

Діагностична біопсія «сторожових» лімфатичних вузлів при раку молочної залози

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

Одеський національний медичний університет

Diagnostic biopsy of sentinel lymph nodes in mammary gland cancer

R. P. Nikitenko, E. A. Koichev, S. P. Degtyarenko

Odessa National Medical University

Реферат

Мета. Удосконалити діагностичну біопсію «сторожових» лімфатичних вузлів у хворих із раком молочної залози шляхом використання флуоресцентної лімфографії та зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

Матеріали і методи. У період з 2016 по 2021 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було оперовано 400 пацієнток із раком молочної залози T1–T3N0M0 з використанням флуоресцентної лімфографії за допомогою двох барвників: патентованого синього та індоціаніну зеленого. Усі пацієнти були розподілені на дві групи. У першій (контрольній) групі 200 пацієнткам виконували біопсію «сторожових» лімфатичних вузлів. Для фарбування лімфатичних вузлів використовували барвник патентований синій. У другій (основній) групі 200 пацієнткам виконували біопсію «сторожових» лімфатичних вузлів з використанням барвника патентованого синього і флуоресцентного барвника індоціаніну зеленого. Обидва барвники вводили субдермалью по зовнішньому краю ареоли в кількості 2 мл розчину барвника.

Результати. Загальна п'ятирічна виживаність після аксиллярної лімфодисекції та після біопсії «сторожового» лімфатичного вузла становила 91 і 92% відповідно, безрецидивна п'ятирічна виживаність – 82,2 і 83,9% відповідно. Лише у 1,1% пацієнток було виявлено регіонарний рецидив у «сторожові» лімфатичні вузли на боці ураженої молочної залози. У 58% пацієнток «сторожові» лімфатичні вузли були чисті, отже, наступну лімфодисекцію їм не виконували. Метастатично уражені лімфатичні вузли було виявлено у 42% пацієнток.

Висновки. Методика діагностичної біопсії «сторожових» лімфатичних вузлів за допомогою барвників при раку молочної залози дозволяє у переважній більшості пацієнток відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігальних та значно знизити частоту післяопераційних ускладнень.

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

Abstract

Objective. To improve the diagnostic biopsy of sentinel lymph nodes in patients, suffering mammary gland cancer, using fluorescent lymphography, and to reduce the quantity of postoperative complications.

Materials and methods. In 2016 – 2021 yrs period on the base of Odessa Regional Clinical Hospital 400 patients, suffering mammary gland cancer Stages T1–T3N0M0, were operated on with application of fluorescent lymphography, using two dyes – the patent blue and indocyanine green. All the patients were distributed into two groups. In Group I (a control one) in 200 patients the sentinel lymph nodes biopsy was performed. The dye patent blue was applied for the lymph nodes coloring. In Group II (the main) in 200 women–patients the sentinel lymph nodes biopsy, using the patent blue and fluorescent dye indocyanine green, was performed. Both dyes were injected subdermally along the external areolar edge in the dose 2 ml of the dye solution.

Results. Total 5–year survival after axillary lymphodissection and after the sentinel lymph node biopsy have constituted 91 and 92%, accordingly, while the recurrence–free 5–year survival – 82.2 and 83.9%, accordingly. Regional recurrence in sentinel lymph nodes on the affected mammary gland side was diagnosed in 1.1% of the women–patients. In 58% of the women–patients the sentinel lymph nodes were clear, and that's why a subsequent lymphodissection was not indicated to perform. Metastatic lymph nodes were revealed in 42% of the women–patients.

Conclusion. The method of diagnostic biopsy of sentinel lymph nodes in patients, suffering mammary gland cancer, using dyes, permits in majority of them to abandon traumatic operations in favor of organ–preserving interventions, thus reducing the postoperative complications rate significantly.

Keywords: mammary gland cancer; sentinel lymph nodes; coloring of the lymph nodes.

