

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

БІОПСІЯ СТОРОЖОВОГО (СИГНАЛЬНОГО) ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури)



І.Б. Шепотін, О.С. Зотов,
О.В. Поступаленко

Адреса:
Поступаленко Олена Вікторівна
03053, Київ, вул. Верховинна, 69
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
Тел.: (044) 450-82-32
E-mail: alena-postupalenko@bigmir.net

Ключові слова: рак грудної залози, аксиллярна лімфодисекція, біопсія сигнального лімфатичного вузла.

Аксиллярна лімфодисекція — стандартна процедура при оперативних втручаннях з приводу раку грудної залози. Вона може бути причиною таких ускладнень, як лімфостаз, біль, сенсомоторні порушення верхньої кінцівки. Безпечною альтернативою може слугувати біопсія сторожового (сигнального) лімфатичного вузла (БСЛВ), з виконанням якої можливо максимально зберегти інтактні тканини та покращити контроль над онкологічним процесом. Ефективність БСЛВ доведена даними численних рандомізованих багатоцентрових досліджень. В основу успішної реалізації концепції БСЛВ покладено міждисциплінарний підхід — співпрацю хірурга, радіолога і патогістолога.

ІСТОРІЯ МЕТОДУ

Уперше термін «сторожовий вузол» було вжито Е.А. Gould, Т. Winship, Р.Н. Philbin та Н.Н. Kerr (1960) у роботі, присвяченій раку привушної слинної залози [25]. Через 15 років з'явилася публікація С.І. Schein та J. Hasson, присвячена сторожовим лімфатичним вузлам (СЛВ) живота — «The sentinel lymph nodes of the abdomen» [58].

Більшість авторів публікацій, присвячених біопсії сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ), основоположно вважають працю R.M. Cabanas (1977). У ній описано 100 випадків раку статевого члена; 46 хворим було виконано лімфангіографію з рентгенологічною візуалізацією СЛВ, анатомічну дисекцію та мікроскопічне дослідження. У 12 з 15 випадків ураженнями були лише СЛВ, а інші лімфатичні вузли (ЛВ) не залучені до патологічного процесу. Виходячи з отриманих даних, автор запропонував не проводити видалення пахвових, стегнових та клубових ЛВ при відсутності метастазів за результатами білатеральної БСЛВ [8]. Дослідження доповнено ще двома публікаціями інших авторів [9, 26].

У 1992 р. D.L. Morton та співавтори публікують результати проведення БСЛВ у хворих на меланому І стадії, стверджуючи, що нова методика дає змогу виявити пацієнтів з метастатичним ураженням СЛВ, яким показана радикальна лімфодисекція. Для візуалізації використано синій барвник, який ін'єктували перитуморально безпосередньо перед оперативним втручанням. Контрастування виконано успішно у 194 із 237 випадків (82%), хибнонегативні результати становили менше 1% [49].

Після отримання успішних результатів експериментального дослідження з використанням у якості контрасту

^{99m}Tc-колоїду та детекції СЛВ за допомогою передопераційної лімфосцинтиграфії та інтраопераційного використання гамма-шупа J.C. Alex та D.N. Krag (1993) розпочинають пілотні проекти з ^{99m}Tc-колоїдом при раку грудної залози (РГЗ) та меланомі. Результати цих проектів підтвердили одержані в експерименті попередні дані [3, 4, 39].

У 1994 р. з'являються результати перших досліджень, присвячених БСЛВ з використанням барвника ізосульфану синього (Lymphazurin, «Hirsch Industries, Inc.», Ричмонд, Вірджинія, США). С. Levenback та співавтори повідомляють про успішне виявлення СЛВ у 77% хворих на рак вульви з рівнем хибнонегативних результатів 0% [42]. За даними A.E. Giuliano та співавторів, у 114 із 174 хворих на РГЗ (65,5%) СЛВ успішно виявлені. Статус СЛВ вірно визначено у 109 (95,6%) з них. Контраст вводили перитуморально в об'ємі 3–5 мл за 5 хв до виконання аксиллярної дисекції [24].

J.J. Albertini та співавтори (1996) доводять, що комбіноване використання радіонуклідного (^{99m}Tc-колоїду) та контрастно-візуального (синій барвник) методів визначення СЛВ дозволяє підвищити рівень ідентифікації до 92% [2].

