дуже травматичним, та асоціюється з великим відсотком інтраопераційних і післяопераційних ускладнень. З появою застосуванням в хірургічній практиці методики фарбування сторожових лімфовузлів з використанням сучасних барвників (Patent Blue, ICG), змінився підхід до радикальності обсягу оперативного втручання. Фарбування сторожових лімфовузлів при пухлинах МЖ дозволяє максимально зменшити травматичність хірургічного втручання, а також значно мінімізувати кількість післяопераційних ускладнень.

Запропонований алгоритм діагностики та лікування раку молочної залози дозволяє в переважній більшості випадків відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігаючих операцій з біопсією «сторожових» лімфовузлів.

**Ключові слова:** рак молочної залози, сторожові лімфовузли, фарбування лімфовузлів, біопсія.

The 1st place among oncological diseases among women is breast cancer. The causes of local recurrence of breast cancer directly depends on lymphogenic metastasis, which depends on the further prognosis. Staining of sentinel lymph nodes for tumors of the breast cancer allows to optimize the majority of complications, as well as to reduce postoperative complications as much as possible.

The sentinel lymph node is the first lymph node on the way of lymph flow from the tumor to the main lymphatic collectors. Detection of «sentinel» lymph nodes is very important for diagnosis and determination of the intensity of malignant growth, since the spread of most malignant neoplasms begins with metastasis to regional lymph nodes. Recently, Patent Blue dyes and the Fluorescent dye ICG have been used in breast surgery to detect such lymph nodes. Mastectomy is a method of surgical treatment of patients with breast cancer, which is very traumatic and associated with a high percentage of intraoperative and postoperative complications. With the advent of the method of staining sentinel lymph nodes with the use of modern dyes (Patent Blue and ICG) in surgical practice, the approach to the radicality of the surgical intervention will change. Staining of sentinel lymph nodes for tumors of breast cancer allows to reduce the trauma of surgical intervention as much as possible, as well as to significantly minimize the number of postoperative complications.

The proposed algorithm for diagnosis and treatment of breast cancer allows in the vast majority of cases to abandon traumatic operations in favor of organ-preserving operations with biopsy of «sentinel» lymph nodes.

**Key words:** breast cancer, sentinel lymph nodes, staining of lymph nodes, biopsy.

**Вступ.** Рак молочної залози (РМЗ) займає 1 місце серед інших форм жіночої онкопатології [1, 6, 16, 19]. Незважаючи на доступність різних методів скринінгових програм виявлення раку молочної залози, більше 20% вже мають ознаки метастазу-

вання пухлинного процесу на момент виявлення даного захворювання [1, 4, 10].

Ступень ураження лімфатичних вузлів із раком молочної залози безпосередньо залежать за даними останніх рандомізованих досліджень, від розміру

пухлини молочної залози і при їх виявленні є висока вірогідність метастазів у таких лімфатичних вузлах [5, 9, 14, 18, 21].

Лімфогенне метастазування є однією з найважливіших причин виникнення місцевого рецидиву раку молочної залози (РМЗ) поганим фактором прогнозу [6, 10, 13, 19]. За даними окремих авторів, у хворих з РМЗ та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) п'ятирічне виживання не перевищувало 45%, тоді як у хворих з РМЗ без ураження ЛВ п'ятирічне виживання збільшувалося до 70% [1, 3 15, 20].

Основним критерієм, яким можна побічно судити про метастатичне ураження ЛВ, є розмір вузлів [5, 6, 16, 19]. У той же час збільшені розміри ЛВ не завжди свідчать про їхнє залучення до пухлинного процесу [4, 8, 13]. З другого боку, є повідомлення про те, що навіть при незначному збільшенні ЛВ (менше 5 мм у діаметрі) вони були метастатично уражені у 15% хворих [5, 9, 17].

УЗД КТ, МРТ це основні методи визначення уражених регіонарних лімфовузлів яка є інформативною особливо у молодих пацієнток з переважанням залозистого компонента в молочних залозах [2, 14, 18]. Знаходження «сторожового» лімфовузла дає величезну перевагу хірургам для вирішення питання про об'єм хірургічного втручання та дає можливість зменшити об'єм аксілярної лімфодесекції, що таким чином значно зменшує кількість ускладнень і покращує якість життя пацієнтки [3, 11, 17]. Ці дослідження не мають належної чутливості та специфічності щодо оцінки регіонарного метастазування в цілому та виявлення ураження групи лімфовузлів [6, 7, 16], що є необхідність про пошуку нових методів у діагностиці [4, 11, 18].