Високотехнологічне лікування та широкий спектр сучасних методів ранньої діагностики захворювань молочної залози унікальні для України, тому що розробка індивідуального плану лікування та біопсія під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) або комп'ютерної томографії (КТ) дали змогу хірургам досягти дуже високого показника виживаності раку молочної залози (РМЗ), який займає перше місце серед інших форм онкологічних за-

хворювань жінок у різних країнах світу [1–4]. Водночас, незважаючи на ранню діагностику жіночої онкопатології, наявність скринінгових програм виявлення РМЗ, понад 20% пацієнток на момент установлення діагнозу даного захворювання вже мають ознаки метастазування пухлинного процесу [1, 5, 6].

Можливості сучасної хірургії у лікуванні пацієнток із РМЗ безпосередньо залежать від ступеня ураження лімфа-

тичних вузлів [7–9]. За даними останніх рандомізованих досліджень наявність «сторожових» лімфатичних вузлів безпосередньо залежить від розміру пухлини молочної залози, а у разі виявлення таких лімфатичних вузлів високовірогідна наявність метастазів у них [9–13].

Лімфогенне метастазування є однією з найважливіших причин виникнення місцевого рецидиву РМЗ та несприятливим прогностичним фактором [2, 4, 6, 14]. За даними окремих авторів у хворих із РМЗ та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів показник п'ятирічної виживаності не перевищував 45%, тоді як у хворих із РМЗ без ураження регіонарних лімфатичних вузлів цей показник збільшувався до 70% [1, 15–17].

На жаль, досі немає єдиної методики виявлення метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів у хворих із РМЗ [1, 11, 13]. Основним критерієм, за яким можна побічно судити про метастатичне ураження лімфатичних вузлів, є їх розмір [2–4, 10]. У той же час збільшені розміри лімфатичних вузлів не завжди свідчать про їх залучення до пухлинного процесу [5, 14, 18]. Хоча є повідомлення про те, що навіть незначно збільшені лімфатичні вузли (менше 5 мм у діаметрі) були метастатично уражені у 15% хворих [10, 11, 19].

Основними неінвазивними методами визначення уражених регіонарних лімфатичних вузлів є УЗД, КТ. Магнітно-резонансна томографія інформативна особливо у молодих пацієнток, у яких у молочних залозах переважає залозистий компонент [12, 13, 20]. Знаходження "сторожового" лімфатичного вузла дає можливість хірургам визначитися щодо обсягу хірургічного втручання та зменшити об'єм аксилярної лімфодисекції і в такий спосіб значно зменшити кількість ускладнень та покращити якість життя пацієнток [8, 15, 19]. Разом з тим ці методи не демонструють належної чутливості та специфічності щодо оцінки регіонарного метастазування в цілому та виявлення ураження групи лімфатичних вузлів [2, 3, 7], що свідчить про необхідність пошуку нових методів діагностики [5, 8, 13].

Одним із важливих факторів метастазування пухлини є наявність «сторожового» лімфатичного вузла [6, 10, 20]. Виявлення «сторожового» лімфатичного вузла має значення для діагностики та визначення інтенсивності злоякісного розростання, оскільки з метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів починається поширення більшості злоякісних новоутворень [7, 9, 14]. У сучасній практиці хірургії молочної залози для виявлення таких лімфатичних вузлів використовують барвники патентованого синього й індоціаніну зеленого, які дозволяють максимально точно виявити «сторожові» лімфатичні вузли [4, 8, 10, 18].

Мастектомію вважають загальноприйнятим методом хірургічного лікування РМЗ [4, 8, 10, 18]. Але ця операція дуже травматична й асоціюється з високими показниками інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, а також значним незадоволенням оперованих пацієнток [1, 3, 13]. Із початком застосування в хірургічній практиці методики фарбування «сторожових» лімфатичних вузлів

з використанням сучасних барвників патентованого синього й індоціаніну зеленого кардинально змінився підхід до визначення обсягу оперативного втручання [16, 19, 20]. Виявлення забарвлених «сторожових» лімфатичних вузлів при пухлинах молочної залози дозволяє максимально зменшити травматичність хірургічного втручання, а також мінімізувати кількість післяопераційних ускладнень [3, 6, 11, 17].