У 90-х роках ХХ ст. розпочався стрімкий розвиток концепції БСЛВ, результатом чого стало широке впровадження БСЛВ у клінічну практику. Підтвердженням стрімкого росту інтересу дослідників до БСЛВ є кількість робіт, опублікованих за вказаний період. Так, у базі даних PubMed за пошуковою комбінацією слів «sentinel node» знайдено 9873 публікації, із них: 17 датуються 1995 р., 437 — 2000 р., 757 — 2005 р., 861 — 2012 р. БСЛВ включено до стандартів лікування РГЗ та меланоми таких організацій, як ESMO, ASCO, SSO, NCCN та ін.

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА І БСЛВ ПРИ РГЗ

Дані основних багатоцентрових досліджень, присвячених вивченню різних аспектів ефективності БСЛВ при РГЗ, наведено в таблиці. Для виявлення СЛВ використано барвник та радіоколоїд.

Результати найбільшого за своїми масштабами рандомізованого хірургічного дослідження NSABP B32 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) вказують на статистично еквівалентні показники загальної, безрецидивної виживаності та частоти місцевих рецидивів у пацієнтів без метастатичного ураження СЛВ (за результатами БСЛВ) при виконанні чи уникненні аксиллярної лімфодисекції (АЛД). У хворих, яким виконано лише БСЛВ, реєструють значно нижчий рівень ускладнень (сенсомоторні порушення, зменшення амплітуди рухів, набряк, біль) та кращу якість життя порівняно з хворими, у яких застосовано АЛД. Визнано, що виконання БСЛВ є безпечним та ефективним при лікуванні хворих на РГЗ з клінічно негативними регіонарними ЛВ. Отже, при негативних СЛВ можливо уникнути АЛД без погіршення результатів лікування пацієнта та поліпшити його реабілітацію [5, 38, 40].

У дослідженні SNAC (Sentinel Node versus Axillary Clearance) чутливість БСЛВ становила 94,5%, негативна прогностична цінність — 98%, рівень хибнонегативних результатів — 5,5%. СЛВ успішно ідентифіковані у 95% пацієнтів, у яких виконано БСЛВ (29% — позитивні), та у 93% з проведеною АЛД (25% — позитивні). Аналогічно результатам NSABP B32 встановлено, що пацієнтки, яким виконано лише БСЛВ, мали менший набряк та дисфункцію верхньої кінцівки [22].

Згідно з результатами дослідження ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance), при виконанні БСЛВ відзначають зменшення кількості та більш легкий перебіг ускладнень, що покращує якість життя хворих. Виходячи з вищевказаного, БСЛВ рекомендовано як метод вибору в лікуванні пацієнтів з ранніми стадіями РГЗ та клінічно негативними регіонарними ЛВ [46].

Дослідницька група AMAROS повідомляє про успішне виявлення СЛВ у 97% хворих. Вищі показники результативності БСЛВ відзначали в молодих осіб при пухлинах T1–T2, часточковому та протоковому РГЗ, а також з використанням комбінованого контрастування синім барвником та радіоколоїдом. У 65% пацієнтів статус СЛВ негативний, у 35% — позитивний (63% — макрометастази, 25% — мікрометастази, 12% — ізольовані пухлинні клітини). Залучення до патологічного процесу несигнальних ЛВ у пацієнтів, яким виконано АЛД, з макрометастазами в СЛВ відзначали у 41%, з мікрометастазами в СЛВ та з ізольованими пухлинними клітинами — по 18% випадків відповідно [62].

Відомо, що метастатичне ураження несигнальних ЛВ значною мірою залежить від рівня ураження СЛВ. Пухлинне ураження лише СЛВ діагностують у 40–60% хворих. За наявності макрометастазів (>2 мм) несигнальні ЛВ залучаються в пухлинний процес у 40–58% випадків. Якщо в СЛВ є мікрометастази (0,2–2 мм), то вірогідність ураження несигнальних ЛВ становить 20%. За наявності ізольованих пухлинних клітин (<0,2 мм) цей показник знижується до 12%. Абляція мікрометастазів та ізольованих пухлинних клітин може бути досягнута за допомогою ад'ювантної променевої, хіміо- чи гормонотерапії. Їх наявність у ЛВ не є показанням до виконання АЛД, що успішно підтверджується низьким рівнем рецидивів [16, 27, 31, 34, 41, 44, 50, 67].