Одним із важливих факторів метастазування пухлини є наявність «сторожового» ЛВ [2, 5, 10]. Виявлення «сторожового» ЛВ має значення для діагностики та визначення інтенсивності злоякісного розростання, оскільки з метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів починається поширення більшості злоякісних новоутворень [7, 13, 21]. В сучасній практиці хірургії молочної залози для виявлення таких лімфовузлів використовуються барвники Patent Blue та флуоресцентний барвник ICG, які дозволяють максимально точно виявити «сторожові» лімфовузли [5, 8, 11, 19].

Загальноприйнятим методом хірургічного лікування пацієнток із раком молочної залози вважається мастектомія [5, 8, 11, 19]. Однак ця операція є дуже травматичною, та асоціюється з великим відсотком інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, а також значним зниженням якості життя пацієнток [1, 16, 18].

Але з початком застосуванням в хірургічній практиці методики фарбування сторожових лімфовузлів з використанням сучасних барвників (Patent Blue, ICG), кардинально змінився підхід до визначення обсягу оперативного втручання [2, 15, 17]. Виконання фарбування сторожових лімфовузлів при пухлинах МЖ дозволяє максимально зменшити травматичність хірургічного втручання, а також значно мінімізувати кількість післяопераційних ускладнень [9, 10, 16, 20].

**Мета роботи.** Удосконалити алгоритм інтраопераційного виявлення «сторожових» лімфовузлів у хворих на рак молочної залози.

**Матеріали і методи дослідження.** У період з 2016 по 2021 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було прооперовано 200 пацієнток з раком молочної залози T1-T3N0M0, з використанням двох видів барвників (Patent Blue та флуоресцентного барвника ICG). Пацієнтки були віком від 35 до 68 років. Усі 200 пацієнток були розділені на дві групи, у групі I (n=100), виконували фарбування лімфовузлів з використанням тільки одного барвника Patent Blue, а у групі II (n=100) – з використанням двох барвників: Patent Blue та флуоресцентного барвника ICG.

Усім пацієнтам проводилось передопераційне обстеження, яке включало: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, ЕКГ, в обов'язковому порядку проводилася трепан-біопсія пухлини з гістологічним дослідженням та імуногістохімією з дослідженням молекулярно-біологічних маркерів (ER, clone6F11, PR, clone16, Her-2, Ki-67), ультразвукове обстеження (УЗД) молочних залоз та лімфовузлів, цифрова мамографія у двох проекціях, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини та органів малого тазу з в/в контрастуванням. Усі операції виконували під ендотрахеальним наркозом у положенні пацієнтів на спині.

Усім 100 пацієнткам I групи виконувалася ін'єкція барвника Patent Blue субдермалью по зовнішньому краю ареоли, в кількості 2 мл розведеного барвника, щоб дати можливість поширитися руслом лімфатичної системи (рис. 1). Час стандартного інтервалу появи профарбованого лімфатичного вузла становив 15–20 хвилин (рис. 2). Потім проводилася біопсія профарбованих сторожових лімфовузлів, біоптати відправляли на патоморфологічне дослідження (рис. 3).

У групі II (n=100) зроблено біопсію сторожових лімфовузлів, які профарбовували з використанням барвників Patent Blue за схемою як і в першій групі, та флуоресцентного барвника ICG, який вводили підшкірно в руку на ураженому боці молочної залози, по ходу відтоку від руки до молочної залози.



Рис. 1. Ін'єкція барвника Patent Blue субдермалью по зовнішньому краю ареоли



Рис. 2. Профарбовані лімфовузли барвником Patent Blue

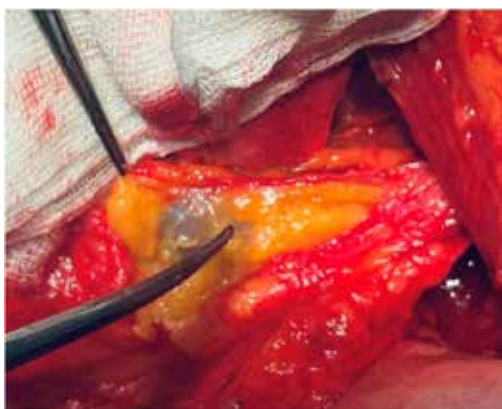


Рис. 3. Видалення лімфовузла, профарбованого барвником Patent Blue



Рис. 4. «Сторожовий» лімфовузол, профарбований барвником ICG через 15 хвилин після введення