Мета дослідження: удосконалити діагностичну біопсію «сторожових» лімфатичних вузлів у хворих із РМЗ шляхом використання флуоресцентної лімфографії та зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Проведено обстеження і лікування 400 пацієнток із РМЗ на базі Одеської обласної клінічної лікарні у період з 2016 по 2021 р. Усі пацієнтки були розподілені на дві групи. У першій (контрольній) групі 200 пацієнткам із РМЗ виконували біопсію «сторожових» лімфатичних вузлів. Фарбували лімфатичні вузли з використанням барвника патентованого синього.

У другій (основній) групі 200 пацієнткам виконано біопсію «сторожових» лімфатичних вузлів із використанням барвника патентованого синього і флуоресцентного барвника індоціаніну зеленого. Даний метод фарбування лімфатичних вузлів ґрунтується на ефекті люмінесценції барвника при збудженні світловими хвилями певної довжини.

Усім пацієнткам виконували ін'єкцію барвників патентованого синього й індоціаніну зеленого субдермально по зовнішньому краю ареоли (рис. 1) в кількості 2 мл розчину барвника, щоб дати можливість поширитися руслом лімфатичної системи. Стандартний часовий інтервал появи пофарбованого лімфатичного вузла становив 15–20 хв (рис. 2). Пофарбований лімфатичний вузол видаляли (рис. 3) і відправляли на патоморфологічне дослідження.

Інтраопераційно проводили також цитологічне дослідження біоптатів забарвлених лімфатичних вузлів за допомогою стандартного фарбування гематоксиліном і еозинном. Хибнонегативні «сторожові» лімфатичні вузли були досліджені за допомогою імуногістохімічного аналізу.

Пацієнткам, які переважно мали клінічний діагноз РМЗ T2–T3N0M0, виконували мастектомію з біопсією «сторожових» лімфатичних вузлів.

Усім пацієнткам з ураженням «сторожових» лімфатичних вузлів у післяопераційному періоді проводили ад'ювантну терапію згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології і Національної мережі із впровадження знань в області онкології США [9, 10, 13].

Результати

Ні в основній, ні в контрольній групі нами не було виявлено закономірностей локалізації пухлини в лівій або правій молочній залозі ($p > 0,05$). Так, в основній групі у 55% пацієнток виявили пухлину у правій молочній залозі, у 45% – у лівій, у контрольній групі – у 54 і 46% пацієн-



Рис. 1.
 Ін'єкція барвника патентованого синього субдермально по зовнішньому краю ареоли.

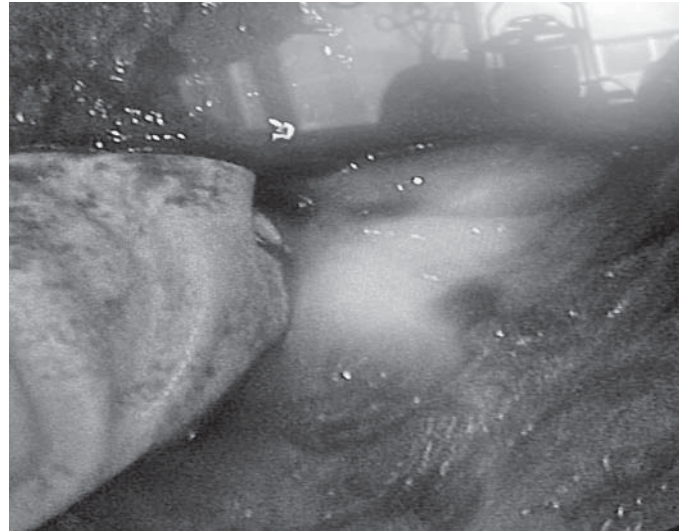


Рис. 2.
 «Сторожовий» лімфатичний вузол, пофарбований барвником індоціаніном зеленим через 15 хв після введення барвника.

ток відповідно. При цьому в основній групі у 45% пацієнток пухлина локалізувалася у верхньому зовнішньому квадранті, у 30% – у нижньому зовнішньому квадранті, у 3% – у внутрішніх квадрантах, у 22% – у центральному секторі. Установлено, що у пацієнток основної групи розмір первинної пухлини в середньому становив $(19,8 \pm 1,4)$ мм (T2). У цілому в основній групі у 55% пацієнток розмір новоутворення коливався від 7 до 19 мм, у 45% – від 20 до 45 мм, у контрольній групі – у 50 і 50% пацієнток відповідно.