Наявність пухлинного ураження СЛВ та кісткового мозку, за даними імуногістохімічного дослідження, при їх негативному статусі, за даними мікроскопії з використанням гематоксилину та еозину, не має статистично значущого впливу на загальну виживаність, що доведено результатами мультиваріаційного аналізу даних ACOSOG Z0010 (American College of Surgeons Oncology Group). Загальна виживаність знижується за наявності окультивних метастазів у кістковому мозку [23].

Зазначено (за даними ACOSOG Z0010 та ACOSOG Z0011), що протягом 30 днів після виконання одномоментної АЛД парестезія виникала у 51% хворих проти 35% — при відстроченій АЛД (p<0,001), зменшення діапазону рухів у кінцівці констатували у 49 та 36% пацієнтів відповідно (p<0,001). До 1 року різниці між цими показниками сягала статистично незначущого рівня. Довгострокові рівні ускладнень були схожими після відстроченої та негайної АЛД у пацієнтів з позитивними СЛВ. Враховуючи стадіювання та ускладнення, немає очевидних доказів шкоди для хворих з позитивними СЛВ від проходження другого втручання з метою АЛД [52].

Проте навіть при позитивних СЛВ можливо уникнути виконання АЛД. На підтвердження цього слугують результати рандомізованого дослідження ACOSOG Z0011, яке сьогодні активно обговорюють, критикують одні вчені та підтримують інші. Механістична концепція поетапного поширення РГЗ за W. Halsted поступається місцем концепції системного характеру захворювання, підтриманій B. Fisher. Виявлено, що в пацієнтів з первинною пухлиною <5 см при клінічно негативних регіонарних ЛВ та наявності 1–2 метастатично уражених СЛВ (за результатами БСЛВ), яким буде виконана органозберігаюча

Таблиця. Умови та наслідки досліджень БСЛВ

Назва	Кількість пацієнтів	Критерії відбору пацієнтів	Групи порівняння	Показники, які оцінювалися
NSABP B32	5611	T1–3, N0	АЛД+ проти АЛД– при СЛВ–	Загальна виживаність, безрецидивна виживаність, локорегіонарний контроль, ускладнення
ACOSOG Z0010	5539	Органозберігаюча операція, T1–2, N0	АЛД– при СЛВ–	Мікрометастази в СЛВ та кістковий мозок, локорегіонарний контроль
ACOSOG Z0011	891	Органозберігаюча операція, T1–2, N0, 1–2 СЛВ+	АЛД+ проти АЛД– при СЛВ+	Загальна виживаність, безрецидивна виживаність, локорегіонарний контроль, ускладнення
ALMANAC	1031	T1–3, N0	АЛД+ проти АЛД–	Ускладнення з боку верхньої кінцівки, якість життя, вартість, локорегіонарний контроль
AMAROS	3485	Розмір пухлини 0,5–3,0 см, N0	1) АЛД+ проти ПТ при СЛВ+ 2) АЛД– при СЛВ–	Локорегіонарний контроль, ускладнення
IBCSG 23–01	1960	T1–2, N0	АЛД+ проти АЛД– при наявності мікрометастазів (<=2 мм) в СЛВ	Безрецидивна виживаність
SNAC	1088	Розмір пухлини до 3,0 см, N0	БСЛВ (СЛВ– – АЛД–, СЛВ+ – АЛД+) проти АЛД з БСЛВ	Ускладнення з боку верхньої кінцівки, якість життя
GIVOM	697	Розмір пухлини до 3,0 см, N0	БСЛВ (СЛВ– – АЛД–, СЛВ+ – АЛД+) проти АЛД з БСЛВ	Ускладнення з боку верхньої кінцівки, якість життя
MILAN	516	Розмір пухлини до 2,0 см, N0	БСЛВ (СЛВ– – АЛД–, СЛВ+ – АЛД+) проти АЛД з БСЛВ	Ускладнення з боку верхньої кінцівки, якість життя
Purushotam	298	Розмір пухлини до 3,0 см, N0	БСЛВ (СЛВ– – АЛД–, СЛВ+ – АЛД+) проти АЛД з БСЛВ	Ускладнення з боку верхньої кінцівки, якість життя

Примітки: АЛД+ – виконання АЛД, АЛД– – уникнення АЛД, СЛВ+ – наявне ураження СЛВ, СЛВ– – відсутність ураження СЛВ.