Даний метод фарбування лімфовузлів ґрунтується на ефекті люмінесценції барвника при опроміненні світлом певної хвилі [7, 15, 20]. Після введення барвника ICG через 15 хвилин визначали забарвлені в зелений колір лімфовузли (рис. 4).

Інтраопераційно проводилося також цитологічне дослідження біоптатів забарвлених лімфовузлів за допомогою стандартного фарбування гематоксилін-еозином, хибно негативні сторожові лімфатичні вузли були досліджені за допомогою імуногістохімічного аналізу. До плюсів даної технології відноситься простота виконання даного методу та відсутність променевого навантаження.

Пацієнтки, яким виконувалася мастектомія з біопсією сторожових лімфовузлів, переважно мали клінічний діагноз рак молочної залози T2-T3N0M0. Усім пацієнткам із ураженням сторожових лімфовузлів у післяопераційному періоді проводилася ад'ювантна терапія згідно з рекомендаціями ESMO/NCCN [5, 18, 21].

Результати дослідження та їх обговорення. Безрецидивне п'ятирічне виживання після аксілярної лімфодисекції склало 82,2%, а після виконання біопсії сторожового лімфовузла – 83,9%. Лише у 1,1% випадків було виявлено регіонарні рецидиви у сторожові лімфовузли на ураженому боці. У 58% пацієнток були сторожові лімфовузли чисті, отже, наступна лімфодисекція не виконувалася, а кількість метастатичних уражених лімфовузлів склала 42%.

Час спостереження за хворими становив від 60 до 180 місяців. Рецидив був зареєстрований у 0,2% жінок у вигляді ізольованих метастазів до аксілярних лімфовузлів. Не зареєстровано жодного випадку лімфостазу верхніх кінцівок із боку біопсії. В результаті дослідження різниці у загальному та безрецидивному виживанні між групами не отримано (табл. 1, 2).

Наші дані підтверджують необхідність зміни підходу до лікування раку молочної залози з меншою потребою в об'ємному хірургічному лікуванні (табл. 3). У нашому дослідженні чітко простежується низька частота рецидивів прогресування в регіонарні лімфовузли, а також зниження ускладнення як лімфедема та захворювання верхньої кінцівки при проведенні біопсії сторожових лімфовузлів порівняно з лімфаденектомією 1–2 порядку рівня (табл. 3). Результати наших досліджень наголошують, що повна аксілярна лімфодисекція для стадіювання та прогнозу раку молочної залози є застарілим підходом. Освоєння нових технологій із новими підходами фарбування лімфовузлів стає необхідним у практиці хірурга-онколога.

**Обговорення результатів дослідження.** Пошук сторожових лімфовузлів є якісним показником у стадіюванні та покращення якості життя хворих з раком молочної залози після оперативного втручання [4, 9, 15, 17]. Так як постмастектомічний синдром є головним ускладненням у таких пацієнток, їхня якість життя знижена через дискомфорт внаслідок порушення лімфооток, який проявляється у вигляді набряку верхньої кінцівки, стенозів, оклюзій пахвових вен, рубців. Це сприяє величезним обмеженням функцій верхньої кінцівки, брахіоплексіам [5, 10, 13].

Мінімально скоротити такі ускладнення можна шляхом виявлення сторожових лімфовузлів за

Таблиця 1

**Група 1 – основна. Фарбування ЛВ барвниками Patent Blue + ICG**

n = 100	Середня кількість видалених ЛВ	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ без мтс	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ з мтс	Лімфостаз	Рецидив локальний	Рецидив віддалений
T1N0M0 (n = 35)	2	28 (80%)	7 (20%)	0	0	1 (2,8%)
T2N0M0 (n = 35)	2	22 (62,8%)	13 (37,2%)	1 (2,8%)	0	4 (11,4%)
T3N0M0 (n = 30)	3	10 (33,3%)	20 (66,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (10%)