Розроблений нами і впроваджений у практику метод біопсії «сторожових» лімфатичних вузлів із застосуванням двох барвників – патентованого синього й індоціаніну зеленого у пацієнток із РМЗ дозволив визначити об'єм лімфодисекції. Визначена діагностична цінність методу інтраопераційної біопсії «сторожових» лімфатичних вузлів у пацієнток із РМЗ. Розроблено алгоритм хірургічного лікування пацієнток із РМЗ в залежності від позитивного чи негативного результату біопсії «сторожових» лімфатичних вузлів. Обґрунтовано алгоритм діагностики з використанням технології фарбування лімфатичних вузлів індоціаніном зеленим у лікуванні РМЗ, який дозволяє у переважній більшості пацієнток відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігальних із біопсією «сторожових» лімфатичних вузлів. Доведено, що метод флуоресцентної лімфографії має високу точність – 99%, що дає підставу рекомендувати його для впровадження в клінічну практику. Частота знаходження «сторожових» лімфатичних вузлів при діагностичній біопсії у пацієнток контрольної групи становила 98%, основної – 100%.

Чутливість методу в основній групі становила 91,6%, контрольній – 96,67%, специфічність – 97,5 і 100% відповідно. Хибнонегативні результати отримано в контрольній групі у 3,5% пацієнток, в основній – у 9% ($p > 0,05$). Передбачувана цінність позитивного результату в основній групі становила 91,6%, контрольній – 100%, передбачувана цінність негативного результату – 97,5 і 98,5% відповідно.

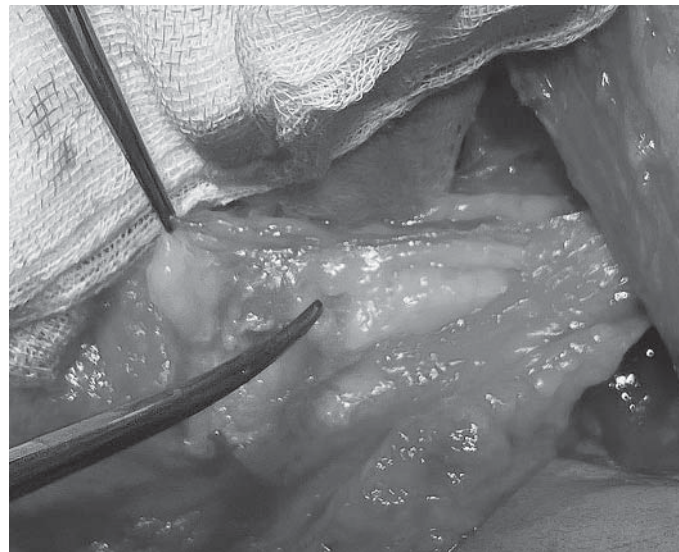


Рис. 3.
 Видалення лімфатичного вузла, пофарбованого барвником патентованим синім.

Хірургічне лікування, проведене пацієнткам обох груп, включало інтраопераційну діагностичну біопсію – пошук «сторожового» лімфатичного вузла з резекцією молочної залози, пошук «сторожового» лімфатичного вузла з мастектомією із збереженням грудних м'язів і пошук «сторожового» лімфатичного вузла з мастектомією і одномоментною реконструкцією. Головною відмінністю у лікуванні пацієнток контрольної групи було виконання лімфаденектомії I–II рівня після дослідження «сторожових» лімфатичних вузлів під час операції.

За параметрами використання двох барвників патентованого синього й індоціаніну зеленого статистично значущо не відрізнялося від використання барвника патентованого синього ($p > 0,05$) і уможливило знаходження «сторожових» лімфатичних вузлів у 100% пацієнток.

енток, а частота хибнонегативних результатів становила 9%. При цьому показник загальної п'ятирічної виживаності після аксиллярної лімфодисекції становив 91%, а після біопсії «сторожового» лімфатичного вузла – 92%, показник безрецидивної п'ятирічної виживаності – 82,2 і 83,9% відповідно.

