

Інтраопераційна діагностика «сторожових» лімфатичних вузлів у хворих із раком молочної залози

Р. П. Нікітенко, В. В. Грубнік, Є. А. Койчев, С. П. Дегтяренко

Одеський національний медичний університет

Intraoperative diagnosis of «sentinel» lymph nodes in the patients with mammary gland cancer

R. P. Nikitenko, V. V. Grubnik, Ye. A. Koichev, S. P. Degtyarenko

Odessa National Medical University

Реферат

Мета. Удосконалити інтраопераційне виявлення «сторожових» лімфатичних вузлів у хворих із раком молочної залози.

Матеріали і методи. У період з 2016 по 2021 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було оперовано 200 пацієнток із раком молочної залози стадії T1–T3N0M0 з використанням двох барвників: синього патентованого та індоціаніну зеленого. Усі пацієнтки були розподілені на дві групи. У 1–й групі 100 пацієнткам виконана біопсія «сторожових» лімфатичних вузлів. Для фарбування лімфатичних вузлів використано барвник синій патентований. У 2–й групі так само 100 пацієнткам виконано біопсію «сторожових» лімфатичних вузлів, а для фарбування лімфатичних вузлів використано барвник синій патентований і флуоресцентний барвник індоціанін зелений, які вводили внутрішньовенно у верхню кінцівку на боці ураженої молочної залози по ходу відтоку від верхньої кінцівки до молочної залози.

Результати. Загальна п'ятирічна виживаність після аксиллярної лімфодисекції та після біопсії «сторожового» лімфатичного вузла становила 91 та 92% відповідно, безрецидивна п'ятирічна виживаність – 82,2 і 83,9% відповідно. Лише у 1,1% хворих було виявлено регіонарний рецидив у «сторожові» лімфатичні вузли на боці ураженої молочної залози. У 57% пацієнток були чисті «сторожові» лімфатичні вузли, отже, наступну лімфодисекцію їм не виконували, а метастатично уражені лімфатичні вузли мали 43% пацієнток. Рецидив був зареєстрований у 0,2% пацієнток у вигляді ізольованих метастазів у аксиллярні лімфатичні вузли.

Висновки. Методика виявлення «сторожових» лімфатичних вузлів з допомогою барвників при раку молочної залози дозволяє у переважній більшості хворих відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігальних з біопсією «сторожових» лімфатичних вузлів.

Ключові слова: рак молочної залози; «сторожові» лімфатичні вузли; фарбування лімфатичних вузлів.

Abstract

Objective. To improve intraoperative determination of «sentinel» lymph nodes in patients, suffering mammary gland cancer.

Materials and methods. In the 2016 – 2021 yrs period on the base of the Odessa Regional Clinical Hospital 200 patients, suffering mammary gland cancer Stages T1–T3N0M0, were operated, using two dyes: the blue patented dye and fluorescent dye indocyanine green. All the patients were distributed into two groups. In Group I in 100 patients the "sentinel" lymph nodes biopsy was conducted. The blue patented dye was used for the lymph nodes staining. The same was conducted in 100 patients of Group II with the "sentinel" lymph nodes biopsy. For the lymph nodes staining there were applied the blue patented dye and fluorescent dye indocyanine green, which were introduced intravenously into the upper extremity on the side of the affected mammary gland along outflow from the upper extremity to mammary gland.

Results. General five-year survival after axillary lympho–dissection and after biopsy of «sentinel» lymph nodes have constituted 91 and 92%, accordingly, while recurrence–free five-year survival – 82.2 and 83.9% accordingly. Only in 1.1% patient a regional recurrence in «sentinel» lymph nodes on the affected mammary gland side was revealed. In 57% patients the unaffected «sentinel» lymph nodes were diagnosed, that's why further lympho–dissection was accomplished. In 43% women–patients there was revealed metastatic affection of the lymph nodes. Recurrence was registered in 0.2% patients as an isolated metastases in axillary lymph nodes.

Conclusion. The method of the «sentinel» lymph nodes diagnosis in mammary gland cancer, using the dyes, permits to escape the performance of traumatic operations in favor of organ–preserving interventions with biopsy of «sentinel» lymph nodes.