операція та ад'ювантне опромінення всієї грудної залози, виконання АЛД не впливає на виживаність [60].

ПОКАЗАННЯ ТА ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО БСЛВ

До *абсолютних протипоказань* можна віднести лише алергічні реакції на барвник або радіоколоїд. Перехресної реактивності в клінічній практиці між ними не відзначали. Сині барвники (метиленовий синій, патентований синій, ізосульфам синій) можуть спричинювати анафілактичні реакції у 2,7% хворих [59, 66]. Проте метиленовий синій схвалений для внутрішньовенного введення з метою лікування метемоглобінемії та гемолізу. При підшкірному введенні він може спричинити некроз. За своєю структурою метиленовий синій не схожий ні на патентований синій, ні на ізосульфам синій, тому перехресна реактивність між цими барвниками неможлива. Але метиленовий синій через відсутність сульфокислотних груп не зв'язується з білками плазми, що зумовлює ускладнений дренаж лімфатичним руслом, дифузія препарату відбувається безпосередньо в капіляри крові [66]. Ізосульфам синій та патентований синій є структурними ізомерами, а тому між ними можлива перехресна реактивність [59]. Передопераційне призначення протиалергічних препаратів не попереджує анафілактичних реакцій, але значно пом'якшує їх перебіг [56].

Інші протипоказання є відносними та активно досліджуваними.

Чоловіча стать. Переважна більшість досліджень, присвячених БСЛВ, стосуються жінок, хворих на РГЗ. Проте є результати досліджень, які доводять ефективність методики в осіб чоловічої статі, хворих на РГЗ. Порівняно з жіночою статтю РГЗ діагностують у чоловіків у старшому віці ($p=0,005$) та при більшому розмірі пухлини ($p=0,04$). Ураження несигнальних ЛВ реєструють у 62,5% чоловіків проти 20,7% жінок ($p=0,01$). Середній розмір метастазів у ЛВ становить 10 та 3 мм відповідно ($p=0,03$). Рівень виявлення СЛВ коливається від 93,7 до 100%, хибнонегативних результатів — 0%. Метастази у СЛВ виявляють у 33,3–49,0% чоловіків. При цьому пухлинне ураження лише СЛВ відзначають у 56% хворих [6, 11, 18, 37, 54, 57].

Вагітність. У вагітних жінок РГЗ зазвичай діагностують несвоєчасно. Приблизно половина пацієнток з РГЗ під час вагітності мають клінічно негативні регіонарні ЛВ і потенційно можуть одержати користь від БСЛВ. Хірургічне втручання під загальним знеболенням безпечне, хоча й асоційоване з підвищеним ризиком спонтанного абортів. Хіміотерапія безпечна протягом II і III триместру. Опромінення протипоказане протягом усієї вагітності. Виходячи з ви-

щенаведеного, у жінок з діагностованим РГЗ на пізніх термінах вагітності можливе збереження грудної залози при застошуванні ад'ювантної хіміотерапії перед променевою терапією, яка буде виконана в післяпологовий період. Слід пам'ятати, що метиленовий синій є тератогеном, а ізосульфам синій може спричинити анафілактичну реакцію, яка підвищує ризик втрати плода. Експозиція плода ^{99m}Tc , який використовується для ідентифікації СЛВ, є безпечною. Тому використання радіоколоїду та гамма-щупа для визначення СЛВ є прийнятним методом у вагітних [15, 19–21, 35, 53, 55, 61].

Клінічно позитивні аксиллярні ЛВ. Вважають, що через блокування пухлинними масами ЛВ та інфільтрації або обтурації ними стінок лімфатичних судин спотворюється тік лімфи. Виконання БСЛВ в таких умовах може спричинити значний рівень хибнонегативних результатів. Тому для переважної більшості досліджень з приводу БСЛВ одним з основних критеріїв відбору пацієнтів є клінічно негативні регіонарні ЛВ. Виконання передопераційної тонкоголкової аспіраційної біопсії (з подальшим цитологічним дослідженням) під контролем ультрасонографії допомагає визначити статус ЛВ та планувати подальше оперативне втручання. У 41% пацієнтів з клінічно позитивними регіонарними ЛВ таким чином можна виявити метастатичне ураження ЛВ. Інші 59% хворих — потенційні кандидати на БСЛВ. Усі ЛВ, які пальпуються, необхідно видалити та дослідити на наявність метастатичного ураження, рівень поглинання ними барвника чи радіоколоїду не впливає на подальшу тактику [14, 44].