Обговорення

Методи діагностичної біопсії «сторожових» лімфатичних вузлів відповідно до однойменної концепції мають одну функцію: показати шлях лімфовідтоку від пухлини до регіонарних лімфатичних вузлів [4, 12, 18]. Пошук «сторожових» лімфатичних вузлів є якісним показником у стадіюванні онкологічного захворювання та покращенні якості життя пацієнток із РМЗ після оперативного втручання [5, 11, 16, 19]. Вважається, що постмастектомічний синдром як головне ускладнення у таких пацієнток виникає внаслідок порушення лімфовідтоку у вигляді набряку верхньої кінцівки, стенозу, оклюзії пахвових вен, рубців. Це призводить до обмеження функцій верхньої кінцівки, виникнення брахіоплекситу [6, 10, 14].

Мінімально зменшити кількість таких ускладнень можна шляхом виявлення «сторожових» лімфатичних вузлів за допомогою їх фарбування. У нашому дослідженні «сторожові» лімфатичні вузли було знайдено у 100% пацієнток, а частота хибнонегативних результатів становила 9%. Таким чином, ефективним методом для стадіювання захворювання, прогнозування та планування подальшої тактики лікування РМЗ є знаходження «сторожового» лімфатичного вузла [2, 3, 13]. Запропонований метод виявлення «сторожових» лімфатичних вузлів можна рекомендувати для застосування і при іншій онкологічній патології [3, 11].

Згідно з результатами проведених рандомізованих досліджень п'яти- і десятирічна виживаність після видалення «сторожових» лімфатичних вузлів виявилася такою самою, як і після радикальної мастектомії з повною лімфодисекцією [3, 10, 11, 17], але значно кращими були результати лікування та реабілітації після оперативних втручань: підвищилася якість життя оперованих хворих, зникли такі ускладнення, як лімфостаз та набряк верхніх кінцівок, різко зросла психологічна задоволеність пацієнток, які змогли повернутися до повноцінного життя [6, 13, 14].

Висновки

На підставі отриманих результатів розроблено і впроваджено в практику алгоритм виявлення «сторожових» лімфатичних вузлів і тактики хірургічного лікування пацієнток із РМЗ, знижено частоту специфічних ускладнень з 19 до 2% ($\chi^2=15,37$, $p < 0,001$), а частоту рецидиву РМЗ з 13 до 8%.

Наукова новизна проведених досліджень полягає в тому, що нами детально вивчена методика інтраопераційної біопсії «сторожових» лімфатичних вузлів у пацієнток із РМЗ, визначено, де найбільш часто локалізується «сто-

рожовий» лімфатичний вузол у таких пацієнток. Більш глибоко вивчено особливості лімфогенного метастазування РМЗ при різних клініко-морфологічних варіантах пухлин. Характеристика й оцінка стану лімфатичних колекторів при застосуванні методики використання двох барвників дозволили оптимізувати обсяг оперативного втручання у пацієнток із РМЗ. Теоретично обґрунтовано алгоритм хірургічного лікування РМЗ у залежності від лімфогенного метастазування після результатів діагностичної біопсії. Деталізовано методику прогнозування ризику виникнення післяопераційних ускладнень у залежності від обсягу операцій у пацієнток із РМЗ. Вивчено особливості методики виконання діагностичної біопсії в хірургічному лікуванні РМЗ.

Перспективи подальших досліджень.

Ідентифікація та прицільне дослідження «сторожових» лімфатичних вузлів при діагностичній біопсії у хворих із РМЗ є перспективною технологією майбутнього, що забезпечує найбільш високі ефективність та точність, дозволяючи хірургам вийти на новий рівень медичного прогресу, застосовувати більш досконалу модель комплексного лікування онкологічних хворих.

Фінансування. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи «Розробка та впровадження нових методів інтраопераційної діагностики сторожових лімфовузлів хворих на рак шлунка та матки» (державний реєстраційний номер 0119U003578).

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

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

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

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.ijso.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, Albarracín C, Barcenas 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 JZB, Graham M. Comparative analysis of 99mTc-Tilmanocept (Lymphoseek) vs. 99mTc-sulfur colloid sentinel node lymphoscintigraphy and biopsy (Abstract). *J Nucl Med*. 2016;57(Suppl. 2): 411.

Надійшла 12.09.2022