Keywords: mammary gland cancer; «sentinel» lymph nodes; the lymph nodes staining.

Рак молочної залози (РМЗ) – найпоширеніше онкологічне захворювання жінок у різних країнах світу, він займає перше місце серед інших форм жіночої онкопатології [1 – 4]. Незважаючи на ранню діагностику онкологічних захворювань, наявність скринінгових програм виявлення РМЗ, більше 20% пацієнток на момент діагностики даного захворювання вже мають ознаки метастазування пухлинного процесу [1, 5, 6].

Можливості сучасної хірургії у лікуванні хворих із РМЗ безпосередньо залежать від ступеня ураження лімфатичних вузлів (ЛВ) [7 – 9]. За даними останніх рандомізованих досліджень наявність «сторожових» ЛВ безпосередньо залежить від розміру пухлини молочної залози і вірогідність метастазів у виявлених таких ЛВ висока [9 – 13].

Лімфогенне метастазування є однією з найважливіших причин виникнення місцевого рецидиву РМЗ та

несприятливим фактором прогнозу [2, 4, 6, 14]. У хворих із РМЗ та ураженням регіонарних ЛВ показник п'ятирічної виживаності не перевищував 45%, тоді як у хворих із РМЗ без ураження регіонарних ЛВ він збільшувався до 70% [1, 15 – 17].

На жаль, досі немає єдиної методики, за допомогою якої можна було б однозначно виявити метастатичне ураження регіонарних ЛВ у хворих із РМЗ [1, 11, 13]. Основним критерієм, за яким побічно судять про метастатичне ураження ЛВ, є їх розмір [2 – 4, 10]. У той же час збільшені ЛВ не завжди свідчать про залучення їх до пухлинного процесу [5, 14, 18]. З іншого боку, ряд авторів повідомив про те, що навіть незначно збільшені ЛВ (менше 5 мм у діаметрі) були метастатично уражені у 15% хворих [10, 11, 19].

Основними неінвазивними методами визначення уражених регіонарних ЛВ є ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна (МРТ) томографія, остання інформативна особливо у молодих пацієнток із переважанням залозистого компонента в молочних залозах [12, 13, 20]. Знаходження "сторожового" ЛВ дає величезну перевагу хірургам для вирішення питання про обсяг хірургічного втручання та уможливорює зменшити об'єм аксиллярної лімфодисекції, що приводить до значного зменшення кількості ускладнень і покращення якості життя пацієнток [8, 15, 19]. Разом з тим перелічені дослідження не мають належної чутливості та специфічності щодо оцінки регіонарного метастазування в цілому та виявлення ураження групи ЛВ [2, 3, 7], що свідчить про необхідність пошуку нових методів діагностики [5, 8, 13].

Одним із важливих факторів метастазування пухлини є наявність «сторожового» ЛВ [6, 10, 20]. Виявлення «сторожового» ЛВ має значення для діагностики та визначення інтенсивності злоякісного розростання, оскільки з метастазування до регіонарних ЛВ починається поширення більшості злоякісних новоутворень [7, 9, 14]. В сучасній практиці хірургії молочної залози для виявлення таких ЛВ використовують барвники синій патентований та флуоресцентний барвник індоціанін зелений [4, 8, 10, 18].

Мастектомію вважають загальноприйнятим методом хірургічного лікування пацієнток із РМЗ [4, 8, 10, 18]. Але ця операція дуже травматична й асоціюється з великою кількістю інтра- і післяопераційних ускладнень, а також значним незадоволенням оперованих пацієнток [1, 3, 13].

Із початком застосування в хірургічній практиці методики фарбування «сторожових» ЛВ з використанням сучасних барвників синього патентованого, індоціаніну зеленого кардинально змінився підхід до визначення обсягу оперативного втручання [16, 19, 20]. Виконання цієї методики при пухлинах молочної залози дозволяє максимально зменшити травматичність хірургічного втручання, а також значно зменшити кількість післяопераційних ускладнень [3, 6, 11, 17].

Мета дослідження: удосконалити інтраопераційне виявлення «сторожових» ЛВ у хворих із РМЗ.