Таблиця 2

**Група 2 – контрольна. Фарбування ЛВ барвником Patent Blue**

n = 100	Середня кількість видалених ЛВ	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ без мтс	Кількість пацієнтів, у яких ЛВ з мтс	Лімфостаз	Рецидив локальний	Рецидив віддалений
T1N0M0 (n = 35)	2	26 (74,3%)	9 (25,7%)	1 (2,8%)	0	1 (2,8%)
T2N0M0 (n = 35)	3	20 (57,1%)	15 (42,8%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)	6 (17,4%)
T3N0M0 (n = 30)	4	8 (26,6%)	22 (73,3%)	1 (3,33%)	3 (10%)	6 (20%)

Таблиця 3

**Прогностична ефективність методу дослідження «сторожових» лімфовузлів у пацієнток на рак молочної залози**

Групи	Чутл. (95% ДІ)	Специф. (95% ДІ)	Відношення правдоподіб. позитивного результату (95% ДІ)	Відношення правдоподіб. негативного результату (95% ДІ)	Діагностичне відношення шансів
Перша група	0,87 (0,52–0,97)	0,95 (0,90–0,98)	20,47 (8,35–50,19)	0,13 (0,02–0,81)	156,80 (16,05–1531,1)
Друга група	0,60 (0,23–0,88)	0,92 (0,85–0,95)	7,50 (2,82–19,91)	0,43 (0,14–1,27)	17,25 (2,50–118,79)
Загальна	0,48 (0,31–0,65)	0,95 (0,93–0,97)	11,94 (6,40–22,25)	0,53 (0,37–0,76)	22,15 (9,07–54,10)

допомогою барвника Patent Blue [4, 12, 16]. Методи виявлення сторожових лімфовузлів, відповідно до концепції сторожових лімфовузлів – визначають одну функцію, показують шлях лімфівідтоку від пухлини до регіонарних вузлів [8, 14, 19]. У нашому дослідженні знаходження сторожових лімфовузлів виявилось на високому рівні і є 100%, а частота помилково-негативних відповідей 9%. Таким чином, ефективним методом для стадіонування захворювання, а також прогнозування та планування подальшої тактики лікування пацієнтів на рак молочної залози є знаходження сторожового ЛВ [6, 10, 18]. Запропонований метод виявлення сторожових лімфовузлів

можна рекомендувати і при інших онкологічних захворюваннях [9, 16, 21].

Проведені рандомізовані дослідження показують, що п'яти- і десятирічне виживання після видалення сторожових лімфовузлів виявилось таким самим, як і після радикальної мастектомії з повною лімфодиссекцією [5, 9, 16, 20]. При цьому значно покращилися результати лікування: підвищилася якість життя оперованих хворих, зникли такі ускладнення, як лімфостаз та набряки верхніх кінцівок, різко підвищилася психологічна задоволеність пацієнтів, які змогли повернутися до повноцінного життя [10, 13, 18].

**Висновки.** Використання двох барвників (Patent Blue та ICG) дозволяє значно покращати результати виявлення «сторожових» лімфовузлів у хворих на рак молочної залози, та надає хірургу додаткову інформацію про індивідуальну анатомію пацієнтка, дозволяє індивідуалізувати об'єм оперативного втручання і, тим самим, зменшити відсоток ускладнень. Запропонований алгоритм виявлення «сторожових» лімфовузлів дозволяє прийняти рішення про обмеження чи розширення обсягу оперативного втручання вже на операційному столі за результатами екстреного гістологічного дослідження. При виявленні метастатично уражених пахвинних (сторожових) лімфовузлів операція повинна бути розширена з обов'язковою видаленням лімфовузлів другого та третього порядку. Але використання двох барвників дозволяє в переважній більшості випадків відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігаючих операцій з біопсією «сторожових» лімфовузлів.

Метод флуоресцентної лімфографії має високу точність, що дозволяє рекомендувати його для впровадження у клінічну практику. Частота знаходження сигнальних лімфатичних вузлів у пацієнтів на РМЗ в контрольній групі дорівнює 98%, в основній групі – 100%.