Відсутність метастазів при клінічно позитивних регіонарних ЛВ може бути пояснена як реакція ЛВ на пухлинне ураження, яка може відбуватися по двох шляхах. Перший — гіперпластичні зміни, які проявляються гіперплазією ретикулярних і лімфатичних елементів, збільшенням реактивних центрів у фолікулах, розширенням синусів. Другий — компенсаторні зміни, для яких характерна зміна або спотворення току лімфи. Крім цього, як прояв компенсації порушеного лімфообігу можливе утворення ЛВ *de novo* (у тому числі в місцях їх незвичного розташування). Розрізняють такі стадії утворення ЛВ *de novo*: периваскулярний лімфоїдний інфільтрат, периваскулярний лімфоїдний фолікул, групування лімфоїдних фолікулів (лімфоїдна бляшка), неінкапсульований ЛВ, зрілий ЛВ [1].

Якщо через деякий час після радикального оперативного втручання з виконанням АЛД з приводу РГЗ у пацієнта на ультрасонографії візуалізуються один чи декілька ЛВ, це свідчить про компенсаторну реакцію організму на порушений відтік лімфи, а не про часткове видалення аксиллярних ЛВ.

Попередня біопсія. Попередня біопсія грудної залози не впливає на успіх та точність БСЛВ. Незважаючи на вид попередньої біопсії (стереотактична core-біопсія, тонкоголкова аспіраційна біопсія, ексцизійна біопсія), інтервал часу між її виконанням та БСЛВ, а також об'єм попередньо видаленої тканини, БСЛВ при РГЗ — високочутлива та специфічна методика. Рівні хибнонегативних результатів та регіонарних рецидивів схожі при виконанні тонкоголкової аспіраційної біопсії та ексцизійної біопсії [7, 12, 28, 29, 43, 44, 48, 51].

Попереднє оперативне втручання на грудній залозі або аксиллярній ділянці. Аналогічно будь-якому виду попередньої біопсії хірургічне втручання на грудній залозі не є протипоказанням до БСЛВ і не спотворює результатів. Якщо пухлина розміщена в інтактному квадранті грудної залози, попередні редукційні процедури не впливають на результат БСЛВ. Учені з Memorial Sloan Kettering Cancer Centre продемонстрували у своїх дослідженнях, що БСЛВ більш успішно може бути виконана у хворих, яким при попередньому втручанні видалено менше 10 пахових ЛВ. Так, у цьому дослідженні рівень ідентифікації СЛВ у пацієнток з первинним РГЗ становив 94–97%. При повторному втручанні у хворих, у яких видалено менше 10 ЛВ при попередньому втручанні, цей показник становив 87%, при дисекції більше 10 пахових ЛВ в анамнезі — 44% [32, 63].

Редукційна мамопластика, аугментаційна мамопластика через паховий доступ та квадрантectoмиа можуть бути пов'язані з підвищенням рівня хибнонегативних результатів та зниженням чутливості БСЛВ. У світовій літературі немає даних, які б свідчили проти проведення БСЛВ у хворих на РГЗ, яким у минулому виконано редукційну чи аугментаційну мамопластику. Лімфатичні шляхи латеральних та верхніх квадрантів грудної залози зазвичай не пошкоджуються після редукційної мамопластики або косметичної імплантації грудної залози в субмамарній чи субпекторальній позиції, особливо якщо хірургічне втручання мало місце більш ніж 6–12 міс тому [29, 32, 44].

Мультицентричні та мультифокальні пухлини. Доведено відсутність значної різниці в рівнях чутливості та хибнонегативних результатів у пацієнтів з мультицентричними або мультифокальними пухлинами порівняно з солітарним РГЗ. Ці показники становили 90–97% та 0–8% відповідно [36, 65].