Матеріали і методи дослідження

У період з 2016 по 2021 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було оперовано 200 пацієнток із РМЗ стадії T1–T3N0M0 з використанням барвника синього патентованого та флуоресцентного барвника індоціаніну зеленого. Вік пацієнток коливався від 35 до 68 років. Усі 200 пацієнток були розподілені на дві групи: у 1-й групі (n=100) виконували фарбування ЛВ з використанням тільки барвника синього патентованого, у 2-й групі (n=100) – з використанням барвника синього патентованого та флуоресцентного барвника індоціаніну зеленого.

Усім хворим проводили передопераційне обстеження, яке включало загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограму, електрокардіографію, в обов'язковому порядку виконували трепан-біопсію пухлини з гістологічним та імуногістохімічним дослідженням з використанням молекулярно-біологічних маркерів (ER, clone 6F11, PR, clone 16, Her2, Ki-67), УЗД молочних залоз та ЛВ, цифрову маммографію у двох проекціях, КТ органів грудної, черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням.

Усім 100 пацієнткам 1-ї групи виконували ін'єкцію барвника синього патентованого субдермально по зовнішньому краю ареоли в кількості 2 мл розведеного барвника, щоб дати можливість поширитися руслом лімфатичної системи. Стандартний інтервал до появи пофарбованого ЛВ становив 15 – 20 хв. Потім виконували біопсію пофарбованих «сторожових» ЛВ (рис. 1), біоптати відправляли на патоморфологічне дослідження.

У 2-й групі виконано біопсію «сторожових» ЛВ, які фарбували з використанням барвника синього патентованого за схемою, як у 1-й групі, та флуоресцентного барвника індоціаніну зеленого, який вводили підшкірно у верхню кінцівку на боці ураженої молочної залози по ходу відтоку від кінцівки до молочної залози. Даний метод фарбування ЛВ ґрунтується на ефекті люмінесценції барвника при опроміненні світлом з певною довжиною хвилі [7, 16, 17]. Після введення барвника індоціаніну зеленого через 15 хв визначали забарвлені в зелений колір ЛВ (рис. 2).

Інтраопераційно проводили також цитологічне дослідження біоптатів забарвлених ЛВ за допомогою стандартного фарбування гематоксилином і еозином, у разі отримання хибнонегативних результатів відповідні «сторожові» ЛВ були досліджені за допомогою імуногістохімічного аналізу. До переваг даної технології відноситься простота її виконання без променевого навантаження.

Пацієнтки, яким виконували мастектомію з біопсією «сторожових» ЛВ, переважно мали клінічний діагноз РМЗ T2–T3N0M0. Усім пацієнткам з ураженням «сторожових» ЛВ у післяопераційному періоді проводили ад'ювантну хіміотерапію згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології/Національної загальної онкологічної мережі США [9, 10, 13].

Результати

Показник п'ятирічної безрецидивної виживаності після аксиллярної лімфодисекції становив 82,2%, після вико-

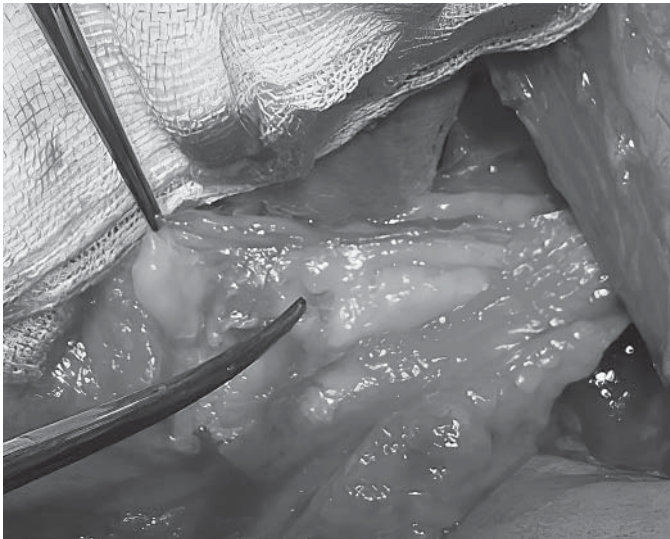


Рис. 1.
Видалення ЛВ, пофарбованого барвником синім патентованим.