**Перспективи подальших досліджень.** Ідентифікація та прицільне дослідження «сторожових» ЛВ у хворих на РМЗ є перспективною технологією майбутнього, що забезпечує найбільш високу ефективність та точність, дозволяючи хірургам вийти на новий рівень медичного прогресу, більш удосконалену модель комплексного лікування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**НДР:** Розробка та впровадження нових методів інтраопераційної діагностики сторожових лімфовузлів хворих на рак шлунка та матки, Державний реєстраційний номер 0119U003578.

#### Література:

1. Canavese G., Bruzzi P., Catturich A. et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2016. Vol. 23. P. 2494–2500. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5177-4>
2. Pollard J. Z. B., Graham M. Comparative analysis of 99mTc-Tilmanocept (Lymphoseek) vs. 99mTc-sulfur colloid sentinel node lymphoscintigraphy and biopsy (Abstract). *J Nucl Med*. 2016. Vol. 57. Suppl. 2. 411.
3. Baker J. L., Pu M., Tokin C. A. et al. Comparison of [(99m)Tc]tilmanocept and filtered [(99m)Tc]sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015. Vol. 22. P. 40–45. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3892-2>
4. Jo M. J., Park J. Y., Song J. S. et al. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. P. 667–674. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i2.667>
5. de Mascarel I. et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer*. 2002. Vol. 94. Iss. 8. P. 2134–2142. URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.10451>
6. van Seijen M. et al. Ductal carcinoma in situ: To treat or not to treat, that is the question. *Br. J. Cancer*. 2019. Vol. 121. Iss. 4. P. 285–292. URL: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0478-6>
7. Sopik V., Sun P. & Narod S. A. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. Vol. 167. Iss. 3. P. 787–795. URL: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4572-2>
8. Kim M. et al. Microinvasive carcinoma versus ductal carcinoma in situ: A comparison of clinicopathological features and clinical outcomes. *J. Breast Cancer*. 2018. Vol. 21. Iss. 2. P. 197–205. URL: <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.2.197>
9. Magnoni F. et al. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *Br. J. Surg.* 2019. Vol. 106. Iss. 4. P. 375–383. URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.11079>
10. Fan B. et al. Role of sentinel lymph node biopsy in microinvasive breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2020. Vol. 27. Iss. 11. P. 4468–4473. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08606-3>
11. Zhang, H. et al. Significance of HER2 in microinvasive breast carcinoma: A single academic institution experience. *Am. J. Clin. Pathol.* 2021. Vol. 156. Iss. 1. P. 155–165. URL: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa222>
12. Wang, L. et al. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast. *Tumour Biol.* 2015. Vol. 36. Iss. 4. P. 2241–2248. URL: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2652-z>
13. Zheng, J., Yu, J. & Zhou, T. Clinical characteristics of breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: A narrative review. *J. Int. Med. Res.* 2020. Vol. 48. Iss. 11. 300060520969304. URL: <https://doi.org/10.1177/0300060520969304>
14. Niu, H.-F. et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with microinvasive breast cancer after surgery? *Cancer Biol. Med.* 2016. Vol. 13. Iss. 1. P. 142–149. URL: <https://doi.org/10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0093>
15. Kuerer, H. M. et al. DCIS margins and breast conservation: MD Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J. Cancer*. 2017. Vol. 8. Iss. 14. P. 2653–2662. URL: <https://doi.org/10.7150/jca.20871>
16. Wolff, A. C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018. Vol. 142. Iss. 11. P. 1364–1382. URL: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>
17. Si, J. et al. Multiple microinvasion foci in ductal carcinoma in situ is associated with an increased risk of recurrence and worse survival outcome. *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 2735. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607502>
18. Chen, J. et al. Regional lymph node metastasis and axillary surgery of microinvasive breast cancer: A population-based study. *Diagnostics*. 2022. Vol. 12. Iss. 5. 1049. URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051049>

19. Zhang, G. et al. Comparison of breast ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion, and analysis of axillary lymph node metastasis. *Medicine*. 2020. Vol. 99. Iss. 52. P. e23593. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023593>

20. Pu, T. et al. Long term prognosis of ductal carcinoma in situ with microinvasion: A retrospective cohort study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018. Vol. 11. Iss. 5. P. 2665–2674.

21. Li, Y., Zhang, S., Wei, X. & Zhang, J. The clinical features and management of women with ductal carcinoma in situ with microinvasion: A retrospective Cohort study. *Int J Surg*. 2015. Vol. 19. P. 91–94. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.05.013>