

*А.Н. Ключов, Н.Ф. Аникусько, И.И. Любота, С.А. Савчук, А.А. Катеринич,  
А.М. Нейман, М.С. Малец, С.А. Собченко, Ф.С. Долинский*

## ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАЛИЧИЯ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В "СТОРОЖЕВЫХ" ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

*Киевский городской клинический онкологический центр, Украина*

**Реферат.** Интраоперационная диагностика наличия метастазов в сторожевых узлах позволяет определить необходимость выполнения ипсилатеральной лимфаденэктомии, что позволяет избежать повторного хирургического вмешательства у пациентов с ложноотрицательными результатами. Основной причиной ложноотрицательных результатов при цитологическом исследовании мазков-отпечатков является низкое качество препарата. Ложноположительные результаты цитологического исследования, которые приводят к неоправданной ипсилатеральной подмышечной лимфатической лимфаденэктомии, встречаются очень редко. Результаты цитологического исследования могут быть рекомендованы для интраоперационной диагностики наличия метастазов в "сторожевых" лимфатических узлах у больных раком молочной железы.

**Ключевые слова:** "сторожевой" лимфатический узел, рак молочной железы, цитологическое исследование

Ипсилатеральная подмышечная лимфаденэктомия (ИПЛАЭ) является стандартной процедурой при хирургических вмешательствах по поводу рака молочной железы (РМЖ), которая призвана улучшить отдаленные результаты лечения. В то же время у большей части больных на ранних стадиях РМЖ регионарные лимфоузлы интактны, что свидетельствует о нецелесообразности выполнения ИПЛАЭ у этой категории пациентов, так как удаление подмышечной клетчатки с лимфатическими узлами, которые не вовлечены в патологический процесс, не приводит к улучшению отдаленных результатов. Кроме того, ИПЛАЭ является вмешательством, которое нередко приводит к увеличению количества осложнений, что затягивает начало специального лечения, увеличивает продолжительность пребывания больных в стационаре, а также может служить причиной инвалидности больных. Все это существенно снижает качество жизни пациенток и увеличивает стоимость лечения. Исходя из вышеизложенного, у части онкологов возникло стремление выполнять ИПЛАЭ не просто с профилактической целью, а по строгим показаниям, т.е. при наличии метастазов в лимфатических узлах. При этом очень важно, чтобы уменьшение объема вмешательства ни в коем случае не упразднило радикализм операции. Все это побуждало исследователей к поиску методов детекции наличия метастазов в лимфоузлах, что позволило бы принимать решение о целесообразности ИПЛАЭ и тем самым оптимизировать хирургическое лечение РМЖ.

В 1960 году впервые была выдвинута концепция "сторожевых" лимфатических узлов (СЛУ) при раке щитовидной железы [3]. Позже, в 1977 г., было доказано существование так называемого лимфатического центра, в который в первую

очередь осуществляется отток лимфы из определенного участка ткани и метастатическое поражение которого происходит в первую очередь [1]. Поэтому вполне логично, что данный лимфоузел (или группа лимфоузлов) может служить индикатором метастатического поражения регионарных лимфоузлов, и, соответственно, определять необходимость проведения лимфаденэктомии. Предложенный метод картирования предусматривал проведение лимфографии, что позволяло достаточно точно локализовать СЛУ. Тем не менее, этот метод не получил широкого распространения, так как не позволял определить локализацию СЛУ непосредственно во время оперативного вмешательства. В 1992 г. опубликовано сообщение об успешном использовании красителя для интраоперационной детекции СЛУ при меланоме кожи [9]. Следующий шаг в развитии концепции удаления сторожевых лимфатических узлов был сделан в 1993 г. [8]. Автор использовал коллоид, меченный  $^{99m}\text{Tc}$ , а поиск СЛУ производился с помощью ручной гамма-камеры.