Місцево-поширене захворювання та неоад'ювантна хіміотерапія. Результати проспективного рандомізованого дослідження NSABP B-27 свідчать про те, що рівень ідентифікації СЛВ після неоад'ювантної хіміотерапії становить 85%, рівень хибнонегативних резуль-

татів — 12%. Аналогічні показники, за даними літератури, можуть коливатися в діапазоні 85–94% та 0–33% відповідно. Про відсутність статистично значущої різниці в кількості, локалізації та поглинанні радіоколоїду СЛВ у пацієнтів, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію, порівняно з тими, хто її не отримував, повідомляють й інші автори [17, 30, 45, 64].

Розмір пухлини. Дослідники вказують на значну різницю в рівнях ідентифікації та хибнонегативних результатів при Т1 та Т3. Проте розмір пухлини більше 4 см не є протипоказанням до БСЛВ. Наведено дані, що рівень ідентифікації та чутливості методики однакові при пухлинах більше й менше 4 см [10, 33].

Протокова карцинома *in situ*. БСЛВ рекомендовано виконувати в пацієнток з високим ризиком інвазивного компонента для більш точного стадіювання [7].

Індекс маси тіла (ІМТ) і вік. Похилий вік та значне збільшення ІМТ не є протипоказанням, хоча й дещо знижує результативність БСЛВ. Між ІМТ та чутливістю БСЛВ є сильний зворотний зв'язок. При ІМТ <20 чутливість становила 99%, при ІМТ=30 — 96,6%, при ІМТ=40 — 94,2%. Для пацієнток старших 50 років рівень виявлення СЛВ становить 87,6% порівняно з 92,6% у молодшому віці [5, 7, 13, 47].

ВИСНОВКИ

БСЛВ — безпечна альтернатива АЛД у лікуванні вухорих на РГЗ. Алергічні реакції на барвник або радіоколоїд — єдине абсолютне протипоказання до виконання БСЛВ. Не належать до протипоказань: чоловіча стать, вагітність, клінічно позитивні пахові ЛВ, попередня біопсія, оперативне втручання на грудній залозі або паховій ділянці в анамнезі, мультицентричні та мультифокальні пухлини грудної залози, місцево-поширене захворювання та неоад'ювантна хіміотерапія, розмір пухлини більше 4 см, протокова карцинома *in situ*, похилий вік, значне збільшення ІМТ. БСЛВ може бути успішно виконана в даних категорій вухорих. Ефективність БСЛВ введена даними численних рандомізованих багатоцентрових досліджень. Керуючись цим, усе більше країн впроваджує дану методику в стандарти лікування, що обґрунтовує необхідність впровадження методики БСЛВ у практику онкологічних стаціонарів в Україні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Цыбян-Шалагинова Д.С., Вихриев С.С. (1968) Реакция лимфатических узлов при раковых опухолях желудка и молочной железы. Материали XXX-годинної научної сесії Сverdловського медичинського інститута: 286–287.
2. Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C. et al. (1996) Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*, 276(22): 1818–22.
3. Alex J.C., Krag D.N. (1993) Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg. Oncol.*, 2(3): 137–143.
4. Alex J.C., Weaver D.L., Fairbank J.T. et al. (1993) Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg. Oncol.*, 2(5): 303–308.