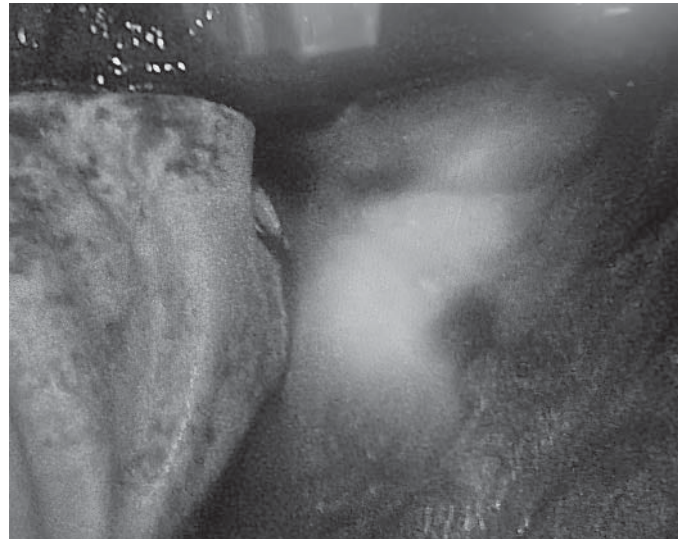


Рис. 2.
«Сторожовий» ЛВ, пофарбований барвником індоціаніном зеленим, через 15 хв після його введення.

нання біопсії «сторожового» ЛВ – 83,9%. Лише у 1,1% пацієнток було виявлено регіонарні рецидиви у «сторожові» ЛВ на боці ураженої молочної залози. У 57% пацієнток були чисті «сторожові» ЛВ, отже, наступну лімфодисекцію їм не виконували, а метастатично уражені ЛВ мали 43% хворих.

Спостерігали за хворими від 60 до 180 міс. Рецидив у вигляді ізольованих метастазів в аксилярні ЛВ зареєстрований у 0,2% пацієнток. Не зареєстровано у жодної пацієнтки лімфостазу верхніх кінцівок з боку біопсії. В результаті дослідження різниці у показниках загальної та безрецидивної виживаності між групами не отримано (табл. 1, 2).

Результати проведених нами досліджень підтвердили необхідність зміни підходу до лікування РМЗ, а саме зменшення потреби в об'ємному хірургічному лікуванні. Чітко простежується низька частота рецидивів в регіонарні ЛВ, а також зменшення кількості ускладнень, таких як лімфе-

дема та набряк верхньої кінцівки, у разі виконання біопсії «сторожових» ЛВ порівняно з видаленням ЛВ першого – другого порядку. Отримані нами результати дають підстави вважати, що підхід, який передбачає повну аксилярну лімфодисекцію для стадіювання та прогнозу РМЗ, застарілий. Необхідне запровадження нових технологій з використанням барвників для фарбування ЛВ в практику хірурга–онколога.

Обговорення

Методи виявлення «сторожових» ЛВ застосовують з однією метою – показати шлях відтоку лімфи від пухлини до регіонарних ЛВ [4, 12, 18]. Знаходження «сторожових» ЛВ є якісним показником щодо стадіювання онкологічної патології та покращення якості життя хворих з РМЗ після оперативного втручання [5, 11, 16, 19]. Постмастектомічний синдром вважають головним ускладненням у таких па-

Таблиця 1. Характеристика пацієнток (n=100), у яких ЛВ фарбували барвниками синім патентованим і індоціаніном зеленим

Стадія РМЗ	Середня кількість видалених ЛВ	Кількість пацієнток з ЛВ				Лімфостаз		Рецидив			
		без метастазів		з метастазами				місцевий		віддалений	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1N0M0 (n = 35)	2	28	80	7	20	-	-	-	-	1	2,8
T2N0M0 (n = 35)	2	22	62,9	13	37,1	1	2,8	-	-	4	11,4
T3N0M0 (n = 30)	3	10	33,3	20	66,7	1	3,3	1	3,3	3	10

Таблиця 2. Характеристика пацієнток (n=100), у яких ЛВ фарбували барвником синім патентованим