Сегодня биопсия СЛУ во многих странах является стандартом лечения ранних стадий (T1-2N0M0) РМЖ. Метод имеет высокую диагностическую достоверность для оценки метастатического поражения ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлов и позволяет избежать выполнения ИПЛАЭ у больных РМЖ с интактными СЛУ. Результаты большого количества исследований сообщают о высокой точности идентификации СЛУ при использовании красителей. Тем не менее, некоторые клинические и технические аспекты биопсии "сторожевого" лимфатического узла (БСЛУ) требуют дальнейших исследований. Одной из наиболее важных проблем является поиск точных, нетрудоемких и экономически выгодных методов выявления метастазов РМЖ в СЛУ во время хирургического вмешательства. Точная интраоперационная диагностика вовлечения СЛУ в патологический процесс позволяет избежать повторного вмешательства у больных с ложноотрицательными результатами БСЛУ. В клинической практике для диагностики метастазов РМЖ в СЛУ во время операции используются две методики: цитологическое исследование мазка-отпечатка и гистологическое исследование замороженных срезов. В большинстве онкологических учреждений проводят гистологическое исследование замороженных срезов, но в ряде публикаций описано, что данная методика анализа метастатического поражения СЛУ имеет большое количество ложноотрицательных результатов (до 52 %) [4, 5, 10, 14] и

приводит к потере от 25 % до 50 % материала [2, 6]. Для повышения достоверности гистологического метода в 1997 г. предложено интраоперационно проводить гистологическое исследование 30 замороженных срезов СЛУ и иммуногистохимическое исследование такого же количества срезов при отрицательном результате гистологии [13]. При такой методике анализа СЛУ частота ложноотрицательных результатов составляет 5,5 % [13]. Но предложенная методика не только достаточно трудоемкая, что значительно увеличивает время пребывания пациента в наркозе, затягивает время хирургического вмешательства, но и очень дорогостоящая, что ограничивает ее использование в большинстве больниц. Интраоперационное цитологическое исследование мазков-отпечатков СЛУ имеет ряд преимуществ перед гистологическим анализом замороженных срезов. Среди преимуществ можно отметить простоту приготовления мазков-отпечатков, сравнительно быстрый и недорогой метод диагностики, возможность сохранения всего операционного материала для дальнейшего гистологического исследования. Но данные о достоверности цитологической диагностики метастазов в СЛУ неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

Целью данного исследования является оценка достоверности интраоперационной цитологической диагностики наличия метастазов РМЖ в СЛУ.

#### М а т е р и а л и м е т о д ы

В исследование включено 40 больных в возрасте 25-75 лет (53,6 лет) с ранними стадиями РМЖ, у которых по данным клинического обследования и УЗД не обнаружено признаков метастатического поражения ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлов (T1-2N0M0). Все пациентки проходили лечение в хирургическом отделении Киевского городского клинического онкологического центра с 20 мая по 1 июля 2013 года. 22 (55 %) пациенткам была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену и 18 (45 %) органосохраняющая операция (лампа- или квадрантэктомия).

СЛУ определяли методом хромолимфографии с использованием 1 % водного раствора метиленового синего. Сразу после введения пациентки в наркоз, после обработки операционного поля, в субареолярное лимфатическое сплетение вводили 5 мл вышеназванного красителя, и после пятиминутного массажа молочной железы проводили БСЛУ. "Сторожевым" считали лимфатический узел или группу лимфоузлов, окрашенных в синий цвет. СЛУ выявлены у 37 (92,5 %) пациенток. После удаления СЛУ разрезали пополам и готовили мазки-отпечатки на предметных стеклах по общепринятой методике. В общей сложности было приготовлено 78 цитологических препаратов (мазков-отпечатков) от 37 больных. Всем больным выполняли стандартную ИПЛАЭ с последующим гистологическим исследованием серийных срезов с 10 наиболее подозрительных на наличие метастазов и определенных в качестве "сторожевых" лимфатических узлов.

#### Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е

У 37 (92,5 %) из 40 пациенток с РМЖ удалось обнаружить СЛУ. Всего выявлено 78 СЛУ, из которых сделано по 1 мазку-отпечатку для дальнейшего цитологического исследования. После окончательного гистологического исследования операционного материала метастазы РМЖ в лимфоузлах выявлены у 12 (32 %) больных, а у 25 (68 %) регионарные лимфатические узлы были интактны. Сравнивали результаты цитологического исследования мазков-отпечатков СЛУ с результатами окончательного гистологического исследования. У 10 (83 %) из 12 пациенток с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах определили наличие метастазов в СЛУ и при цитологическом исследовании мазков-отпечатков. У пациенток без метастатического поражения лимфатических узлов данные цитологического исследования мазков-отпечатков СЛУ во всех случаях (25 из 25 больных) соответствовали результатам окончательного гистологического исследования серийных срезов.

ИПЛА имеет большое количество осложнений и нецелесообразна у пациенток с ранними стадиями РМЖ, при интактных ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах. Чтобы избежать неоправданной ИПЛАЭ, в клиническую практику введена БСЛУ, как оптимальный подход в оценке наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах, позволяющий хирургу во время операции определить необходимость выполнения ИПЛАЭ [7, 11]. Одним из актуальных вопросов БСЛУ является разработка простого, достоверного и экономически выгодного метода оценки наличия метастазов в СЛУ. В клинической практике для выявления метастазов РМЖ в СЛУ во время операции наиболее часто применяют цитологическое исследование мазка-отпечатка и гистологическое исследование замороженных срезов. Существующие данные не позволяют с уверенностью утверждать, какой из этих методов является наиболее приемлемым.

Результаты мета-анализа 31 исследований свидетельствуют о высокой чувствительности (63 %) и специфичности (99 %) цитологического исследования мазков-отпечатков СЛУ, а если исключить микрометастазы, то чувствительность данного метода составляет 81% [12]. В нашем исследовании чувствительность и специфичность цитологического исследования мазков-отпечатков СЛУ составили 83 % и 95 %, соответственно. Кроме того, цитологическое исследование мазков-отпечатков СЛУ - сравнительно простой и недорогой метод интраоперационной оценки статуса регионарных лимфоузлов при РМЖ. Кроме того, этот метод позволяет сохранить больший объем материала для дальнейшего гистологического исследования серийных срезов, по сравнению с исследованием замороженных срезов.

Итак, цитологическое исследование мазков-отпечатков СЛУ является достаточно достоверным, относительно простым, нетрудоемким и дешевым методом оценки статуса ипсилатеральных лимфоузлов у больных РМЖ.

Таким образом, частота обнаружения СЛУ с использованием 5 мл 1 % водного раствора

метиленового синього, введенного в субареолярное лимфатическое сплетение, составила 92,5 % случаев. Чувствительность цитологического метода исследования мазков-отпечатков СЛУ для детекции наличия метастазов в ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах составила 95 %. В данном исследовании не получено ни одного случая ложноположительных результатов БСЛУ. Частота ложноотрицательных результатов при использовании цитологического метода обнаружения метастазов в СЛУ составила 27 %.

О.М. Ключов, М.Ф. Анікуско, І.І. Любота, С.А. Савчук, О.О. Катеринич, А.М. Нейман, М.С. Малец, С.О. Собченко, Ф.С. Долинский

### **Intraoperative Cytologic Evaluation of Metastases of Breast Cancer in the "Sentinel" Lymph Nodes**

Intraoperative diagnosis of presence of metastases in the sentinel nodes makes it possible to determine necessity of the ipsilateral lymph node dissection, with simultaneous avoiding of re-intervention in patients with false-negative results. The main cause of false-negative cytology by cytological examination of impression smears is poor quality of drugs. False-positive cytology results leading to undue ipsilateral axillary lymph dissection are very rare. Cytology results may be recommended for intraoperative diagnosis of metastases in the "sentinel" lymph nodes in patients with breast cancer (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1. — P. 32-34).

**Keywords:** "Sentinel" lymph node, breast cancer, cytology

О.М. Ключов, М.Ф. Анікуско, І.І. Любота, С.А. Савчук, О.О. Катеринич, А.М. Нейман, М.С. Малец, С.О. Собченко, Ф.С. Долинский

### **Інтраопераційна цитологічна оцінка наявності метастазів раку молочної залози у "сторожових" лімфатичних вузлах**

Інтраопераційна діагностика наявності метастазів у "сторожових" лімфатичних вузлах допомагає визначити необхідність виконання іпсилатеральної лімфаденектомії, що дозволяє уникнути повторного хірургічного втручання у пацієнтів з хибнонегативними результатами. Основною причиною хибнонегативних результатів цитологіч-

ного дослідження мазків-відбитків є низька якість препарату. Хибнопозитивні результати цитологічного дослідження, які призводять до невірної іпсилатеральної пахвової лімфаденектомії, зустрічаються дуже рідко. Результати цитологічного дослідження можуть бути рекомендовані для інтраопераційної діагностики наявності метастазів раку молочної залози у "сторожових" лімфатичних вузлах (Арх. клін. експ. мед.—2013.—Т.22, №1.— С. 32-34).

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. *Cabanas R.M.* An approach for the treatment of penile carcinoma / R.M. Cabanas // *Cancer*. - 1977. - Vol. 39. - P. 456-466.
2. *Dixon J.M.* Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of axillary nodes / J.M. Dixon, U. Mamman, J. Thomas // *Br. J. Surg.* - 1999. - Vol. 86, No. 3. - P. 392-395.
3. *Gould E.A.* Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid / E.A. Gould, T. Winship, P.H. Philbin, H.H. Kerr // *Cancer*. - 1960. - Vol. 13. - P. 77-78.
4. *Gulec S.A.* Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer / S.A. Gulec, J. Su, J.P. O'Leary [et al.] // *Ar Surg.* - 2001. - Vol. 67, No. 6. - P. 529-532.
5. *Hill A.* Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer / A. Hill, K. Train, T. Akhurst [et al.] // *Ann Surg.* - 1999. - Vol. 229. - P. 528-535.
6. *Kane J.M.* Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection / J.M. Kane, S.B. Edge, J.S. Winston [et al.] // *Ann Surg Oncol.* - 2001. - Vol. 8, No. 4. - P. 361-367.
7. *Kell M.R.* Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis / M.R. Kell, J.P. Burke, M. Barry [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* - 2010. - Vol. 120. - P. 441-447.
8. *Krag D.N.* Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe / D.N. Krag, D.L. Weaver, J.C. Alex, J.T. Fairbank // *Surg Oncol.* - 1993. - Vol. 2, No. 6. - P. 335-339.
9. *Morton D.L.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D.L. Morton, D.R. Wen, J.H. Wong [et al.] // *Arch Surg.* - 1992. - Vol. 127, No. 4. - P. 392-399.
10. *Motomura K.* Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen section during breast surgery / K. Motomura, H. Inaji, Y. Komoike [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2000. - Vol. 87. - P. 597-601.
11. *Sadeghi R.* Comparison of preoperative lymphoscintigraphy with inter-operative gamma probe and dye technique regarding the number of detected sentinel lymph nodes / R. Sadeghi, M.N. Forghani, B. Memar [et al.] // *Hell J Nucl Med.* - 2009. - No. 12. - P. 30-32.
12. *Tew K.* Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer / K. Tew, L. Irwig, A. Matthews [et al.] // *Br J Surg.* - 2005. - Vol. 92. - P. 1068-1080.
13. *Veronesi U.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes / U. Veronesi, G.T. Paganelli, V. Galimberti [et al.] // *Lancet.* - 1997. - Vol. 349. - P. 1864-1867.
14. *Weiser M.R.* Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? / M.R. Weiser, L.L. Montgomery, B. Susnik [et al.] // *Ann Surg Oncol.* - 2000. - Vol. 7. - P. 651-655.

Надійшла до редакції: 9.07.13 р.