5. Ashikaga T., Krag D.N., Land S.R. et al. (2010) Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J. Surg. Oncol.*, 102(2): 111–118.
6. Boughey J.C., Bedrosian I., Meric-Bernstam F. et al. (2006) Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J. Am. Coll. Surg.*, 203(4): 475–480.
7. Brenot-Rossi L., Houvenaeghel G., Jacquemier J. et al. (2003) Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J. Nucl. Med.*, 44(8): 1232–1237.
8. Cabanas R.M. (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39(2): 456–466.
9. Catalona W.J. (1980) Role of lymphadenectomy in carcinoma of the penis. *Urol. Clin. North. Am.*, 7(3): 785–792.
10. Chung M.H., Ye W., Giuliano A.E. (2001) Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (>5 cm) invasive breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 8(9): 688–692.
11. Cimmino V.M., Degnim A.C., Sabel M.S. et al. (2004) Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, 86(2): 74–77.
12. Coskun G., Dogan L., Karaman N. et al. (2012) Value of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous excisional biopsy. *J. Breast Cancer*, 15(1): 87–90.
13. Derossis A.M., Fey J.V., Cody H.S. 3rd et al. (2003) Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.*, 197(6): 896–901.
14. Deurloo E.E., Tanis P.J., Gilhuijs K.G. et al. (2003) Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 39(8): 1068–73.
15. Duncan P.G., Pope W.D., Cohen M.M. et al. (1986) Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology*, 64(6): 790–794.
16. Fant J.S., Grant M.D., Knox S.M. et al. (2003) Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann. Surg. Oncol.*, 10(2): 126–130.
17. Filippakis G.M., Zografos G. (2007) Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J. Surg. Oncol.*, 5: 10.
18. Flynn L.W., Park J., Patil S.M. et al. (2008) Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.*, 206(4): 616–621.
19. Gentilini O., Cremonesi M., Toesca A. et al. (2010) Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 37(1): 78–83.
20. Gentilini O., Cremonesi M., Trifirò G. et al. (2004) Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann. Oncol.*, 15(9): 1348–51.
21. Gentilini O., Masullo M., Rotmensz N. et al. (2005) Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 31(3): 232–236.
22. Gill G., SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. (2009) Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann. Surg. Oncol.*, 16(2): 266–275.
23. Giuliano A.E., Hawes D., Ballman K.V. et al. (2011) Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA*, 306(4): 385–393.
24. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M. et al. (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.*, 220(3): 391–398.
25. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H. et al. (1960) Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer*, 13: 77–78.
26. Grabstald H. (1980) Controversies concerning lymph node dissection for cancer of the penis. *Urol. Clin. North Am.*, 7(3): 793–799.
27. Guenther J.M., Hansen N.M., DiFronzo L.A. et al. (2003) Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch. Surg.*, 138(1): 52–56.
28. Haigh P.I., Hansen N.M., Qi K. et al. (2000) Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 7(1): 21–27.
29. Heuts E.M., van der Ent F.W., Kengen R.A. et al. (2006) Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 32(3): 278–281.
30. Hunt K.K., Yi M., Mittendorf E.A. et al. (2009) Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann. Surg.*, 250(4): 558–566.

31. Hwang R.F., Gonzalez-Angulo A.M., Yi M. et al. (2007) Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer*, 110(4): 723–730.
32. Intra M., Trifirò G., Viale G. et al. (2005) Second breast biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann. Surg. Oncol.*, 12(11): 895–899.
33. Jakub J.W., Pendas S., Reintgen D.S. (2003) Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: facts and controversies. *Oncologist*, 8(1): 59–68.
34. Kamath V.J., Giuliano R., Dawway E.L. et al. (2001) Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch. Surg.*, 136(6): 688–692.
35. Khera S.Y., Kiluk J.V., Hasson D.M. et al. (2008) Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J.*, 14(3): 250–254.
36. Knauer M., Konstantiniuk P., Haid A. et al. (2006) Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy — a multi-institutional validation study. *J. Clin. Oncol.*, 24(21): 3374–80.
37. Koukouras D., Spyropoulos C., Zygomalas A. et al. (2012) Sentinel node biopsy in male breast carcinoma: is the «female» approach justified? *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 33(3): 255–256.
38. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. (2010) Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 11(10): 927–933.
39. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C. et al. (1993) Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol.*, 2(6): 335–339.
40. Land S.R., Kopec J.A., Julian T.B. et al. (2010) Patient-reported outcomes in sentinel-node negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Phase III Protocol B-32. *J. Clin. Oncol.*, 28(25): 3929–36.
41. Langer I., Marti W.R., Guller U. et al. (2005) Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann. Surg.*, 241(1): 152–158.
42. Levenback C., Burke T.W., Gershenson D.M. et al. (1994) Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet. Gynecol.*, 84(2): 163–167.
43. Luini A., Galimberti V., Gatti G. et al. (2005) The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res. Treat.*, 89(2): 159–163.
44. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. et al. (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23(30): 7703–20.
45. Mamounas E.P., Brown A., Anderson S. et al. (2005) Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol.*, 23(10): 2694–2702.
46. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 98(9): 599–609.
47. McMasters K.M., Tuttle T.M., Carlson D.J. et al. (2000) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J. Clin. Oncol.*, 18(13): 2560–66.
48. Miner T.J., Shriver C.D., Jaques D.P. et al. (1999) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am. Surg.*, 65(6): 493–498.
49. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.*, 127(4): 392–399.
50. Naik A.M., Fey J., Gemignani M. et al. (2004) The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann. Surg.*, 240(3): 462–468.
51. Ohtake E., Asaga T., Inaba M. (2005) Sentinel lymphoscintigraphy in patients with breast cancer undergoing excisional biopsy. *Ann. Nucl. Med.*, 19(8): 671–675.
52. Olson J.A. Jr., McCall L.M., Beitsch P. et al. (2008) Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials 20010 and 20011. *J. Clin. Oncol.*, 26(21): 3530–3535.