Стадія РМЗ	Середня кількість видалених ЛВ	Кількість пацієнток з ЛВ				Лімфостаз		Рецидив			
		без метастазів		з метастазами				місцевий		віддалений	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1N0M0 (n = 35)	2	26	74,3	9	25,7	1	2,8	-	-	1	2,8
T2N0M0 (n = 35)	3	20	57,1	15	42,9	2	5,7	1	2,8	6	17,1
T3N0M0 (n = 30)	4	8	26,7	22	73,3	1	3,3	3	10	6	20

цієнок, він виникає через порушення лімфообігу, проявляється набряком верхньої кінцівки, стенозом, оклюзією пахвових вен, рубцями. Це призводить до обмеження функцій верхньої кінцівки, брахіоплекситу [6, 10, 14]. Мінімізувати розвиток таких ускладнень можна шляхом виявлення «сторожових» ЛВ за допомогою різних барвників. У нашому дослідженні частота знаходження «сторожових» ЛВ становила 100%, а частота хибнонегативних результатів – 9%. Таким чином, ефективним методом для стадіювання захворювання, а також прогнозування та планування подальшої тактики лікування пацієнток із РМЗ є знаходження «сторожового» ЛВ [2, 6, 13]. Запропонований метод виявлення «сторожових» ЛВ можна рекомендувати для використання і при іншій онкологічній патології [3, 9, 11].

Проведені рандомізовані дослідження продемонстрували, що показники п'яти- і десятирічної виживаності після видалення «сторожових» ЛВ виявилися такими самими, як і після радикальної мастектомії з повною лімфодисекцією [3, 10, 11, 17]. Водночас значно покращилися результати лікування та реабілітації після оперативних втручань: підвищилася якість життя оперованих хворих, зникли такі ускладнення, як лімфостаз та набряк верхніх кінцівок, різко поліпшився психологічний стан пацієнток, які змогли повернутися до повноцінного життя [6, 13, 14].

Висновки

Покращити результати виявлення «сторожових» ЛВ при РМЗ можливо, використовуючи барвники синій патентований та індоціанін зелений, що надає хірургу можливість отримати додаткову інформацію про індивідуальну анатомію хворих та індивідуалізувати обсяг оперативного втручання і тим самим зменшити частоту ускладнень. Запропонований метод виявлення «сторожових» ЛВ дозволяє прийняти рішення про обмеження чи розширення обсягу оперативного втручання вже на операційному столі за результатами екстреного гістологічного дослідження. При виявленні метастатично уражених пахвинних ЛВ («сторожових») мусить бути виконана розширена операція з обов'язковим видаленням ЛВ другого і третього порядку. Але методика використання зазначених двох барвників дозволяє у переважній більшості пацієнток відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігальних з біопсією «сторожових» ЛВ.

Метод флуоресцентної лімфографії високоточний, що дозволяє рекомендувати його для впровадження в клінічну практику. Частота знаходження «сторожових» ЛВ у пацієнток із РМЗ, у яких ЛВ фарбували барвником синім патентованим, становила 98%, у пацієнток із РМЗ, у яких ЛВ фарбували барвниками синім патентованим і індоціаніном зеленим – 100%.

Перспективи подальших досліджень. Ідентифікація та прицільне дослідження «сторожових» ЛВ у хворих із РМЗ є перспективною технологією майбутнього, що має найвищу ефективність і точність та дозволяє хі-

рургам вийти на новий рівень медичного прогресу, застосувати більш удосконалену модель комплексного лікування онкологічних хворих.

Фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Розробка та впровадження нових методів інтраопераційної діагностики сторожових лімфовузлів хворих на рак шлунка та матки» (державний реєстраційний номер 0119U003578). Використані кошти державного бюджету.

Внесок авторів. Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису та дали згоду на його публікацію.

References

1. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E, 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 Aug;23(8):2494–500. doi: 10.1245/s10434-016-5177-4. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26975739.
2. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019 Aug;121(4):285–92. doi: 10.1038/s41416-019-0478-6. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31285590; PMCID: PMC6697179.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, 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 Nov;142(11):1364–82. doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA. Epub 2018 May 30. PMID: 29846104.
4. Zhang G, Li C, Tian G, Cheng X, Li Y, Ma L. Comparison of breast ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion, and analysis of axillary lymph node metastasis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 24;99(52):e23593. doi: 10.1097/MD.00000000000023593. PMID: 33350734; PMCID: PMC7769333.
5. Jo MJ, Park JY, Song JS, Kook MC, Ryu KW, Cho SJ, et al. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 14;21(2):667–74. doi: 10.3748/wjg.v21.i2.667. PMID: 25593497; PMCID: PMC4292303.
6. Fan B, Pardo JA, Serres S, Alapati AC, Szewczyk J, Mele A, et al. Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Microinvasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020 Oct;27(11):4468–73. doi: 10.1245/s10434-020-08606-3. Epub 2020 May 19. PMID: 32430750.
7. Sopik V, Sun P, Narod SA. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;167(3):787–95. doi: 10.1007/s10549-017-4572-2. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29119353.
8. Zhang H, Moisini I, Turner BM, Wang X, Dhakal A, Yang Q, et al. Significance of HER2 in Microinvasive Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2021 Jun 17;156(1):155–65. doi: 10.1093/ajcp/aqaa222. PMID: 33491064.
9. 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 Jul;19:91–4. doi: 10.1016/j.ijss.2015.05.013. Epub 2015 May 23. PMID: 26013173.
10. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pélissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre JM. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion:

- a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer*. 2002 Apr 15;94(8):2134–42. doi: 10.1002/cncr.10451. PMID: 12001109.
11. Magnoni F, Massari G, Santomauro G, Bagnardi V, Pagan E, Peruzzotti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):375–83. doi: 10.1002/bjs.11079. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30791092; PMCID: PMC6393177.
 12. Niu HF, Wei LJ, Yu JP, Lian Z, Zhao J, Wu ZZ, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with microinvasive breast cancer after surgery? *Cancer Biol Med*. 2016 Mar;13(1):142–9. doi: 10.28092/j.issn.2095–3941.2015.0093. PMID: 27144069; PMCID: PMC4850123.
 13. Chen J, Luo B, Gao M, Cai G, Luo X, Zhang–Cai Y, et al. Regional Lymph Node Metastasis and Axillary Surgery of Microinvasive Breast Cancer: A Population–Based Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Apr 21;12(5):1049. doi: 10.3390/diagnostics12051049. PMID: 35626205; PMCID: PMC9139994.
 14. Zheng J, Yu J, Zhou T. Clinical characteristics of breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a narrative review. *J Int Med Res*. 2020 Nov;48(11):300060520969304. doi: 10.1177/0300060520969304. PMID: 33179556; PMCID: PMC7673047.
 15. Baker JL, Pu M, Tokin CA, Hoh CK, Vera DR, Messer K, 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 Jan;22(1):40–5. doi: 10.1245/s10434–014–3892–2. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25069859; PMCID: PMC4273083.
 16. Kuerer HM, Smith BD, Chavez–MacGregor M, Albarracin C, Barceñas CH, Santiago L, et al. DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. *J Cancer*. 2017 Aug 22;8(14):2653–62. doi: 10.7150/jca.20871. PMID: 28928852; PMCID: PMC5604195.
 17. Pu T, Zhong X, Deng L, Li S, Qiu Y, Liu Y, et al. Long term prognosis of ductal carcinoma in situ with microinvasion: a retrospective cohort study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018 May 1;11(5):2665–74. PMID: 31938381; PMCID: PMC6958306.
 18. Kim M, Kim HJ, Chung YR, Kang E, Kim EK, Kim SH, et al. Microinvasive Carcinoma versus Ductal Carcinoma In Situ: A Comparison of Clinicopathological Features and Clinical Outcomes. *J Breast Cancer*. 2018 Jun;21(2):197–205. doi: 10.4048/jbc.2018.21.2.197. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29963116; PMCID: PMC6015981.
 19. Si J, Guo R, Pan H, Lu X, Guo Z, Han C, 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 Dec 3;10:607502. doi: 10.3389/fonc.2020.607502. PMID: 33344258; PMCID: PMC7744719.
 20. Pollard J, Zaidi B, Graham M. Comparative analysis of 99mTc–Tilmanocept (Lymphoseek) vs. 99mTc–sulfur colloid sentinel node lymphoscintigraphy and biopsy. *J Nucl Med*. 2016 May;57(suppl. 2):411.

Надійшла 22.05.22