53. Pandit-Taskar N., Dauer L.T., Montgomery L. et al. (2006) Organ and fetal absorbed dose estimates from ^{99m}Tc -sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J. Nucl. Med.*, 47(7): 1202–08.
54. Port E.R., Fey J.V., Cody H.S. 3rd et al. (2001) Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer*, 91(2): 319–323.
55. Pruthi S., Haakenson C., Brost B.C. et al. (2011) Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy. *Am. J. Surg.*, 201(1): 70–75.
56. Raut C.P., Hunt K.K., Akins J.S. et al. (2005) Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer*, 104(4): 692–699.
57. Rusby J.E., Smith B.L., Dominguez F.J. et al. (2006) Sentinel lymph node biopsy in men with breast cancer: a report of 31 consecutive procedures and review of the literature. *Clin. Breast Cancer*, 7(5): 406–410.
58. Schein C.J., Hasson J. (1975) The sentinel lymph nodes of the abdomen. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 141(6): 922–923.
59. Scherer K., Studer W., Figueiredo V. et al. (2006) Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 96(3): 497–500.
60. Shah-Khan M., Boughey J.C. (2012) Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG 20011 trial. *Cancer Control.*, 19(4): 267–276.
61. Spanheimer P.M., Graham M.M., Sugg S.L. et al. (2009) Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann. Surg. Oncol.*, 16(5): 1143–47.
62. Straver M.E., Meijnen P., van Tienhoven G. et al. (2010) Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981–22023 AMAROS trial. *Ann. Surg. Oncol.*, 17(7): 1854–61.
63. Tafta L., Lannin D.R., Swanson M.S. et al. (2001) Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann. Surg.*, 233(1): 51–59.
64. Tafta L., Verbanac K.M., Lannin D.R. (2001) Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am. J. Surg.*, 182(4): 312–315.
65. Tousimis E., Van Zee K.J., Fey J.V. et al. (2003) The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J. Am. Coll. Surg.*, 197(4): 529–535.
66. Tsopelas C., Sutton R. (2002) Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J. Nucl. Med.*, 43(10): 1377–82.
67. van Deurzen C.H., de Boer M., Monnikhof E.M. et al. (2008) Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J. Natl. Cancer Inst.*, 100(22): 1574–80.

Биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла у больных раком грудной железы (обзор литературы)

И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, А.В. Поступаленко
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Резюме. Аксиллярная лимфодиссекция — стандартная процедура при оперативных вмешательствах по поводу рака грудной железы. Она может быть причиной таких осложнений, как лимфостаз, боль, сенсорные нарушения верхней конечности. Безопасной альтернативой может служить биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла (БСЛУ), с выполнением которой возможно максимально сберечь интактные ткани и улучшить контроль над онкологическим процессом. Эффективность БСЛУ доказана данными многих рандомизированных многоцентровых исследований. В основу успешной реализации концепции БСЛУ положен междисциплинарный подход — сотрудничество хирурга, радиолога и патогистолога.

Ключевые слова: рак грудной железы, аксиллярная лимфодиссекция, биопсия сигнального лимфатического узла.

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer (review)

I.B. Schepotin, O.S. Zotov, O.V. Postupalenko
National Medical Bohomolets University, Kyiv

Summary. Axillary lymph node dissection is a standard procedure in surgical treatment of breast cancer patients. It can cause such complications as lymphedema, pain and sensorimotor disturbances. It allows to save a maximum of intact tissue and to improve cancer control. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) — axillary lymph node dissection's safe alternative in treatment of breast cancer patients. Its efficiency has been already proven by numerous randomized multicenter studies. Interdisciplinary approach (collaboration of surgeon, radiologist and pathologist) underlies in successful realization of SLNB conception.

Key words: breast cancer, axillary lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy.